

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6368776号
(P6368776)

(45) 発行日 平成30年8月1日 (2018. 8. 1)

(24) 登録日 平成30年7月13日 (2018. 7. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/13 (2006. 01)

A 6 1 K 31/135 (2006. 01)

A 6 1 K 31/325 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4196 (2006. 01)

C O 7 D 403/14 C S P

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/325

A 6 1 K 31/4196

請求項の数 19 (全 34 頁) 最終頁に続く

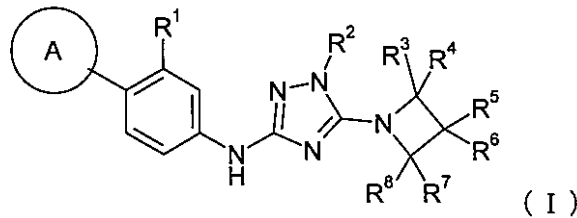
(21) 出願番号	特願2016-517273 (P2016-517273)	(73) 特許権者	515336021
(86) (22) 出願日	平成26年6月3日 (2014. 6. 3)		アクチュラム・ライフ・サイエンス・アク
(65) 公表番号	特表2016-520635 (P2016-520635A)		チエボラーグ
(43) 公表日	平成28年7月14日 (2016. 7. 14)		スウェーデン国 1 5 1 3 6 セーデルティエ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/061498		. フォルスカーガータン 2 0 ジー. ビオヴ
(87) 国際公開番号	W02014/195321		ァティオンパルク
(87) 国際公開日	平成26年12月11日 (2014. 12. 11)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成29年4月14日 (2017. 4. 14)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	1350683-7	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成25年6月4日 (2013. 6. 4)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(72) 発明者	エフゲニ・ベシドスキー
			スウェーデン国 エス-1 4 7 3 4 トゥム
			バ. エングスホークスヴェーゲン 7
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアゾール化合物およびガンマセクレターゼモジュレーターとしてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基としての式 (I)
【化 1】



10

[式中、

A は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 5 員または 6 員ヘテロアリアル環であり、こ
こで、該 5 員または 6 員ヘテロアリアル環は、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシおよび
ハロからなる群から選択される 1 つの置換基で場合により置換され；

R¹ は、水素、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキル、シアノまたはハロであり；

R² は、ヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される 1 つまたは
それ以上の置換基で場合により置換される C₁₋₆-アルキル、または

C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキル、ヘテロシクリル - C₁₋₃-アルキルまたは

20

フェニル - C_{1-3} - アルキル、ここで、任意の C_{3-7} - シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびフェニル環は、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される、であり；

R^3 、 R^5 および R^7 は、水素、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキルおよびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-7} - シクロアルキルおよびフェニルは、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

R^4 、 R^6 および R^8 は、それぞれ独立して水素、フルオロ、 C_{1-3} - アルキルおよびフルオロ - C_{1-3} - アルキルであるか；

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 、もしくは R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に、場合により酸素または窒素原子を含有し、かつフルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される 3 ~ 7 員飽和環を形成する]
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A がピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される 5 員または 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、該環は 1 つの C_{1-3} - アルキル置換基で場合により置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^2 が C_{1-6} - アルキルであり、それはヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される 1 つもしくはそれ以上の置換基で場合により置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^3 、 R^5 および R^7 が水素、 C_{1-3} - アルキルおよびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、 C_{1-3} - アルキルおよびフェニルは、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^4 、 R^6 および R^8 が、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} - アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 、または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に 4 ~ 6 員飽和環を形成し、それが C_{1-3} - アルキルおよびフルオロからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

A が 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イルであり、そして R^1 がメトキシである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

式 (I a)

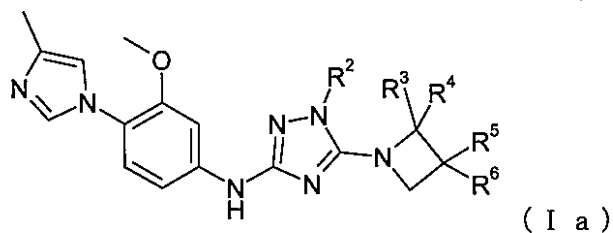
10

20

30

40

【化 2】



(式中、

10

R^2 は、 C_{1-4} -アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で場合により置換され；

R^3 および R^5 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} -アルキルまたはフェニルであり；

R^4 および R^6 は、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} -アルキルであるか；

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチルまたはシクロペンチル環を形成し、それらの環は、 C_{1-3} -アルキルおよびフルオロからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される)を有する、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^2 が C_{1-4} -アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で場合により置換され；

20

R^3 および R^5 がそれぞれ独立して水素またはフェニルであり；

R^4 および R^6 がそれぞれ独立して水素またはフルオロであるか；

または R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチルまたはシクロペンチル環を形成する、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^2 が C_{1-4} -アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で場合により置換され；

R^3 が水素であり、かつ R^5 がフェニルであるか、または R^3 がフェニルであり、かつ R^5 は水素であり；そして

R^4 および R^6 が、それぞれ独立して水素またはフルオロである、請求項8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 11】

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ 1 - (5 - (3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン；

40

・ N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン；

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；および

50

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

活性成分として、治療有効量の請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 4】

ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、遺伝性脳出血、認知障害に関連する障害、軽度認知障害 (M C I)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管起始の認知症、変性起始の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺および皮質基底核変性症からなる群から選択される A 関連の病理の処置および / または予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 5】

アルツハイマー病の処置および / または予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

(i) 請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、(i i) さらに治療薬、またはその薬学的に許容される塩、および (i i i) 薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

さらなる治療薬が、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬、認知増強薬、記憶増強薬、および非定型抗精神病薬からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 1 8】

(i) 請求項 8 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、(i i) ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、タクリン、メマンチン、オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピン、クロザピン、ジプラシドンおよびオランザピン / フルオキセチンからなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤、ならびに (i i i) 薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

治療に使用するための、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノトリアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。また、本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物の製造方法、ならびにさまざまな A 関連疾患の処置および / または予防のための薬剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (A D) を見分ける主な神経病理学的事象は、脳実質および脳血管のアミロイド - ペプチド (A) の沈着である。大量の遺伝的、生化学的および in vivo

50

データは、最終的にA Dに至る病理学的カスケードにおけるA の重要な役割を支持している。患者は、通常、人生の60代または70代で初期症状（一般に記憶喪失）を示す。この疾患は、認知症の進行およびA の沈着増加に伴って進行する。並行して、微小管関連タンパク質タウの過リン酸化形態がニューロン内で蓄積され、ニューロンの機能に過度の悪影響を及ぼす。A とタウ病理の時間関係に関する一般的な作業仮説は、この疾患のヒトおよび動物モデルでは、A 沈着がタウ凝集に先行すると記載している。これに関して、現在、集中的な研究下で、この病理学的機能を仲介するA の正確な分子的性質が問題であることは注目に値する。おそらく、より低級な状態のA オリゴマーから原線維のような超分子集合体A にまで及ぶ毒性種の連続スペクトルがある。

【0003】

A ペプチドは、ヒト組織中で偏在的に発現されたタンパク質であるI型タンパク質APPの不可欠なフラグメント（A アミロイド前駆体タンパク質）である。A は、血漿、脳脊髄液（CSF）の両方、ならびに培養細胞からの培地中に見いだすことができ、そしてAPPタンパク質分解の結果として生成される。A が生成されることになるAPPの主な切断には、いわゆる - および - 切断の2つがある。A のN末端を生成する - 切断は、膜内外アスパルチルプロテアーゼBACE1によって触媒される。A のC末端を生成し、その後、ペプチドを放出する - 切断は、 - セクレターゼと呼ばれるマルチサブユニットアスパルチルプロテアーゼによって作用する。BACE1および - セクレターゼは、いずれも異なる部位でAPPを処理し、異なる長さならびに異種のN末端およびC末端のA ペプチドを生じる。本明細書に記載された本発明は、A のすべてのN末端変異体を包含する。したがって、簡潔にするため、すべてのN末端変異体は、A の表示によって包含されることにする。

【0004】

- セクレターゼの活動により多くのA ペプチド、例えばA₃₇、A₃₈、A₃₉、A₄₀、A₄₂およびA₄₃の遊離が起こり、その中でもA₄₀が最も一般的である。これらのペプチドは異なる凝集傾向を示し、特にA₄₂はオリゴマーおよび繊維状沈着物を形成する傾向がある。興味深いことに、人類遺伝学では、アルツハイマーの病因の重要なメディエーターとしてA₄₂の重要な役割が強く支持されている。実際に、家族性アルツハイマー病を生じる150種を超える異なる変異は、産生されたA₄₂/A₄₀ペプチドの比率の増加をもたらすか、またはA の内因性の凝集挙動に影響を及ぼすかのいずれかである。この知識に基づいて、A₄₂はADの治療的介入の主要な標的となっている（非特許文献1）。しかし、 - セクレターゼは、重要な生理学的機能を有する多くのタンパク質のタンパク質分解を触媒するため、 - セクレターゼ活性のレベルでA₄₂を標的化することは、慎重に実施する必要がある。その多くの基質の中には、Notch受容体ファミリーがあり、そのシグナル伝達は、例えば胚形成中、および成人において多くの異なる細胞運命決定過程に不可欠である。このように、 - セクレターゼのレベルでA₄₂を低下させる戦略は、Notchシグナル伝達の維持と適合しなければならない。

【0005】

Notchシグナル伝達傷害による有毒な副作用を生じることなく、 - セクレターゼ干渉とA₄₂産生低下とを組み合わせることが可能であることは示唆されている。例えば、 - セクレターゼのアロステリック調節によりA₄₂産生の低下とNotchシグナル伝達の維持とが組み合わせられると仮定する報告がある（非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4）。さらに、 - セクレターゼおよびA₄₂産生を妨げる多くの化合物が、例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21および特許文献22に示唆されている。

【0006】

本発明は、A 40およびA 42産生を阻害し、A 37およびA 38レベルを高め、かつN o t c hシグナル伝達を維持する新規な化合物に関する。したがって、これらの化合物は、例えばアルツハイマー病（A D）の予防および／または処置に有用である。これらの化合物は、知られている化合物と比較して、改善された薬物動態および薬力学的プロファイル、例えば改善された選択性、経口投与後の改善された吸収、改善された初回通過およびより速い作用開始、ならびに低減された副作用を有し、例えばN o t c hシグナル伝達における障害がないか、または最小限であることが好ましい。血液脳関門の通過は、同様に改善されることが好ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0007】

【特許文献1】W O 2 0 0 5 / 0 5 4 1 9 3

【特許文献2】W O 2 0 0 5 / 0 1 3 9 8 5

【特許文献3】W O 2 0 0 4 / 0 7 3 7 0 5

【特許文献4】W O 2 0 0 7 / 1 3 5 9 6 9

【特許文献5】W O 2 0 0 7 / 1 3 9 1 4 9

【特許文献6】W O 2 0 0 5 / 1 1 5 9 9 0

【特許文献7】W O 2 0 0 8 / 0 9 7 5 3 8

【特許文献7】W O 2 0 0 8 / 0 9 9 2 1 0

【特許文献8】W O 2 0 0 8 / 1 0 0 4 1 2

20

【特許文献9】W O 2 0 0 7 / 1 2 5 3 6 4

【特許文献10】W O 2 0 0 9 / 0 2 0 5 8 0

【特許文献11】W O 2 0 0 9 / 0 8 7 1 2 7

【特許文献12】W O 2 0 0 9 / 1 0 3 6 5 2

【特許文献13】W O 2 0 1 0 / 0 5 3 4 3 8

【特許文献14】W O 2 0 1 0 / 1 3 2 0 1 5

【特許文献15】W O 2 0 1 0 / 0 8 3 1 4 1

【特許文献16】W O 2 0 1 0 / 0 5 2 1 9 9

【特許文献17】W O 2 0 1 1 / 0 0 6 9 0 3

【特許文献18】W O 2 0 1 1 / 0 1 4 5 3 5

30

【特許文献19】W O 2 0 1 1 / 0 9 2 2 7 2

【特許文献20】W O 2 0 1 1 / 0 8 6 0 9 8

【特許文献21】W O 2 0 1 1 / 0 8 6 0 9 9

【特許文献22】W O 2 0 1 2 / 0 0 9 3 0 9

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Behr D, Curr Top Med Chem 2008; 8(1):34-7

【非特許文献2】Weggen et al. Nature 414(6860), 212-216 (2003)

【非特許文献3】Kounnas et al. Neuron 67, 769-780 (2010)

【非特許文献4】Zettl et al. Trends Pharmacol. Sci. 31, 402-410 (2010)

40

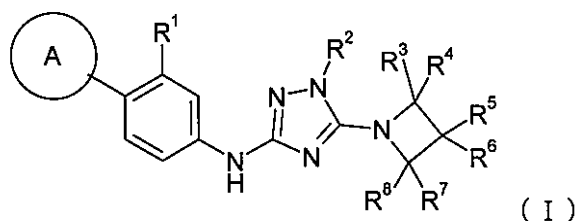
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、遊離塩基としての式（I）

【化 1】



[式中、

A は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 5 員または 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、5 員または 6 員ヘテロアリール環は、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシおよびハロからなる群から選択される 1 つの置換基で場合により置換され；

R^1 は、水素、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキル、シアノまたはハロであり；

R^2 は、 C_{1-6} -アルキル（ヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される）、 C_{3-7} -シクロアルキル - C_{1-3} -アルキル、ヘテロシクリル - C_{1-3} -アルキルまたはフェニル - C_{1-3} -アルキル（ここで、任意の C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびフェニル環は、フルオロおよび C_{1-3} -アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される）であり；

R^3 、 R^5 および R^7 は、水素、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルおよびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルおよびフェニルは、フルオロおよび C_{1-3} -アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

R^4 、 R^6 および R^8 は、水素、フルオロ、 C_{1-3} -アルキルおよびフルオロ - C_{1-3} -アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択されるか；

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 、もしくは R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に、場合により酸素または窒素原子を含有し、かつフルオロおよび C_{1-3} -アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される 3 ~ 7 員飽和環を形成する] の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 0 】

驚くべきことに、これらのアゼチジニル - 置換基、特にそれに結合された飽和シクロアルキル環または芳香環を有するアゼチジニル - 置換基が、優れた p I C 5 0 値を示すことが見いだされている。アゼチジニル基は、A 4 2 に対する選択性を改善し、そして A 4 2 / 4 0 ペプチドの比率を低減するために用いることができると考えられる。これらの化合物は、血液 - 脳通過の改善、したがって薬物動態および動的プロファイルの改善、例えばより速い作用開始および低減された副作用を有することが期待される。これは、 R^2 がより親水性のアルコール - 置換基である化合物について特にあてはまる。

【 0 0 1 1 】

本発明の一実施態様において、A 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、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される 5 員または 6 員ヘテロアリール環であり、ここで、環は 1 つの C_{1-3} -アルキル置換基で場合により置換される。

【 0 0 1 2 】

別の実施態様において、A は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリルおよびトリアゾリルからなる群から選択され、そして 1 つのメチル置換基で置換される。

【 0 0 1 3 】

さらに別の実施態様において、Aは、メチルで置換されたイミダゾリルである。さらに別の実施態様において、Aは、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イルである。

【0014】

一実施態様において、 R^1 は、水素、メトキシまたはシアノである。別の実施態様において、 R^1 は、メトキシである。

【0015】

一実施態様において、 R^2 は、 C_{1-6} - アルキルであり、それは、ヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される1つもしくはそれ以上の置換基で場合により置換される。

【0016】

別の実施態様において、 R^2 は、 C_{1-4} - アルキルであり、それは、ヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される1つの置換基で場合により置換される。

【0017】

別の実施態様において、 R^2 は、 C_{1-4} - アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で場合により置換される。さらに別の実施態様において、 R^2 は、メチルまたはヒドロキシブチルである。

【0018】

一実施態様において、 R^3 、 R^5 および R^7 は、水素、 C_{1-3} - アルキルおよびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択され、ここで、 C_{1-3} - アルキルおよびフェニルは、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される。

【0019】

別の実施態様において、 R^3 、 R^5 および R^7 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} - アルキルまたはフェニルであり、ここで、フェニルは、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される。

【0020】

別の実施態様において、 R^3 、 R^5 および R^7 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} - アルキルまたはフェニルである。

【0021】

一実施態様において、 R^4 、 R^6 および R^8 は、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} - アルキルである。

【0022】

一実施態様において、 R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 、または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に3 ~ 7員飽和環を形成し、それは、フルオロおよび C_{1-3} - アルキルからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される。

【0023】

別の実施態様において、 R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 、または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に4 ~ 6員飽和環を形成し、それは C_{1-3} - アルキルおよびフルオロからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される。

【0024】

さらに別の実施態様において、 R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 、または R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチルまたはシクロペンチル環を形成する。

【0025】

本発明の一実施態様において、Aは、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリルおよびトリアゾリルからなる群から選択され、そして1つのメチル置換基で置換され；

R^1 は、水素、メトキシまたはシアノであり；

10

20

30

40

50

R^2 は、 C_{1-4} -アルキルであり、それは、ヒドロキシ、ハロおよびシアノからなる群から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され；

R^3 、 R^5 および R^7 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} -アルキルまたはフェニルであり、ここで、フェニルは、フルオロおよび C_{1-3} -アルキルからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換され；

R^4 、 R^6 および R^8 は、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} -アルキルであるか；

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 、もしくは R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に4～6員飽和環を形成し、それは C_{1-3} -アルキルおよびフルオロからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される。

10

【0026】

本発明の別の実施態様において、Aは、1つのメチル置換基で置換された、イミダゾリル、チアゾリルからなる群から選択され；

R^1 は、水素またはメトキシであり；

R^2 は、 C_{1-4} -アルキルであり、それは、ヒドロキシルおよびハロからなる群から独立して選択される1つの置換基で場合により置換され；

R^3 、 R^5 および R^7 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} -アルキルまたはフェニルであり；

R^4 、 R^6 および R^8 は、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} -アルキルであるか；

20

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 、もしくは R^7 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に4～6員飽和環を形成する。

【0027】

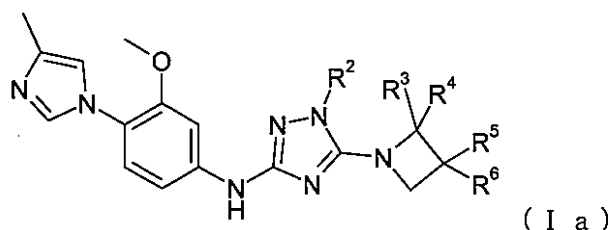
別の本発明の好ましい実施態様において、Aは4-メチル-1H-イミダゾール-1-イルであり、そして R^1 はメトキシである。

【0028】

さらなる実施態様において、本発明は、式(Ia)

【化2】

30



(式中、

R^2 は、 C_{1-4} -アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で置換され；

R^3 および R^5 は、それぞれ独立して水素、 C_{1-3} -アルキルまたはフェニルであり；

40

R^4 および R^6 は、それぞれ独立して水素、フルオロまたは C_{1-3} -アルキルであるか；

または R^3 および R^4 、もしくは R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチルまたはシクロペンチル環を形成し、それらの環は、 C_{1-3} -アルキルおよびフルオロからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される)の化合物に関する。

【0029】

別の実施態様において、本発明は、

R^2 が C_{1-4} -アルキルであり、それは1つのヒドロキシ置換基で置換され；

R^3 および R^4 、または R^5 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチルまたはシクロペンチル環を形成し、そして R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の他方は水素であ

50

る、式 (I a) の化合物に関する。

【 0 0 3 0 】

アルコール基のような、より親水性の基を付加することによって消化管での取込みを改善することができる。

【 0 0 3 1 】

さらに別の実施態様において、本発明は、

R^2 が C_{1-4} - アルキルであり、それは 1 つのヒドロキシ置換基で場合により置換され；

R^3 が水素であり、かつ R^5 がフェニルであるか、または R^3 がフェニルであり、かつ R^5 は水素であり；そして

R^4 および R^6 が、それぞれ独立して水素またはフルオロである、式 (I a) の化合物に
10

【 0 0 3 2 】

さらなる実施態様において、本発明は、

R^2 が C_{1-4} - アルキルであり、それは 1 つのヒドロキシ置換基で置換され；

R^3 が水素であり、かつ R^5 がフェニルであるか、または R^3 がフェニルであり、かつ R^5 が水素であり；そして

R^4 および R^6 が、それぞれ独立して水素またはフルオロである、式 (I a) の化合物に
20

【 0 0 3 3 】

別の実施態様では、本発明は、

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ 1 - (5 - (3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン；

・ N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン；
30

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、異性体 1；

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、異性体 2；
40

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール；および

・ 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

からなる群から選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

別の実施態様において、本発明は、治療に使用するための式 (I) の化合物 (式 (Ia) の化合物を含む)、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0035】

別の実施態様において、本発明は、A 関連の病理の処置および/または予防に使用するための式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0036】

一実施態様において、本発明は、ダウン症候群、 - アミロイド血管症、脳アミロイド血管症、遺伝性脳出血、認知障害に関連する障害、MCI (「軽度認知障害」)、アルツハイマー病、記憶喪失、アルツハイマー病に関連する注意欠陥症状、アルツハイマー病に関連する神経変性、混合型血管起始の認知症、変性起始の認知症、初老期認知症、老年認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性核上麻痺および皮質基底核変性症からなる群から選択される A 関連の病理の処置および/または予防に使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0037】

別の実施態様において、本発明は、アルツハイマー病の処置および/または予防に使用するための式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0038】

別の実施態様において、本発明は、A 関連の病理の処置および/または予防のための薬剤の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0039】

20

別の実施態様において、本発明は、哺乳動物における A 関連の病理を処置および/または予防する方法であって、上記哺乳動物に式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む方法に関する。

【0040】

別の実施態様において、本発明は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を、薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。一実施態様において、本発明は、治療に使用するための医薬組成物に関する。

【0041】

本明細書に定義された A 関連の病理の処置は、単独の治療として適用してもよいし、または、本発明の化合物に加えて、本明細書に参照された1つもしくはそれ以上の疾患状態を処置する際に重要な従来の治療との併用処置を含んでもよい。このような従来の治療には、以下の薬のカテゴリー：アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬、認知および/または記憶増強薬、または非定型抗精神病薬の1つまたはそれ以上を含んでもよい。認知増強薬、記憶増強薬およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬には、オネペジル (onpezil) (アリセプト (ARICEPT))、ガランタミン (レミニール (REMINYL) またはラザダイン (RAZADYNE))、リバスチグミン (エクセロン (EXELON))、タクリン (コグネックス (COGNEX)) およびメマンチン (ナメンダ (NAMENDA))、アクスラ (AXURA) またはエビクサ (EBIXA)) が含まれる。非定型抗精神病薬には、オランザピン (Olanzapine) (ジプレキサ (ZYPREXA) として市販されている)、アリピプラゾール (Aripiprazole) (アビリファイ (ABILIFY) として市販されている)、リスペリドン (Risperidone) (リスパダール (RISPERDAL) として市販されている)、クエチアピン (Quetiapine) (セロクエル (SEROQUEL) として市販されている)、クロザピン (Clozapine) (クロザリル (CLOZARIL) として市販されている)、ジプラシドン (Ziprasidone) (ジオドン (GEODON) として市販されている) およびオランザピン (Olanzapine) /フルオキセチン (Fluoxetine) (シンビアックス (SYMBYAX) として市販されている) が含まれる。

30

40

【0042】

このような併用処置は、処置の個々の成分を同時に、逐次的にまたは別々に投与することによって達成してもよい。このようなコンビネーションプロダクト (combination products) には、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いる。

【0043】

50

一実施態様において、本発明は、(i)式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、(ii)さらなる治療薬またはその薬学的に許容される塩、および(iii)薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0044】

別の実施態様において、本発明は、(i)式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、(ii)アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗炎症薬、認知増強薬、記憶増強薬、および非定型抗精神病薬からなる群から選択される少なくとも1つの薬ならびに(iii)薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0045】

別の実施態様において、本発明は、(i)式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、(ii)オネペジル(onepezil)(アリセプト(ARICEPT))、ガランタミン(レミニール(REMINYL)またはラザダイン(RAZADYNE))、リバスチグミン(エクセロン(EXELON))、タクリン(コグネックス(COGNEX))およびメマンチン(ナメンダ(NAMENDA))、アクスラ(AXURA)またはエビクサ(EBIXA))からなる群から選択される少なくとも1つの薬、またはオランザピン(Olanzapine)(ジプレキサ(ZYPREXA)として市販されている)、アリピプラゾール(Aripiprazole)(アビリファイ(ABILIFY)として市販されている)、リスペリドン(Risperidone)(リスパダール(RISPERDAL)として市販されている)、クエチアピン(Quetiapine)(セロクエル(SEROQUEL)として市販されている)、クロザピン(Clozapine)(クロザリル(CLOZARIL)として市販されている)、ジブラシドン(Ziprasidone)(ジオドン(GEODON)として市販されている)およびオランザピン(Olanzapine)/フルオキセチン(Fluoxetine)(シンビアックス(SYMBYAX)として市販されている)を含む非定型抗精神病薬、ならびに(iii)薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0046】

さらなる従来の化学療法または治療は、以下の薬のカテゴリーの1つまたはそれ以上を含んでもよい：

(i)抗うつ薬、例えばアゴメラチン、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピンドロキセチン、エルザゾナン、エスシタロプラム、フルボキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミプラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、ラメルテオン、レボキセチン、ロバルゾタン、サートラリン、シブトラミン、チオニソキセチン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミンおよびベンラファキシン。

(ii)非定型抗精神病薬、例えばクエチアピン。

(iii)抗精神病薬、例えばアミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンゾイソオシジル(benzisoxidil)、ピフェブルノクス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、デベンザピン(debenzapine)、ジバルプロエクス、ドロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリジン、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルラピン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフルオペラジン、トリメトジン、バルプロエート、バルプロ酸、ゾピクロン、ゾテピンおよびジブラシドン。

(iv)抗不安薬、例えばアルネスピロン、アザピロン、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、例えばアジナゾラム、アルプラゾラム、バレゼパム(balezepam)、ベンタゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロラゼパート、クロルジアゼポキシド、シプラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ホサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾレート、トレピパム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパムおよびゾラゼパム。

(v) 抗痙攣薬、例えばカルバマゼピン、クロナゼパム、エトサクシミド、フェルバメート、ホスフェニトイン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、オキスカルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、ルフィナミド、トピラメート、バルプロエート、ピガバトリンおよびゾニサミド。

(vi) アルツハイマー病治療薬、例えばドネペジル、メマンチン、リバスチグミン、ガラントミンおよびタクリン。

(vii) パーキンソン病治療薬、例えばデプレニール、L-ドーパ、リキップ (Requip)、ミラペックス (Mirapex)、MAOB 阻害薬、例えばセレギン (selegine) およびラサギリン、c o m P 阻害薬、例えばタスマー、A-2 阻害薬、ドーパミン再取り込み阻害薬、NMDA アンタゴニスト、ニコチン作動薬、ドーパミン作動薬およびニューロンの一酸化窒素合成酵素の阻害薬。

10

(viii) 片頭痛治療薬、例えばアルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルビタール、カベルゴリン、ジクロラルフェナゾン、ジヒドロエルゴタミン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ベルゴリド、ピゾチフェン、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタンおよびゾミトリプタン (zomitriptan)。

(ix) 脳卒中治療薬、例えばアブシキシマブ、アクチパーゼ、NXY-059、シチコリン、クロベネチン、デスモテプラゼ、レピノタン、クロピドグレル、エプチフィバチド、ミノサイクリンおよびトラキソプロジル。

(x) 尿失禁治療薬、例えばダラフェナシン (darafenacin)、フラボキサート、オキシブチニン、プロピベリン、ロバルゾタン、ソリフェナシンおよびトルテロジン。

20

(xi) 例えばリドカインおよびカブサイシンを含む神経障害性疼痛治療薬、ならびに抗痙攣薬、例えばガバペンチンおよびプレガバリン、ならびに抗うつ薬、例えばドロキセチン、ベンラファキシン、アミトリプチンおよびクロミプラミン (klomipramine)。

(xii) 侵害受容性疼痛治療薬、例えばパラセタモール；NSAID、例えばジクロフェナク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、イブプロフェン、ナブメトン、メロキシカムおよびピロキシカム；コキシブ、例えばセレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、ヴァルデコキシブおよびパレコキシブ；ならびにオピオイド、例えばモルヒネ、オキシコドン、ブプレノルフィンおよびトラマドール。

(xiii) 不眠症治療薬、例えばアゴメラチン、アロバルビタール、アロニミド、アモバルビタール、ベンゾクタミン、ブタバルビタール、カブリド、クロラル、クロベリドン、クロレタート、デスクラモール、エスクロルピノール、エトミデート、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、メクロカロン、メラトニン、メフォバルビタール、メタカロン、ミダフルル、ニソバマート、ペントバルビタール、フェノバルビタール、プロポフォール、ラメルテオン、ロレタミド、トリクロホス、セコバルビタール、ザレプロンおよびゾルピデム。

30

(xiv) 気分安定薬、例えばカルバマゼピン、ジバルプロエクス、ガバペンチン、ラモトリジン、リチウム、オランザピン、クエチアピン、バルプロエート、バルプロ酸およびベラパミル。

【0047】

40

このようなコンビネーションプロダクトは、本明細書に記載された投与量内の本発明の化合物ならびに承認された投与量範囲および/または刊行文献に記載された投与量内の他の薬学的に活性化化合物または化合物を用いる。

【0048】

定義

本明細書に記載された定義は、本明細書を通して用いた用語を明らかにすることを意図される。「本明細書において」という用語は、本明細書全体を意味する。

【0049】

本明細書に用いるとき、単独で、または接尾辞もしくは接頭辞として用いる C_{1-6} アルキルという用語は、1個から6個までの炭素原子を有する分枝状および直鎖脂肪族飽和炭

50

化水素基の両方を含むものとする。 C_{1-6} -アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。同様に、「 C_{1-3} -アルキル」という用語は、1個、2個または3個の炭素原子を有するアルキルを表す。

【0050】

本明細書に用いるとき、単独で、または接尾辞もしくは接頭辞として用いる「フルオロ- C_{1-3} -アルキル」という用語は、少なくとも1個のフルオロ置換基を有し、かつ1個から3個までの炭素原子を有する、分枝状および直鎖脂肪族飽和炭化水素基の両方を含むものとする。フルオロ- C_{1-3} -アルキルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチルおよび3-フルオロプロピルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0051】

本明細書に用いるとき、単独で、または接尾辞もしくは接頭辞として用いる「 C_{1-3} -アルコキシ」という用語は、酸素原子を通して分子の残りに結合された C_{1-3} -アルキル基のことをいう。 C_{1-3} -アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシおよびイソプロポキシが含まれる。

【0052】

本明細書に用いるとき、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードのことをいう。

20

【0053】

本明細書に用いるとき、「ヘテロアリール」という用語は、5個または6個の環員を有する単環式芳香族複素環のことをいい、ここで、少なくとも1個の環員は窒素である。例としては、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびチアジアゾリルが含まれる。

【0054】

本明細書に用いるとき、単独で、または接尾辞もしくは接頭辞として用いる「 C_{3-7} -シクロアルキル」という用語は、3個から7個までの炭素原子の環サイズを有する環式飽和アルキル基を表し、そしてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを含む。

30

【0055】

本明細書に用いるとき、「 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル」という用語は、 C_{1-3} -アルキル基を通して結合された C_{3-7} -シクロアルキル基のことをいう。 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルの例としては、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチルおよび2-シクロヘキシルエチルが含まれる。

【0056】

本明細書に用いるとき、「ヘテロシクリル」という用語は、3~7個の環原子を含有する飽和単環式環を表し、ここで、1個または2個の環原子は、窒素、硫黄および酸素から独立して選択され、そして残りの環原子は炭素である。硫黄原子は、存在する場合、酸化形態（すなわち、 $S=O$ または $O=S=O$ ）であってもよい。ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-チオピラン1-オキシドおよびテトラヒドロ-チオピラン1,1-ジオキシドが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

40

【0057】

本明細書に用いるとき、「ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル」という用語は、 C_{1-3} -アルキル基を通して結合されたヘテロシクリル基のことをいう。ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキルの例としては、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、ピペリジン-4-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、オキセタン-3-イルメチル、2-(4

50

- モルホリニル)メチルおよび2-(ピペラジン-1-イル)エチルが含まれる。

【0058】

本明細書に用いるとき、「フェニル-C₁₋₃-アルキル」という用語は、C₁₋₃-アルキル基を通して結合されたフェニル基のことをいう。フェニル-C₁₋₃-アルキルの例としては、フェニルメチル(ベンジル)、1-フェニルエチルおよび2-フェニルエチルが含まれる。

【0059】

R³およびR⁴、またはR⁵およびR⁶、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と共に、場合により酸素または窒素原子を含有する3~7員飽和環を形成するとき、この環は、C₃₋₇-シクロアルキル環であるか、または1つの酸素または窒素原子を含有するヘテロシクリル環である。

10

【0060】

本明細書に用いるとき、「場合による」または「場合により」という用語は、その後に記載された事象または状況が起こってもよいが、しかし起こる必要はなく、そしてその説明には、その事象または状況が起こる事例と、起こらない事例とが含まれることを意味する。

【0061】

本明細書に用いるとき、「薬学的に許容される」は、本明細書において、安全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当なベネフィット/リスク比に相応する、それらの化合物、物質、組成物および/または剤形のことをいうものとして用いる。

20

【0062】

本明細書に用いるとき、「保護基」という成句は、潜在的に反応性の官能基を望ましくない化学的変換から保護する一時的な置換基を意味する。このような保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、ならびに、それぞれアルデヒドおよびケトンのアセタールおよびケタールが含まれる。保護基化学の分野は、広く精査されている(例えばJarowicki, K.; Kocienski, P. Perkin Trans. 1, 2001, issue 18, p. 2109を参照のこと)。

【0063】

30

本明細書に用いるとき、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸性または塩基性塩を作ることによって改質された、開示された化合物の形態のことをいう。薬学的に許容される塩の例としては、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩；および同様のものが含まれるが、それらに限定されるわけではない。薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の、慣用の非毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。このような慣用の非毒性塩には、塩酸のような無機酸から誘導されたものが含まれる。

【0064】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって調製することができる；一般に、ジエチルエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が用いられる。

40

【0065】

本発明のさまざまな化合物は、特定の幾何学的または立体異性形態で存在してもよい。本発明は、本発明の範囲内に保護されるような、互変異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、およびその他の混合物を含むすべてのこのような化合物を考慮に入れている。アルキル基のような置換基にはさらなる不斉炭素原子が存在してもよい。すべてのこのような異性体は

50

、それらの混合物と同様に本発明に含まれるものとする。本明細書に記載された化合物は、非対称中心を有してもよい。非対称的に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離されてもよい。例えばラセミ形態の分割、光学活性な出発物質からの合成、または光学活性な試薬を用いる合成によって光学活性物質を製造する方法は、当分野においてよく知られている。必要に応じて、ラセミ体物質の分離は、当分野で知られている方法によって達成することができる。特定の立体化学または異性体形態が具体的に示されていなければ、すべてのキラル、ジアステレオマーおよびラセミ形態が対象となる。

【0066】

本明細書に用いるとき、「互変異性体」は、水素原子の移動から生じる平衡にある他の構造異性体を意味する。例えば、生成した化合物が、ケトンおよび不飽和アルコールの両方の性質を有する場合、ケト-エノール互換異性が起こる。

【0067】

本発明の化合物および薬学的に許容される塩は、さらにそれらの水和物および溶媒和物を含む。

【0068】

本明細書に記載された化合物および塩は、同位体標識化合物（または「放射性標識」）であってもよい。その場合、1つまたはそれ以上の原子が、自然界で典型的に見いだされる（すなわち、天然の）原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられる。組み込むことができる適した同位体の例としては、 ^2H （重水素に関しては「D」とも記される）、 ^3H （トリチウムに関しては「T」とも記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}I が含まれる。使用する放射性核種は、その放射性標識誘導体の具体的な用途に左右される。例えば、*in vitro*受容体標識化および競合アッセイでは、 ^3H または ^{14}C が組み込まれた化合物がしばしば有用である。放射性画像化用途では、 ^{11}C または ^{18}F がしばしば有用である。いくつかの実施態様において、放射性核種は ^3H である。いくつかの実施態様において、放射性核種は ^{14}C である。いくつかの実施態様において、放射性核種は ^{11}C である。そして、いくつかの実施態様において、放射性核種は ^{18}F である。

【0069】

本発明の化合物は、経口的に、非経口的に、頬側に、膣に、直腸に、吸入、ガス注入、舌下に、筋肉内に、皮下に、局所的に、鼻腔内に、腹腔内に、胸郭内に、静脈内に、硬膜外に、クモ膜下腔内に、脳室内に、そして関節への注射によって投与してもよい。

【0070】

最適投与量および投与頻度は、処置する特定の状態およびその重症度；特定の患者の年齢、性別、サイズおよび体重、食事および全身的な身体状態；患者が摂取してもよい他の薬剤；投与経路；製剤；ならびに医師および他の当業者に知られているさまざまな他の因子によって決まることになる。

【0071】

投与する化合物の量は、処置する患者で異なり、そして1日当たり約100 ng/kg体重から100 mg/kg体重まで変化することになる。例えば、当業者は、本開示および当分野の知識から投与量を容易に確認することができる。したがって、熟練技術者は、本発明の方法で投与される、組成物中の化合物および場合による添加剤、ビヒクルおよび/または担体の量を容易に決定することができる。

【0072】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するには、不活性な薬学的に許容される担体は、固体または液体のいずれかであることができる。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。

【0073】

固体担体は、1つまたはそれ以上の物質であることができ、それは希釈剤、矯味矯臭剤

10

20

30

40

50

、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用してもよい；それは封入材料であることもできる。

【 0 0 7 4 】

化合物の製造

本発明の化合物は、下記の方法によって遊離塩基またはその薬学的に許容される塩として製造することができる。このような方法の以下の説明を通して、必要に応じて、有機合成の当業者によって容易に理解されるやり方で、適した保護基が加えられ、その後、さまざまな反応物および中間体から除去されることになることが理解される。このような保護基を用いる慣用の手順および適した保護基の例は、例えばT.W. Greene, P.G.M Wutz, 第3版, Wiley-Interscience, New York, 1999によってProtective Groups in Organic Synthesisに記載されている。必要に応じて、置換基の導入のような反応過程のステップの順序を変えることができる。

10

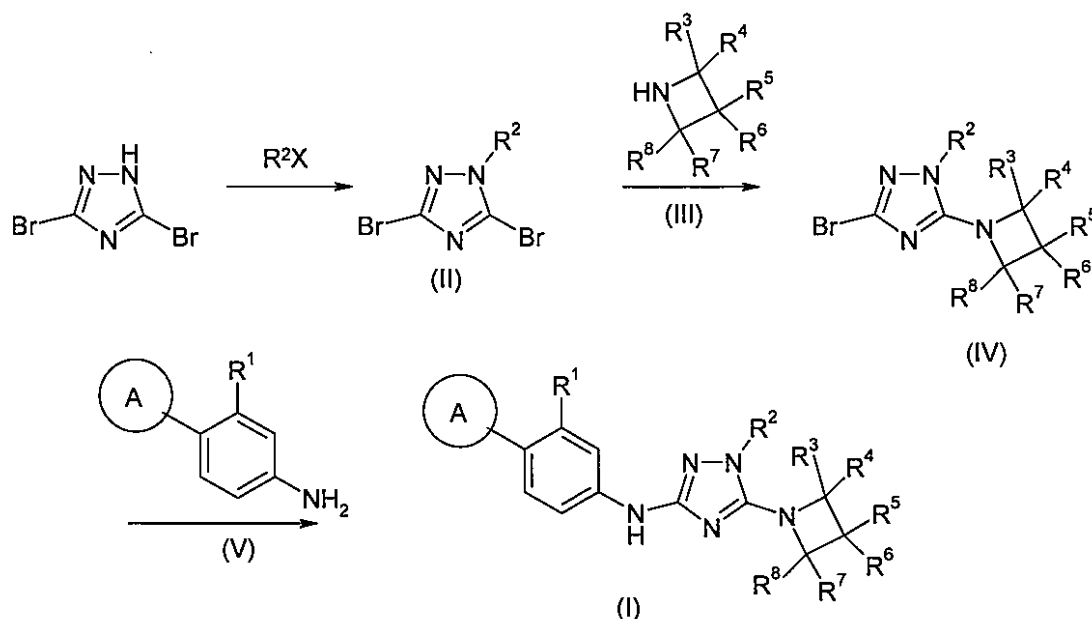
【 0 0 7 5 】

本発明の化合物は、スキーム 1 に従って合成することができる。

【 0 0 7 6 】

【 化 3 】

スキーム 1 式 (I) の化合物の合成



20

30

【 0 0 7 7 】

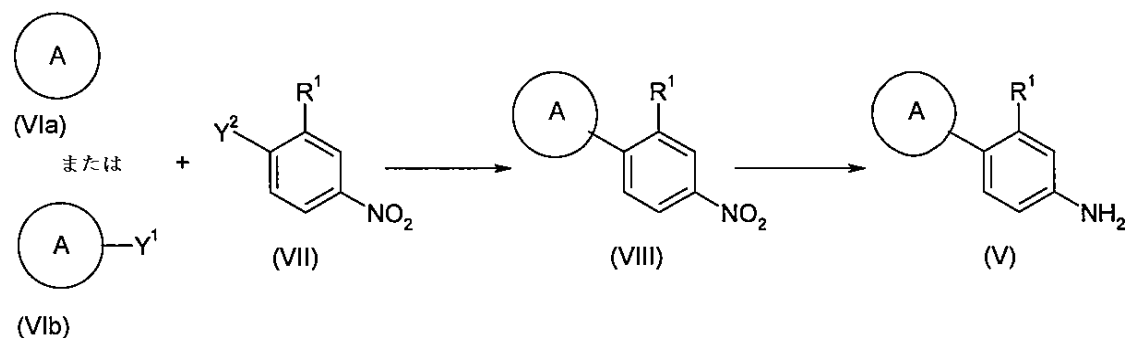
ジプロモトリアゾールを、式 R^2X (ここで、Xは脱離基、例えばクロロ、ブromo、ヨードまたはスルホニルオキシである) のアルキル化試薬と反応させて式 (II) の化合物を得る。反応は、DMFのような溶媒中、ナトリウムアルコキシドまたは水素化ナトリウムのような塩基の存在下、約 +20 ~ +80 の範囲の温度で実施する。化合物 (II) を式 (III) のアゼチジンでアミノ化して式 (IV) の化合物を得る。反応は、ジオキサンまたはDMAのような溶媒中、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下、そして約 +60 ~ +170 の範囲の温度で実施する。次いで、化合物 (IV) を、Buchwald-Hartwig条件下で式 (V) の化合物と反応させて式 (I) の化合物を得る。使用する試薬の例は、触媒として酢酸パラジウム (II)、リガンドとして9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン、塩基として炭酸セシウム、そして溶媒としてジオキサンおよびDMAまたはそれらの混合物である。上記反応は、約 25 ~ 160 の範囲の温度で実施することができる。

40

【 0 0 7 8 】

【化 4】

スキーム 2 式 (V) の中間化合物の合成



10

【 0 0 7 9 】

環 A が窒素原子を通してフェニル環に結合される場合、式 (V I a) のヘテロアール化合物を、式 (V I I) (式中、 Y^2 はフルオロ、クロロまたはブromoである) の化合物と反応させて式 (V I I I) の化合物を得る。反応は、アセトニトリル、DMSO または DMF のような溶媒中、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムのような塩基の存在下、約 20 から 150 の範囲の温度で実施する。別法として、例えばヨウ化 Cu (I) によって反応を触媒することができる。

【 0 0 8 0 】

20

環 A が炭素原子を通してフェニル環に結合される場合、式 (V I b) (式中、 Y^1 は、例えばトリアルキルスタナン、ボロン酸またはボロン酸エステルである) のヘテロアール化合物を、式 (V I I) (式中、 Y^2 は、塩素、臭素、ヨウ素またはトリフラートである) の化合物と反応させて式 (V I I I) の化合物を得る。この反応は、例えばパラジウム触媒、リガンドおよび塩基の存在下、スティルまたはスズキ条件下で実施する。

【 0 0 8 1 】

別法として、複素環式環 A はフェニル環上に形成することもできる。例えば、式 (V I I) (式中、 Y^2 は、 $-C(O)CH_2Br$ である) の化合物を、いくつかのステップで変換して適当に置換されたオキサゾール環を形成することができる。

【 0 0 8 2 】

30

標準条件、例えば木炭上のパラジウムによる接触水素化を用いて式 (V I I I) の化合物を式 (V) の化合物に変換することができる。

【 0 0 8 3 】

一般的な方法

NMR スペクトルは、適した配置のプローブを備えた 400 MHz または 500 MHz の核磁気共鳴分光計において記録した。特に明記しない限り、周囲温度でスペクトルを記録した。化学シフトは、TMS (0.00 ppm) からの低磁場および高磁場の ppm で記載する。以下の基準シグナル：TMS 0.00、または DMSO- d_6 2.50、CD₃OD 3.30、アセトン- d_6 2.04 または CDCl₃ 7.27 の残留溶媒シグナルを用いた (特に明記しない限り)。共鳴多重度は、一重線、二重線、三重線、四重線、多重線、ブロード (broad) および見かけ (apparent) について、それぞれ s、d、t、q、m、br および app と表した。

40

【 0 0 8 4 】

分取または分析高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) は、逆相 (RP) カラムで実施した。例えば移動相 A (MilliQ H₂O 中の 0.1% ギ酸または MilliQ H₂O 中の 0.1% NH₃ または MilliQ H₂O 中の 10 mM NH₄OAc および 5% CH₃CN) および B (CH₃OH または CH₃CN) を用いて直線勾配を適用した。質量分析計 (MS) 分析は、エレクトロスプレーイオン化 (ESI + / -)、大気圧光イオン化 (APPI + / -) および / または大気圧化学イオン化 (APCI + / -) を用いて陽および / または陰イオン方式で実施した。

50

【 0 0 8 5 】

ガスクロマトグラフィー (G C) は、質量分析計 (M S) または水素炎イオン化検出器 (F I D) を備えた G C で実施した。 M S イオン源は、電子衝撃 (E I) または化学イオン化 (C I 、反応体ガスメタン) であった。

【 0 0 8 6 】

超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) は、線状 (straight phase) カラムで実施した。移動相 A (C O ₂) および、例えば移動相 B (場合により D E A を含有する M e O H 、 E t O H または I P A) を用いて定組成の流れを適用した。

【 0 0 8 7 】

化合物は、CambridgeSoft MedChem ELN v2.1を用いて命名するか、または I U P A C の規則に従う。

10

【 0 0 8 8 】

略語

D C M	ジクロロメタン
D E A	ジエチルアミン
D M A	ジメチルアセトアミド
D M F	ジメチルホルムアミド
E t O A c	酢酸エチル
M e O H	メタノール
r t	室温
T M S	テトラメチルシラン
T _R	保持時間

20

【 0 0 8 9 】

実施例

本明細書に記載された化合物を、以下の実施例でさらに説明する。これらの実施例は例としてのみ記載したのであって、それらに限定されるものではない。

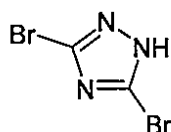
【 0 0 9 0 】

中間体 1

3, 5 - ジブロモ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

【 化 5 】

30



反応温度を 20 °C 以下に保持しながら、D C M (15 m L) 中の臭素 (6 . 1 m L 、 119 m m o l) の溶液および水 (20 m L) 中の水酸化ナトリウム (6 . 78 g 、 169 m m o l) の溶液を、0 °C で 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (3 . 9 g 、 56 m m o l) 、水 (50 m L) および D C M (15 m L) の攪拌混合物に同時に滴加した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。塩酸 (濃、2 . 0 m L 、 66 m m o l) を加えた。固形物を濾過によって単離し、水で洗浄し、そして真空中で乾燥して表題化合物を固形物 (8 . 3 g 、 65 %) として得た。

40

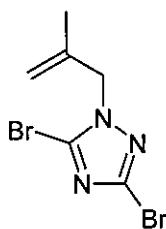
MS (ESI⁺) m/z 224 [M - H]⁺.

【 0 0 9 1 】

中間体 2

3, 5 - ジブロモ - 1 - (2 - メチルアリル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

【化 6】



DMF (13 mL) 中の 3,5 - ジブロモ - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (1.5 g、6.61 mmol) をナトリウム *tert* - ペントキシド (0.728 g、6.61 mmol) で処理し、そして混合物を窒素雰囲気下、室温で 10 分間撹拌した。3 - ブロモ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン (0.667 mL、6.61 mmol) を加え、そして混合物を 40 °C で 2 時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、そしてジイソプロピルエーテル (2 ×) で抽出した。有機相を水 (2 ×)、ブラインで洗浄し、そして乾燥した (硫酸ナトリウム)。溶媒を蒸発させて表題化合物を液体 (1.70 g、91%) として得た。
GCMS (CI) m/z 281 [M^+]. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.74 (d, 3 H) 4.69 (s, 2 H) 4.81 - 4.86 (m, 1 H) 5.05 (dd, 1 H).

10

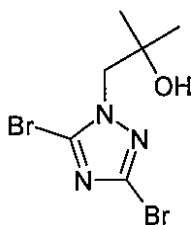
【0092】

中間体 3

1 - (3,5 - ジブロモ - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

20

【化 7】



水 (15 mL) 中の酢酸水銀 (1.827 g、5.73 mmol) の溶液に THF (15 mL) を加えた。反応フラスコをアルミナホイルで覆った。THF (15 mL) 中の 3,5 - ジブロモ - 1 - (2 - メチルアリル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (0.895 g、3.19 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム (1.20 g、31.9 mmol) を少しずつ加え、そして混合物を 1 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して表題化合物を液体 (0.91 g、96%) として得た。

MS (ESI⁺) m/z 300 [$M+H$]⁺. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.28 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H).

30

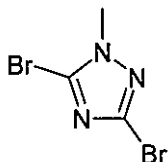
40

【0093】

中間体 4

3,5 - ジブロモ - 1 - メチル - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール

【化 8】



DMF (9 mL) 中の 3,5 - ジブロモ - 1H - 1,2,4 - トリアゾール (1.0 g、4.41 mmol) の溶液にナトリウム *tert* - ペントキシド (0.485 g、4.41 mmol) を加え、そして混合物を窒素雰囲気下、室温で 10 分間撹拌した。ヨードメタン (0.29 mL、4.63 mmol) を加え、そして混合物を 40 °C で 2 時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、そしてジイソプロピルエーテルで 2 回抽出した。有機相を水 (2 ×)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて表題化合物を固形物 (0.83 g、78%) として得た。

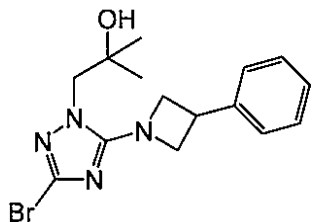
MS (CI) m/z 242 [M^+]. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 3.89 (s, 3 H).

【0094】

中間体 5

1 - (3 - ブロモ - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 9】



1 - (3,5 - ジブロモ - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1.0 g、3.39 mmol) および 3 - フェニルアゼチジン (0.90 g、6.77 mmol) を、ジオキサン (15 mL) および DMA (1.5 mL) の混合物に溶解した。N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.18 mL、6.77 mmol) を加え、そして反応混合物を 120 °C で一夜加熱した。溶媒を蒸発させ、そして DCM 中のメタノールの勾配で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して表題化合物を液体 (1150 mg、97%) として得た。

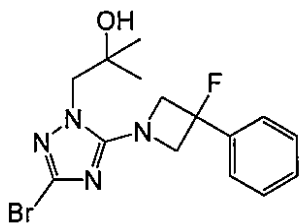
MS (ESI⁻) m/z 349 [$M-H$]⁻. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.28 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 4.00 (quin, 1 H), 4.26 (t, 2 H), 4.58 (t, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 4 H).

【0095】

中間体 6

1 - (3 - ブロモ - 5 - (3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 10】



10

20

30

40

50

1 - (3 , 5 - ジブromo - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1 2 1 m g 、 0 . 4 0 m m o l) および 3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン塩酸塩 (1 1 5 m g 、 0 . 6 1 m m o l) を、ジオキサン (2 m L) および DMA (0 . 1 m L) の混合物に溶解した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 1 4 m L 、 1 . 2 3 m m o l) を加え、そして反応混合物を 1 2 0 ° で 7 2 時間加熱した。揮発性物質を蒸発させ、そして D C M 中のメタノールの勾配で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して表題化合物を乾燥フィルム (1 1 0 m g 、 9 7 %) として得た。

MS (ESI⁺) m/z 369 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.27 (s, 6 H), 3.84 (s, 2 H), 4.54 (dd, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 5 H).

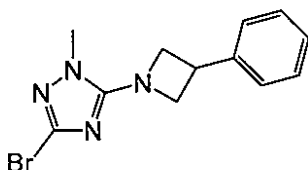
10

【 0 0 9 6 】

中間体 7

3 - ブromo - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

【 化 1 1 】



20

3 , 5 - ジブromo - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (1 2 8 m g 、 0 . 5 3 m m o l) および 3 - フェニルアゼチジン (1 2 7 m g 、 0 . 9 6 m m o l) をジオキサン (2 m L) 中で混合した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 3 2 m L 、 1 . 3 3 m m o l) を加えた。混合物を 1 2 0 ° で一夜撹拌した。溶媒を除去し、そして D C M 中のメタノールの勾配を用いるシリカカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して表題化合物を液体 (5 8 m g 、 3 7 %) として得た。

MS (ESI⁺) m/z 293 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 3.64 (s, 3 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 4.22 (t, 2 H) 4.55 (t, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 4 H).

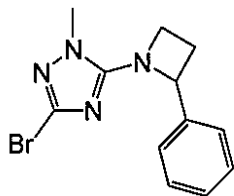
30

【 0 0 9 7 】

中間体 8

3 - ブromo - 1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

【 化 1 2 】



40

3 , 5 - ジブromo - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (2 0 0 m g 、 0 . 8 3 m m o l) および 2 - フェニルアゼチジン (1 7 7 m g 、 1 . 3 3 m m o l) を DMF (5 m L) に溶解した。炭酸カリウム (3 4 4 m g 、 2 . 4 9 m m o l) を加えた。混合物をマイクロ波反応器中 1 7 0 ° で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、そしてジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去して表題化合物を液体 (2 2 5 m g 、 9 2 %) として得た。

MS (ESI⁺) m/z 294 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.37 - 2.49 (m, 1 H) 2.

50

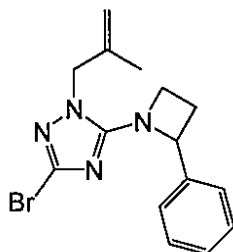
71 - 2.82 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 5.38 (t, 1 H) 7.28 - 7.48 (m, 6 H).

【 0 0 9 8 】

中間体 9

3 - ブロモ - 1 - (2 - メチルアリル) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

【 化 1 3 】



10

3, 5 - ジブロモ - 1 - (2 - メチルアリル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (5 0 0 m g 、 1 . 7 8 m m o l) および 2 - フェニルアゼチジン (3 7 9 m g 、 2 . 8 5 m m o l) を D M F (1 3 m L) に溶解した。炭酸カリウム (7 3 8 m g 、 5 . 3 4 m m o l) を加えた。混合物をマイクロ波反応器中 1 7 0 ° で 2 時間加熱した。混合物を水で希釈し、そしてジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して表題化合物を液体 (5 9 3 m g 、 1 0 0 %) として得た。MS (ESI⁺) m/z 333 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.56 (s, 3 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 2.63 - 2.70 (m, 1 H) 4.01 - 4.15 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 2 H) 4.55 (s, 1 H) 4.88 - 4.92 (m, 1 H) 5.36 (t, 1 H) 7.26 - 7.43 (m, 5 H).

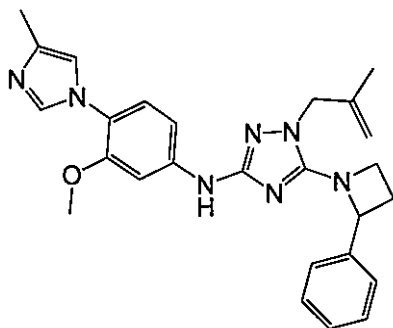
20

【 0 0 9 9 】

中間体 1 0

N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メチルアリル) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン

【 化 1 4 】



30

40

ジオキサン (1 0 m L) 中の 3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (0 . 3 6 2 g 、 1 . 7 8 m m o l) 、 3 - ブロモ - 1 - (2 - メチルアリル) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (0 . 5 9 3 g 、 1 . 7 8 m m o l) 、 9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0 . 2 0 6 g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 7 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 7 5 4 g 、 2 . 3 1 m m o l) を窒素雰囲気下のバイアル中に入れ、そしてバイアルを密封した。混合物を 1 2 0 ° で 3 . 5 時間加熱した。混合物を濾過し、そしてフィルターを D C M で洗浄した。濾液を濃縮し、そしてジクロロメタン中のメタノールの勾配を用いるシリカのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製した。溶媒を真空で除去して表題化合物を乾燥フィルム (3 4 0 m

50

g、42%)として得た。

MS (ESI⁺) m/z 456 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.62 (s, 3 H) 2.29 (d, 3 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.68 - 2.79 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 4.06 - 4.16 (m, 2 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 4.73 (s, 1 H) 4.91 - 4.96 (m, 1 H) 5.41 (t, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.74 (dd, 1 H) 6.82 (t, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.42 - 7.47 (m, 3 H) 7.59 (d, 1 H).

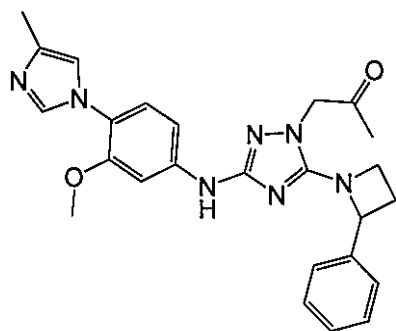
【0100】

中間体 11

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オン

10

【化15】



20

四酸化オスミウム (tert - ブタノール中 2.5 質量%、0.16 mL、0.010 mmol) を、アセトニトリル (16 mL) および水 (8 mL) 中の N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メチルアリル) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン (0.340 g、0.75 mmol)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.639 g、2.99 mmol) および 4 - メチルモルホリン N - オキシド (0.111 g、0.82 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で 16 時間撹拌した。沈殿を濾過によって除去し、そして酢酸エチルで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム (飽和、水性) およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして揮発性物質を蒸発させた。DCM 中のメタノールの勾配で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して表題化合物を固形物 (165 mg、48%) として得た。

30

MS (ESI⁺) m/z 458 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.88 (s, 3 H) 2.38 (br. s., 4 H) 2.69 - 2.78 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.00 - 4.08 (m, 1 H) 4.18 - 4.25 (m, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 5.25 - 5.32 (m, 1 H) 6.53 - 6.58 (m, 1 H) 6.87 (br. s., 2 H) 7.09 (d, 1 H) 7.36 (s, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 5 H).

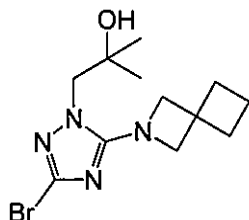
【0101】

40

中間体 12

1 - (3 - ブロモ - 5 - (2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 16】



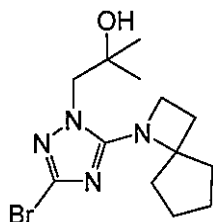
1 - (3 , 5 - ジブロモ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (121 mg、0.40 mmol) および 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン塩酸塩 (108 mg、0.81 mmol) をジオキサン (2 mL) および DMA (0.1 mL) 中で混合した。N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.282 mL、1.62 mmol) を加え、そして混合物を 120 で一夜加熱した。溶媒を蒸発させ、そして DCM 中のメタノールの勾配で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して表題化合物を乾燥フィルム (100 mg、78%) として得た。MS (ESI⁺) m/z 315 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.22 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 1.78 - 2.00 (m, 3 H), 2.22 (t, 2 H), 3.50 - 3.71 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.97 - 4.20 (m, 3 H).

【 0 1 0 2 】

中間体 13

1 - (3 - ブロモ - 5 - (1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 17】



N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.315 mL、1.81 mmol) をジオキサン (2 mL) および DMA (0.1 mL) 中の 1 - (3 , 5 - ジブロモ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (135 mg、0.45 mmol) および 1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン (100 mg、0.90 mmol) の溶液に加えた。混合物をマイクロ波反応器中 170 で 4 時間加熱した (混合物 1)。

【 0 1 0 3 】

並行して、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.088 mL、0.50 mmol) をジオキサン (1 mL) 中の 1 - (3 , 5 - ジブロモ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (60 mg、0.20 mmol) および 1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン (26.8 mg、0.24 mmol) の溶液に加えた。混合物を 120 で一夜撹拌した。1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン (27 mg、0.24 mmol) を加え、そして混合物をマイクロ波反応器中 140 で 22 時間加熱した (混合物 2)。

【 0 1 0 4 】

混合物 1 および混合物 2 を合わせた。揮発性物質を真空で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、そして溶液を水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。DCM 中のメタノールの勾配を用いるシリカカラムクロマトグラフ

イーによって残留物を精製して表題化合物を乾燥フィルム (1 0 6 m g 、 5 0 %) として得た。

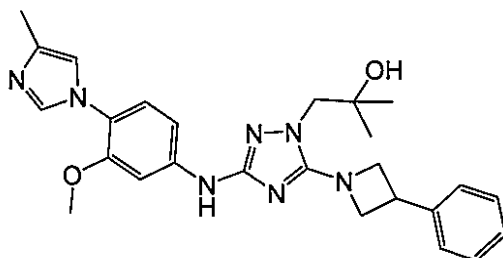
MS (ESI⁺) m/z 329 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.30 (s, 6 H) 1.83 - 1.91 (m, 4 H) 2.26 (t, 2 H) 2.30 (td, 2 H) 2.39 (t, 2 H) 3.46 - 3.49 (m, 2 H) 3.81 (s, 2 H).

【 0 1 0 5 】

実施例 1

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【 化 1 8 】



3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (0 . 6 6 5 g 、 3 . 2 7 m m o l) 、 1 - (3 - プロモ - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1 . 1 5 g 、 3 . 2 7 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (0 . 3 7 9 g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 酢酸パラジウム (0 . 1 1 0 g 、 0 . 4 9 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 . 3 9 g 、 4 . 2 6 m m o l) およびジオキサン (1 7 m L) を、窒素雰囲気下で密封されたバイアル中で混合した。混合物を 1 2 5 で 4 時間加熱した。酢酸パラジウム (5 0 m g) および 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (1 0 0 m g) を加え、そして混合物を 1 2 5 で 3 時間加熱した。珪藻土を通して混合物を濾過し、フィルタープラグをメタノールおよび D C M で洗浄した。溶媒を蒸発し、そして残留物を分取クロマトグラフィーによって精製して表題化合物を固形物 (4 0 0 m g 、 2 6 %) として得た。

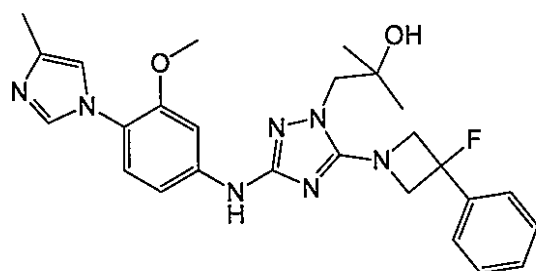
MS (ESI⁺) m/z 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.26 (s, 6 H) 2.30 (s, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.21 (t, 2 H) 4.47 (br. s., 1 H) 4.50 - 4.56 (m, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 6.76 (dd, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.31 (td, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 4 H) 7.42 (d, 1 H) 7.59 (s, 1 H).

【 0 1 0 6 】

実施例 2

1 - (5 - (3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【 化 1 9 】



10

30

40

50

3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (39 mg、0.19 mmol)、1 - (3 - ブロモ - 5 - (3 - フルオロ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (71 mg、0.19 mmol)、酢酸パラジウム (9 mg、0.04 mmol)、9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (17 mg、0.03 mmol) および炭酸セシウム (125 mg、0.38 mmol) をジオキサン (1 mL) および DMA (0.1 mL) 中で混合した。反応混合物を窒素雰囲気下 120 で一夜加熱した。珪藻土を通して混合物を濾過し、そしてフィルタープラグをメタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させ、そして残留物を分取クロマトグラフィーによって精製して表題化合物 (13 mg、14%) を得た。

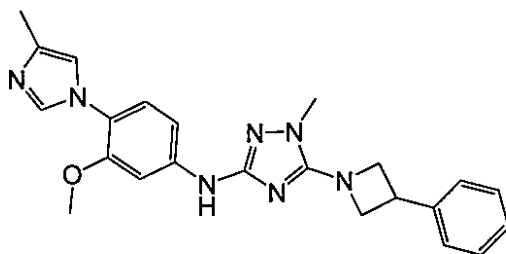
MS (ESI⁺) m/z 492 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.27 (s, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 4.37 (s, 1 H), 4.49 (dd, 9.30 Hz, 2 H), 4.59 - 4.68 (m, 2 H), 6.75 - 6.82 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.52 - 7.56 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H).

【 0 1 0 7 】

実施例 3

N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - アミン

【 化 2 0 】



3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (40 mg、0.19 mmol)、3 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (57 mg、0.19 mmol)、酢酸パラジウム (II) (7 mg、0.03 mmol)、9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (22 mg、0.04 mmol)、炭酸セシウム (82 mg、0.25 mmol) およびジオキサン (2 mL) を、窒素雰囲気下で密封されたバイアル中で混合した。反応混合物を 120 で 3.5 時間加熱した。混合物を濾過し、そしてフィルタープラグを DCM で洗浄した。溶媒を蒸発させ、そして DCM 中のメタノールの勾配で溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィー、続いて分取 HPLC によって残留物を精製して表題化合物を固形物 (39 mg、48%) として得た。

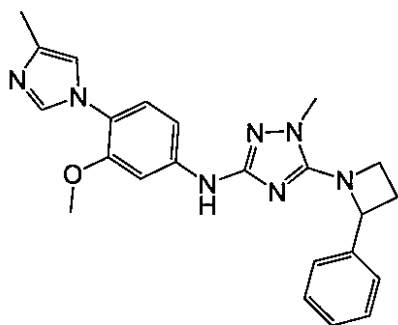
MS (ESI⁺) m/z 416 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.37 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.01 (s, 1 H) 4.21 (t, 2 H) 4.54 (t, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 2 H) 7.13 (d, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.39 (d, 4 H) 7.43 (s, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 1 H).

【 0 1 0 8 】

実施例 4

N - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - アミン

【化 2 1】



10

3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (1 5 6 mg、0 . 7 7 mmol)、3 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (2 2 5 mg、0 . 7 7 mmol)、酢酸パラジウム (II) (2 6 mg、0 . 1 2 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (8 9 mg、0 . 1 5 mmol)、炭酸セシウム (3 2 5 mg、1 . 0 0 mmol) およびジオキサン (5 mL) を、窒素雰囲気下で密封されたバイアル中で混合した。反応混合物を油浴中 1 2 0 °C で 3 . 5 時間加熱した。混合物を濾過し、そしてフィルターを D C M で洗浄した。溶媒を蒸発させ、そして D C M 中のメタノールの勾配を用いるカラムクロマトグラフィー、続いて分取 H P L C によって残留物を精製して表題化合物を固形物 (1 4 4 mg、4 5 %) として得た。

20

MS (ESI⁺) m/z 416 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.60 (s, 1 H) 7.47 (d, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 3 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.79 (dd, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 5.40 (t, 1 H) 4.14 - 4.20 (m, 1 H) 4.11 (q, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 2.71 - 2.80 (m, 1 H) 2.40 - 2.49 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H).

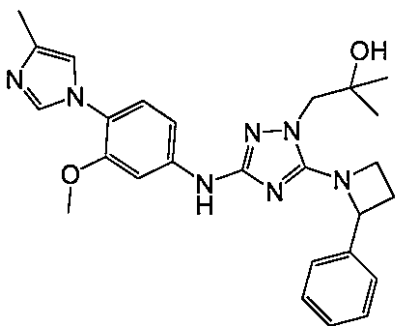
【 0 1 0 9 】

実施例 5

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

30

【化 2 2】



40

メチルマグネシウムブロミド (2 . 0 6 mL、2 . 8 9 mmol) を T H F (2 mL) 中の塩化リチウム (6 1 mg、1 . 4 4 mmol) の懸濁液に加え、そして混合物を窒素雰囲気下、0 °C で保持した。温度を 0 °C に保持しながら、T H F (1 mL) 中の 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オン (1 6 5 mg、0 . 3 6 mmol) の溶液を滴加した。反応物を室温で 1 6 時間撹拌した。混合物を 0 °C に冷却し、そして水、続いて D C M を加えた。塩化アンモニウム (水性、飽和) を加えて pH 7 に到達させ、そして相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物を分取 H P L C によって精製して

50

表題化合物を乾燥フィルム (8 5 m g、5 0 %) として得た。

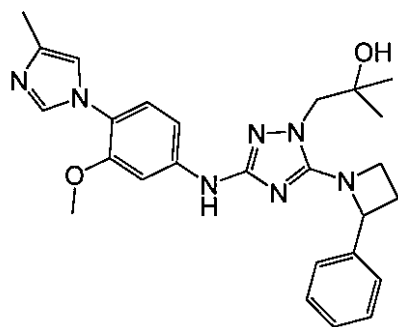
MS (ESI⁺) m/z 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.05 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.43 (dd, 1 H) 2.73 - 2.82 (m, 1 H) 3.62 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 4.45 (s, 1 H) 5.39 (t, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.70 (dd, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 3 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H) 7.67 (br. s., 1 H).

【 0 1 1 0 】

実施例 6

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、異性体 1

【 化 2 3 】



S F C キラルクロマトグラフィーによって、ラセミ体の 1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (実施例 5 ; 7 3 m g) を、そのエナンチオマーに分離した。最も早く溶出した画分から溶媒を除去して表題化合物を乾燥フィルム (2 6 m g、3 6 %) として得た。

MS (ESI⁺) m/z 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 (d, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.68 (d, 2 H) 4.04 - 4.13 (m, 1 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 5.41 (s, 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 9.21 (s, 1 H).

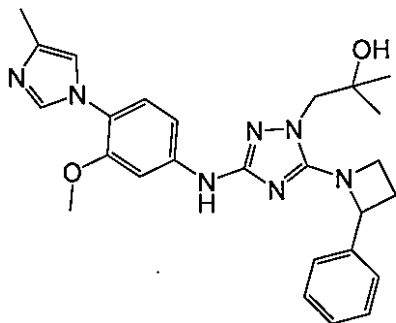
キラル S F C : カラム L u x C 2 ; 4 . 6 * 2 5 0 m m ; 5 μ m ; 移動相 4 0 % M e O H + 0 . 1 % D E A ; 6 0 % C O ₂ ; 流量 3 m L / 分 ; t R : 7 . 3 6 分

【 0 1 1 1 】

実施例 7

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、異性体 2

【化 2 4】



10

SFCキラルクロマトグラフィーによって、ラセミ体の1-(3-(3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-(2-フェニルプロパン-2-オール(実施例5; 73mg))を分離した。最も遅く溶出したエナンチオマーを含有する画分を集め、そして濃縮して表題化合物を乾燥フィルム(35mg、48%)として得た。

MS (ESI⁺) m/z 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 (d, 6 H) 2.11 (s, 3 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.68 (d, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 1 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 4.77 (s, 1 H) 5.41 (s, 1 H) 6.87 - 6.92 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 9.22 (s, 1 H).

20

キラルSFC: カラム Lux C2; 4.6 * 250 mm; 5 μm; 移動相 40% MeOH + 0.1% DEA; 60% CO₂; 流量 3 mL / 分; t_R: 10.12 分

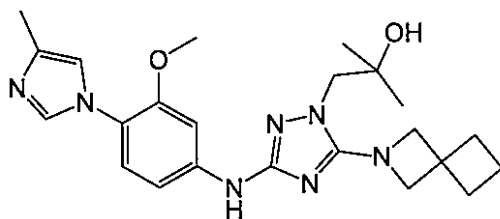
【0112】

実施例 8

1-(3-(3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化 2 5】

30



3-メトキシ-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(64mg、0.32mmol)、1-(3-プロモ-5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(100mg、0.32mmol)、酢酸パラジウム(14mg、0.06mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(28mg、0.05mmol)および炭酸セシウム(206mg、0.63mmol)を、窒素雰囲気下、ジオキサン(2mL)およびDMA(0.1mL)中で混合した。混合物を120℃で一晩加熱した。珪藻土を通して反応混合物を濾過し、そしてフィルタープラグをメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、そして残留物を分取クロマトグラフィーによって精製して表題化合物を固形物(27mg、20%)として得た。

40

MS (ESI⁺) m/z 438 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.23 (s, 6 H), 1.86 (quin, 2 H), 2.22 (t, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.09 (s, 4 H),

50

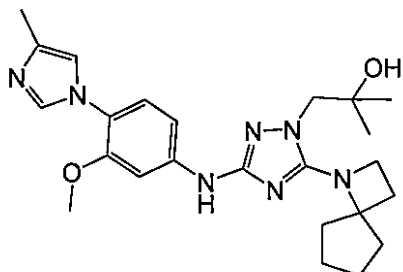
4.59 (br. s., 1 H), 6.73 (dd, 2.05 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.58 (s, 1 H).

【 0 1 1 3 】

実施例 9

1 - (3 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【 化 2 6 】



10

3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アニリン (6 2 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 、 1 - (3 - プロモ - 5 - (1 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 1 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (3 5 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (1 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 9 m g 、 0 . 3 9 m m o l) およびジオキサン (3 m L) を、窒素雰囲気下で密封されたバイアル中で混合した。混合物を 1 2 0 で 3 時間加熱した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物を分取 H P L C によって精製して表題化合物を乾燥フィルム (1 2 m g 、 9 %) として得た。

20

MS (ESI⁺) m/z 452 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.28 - 1.33 (m, 6 H) 1.86 (quin, 2 H) 2.22 - 2.34 (m, 6 H) 2.41 (t, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.75 (s, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 5.03 (t, 1 H) 5.44 (br. s., 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.79 (dd, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.55 (s, 1 H).

30

【 0 1 1 4 】

バイオアッセイ

以下の方法を用いて、A 形成における化合物の活性レベルを試験した：

【 0 1 1 5 】

H E K アッセイ

化合物を 1 0 0 % D M S O で希釈し、そして使用前に 2 0 で保存した。4 5 0 0 g / L グルコース、ピルビン酸 N a およびグルタマックス (GlutaMAX) 、 1 0 % ウシ胎児血清、1 0 0 U / m L ペニシリン - ストレプトマイシン (P E S T) 、 1 × 非必須アミノ酸 (N E A A) 、 1 0 μ M ヘベス (Hepes) 、 1 0 0 μ g / m L ゼオシン (Zeocine) で補充されたダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagles medium) (D M E M) を用いてスウェーデン変異 (A P P s w e) を有する A P P を安定に発現するヒト胎生腎 (H E K) 細胞系統を培養した。約 8 0 % 集密の細胞を P B S で洗浄し、P B S 中に希釈した 1 × トリプシン (Trypsin) / E D T A を用いて培養フラスコから分離し、細胞培地で再懸濁し、そして 3 8 4 - ウェルポリ - d - リジンコーティング細胞培養プレートにおいて細胞培地 2 5 μ L 中、約 1 0 0 0 0 ~ 1 5 0 0 0 細胞 / ウェルで培養した。場合により、凍結保存細胞 (9 0 % 細胞培地および 1 0 % D M S O 中、- 1 4 0 で凍結および保存した) を解凍し、洗浄し、そして上のように培養した。次に、細胞を 3 7 および 5 % C O ₂ で 1 5 ~ 2 4 時間インキュベートし、その後、細胞培地を交換した。調製された化合物プレートから × 2 0 0 希釈した、試験化合物を含有する新たな培地を細胞に加えた後

40

50

、37 および5%CO₂で4～6時間さらにインキュベートした。試験化合物をインキュベートした後、異なるA ペプチドに対して高められた特異的抗体と組み合わせて、メソスケールディスカバリーテクノロジー (Meso Scale Discovery Technology) の電気化学発光アッセイ技術を用いて、細胞培地に分泌された、A₄₂、A₄₀、A₃₉、A₃₈およびA₃₇を含むA ペプチドの量を分析した。細胞溶解物からのATP含量 (バイアライト (ViaLight)) を測定することによって化合物の潜在的細胞傷害効果を評価した。

【0116】

PCNアッセイ

化合物を100%DMSO中に希釈し、そして使用前に20℃で保存した。初代皮質神経細胞 (PCN) を16日マウス胚から単離し、そして10%ウシ胎児血清、10mMヘ pes (Hepes)、2mMのL - グルタミンおよび100U/mlペニシリン - ストレptomycinを含むハムF12培地 (Ham's F12 media) 中で培養した。細胞培地200μL中の150000～250000細胞/ウェルを、96ウェルポリ-D - リジンコーティングプレート上へ接種した。37℃、5%CO₂で5日間インキュベーション後、培地を、×100希釈した試験化合物を含有する新たな培地に交換した後、37℃および5%CO₂で16～20時間さらにインキュベートした。試験化合物のインキュベーション後、マウス アミロイド1～42の検出のため、インビトロゲン (Invitrogen) からの固相サンドイッチ酵素結合免疫吸着検査法 (ELISA) - キットを用いて、細胞培地に分泌されたA₄₂ペプチドの量を分析した。細胞溶解物からのATP含量 (バイアライト (ViaLight)) を測定することによって化合物の潜在的細胞傷害効果を評価した。

【0117】

結果

例示化合物の生物学的データを、下の表1に示す。

【0118】

10

20

【表 1】

表 1 本発明の実施例に関する H E K および P C N アッセイ
の p I C ₅₀ 値

実施例番号	pIC50 A β 42 HEK アッセイ	pIC50 A β 42 PCN アッセイ
1	7.4	7.8
2	7.3	7.5
3	7.4	7.1
4	7.6	7.6
5	7.6	7.5
6	7.6	7.2
7	7.8	7.7
8	7.3	7.2
9	7.5	7.5

10

20

【 0 1 1 9 】

総 I C ₅₀ A および A 42 / 40 の比率は、改善された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/473	(2006.01)	A 6 1 K	31/473
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/5513	(2006.01)	A 6 1 K	31/5513
A 6 1 K	31/554	(2006.01)	A 6 1 K	31/554
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28

(72)発明者 ウルリーカ・イングヴェ

スウェーデン国エス - 7 5 7 5 2 ウブサラ , ケラーベクスヴェーゲン 4 5

(72)発明者 キム・ポールセン

スウェーデン国エス - 1 4 1 4 2 フッディング , ロートネスヴェーゲン 8 8

(72)発明者 クリスティアン・リンデ

スウェーデン国エス - 1 2 0 6 4 ストックホルム , ハンマルビーアレ 1 2 7 , エルゲーホー 1 5 0 3

(72)発明者 グンナル・ノルドヴァル

スウェーデン国エス - 1 2 6 4 1 ヘーゲルステン , ケディエヴェーゲン 2 3

(72)発明者 イストバン・マッサリ

スウェーデン国エス - 1 5 1 5 6 セーデルテイエ , エステルヴィクスバックケン 1 0

(72)発明者 ヨーナス・マルムボリ

スウェーデン国エス - 1 4 6 3 0 トゥリンゲ , ニップレヴェーゲン 6

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 1 8 0 8 2 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 1 7 2 4 7 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 5 3 5 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 6 5 8 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)