

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6345651号
(P6345651)

(45) 発行日 平成30年6月20日 (2018. 6. 20)

(24) 登録日 平成30年6月1日 (2018. 6. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/26 (2006. 01)
C O 7 D 401/12 (2006. 01)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)
C O 7 D 487/04 (2006. 01)
C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 215/26 C S P
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 471/04 1 O 6 C
 C O 7 D 471/04 1 O 6 H
 C O 7 D 471/04 1 1 4 A

請求項の数 44 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-511676 (P2015-511676)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月9日 (2013. 5. 9)
 (65) 公表番号 特表2015-516432 (P2015-516432A)
 (43) 公表日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/040238
 (87) 国際公開番号 W02013/169964
 (87) 国際公開日 平成25年11月14日 (2013. 11. 14)
 審査請求日 平成28年5月2日 (2016. 5. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/644, 947
 (32) 優先日 平成24年5月9日 (2012. 5. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500114922
 サノビオン ファーマシューティカルズ
 インク
 Sunovion Pharmaceuticals Inc.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 1752、マールバロ、ウォーターフォー
 ド ドライブ 84 番地
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 フィリップ ジー. ジョーンズ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 1923 ダンバース シルバン ストリ
 ート 86

最終頁に続く

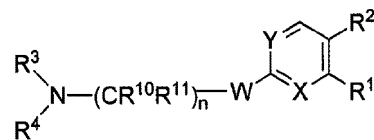
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール化合物及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体:

【化 1】



(I),

(式中、

nは、2、3、又は4であり；

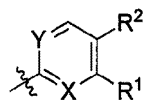
Wは、O、NR⁵、又はCH₂であり；

Xは、Nであり；

Yは、N又はCHであり；

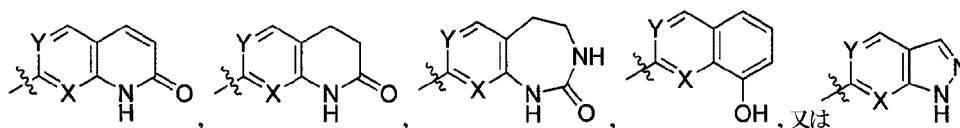
各々のR¹⁰及び各々のR¹¹は、独立に、H、F、OH、又は(C₁-C₄)アルキルであり；

【化 2】



は、

【化 3】



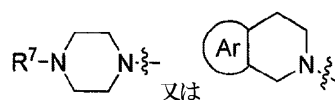
10

であり、

R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル Q を形成し、

Q は、

【化 4】



であり、

20

R^5 は、H 又は (C_1-C_3) アルキルであり、

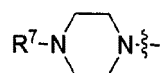
R^7 は、1～3個の置換基で各々任意に置換された、5～10員アリアル又はヘテロアリアルであり、かつ

環 Ar は、1～3個の置換基で各々任意に置換された、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環であり、

但し：

Q が

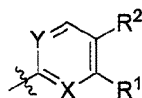
【化 5】



30

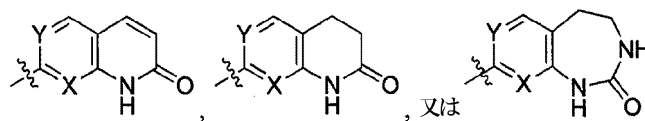
である場合、

【化 6】



は、

【化 7】



40

ではない)。

【請求項 2】

n が 4 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

W が 0 である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

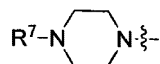
R^{10} 及び R^{11} が H である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物。

50

【請求項5】

Qが、

【化8】



である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

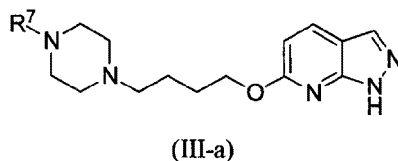
【請求項6】

R⁷が、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、10
 ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、又はナフチルである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

式(III-a)を有する、請求項1記載の化合物:

【化9】



。

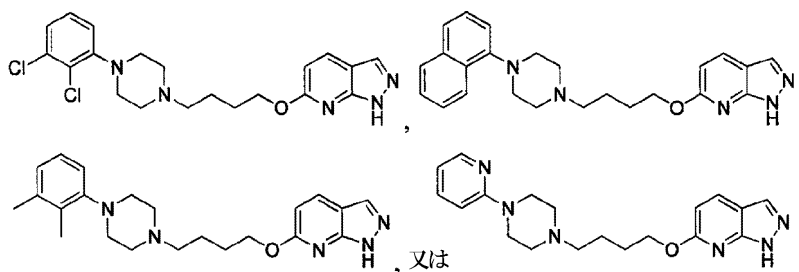
【請求項8】

R⁷が、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、
 ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、又はナフチルである、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

下記のものである、請求項7記載の化合物:

【化10】

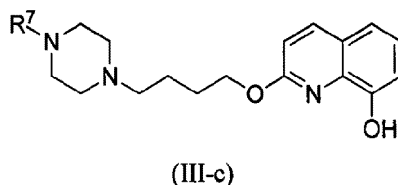


。

【請求項10】

式(III-c)を有する、請求項1記載の化合物:

【化11】



。

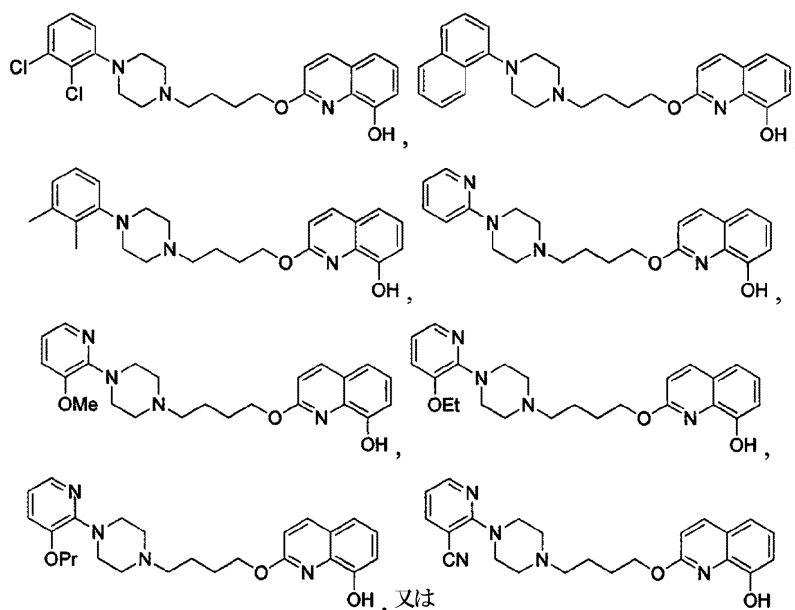
【請求項 1 1】

R⁷が、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、又はナフチルである、請求項10記載の化合物。

【請求項 1 2】

下記のものである、請求項10記載の化合物：

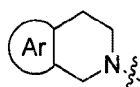
【化 1 2】



【請求項 1 3】

Qが、

【化 1 3】



である、請求項1~4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 4】

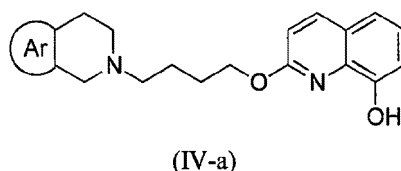
環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である、請求項13記載の化合物。

40

【請求項 1 5】

式(IV-a)を有する、請求項1記載の化合物：

【化 1 4】



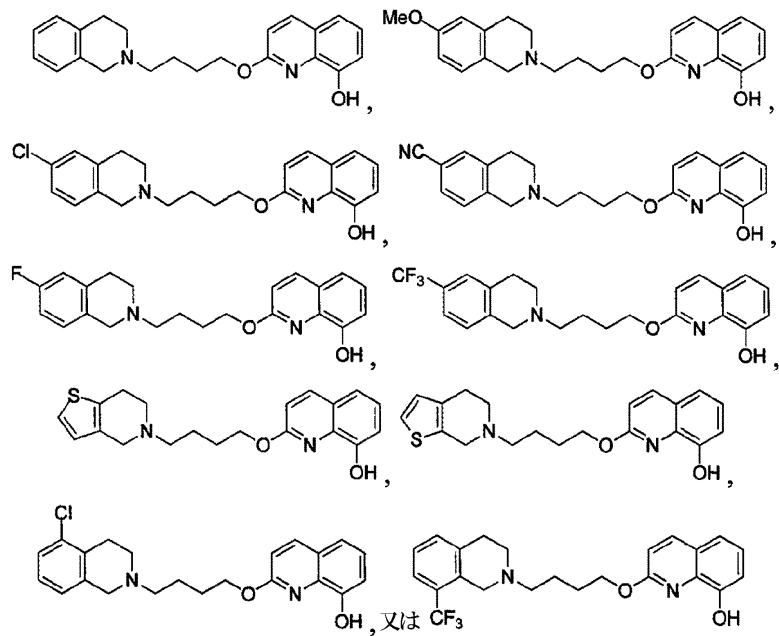
【請求項 16】

環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ又はチエノ環である、請求項15記載の化合物。

【請求項 17】

下記のものである、請求項15記載の化合物:

【化 15】



10

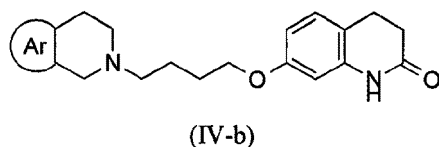
20

。

【請求項 18】

式(IV-b)を有する、化合物:

【化 16】



30

(式中、環Arは、1~3個の置換基で各々任意に置換された、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環である)。

【請求項 19】

環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である、請求項18記載の化合物

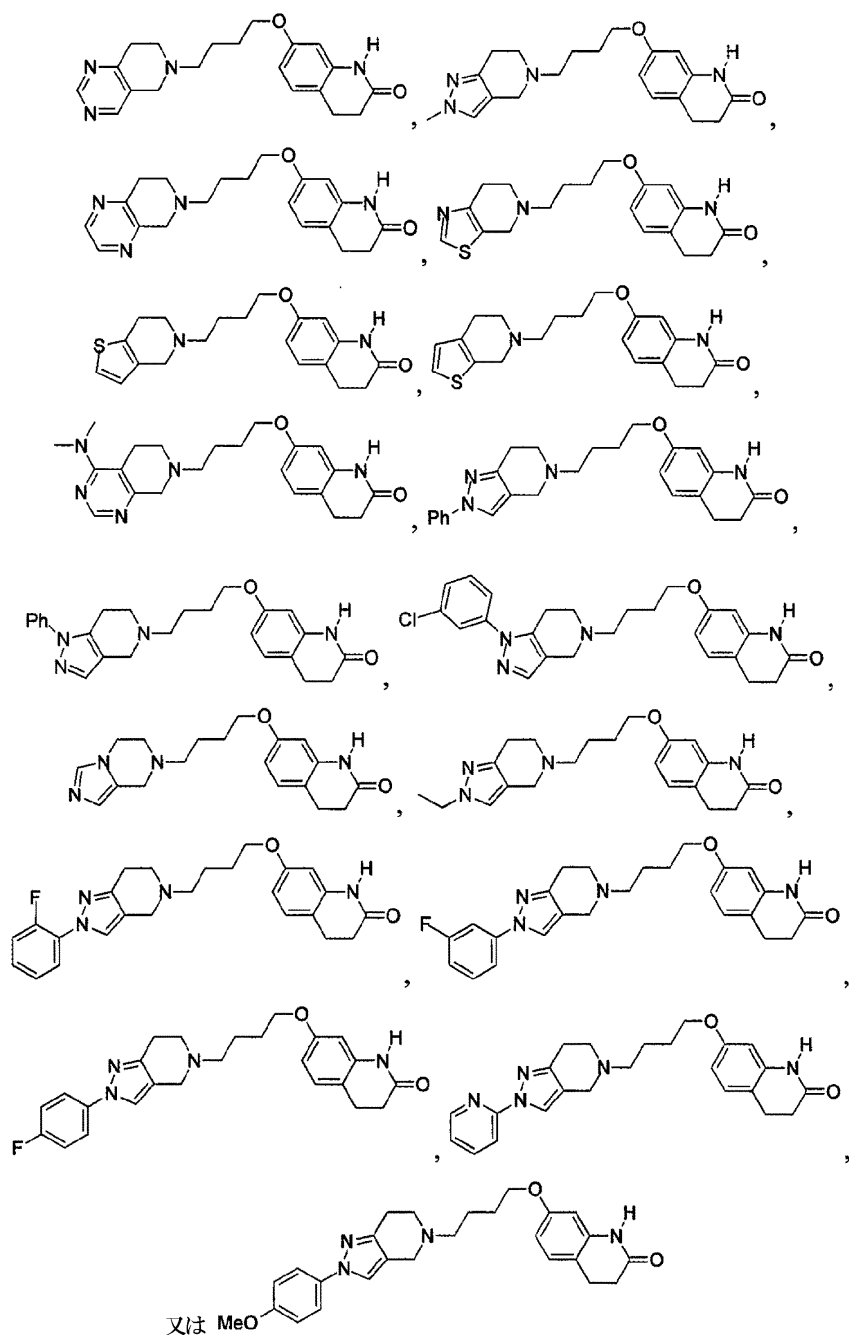
40

。

【請求項 20】

下記のものである、請求項18記載の化合物:

【化 1 7】



10

20

30

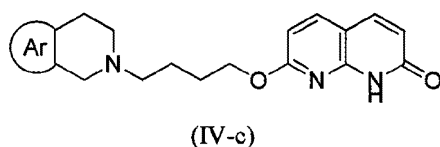
。

【請求項 2 1】

式 (IV-c) を有する、請求項 1 記載の化合物：

40

【化 1 8】



(IV-c)

。

【請求項 2 2】

環 Ar が、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1 以上のフルオロで任意に置換された (C₁-C₃) アルキル、1 以上のフルオロで任意に置換された (C₁-C₃

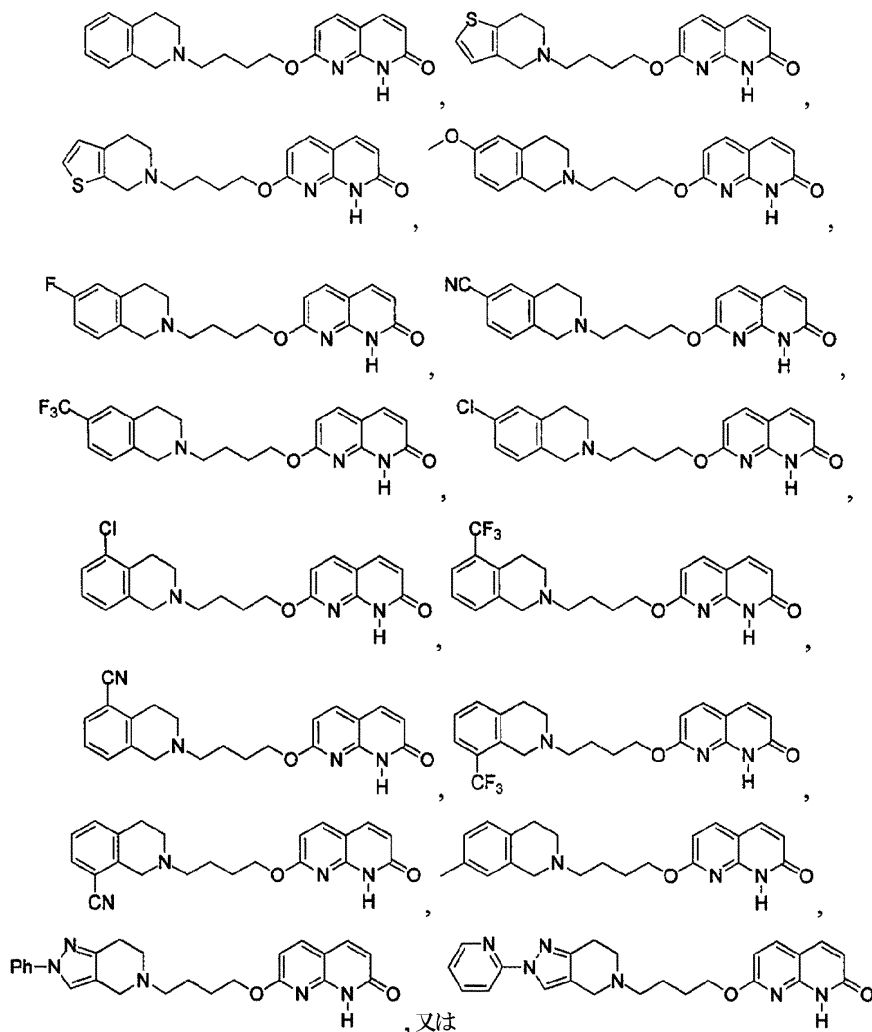
50

)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 3】

下記のものである、請求項21記載の化合物:

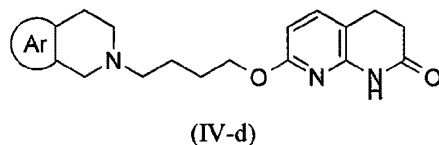
【化 1 9】



【請求項 2 4】

式 (IV-d) を有する、請求項1記載の化合物:

【化 2 0】



【請求項 2 5】

環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミ

10

20

30

40

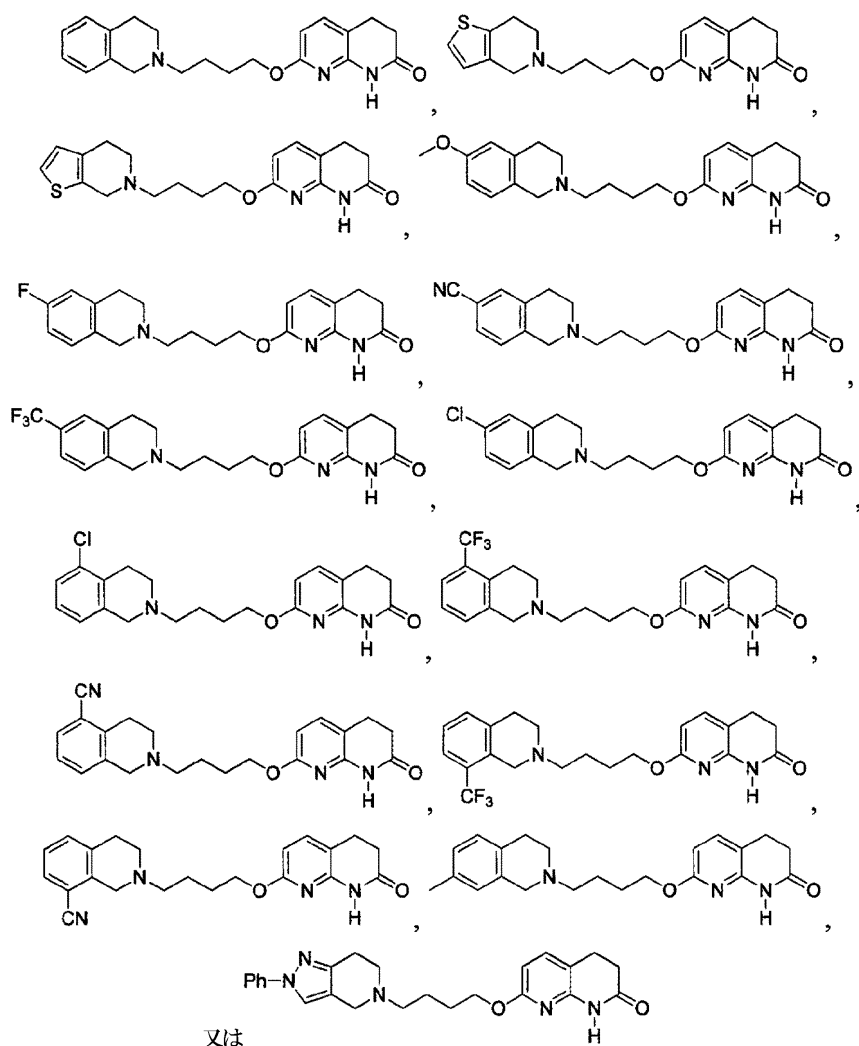
50

ド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

下記のものである、請求項24記載の化合物：

【化21】

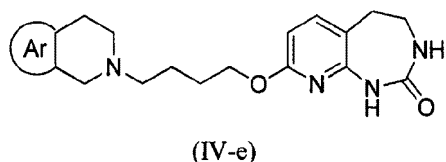


。

【請求項27】

式(IV-e)を有する、請求項1記載の化合物：

【化22】



。

【請求項28】

環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である、請求項27記載の化合物。

10

20

30

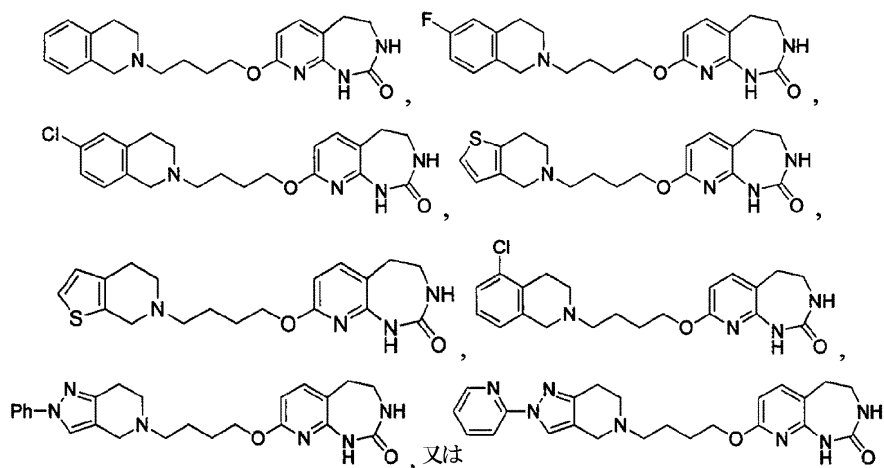
40

50

【請求項 29】

下記のものである、請求項27記載の化合物：

【化 2 3】



。

【請求項 30】

WがOであり；

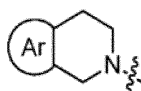
nが4であり；かつ

R¹⁰及びR¹¹の各々がHである、請求項1記載の化合物。

【請求項 31】

Qが、

【化 2 4】



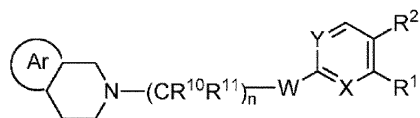
であり；かつ

環Arが、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環である、請求項30記載の化合物。

【請求項 32】

式(II-b)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体：

【化 2 5】



(II-b),

(式中、

nは、2、3、又は4であり；

Wは、O、NR⁵、又はCH₂であり；

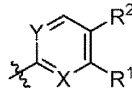
10

20

30

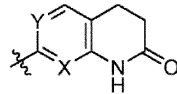
40

【化 2 6】



は、

【化 2 7】



10

であり；

Xは、N又はCHであり；

Yは、N又はCHであり；

各々のR¹⁰及び各々のR¹¹は、独立に、H、F、OH、又は(C₁-C₄)アルキルであり；R⁵は、H又は(C₁-C₃)アルキルであり；かつ

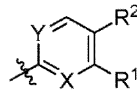
環Arは、1～3個の置換基で各々任意に置換された、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環であり；

但し：

Arが、任意に置換されたベンゾ環である場合、

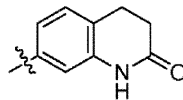
【化 2 8】

20



は、

【化 2 9】



ではない)。

30

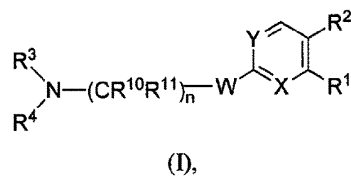
【請求項 3 3】

XがCHである、請求項32記載の化合物。

【請求項 3 4】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体：

【化 3 0】



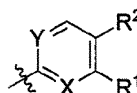
40

(式中、

nは、2、3、又は4であり；

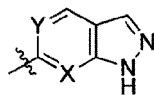
Wは、O、NR⁵、又はCH₂であり；

【化 3 1】



は、

【化 3 2】



であり；

Xは、Nであり；

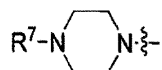
Yは、N又はCHであり；

各々の R^{10} 及び各々の R^{11} は、独立に、H、F、OH、又は (C_1-C_4) アルキルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリルQを形成し； 10

Qは、

【化 3 3】



であり；

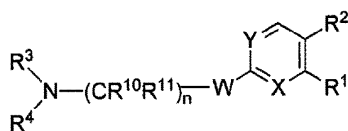
R^5 は、H又は (C_1-C_3) アルキルであり；かつ

R^7 は、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された (C_1-C_3) アルキル、及び1以上のフルオロで置換された (C_1-C_3) アルコキシルから選択される1個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、又はナフチルである)。 20

【請求項 3 5】

式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体：

【化 3 4】



(I),

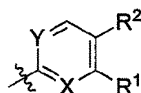
30

(式中、

nは、2、3、又は4であり；

Wは、O、 NR^5 、又は CH_2 であり；

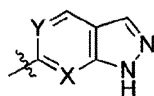
【化 3 5】



は、

【化 3 6】

40



であり；

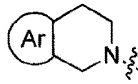
Xは、N又はCHであり；

Yは、N又はCHであり；

各々の R^{10} 及び各々の R^{11} は、独立に、H、F、OH、又は (C_1-C_4) アルキルであり；

R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリルQを形成し； 50

Qは、
【化 3 7】



であり；

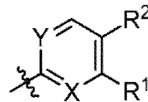
R⁵は、H又は(C₁-C₃)アルキルであり；かつ

環Arは、1～3個の置換基で各々任意に置換された、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環であり；

但し：

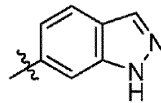
Arが、任意に置換されたベンゾ環である場合、

【化 3 8】



は、

【化 3 9】



ではない)。

【請求項 3 6】

請求項1～35のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 7】

1種以上の追加の活性剤をさらに含む、請求項36記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

CNS障害又は神経学的障害を治療、予防、又は管理するための医薬組成物であって、請求項1～35のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記障害が、パーキンソン病、運動障害、運動失調症、筋失調症、本態性振戦、ハンチントン病、多系統萎縮症、ミオクロヌス、進行性核上まひ、レット症候群、続発性パーキンソニズム、痙直、遅発性ジスキネジア、ウィルソン病、ジスキネジア、又はレストレスレッグ症候群である、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記障害が、統合失調症、精神病、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、精神病の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、又はNOS精神病である、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記障害が、情動障害；鬱病；軽度、中等度、もしくは重度型の大鬱病エピソード；躁病性もしくは混合性気分エピソード；軽躁病性気分エピソード；非定型の特徴を伴う鬱病エピソード；メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード；緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード；

10

20

30

40

50

分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;単極性鬱病;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;精神病性障害に併発する大鬱病性障害;双極性障害;双極I型障害;双極II型障害;気分循環性障害;季節性情動障害;注意欠陥障害;又は注意欠陥多動性障害である、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記障害が、中毒又は物質乱用もしくは依存である、請求項38記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記障害が、心的外傷後ストレス障害、行動障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、認知症、気分障害、不安症、強迫性障害、目眩、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、線維筋痛、片頭痛、認知障害、認知機能障害、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥、多発性硬化症、睡眠障害、摂食障害、又は自閉症である、請求項38記載の医薬組成物。

10

【請求項44】

第二の活性剤をさらに含む、請求項38～43のいずれか一項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(I.分野)

本明細書に提供されるのは、中枢神経系(CNS)障害又は神経学的障害などの様々な障害又は疾患を治療するのに有用なヘテロアリアル化合物である。また本明細書に提供されるのは、該化合物を含む組成物及びその使用方法である。

20

【背景技術】

【0002】

(II.背景)

基底核は、大脳皮質を、行動を生起させる脳システムに接続している。線条体は、新皮質のグルタミン酸作動性ニューロンからの感覚入力を受容する。線条体のニューロンの95%超は、いくつかの精神運動機能に關与するGABA作動性中型有棘ニューロンである。これらのニューロンの活性は、ドーパミンによって調節される。ドーパミンは、Gタンパク質共役受容体(例えば、D1、D2、D3、D4、及びD5受容体)を介して細胞活性に対するその機能を発揮し、異常なドーパミンシグナル伝達は、いくつかの疾患、例えば、統合失調症、精神病、パーキンソン病、運動障害、及び他のニューロン障害、例えば、注意欠陥多動性障害、鬱病、及び中毒に關係があるとされている。

30

【0003】

パーキンソン病は、黒質緻密部におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を特徴とする。パーキンソン病の治療は、ドーパミン前駆体であるL-ドーパによるか、又はプラミペキソールもしくはロピニロールなどのドーパミンアゴニストの投与によるかのいずれかで、この線条体へのドーパミン入力の喪失に対抗する補充療法に重点を置いている。これらの治療は有効であるものの、改善された薬物治療の必要性が存在する。直接的なドーパミンアゴニストは、L-ドーパよりも効果が低い。L-ドーパは、最も効果的な薬物であるが、半減期が短く、結果として生じる血漿濃度の変動は、ジスキネジアの発症と関連している。改善された効力とより持続的な血漿暴露を生じさせるより長い半減期とを有するドーパミンアゴニストは、パーキンソン病のための改善された薬物治療であると予想される。

40

【0004】

対照的に、統合失調症は、特に間接経路における、線条体ドーパミン階調の増加と関連している。したがって、現在の抗精神病薬の臨床的効力は、D2アンタゴニストとしてのその効力と相関する。しかしながら、これらの薬剤は、急性及び慢性投与後に錐体外路性及び他の運動性有害作用(パーキンソニズム、筋失調症、静座不能、遅発性ジスキネジア)を生じさせることが知られている。多くの抗精神病薬の1つの薬理学的特徴は、それらが、通常、D2/ β -アレシチン/Akt-GSK経路を遮断するということであり、該経路は、長い間、

50

統合失調症に関係があるとされている一方、c-AMP経路において様々な効果を有している。

【0005】

ドーパミン部分アゴニストは、「第三世代」抗精神病薬と称されている。これらは、その薬理学的作用が、ドーパミン階調及び発現レベル及び余剰受容体に依存的であるという点で第一世代及び第二世代と異なっている。例えば、アリピプラゾールは、シナプス前D2自己受容体における及び低ドーパミン階調の条件における部分アゴニストであることが報告されている。実際、部分アゴニストは、その高い余剰受容体のために、これらの受容体においてより大きい効力を有する。しかしながら、統合失調症と同様に、高ドーパミンの条件下において、アリピプラゾールなどの効力の低い部分アゴニストは、線条体におけるドーパミンシグナル伝達の不完全な遮断のために運動性副作用が軽減された、効果的な抗精神病薬である。

10

【0006】

CNS障害は、様々な重症度で広範な集団に影響を及ぼす。例えば、統合失調症は、原因不明の精神病理学的障害であり、通常、成人早期に初めて現れ、かつ精神病症状、段階的な進行及び発達、並びに社会的行動及び職業能力の低下などの特徴によって示される。特徴的な精神病症状としては、思考内容の障害(例えば、多重な、断片的な、支離滅裂な、信じ難い、もしくは単に妄想的な内容、又は被害妄想)、及び精神構造の障害(例えば、連想の喪失、想像の飛躍、支離滅裂、又は不可解性)、並びに知覚の障害(例えば、幻覚)、感情の障害(例えば、表面的な又は不適切な感情)、自己認識の障害、意思の障害、衝動の障害、及び対人関係の障害、並びに精神運動障害(例えば、緊張病)が挙げられる。他の症状もまた、この障害と関連している。例えば、「精神障害の診断及び統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」、第4版、アメリカ精神医学会(1997)(DSM-IV(商標))を参照されたい。

20

【0007】

統合失調症は、様々な亜型に分類することができる。例えば、妄想型は、妄想及び幻覚、並びに思考障害、まとまりのない行動、及び感情平板化の欠如を特徴とする。破瓜型統合失調症とも呼ばれる破瓜型は、思考障害と感情平板化の両方の存在を特徴とする。緊張病型は、緊張病性昏迷及び蠟屈症の症状を含む顕著な精神運動の混乱を特徴とする。鑑別不能型では、精神病症状は存在するが、妄想型、破瓜型、又は緊張病型の基準は満たされていない。

30

【0008】

統合失調症の症状は、通常、3つの広範なカテゴリー、すなわち、陽性症状、陰性症状、及び認知症状として現われる。陽性症状は、幻覚、まとまりのない会話、及び妄想などの、通常体験の過剰を示す症状である。陰性症状は、患者が、快感消失、意欲の欠如、快楽経験の不能、及び社会的相互作用の欠如などの、通常体験の欠如を患う症状である。認知症状は、持続的注意力の欠如、記憶力の低下、及び意思決定の欠陥などの、統合失調症における認知機能障害に関連する。現在の抗精神病薬は、陽性症状の治療においては幾分効果があるが、陰性症状又は認知症状の治療においてはあまり効果がない。例えば、現在の定型又は非定型抗精神病薬は、統合失調症の認知症状又は陰性症状に対処せず、患者の約40%で陽性症状を治療するに過ぎない。

40

【0009】

認知機能障害は、認知機能又は認知領域、例えば、作業記憶、注意及び警戒、言語の学習及び記憶、視覚的な学習及び記憶、推理及び問題解決、例えば、実行機能、処理速度、及び/又は社会的認知の低下を含む。特に、認知機能障害は、注意の欠陥、まとまりのない思考、緩慢な思考、理解の困難、乏しい集中力、問題解決の障害、乏しい記憶力、思考表現の困難、思考と感情と行動の統合の困難、又は無関係な思考の消去の困難を示すことがある。

【0010】

これらの及びその他のCNS障害又は神経学的障害、例えば、とりわけ、パーキンソン病

50

、運動障害、情動障害、中毒は、多くの患者の健康及び生活の質に影響を及ぼし続ける。したがって、望ましくない副作用が軽減された、様々なCNS障害又は神経学的障害の効果的な治療が依然として大いに必要とされている。

【0011】

本出願の本節における参考文献の引用は、そのような参考文献が本出願の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

【発明の概要】

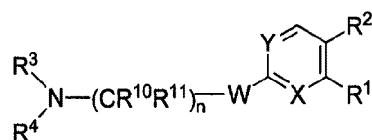
【0012】

(III. 概要)

本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体である：

10

【化1】



(I),

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、X、Y、W、及びnは、本明細書中の別所で定義されている)。該化合物は、様々な疾患又は障害、例えば、CNS障害及び神経学的障害を治療するの

20

【0013】

また本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、及び医薬として許容し得る賦形剤、希釈剤、又は担体を含む、組成物又は剤形である。一実施態様において、本明細書に提供される組成物又は剤形は、1種以上の追加の活性成分と共投与することができる。一実施態様において、本明細書に提供される組成物又は剤形は、1種以上の追加の活性成分をさらに含むことができる。

【0014】

また本明細書に提供されるのは、該化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、或いは本明細書に提供される組成物を用いた、CNS障害又は神経学的障害などの様々な障害の治療、予防、及び/又は管理、例えば、障害の1以上の症状の治療、予防、及び/又は改善の方法である。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、対象に第二の活性剤を投与することをさらに含む。

30

【0015】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、CNS障害又は神経学的障害を治療、予防、又は管理する方法であって、対象に、治療的又は予防的有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む、方法である。

【0016】

一実施態様において、本明細書に提供される障害としては、統合失調症、精神病、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、精神病、精神病の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、又はNOS精神病が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0017】

50

別の実施態様において、本明細書に提供される障害としては、パーキンソン病、運動障害、運動失調症、筋失調症、本態性振戦、ハンチントン病、多系統萎縮症、ミオクロースス、進行性核上まひ、レット症候群、続発性パーキンソニズム、痙直、遅発性ジスキネジア、ウィルソン病、ジスキネジア、又はレストレスレッグ症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

別の実施態様において、本明細書に提供される障害としては、情動障害;鬱病;軽度、中等度、もしくは重度型の大鬱病エピソード;躁病性もしくは混合性気分エピソード;軽躁病性気分エピソード;非定型の特徴を伴う鬱病エピソード;メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード;緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード;分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;精神病性障害に併発する大鬱病性障害(例えば、妄想性障害もしくは統合失調症);双極性障害;双極I型障害;双極II型障害;気分循環性障害;注意欠陥障害(ADD);又は注意欠陥多動性障害(ADHD)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0019】

別の実施態様において、本明細書に提供される障害としては、中毒又は物質乱用が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

別の実施態様において、本明細書に提供される障害としては、心的外傷後ストレス障害、行動障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、認知症、気分障害、不安症、鬱病、大鬱病性障害、単極性鬱病、治療抵抗性鬱病、気分変調症、情動障害、季節性情動障害、強迫性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、目眩、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、線維筋痛、片頭痛、認知機能障害、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥、運動障害、レストレスレッグ症候群、多発性硬化症、睡眠障害、物質乱用もしくは依存、中毒、摂食障害、又は自閉症が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0021】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、統合失調症、精神病、又はパーキンソン病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

30

【0022】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、運動失調症、筋失調症、本態性振戦、ハンチントン病、多系統萎縮症、ミオクロースス、パーキンソン病、進行性核上まひ、レット症候群、続発性パーキンソニズム、痙直、遅発性ジスキネジア、ウィルソン病、ジスキネジア、及びレストレスレッグ症候群を含む、パーキンソン病又は運動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

40

【0023】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、精神病、精神病の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害(例えば、コカイン、アルコール、アンフェタミン)、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、及び器質性精神病、NOS精神病を含む、統合失調症、精神病、又は関連障害を治療、予防、及び/又は管理

50

する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0024】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、軽度、中等度、又は重度型の大鬱病エピソード;躁病性又は混合性気分エピソード;軽躁病性気分エピソード;非定型の特徴を伴う鬱病エピソード;メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード;緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード;分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;妄想性障害又は統合失調症などの精神病性障害に併発する大鬱病性障害;双極性障害、例えば、双極I型障害、双極II型障害、及び気分循環性障害、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)を含む、情動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

10

【0025】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、アルコール、アンフェタミン、コカイン、及び/又はオピエート中毒を含む、中毒、物質乱用を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

20

【0026】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、心的外傷後ストレス障害、行動障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、認知症、気分障害、不安症、鬱病、大鬱病性障害、単極性鬱病、治療抵抗性鬱病、気分変調症、情動障害、季節性情動障害、強迫性障害、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、目眩、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、線維筋痛、片頭痛、認知機能障害、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥、運動障害、レストレスレッグ症候群、多発性硬化症、睡眠障害、物質乱用もしくは依存、中毒、摂食障害、又は自閉症を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

30

【0027】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象、例えば、哺乳動物、例えば、とりわけ、ヒト、齧歯類(例えば、マウス及びラット)、ネコ、イヌ、及び非ヒト霊長類における、本明細書中の別所に提供される障害(例えば、CNS障害又は神経学的障害)を治療、予防、及び/又は管理する方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象、例えば、哺乳動物、例えば、とりわけ、ヒト、齧歯類(例えば、マウス及びラット)、ネコ、イヌ、及び非ヒト霊長類における、本明細書中の別所に提供される障害(例えば、CNS障害又は神経学的障害)と関連する1以上の症状を治療、予防、及び/又は改善する方法である。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、本明細書に提供される化合物をGタンパク質共役受容体と接触させることを含む。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含む。

40

【0028】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、D2受容体活性を調節する方法である。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体活性が増大する。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体活性が減少する。

【0029】

50

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、D2受容体/ β -アレスチン相互作用を調節する方法である。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体/ β -アレスチン相互作用が調節される。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体/ β -アレスチン活性が中和される。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体/ β -アレスチン活性が刺激される。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体が刺激され、 β -アレスチン動員が増大する。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体が中和され、 β -アレスチン動員が減少する。

10

【0030】

別の実施態様において、本明細書に提供されるのは、他の細胞機能を調節する方法である。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体が刺激され、 G_i -媒介性機構によるcAMP産生が減少する。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含み、これにより、D2受容体が中和され、D2媒介性のcAMP産生減少が妨げられる。

【0031】

一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物を中枢神経系で発現されるD2受容体と接触させることを含む。一実施態様において、本方法は、細胞を本明細書に提供される化合物と接触させることを含む。例示的な実施態様において、該細胞は、例えば、MSN細胞、ニューロン細胞、又はグリア細胞などの、脳細胞である。

20

【発明を実施するための形態】

【0032】

(IV. 詳細な説明)

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及されている全ての刊行物及び特許は、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれる。

【0033】

30

(A. 定義)

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、「a」及び「an」という不定冠詞、並びに「the」という定冠詞は、文脈から明らかにそうでないことが示されない限り、複数形及び単数形の指示対象を含む。

【0034】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖飽和一価炭化水素基を指し、ここで、該アルキルは、1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある実施態様において、アルキルは、1~20個(C_{1-20})、1~15個(C_{1-15})、1~12個(C_{1-12})、1~10個(C_{1-10})、もしくは1~6個(C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素基、又は3~20個(C_{3-20})、3~15個(C_{3-15})、3~12個(C_{3-12})、3~10個(C_{3-10})、もしくは3~6個(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基である。本明細書で使用されるように、直鎖 C_{1-6} 及び分岐鎖 C_{3-6} アルキル基は、「低級アルキル」とも呼ばれる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル(全ての異性体形態、例えば、n-プロピル、イソプロピルを含む)、ブチル(全ての異性体形態、例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチルを含む)、ペンチル(全ての異性体形態を含む)、及びヘキシル(全ての異性体形態を含む)が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基を指す。ある実施態様において、アルキルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、アルキルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

40

50

【0035】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アルケニル」という用語は、1個以上の、一実施態様において、1～5個の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指す。アルケニルは、1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。「アルケニル」という用語は、当業者によって認識されるように、「シス」及び「トランス」配置、又はその代わりに「E」及び「Z」配置を有する基も包含する。本明細書で使用されるように、「アルケニル」という用語は、別途規定されない限り、直鎖アルケニルと分岐鎖アルケニルの両方を包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、2～6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を指す。ある実施態様において、アルケニルは、2～20個(C_{2-20})、2～15個(C_{2-15})、2～12個(C_{2-12})、2～10個(C_{2-10})、もしくは2～6個(C_{2-6})の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、又は3～20個(C_{3-20})、3～15個(C_{3-15})、3～12個(C_{3-12})、3～10個(C_{3-10})、もしくは3～6個(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、アルケニルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、アルケニルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

10

【0036】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アルキニル」という用語は、1個以上の、一実施態様において、1～5個の炭素-炭素三重結合を含む、直鎖又は分岐鎖一価炭化水素基を指す。アルキニルは、1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。「アルキニル」という用語は、別途規定されない限り、直鎖アルキニルと分岐鎖アルキニルの両方も包含する。ある実施態様において、アルキニルは、2～20個(C_{2-20})、2～15個(C_{2-15})、2～12個(C_{2-12})、2～10個(C_{2-10})、もしくは2～6個(C_{2-6})の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、又は3～20個(C_{3-20})、3～15個(C_{3-15})、3～12個(C_{3-12})、3～10個(C_{3-10})、もしくは3～6個(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルキニル基の例としては、エチニル($-C\equiv CH$)及びプロパルギル($-CH_2C\equiv CH$)が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2～6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を指す。ある実施態様において、アルキニルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、アルキニルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

20

30

【0037】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「シクロアルキル」という用語は、環式の完全又は部分飽和架橋及び/又は非架橋炭化水素基又は環系を指し、これは、1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある実施態様において、シクロアルキルは、3～20個(C_{3-20})、3～15個(C_{3-15})、3～12個(C_{3-12})、3～10個(C_{3-10})、又は3～7個(C_{3-7})の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル、及びアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、シクロアルキルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、シクロアルキルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

40

【0038】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ヘテロアルキル」という用語は、記述された数の炭素原子並びにO、N、Si、及びSからなる群から選択される1個以上の、一実施態様において、1～3個のヘテロ原子からなる、安定な直鎖又は分岐鎖を指し、ここで、窒素及び硫黄原子は任意に酸化されており、かつ窒素ヘテロ原子は任意に四級化されることができる。一実施態様において、ヘテロ原子(複数可)のO及びNは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されることができる。一実施態様において、ヘテロ原子(複数可)のS及びSiは、アルキル基が分子の残りの部分に結合している位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置(例えば、内部又は末端位置)に配置されることができる。例と

50

しては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ など、最大2個までのヘテロ原子が連続することができる。ある実施態様において、ヘテロアルキルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、ヘテロアルキルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

【0039】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、記述された数の炭素原子、及び1個以上の、一実施態様において、1～3個のO原子からなる、安定な直鎖もしくは分岐鎖、又は環式の炭化水素基、或いはそれらの組合せを指し、ここで、少なくとも1個のO原子は、アルコキシル又はアルコキシ基が分子の残りの部分に結合している位置にある。アルコキシルの例としては、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ 、及び $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、アルコキシルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、アルコキシルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

10

【0040】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アミノアルキル」又は「アルキルアミノ」という用語は、記述された数の炭素原子、及び1個以上の、一実施態様において、1～3個のN原子からなる、安定な直鎖もしくは分岐鎖、又は環式の炭化水素基、或いはそれらの組合せを指し、ここで、少なくとも1個のN原子は、アミノアルキル又はアルキルアミノ基が分子の残りの部分に結合している位置にある。アミノアルキルの例としては、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ 、及び $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、アミノアルキルは、本明細書中の別所に記載されているように任意に置換されている。いくつかの実施態様において、アミノアルキルは、1個以上のハロで任意に置換されている。

20

【0041】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アリール」という用語は、少なくとも1個の芳香族炭化水素環を含む任意に置換された単環式又は多環式基又は環系を指す。ある実施態様において、アリールは、6～20個、6～15個、又は6～10個の環原子を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、アリールは、二環式、三環式、又は四環式炭素環であって、該環の1つが芳香族であり、該環のその他のもの(複数可)が、飽和、部分不飽和、又は芳香族であってもよいもの、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)も指す。ある実施態様において、アリールは、二環式、三環式、又は四環式環系であってもよく、その場合、該環の少なくとも1つは芳香族であり、該環(複数可)の1つ又は複数は、飽和又は部分不飽和であり、O、S、及びNから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含む。ある実施態様において、アリールは、本明細書中の別所に記載されているように1個以上の置換基で任意に置換されている。

30

40

【0042】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「アリールアルキル」又は「アラルキル」という用語は、アリールで置換された一価アルキル基を指す。アラルキルの例としては、ベンジルが挙げられるが、これに限定されない。ある実施態様において、アルキルとアリールは両方とも、本明細書中の別所に記載されているように1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0043】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ヘテロアリールアルキル

50

」又は「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールで置換された一価アルキル基を指す。ある実施態様において、アルキルとヘテロアリールは両方とも、本明細書中の別所に記載されているように1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0044】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ヘテロアリール」という用語は、O、S、及びNから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を有する少なくとも1個の芳香環を含む、任意に置換された単環式又は多環式基又は環系を指す。一実施態様において、ヘテロアリール基の各々の環は、1個もしくは2個のO原子、1個もしくは2個のS原子、及び/又は1~4個のN原子を含むことができ、但し、各々の環中のヘテロ原子の総数は4以下であり、各々の環は、少なくとも1個の炭素原子を含む。ある実施態様において、ヘテロアリールは、5~20個、5~15個、又は5~10個の環原子を有する。ある実施態様において、ヘテロアリールは、二環式、三環式、又は四環式環であって、該環の1つが、O、S、及びNから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を有する芳香族であり、該環のその他のもの(複数可)が、飽和、部分不飽和、又は芳香族であってもよく、かつ炭素環式であるか、又はO、S、及びNから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよいものも指す。単環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリール基の例としては、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、及びチエノピリジルが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノオキサジニル、及びキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、ヘテロアリールは、本明細書中の別所に記載されているように1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0045】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」という用語は、O、S、及びNから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を有する少なくとも1個の非芳香族環を含む、任意に置換された単環式又は多環式基又は環系を指す。ある実施態様において、ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキル基は、3~20個、3~15個、3~10個、3~8個、4~7個、又は5~6個の環原子を有する。ある実施態様において、ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であり、該環系は、縮合又は架橋環系を含んでいてもよく、及び該環系では、窒素又は硫黄原子が任意に酸化されていてもよく、窒素原子が任意に四級化されていてもよく、環炭素原子がオキソで任意に置換されていてもよく、かついくつかの環が、部分もしくは完全飽和、又は芳香族であってもよい。ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクリルは、安定な化合物の生成をもたらすヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合していてもよい。例としては、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、β-カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンゾイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル

、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、1, 4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキル環が1個以上の0を含むとき、該ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキルは、「シクロアルコキシル」と呼ぶこともできる。ある実施態様において、ヘテロシクリル又はヘテロシクロアルキルは、本明細書中の別所に記載されているように1個以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

10

【0046】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ハロゲン」、「ハロゲン化物」、又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

【0047】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「水素」という用語は、プロトン(^1H)、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、及び/又はそれらの混合物を包含する。本明細書に記載の化合物において、水素によって占められる1以上の位置には、重水素及び/又はトリチウムが濃縮されていてもよい。そのような同位体濃縮類似体は、市販供給源から入手される好適な同位体標識出発材料から調製するか、又は公知の文献手順を用いて調製することができる。

20

【0048】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「任意に置換された」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシル、アミノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルなどの基が、例えば、(a)1個以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4個の置換基 Q^1 で各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに(b)ハロ、シアノ($-\text{CN}$)、ニトロ($-\text{NO}_2$)、オキソ($=\text{O}$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ (ここで、各々の R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素;(ii)1個以上の、一実施態様において、1、2、3、もしくは4個の置換基 Q^1 で各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか;又は(iii) R^b 及び R^c は、それらが結合しているN原子と一緒に、1個以上の、一実施態様において、1、2、3、もしくは4個の置換基 Q^1 で任意に置換された、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルを形成する)から独立に選択される1個以上の置換基で置換されていてもよいことを意味することが意図される。本明細書で使用されるように、置換されることが出来る全ての基は、別途規定されない限り、「任意に置換されて」いる。

30

40

【0049】

一実施態様において、各々の Q^1 は、(a)シアノ、ハロ、オキソ、及びニトロ;並びに(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$

50

、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ からなる群から独立に選択され;ここで、各々の R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h は、独立に、(i)水素;(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか;又は(iii) R^f 及び R^g は、それらが結合しているN原子と一緒に、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルを形成する。

【0050】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「医薬として許容し得る塩」という用語は、無機酸及び有機酸を含む、医薬として許容し得る無毒の酸から;又は無機塩基及び有機塩基を含む、医薬として許容し得る無毒の塩基から調製される塩を指す。一実施態様において、好適な無毒の酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルコレン酸(glucorenic)、ガラクトロン酸、グリシド酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合された化学量論的又は非化学量論的量の水をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0052】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「立体異性体」という用語は、本明細書に提供される全てのエナンチオマー的/ステレオマー的に純粋な化合物及びエナンチオマー的/ステレオマー的に濃縮された化合物を包含する。

【0053】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「ステレオマー的に純粋な」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、かつその化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的なステレオマー的に純粋な化合物は、約80重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約97重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体、又は約99重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約1重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。

【0054】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「ステレオマー的に濃縮された」という用語は、約55重量%を超えるある化合物の1つの立体異性体、約60重量%を超えるある化合物の1つの立体異性体、約70重量%を超える、又は約80重量%を超えるある化合物の1つの立体異性体を含む組成物を意味する。

【0055】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物を意味する。同様に、「エナンチオマー的に濃縮された」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に濃縮された組成物を意味する。

【0056】

ある実施態様において、本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「光学活性のある」及び「エナンチオマー的に活性のある」は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、又は約99.8%以上のエナンチオマー過剰を有する、分子の集合体を指す。ある実施態様において、該化合物は、当該ラセミ化合物の総重量に基づいて、約95%以上の所望のエナンチオマー及び約5%以下のあまり好ましくないエナンチオマーを含む。

【0057】

光学活性化合物を記載する際、R及びSという接頭辞を用いて、分子の絶対配置をそのキラ中心(複数可)に関して示す。(+)及び(-)を用いて、化合物の旋光度、すなわち、偏光面が光学活性化合物によって回転する方向を示す。(-)の接頭辞は、化合物が左旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を左又は反時計回りに回転させることを示す。(+)の接頭辞は、化合物が右旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を右又は時計回りに回転させることを示す。しかしながら、旋光度の記号である(+)及び(-)は、分子の絶対配置R及びSとは関連しない。

【0058】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、当業者によって決定された特定の値についての許容誤差を意味し、これは、一つには、該値がどのようにして測定又は決定されるかということによって決まる。ある実施態様において、「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、1、2、3、又は4標準偏差以内を意味する。ある実施態様において、「約(about)」又は「約(approximately)」という用語は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。

【0059】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理的に許容し得る担体」、又は「生理的に許容し得る賦形剤」という用語は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、溶媒、又は封入材料などの、医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクルを指す。一実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合し、かつ過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、又は他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織又は器官と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益/リスク比に見合っているという意味において、「医薬として許容し得る」。レミントン:薬学の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)、第21版、Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; 医薬賦形剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Excipients)、第5版、Roweら編、The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 及び医薬添加剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Additives)、第3版、Ash及びAsh編、Gower Publishing Company: 2007; 医薬予備処方及び処方(Pharmaceutical Preformulation and Formulation)、第2版、Gibson編、CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照されたい。

【0060】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「活性成分」及び「活性物質」という用語は、単独で又は1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせて、疾病、障害、又は疾患の1以上の症状を治療、予防、又は改善するために対象に投与される化合物を指す。本明細書で使用されるように、「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載の化合物の光学活性異性体であってもよい。

【0061】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「薬物」及び「治療剤」という用語は、疾病、障害、又は疾患の1以上の症状を治療、予防、管理、又は改善するために対象に投与される化合物又はその医薬組成物を指す。

【0062】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「治療する(treat)」、「治療する(treating)」、及び「治療」という用語は、疾患もしくは障害、又は疾患もしくは障害と関連する1以上の症状の根絶又は改善を指す。ある実施態様において、該用語は、そのような疾患又は障害を有する対象への1以上の予防剤又は治療剤の投与によってもたらされる、疾患又は障害の拡大又は悪化の最小化を指す。いくつかの実施態様において、該用語は、他の追加の活性剤の有無を問わず、特定の疾患の症状の発症後の、本明細書に提供される化合物の投与を指す。

【0063】

本明細書で使用されるように、及び別途示されない限り、「予防する(prevent)」、「予防する(preventing)」、及び「予防」という用語は、疾患もしくは障害、又はその1以上の症状の発症、再発、又は拡大の予防を指す。ある実施態様において、該用語は、他の追加の活性化合物の有無を問わず、症状の発症前の、特に、本明細書に提供される疾患又は障害のリスクがある患者への、本明細書に提供される化合物による治療又は該化合物の投与を指す。該用語は、特定の疾患の症状の阻害又は軽減を包含する。特に疾患の家族歴のある患者は、ある実施態様での予防レジメンの候補である。さらに、症状再発の病歴を有する患者も、予防の潜在的候補である。この点で、「予防」という用語は、「予防的治療」という用語と互換的に使用することができる。

10

【0064】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「管理する(manage)」、「管理する(managing)」、及び「管理」という用語は、疾患もしくは障害、又はその1以上の症状の進行、拡大、又は悪化の予防又は緩徐化を指す。多くの場合、予防剤及び/又は治療剤から対象が得る有益な効果は、該疾患又は障害の治療をもたらさない。この点で、「管理する(managing)」という用語は、特定の疾患に罹患してしまった患者を、該疾患の再発を予防又は最小化することを目指して治療することを包含する。

20

【0065】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、特定の医薬組成物の投与による特定の障害の症状の「改善」は、永続的であるか一時的であるか、持続的であるか一過性であるかを問わず、該組成物の投与に起因し得る又は該組成物の投与と関連し得る任意の緩和を指す。

30

【0066】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、化合物の「治療的有效量」は、疾患もしくは障害の治療もしくは管理において治療的利益を提供するか、又は該疾患もしくは障害と関連する1以上の症状を遅延もしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療的有效量は、該疾患又は障害の治療又は管理において治療的利益を提供する、単独の又は他の療法と組み合わせた治療剤の量を意味する。「治療的有效量」という用語は、治療全体を改善するか、疾患もしくは障害の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、又は別の治療剤の治療効力を増強する量を包含することができる。

【0067】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、化合物の「予防的有效量」は、疾患もしくは障害を予防するか、又はその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防的有效量は、該疾患の予防において予防的利益を提供する、単独の又は他の薬剤と組み合わせた治療剤の量を意味する。「予防的有效量」という用語は、予防全体を改善するか、又は別の予防剤の予防効力を増強する量を包含することができる。

40

【0068】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「対象」という用語は、限定されないが、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含む、哺乳動物などの動物を含むように本明細書で定義される。具体的な実施態様において、対象はヒトである。

【0069】

50

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「神経学的障害」という用語は、哺乳動物の中樞神経系又は末梢神経系の任意の疾病を指す。「神経学的障害」という用語は、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症)、神経精神病(例えば、統合失調症、及び全般性不安障害などの不安症)、並びに情動障害(例えば、鬱病及び注意欠陥障害)を含むが、これらに限定されない。例示的な神経学的障害としては、MLS(小脳性運動失調症)、ハンチントン病、ダウン症候群、多発梗塞性認知症、鬱病(例えば、大鬱病性障害、気分変調症、及び双極性鬱障害)、認知症、運動障害、精神病、アルコール依存症、心的外傷後ストレス障害などが挙げられるが、これらに限定されない。「神経学的障害」には、該障害と関連する任意の疾病も含まれる。例えば、神経変性障害を治療する方法は、神経変性障害と関連する記憶喪失及び/又は認知喪失を治療する方法を含む。例示的な方法は、神経変性障害に特徴的なニューロン機能の喪失を治療又は予防することを含む。

10

【0070】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「精神病」、「統合失調症」、「強迫性障害」、「物質乱用」、「不安症」、「摂食障害」、「片頭痛」という用語、及び本明細書中の別所に記載されている他のCNS障害は、当技術分野におけるその通義と一致するように本明細書で使用される。例えば、「精神障害の診断及び統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」、第4版、アメリカ精神医学会(1997)(DSM-IV(商標))を参照されたい。

【0071】

20

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「情動障害」という用語は、鬱病、注意欠陥障害、多動性を伴う注意欠陥障害、双極性状態、及び躁状態などを含む。さらに、いくつかの実施態様において、情動障害は、不安障害(例えば、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般的な医学的疾患による不安障害)などを含むことができる。「注意欠陥障害」(ADD)及び「多動性を伴う注意欠陥障害」(ADHD)、又は注意欠陥多動性障害(ADHD)という用語は、「精神障害の診断及び統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」、第4版、アメリカ精神医学会(1997)(DSM-IV(商標))に見られる通義に従って本明細書で使用される。

【0072】

30

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「鬱病」という用語は、限定されないが、大鬱病性障害(MDD)、双極性障害、季節性情動障害(SAD)、気分変調症、及び治療抵抗性鬱病を含む、全ての形態の鬱病を含む。「大鬱病性障害」は、本明細書において、「単極性鬱病」及び「大鬱病」と互換的に使用される。「鬱病」には、全ての形態の疲労(例えば、慢性疲労症候群)及び認知欠陥などの、鬱病と関連することが多い任意の疾病も含まれ得る。

【0073】

本明細書で使用されるように、及び別途規定されない限り、「疼痛」という用語は、不快な感覚体験及び感情体験を指す。本明細書で使用される「疼痛」という用語は、全ての範疇の疼痛を指し、これには、刺激又は神経応答に関して記載される疼痛、例えば、体性痛(有害刺激に対する正常な神経応答)及び神経因性疼痛(明確な有害入力がないことが多い、損傷を受けた又は変化を受けた感覚経路の異常な応答);時間に関して分類される疼痛、例えば、慢性疼痛及び急性疼痛;例えば、軽度、中等度、又は重度のような、その重症度に関して分類される疼痛;並びに疾患状態又は症候群の症状又は結果である疼痛、例えば、炎症性疼痛、癌性疼痛、AIDSの疼痛、関節症、片頭痛、三叉神経痛、心虚血、及び糖尿病性末梢神経因性疼痛が含まれる(例えば、引用によりその全体が本明細書中に組み込まれている、「ハリソン内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)」、93~98ページ(Wilsonら編、第12版、1991年);Williamsらの文献、J.of Med.Chem. 42:1481-1485(1999)を参照されたい)。「疼痛」は、混合病因による疼痛、二重機構疼痛、異痛症、カウザルギー、中枢性疼痛、知覚過敏、痛感過敏、感覚異常、及び痛覚過敏を含むこ

40

50

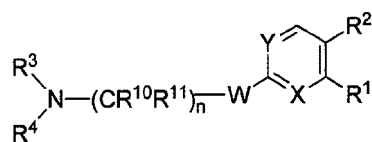
とも意図される。さらに、「疼痛」という用語は、神経系の機能不全から生じる疼痛：神経因性疼痛の臨床的特徴と、考え得る一般的な病態生理学的機構とを併せ持つが、神経系の任意の部分における特定可能な病変によって引き起こされるのではない器質性疼痛状態を含む。

【0074】

(B. 化合物)

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体である：

【化2】



(I),

(式中

n は、2、3、又は4であり；

W は、 O 、 NR^5 、又は CH_2 であり；

X は、 N 又は CH であり；

Y は、 N 又は CH であり；

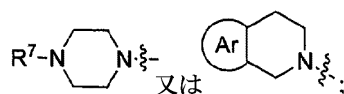
各々の R^{10} 及び各々の R^{11} は、独立に、 H 、 F 、 OH 、又は (C_1-C_4) アルキルであり；

(i) R^1 は、アミド、スルホンアミド、任意に置換されたイミダゾリル、もしくは任意に置換されたピラゾリルであり；かつ R^2 は、 H 、ハロゲン、 CN 、 (C_1-C_4) アルキル、もしくは (C_1-C_3) アルコシルであるか；又は(ii) R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、その各々が1～3個の R^6 で任意に置換されている、5、6、もしくは7員アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、もしくはヘテロシクリル環を形成し；

R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリル Q を形成し；

Q は、

【化3】



であり；

R^5 は、 H 又は (C_1-C_3) アルキルであり；

各々の R^6 は、独立に、 OH 、ケト、ハロゲン、 CN 、 (C_1-C_3) アルキル、又は (C_1-C_3) アルコシルであり；

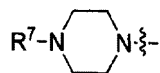
R^7 は、1～3個の置換基で各々任意に置換された、5～10員アリール又はヘテロアリールであり；かつ

環 Ar は、1～3個の置換基で各々任意に置換された、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環であり；

但し：

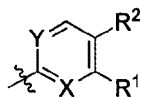
(i) Q が

【化4】



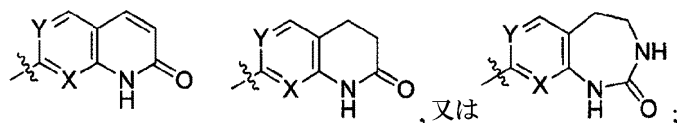
である場合、

【化 5】



は、

【化 6】

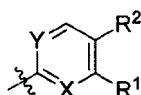


10

ではなく;かつ

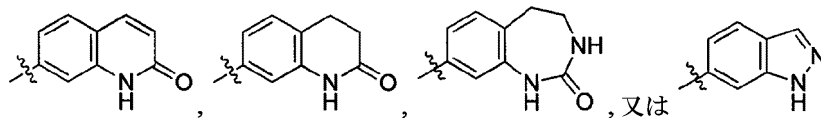
ii)Arが、任意に置換されたベンゾ環である場合、

【化 7】



は、

【化 8】



20

ではない)。

【0075】

一実施態様において、nは2である。一実施態様において、nは3である。一実施態様において、nは4である。

【0076】

一実施態様において、Wは0である。一実施態様において、WはNR⁵である。一実施態様において、WはNHである。一実施態様において、WはCH₂である。

30

【0077】

一実施態様において、XはNである。一実施態様において、XはCHである。

【0078】

一実施態様において、YはNである。一実施態様において、YはCHである。

【0079】

一実施態様において、R¹⁰はHである。一実施態様において、R¹⁰はFである。一実施態様において、R¹⁰はOHである。一実施態様において、R¹⁰は(C₁-C₄)アルキルである。

【0080】

一実施態様において、R¹¹はHである。一実施態様において、R¹¹はFである。一実施態様において、R¹¹はOHである。一実施態様において、R¹¹は(C₁-C₄)アルキルである。

40

【0081】

一実施態様において、R¹は、アミド、スルホンアミド、任意に置換されたイミダゾリル、又は任意に置換されたピラゾリルであり;かつR²は、H、ハロゲン、CN、(C₁-C₄)アルキル、又は(C₁-C₃)アルコキシルである。一実施態様において、R¹はアミドである。一実施態様において、R¹はスルホンアミドである。一実施態様において、R¹は、任意に置換されたイミダゾリルである。一実施態様において、R¹は、任意に置換されたピラゾリルである。一実施態様において、R²はHである。一実施態様において、R²はハロゲンである。一実施態様において、R²はCNである。一実施態様において、R²は(C₁-C₄)アルキルである。一実施態様において、R²は(C₁-C₃)アルコキシルである。

50

【0082】

一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、その各々が1～3個の R^6 で任意に置換されている、5、6、又は7員アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された5員ヘテロアリール環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された5員シクロアルキル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された5員ヘテロシクリル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された6員アリール環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された6員ヘテロアリール環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された6員シクロアルキル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された6員ヘテロシクリル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された7員ヘテロアリール環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された7員シクロアルキル環を形成する。一実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 で任意に置換された7員ヘテロシクリル環を形成する。

10

20

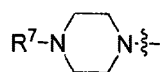
【0083】

一実施態様において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、任意に置換されたヘテロシクリルQを形成する。

【0084】

一実施態様において、Qは、

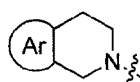
【化9】



である。一実施態様において、Qは、

30

【化10】



である。

【0085】

一実施態様において、 R^5 はHである。一実施態様において、 R^5 は(C_1 - C_3)アルキルである。

【0086】

一実施態様において、 R^6 はOHである。一実施態様において、 R^6 はケトである。一実施態様において、 R^6 はハロゲンである。一実施態様において、 R^6 はCNである。一実施態様において、 R^6 は(C_1 - C_3)アルキルである。一実施態様において、 R^6 は(C_1 - C_3)アルコキシルである。

40

【0087】

一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された5～10員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された5～10員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された5員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された6員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された7員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された8員アリールであ

50

る。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された9員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された10員アリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された5員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された6員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された7員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された8員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された9員ヘテロアリールである。一実施態様において、 R^7 は、1～3個の置換基で任意に置換された10員ヘテロアリールである。

【0088】

10

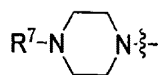
一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で各々任意に置換された、ベンゾ、ピラゾロ、ピリド、チエノ、ピリミド、ピラジノ、フラノ、ピリダジノ、チアゾロ、又はイミダゾロ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたピリド環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたピリミド環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたピラジノ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたフラノ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたピリダジノ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたチアゾロ環である。一実施態様において、環Arは、1～3個の置換基で任意に置換されたイミダゾロ環である。

20

【0089】

一実施態様において、Qは、

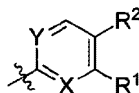
【化11】



であり、かつ

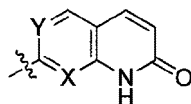
【化12】

30



は、

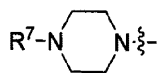
【化13】



40

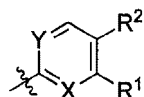
ではない。一実施態様において、Qは、

【化14】



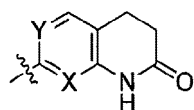
であり、かつ

【化 1 5】



は、

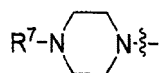
【化 1 6】



10

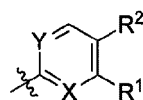
ではない。一実施態様において、Qは、

【化 1 7】



であり、かつ

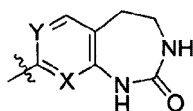
【化 1 8】



20

は、

【化 1 9】



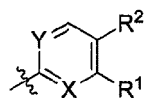
ではない。

【0 0 9 0】

30

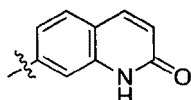
一実施態様において、Arは、任意に置換されたベンゾ環であり、かつ

【化 2 0】



は、

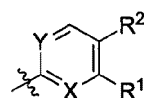
【化 2 1】



40

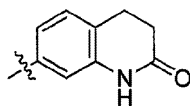
ではない。一実施態様において、Arは、任意に置換されたベンゾ環であり、かつ

【化 2 2】



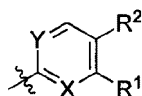
は、

【化 2 3】



ではない。一実施態様において、Arは、任意に置換されたベンゾ環であり、かつ

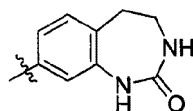
【化 2 4】



10

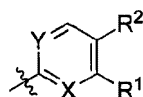
は、

【化 2 5】



ではない。一実施態様において、Arは、任意に置換されたベンゾ環であり、かつ

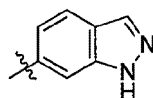
【化 2 6】



20

は、

【化 2 7】



ではない。

30

【0 0 9 1】

一実施態様において、nは4であり、かつWは0である。一実施態様において、Wは、0又はNR⁵である。一実施態様において、nは4であり、かつWは、0又はNR⁵である。

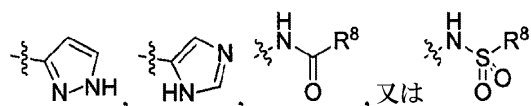
【0 0 9 2】

一実施態様において、R¹⁰はHであり、かつR¹¹はHである。

【0 0 9 3】

一実施態様において、R¹は、

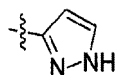
【化 2 8】



40

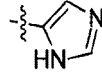
であり;ここで、R⁸は、(C₁-C₅)アルキル又は任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、R¹は、

【化 2 9】



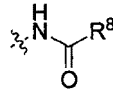
である。一実施態様において、R¹は、

【化 3 0】



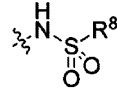
である。一実施態様において、 R^1 は、

【化 3 1】



である。一実施態様において、 R^1 は、

【化 3 2】



である。

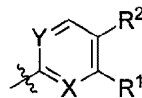
【0094】

一実施態様において、 R^8 は、 (C_1-C_5) アルキル又は任意に置換されたフェニルである。
一実施態様において、 R^8 は (C_1-C_5) アルキルである。一実施態様において、 R^8 は、任意に置換されたフェニルである。

【0095】

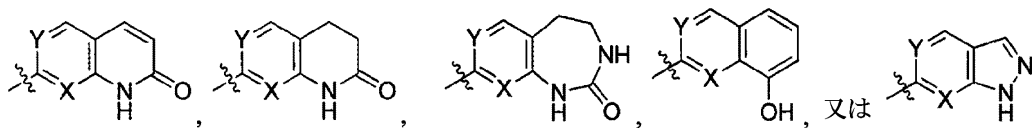
一実施態様において、

【化 3 3】



は、

【化 3 4】

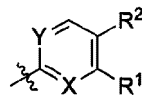


である。

【0096】

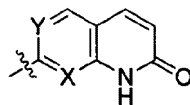
一実施態様において、

【化 3 5】



は、

【化 3 6】



である。

【0097】

一実施態様において、

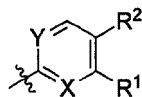
10

20

30

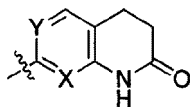
40

【化 3 7】



は、

【化 3 8】



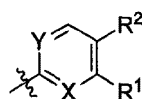
10

である。

【0 0 9 8】

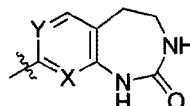
一実施態様において、

【化 3 9】



は、

【化 4 0】



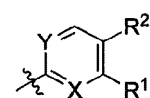
20

である。

【0 0 9 9】

一実施態様において、

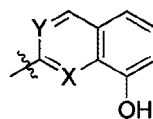
【化 4 1】



30

は、

【化 4 2】

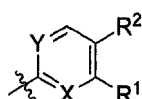


である。

【0 1 0 0】

一実施態様において、

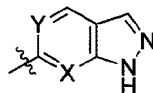
【化 4 3】



40

は、

【化 4 4】



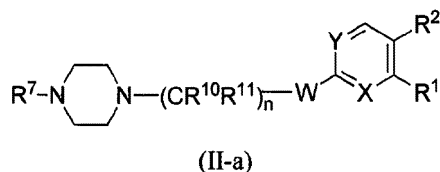
である。

【0101】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(II-a)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化 4 5】

10



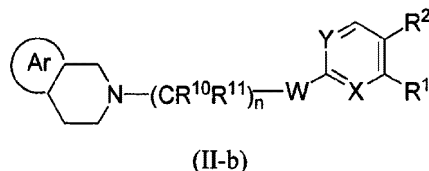
であり、式中、R¹、R¹、R⁷、R¹⁰、R¹¹、X、Y、W、及びnは、本明細書中の別所で定義されている。

【0102】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(II-b)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

20

【化 4 6】



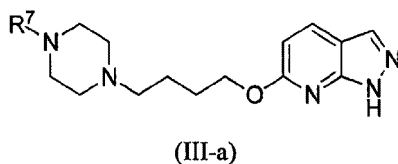
であり、式中、R¹、R¹、R¹⁰、R¹¹、X、Y、W、環Ar、及びnは、本明細書中の別所で定義されている。

【0103】

30

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(III-a)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化 4 7】



であり、式中、R⁷は、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、R⁷は、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、又はナフチルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたピリダジニルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたピラジニルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたピリミジニルである。一実施態様において、R⁷は、任意に置換されたナフチルである。一実施態様において、R⁷は、ハロ及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル(例えば、F、Cl、Me、又はCF₃)から独立に選択される1~3

40

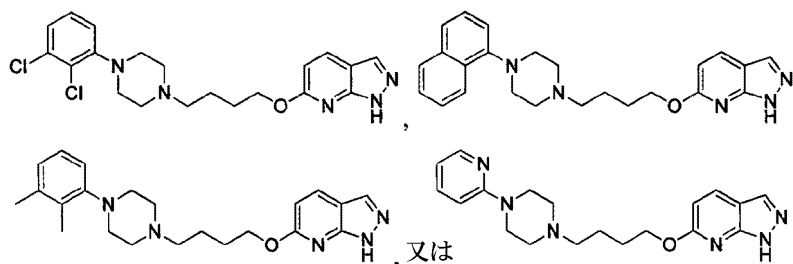
50

個の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル(例えば、F、Cl、Me、又は CF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 はナフチルである。

【0104】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化48】



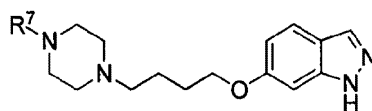
10

。

【0105】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(III-b)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化49】



(III-b)

20

であり、式中、 R^7 は、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、 R^7 は、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、又はナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリミジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリダジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピラジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、Me、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、又はOEt)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、Me、 CF_3 、OMe、又はOEt)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 はナフチルである。

30

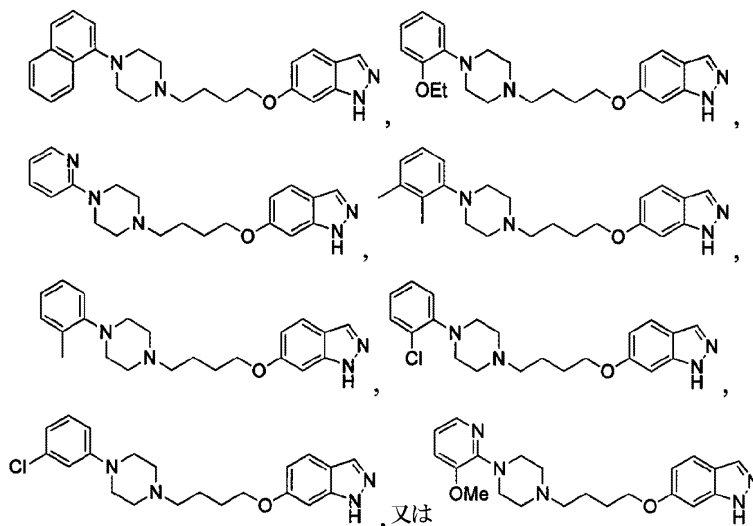
40

。

【0106】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化 5 0】



10

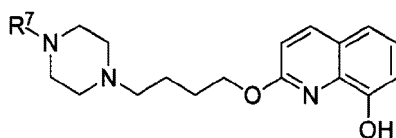
。

【0107】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(III-c)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

20

【化 5 1】



(III-c)

であり、式中、 R^7 は、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、 R^7 は、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、又はナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリミジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリダジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピラジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、シアノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、Et、 CF_3 、OMe、OEt、OPr、又は OCF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、シアノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、Et、 CF_3 、OMe、OEt、OPr、又は OCF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 はナフチルである。

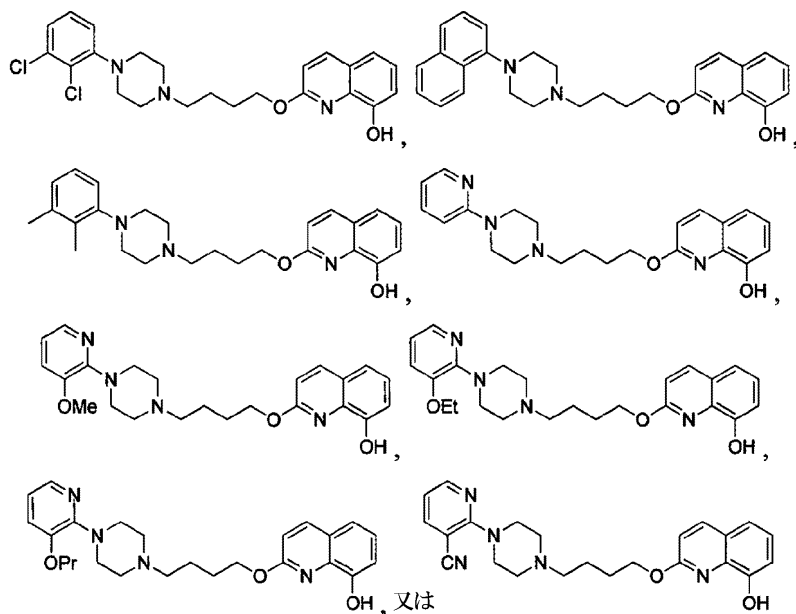
30

40

【0108】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化 5 2】



10

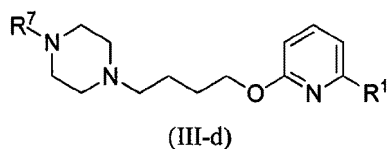
。

【0109】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(III-d)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

20

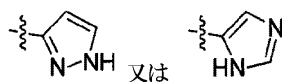
【化 5 3】



であり、式中、 R^1 及び R^7 は、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、 R^1 は、

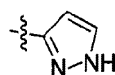
30

【化 5 4】



である。一実施態様において、 R^1 は、

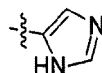
【化 5 5】



である。一実施態様において、 R^1 は、

40

【化 5 6】



である。一実施態様において、 R^7 は、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1 - C_3)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、又はナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリジルである。一実施態様において、 R^7 は

50

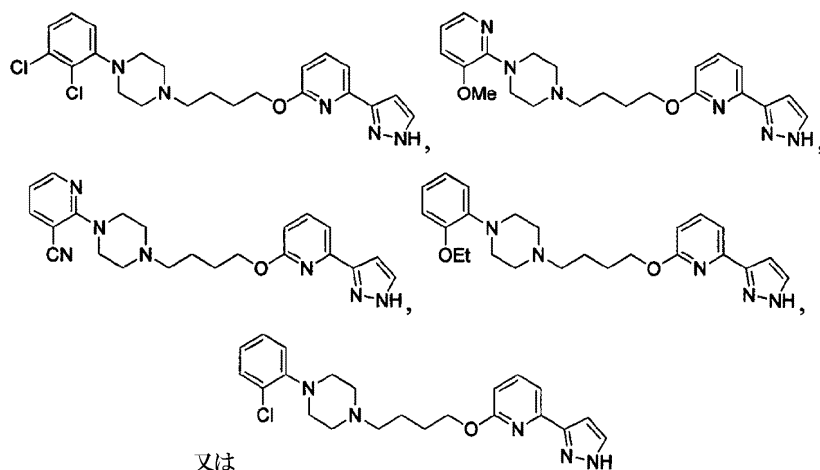
、任意に置換されたピリジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピリダジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたピラジニルである。一実施態様において、 R^7 は、任意に置換されたナフチルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、シアノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、Et、 CF_3 、OMe、OEt、又は OCF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたフェニルである。一実施態様において、 R^7 は、ハロ、シアノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、Et、 CF_3 、OMe、OEt、又は OCF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたピリジニルである。

10

【0110】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化57】



20

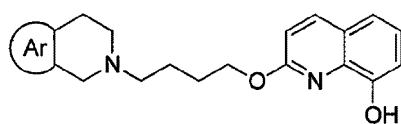
。

【0111】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IV-a)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

30

【化58】



(IV-a)

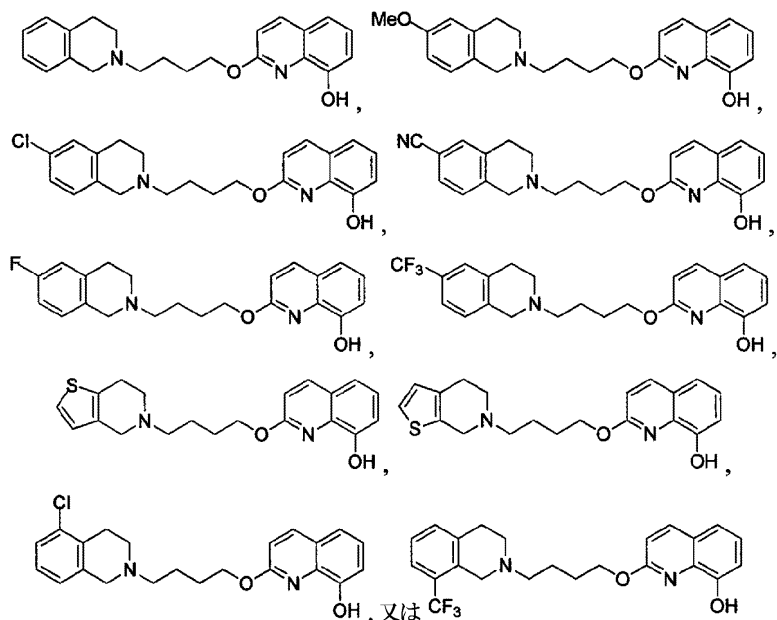
であり、式中、環Arは、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、環Arは、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ又はチエノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、ハロ、シアノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C_1-C_3)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、Et、 CF_3 、OMe、OEt、又は OCF_3)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arはチエノ環である。

40

【0112】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化 5 9】



10

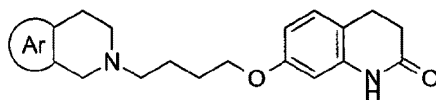
。

【0 1 1 3】

20

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IV-b)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化 6 0】



(IV-b)

であり、式中、Arは、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、環Arは、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたピリジルで任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリミド環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチアゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたイミダゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフラノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリダジノ環である。一実施態様において、任意の置換基としては、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル(例えば、Me、Et、NHMe、又はNMe₂)が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施態様において、任意の置換基としては、任意に置換されたフェニル及び任意に置換されたピリジル(例えば、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、メトキシフェニル、又はピリジル)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0 1 1 4】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

50

10



○

30

40

*C1CCN(CCCCOc2nc3ccc[nH]3c2=O)CC1

(IV-c)

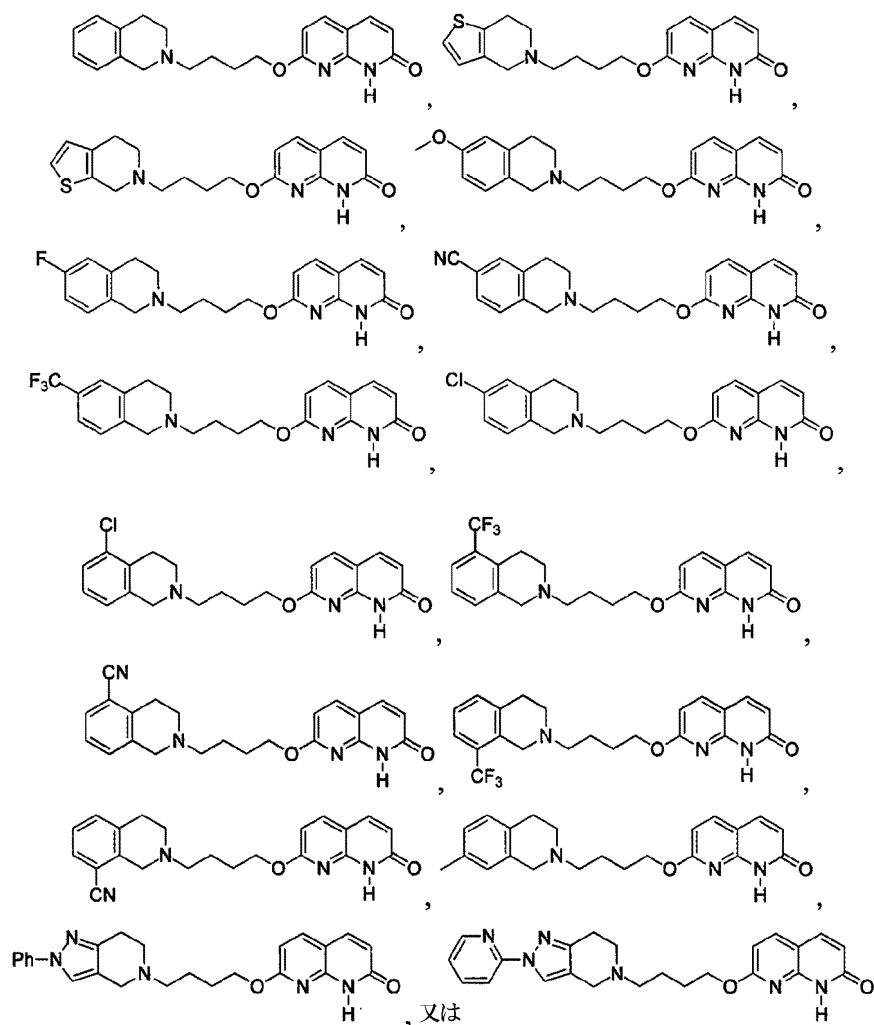
50

れる1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたピリジルで任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリミド環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチアゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたイミダゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフラノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリダジノ環である。一実施態様において、任意の置換基としては、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、CF₃、OMe、又はOCF₃)が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施態様において、任意の置換基としては、任意に置換されたフェニル及び任意に置換されたピリジル(例えば、フェニル又はピリジル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

【化63】

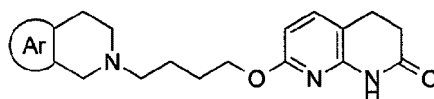


【0117】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IV-d)の化合物、又はその医薬と

して許容し得る塩もしくは立体異性体

【化 6 4】



(IV-d)

であり、式中、環Arは、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、環Arは、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1〜3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたピリジルで任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリミド環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチアゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたイミダゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフラノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリダジノ環である。一実施態様において、任意の置換基としては、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル(例えば、F、Cl、CN、Me、CF₃、OMe、又はOCF₃)が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施態様において、任意の置換基としては、任意に置換されたフェニル及び任意に置換されたピリジル(例えば、フェニル又はピリジル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0118】

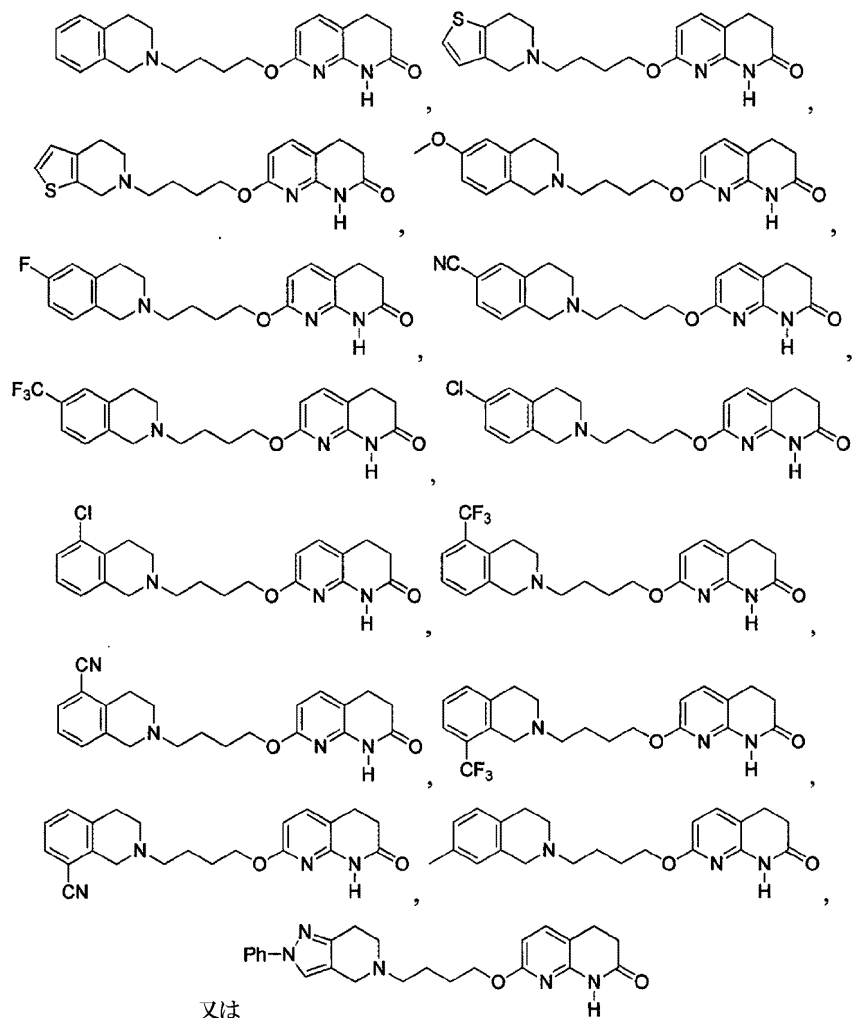
具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない：

10

20

30

【化 6 5】



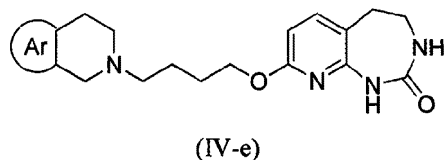
10

20

【0119】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IV-e)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化 6 6】



であり、式中、環Arは、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、環Arは、その各々が、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたピリジルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている、ベンゾ、ピラゾロ、チエノ、ピリミド、ピラジノ、チアゾロ、イミダゾロ、フラノ、又はピリダジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたベンゾ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフェニル又は任意に置換されたピリジルで任意に置換されたピラゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチエノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリミド環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピラジノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたチアゾロ環である。一実施態様にお

30

40

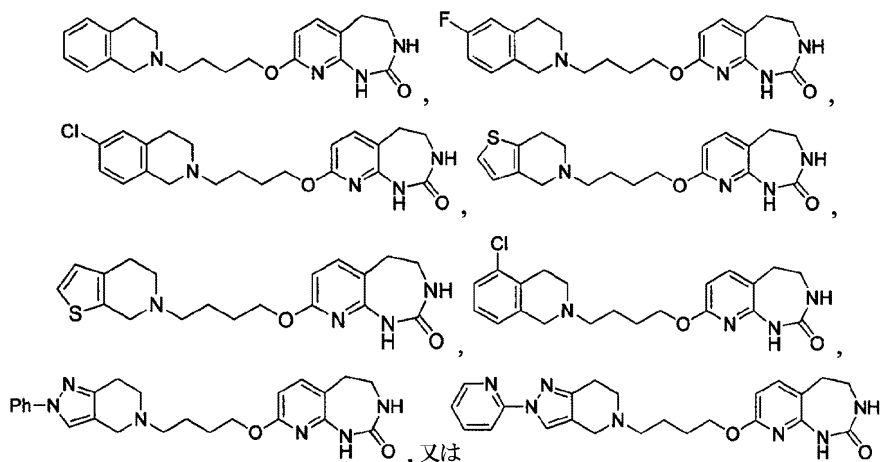
50

いて、環Arは、任意に置換されたイミダゾロ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたフラノ環である。一実施態様において、環Arは、任意に置換されたピリダジノ環である。一実施態様において、任意の置換基としては、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシル(例えば、F又はCl)が挙げられるが、これらに限定されない。他の実施態様において、任意の置換基としては、任意に置換されたフェニル及び任意に置換されたピリジル(例えば、フェニル又はピリジル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

具体例としては、下記のものが挙げられるが、これらに限定されない:

【化67】

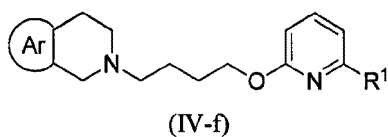


。

【0121】

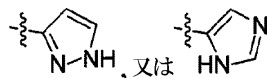
一実施態様において、本明細書に提供されるのは、式(IV-f)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体

【化68】



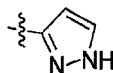
であり、式中、環Ar及びR¹は、本明細書中の別所で定義されている。一実施態様において、R¹は、-NHCO(C₁-C₃)アルキル、-NHS(O)₂(C₁-C₃)アルキル、

【化69】



である。一実施態様において、R¹は、-NHCO(C₁-C₃)アルキル(例えば、-NHCOMe又は-NHCOEt)である。一実施態様において、R¹は、-NHS(O)₂(C₁-C₃)アルキル(例えば、-NHS(O)₂Me又は-NHS(O)₂Et)である。一実施態様において、R¹は、

【化70】



である。一実施態様において、R¹は、

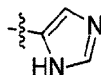
10

20

30

40

【化 7 1】



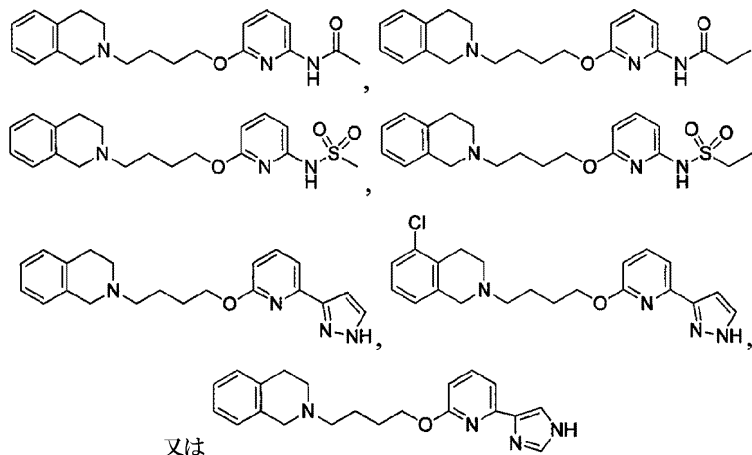
である。一実施態様において、環Arは、ハロ、シアノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、1以上のフルオロで任意に置換された(C₁-C₃)アルキル、及び1以上のフルオロ(例えば、F又はCl)で任意に置換された(C₁-C₃)アルコキシルから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されたベンゾ環である。

【 0 1 2 2 】

具体例としては、下記のもの挙げられるが、これらに限定されない:

10

【化 7 2】

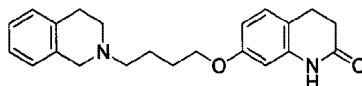


20

【 0 1 2 3 】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、以下の構造を有する化合物である：

【化 7 3】



30

【 0 1 2 4 】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹、X、Y、Q、W、環Ar、及びnの組合せはいずれも、本開示によって包含されており、かつ本明細書に具体的に提供されている。

【 0 1 2 5 】

図示された構造とその構造に与えられている化学名の間に矛盾がある場合、図示された構造により重きが置かれるということに留意すべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、該構造又は該構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。本明細書に提供される化合物が、アルケニル又はアルケニレン基を含む場合、該化合物は、1つの幾何(すなわち、シス/トランス)異性体、又は幾何(すなわち、シス/トランス)異性体の混合物として存在し得る。

40

【 0 1 2 6 】

構造異性体が相互変換可能である場合、該化合物は、単一の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。これは、例えば、イミノ、ケト、もしくはオキシム基を含む化合物では、プロトン互変異性;又は例えば、芳香族部分を含む化合物では、いわゆる、原子価互変異性の形を取ることができる。したがって、単一の化合物が2種類以上の異性を示し得るということになる。

【 0 1 2 7 】

50

別途規定されない限り、例えば、式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)、(IV-d)、(IV-e)、又は(IV-f)の化合物などの、本明細書で言及される「化合物」という用語は、以下のもの:該化合物の遊離塩基又はその塩、立体異性体又は2種以上の立体異性体の混合物、固体形態(例えば、結晶形態もしくは非晶質形態)又は2種以上のその固体形態の混合物、或いはその溶媒和物(例えば、水和物)のうちの1つ又は複数を包含することが意図される。ある実施態様において、本明細書で言及される「化合物」という用語は、限定されないが、その遊離塩基、医薬として許容し得る塩、立体異性体又は2種以上の立体異性体の混合物、固体形態(例えば、結晶形態もしくは非晶質形態)又は2種以上の固体形態の混合物、溶媒和物(例えば、水和物)、或いは共結晶を含む、該化合物の医薬として許容し得る形態を包含することが意図される。一実施態様において、例えば、式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)、(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)、(IV-d)、(IV-e)、又は(IV-f)の化合物などの、本明細書で言及される「化合物」という用語は、その溶媒和物(例えば、水和物)を包含することが意図される。

10

【0128】

本明細書に提供される化合物は、エナンチオマー的に純粋なもの、例えば、単一のエナンチオマーもしくは単一のジアステレオマーであってもよく、又は立体異性体の混合物、例えば、エナンチオマーの混合物、例えば、2種のエナンチオマーのラセミ混合物;もしくは2種以上のジアステレオマーの混合物であってもよい。場合によっては、インビボでエピマー化を受ける化合物について、当業者は、その(R)型の化合物の投与が、その(S)型の化合物の投与と等価であり、かつ逆もまた同じであることを認識するであろう。個々のエナンチオマーの調製/単離のための従来の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からの合成、アキラルな出発材料からの不斉合成、又は例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、分割、ジアステレオマー塩形成、もしくはジアステレオマー付加物への誘導体化と、その後の分離によるエナンチオマー混合物の分割が挙げられる。

20

【0129】

本明細書に提供される化合物が酸性又は塩基性部分を含む場合、それを医薬として許容し得る塩として提供することもできる(Bergeらの文献、J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 及び「医薬の塩、特性、及び使用のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」、Stahl及びWermuth編;Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002を参照されたい)。

30

【0130】

医薬として許容し得る塩の調製において使用される好適な酸としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-樟脳酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0131】

医薬として許容し得る塩の調製において使用される好適な塩基としては、無機塩基、例

50

えば、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウム;並びに有機塩基、例えば、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンを含む、第一級、第二級、第三級、及び第四級の脂肪族及び芳香族アミンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0132】

本明細書に提供される化合物は、例えば、式Iの化合物の機能性誘導体であり、かつインビボで親化合物へと容易に変換されるプロドラッグとして提供することもできる。プロドラッグは、多くの場合、有用であるが、それは、プロドラッグが、時として、親化合物よりも投与しやすい場合があるからである。例えば、プロドラッグが経口投与によって生体利用可能であり得るのに対し、親化合物はそうではない場合がある。プロドラッグは、親化合物よりも医薬組成物中で高い溶解性を有する場合もある。プロドラッグは、酵素的過程及び代謝的加水分解を含む、様々な機構によって親薬物へと変換され得る。Harperの文献、Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294;「プロドラッグ及び類似体による生物薬剤学的特性の設計(Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs)」、Roche編、APHA Acad. Pharm. Sci. 1977中のMorozowichらの文献;「薬物設計における薬物中の生体可逆性担体、理論と応用(Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application)、Roche編、APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; Bundgaardの文献、「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」、Elsevier, 1985; Wangらの文献、Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Paulettiらの文献、Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizenらの文献、Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gagnaultらの文献、Pract. Med. Chem. 1996, 671-696;「医薬システムの輸送プロセス(Transport Processes in Pharmaceutical Systems)」、Amidonら編、Marcell Dekker, 185-218, 2000中のAsgharnejadの文献; Balantらの文献、Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin. 1990, 15, 143-53; Balimane及びSinkoの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browneの文献、Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaardの文献、Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaardの文献、Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaardの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisherらの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisherらの文献、Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquharらの文献、J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freemanらの文献、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis及びBundgaardの文献、Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwarらの文献、Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani及びWoodの文献、Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu及びThakkerの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stellaらの文献、Drugs 1985, 29, 455-73; Tanらの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylorの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino及びBorchardtの文献、Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe及びKnausの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80;及びWallerらの文献、Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507を参照されたい。

20

30

40

【0133】

(C. 合成スキーム)

下記のスキームは、本明細書に提供される化合物の調製のための例示的な合成方法を提供する。同様の方法を利用して、本明細書に提供される化合物を調製することができる。

50

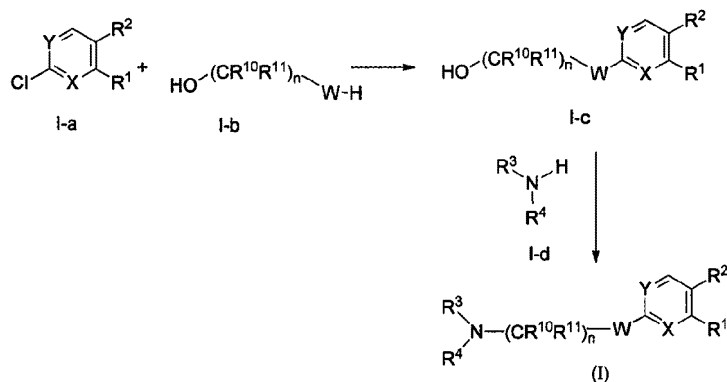
試薬、保護基、反応条件、及び反応順序の好適な調整を利用して、所望の実施態様を調製することができる。反応の規模を拡大又は縮小して、調製すべき材料の量に適合させることができる。

【0134】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、当技術分野で公知の及び/又は市販供給源から入手可能な好適な出発材料を用いて、スキームI及びIIに従って調製することができる。一実施態様において、スキームI及びIIの出発材料は、当技術分野で公知の手順及び条件を用いて、市販の化合物から調製することができる。例示的な手順及び条件は、本明細書中の別所に提供されている。本明細書に提供される化合物を調製するための具体的なスキームは、以下に示されている。詳細な反応条件は、下記の様々な具体的実施例について提供されている。以下のスキームを、適当な試薬、保護基、条件、出発材料、又は反応順序で改変して、本明細書に提供される他の実施態様の調製に適合させることができる。

【化74】

スキームI

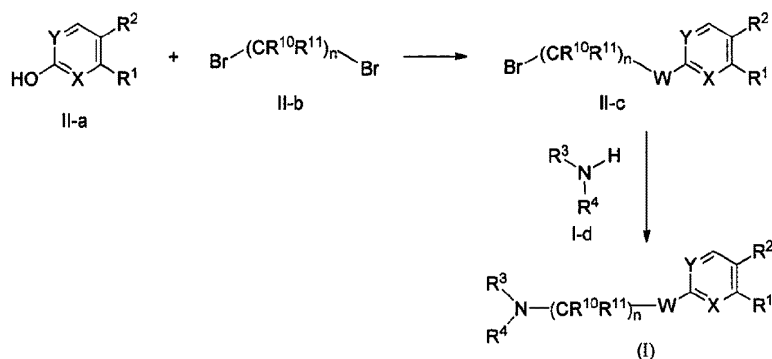


【0135】

一実施態様において、式(I)の化合物をスキームIに従って調製することができる。化合物(I-a)を、市販供給源から購入するか、文献手順に従って調製するか、又は本明細書に記載されている通りに調製することができる。化合物(I-a)を、塩基の存在下又は非存在下、アミノ-アルコール($W=NR^5$ の場合)又はジオール($W=O$ の場合)の(I-b)で処理して、(I-c)を生じさせる。化合物(I-c)を塩化トシルで処理し、次いで、アミン(I-d)と反応させて、式(I)の化合物にする。或いは、化合物(I-c)を、例えば、酸化(例えば、スワン酸化)により、アルデヒドに変換し、次いで、(I-d)で還元アミノ化して、式(I)の化合物を生じさせる。化合物(I-d)を、市販供給源から購入するか、又は文献手順に従って調製することができる。任意に、さらなる有機変換は、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び/又は R^5 を R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び/又は R^5 の他の好適な実施態様に変換して、式(I)の化合物のさらなる実施態様を提供することができる。

【化 7 5】

スキーム 2



10

【0136】

一実施態様において、式(I)の化合物をスキームIIに従って調製することもできる。化合物(II-a)を、市販供給源から購入するか、文献手順に従って調製するか、又は本明細書に規定されている通りに調製することができる。化合物(II-a)を、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、アルキル化試薬(II-b)で処理して、(II-c)を生成させ、これを、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、アミン(I-d)と反応させて、式(I)の化合物にする。任意に、さらなる有機変換は、R、R¹、R²、R³、R⁴、及び/又はR⁵をR、R¹、R²、R³、R⁴、及び/又はR⁵の他の好適な実施態様に変換して、式(I)の化合物のさらなる実施態様を提供することができる。

20

【0137】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、2種以上の立体異性体又はジアステレオ異性体の混合物として調製される。一実施態様において、該立体異性体又はジアステレオ異性体は、限定されないが、キラルカラムクロマトグラフィー及び好適なキラル対イオンとの塩の形成によるキラル分割を含む、当業者に公知の技術を用いて分離される。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、1以上の立体選択的反応に従って調製される。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、実質的に純粋な立体異性体として調製される。

30

【0138】

(D. 使用方法)

(1. 受容体活性の調節)

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される化合物を、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体に結合させる方法である。本方法は、ドーパミン受容体を本明細書に提供される化合物と接触させることを含む。一実施態様において、ドーパミン受容体への結合は、インビトロ結合アッセイ、例えば、当技術分野で公知のものを用いて評価される。

【0139】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を調節する(例えば、阻害又は強化する)方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を低下させる(例えば、部分的に又は完全に中和する)方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を増大させる(例えば、部分的に又は完全に刺激する)方法である。一実施態様において、本方法は、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体を、本明細書に提供される化合物と、インビトロ又はインビボで接触させることを含む。一実施態様において、該ドーパミン受容体、例えば、D2受容体は、対象に、治療的有效量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を投与することによって、本明細書に提供される化合物に接触せられる。該対象は、ヒトであってもよい。一実施態様において、該ドーパミン受容体は、D2受容

40

50

体である。

【0140】

他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を低下させる。受容体活性の低下は、当技術分野で公知のアッセイを用いて測定することができる。いくつかの実施態様において、受容体の活性は、受容体を本明細書に提供される化合物と接触させない場合(例えば、ビヒクル条件)の活性と比べて、約1%、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約99%、又は約99%を上回って低下する。一実施態様において、受容体活性の低下は用量依存的である。他の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を増大させる。受容体活性の増大は、当技術分野で公知のアッセイを用いて測定することができる。いくつかの実施態様において、受容体の活性は、受容体を本明細書に提供される化合物と接触させない場合(例えば、ビヒクル条件)の活性と比べて、約1%、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約99%、又は約99%を上回って増大する。一実施態様において、受容体活性の増大は用量依存的である。例示的なアッセイ法としては、インビトロ結合アッセイ及びインビトロ機能アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、該機能アッセイは、所望のドーパミン受容体、例えば、D2受容体を発現する適当な細胞株を利用する。一実施態様において、該機能アッセイは、適当な組換え系を用いた発現の後に精製される受容体を利用する。一実施態様において、受容体活性の阻害は、cAMPアッセイ、例えば、蛍光標識cAMP/cGMP基質を利用する蛍光アッセイ、又は均一時間分解蛍光(HTRF)に基づくアッセイを用いて評価することができる。一実施態様において、該機能アッセイは、適当な生物体の脳組織から単離されたシナプトソームを利用する。一実施態様において、該機能アッセイは、適当な生物体の脳組織から調製された初代ニューロン培養物を利用する。一実施態様において、該アッセイは、インビボで実施され、かつ本明細書に提供される化合物による被験対象(例えば、齧歯類)の処置を伴う。一実施態様において、被験対象は、陽性対照又は陰性対照としての参照化合物又はビヒクルで処理される。一実施態様において、該アッセイの後に、脳組織の単離及び脳組織内の基質濃度(例えば、cAMP又はcGMP)のエクスピボ解析が続く。一実施態様において、該アッセイの後に、脳微小透析液の単離及び脳微小透析液中の基質濃度(例えば、cAMP又はcGMP)のエクスピボ解析が続く。

【0141】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象(例えば、ヒト)におけるドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を低下させる方法であって、該対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、該受容体の活性は、本明細書中の別所に記載されているアッセイを用いて測定したとき、約1%、5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約99%、又は約99%を上回って低下する。

【0142】

ある実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象(例えば、ヒト)におけるドーパミン受容体、例えば、D2受容体の活性を増大させる方法であって、該対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。いくつかの実施態様において、該受容体の活性は、本明細書中の別所に記載されているアッセイを用いて測定したとき、約1%、5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約99%、又は約99%を上回って増大する。

【0143】

一実施態様において、任意の特定の理論に限定されるものではないが、D2受容体の活性化は、1つ又は2つ又はそれより多くの経路、例えば、cAMP経路及び/又は β -アレスチン経路の活性に影響を及ぼす。例えば、D2受容体を刺激すると、cAMP産生が減少し、さらに β -アレスチンの動員及び活性化が増大する。D2受容体を中和すると、アゴニスト、例えば、ドーパミンの、cAMP産生を減少させ、かつ β -アレスチン動員を増大させる能力が遮断

される。一実施態様において、特定の化合物は、部分活性しか示さず、部分アゴニストと呼ばれる。部分アゴニストは、アゴニストの効果を遮断することができ、正味の活性は、部分アゴニストの効力に相当する(例えば、60%の最大効果を有する部分アゴニストは、完全アゴニストへの応答を40%阻害することになる)。ドーパミンD2シグナル伝達の調節は、治療的価値を有する。任意の特定の理論に限定されるものではないが、ドーパミン受容体の刺激は、パーキンソン病などの運動障害において治療的に使用されることが多いが、抗精神病薬は、通常、D2受容体のアンタゴニストである。任意の特定の理論に限定されるものではないが、D2- β -アレスチン相互作用の中和は、例えば、オランザピン、リスペリドンなどの薬物の抗精神病活性に有益である。任意の特定の理論に限定されるものではないが、完全アゴニスト又は効力が高い(例えば、約75%を超える)アゴニストは、抗パーキンソン病薬としてより好適である。例えば、プラミペキソール及びロピニロールは、臨床的に使用されており、本明細書に提供されるアッセイにおいて少なくとも約90%の E_{max} を示す。部分D2アゴニストのアリピプラゾール(すなわち、7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン)は、統合失調症において臨床的に有効である。部分アゴニストの効力は、受容体発現レベル及び宿主細胞株などのアッセイ条件に左右され、異なる源からのデータを比較する場合には注意を払う必要がある。本明細書に提供されるアッセイにおいて、アリピプラゾールは、それぞれ、cAMP又は β -アレスチンアゴニスト及びアンタゴニストアッセイで、およそ約40%及び約50%の E_{max} 値及び I_{max} 値を有しており、本明細書に提供される化合物が、通常、本アゴニスト及びアンタゴニストアッセイで少なくとも約40%の活性を有し、統合失調症及び/又は精神病の効果的な治療となることができることを示唆する。

10

20

【0144】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約50%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約40%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約25%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約10%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約75%超の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約90%超の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアゴニストアッセイで、約10%未満の E_{max} 値を有する。

30

【0145】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約50%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約40%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約25%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約10%～約75%の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約75%超の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約90%超の E_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアゴニストアッセイで、約10%未満の E_{max} 値を有する。

40

【0146】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約50%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約40%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約25%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴ

50

ニストアッセイで、約10%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約75%超の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約90%超の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、cAMPアンタゴニストアッセイで、約10%未満の I_{max} 値を有する。

【0147】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約50%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約40%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約25%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約10%～約75%の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約75%超の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約90%超の I_{max} 値を有する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、 β -アレスチンアンタゴニストアッセイで、約10%未満の I_{max} 値を有する。

【0148】

受容体活性の調節は、特定のタイプの受容体、例えば、ドーパミン受容体、例えば、D2受容体を発現する細胞型を利用する様々なインビトロ機能アッセイを実施することによって示すことができる。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、受容体活性を用量依存的な形で調節し、 EC_{50} 又は IC_{50} は、機能アッセイ、例えば、本明細書に記載の機能アッセイにおいて、例えば、約0.1nM～約10 μ M、約1nM～約1 μ M、約1nM～約500nM、及び約1nM～約100nMである。一実施態様において、該 EC_{50} 又は IC_{50} は、約0.01nM未満、約0.1nM未満、約1nM未満、約3nM未満、約10nM未満、約30nM未満、約100nM未満、約300nM未満、約1000nM未満、約3000nM未満、又は約10000nM未満である。一実施態様において、該 EC_{50} 又は IC_{50} は、約0.01nM、約0.1nM、約1nM、約3nM、約10nM、約30nM、約100nM、約300nM、約1000nM、約3000nM、又は約10000nMである。

【0149】

(2. 障害の治療、予防、及び/又は管理)

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、CNS障害又は神経学的障害を含む様々な障害の治療、予防、及び/又は管理のための方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、或いは本明細書に提供される組成物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、障害(例えば、CNS障害又は神経学的障害)の1以上の症状の治療、予防、及び/又は改善のための方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、或いは本明細書に提供される組成物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、CNS障害又は神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に、治療的又は予防的有効量の本明細書に提供される化合物又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、対象に、第二の活性剤を投与することをさらに含む。

【0150】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害としては、パーキンソン病、運動障害、運動失調症、筋失調症、本態性振戦、ハンチントン病、多系統萎縮症、ミオクロヌス、進行性核上まひ、レット症候群、続発性パーキンソニズム、痙直、遅発性ジスキネジア、ウィルソン病、ジスキネジア、又はレストレスレッグ症候群が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、これらの障害は、通常、ドーパミンアゴニスト、例えば、D2アゴニストで治療することができる。

【0151】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害としては、統合失調症、精神病、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、精神病の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害(例えば、コカイン、オピエート、アルコール、ニコチン、又はアンフェタミン)、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、又はNOS精神病が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、これらの障害は、通常、ドーパミンアンタゴニスト、例えば、D2アンタゴニストで治療することができる。

10

【0152】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害としては、情動障害;鬱病;軽度、中等度、又は重度型の大鬱病エピソード;躁病性もしくは混合性気分エピソード;軽躁病性気分エピソード;非定型の特徴を伴う鬱病エピソード;メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード;緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード;分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;単極性鬱病;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;精神病性障害に併発する大鬱病性障害(例えば、妄想性障害もしくは統合失調症);双極性障害;双極I型障害;双極II型障害;気分循環性障害;季節性情動障害;注意欠陥障害(ADD);又は注意欠陥多動性障害(ADHD)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、これらの障害は、通常、ドーパミンアゴニスト又は部分アゴニスト、例えば、D2アゴニスト又は部分アゴニストで治療することができる。

20

【0153】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害としては、中毒又は物質乱用もしくは依存(例えば、アルコール、ニコチン、アンフェタミン、コカイン、又はオピエート中毒)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、これらの障害は、通常、ドーパミンアンタゴニスト又は部分アゴニスト、例えば、D2アンタゴニスト又は部分アゴニストで治療することができる。

30

【0154】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害としては、心的外傷後ストレス障害、行動障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、認知症、気分障害、不安症、強迫性障害、目眩、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、線維筋痛、片頭痛、認知障害、認知機能障害、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥、多発性硬化症、睡眠障害、摂食障害、又は自閉症が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0155】

一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害は、中枢神経系に影響を及ぼす当技術分野で公知の障害(例えば、CNS障害)である。一実施態様において、本明細書に提供される方法を用いて治療、予防、及び/又は管理される障害は、神経系に影響を及ぼす当技術分野で公知の障害(例えば、神経学的障害)である。

【0156】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、パーキンソン病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し

50

得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0157】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、運動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0158】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、運動失調症、筋失調症、本態性振戦、ハンチントン病、多系統萎縮症、ミオクロヌス、進行性核上まひ、レット症候群、続発性パーキンソニズム、痙直、遅発性ジスキネジア、ウィルソン病、ジスキネジア、及びレストレスレッグ症候群を含むパーキンソン病又は運動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0159】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、パーキンソン病及びハンチントン病を含む運動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、パーキンソン病、L-ドーパ誘発性ジスキネジア、最高投与量ジスキネジア、レストレスレッグ症候群、及びハンチントン病を含む運動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物を用いて治療、予防、及び/又は管理することができる本明細書に提供される運動障害としては、ハンチントン病、パーキンソン病、レストレスレッグ症候群、及び本態性振戦が挙げられるが、これらに限定されない。

【0160】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、統合失調症を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0161】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、精神病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0162】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、精神病の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害(例えば、コカイン、オピエート、アルコール、ニコチン、もしくはアンフェタミン)、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、及びNOS精神病を含む統合失調症又は精神病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0163】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、統合失調症関連障害、統合失調症スペクトラム障害、急性統合失調症、慢性統合失調症、NOS統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症様障害、パラフレニー、妄想性パーソナリティ障害、スキゾイドパーソナリティ障害、統合失調型パーソナリティ障害、又は妄想性障害を含む統合失調症を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、統合失調症の1以上の陽性症状を治療、予防、及び/又は改善する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、統合失調症の1以上の陰性症状を治療、予防、及び/又は改善する。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、統合失調症の1以上の認知症状を治療、予防、及び/又は改善する。

10

【0164】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、精神疾患の要素を有する疾患、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害(例えば、コカイン、オピエート、アルコール、もしくはアンフェタミン)、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、又はNOS精神病を含む精神病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

20

【0165】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、精神病性障害、短期精神病性障害、アルツハイマー病性精神病、パーキンソン病性精神病、共有精神病性障害、物質誘発性精神病性障害(例えば、コカイン、オピエート、アルコール、又はアンフェタミン)、一般的な医学的疾患による精神病性障害、精神病性情動障害、攻撃性、せん妄、興奮性精神病、トゥレット症候群、躁障害、器質性精神病、及びNOS精神病を含む精神病の要素を有する疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0166】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、とりわけ、統合失調症、妄想性障害、及び物質誘発性精神病を含む精神病性障害又は精神病状態を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

30

【0167】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物を用いて治療、予防、及び/又は管理することができる本明細書に提供される精神病性障害としては、例えば、妄想型、破瓜型、緊張病型、鑑別不能型、及び/又は残遺型の統合失調症;統合失調症様障害;例えば、妄想型及び/又は鬱型の統合失調感情障害;妄想性障害;物質誘発性精神病性障害;例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、及び/又はフェンシクリジンによって誘発される精神病;妄想型のパーソナリティ障害;並びにスキゾイド型のパーソナリティ障害が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0168】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、妄想型、破瓜型、緊張病型、鑑別不能型、又は残遺型の統合失調症、統合失調症様障害;妄想型又は鬱型の統合失調感情障害、妄想性障害、物質誘発性精神病性障害、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、又はフェンシクリジンによって誘発される精神病、妄想型のパーソナリティ障害、及びスキゾイド型のパーソナリティ障害を含む神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

50

【0169】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、情動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0170】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、鬱病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

10

【0171】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、軽度、中等度、又は重度型の大鬱病エピソード;躁病性又は混合性気分エピソード;軽躁病性気分エピソード;非定型の特徴を伴う鬱病エピソード;メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード;緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード;分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;単極性鬱病;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;精神病性障害に併発する大鬱病性障害(例えば、妄想性障害又は統合失調症);双極性障害(例えば、双極I型障害、双極II型障害、又は気分循環性障害);季節性情動障害;不安障害(例えば、パニック障害、特定恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般的な医学的疾患による不安障害);注意欠陥障害(ADD);及び注意欠陥多動性障害(ADHD)を含む情動障害又は鬱病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

20

【0172】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、軽度、中等度、もしくは重度型の大鬱病エピソード、躁病性もしくは混合性気分エピソード、軽躁病性気分エピソード、非定型の特徴を伴う鬱病エピソード、メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード、緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード、分娩後の発症を伴う気分エピソード、卒中後鬱病、大鬱病性障害、気分変調症性障害、小鬱病性障害、月経前不快気分障害、統合失調症の精神病後鬱病性障害、妄想性障害もしくは統合失調症を含む精神病性障害に併発する大鬱病性障害、双極性障害、双極I型障害、双極II型障害、又は気分循環性障害を含む神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

30

【0173】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、注意欠陥障害(ADD)又は注意欠陥多動性障害(ADHD)を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0174】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、中毒を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

40

【0175】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、物質乱用又は依存を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0176】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、アルコール、ニコ

50

チン、アンフェタミン、コカイン、もしくはオピエート中毒、アルコール、ニコチン、アンフェタミン、コカイン、もしくはオピエート依存、又はアルコール、ニコチン、アンフェタミン、コカイン、もしくはオピエート乱用を含む、中毒又は物質乱用もしくは依存を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0177】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、アルコール、アンフェタミン、コカイン、及び/又はオピエート中毒を含む薬物中毒を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される薬物中毒は、薬物への異常な欲求を表し、一般に、所望の薬物を摂取する衝動及び強烈的な薬物渴望の発作などの動機付け障害を特徴とする。

10

【0178】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、物質乱用を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、物質依存を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0179】

20

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、心的外傷後ストレス障害、行動障害、神経変性疾患、アルツハイマー病、認知症、気分障害、不安症、強迫性障害、目眩、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、線維筋痛、片頭痛、認知障害、認知機能障害、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥、多発性硬化症、睡眠障害、摂食障害、又は自閉症を含む、CNS障害又は神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体、又は本明細書に提供される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0180】

30

一実施態様において、該神経学的障害は、日中の過剰な眠気である。別の実施態様において、該神経学的障害は、認知機能障害である。別の実施態様において、該神経学的障害は、気分障害である。別の実施態様において、該神経学的障害は、注意障害である。別の実施態様において、該神経学的障害は、目眩である。別の実施態様において、該神経学的障害は、疼痛である。別の実施態様において、該神経学的障害は、神経因性疼痛である。別の実施態様において、該神経因性疼痛は、糖尿病性神経障害である。

【0181】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、統合失調症と関連する認知機能障害、アルツハイマー病における認知欠陥、パーキンソン病における認知欠陥を含む認知機能障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の

40

【0182】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、注意及び/又は認知の欠損の症状を含む障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される注意及び/又は認知の欠損は、同じ一般集団及び/又は年齢群内の他の対象と比べて、特定の対象における、例えば、記憶、知性、学習能力、及び/又は論理能力などの、1以上の認知的側面における正常以下の機能を表し得る。一実施態様において、本明細書に提供される注意及び/又は認知の欠損は、例えば、加齢に関連した認知の低下などの、1以上の認知的側面における特定の亜集団の機能の低下を表し得る。

50

【0183】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物で治療、予防、及び/又は管理することができる、本明細書に提供される注意及び/又は認知の欠損の症状を含む障害としては、認知症、例えば、アルツハイマー病における認知症、多発梗塞性認知症、アルコール性認知症、薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍と関連する認知症、脳外傷と関連する認知症、ハンチントン病と関連する認知症、パーキンソン病と関連する認知症、又はAIDS関連認知症;せん妄;健忘障害;心的外傷後ストレス障害;精神遅滞;学習障害、例えば、読字障害、算数障害、又は書字表出障害;注意欠陥/多動性障害;及び加齢に関連した認知の低下が挙げられるが、これらに限定されない。

【0184】

10

一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、本明細書に提供される化合物は、(例えば、インビボ動物モデルにおける)受動的回避、新規物体認識、社会認識、及び注意の構えの移動(attention-set shifting)などの認知促進効果を有し得る。さらに、特定の理論によって限定されるものではないが、本明細書に提供される化合物は、(例えば、インビボ動物モデルにおいて)社会的記憶を向上させ、環境の習得を増大させ、スコポリン誘発性欠陥を逆転させることができる。本明細書に提供される化合物は、(例えば、インビボ動物モデルにおいて)受動的回避記憶テストでのスコポリン誘発性欠陥を逆転させることもできる。

【0185】

20

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、神経変性疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、該神経変性疾患は、パーキンソン病である。別の実施態様において、該神経変性障害は、アルツハイマー病である。

【0186】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、気分障害、双極性障害、不安症、鬱病、大鬱病性障害、単極性鬱病、治療抵抗性鬱病、気分変調症、情動障害、季節性情動障害、又は強迫性障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0187】

30

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、気分障害又は気分エピソードを治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物で治療、予防、及び/又は管理することができる、本明細書に提供される気分障害又は気分エピソードとしては、軽度、中等度、又は重度型の大鬱病エピソード;躁病性又は混合性気分エピソード;軽躁病性気分エピソード;非定型の特徴を伴う鬱病エピソード;メランコリアの特徴を伴う鬱病エピソード;緊張病の特徴を伴う鬱病エピソード;分娩後の発症を伴う気分エピソード;卒中後鬱病;大鬱病性障害;治療抵抗性鬱病;気分変調症性障害;小鬱病性障害;月経前不快気分障害;統合失調症の精神病後鬱病性障害;妄想性障害又は統合失調症などの精神病性障害に併発する大鬱病性障害;双極性障害、例えば、双極I型障害、双極II型障害、及び気分循環性障害が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0188】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、心的外傷後ストレス障害又は行動障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0189】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、パニック障害及び強迫性障害を含む不安障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、パニック障害、広場恐怖症、特定恐怖

50

症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、及び全般性不安障害を含む不安障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0190】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、ハンチントン病、アルツハイマー病、及びパーキンソン病を含む神経変性疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0191】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、神経変性障害又は神経変性疾患を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物で治療、予防、及び/又は管理することができる、本明細書に提供される神経変性障害又は神経変性疾患は、中枢神経系のニューロンの機能不全及び/又は死によって引き起こされる障害又は疾病を表す。これらの障害及び疾病の治療は、危険な状態にあるニューロンの機能不全もしくは死を予防し、及び/又は損傷を受けたもしくは健康なニューロンの機能を増強させて、危険な状態にあるニューロンの機能不全もしくは死によって引き起こされる機能の喪失を補う薬剤の投与によって促進することができる。一実施態様において、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物で治療、予防、及び/又は管理することができる、本明細書に提供される神経変性障害又は神経変性疾患としては、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症、例えば、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、AIDS関連認知症、及び前頭側頭認知症；脳外傷と関連する神経変性；卒中と関連する神経変性；脳梗塞と関連する神経変性；低血糖誘発性神経変性；神経毒中毒と関連する神経変性；並びに多系統萎縮症が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様において、本明細書に提供される神経変性障害又は神経変性疾患は、対象における線条体中型有棘ニューロンの神経変性を含む。一実施態様において、該神経変性障害又は神経変性疾患は、ハンチントン病である。

【0192】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、脳外傷と関連する神経変性、卒中と関連する神経変性、脳梗塞と関連する神経変性、低血糖誘発性神経変性、神経毒中毒と関連する神経変性、又は多系統萎縮症を含む神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0193】

神経学的障害としては、限定するものではないが、老年性認知症、アルツハイマー型認知症、認知、記憶喪失、健忘症/健忘症候群、注意力低下、発話障害、自閉症、及び多動症候群を含む脳機能障害を挙げることでもある。

【0194】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、認知症を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0195】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、認知症、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、アルコール性認知症、薬物関連認知症、頭蓋内腫瘍と関連する認知症、脳外傷と関連する認知症、ハンチントン病と関連する認知症、パーキンソン病と関連する認知症、AIDS関連認知症、せん妄、健忘障害、心的外傷後ストレス障害、精神遅滞、学習障害、読字障害、算数障害、書字表出障害、注意欠陥多動性障害、加齢に関連した認知の低下、及び前頭側頭認知症を含む神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0196】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、目眩を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0197】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、多発性硬化症、睡眠障害、摂食障害、又は自閉症を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

【0198】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、疼痛、神経因性疼痛、神経因性疼痛を伴う感作、炎症性疼痛、片頭痛、又は線維筋痛を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

10

【0199】

神経因性疼痛としては、限定するものではないが、ヘルペス後(又は帯状疱疹後)神経痛、反射性交感神経性ジストロフィー/カウザルギー又は神経外傷、幻肢痛、手根管症候群、及び末梢神経障害(例えば、糖尿病性神経障害又は慢性アルコール使用から生じる神経障害)が挙げられる。

【0200】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される神経学的障害は:鬱病(例えば、大鬱病性障害、双極性障害、単極性障害、治療抵抗性鬱病、気分変調症、及び季節性情動障害);認知障害;線維筋痛;疼痛(例えば、神経因性疼痛);精神疾患によって引き起こされる睡眠障害を含む、睡眠関連障害(例えば、睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、脱力発作);慢性疲労症候群;注意欠陥障害(ADD);注意欠陥多動性障害(ADHD);レストレスレッグ症候群;統合失調症;不安症(例えば、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害);強迫性障害;心的外傷後ストレス障害;季節性情動障害(SAD);月経前不快気分;閉経後の血管運動症状(例えば、顔面紅潮、寝汗);神経変性疾患(例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、及び筋萎縮性側索硬化症);躁病状態;気分変調症性障害;気分循環性障害;並びに物質乱用又は依存(例えば、コカイン中毒、ニコチン中毒、又は他の薬物中毒)である。

20

【0201】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、統合失調症、精神病、又は鬱病を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、パーキンソン病又は運動障害を含む神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。

30

【0202】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象、例えば、哺乳動物、例えば、とりわけ、ヒト、齧歯類(例えば、マウス及びラット)、ネコ、イヌ、及び非ヒト霊長類において、本明細書に提供される障害(例えば、CNS障害又は神経学的障害)を治療、予防、及び/又は管理する方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、対象、例えば、哺乳動物、例えば、とりわけ、ヒト、齧歯類(例えば、マウス及びラット)、ネコ、イヌ、及び非ヒト霊長類において、本明細書に提供される障害(例えば、CNS障害又は神経学的障害)と関連する1以上の症状を治療、予防、及び/又は改善する方法である。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、本明細書に提供される化合物をGタンパク質共役受容体と接触させることを含む。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物をD2受容体と接触させることを含む。

40

【0203】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、当技術分野で公知の疾患モデルにおいて、本明細書に提供される化合物を投与する方法である。一実施態様において、該疾患

50

モデルは、動物モデルである。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ヒトの特定疾患の治療における効力を予測する動物モデルにおいて、本明細書に提供される化合物を投与する方法である。本方法は、本明細書に提供される化合物を対象において投与することを含む。一実施態様において、本方法は、対象に治療的有効量の本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物による被験対象(例えば、マウス又はラット)の治療を含む。一実施態様において、本方法は、本明細書に提供される化合物及び参照化合物による被験対象(例えば、マウス又はラット)の治療を含む。一実施態様において、本明細書に提供される化合物のインビボ活性は、用量依存的である。一実施態様において、特定の理論に限定されるものではないが、本明細書に提供される方法は、対象におけるD2受容体によって利用される1以上のシグナル伝達経路(例えば、cAMP及び/又は β -アレシチン)の活性を調節するために、有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む。

10

【0204】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、限定されないが、CNS障害又は神経学的障害を含む、様々な障害を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、対象に治療的又は予防的有効量の本明細書に提供される組成物又は化合物を投与することを含む、方法である。一実施態様において、該対象は、ヒトである。一実施態様において、該対象は、動物である。一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、対象において脳透過性が高い。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の有効濃度は、10nM未満、100nM未満、1 μ M未満、10 μ M未満、100 μ M未満、又は1mM未満である。一実施態様において、該化合物の活性は、本明細書中の別所に記載の又は文献中で公知の当技術分野で認められている様々な動物モデルで評価することができる。

20

【0205】

一実施態様において、特定の理論によって限定されるものではないが、該治療、予防、及び/又は管理は、ヒトでの効力を予測する動物モデルでインビボ効力を示している本明細書に提供される化合物を投与することによって行われる。

【0206】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される化合物は、該化合物の活性を測定し、CNS障害又は神経学的障害の治療におけるその効力を推定するために使用することができる少なくとも1つのモデルで活性がある。例えば、本明細書に提供される化合物は、統合失調症、精神病、パーキンソン病、運動障害、情動障害、鬱病、中毒、又は物質乱用もしくは依存の少なくとも1つのモデルで活性がある。該化合物は、それらが、動物(例えば、マウス)における所望の応答を、ビヒクル処置動物と比べて統計的に有意な量だけ誘導する場合に活性がある。

30

【0207】

他の実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書中の別所に記載されているような治療効果をもたらす方法である。本方法は、対象(例えば、哺乳動物)に、治療的有効量の本明細書に提供される化合物又は組成物を投与することを含む。特定の治療効果は、当技術分野で公知の及び本明細書に記載の任意のモデル系、例えば、疾患の動物モデルを伴うものを用いて測定することができる。

40

【0208】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、精神病及び鬱病などの、併存する2以上の疾病/障害を治療、予防、及び/又は管理するのに有用である。

【0209】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、本明細書に提供される化合物を精神刺激薬として使用する方法であり、該精神刺激薬は、他のクラスの精神刺激薬と通常関連するよりも少ない乱用傾向を有し得る。

【0210】

一実施態様において、本明細書に提供される化合物は、該化合物に対する中毒を引き起

50

こすことなく、CNS障害又は神経学的障害を治療、予防、及び/又は管理する。一実施態様において、本明細書に記載の化合物は、中枢神経障害を治療、予防、及び/又は管理すると同時に、望ましくない副作用を軽減する。

【0211】

患者に治療的又は予防的有効用量の活性成分を提供するための任意の好適な投与経路を利用することができる。例えば、経口、粘膜(例えば、鼻腔、舌下、口腔、直腸、膣)、非経口(例えば、静脈内、筋肉内)、経皮、及び皮下経路を利用することができる。例示的な投与経路としては、経口、経皮、及び粘膜が挙げられる。そのような経路のための好適な剤形としては、経皮パッチ、点眼液、スプレー剤、及びエアゾール剤が挙げられるが、これらに限定されない。経皮用組成物は、クリーム剤、ローション剤、及び/又は乳剤の形態を取ることでもでき、これらは、皮膚に貼布するための適当な接着剤に含めることができ、又はこの目的のために当技術分野で標準的なマトリックスタイプもしくはリザーバータイプの経皮パッチに含めることができる。例示的な経皮剤形は、「リザーバータイプ」又は「マトリックスタイプ」のパッチであり、これは、皮膚に貼布して特定の期間着用し、所望量の活性成分の浸透を可能にするものである。該活性成分の持続的投与を患者に提供する必要がある場合は、該パッチを新しいパッチと交換することができる。

10

【0212】

本明細書に記載の障害を治療、予防、及び/又は管理するために患者に投与すべき量は、利用される特定の化合物、又はそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与の時間、利用される特定の化合物の排泄又は代謝速度、治療期間、利用される特定の化合物と併用される他の薬物、化合物、及び/又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康、及び以前の病歴、並びに医療技術分野で周知の同様の因子を含む、種々の因子によって決まる。

20

【0213】

当技術分野の通常の技術を有する医師又は獣医は、必要とされる有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、該医師又は獣医であれば、利用される化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで開始し、その投薬量を、所望の効果が達成されるまで徐々に増加させることができるであろう。

【0214】

一般に、本明細書に提供される化合物の好適な日用量は、治療的又は予防的効果を生むのに有効な最小用量となる化合物の量である。そのような有効用量は、通常、上記の因子によって決まる。投薬量は、単回又は複数回の単位投薬量製剤として調剤することができる。一実施態様において、該化合物は、1日当たりの単一用量又は分割用量で与えられる。

30

【0215】

(3. 医薬組成物及び剤形)

医薬組成物は、個々の、単一単位剤形の調製において使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物及び剤形は、本明細書に提供される化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、包摂化合物、もしくはプロドラッグを含む。医薬組成物及び剤形は、1種以上の賦形剤をさらに含むことができる。

40

【0216】

本明細書に提供される医薬組成物及び剤形は、1種以上の追加の活性成分(例えば、本明細書中の別所に提供されている第二の活性剤)を含むこともできる。任意の第二の、又は追加の活性成分の例も本明細書に開示されている。

【0217】

本明細書に提供される単一単位剤形は、患者に対する経口、粘膜(例えば、鼻腔、舌下、膣、口腔、又は直腸)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注射、筋肉内、又は動脈内)、局所(例えば、点眼薬又は他の眼科用調製物)、経皮(transdermal)又は経皮(transcutaneous)投与に好適である。剤形の例としては:錠剤;カプレット剤;カプセル剤、例えば、軟弾性ゼラチンカプセル剤;カシェ剤;トローチ剤;舐剤;分散剤;坐剤;散剤;エアゾー

50

ル剤(例えば、鼻スプレー剤又は吸入剤);ゲル剤;懸濁剤(例えば、水性もしくは非水性液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤)、液剤、及びエリキシル剤を含む、患者に対する経口又は粘膜投与に好適な液体剤形;患者に対する非経口投与に好適な液体剤形;局所投与に好適な点眼薬又は他の眼科用調製物;並びに患者に対する非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成することができる滅菌固体(例えば、結晶性又は非晶質固体)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

剤形の組成、形状、及び種類は、通常、その用途に応じて異なる。例えば、疾患の急性治療において使用される剤形は、同じ疾患の慢性治療において使用される剤形よりも多くの量のそれが含む1種以上の活性成分を含むことができる。同様に、非経口剤形は、同じ疾患を治療するのに使用される経口剤形よりも少ない量のそれが含む1種以上の活性成分を含むことができる。具体的な剤形が使用されるこれらの及びその他の方法は互いに異なり、当業者には容易に明らかとなるであろう。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)を参照されたい。

【0219】

一実施態様において、医薬組成物及び剤形は、1種以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、薬学の分野の当業者に周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例が本明細書に提供される。特定の賦形剤が、医薬組成物又は剤形への組込みに好適であるかどうかは、限定されないが、該剤形が患者に投与される方法を含む、当技術分野で周知の種々の因子によって決まる。例えば、経口剤形、例えば、錠剤は、非経口剤形での使用に好適でない賦形剤を含有していてもよい。特定の賦形剤の好適性は、剤形中の具体的な活性成分によっても決まり得る。例えば、いくつかの活性成分の分解を、ラクトースなどのいくつかの賦形剤によって、又は水に曝したときに、加速させることができる。第一級又は第二級アミンを含む活性成分は、そのような加速的分解を特に受けやすい。結果として、提供されるのは、ラクトース、他の単糖又は二糖を、あるとしても、ごく少量しか含まない医薬組成物及び剤形である。本明細書で使用されるように、「ラクトース不含」という用語は、存在するラクトースの量が、あるとしても、活性成分の分解速度を実質的に上昇させるには不十分であることを意味する。

【0220】

ラクトース不含組成物は、当技術分野で周知であり、かつ例えば、米国薬局方(USP) 25-NF20(2002)に記載されている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトース不含組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を、医薬として適合性があり、かつ医薬として許容し得る量で含む。一実施態様において、ラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【0221】

活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形も提供されるが、それは、水が、いくつかの化合物の分解を促進することができるからである。例えば、水(例えば、5%)の添加は、有効期間又は経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために長期貯蔵をシミュレートする手段として製薬技術において広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、薬物安定性:原理及び実践(Drug Stability: Principles & Practice)、第2版、Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照されたい。実際、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速する。このように、製剤に対する水の影響は極めて重要になり得るが、それは、製剤の製造、取扱い、包装、貯蔵、輸送、及び使用時に、水分及び/又は湿気に曝されることが多いからである。

【0222】

無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分、及び低水分又は低湿度条件を用いて調製することができる。製造、包装、及び/又は貯蔵時に水分及び/又は湿気とのかなりの接触が予想される場合、ラクトースと、第一級又は第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬組成物及び剤形は、無水であることが好ましい。

【0223】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び貯蔵すべきである。したがって、無水組成物は、一実施態様において、それを好適な製剤キットに含めることができるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を用いて包装される。好適な包装の例としては、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器(例えば、バイアル)、ブリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

【0224】

また提供されるのは、活性成分が分解する速度を低下させる1種以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形である。そのような化合物は、本明細書では「安定化剤」と呼ばれ、これには、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0225】

賦形剤の量及び種類と同様に、剤形中の活性成分の量及び具体的な種類は、限定されないが、それが患者に投与されることになっている経路などの因子によって異なり得る。

【0226】

他の実施態様において、剤形は、第二の活性成分を含む。第二の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療又は管理される疾患又は障害、及び本明細書に提供される化合物の量、並びに患者に同時に投与される任意の追加の活性剤によって決まる。

【0227】

((a)経口剤形)

20

経口投与に好適である医薬組成物は、個別の剤形、例えば、限定されないが、錠剤(例えば、チュアブル錠)、カプレット剤、カプセル剤、及び液体(例えば、フレーバーシロップ)として提供することができる。そのような剤形は、所定量の活性成分を含有しており、当業者に周知の薬学の方法によって調製することができる。一般に、レミントンの薬学の科学及び実務(Remington's The Science and Practice of Pharmacy)、第21版、Lippincott Williams & Wilkins(2005)を参照されたい。

【0228】

本明細書に提供される経口剤形は、従来の医薬配合技術に従って、活性成分を少なくとも1つの賦形剤と密接に混合させて組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製物の形態に応じて、多種多様な形態を取ることができる。例えば、経口液又はエアゾール剤形中での使用に好適な賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、及び着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。固体経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット剤)中での使用に好適な賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0229】

一実施態様において、経口剤形は、錠剤又はカプセル剤であり、その場合、固体賦形剤が利用される。別の実施態様において、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。そのような剤形は、薬学の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、医薬組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微細に分割された固体担体、又はその両方と均一かつ緊密に混合し、その後、必要であれば、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

40

【0230】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠は、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意に賦形剤と混合して、好適な機械の中で圧縮することによって調製することができる。成形錠は、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を、好適な機械の中で成形することによって作製することができる。

【0231】

本明細書に提供される経口剤形中で使用することができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物及び

50

剤形中での使用に好適な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、粉末化トラガカント、グアーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、番号2208、2906、2910)、微結晶性セルロース、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0232】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL R C-581、AVICEL-PH-105(FMC社、American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから入手可能)として販売されている材料、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている、微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。好適な無水又は低水分の賦形剤又は添加物としては、AVICEL-PH-103(商標)及びStarch 1500 LMが挙げられる。

【0233】

本明細書に提供される医薬組成物及び剤形中での使用に好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、一実施態様において、該医薬組成物又は剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0234】

崩壊剤を組成物中で用いて、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤を提供する。多過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は貯蔵中に崩壊する可能性があり、一方、少な過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は、所望の速度又は所望の条件下で崩壊しない可能性がある。したがって、活性成分の放出を悪く変化させるほど多過ぎることも少な過ぎることもない十分な量の崩壊剤を用いて、固体経口剤形を形成させることができる。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に基づいて異なり、かつ当業者に容易に認識される。一実施態様において、医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、又は約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

【0235】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる崩壊剤の例としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0236】

医薬組成物及び剤形中で使用することができる滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレート(ethyl laurate)、寒天、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤としては、例えば、syloidシリカゲル(AEROSIL200、Baltimore, MDのW.R.Grace社により製造されている)、合成シリカの凝集エアゾール(Plano, TXのDegussa社により市販されている)、CAB-O-SIL(Boston, MAのCabot社により販売されている発熱性二酸化ケイ素製品)、及びこれらの混合物が挙げられる。使用されるとしても、

滑沢剤は、それが組み込まれる医薬組成物又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用され得る。

【0237】

一実施態様において、固体経口剤形は、本明細書に提供される化合物、並びに任意の賦形剤、例えば、無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンを含む。

【0238】

((b)制御放出剤形)

本明細書に提供される活性成分は、制御放出手段によるか、又は当業者に周知である送達装置によって投与することができる。例としては、その各々が引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;並びに第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。そのような剤形を用いて、例えば、所望の放出プロファイルを提供するためにヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はこれらの組合せを様々な割合で用いて、1種以上の活性成分の低速又は制御放出を提供することができる。本明細書に記載されているものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤を、本明細書に提供される活性剤とともに使用するために容易に選択することができる。一実施態様において、提供されるのは、経口投与に好適な単一単位剤形、例えば、限定されないが、制御放出に適している錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレット剤である。

【0239】

一実施態様において、制御放出医薬製品は、その非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を向上させる。別の実施態様において、医療における制御放出調製物の使用は、最小限の原薬を用いて最小限の時間で疾病を治癒させ又は制御することを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の延長、投薬頻度の減少、及び患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用発現時間、又は薬物の血中濃度などの他の特性に影響を及ぼすことができ、したがって、副作用(例えば、有害作用)の発生に影響を及ぼすことができる。

【0240】

別の実施態様において、制御放出製剤は、所望の治療的又は予防的効果を素早くもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、長期間にわたってこのレベルの治療的又は予防的効果を維持する他の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計されている。一実施態様において、一定の薬物レベルを体内で維持するために、薬物を、代謝されて体から排泄される薬物の量を補う速度で剤形から放出させることができる。活性成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含む、様々な条件によって刺激することができる。

【0241】

((c)非経口剤形)

非経口剤形は、限定されないが、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内、及び動脈内を含む、様々な経路によって患者に投与することができる。いくつかの実施態様において、非経口剤形の投与は、汚染物質に対する患者の自然防御を擦り抜け、したがって、これらの実施態様において、非経口剤形は、滅菌されているか、又は患者に投与する前に滅菌することができる。非経口剤形の例としては、注射にそのまま利用可能な液剤、注射のための医薬として許容し得るビヒクルにすぐに溶解又は懸濁させることができる乾燥品、注射にそのまま利用可能な懸濁剤、及び乳剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

非経口剤形を提供するために使用することができる好適なビヒクルは、当業者に周知である。例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウ

10

20

30

40

50

ム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0243】

本明細書に開示される1種以上の活性成分の溶解性を増大させる化合物を、非経口剤形に組み込むこともできる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体を用いて、本明細書に提供される化合物の溶解性を増大させることができる。例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第5,134,127号を参照されたい。

10

【0244】

((d)局所及び粘膜剤形)

本明細書に提供される局所及び粘膜剤形としては、スプレー剤、エアゾール剤、液剤、乳剤、懸濁剤、点眼薬、もしくは他の眼科用調製物、又は当業者に公知の他の形態が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版及び第18版、Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990);及び医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)、第4版、Lea & Febiger, Philadelphia(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を処理するのに好適な剤形は、マウスウォッシュとしてか又はオーラルゲルとして製剤化することができる。

20

【0245】

好適な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)並びに本明細書に包含される局所及び粘膜剤形を提供するために使用することができる他の材料は、医薬分野の当業者に周知であり、所与の医薬組成物又は剤形が適用される特定の組織によって決まる。一実施態様において、賦形剤としては、液剤、乳剤、又はゲル剤を形成するための、無毒でかつ医薬として許容し得る、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。モイスチャライザー又は保湿剤を医薬組成物及び剤形に添加することもできる。追加の成分の例は、当技術分野で周知である。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第16版及び第18版、Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990)を参照されたい。

30

【0246】

医薬組成物又は剤形のpHを調整して、1種以上の活性成分の送達を向上させることもできる。また、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張性を調整して、送達を向上させることもできる。ステアリン酸塩などの化合物を医薬組成物又は剤形に添加して、送達を向上させるように、1種以上の活性成分の親水性又は親油性を変化させることもできる。他の実施態様において、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとしての、乳化剤もしくは界面活性剤としての、又は送達促進剤もしくは浸透促進剤としての役割を果たすことができる。他の実施態様において、活性成分の塩、溶媒和物、プロドラッグ、包摂化合物、又は立体異性体を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

40

【0247】

(4.キット)

一実施態様において、本明細書に提供される活性成分は、同時に又は同一の投与経路で、患者に投与されない。別の実施態様において、提供されるのは、適量の活性成分の投与を簡略化することができるキットである。

【0248】

一実施態様において、キットは、本明細書に提供される化合物の剤形を含む。キットは、本明細書に記載の1種以上の第二の活性成分、又はその薬理活性のある突然変異体もしくは誘導体、或いはそれらの組合せをさらに含むことができる。

【0249】

50

他の実施態様において、キットは、活性成分を投与するために使用される装置をさらに含むことができる。そのような装置の例としては、シリンジ、点滴バッグ、パッチ、及び吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。

【0250】

キットは、移植用の細胞又は血液、及び1種以上の活性成分を投与するために使用することができる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含むことができる。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、活性成分を溶解させて、非経口投与に好適である無粒子滅菌溶液を形成させることができる好適なビヒクルの密封容器を含むことができる。医薬として許容し得るビヒクルの例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【実施例】

【0251】

(V.実施例)

特定の実施態様を以下の非限定的な実施例によって説明する。

20

【0252】

(A.化合物合成)

下記の実施例において、別途示されない限り、温度は全て摂氏温度で示され、部及びパーセンテージは全て重量によるものである。試薬は、Sigma-Aldrich Chemical Companyなどの商業的供給業者から購入することができ、かつ別途示されない限り、それ以上精製することなく使用することができる。試薬は、当業者に公知の標準的な文献手順に従って調製することもできる。溶媒は、Sure-SealボトルでAldrichから購入し、受け取った状態のまま使用することができる。別途示されない限り、溶媒は全て、当業者に公知の標準的な方法を用いて精製することができる。

【0253】

以下に示す反応は、別途示されない限り、通常、周囲温度で行われた。反応フラスコには、シリンジによる基質及び試薬の導入のためのゴム製セプタムを取り付けた。分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、ガラス地のシリカゲルプレコーティングプレート(Merck Art 5719)を用いて実施し、適切な溶媒比(v/v)で溶出させた。反応は、TLC又はLCMSでアッセイし、出発材料の消費によって判断して終了させた。TLCプレートの可視化は、UV光(254波長)を用いて、又は熱で活性化した塩基性 KMnO_4 水溶液などの適切なTLC可視化溶媒を用いて行った。フラッシュカラムクロマトグラフィー(例えば、Stillらの文献、J. Org. Chem., 43:2923(1978)を参照)は、シリカゲル60(Merck Art 9385)又は様々なMPLCシステムを用いて実施した。

30

【0254】

下記の実施例における化合物構造は、以下の方法:プロトン磁気共鳴分光法、質量分析法、元素微量分析、及び融点のうちの1つ又は複数によって確認した。プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)スペクトルは、特定の磁界強度で操作されるNMR分光計を用いて決定した。化学シフトは、TMSなどの内部標準から低磁場側への百万分率(ppm、 δ)として報告する。或いは、 ^1H NMRスペクトルは、以下のような重水素化溶媒中の残留プロトンからのシグナルを基準とした: $\text{CDCl}_3 = 7.25\text{ppm}$; $\text{DMSO}-d_6 = 2.49\text{ppm}$; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.16\text{ppm}$; $\text{CD}_3\text{OD} = 3.30\text{ppm}$ 。ピーク多重度は、以下のように表す:s、一重線;d、二重線;dd、二重線の二重線;t、三重線;dt、三重線の二重線;q、四重線;br、ブロード;及びm、多重線。カップリング定数は、ヘルツ(Hz)で示す。質量スペクトル(MS)データは、APCI又はESIイオン化により質量分析計を用いて取得した。

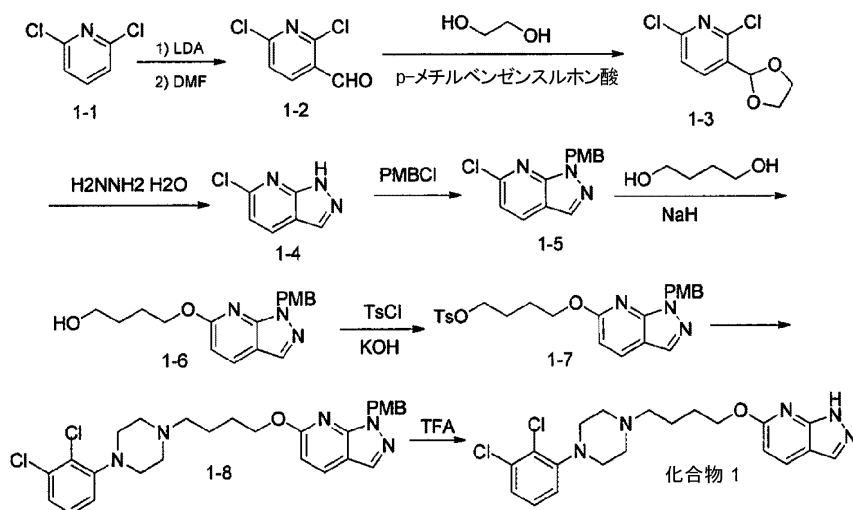
40

50

【0255】

(1. 6-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物1)の合成)

【化76】



10

((a) 2,6-ジクロロニコチンアルデヒド(1-2)の合成)

20

リチウムジイソプロピルアミド(2M、20.5mL、40.53mmol、1.2当量)を無水テトラヒドロフラン(20mL)に-78℃で添加した。テトラヒドロフラン(20mL)中の化合物1-1(5.0g、33.78mmol、1.0当量)を1時間かけて-78℃で滴加した。N,N-ジメチルホルムアミド(7.5g、101.35mmol、3.0当量)を該溶液に添加し、混合物を-78℃でもう2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム(60mL)を該混合物に添加して、反応液をクエンチした。該溶液を蒸発させて、テトラヒドロフランを除去し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100%石油エーテル～酢酸エチル:石油エーテル=1:10)により精製すると、化合物1-2が白色の固体(3.5g、収率:59%)として得られた。MS(ESI)m/z 176.0[M+H]⁺。

【0256】

30

((b) 2,6-ジクロロ-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン(1-3)の合成)

化合物1-2(3.5g、0.02mol、1.0当量)のトルエン(80mL)溶液に、エタン-1,2-ジオール(2.5g、0.04mol、2.0当量)及びp-メチルベンゼンスルホン酸(0.76g、4mmol、0.2当量)を添加した。該混合物を1時間加熱還流させた。その後、該混合物を蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製すると、化合物1-3が白色の固体(3.9g、収率:89%)として得られた。MS(ESI)m/z 220[M+H]⁺。

【0257】

((c) ジエチル 6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1-4)の合成)

化合物1-3(3.0g、13.70mmol、1.0当量)のブタン-1-オール(8mL)溶液に、ヒドラジン水和物(1.48g、24.66mmol、1.8当量)を添加した。該混合物を150℃に加熱し、密封管中で1時間撹拌した。冷却後、該混合物を濾過し、蒸発させると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)により精製すると、化合物1-4が黄色の固体(600mg、収率:28.6%)として得られた。MS(ESI)m/z 154[M+H]⁺。

40

【0258】

((d) 6-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1-5)の合成)

アセトニトリル(15mL)中の化合物1-4(600mg、3.92mmol、1.0当量)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(1044mg、6.67mmol、1.7当量)、及び炭酸カリウム(1624mg、11.76mmol、3.0当量)の混合物を60℃で1時間撹拌した。該混合物を水性重炭酸ナトリウム(30mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、フ

50

ラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製すると、化合物1-5が淡黄色の油状物(610mg、収率:57%)として得られた。MS(ESI)m/z 274.0 [M+H]⁺。

【0259】

((e) 4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イルオキシ)ブタン-1-オール(1-6)の合成)

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の化合物1-5(610mg、2.23mmol、1.0当量)、ブタン-1,4-ジオール(604mg、6.70mmol、3.0当量)、水素化ナトリウム(60%w/w、268mg、6.70mmol、3.0当量)の混合物を室温で一晩攪拌した。該混合物を水性重炭酸ナトリウム(30mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラム(石油エーテル:酢酸エチル=2:1)により精製すると、化合物1-6が透明な油状物(380mg、収率:52%)として得られた。MS(ESI)m/z 328.2 [M+H]⁺。

【0260】

((f) 4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イルオキシ)ブチル 4-メチルベンゼンスルホネート(1-7)の合成)

化合物1-6(230mg、0.7mmol、1.0当量)及び水酸化カリウム(118mg、2.1mmol、3.0当量)のアセトニトリル(acetonitrile)(5mL)溶液に、塩化トシル(266mg、1.4mmol、2.0当量)を何回かに分けて0℃で添加した。該混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮すると、残渣が得られ、これを酢酸エチル(15mL)に溶解させ、その後、ブライン(3×5mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これを分取TLC(石油エーテル:酢酸エチル=12:5)により精製すると、化合物1-7が黄色の油状物(180mg、収率:53%)として得られた。MS(ESI): m/z 482 [M+H]⁺。

【0261】

((g) 6-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1-8)の合成)

tert-ブタノール(10.0mL)中の化合物1-7(25mg、0.052mmol、1.0当量)、1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン(60.1mg、0.26mmol、5.0当量)、及び炭酸カリウム(55mg、0.4mmol、7.7当量)の混合物を60℃で48時間加熱した。該混合物を水(30mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)により精製すると、化合物1-8(23mg、収率:82%)が得られた。MS(ESI)m/z 540.2 [M+H]⁺。

【0262】

((h) 6-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物1)の合成)

トリフルオロ酢酸(5.0mL)中の化合物1-8(23mg、0.042mmol)の混合物を60℃で一晩加熱した。該混合物を水性炭酸カリウム(30mL)で希釈し、ジクロロメタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)により精製すると、化合物1(17mg、収率:95%)が得られた。MS(ESI)m/z 420.2 [M+H]⁺。

【化77】

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 2.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.10 (br, 4H), 2.70 (br, 4H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H).

【0263】

(2. 6-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物2)の合成)

【化 7 8】



この化合物は、1-(ナフタレン-1-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物1について記載されているように、53%収率(最終工程)(13mg)で調製された。MS(ESI): m/z 402 $[M+H]^+$ 。

10

【化 7 9】

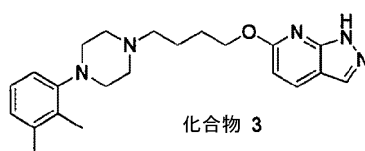
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17-8.21 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.54 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.39 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.19 (br, 4H), 2.81 (br, 4H), 2.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H).

【0 2 6 4】

(3. 6-(4-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物3)の合成)

20

【化 8 0】



この化合物は、1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物1について記載されているように、淡黄色の油状物として81%収率(最終工程)(24mg)で調製された。MS(ESI): m/z 380 $[M+H]^+$ 。

【化 8 1】

30

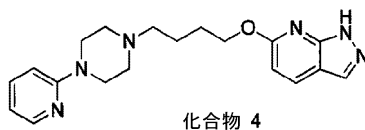
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.8 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.66-2.76 (m, 4H), 2.53 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H).

【0 2 6 5】

(4. 6-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(化合物4)の合成)

【化 8 2】

40



この化合物は、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物1について記載されているように、淡黄色の油状物として67%収率(最終工程)(25mg)で調製された。MS(ESI): m/z 353 $[M+H]^+$ 。

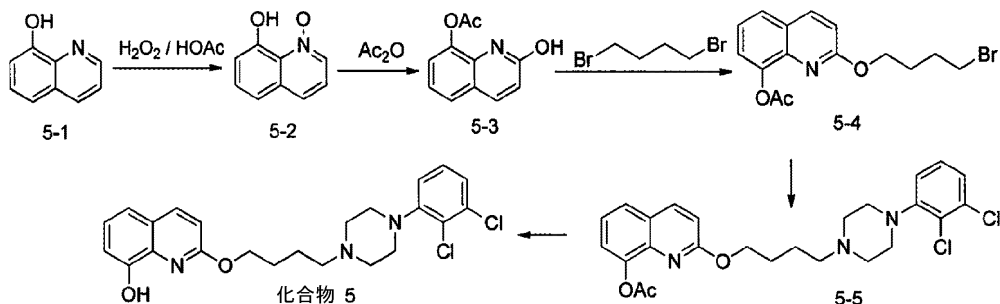
【化 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19-8.21 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 3H), 4.45 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H).

【 0 2 6 6】

(5. 2-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物5)の合成)

【化 8 4】



((a) キノリン-8-オール-N-オキシド(5-2)の合成)

35%過酸化水素溶液(10ml)中のキノリン-8-オール(4g、27.6mmol)の酢酸(25mL)溶液を70°Cで16時間攪拌した。反応混合物を水酸化アンモニウムでpH 12に中和した後、それを酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させると、5-2(1.8g、40%収率)が褐色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 238[M+H]⁺。

【 0 2 6 7】

((b) 2-ヒドロキシキノリン-8-イルアセテート(5-3)の合成)

キノリン-8-オール-N-オキシド(5-2)(322mg、2mmol)の無水酢酸(4mL)溶液を140°Cで5時間攪拌し、その後、室温に冷却した。無水酢酸を減圧下で除去した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH 7に中和し、その後、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させると、黄褐色の油状物が得られ、これをエタノールで処理すると、化合物5-3(138mg、34%収率)が褐色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 204[M+H]⁺。

【 0 2 6 8】

((c) 2-(4-ブROMOブトキシ)キノリン-8-イルアセテート(5-4)の合成)

90°Cの2-ヒドロキシキノリン-8-イルアセテート(5-3)(406mg、2mmol)及び1,4-ジブROMOブタン(432mg、2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、炭酸セシウム(652mg、326mg)を添加した。該混合物を10分間攪拌し、逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=50:1、0.01% NH_4OH を含む)により精製すると、化合物5-4(280mg、41%収率)が淡黄色の油状物として得られた。MS(ESI): m/z 338、340[M+H]⁺。

【 0 2 6 9】

((d) 2-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-イルアセテート(5-5)の合成)

2-(4-ブROMOブトキシ)キノリン-8-イルアセテート(5-4)(50mg、0.15mmol)及び1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン(35mg、0.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、炭酸カリウム(42mg、0.3mmol)を添加した。該混合物を40°Cで2時間攪拌し、その後、逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=25:75、0.01% NH_4OH を含む)により精製すると、粗生成物が得られた。該粗生成物を、それ以上精製することなく、次の工程に直接使用した。MS(ESI): m/z 489[M+H]⁺。

【 0 2 7 0】

10

20

30

40

50

((e) 2-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物5)の合成)

メタノール中の2-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-イルアセテート(5-5)(72mg、0.15mmol)及び炭酸カリウム(42mg、0.3mmol)の混合物を60℃で30分間攪拌した。メタノールを真空中で除去し、残渣を分取HPLC(塩基性溶離剤)により精製すると、化合物5(13mg、20%収率)が淡黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 446[M+H]⁺。

【化 8 5】

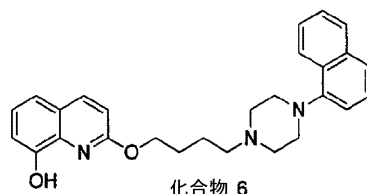
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

10

【 0 2 7 1】

(6. 2-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物6)の合成)

【化 8 6】



20

この化合物は、1-(ナフタレン-1-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として21%収率(最終工程)(27mg)で調製された。MS(ESI): m/z 428[M+H]⁺。

【化 8 7】

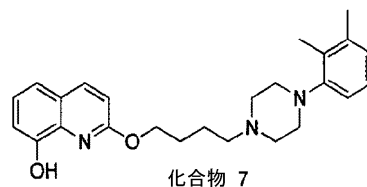
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

30

【 0 2 7 2】

(7. 2-(4-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物7)の合成):

【化 8 8】



40

この化合物は、1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として18%収率(最終工程)(22mg)で調製された。MS(ESI): m/z 406[M+H]⁺。

【化 8 9】

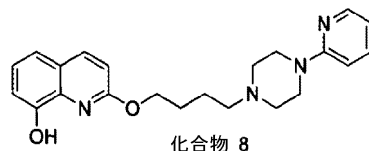
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.53 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.79 (m, 1H).

【 0 2 7 3】

(8. 2-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物8)の合成)

10

【化 9 0】



この化合物は、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として22%収率(最終工程)(25mg)で調製された。MS(ESI): m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 9 1】

20

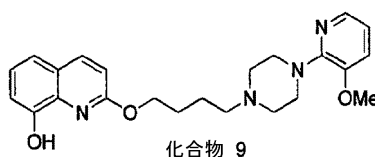
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=1.6$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.49 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.49 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).

【 0 2 7 4】

(9. 2-(4-(4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物9)の合成)

【化 9 2】

30



この化合物は、1-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として7%収率(最終工程)(4mg)で調製された。MS(ESI): m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 9 3】

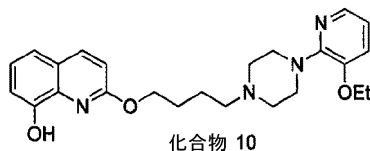
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.74 (brs, 4H), 3.42 (brs, 4H), 2.14 (brs, 4H).

40

【 0 2 7 5】

(10. 2-(4-(4-(3-エトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物10)の合成)

【化 9 4】



この化合物は、1-(3-エトキシピリジン-2-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として17%収率(最終工程)(11mg)で調製された。MS(ESI): m/z 423[M+H]⁺。

【化 9 5】

10

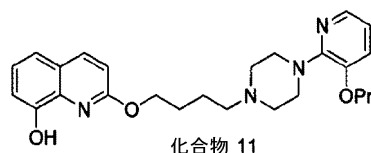
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J_1 = 4.0 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.15 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (brs, 4H), 2.67 (brs, 4H), 2.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.47 (t, J = 5.2 Hz, 3H).

【0 2 7 6】

(11. 2-(4-(4-(3-プロポキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物11)の合成)

20

【化 9 6】



この化合物は、1-(3-プロポキシピリジン-2-イル)ピペラジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の油状物として20%収率(最終工程)(20mg)で調製された。MS(ESI): m/z 437.2[M+H]⁺。

【化 9 7】

30

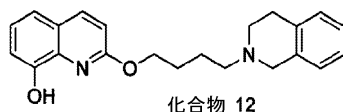
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01-8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86-7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.91-7.96 (m, 2H), 4.49-4.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.08-3.20 (m, 4H), 1.83-2.08 (m, 6H), 1.05-1.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

【0 2 7 7】

(12. 2-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物12)の合成)

【化 9 8】

40



この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の油状物として18%収率(最終工程)(9.2mg)で調製された。MS(ESI): m/z 349[M+H]⁺。

【化 9 9】

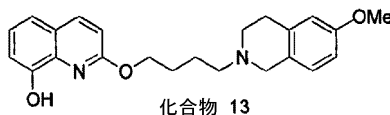
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 4H), 7.05-7.03 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

【 0 2 7 8】

(13. 2-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物13)の合成)

【化 1 0 0】

10



この化合物は、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として25%収率(最終工程)(14mg)で調製された。MS(ESI): m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 0 1】

20

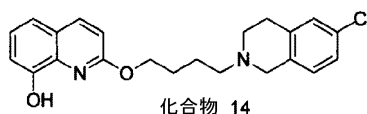
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 4H).

【 0 2 7 9】

(14. 2-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物14)の合成)

【化 1 0 2】

30



この化合物は、6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として17%収率(最終工程)(10mg)で調製された。MS(ESI): m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 0 3】

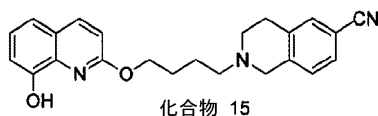
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 4H).

【 0 2 8 0】

(15. 2-(4-((8-ヒドロキシキノリン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル(化合物15)の合成)

【化 1 0 4】



この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリルを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として11%収率(最終工程)(9.3mg)で調製された。MS(ESI): m/z 374[M+H]⁺。

【化 1 0 5】

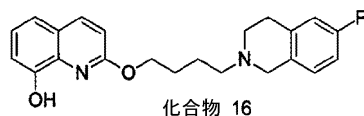
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.52 (m, 4H), 3.85-3.33 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.13-1.95 (m, 4H).

10

【 0 2 8 1】

(16. 2-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物16)の合成)

【化 1 0 6】



20

この化合物は、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として14%収率(最終工程)(12mg)で調製された。MS(ESI): m/z 367[M+H]⁺。

【化 1 0 7】

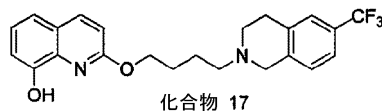
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 3H), 4.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.12-1.97 (m, 4H).

30

【 0 2 8 2】

(17. 2-(4-(6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物17)の合成)

【化 1 0 8】



この化合物は、6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として17%収率(最終工程)(16.7mg)で調製された。MS(ESI): m/z 417[M+H]⁺。

40

【化 1 0 9】

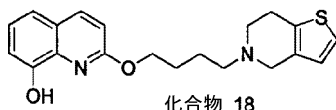
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.78-4.45 (m, 3H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.56-3.30 (m, 3H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 4H).

【 0 2 8 3】

(18. 2-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物18)の合成)

50

【化 1 1 0】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として20%収率(最終工程)(16mg)で調製された。MS(ESI): m/z 355[M+H]⁺。

【化 1 1 1】

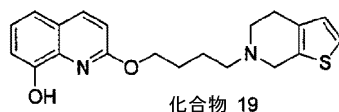
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.08 (dd, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.23 (t, s, 2H), 1.99 (m, 4H).

10

【0 2 8 4】

(19. 2-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物19)の合成)

【化 1 1 2】



20

この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、黄色の固体として20%収率(最終工程)(15mg)で調製された。MS(ESI): m/z 355[M+H]⁺。

【化 1 1 3】

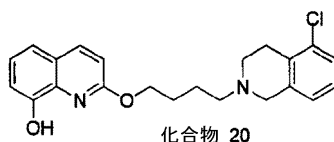
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

30

【0 2 8 5】

(20. 2-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物20)の合成)

【化 1 1 4】



40

この化合物は、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、19%収率(最終工程)(15mg)で調製された。MS(ESI): m/z 383[M+H]⁺。

【化 1 1 5】

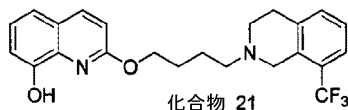
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.26 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

【 0 2 8 6】

(21. 2-(4-(8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)キノリン-8-オール(化合物21)の合成)

10

【化 1 1 6】



この化合物は、8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、32%収率(最終工程)(30mg)で調製された。MS(ESI): m/z 417.4[M+H] $^+$ 。

【化 1 1 7】

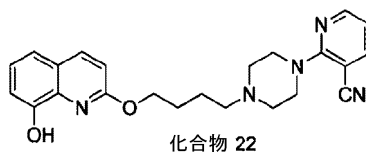
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00-8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.89-6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.30 (m, 5H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

20

【 0 2 8 7】

(22. 2-(4-(4-((8-ヒドロキシキノリン-2-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル(化合物22)の合成)

【化 1 1 8】



30

この化合物は、2-(ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリルを出発材料として使用することを除き、化合物5について記載されているように、15%収率(最終工程)(11mg)で調製された。MS(ESI): m/z 404[M+H] $^+$ 。

【化 1 1 9】

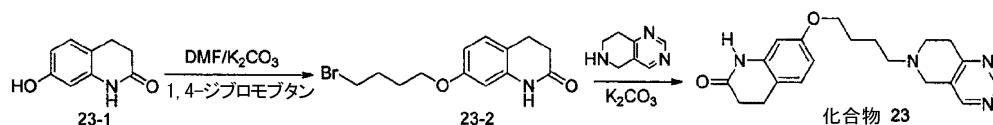
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (dd, $J = 2.4$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 1.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 5.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H).

40

【 0 2 8 8】

(23. 7-(4-(7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物23)の合成)

【化 1 2 0】



((a) 7-(4-ブロボトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(23-2)の合成)

N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)中の7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(23-1)(14.0g、85.9mmol、1.0当量)及び炭酸カリウム(17.8g、129mmol、1.5当量)の混合物に、1,4-ジブロボタン(46.0g、215mmol、2.5当量)を添加した。該混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を500mLの水に注ぎ入れ、酢酸エチル(200mL×2)で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)により精製すると、化合物23-2が白色の固体(8.2g、収率:32%)として得られた。MS(ESI): m/z 298、300[M+H]⁺。

10

【0 2 8 9】

((b) 7-(4-(7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物23)の合成)

アセトニトリル(10mL)中の化合物23-2(60mg、0.2mmol、1.0当量)及び5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン塩酸塩(52mg、0.3mmol、1.5当量)の混合物に、炭酸カリウム(83mg、0.6mmol、3.0当量)を添加した。該混合物を攪拌し、4時間還流させた。その後、反応混合物を真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これを逆相カラム(水中のアセトニトリル、40%v/v、0.01%アンモニア水を含む)により精製すると、化合物23が白色の固体(26mg、収率:50%)として得られた。MS(ESI): m/z 353[M+H]⁺。

20

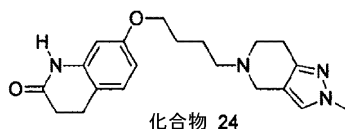
【化 1 2 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53-6.50 (dd, J¹ = 2.4 Hz, J² = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03-3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 4H)。

【0 2 9 0】

(24. 7-(4-(2-メチル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物24)の合成)

【化 1 2 2】



この化合物は、2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、48%収率で調製された。MS(ESI): m/z 355[M+H]⁺。

40

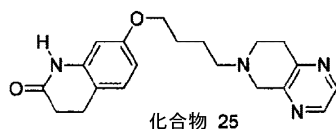
【化 1 2 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (brs, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.54-6.51 (dd, J¹ = 2.8 Hz, J² = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.64-2.59 (m, 4H), 1.87-1.72 (m, 4H)。

【0 2 9 1】

(25. 7-(4-(7,8-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-6(5H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物25)の合成)

【化 1 2 4】



この化合物は、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-b]ピラジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、淡褐色の固体として57.6%収率で調製された。MS(ESI): m/z 353[M+H]⁺。

【化 1 2 5】

10

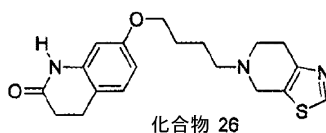
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (brs, 1H), 8.36-8.32 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 2H), 7.03-7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52-6.50 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.98-3.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.09-3.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 4H).

【0 2 9 2】

(26. 7-(4-(6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物26)の合成)

【化 1 2 6】

20



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、43%収率で調製された。MS(ESI): m/z 358[M+H]⁺。

【化 1 2 7】

30

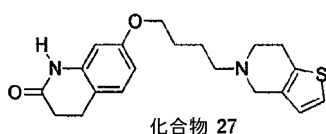
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.53-6.51 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 4H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H).

【0 2 9 3】

(27. 7-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物27)の合成)

【化 1 2 8】

40



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、48.9%収率で調製された。MS(ESI): m/z 357[M+H]⁺。

【化 1 2 9】

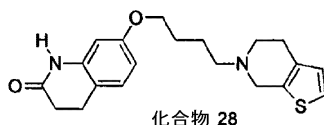
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69(s, 1H), 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.54-6.52 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 2.95-2.89 (m, 6H), 2.70-2.61 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 4H).

【 0 2 9 4】

(28. 7-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物28)の合成)

10

【化 1 3 0】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、39%収率で調製された。MS(ESI): m/z 357 $[M+H]^+$ 。

【化 1 3 1】

20

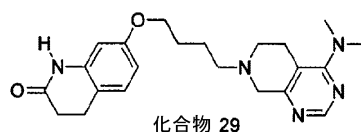
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (brs, 1H), 7.10-7.04 (dd, $J^1 = 4.8$ Hz, $J^2 = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.55-6.52 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.82-2.74 (m, 4H), 2.65-2.61 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 4H).

【 0 2 9 5】

(29. 7-(4-(4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物29)の合成)

【化 1 3 2】

30



この化合物は、N,N-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、27%収率で調製された。MS(ESI): m/z 396.1 $[M+H]^+$ 。

【化 1 3 3】

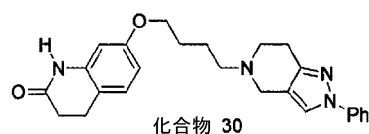
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.55-6.52 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.8$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.67-2.57 (m, 6H), 1.80-1.74 (m, 4H).

40

【 0 2 9 6】

(30. 7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物30)の合成)

【化 1 3 4】



50

この化合物は、2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、42%収率で調製された。MS(ESI): m/z 417.1[M+H]⁺。HPLC純度=99%。

【化 1 3 5】

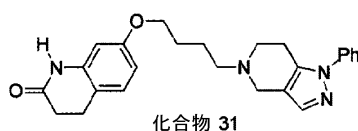
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.62 (dd, $J' = 1.2$ Hz, $J^2 = 1.2$ Hz, 3H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55-6.52 (dd, $J' = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 6H), 2.69-2.60 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 4H).

10

【 0 2 9 7】

(31. 7-(4-(1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物31)の合成)

【化 1 3 6】



この化合物は、1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、39%収率で調製された。MS(ESI): m/z 417.1[M+H]⁺。

20

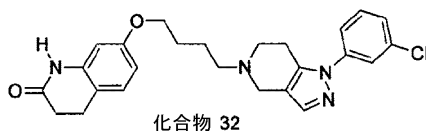
【化 1 3 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.34-7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56-6.53 (dd, $J' = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.93-2.82 (m, 6H), 2.70-2.61 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H).

【 0 2 9 8】

(32. 7-(4-(1-(3-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物32)の合成)

【化 1 3 8】



この化合物は、1-(3-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、45%収率で調製された。MS(ESI): m/z 451.1[M+H]⁺。

40

【化 1 3 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.56-6.53 (dd, $J' = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.0$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.93-2.81 (m, 6H), 2.69-2.61 (m, 4H), 1.89-1.76 (m, 4H).

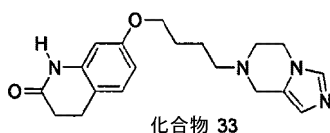
【 0 2 9 9】

(33. 7-(4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ

50

キノリン-2(1H)-オン(化合物33)の合成)

【化 1 4 0】



この化合物は、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、10%収率で調製された。MS(EI): m/z 341.1[M+H]⁺。

10

【化 1 4 1】

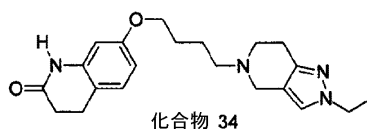
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.54-6.51 (dd, J^1 = 2.4 Hz, J^2 = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.64-2.60 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H).

【 0 3 0 0】

(34. 7-(4-(2-エチル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物34)の合成)

20

【化 1 4 2】



この化合物は、2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、19%収率で調製された。MS(EI): m/z 369.1[M+H]⁺。

【化 1 4 3】

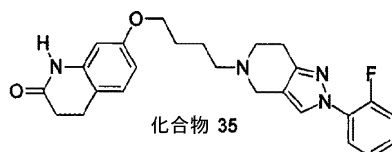
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54-6.51 (dd, J^1 = 2.4 Hz, J^2 = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.13-4.07 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.91-2.77 (m, 6H), 2.64-2.58 (m, 4H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

【 0 3 0 1】

(35. 7-(4-(2-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物35)の合成)

【化 1 4 4】



40

この化合物は、2-(2-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、57%収率で調製された。MS(EI): m/z 435.1[M+H]⁺。

【化 1 4 5】

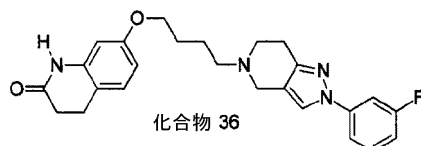
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55-6.52 (dd, $J^1 = 2.4$ Hz, $J^2 = 2.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 6H), 2.68-2.61 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H).

【 0 3 0 2】

(36. 7-(4-(2-(3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物36)の合成)

10

【化 1 4 6】



この化合物は、2-(3-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、61%収率で調製された。MS(ESI): m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 4 7】

20

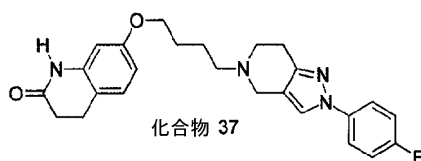
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.56-6.53 (dd, $J^1 = 2.8$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.94-2.89 (m, 6H), 2.69-2.61 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H).

【 0 3 0 3】

(37. 7-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物37)の合成):

【化 1 4 8】

30



この化合物は、2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、66%収率で調製された。MS(ESI): m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 4 9】

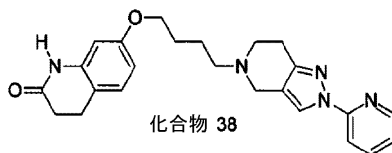
40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.57 (m, 4H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.55-6.52 (dd, $J^1 = 2.8$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 6H), 2.67-2.60 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 4H).

【 0 3 0 4】

(38. 7-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物38)の合成)

【化 1 5 0】



この化合物は、2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、32%収率で調製された。MS(ESI): m/z 418.1[M+H]⁺。

【化 1 5 1】

10

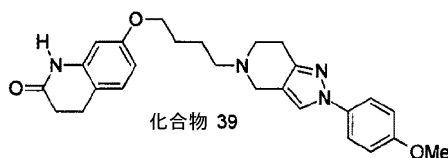
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79-7.75 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.52 (dd, J^1 = 2.4 Hz, J^2 = 2.4 Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 6H), 2.66-2.60 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 4H).

【0 3 0 5】

(39. 7-(4-(2-(4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物39)の合成)

【化 1 5 2】

20



この化合物は、2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを出発材料として使用することを除き、化合物23について記載されているように、39%収率で調製された。MS(ESI): m/z 447.1[M+H]⁺。

【化 1 5 3】

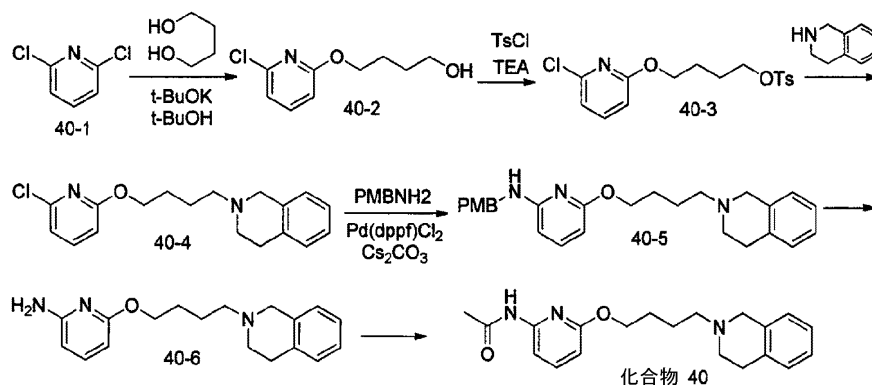
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.50 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.55-6.52 (dd, J^1 = 2.0 Hz, J^2 = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (brs, 2H), 2.94-2.88 (m, 6H), 2.69-2.60 (m, 4H), 1.86-1.85 (m, 4H).

【0 3 0 6】

(40. N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物40)の合成)

【化 1 5 4】



10

(a) 4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブタン-1-オール(40-2)の合成

100mLのtert-ブタノール中の化合物40-1(3.0g、20.4mmol、1.0当量)、ブタン-1,4-ジオール(2.39g、26.5mmol、1.3当量)、及びカリウム tert-ブタノレート(4.57g、40.8mmol、2.0当量)の混合物を90℃に2時間加熱した。該混合物を蒸発させて、tert-ブタノールを除去し、その後、80mLの水でクエンチした。該混合物を30mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル～酢酸エチル/石油エーテル=1/3)により精製すると、4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブタン-1-オールが無色の油状物(2.7g、収率:65.9%)として得られた。MS(ESI): m/z 202[M+H]⁺。

20

【0307】

(b) 4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル 4-メチルベンゼンスルホネート(40-3)の合成

25mLのジクロロメタン中の化合物40-2(2.6g、12.9mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(1.44g、14.2mmol、1.1当量)の溶液に、20mLのクロロメタン中の4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.47g、13.0mmol、1.0当量)を0℃で滴加した。該混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1/8)により精製すると、4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル 4-メチルベンゼンスルホネートが無色の油状物(3.5g、収率:76.3%)として得られた。

30

【0308】

(c) 2-(4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(40-4)の合成

tert-ブタノール(50mL)中の化合物40-3(3.5g、9.86mmol、1.0当量)及び1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(6.56g、48.3mmol、5.0当量)の混合物を120℃で4時間加熱した。該混合物を100mLのブラインでクエンチし、30mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1/5)により精製すると、2-(4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンが黄色の油状物(3.0g、収率:96.5%)として得られた。MS(ESI): m/z 319、317[M+H]⁺。

40

【0309】

(d) 6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-N-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリジン-2-アミン(40-5)の合成

20mLのジオキササン中の化合物40-4(1.0g、3.16mmol、1.0当量)、(4-メトキシフェニル)メタンアミン(2.16g、15.8mmol、5.0当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン(260mg、0.316mmol、0.1当量)、及び炭酸セシウム(3.08g、9.48mmol、3.0当量)の混合物を、窒素下、110℃で4時間加熱した。該混合

50

物を30mLの水でクエンチし、20mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ジクロロメタン=1/4)により精製すると、6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-N-(4-メトキシ-ベンジル)-ピリジン-2-アミンが黄色の油状物(800mg、収率:60.7%)として得られた。MS(ESI): m/z 418[M+H]⁺。

【0310】

((e) 6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)ピリジン-2-アミン(40-6)の合成)

化合物40-5(800mg、1.92mmol、1.0当量)及び2,2,2-トリフルオロ酢酸(20mL)の混合物を一晩加熱還流させた。該混合物を冷却し、蒸発させて、2,2,2-トリフルオロ酢酸を除去し、水性重炭酸ナトリウムでpH 7~8にクエンチした。該混合物を5mLのクロロメタンで3回抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発乾固させると、6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)ピリジン-2-アミンが褐色の油状物(566mg、収率:99.5%)として得られた。粗生成物を、それ以上精製することなく、次の工程で使用した。MS(ESI): m/z 298[M+H]⁺。

【0311】

((f) N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-ブトキシ)ピリジン-2-イル)-アセトアミド(化合物40)の合成)

1mLのジクロロメタン中の化合物40-6(30mg、0.101mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(12mg、0.121mmol、1.2当量)の混合物に、塩化アセチル(9mg、0.11mmol、1.1当量)を室温で添加した。該混合物をこの温度で1時間攪拌した。該混合物を蒸発させると、粗生成物が得られ、これを分取TLC(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1/1)で精製すると、N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-ブトキシ)ピリジン-2-イル)-アセトアミド(化合物40)が無色の油状物(10mg、収率:29.4%)として得られた。MS(ESI): m/z 340[M+H]⁺。

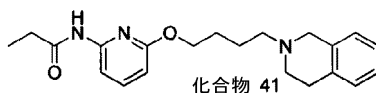
【化155】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H).

【0312】

(41. N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド(化合物41)の合成)

【化156】



この化合物は、化合物40-6を塩化プロピオニルと反応させることにより、34%収率で調製された。MS(ESI): m/z 354[M+H]⁺。

【化157】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-1.74 (m, 4H), 1.25 (s, J = 7.6 Hz, 3H).

10

20

30

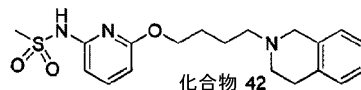
40

50

【0313】

(42. N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物42)の合成)

【化158】



この化合物は、化合物40-6を塩化メタンスルホニルと反応させることにより、60%収率で調製された。MS(ESI): m/z 376[M+H]⁺。

【化159】

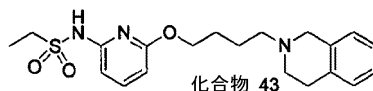
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (t,

$J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H).

【0314】

(43. N-(6-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)ピリジン-2-イル)-エタンスルホンアミド(化合物43)の合成)

【化160】



この化合物は、化合物40-6を塩化エタンスルホニルと反応させることにより、43%収率で調製された。MS(ESI): m/z 390[M+H]⁺。

【化161】

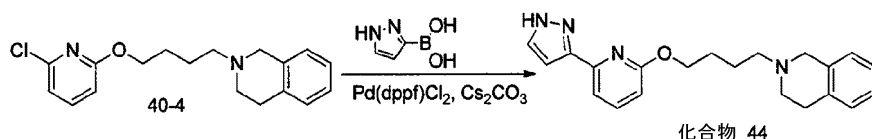
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (t, J

$= 8.0$ Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0315】

(44. 2-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(化合物44)の合成)

【化162】



マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の2-(4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(化合物40-4)(145mg、0.46mmol)、1H-ピラゾール-3-イルボロン酸(154mg、1.38mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)(20mg)、及び炭酸セシウム(450mg、1.38mmol)を仕込んだ。該混合物を、マイクロ波照射下、110℃で1.5時間攪拌した。得られた混合物を濃縮すると、残渣が得られ、これを逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=24/76、0.1%トリフルオロ酢酸を含む)、その後、分取HPLCにより精製すると、化合物44が黄色の油状物(18mg、収率:11%)として得られた。MS(ESI): m/z 349[M+H]⁺。

【化 1 6 3】

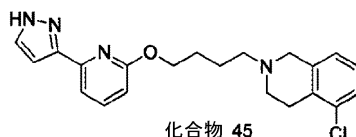
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.63 (m, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H).

【 0 3 1 6】

(45. 2-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(化合物45)の合成)

10

【化 1 6 4】



この化合物は、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、52%収率で調製された。MS(ESI): m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 6 5】

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58-7.62 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H).

【 0 3 1 7】

(46. 1-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン(化合物46)の合成)

【化 1 6 6】

30



この化合物は、1-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、29%収率で調製された。MS(ESI): m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 6 7】

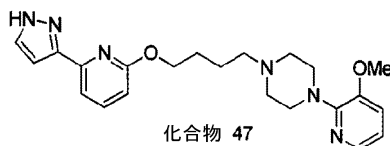
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.64 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.08 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H).

【 0 3 1 8】

(47. 1-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン(化合物47)の合成)

【化 1 6 8】



この化合物は、1-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、76%収率で調製された。MS(ESI): m/z 409[M+H]⁺。

【化 1 6 9】

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, ¹*J* = 4.8 Hz, ²*J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.02 (dd, ¹*J* = 8 Hz, ²*J* = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, ¹*J* = 8.2 Hz, ²*J* = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (br, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (br, 4H), 2.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H).

【0 3 1 9】

(48. 2-(4-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル(化合物48)の合成)

20

【化 1 7 0】



この化合物は、2-(ピペラジン-1-イル)ニコチノニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、50%収率で調製された。MS(ESI): m/z 404.3[M+H]⁺。

【化 1 7 1】

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (dd, *J* = 2.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 1.6 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.76-6.73 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.64 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H).

【0 3 2 0】

(49. 1-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン(化合物49)の合成)

40

【化 1 7 2】



この化合物は、1-(2-エトキシフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、50%収率で調製された。MS(ESI): m/z 422.3[M+H]⁺。

【化 1 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.29 (br, 1H), 6.99-6.89 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 (br, 4H), 2.69 (br, 4H), 2.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【0 3 2 1】

(50. 1-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン(化合物50)の合成)

10

【化 1 7 4】



この化合物は、1-(2-クロロフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物40及び44について記載された手順を用いて、80%収率で調製された。MS(EI): m/z 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 7 5】

20

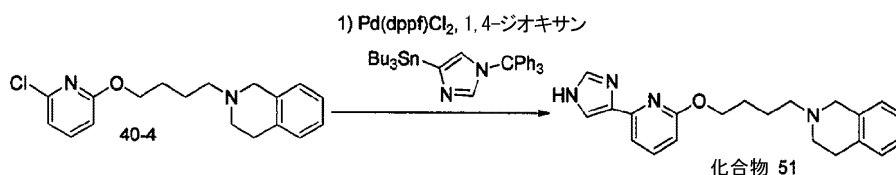
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.61 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.22 (dt, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 1.2$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.12 (br, 4H), 2.70 (br, 4H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).

【0 3 2 2】

(51. 2-(4-((6-(1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(化合物51)の合成)

30

【化 1 7 6】



マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の4-(トリブチルスタンニル)-1-トリチル-1H-イミダゾール(50mg、0.08mmol)、2-(4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(40-4)(25mg、0.08mmol)、及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(10mg)を仕込んだ。該混合物を100℃で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮すると、残渣が得られ、これを逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=24/76、0.1%水酸化アンモニウムを含む)により精製すると、2-(4-(6-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが得られた。

40

【0 3 2 3】

メタノール(1mL)中の2-(4-(6-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(7mg、0.012mmol)の混合物に、メタノール(1mL)中の4M塩酸を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、その後、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これを分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1、1%ト

50

リエチルアミンを含む)により精製すると、化合物51が黄色の油状物(3.2mg、収率:77%)として得られた。MS(ESI): m/z 349[M+H]⁺。

【化177】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.59

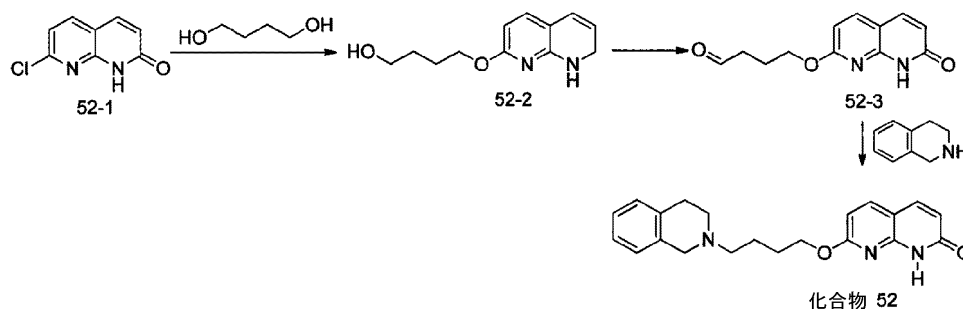
(m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 4H).

【0324】

(52. 7-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物52)の合成)

10

【化178】



20

((a) 7-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(52-2)の合成)

7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(52-1)(1.26g、7mmol)及び炭酸セシウム(4.56g、14mmol)の混合物を115°Cで一晩撹拌した。該混合物をメタノール(6mL)で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=17:83、0.01%NH₄OHを含む)により精製すると、化合物52-2(1.15g、70%収率)が淡黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 235[M+H]⁺。

【0325】

((b) 4-(7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタナール(52-3)の合成)

30

7-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(52-2)(702mg、3mmol)のジメチルスルホキシド(12mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、2-ヨードキシ安息香酸(1.008g、3.6mmol)を添加した。40°Cで一晩撹拌した後、反応混合物を水(20mL)で処理し、その後、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、化合物52-3(436mg、63%収率)が黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 233[M+H]⁺。

【0326】

((c) 7-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物52)の合成)

4-(7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブタナール(52-3)(24mg、0.1mmol)及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(16mg、0.12mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に、酢酸(6mg、0.1mmol)を添加した。30分間撹拌した後、ナトリウムトリアセトキシ-ボロヒドリド(42mg、0.2mmol)を添加した。該混合物をもう2時間撹拌し、その後、水(10mL)で希釈し、ジクロロメタン(20mL)で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製すると、化合物52(15mg、43%収率)が淡黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 350[M+H]⁺。

40

【化 1 7 9】

 ^1H NMR (400 MHz,

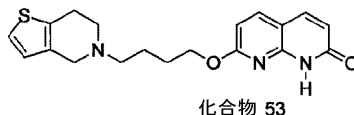
CDCl_3): δ 9.80 (bs, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.81 (m, 4H).

【 0 3 2 7】

(53. 7-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物53)の合成)

10

【化 1 8 0】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、34%収率で調製された。MS(ESI): m/z 356 $[M+H]^+$ 。

【化 1 8 1】

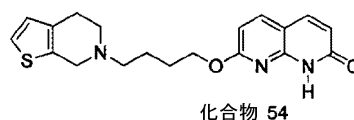
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.46 (bs, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H).

20

【 0 3 2 8】

(54. 7-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物54)の合成)

【化 1 8 2】



30

この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、14%収率で調製された。MS(ESI): m/z 356 $[M+H]^+$ 。

【化 1 8 3】

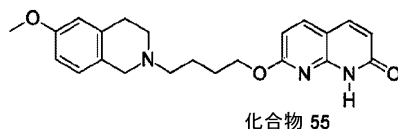
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.41 (bs, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.80 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H).

40

【 0 3 2 9】

(55. 7-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物55)の合成)

【化 1 8 4】



この化合物は、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、84%収率で調製された。MS(ESI): m/z 380[M+H]⁺。

【化 1 8 5】

10

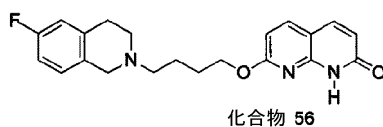
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.69 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J^1 = 2.4 Hz, J^2 = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.75 (m, 4H)。

【0 3 3 0】

(56. 7-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物56)の合成)

20

【化 1 8 6】



この化合物は、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、42%収率で調製された。MS(ESI): m/z 368[M+H]⁺。

【化 1 8 7】

30

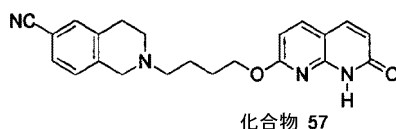
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (bs, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H)。

【0 3 3 1】

(57. 2-(4-((7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル(化合物57)の合成)

【化 1 8 8】

40



この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、41%収率で調製された。MS(ESI): m/z 375[M+H]⁺。

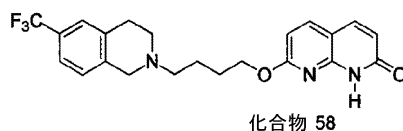
【化 1 8 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.34 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.92 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

【 0 3 3 2】

(58. 7-(4-(6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物58)の合成) 10

【化 1 9 0】



この化合物は、6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、43%収率で調製された。MS(ESI): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

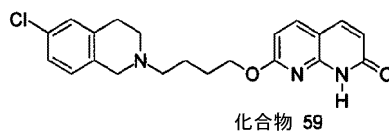
【化 1 9 1】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.95 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

【 0 3 3 3】

(59. 7-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物59)の合成) 30

【化 1 9 2】



この化合物は、6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、37%収率で調製された。MS(ESI): m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 1 9 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.41 (bs, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.91 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H).

【 0 3 3 4】

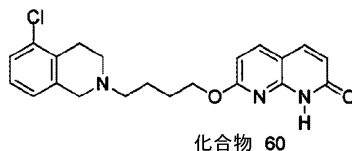
(60. 7-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物60)の合成)

20

30

40

【化 1 9 4】



化合物 60

この化合物は、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、42%収率で調製された。MS(ESI): m/z 384[M+H]⁺。

【化 1 9 5】

10

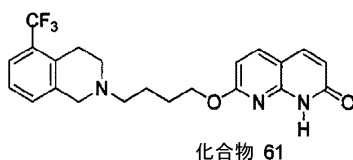
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.74 (m, 4H).

【0 3 3 5】

(61. 7-(4-(5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物61)の合成)

20

【化 1 9 6】



化合物 61

この化合物は、5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、33%収率で調製された。MS(ESI): m/z 418[M+H]⁺。

【化 1 9 7】

30

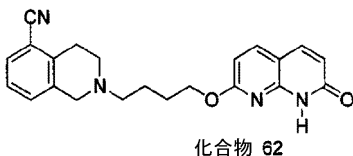
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).

【0 3 3 6】

(62. 2-(4-((7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボニトリル(化合物62)の合成)

【化 1 9 8】

40



化合物 62

この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、41%収率で調製された。MS(ESI): m/z 375[M+H]⁺。

【化 1 9 9】

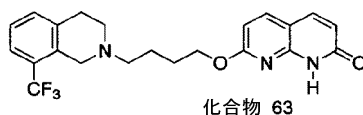
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.46 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

【 0 3 3 7】

(63. 7-(4-(8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物63)の合成)

【化 2 0 0】

10



この化合物は、8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、29%収率で調製された。MS(ESI): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 0 1】

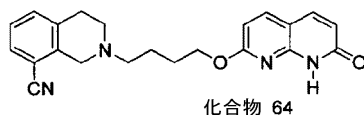
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.66 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81 (m, 4H).

20

【 0 3 3 8】

(64. 2-(4-((7-オキシ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボニトリル(化合物64)の合成)

【化 2 0 2】



30

この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、49%収率で調製された。MS(ESI): m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 0 3】

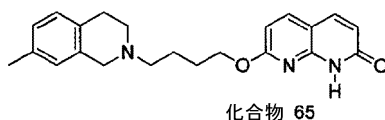
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.31 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

40

【 0 3 3 9】

(65. 7-(4-(7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物65)の合成)

【化 2 0 4】



50

この化合物は、7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、36%収率で調製された。MS(ESI): m/z 364[M+H]⁺。

【化 2 0 5】

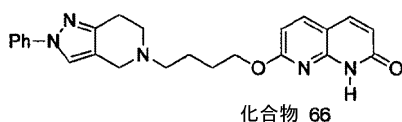
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (bs, 1H), 7.71(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J^1 = 8.0 Hz, J^2 = 16.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H).

10

【 0 3 4 0】

(66. 7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物66)の合成)

【化 2 0 6】



この化合物は、2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、48%収率で調製された。MS(ESI): m/z 416[M+H]⁺。

20

【化 2 0 7】

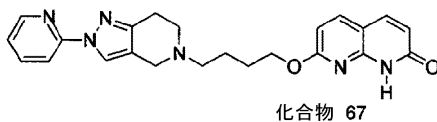
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.49 (bs, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 4H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91-1.74 (m, 4H).

【 0 3 4 1】

(67. 7-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物67)の合成)

30

【化 2 0 8】



この化合物は、2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物52について記載された手順を用いて、55%収率で調製された。MS(ESI): m/z 417[M+H]⁺。

【化 2 0 9】

40

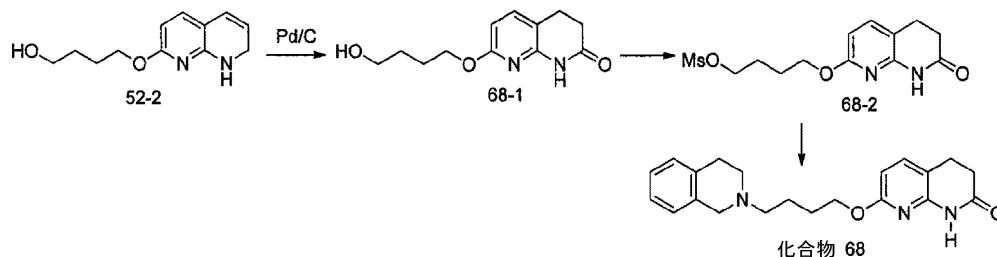
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (bs, 1H), 8.36 (dd, J^1 = 1.2 Hz, J^2 = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.64 (m, 4H).

【 0 3 4 2】

(68. 7-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物68)の合成)

50

【化 2 1 0】



((a) 7-(4-ヒドロキシブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(68-1)の合成) 10

メタノール(10mL)中の7-(4-ヒドロキシブトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(52-2)(234mg、1mmol)及び10%乾燥Pd/C(20mg)の混合物に、濃塩酸(0.5mL)を添加した。該混合物を、水素下、50℃で一晩撹拌した。該混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固させると、化合物68-1(200mg、85%収率)が黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 237[M+H]⁺。

【0 3 4 3】

((b) 4-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルメタンスルホネート(68-2)の合成)

0℃で撹拌した7-(4-ヒドロキシブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(68-1)(200mg、0.84mmol)及びトリエチルアミン(254mg、2.52mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(192mg、1.68mmol)を添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。水を添加し、水相をジクロロメタン(20mL×3)で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、化合物68-2(192mg、80%収率)が黄色の油状物として得られた。MS(ESI): m/z 315[M+H]⁺。 20

【0 3 4 4】

((c) 7-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物68)の合成)

アセトニトリル(4mL)中の4-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イルオキシ)ブチルメタンスルホネート(68-2)(32mg、0.1mmol)、炭酸カリウム(138mg、1mmol)、及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(14mg、0.1mmol)の混合物に、ヨウ化ナトリウム(15mg、0.1mmol)を添加した。80℃で5時間撹拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製すると、化合物68(18mg、51%収率)が黄色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 352[M+H]⁺。 30

【化 2 1 1】

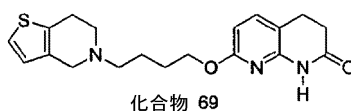
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (bs, 1H), 7.35 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.35 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J =6.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J =7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.81 (m, 4H).

40

【0 3 4 5】

(69. 7-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物69)の合成)

【化 2 1 2】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、24%収率で調製された 50

。MS(ESI): m/z 358[M+H]⁺。

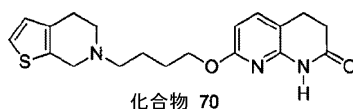
【化 2 1 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (bs, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.92-2.81 (m, 6H), 2.63 (dd, J^1 = 7.6 Hz, J^2 = 14.8 Hz, 2H), 1.83-1.73 (m, 4H).

【 0 3 4 6】

(70. 7-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物70)の合成) 10

【化 2 1 4】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、25%収率で調製された。MS(ESI): m/z 358[M+H]⁺。

【化 2 1 5】

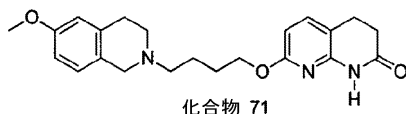
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (bs, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.88-2.75 (m, 6H), 2.63 (dd, J^1 = 8.4 Hz, J^2 = 16.0 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H).

【 0 3 4 7】

(71. 7-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物71)の合成) 30

【化 2 1 6】



この化合物は、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、37%収率で調製された。MS(ESI): m/z 382[M+H]⁺。

【化 2 1 7】

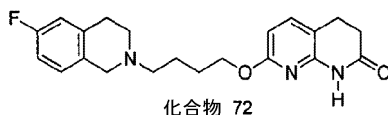
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (bs, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J^1 = 2.8 Hz, J^2 = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.84 (dd, J^1 = 7.2 Hz, J^2 = 15.6 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H).

40

【 0 3 4 8】

(72. 7-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物72)の合成):

【化 2 1 8】



この化合物は、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、41%収率で調製された。MS(ESI): m/z 370 $[M+H]^+$ 。

【化 2 1 9】

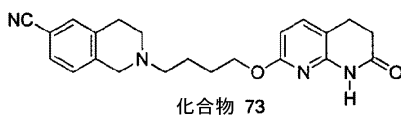
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (bs, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J^1 = 6.0$ Hz, $J^2 = 8.0$ Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H).

10

【 0 3 4 9】

(73. 2-(4-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル(化合物73)の合成)

【化 2 2 0】



20

この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、42%収率で調製された。MS(ESI): m/z 377 $[M+H]^+$ 。

【化 2 2 1】

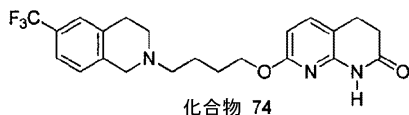
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (brs, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26-3.77 (m, 6H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H).

30

【 0 3 5 0】

(74. 7-(4-(6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物74)の合成)

【化 2 2 2】



40

この化合物は、6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、43%収率で調製された。MS(ESI): m/z 420 $[M+H]^+$ 。

【化 2 2 3】

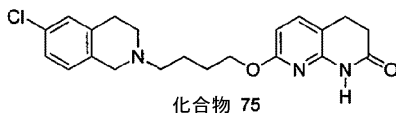
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (bs, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.94 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.77 (m, 4H).

【 0 3 5 1】

(75. 7-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物75)の合成)

10

【化 2 2 4】



この化合物は、6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、50%収率で調製された。MS(ESI): m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 2 5】

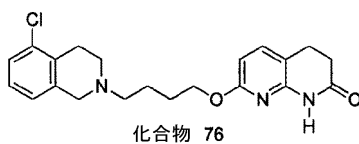
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (bs, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.73 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H).

20

【 0 3 5 2】

(76. 7-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物76)の合成)

【化 2 2 6】



30

この化合物は、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、34%収率で調製された。MS(ESI): m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 2 7】

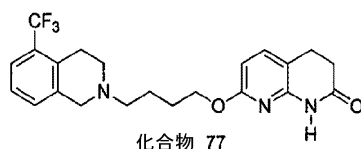
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (bs, 1H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H).

40

【 0 3 5 3】

(77. 7-(4-(5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物77)の合成)

【化 2 2 8】



この化合物は、5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、36%収率で調製された。MS(ESI): m/z 420[M+H]⁺。

10

【化 2 2 9】

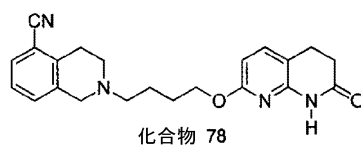
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (m, 4H).

【0 3 5 4】

(78. 2-(4-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボニトリル(化合物78)の合成)

20

【化 2 3 0】



この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、32%収率で調製された。MS(ESI): m/z 377[M+H]⁺。

【化 2 3 1】

30

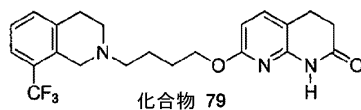
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (brs, 1H), 7.48 (dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 0.8 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.67-2.58 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 4H).

【0 3 5 5】

(79. 7-(4-(8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物79)の合成)

40

【化 2 3 2】



この化合物は、8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、38%収率で調製された。MS(ESI): m/z 420[M+H]⁺。

【化 2 3 3】

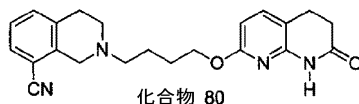
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 1.80 (m, 4H).

【 0 3 5 6】

(80. 2-(4-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボニトリル(化合物80)の合成)

10

【化 2 3 4】



この化合物は、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-8-カルボニトリルをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、51%収率で調製された。MS(ESI): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 3 5】

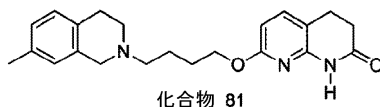
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (brs, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66-2.62 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 4H).

20

【 0 3 5 7】

(81. 7-(4-(7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物81)の合成)

【化 2 3 6】



30

この化合物は、7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、41%収率で調製された。MS(ESI): m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 3 7】

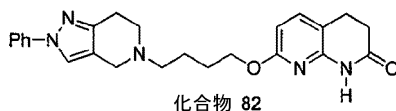
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (bs, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86-1.72 (m, 4H).

40

【 0 3 5 8】

(82. 7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(化合物82)の合成)

【化 2 3 8】



この化合物は、2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物68について記載された手順を用いて、28%収率で調製された。MS(ESI): m/z 418[M+H]⁺。

【化 2 3 9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (bs, 1H),

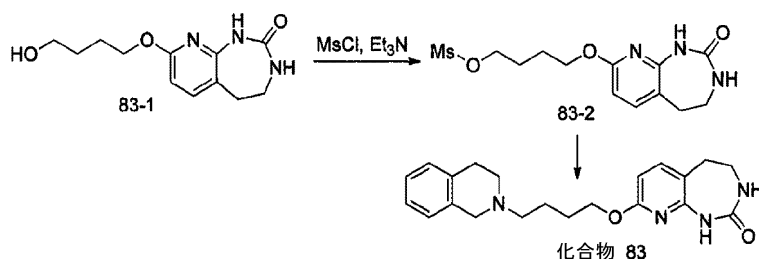
7.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.65-2.61 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 4H).

10

【 0 3 5 9】

(83. 8-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物83)の合成):

【化 2 4 0】



20

((a) 4-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-8-イルオキシ)ブチルメタンスルホネート(83-2)の合成)

0°Cで攪拌したジクロロメタン(20mL)中の8-(4-ヒドロキシブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(580mg、2.31mmol)及びトリエチルアミン(700mg、6.93mmol)の混合物に、塩化メタンスルホニル(531mg、4.62mmol)を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌した。水を添加し、水相をジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、700mg(92%収率)の化合物83-2がパールホワイト色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 330.0[M+H]⁺。

30

【化 2 4 1】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.0-1.88 (m, 4H).

40

【 0 3 6 0】

((b) 8-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物83)の合成)

アセトニトリル(1mL)中の4-(2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-8-イルオキシ)ブチル-メタンスルホネート(83-2)(20mg、0.06mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(16mg、0.12mmol)、及び炭酸カリウム(25mg、0.18mmol)の混合物を80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=40:1)により精製すると、10mg(45%収率)の化合物83が黄色の油状物として得られた。MS(ESI): m/z 367.1[M+H]⁺。

【化 2 4 2】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ

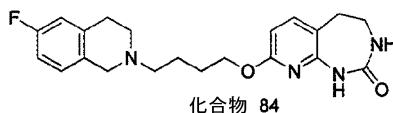
8.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.2 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.99 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.91-1.74 (m, 4H).

【0 3 6 1】

(84. 8-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物84)の合成)

10

【化 2 4 3】



この化合物は、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、53%収率で調製された。MS(ESI): m/z 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 4 4】

20

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz,

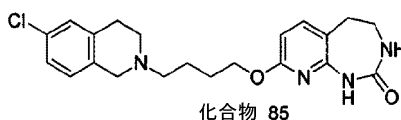
1H), 6.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.98 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H).

【0 3 6 2】

(85. 8-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物85)の合成)

【化 2 4 5】

30



この化合物は、6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、38%収率で調製された。MS(ESI): m/z 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化 2 4 6】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz,

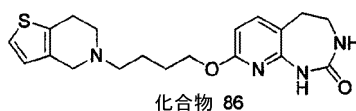
1H), 7.16-7.02 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.24 (q, $J=4.4$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.22 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.99 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H).

40

【0 3 6 3】

(86. 8-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物86)の合成)

【化 2 4 7】



50

この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、61%収率で調製された。MS(ESI): m/z 373.1[M+H]⁺。

【化 2 4 8】

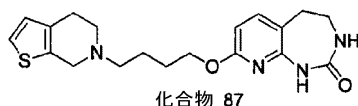
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H).

10

【 0 3 6 4】

(87. 8-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物87)の合成)

【化 2 4 9】



この化合物は、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、51%収率で調製された。MS(ESI): m/z 373.2[M+H]⁺。

20

【化 2 5 0】

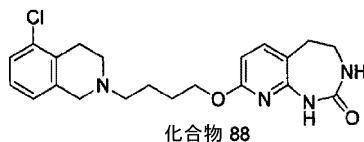
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.81-2.75 (m, 4H), 2.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.89-1.72 (m, 4H).

【 0 3 6 5】

(88. 8-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物88)の合成)

30

【化 2 5 1】



この化合物は、5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、33%収率で調製された。MS(ESI): m/z 401.1[M+H]⁺。

40

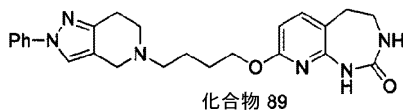
【化 2 5 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.64 (m, 4H).

【 0 3 6 6】

(89. 8-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物89)の合成)

【化 2 5 3】



この化合物は、2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを経アミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、47%収率で調製された。MS(ESI): m/z 433.1[M+H]⁺。

【化 2 5 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (bs, 1H),

10

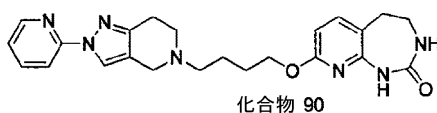
7.63-7.61 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (brs, 1H), 4.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H).

【0 3 6 7】

(90. 8-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブトキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(化合物90)の合成)

20

【化 2 5 5】



この化合物は、2-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンを経アミン出発材料として使用することを除き、化合物83について記載された手順を用いて、51%収率で調製された。MS(ESI): m/z 434.2[M+H]⁺。

【化 2 5 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (bs,

30

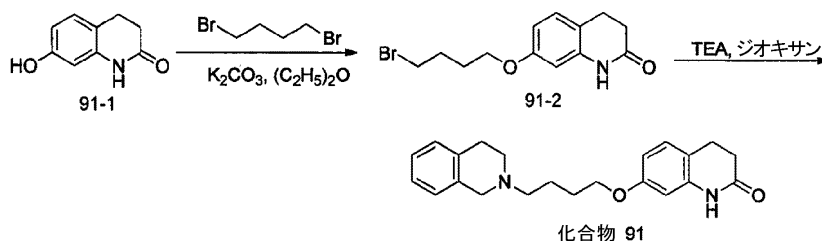
1H), 3.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88-1.72 (m, 4H).

【0 3 6 8】

(91. 7-(4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(化合物91)の合成)

40

【化 2 5 7】



エチルエーテル(5mL)中の7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(91-1)(40mg、0.25mmol)及び炭酸カリウム(52mg、0.38mmol)の混合物を4時間還流させた。反応混合物を真空中で濃縮し、その後、水(10mL)を残渣に添加した。得られた懸濁液を酢酸エチル(3

50

0mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、濾液を真空中で濃縮すると、化合物91-2が褐色の油状物として得られ、これをジオキサン(3mL)に溶解させた。

【0369】

該ジオキサン溶液に、トリエチルアミン(39mg、0.75mmol)及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(40mg、0.3mmol)を添加した。該混合物を110℃に加熱し、2時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、化合物91が黄色の固体(8mg、9%収率)として得られた。MS(ESI): m/z 351[M+H]⁺。

【化258】

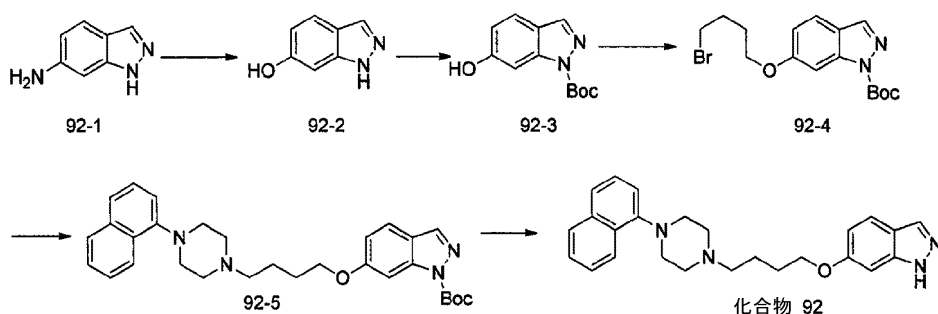
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

10

【0370】

(92. 6-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物92)の合成)

【化259】



20

((a) 1H-インダゾール-6-オール(92-2)の合成)

20mLの氷水中の化合物92-1(4.5g、33.8mmol)の懸濁液に、6mLの濃硫酸を0℃で滴加した。該混合物を室温で1時間攪拌し、その後、110℃までもう1時間加熱した。該混合物を冷却し、2M水素化ナトリウムでpH 6に調整すると、懸濁液が得られた。該懸濁液を濾過した。固体を回収し、真空中で乾燥させると、粗生成物が褐色の固体(2.5g、収率:55.6%)として得られた。MS(ESI): m/z 135[M+H]⁺。

30

【0371】

((b) tert-ブチル 6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(92-3)の合成)

テトラヒドロフラン(20mL)中の化合物92-2(5.3g、25.1mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(5.5g、25.1mmol)、トリエチルアミン(2.79g、27.6mmol)、及びN,N-ジメチル-ピリジン-4-アミン(153mg、1.26mmol)の混合物を75℃に4時間加熱した。その後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ジクロロメタン=1/8)で精製すると、化合物92-3が黄色の油状物(2.3g、収率:22.4%)として得られた。MS(ESI): m/z 235[M+H]⁺。

40

【0372】

((c) tert-ブチル 6-(4-ブロボトキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート(92-4)の合成)

化合物92-3(2.3g、5.62mmol)、1,4-ジブロボタン(2.4g、11.2mmol)、及び炭酸カリウム(1.55g、11.2mmol、2.0当量)のアセトニトリル(10mL)懸濁液を75℃に5時間加熱した。その後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/石油エーテル=1/10)により精製すると、化合物92-4が無色の油状物(1.75g、収率:54.2%)として得られた。MS(ESI): m/z 392、390[M+H]⁺。

【0373】

50

((d) tert-ブチル 6-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (92-5) の合成)

アセトニトリル(2mL)中の化合物92-4(100mg、0.174mmol)、1-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン(41mg、0.190mmol)、及び炭酸カリウム(27mg、0.190mmol)の混合物を75℃に4時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗混合物を分取TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ジクロロメタン=1/40)で精製すると、化合物92-5が無色の油状物(76mg、収率:87.4%)として得られた。MS(ESI): m/z 501[M+H]⁺。

【0374】

((e) 6-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(塩化水素塩)(化合物92)の合成)

テトラヒドロフラン(2mL)中の化合物92-5(76mg、0.152mmol)及び濃塩化水素(0.5mL)の混合物を75℃に1時間加熱した。該混合物を室温に冷却すると、懸濁液が得られた。固体を濾過により回収し、0.5mLの冷メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させると、化合物92(60mg、収率:83.5%)が白色の固体として得られた。MS(ESI): m/z 401[M+H]⁺。

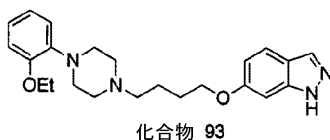
【化260】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.96 (bs, 1H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H).

【0375】

(93. 6-(4-(4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物93)の合成)

【化261】



この化合物は、1-(2-エトキシフェニル)-ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として74%収率で調製された。MS(ESI): m/z 395[M+H]⁺。

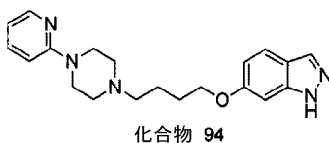
【化262】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.3 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99-6.80 (m, 6H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0376】

(94. 6-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物94)の合成)

【化263】



この化合物は、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンをアミン出発材料として使用すること

を除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として75%収率で調製された。MS(ESI): m/z 352[M+H]⁺。

【化 2 6 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (dd, J = 5.2

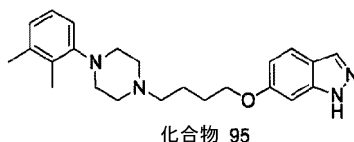
Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.66-6.61 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H).

【 0 3 7 7】

10

(95. 6-(4-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物95)の合成)

【化 2 6 5】



この化合物は、1-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として55%収率で調製された。MS(ESI): m/z 379[M+H]⁺。

20

【化 2 6 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.0 (bs,

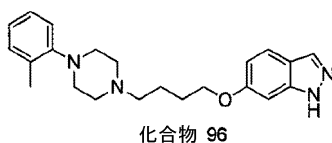
1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H).

【 0 3 7 8】

(96. 6-(4-(4-(*o*-トリル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物96)の合成)

30

【化 2 6 7】



この化合物は、1-(2-メチルフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用することを除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として90%収率で調製された。MS(ESI): m/z 365[M+H]⁺。

【化 2 6 8】

40

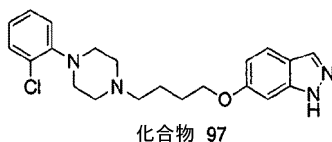
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (bs, 1H),

7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H).

【 0 3 7 9】

(97. 6-(4-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物97)の合成)

【化 2 6 9】



この化合物は、1-(2-クロロフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用すること
を除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として74%収率で調製さ
れた。MS(ESI): m/z 387、385[M+H]⁺。

【化 2 7 0】

10

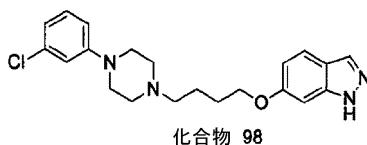
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.94 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H).

【0 3 8 0】

(98. 6-(4-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物98)の合成)

【化 2 7 1】

20



この化合物は、1-(3-クロロフェニル)ピペラジンをアミン出発材料として使用すること
を除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として26%収率で調製さ
れた。MS(ESI): m/z 387、385[M+H]⁺。

【化 2 7 2】

30

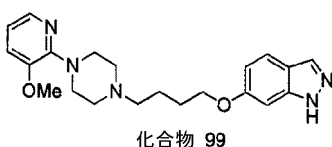
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 6H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.51-2.47 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H).

【0 3 8 1】

(99. 6-(4-(4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)-1H-インダゾール(化合物99)の合成)

【化 2 7 3】

40



この化合物は、1-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジンをアミン出発材料として使
用することを除き、化合物92について記載された同じ手順を用いて、塩酸塩として42%収
率で調製された。MS(ESI): m/z 382[M+H]⁺。

【化 2 7 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.7 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.51-2.47 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H).

【0 3 8 2】

(B. インビトロ薬理学)

(化合物の取扱い:)

化合物ストック濃度をDMSO中10mMとした。化合物を100×最高試験濃度までDMSOに希釈した。連続希釈を100% DMSO中で行い、試験濃度を0.5nMから最大10 μMまでとした。ドーパミン(0.1nMから最大3 μM)及びアリピプラゾール(すなわち、7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン)(0.05nMから最大10 μM)を対照として全てのアッセイプレートに含めた。

【0 3 8 3】

(細胞株:)

化合物の活性は、ヒトD2受容体の長いアイソフォームを組換え発現するチャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞株(DRD2L PathHunter細胞)を用いて評価した。D2受容体DNA配列は、「酵素アクセプター」(EA)タグ化β-アレスチンタンパク質による相補を可能にする「ProLink」をそのC末端に含むように改変した。D2受容体によるβ-アレスチンの動員は、ProLinkとEAの相補、及び測定されるD2特異的シグナルを生成させる活性型β-ガラクトシダーゼの形成をもたらした。cAMPアッセイを同じD2発現細胞株で測定した。D2受容体はcAMP形成を阻害し、その結果、cAMPの基本レベルは、アデニル酸シクラーゼ刺激物質のフォルスコリンの添加により増加した。

【0 3 8 4】

(cAMP HTRFアゴニストアッセイ:)

試験の2日前、DRD2L PathHunter細胞の高密度ストックのバイアルを解凍し、細胞を10mLの成長培地(Ham's F12/10%HI FBS/1%PSG)中に希釈し、これを用いて、50mLの成長培地を含むT225フラスコに播種した。細胞を2日間培養した。

【0 3 8 5】

アッセイ当日、細胞を、5mLの細胞解離バッファー(酵素非含有品-Invitrogen)にて、37℃で10~15分間解離させた。解離した細胞を10mLの成長培地で希釈し、計数した。細胞数は、通常、T225当たり~2×10⁷個であった。その後、細胞を1500rpmで5分間ペレット化した。上清を吸引し、細胞を、1×10⁶/mLの細胞密度にまで、HBSS/20mM Hepes、pH 7.4に再懸濁させた。

【0 3 8 6】

試験の5分前に、0.5mMのIBMXを細胞懸濁液に添加した。化合物の中間希釈(2 μLの100×化合物を、20 μMフォルスコリンを含む98 μLのHBSS/20mM Hepesに入れる)を実施した。細胞を混合し、5 μLの希釈化合物をアッセイプレートの各ウェルに分配した。該プレートを室温(RT)で30分間インキュベートした。

【0 3 8 7】

cAMPレベルは、Cisbio HTRF法を用いて決定した。HTRF試薬(cAMP-HTRFアクセプターフルオロフォア(d2)コンジュゲート及びクリプテート標識抗-cAMP抗体)を製造業者の指示に従って調製した。各々5 μLをアッセイプレートの各ウェルに添加し、RTで1時間インキュベートした。その後、該プレートを、HTRFプロトコルを用いてEnvisionリーダーで読み取り、データを解析用にエクスポートした。

【0 3 8 8】

アゴニストE_{max}の結果は、被験物質の存在下で得られたドーパミン対照応答のパーセント((測定された特異的応答/対照特異的アゴニスト応答)×100)として表した。EC₅₀値(最

10

20

30

40

50

大半量の特異的応答をもたらす濃度)は、濃度-応答曲線の非線形回帰分析により決定した。cAMPアゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アゴニストは、 E_{max} で測定したとき、最大量の活性を有することになる(すなわち、表中の評点方式で表したとき、最も活性が高いD2アゴニストから最も活性が低いD2アゴニストまでは、****>***>**>*となる)。逆に、cAMPアゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アンタゴニストは、 E_{max} で測定したとき、最小量の活性を有することになる(すなわち、*>**>***>****)。

【0389】

(アレスチンアゴニストアッセイ:)

試験の1日前、DRD2L PathHunter細胞の高密度ストックのバイアルを解凍し、 1×10^7 個の細胞を40mLの成長培地(Ham's F12/10%HI FBS/1%PSG)中に希釈した。1ウェル当たり20 μ Lの細胞をアッセイプレートに直接播種し、該プレートをRTで1時間静置しておいた後、プレートをインキュベーター内で一晩インキュベートした。

【0390】

アッセイ当日、化合物の中間希釈を実施した(5 μ Lの100×化合物を95 μ Lの成長培地に入れる、5×最終濃度)。5 μ Lの希釈化合物を各ウェル中の細胞に添加し、アッセイプレートを37℃で90分間インキュベートした。12.5 μ LのPathHunter検出試薬をアッセイプレートの各ウェルに添加し、その後、これに蓋をし、RTで1時間インキュベートした。該プレートを、Luminescenceプロトコルを用いてEnvisionリーダーで読み取り、データを解析用にエクスポートした。

【0391】

アゴニスト E_{max} の結果は、被験物質の存在下で得られたドーパミン対照応答のパーセント((測定された特異的応答/対照特異的アゴニスト応答)×100)として表した。 EC_{50} 値(最大半量の特異的応答をもたらす濃度)は、濃度-応答曲線の非線形回帰分析により決定した。アレスチンアゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アゴニストは、 E_{max} で測定したとき、最大量の活性を有することになる(すなわち、表中の評点方式で表したとき、最も活性が高いD2アゴニストから最も活性が低いD2アゴニストまでは、****>***>**>*となる)。逆に、アレスチンアゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アンタゴニストは、 E_{max} で測定したとき、最小量の活性を有することになる(すなわち、*>**>***>****)。

【0392】

(アレスチンアンタゴニストアッセイ:)

試験の1日前、DRD2L PathHunter細胞の高密度ストックのバイアルを解凍し、 1×10^7 個の細胞を40mLの成長培地(Ham's F12/10%HI FBS/1%PSG)中に希釈した。1ウェル当たり20 μ Lの細胞をアッセイプレートに直接播種し、該プレートをRTで1時間静置しておいた後、プレートをインキュベーター内で一晩インキュベートした。

【0393】

アッセイ当日、化合物の中間希釈を実施した(5 μ Lの100×化合物を95 μ Lの成長培地に入れる、5×最終濃度)。5 μ Lの希釈化合物をアッセイプレートの各ウェルに添加し、その後、これに蓋をし、37℃で30分間インキュベートした。ドーパミンの6× EC_{80} ストックを成長培地中で調製し($EC_{80}=500$ nM)、5 μ Lをアッセイプレートのウェルに添加した。該プレートを37℃で30分間インキュベートした。15 μ LのPathHunter検出試薬をアッセイプレートの各ウェルに添加し、その後、これに蓋をし、RTで1時間インキュベートした。該プレートを、Luminescenceプロトコルを用いてEnvisionリーダーで読み取り、データを解析用にエクスポートした。

【0394】

アンタゴニスト I_{max} の結果は、ドーパミンの EC_{80} 濃度(ドーパミンに対する最大応答の80%をもたらす濃度)のパーセント阻害として表した。 IC_{50} 値(最大半量の阻害応答をもたらす濃度)は、濃度-応答曲線の非線形回帰分析により決定した。アレスチンアンタゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アンタゴニストは、 I_{max} で測定したとき、最大量の阻害を有することになる(すなわち、表中の評点方式で表したとき、最も活性が高いD2

アンタゴニストから最も活性が低いD2アンタゴニストまでは、**** > *** > ** > * となる)。逆に、アレスチンアンタゴニストアッセイによると、最も活性が高いD2アンタゴニストは、 $I_{\max}$ で測定したとき、最小量の阻害を有することになる(すなわち、* > ** > *** > *****)。

【0395】

受容体アッセイにおける本明細書に提供される化合物の効力及び活性を下記の表にまとめる。

10

20

30

40

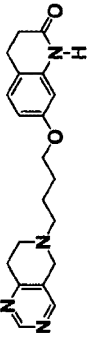
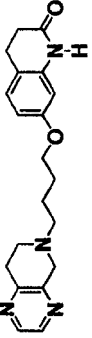
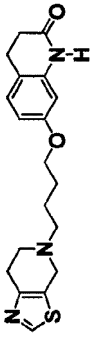
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
5		2-(4-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシキノリン-8-オール	***	**	***	*	**	****
6		2-(4-(4-(ナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシキノリン-8-オール	***	**	**	**	**	***
7		2-(4-(4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)ブトキシキノリン-8-オール	***	**	NA	NA	**	****
8		2-(4-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシキノリン-8-オール	****	****	****	****	NA	NA

10

20

30

40

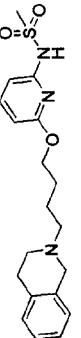
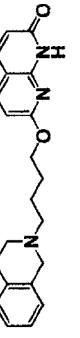
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
23		7-(4-(7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)アトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	**	***	**	*	*	**
24		7-(4-(2-メチル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)アトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	***	****	**	**	*	**
25		7-(4-(7,8-ジヒドロピリド[3,4-b]ピラジン-6(5H)-イル)アトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	*	***	**	**	*	**
26		7-(4-(6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)アトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	***	**	****	*	*	****

10

20

30

40

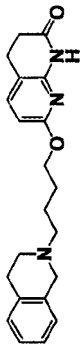
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
40		N-(6-(4-(3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H)-イル)プロピキシル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	NA	NA	NA	NA	**	****
41		N-(6-(4-(3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H)-イル)プロピキシル)ピリジン-2-イル)プロピオンアミド	NA	NA	NA	NA	**	****
42		N-(6-(4-(3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H)-イル)プロピキシル)ピリジン-2-イル)メタンサルホンアミド	NA	NA	NA	NA	*	****
43		N-(6-(4-(3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H)-イル)エタンサルホンアミド	NA	NA	NA	NA	**	****
52		7-(4-(3,4-ジヒドロインキナリン-2(1H)-イル)プロピキシル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	***	****	*	***	****

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
68		7-(4-(3,4- ジヒドロインキノリン-2(1H)- イル)プロトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8- ナフチリジン-2(1H)-オン	****	**	NA	NA	***	****
53		7-(4-(6,7-ジヒドロチエ/[3,2- c]ピリジン-5(4H)-イル)プロトキシ)- 1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	*	NA	NA	***	****
69		7-(4-(6,7-ジヒドロチエ/[3,2- c]ピリジン-5(4H)-イル)プロトキシ)- 3,4-ジヒドロ-1,8- ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
54		7-(4-(4,5-ジヒドロチエ/[2,3- c]ピリジン-6(7H)-イル)プロトキシ)- 1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	****	****

10

20

30

40

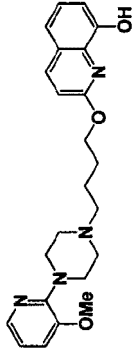
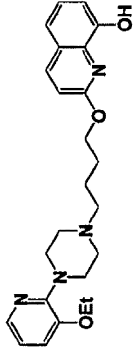
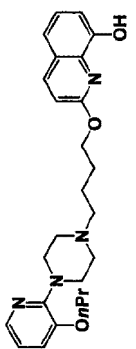
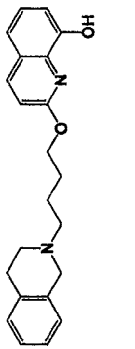
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
70		7-(4-(4,5-ジヒドロピロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)プトキシ)- 3,4-ジヒドロ-1,8- ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	**	****
44		2-(4-(6-(1H-ピラゾノール-3-イル) ピリジン-2-イル)オキシ)アチル- 1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン	****	*	****	*	***	****
51		2-(4-(6-(1H-イミダゾール-4- イル)ピリジン-2-イル)オキシ) アチル-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン	NA	NA	NA	NA	**	****
27		7-(4-(6,7-ジヒドロピロチエノ[3,2-c] ピリジン-5(4H)-イル)プトキシ)- 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)- オン	****	*	****	*	***	****
28		7-(4-(4,5-ジヒドロピロチエノ[2,3-c] ピリジン-6(7H)-イル)プトキシ)- 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)- オン	****	*	****	*	**	****

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
9		2-(4-(4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ブトキシ)キリン-8-オール イル)ブトキシ)キリン-8-オール	****	**	NA	NA	***	****
10		2-(4-(4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ブトキシ)キリン-8-オール イル)ブトキシ)キリン-8-オール	****	**	****	*	***	****
11		2-(4-(4-(3-ブロモキシピリジン-2-イル)ブトキシ)キリン-8-オール イル)ブトキシ)キリン-8-オール	NA	NA	NA	NA	**	****
12		2-(4-(3,4- ジピロイノキノリン-2(1H)- イル)ブトキシ)キリン-8-オール	NA	NA	NA	*	*	****

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
13		2-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)フェノール	NA	NA	****	*	*	****
14		2-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)フェノール	NA	NA	NA	NA	*	****
15		2-(4-(8-ヒドロキシキノリン-2-イル)オキシ)ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボニトリル	NA	NA	NA	NA	*	****
16		2-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)フェノール	NA	NA	NA	NA	**	****
17		2-(4-(6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブトキシ)フェノール	NA	NA	NA	NA	*	****

10

20

30

40

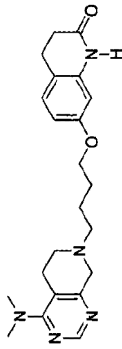
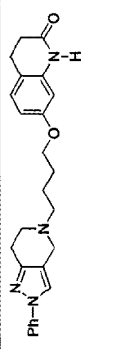
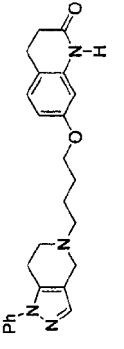
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
		オール						
18		2-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)プトキシキリン-8-オール	NA	NA	NA	NA	*	****
19		2-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)プトキシキリン-8-オール	NA	NA	NA	NA	*	****
20		2-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイキノリン-2(H)-イル)プトキシキリン-8-オール	***	***	**	****	NA	NA
21		2-(4-(8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイキノリン-2(H)-イル)プトキシキリン-8-オール	****	**	NA	NA	**	****

10

20

30

40

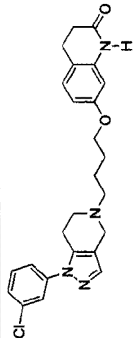
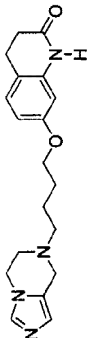
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
29		7-(4-(4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロピリジン[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-イル)プロキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	***	**	**	**	**	****
30		7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	***	**	****	*	***	****
31		7-(4-(1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	****	****			NA	NA

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
32		7-(4-(1-(3-クロロフェニル)- 6,7-ジヒドロ-1H- ピラゾロ[4,3-c]ピリジン- 5(1H)-イル)プロピル)-3,4- ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	****	****
33		7-(4-(5,6- ジヒドロイミダゾ[1,5- a]ピラジン-7(8H)-イル)プロピル)- 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)- オン	NA	NA	NA	NA	*	***
83		8-(4-(3,4- ジヒドロイソキノリン-2(1H)- イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H- ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン- 2(3H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
84		8-(4-(6-フルオロ-3,4- ジヒドロイソキノリン-2(1H)- イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H- ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン- 2(3H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****

10

20

30

40

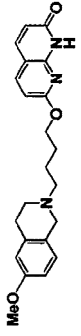
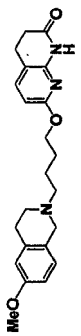
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
85		8-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
86		8-(4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
87		8-(4-(4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-イル)プロキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
88		8-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン	****	***	***	***	**	**

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
55		7-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	**	****	*	****	****
71		7-(4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
56		7-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	****	****
72		7-(4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
57		2-(4-(7-オキソ-7,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)プロチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-	NA	NA	NA	NA	***	****

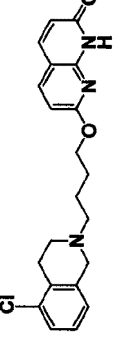
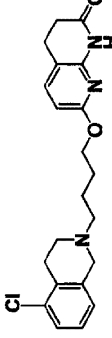
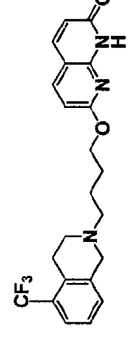
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
		カルボニトリル						
73		2-(4-(7-オキソ-5,6,7,8- テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン- 2-イル)オキシ)エチル)-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン-6- イル	NA	NA	NA	NA	**	****
58		7-(4-(6-(トリフルオロメチル)- 3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(H)-イル)エチル)アトキシ)-1,8- ナフチリジン-2(H)-オン	****	**	****	*	***	****
74		7-(4-(6-(トリフルオロメチル)- 3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(H)-イル)エチル)アトキシ)-3,4- ジヒドロ-1,8-ナフチリジン- 2(H)-オン	***	*	NA	NA	**	****
59		7-(4-(6-クロロ-3,4- ジヒドロイソキノリン-2(H)- イル)アトキシ)-1,8-ナフチリジン- 2(H)-オン	****	*	NA	NA	****	****

10

20

30

40

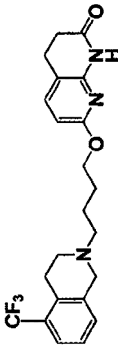
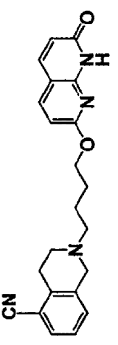
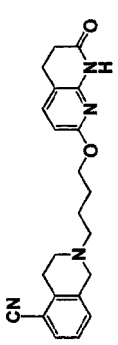
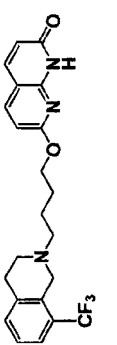
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC_{50}^a	cAMP (アゴニスト モード) E_{max}^b	β -アレスチン (アゴニスト モード) EC_{50}^a	β -アレスチン (アゴニスト モード) E_{max}^b	β -アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC_{50}^a	β -アレスチン (アンタゴニ ストモード) I_{max}^b
75		7-(4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	*	NA	NA	***	****
60		7-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	****	****	****	NA	NA
76		7-(4-(5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロトキシ)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	****	****	****	NA	NA
61		7-(4-(5-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロトキシ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン	****	****	****	****	NA	NA

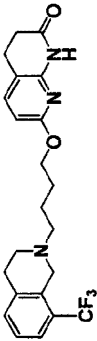
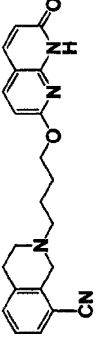
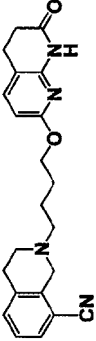
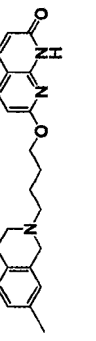
10

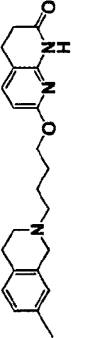
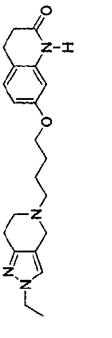
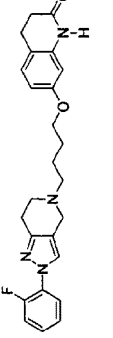
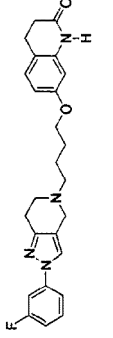
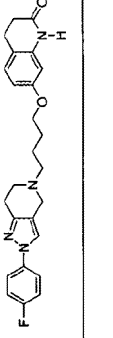
20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
77		7-(4-{5-(トリフルオロメチル)- 3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(1H)-イル)ブトキシ}-3,4- ジヒドロ-1,8-ナフチリジン- 2(1H)-オン	***	***	**	***	NA	NA
62		2-(4-{(7-オキソ-7,8-ジヒドロ- 1,8-ナフチリジン-2- イル)オキシ)ブチル}-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン-5- カルボニトリル	****	****	****	***	NA	NA
78		2-(4-{(7-オキソ-5,6,7,8- テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン- 2-イル)オキシ)ブチル}-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン-5- カルボニトリル	***	***	***	***	NA	NA
63		7-(4-{8-(トリフルオロメチル)- 3,4-ジヒドロイソキノリン- 2(1H)-イル)ブトキシ}-1,8- ナフチリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****

化合物 番号	化合物構造	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレサチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレサチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレサチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレサチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
79		NA	NA	NA	NA	**	****
64		****	**	****	*	****	****
80		NA	NA	NA	NA	**	****
65		****	*	NA	NA	***	****

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
81		7-(4-(7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
34		7-(4-(2-エチル-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	**	***	**	***	NA	NA
35		7-(4-(2-(2-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****
36		7-(4-(2-(3-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	****	****	****	****	NA	NA
37		7-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	***	****

10

20

30

40

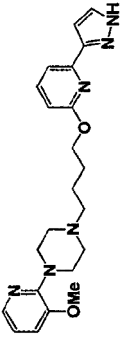
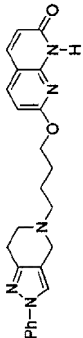
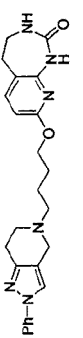
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
		c[ピリジン-5(4H)-イル]アトキシ- 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)- オン						
38		7-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7- ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3- c]ピリジン-5(4H)-イル)アトキシ)- 3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)- オン	****	***	****	**	***	**
22		2-(4-(4-(8-ヒドロキシキノリン- 2-イル)オキシ)アチル)ピペラジン- 1-イル)ニコチノニトリル	****	**	***	**	**	**
45		2-(4-(6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)オキシ)アチル)- 5-クロロ-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン	****	****	***	****	NA	NA
46		1-(4-(6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル)オキシ)アチル)- 4-(2,3-	****	***	****	*	****	***

10

20

30

40

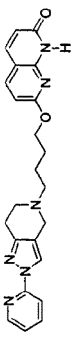
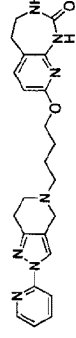
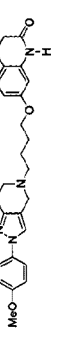
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	CAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	CAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
		ジクロロフェニルピペラジン						
47		1-(4-((6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブチル)- 4-(3-メトキシピリジン-2- イル)ピペラジン	****	***	****	*	****	***
66		7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ- 2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン- 5(4H)-イル)ブトキシ)-1,8- ナフチリジン-2(1H)-オン	***	*		NA	***	****
82		7-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ- 2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン- 5(4H)-イル)ブトキシ)-3,4- ジヒドロ-1,8-ナフチリジン- 2(1H)-オン						
89		8-(4-(2-フェニル-6,7-ジヒドロ- 2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン- 5(4H)-イル)ブトキシ)-4,5- ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-	***	NA	NA	NA	**	****

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
		d[1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン						
67		7-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)ピリジン-1-イル)1H-ピリジン-2(1H)-オン	***	*	NA	NA	**	****
90		8-(4-(2-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)ピリジン-1-イル)1H-ピリジン-2(1H)-オン	****	****	***	****	NA	NA
39		7-(4-(2-(4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)プロピル)ピリジン-1-イル)1H-ピリジン-2(1H)-オン	NA	NA	NA	NA	*	****

10

20

30

40

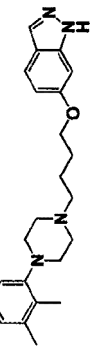
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC_{50}^a	cAMP (アゴニスト モード) E_{max}^b	β -アレスチン (アゴニスト モード) EC_{50}^a	β -アレスチン (アゴニスト モード) E_{max}^b	β -アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC_{50}^a	β -アレスチン (アンタゴニ ストモード) I_{max}^b
48		2-(4-(4-(6-(1H-ピラゾール-3- イル)ピリジン-2- イル)オキシ)ブチル)ピペラジン-1- イル)ニコチノニトリル	****	****	****	**	***	**
49		1-(4-(6-(1H-ピラゾール-3- イル)ピリジン-2-イル)オキシ) ブチル)-4-(2-エトキシフェニル) ピペラジン	****	***	****	*	****	***
50		1-(4-(6-(1H-ピラゾール-3- イル)ピリジン-2-イル)オキシ) ブチル)-4-(2-クロロフェニル) ピペラジン	****	***	****	**	****	***
91		7-(4-(3,4- ジヒドロイソキノリン-2(1H)- イル)ブチル)-3,4- ジヒドロイソキノリン-2(1H)-オン	****	**	****	*	***	****

10

20

30

40

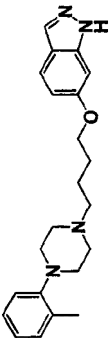
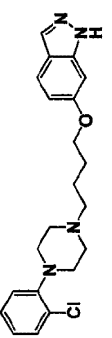
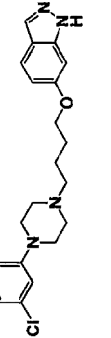
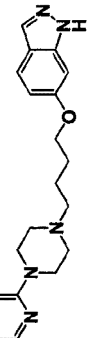
化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
92		6-(4-(4-(ナフタレン-1- イル)ピペラジン-1-イル)アトキシ)- IH-インダゾール	***	**	****	**	***	***
93		6-(4-(4-(2- エトキシフェニル)ピペラジン-1- イル)アトキシ)-IH-インダゾール	****	**	****	*	***	****
94		6-(4-(4-(ピリジン-2- イル)ピペラジン-1-イル)アトキシ)- IH-インダゾール	****	****	****	****	NA	NA
95		6-(4-(4-(2,3- ジメチルフェニル)ピペラジン-1- イル)アトキシ)-IH-インダゾール	***	*	****	NA	***	****

10

20

30

40

化合物 番号	化合物構造	IUPAC 名	cAMP (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	cAMP (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アゴニスト モード) EC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アゴニスト モード) E _{max} ^b	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) IC ₅₀ ^a	β-アレスチン (アンタゴニ ストモード) I _{max} ^b
96		6-(4-(4-(6-(4-(4-(2-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)oxy)phenyl)butyl)pyrrolidine	***	**	***	*	**	****
97		6-(4-(4-(6-(4-(4-(2-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)oxy)phenyl)butyl)pyrrolidine	****	***	****	*	***	***
98		6-(4-(4-(6-(4-(4-(2-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)oxy)phenyl)butyl)pyrrolidine	***	***	***	**	**	**
99		6-(4-(4-(6-(4-(4-(2-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)oxy)phenyl)butyl)pyrrolidine	****	**	****	*	***	****

a. <10nM ***; 10nM~100nM **; 100nM~1μM *; 1μM~10μM *; >10μM NA

b. >75% ***; 50~75% **; 25~50% *; 10~25% *; <10% NA

【0396】

上記の実施態様は、単に例示的であることが意図されており、当業者は、特定の化合物、材料、及び手順の多くの等価物を認識するか、又はルーチンの実験だけを用いて、それらを確認することができるであろう。そのような等価物は全て、本開示の範囲内にあると

10

20

30

40

50

考えられ、かつ添付の特許請求の範囲によって包含される。

【0397】

本明細書で言及された特許、特許出願、及び刊行物は全て、その全体が引用により本明細書に組み込まれる。本出願における任意の参考文献の引用又は特定は、そのような参考文献が本出願に対する先行技術として利用可能であることを認めるものではない。本開示の全範囲は、添付の特許請求の範囲を参照することにより、より良く理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 N
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 0
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 2 1
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 4 3
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
		A 6 1 P 25/16	
		A 6 1 P 25/18	
		A 6 1 P 25/20	
		A 6 1 P 25/22	
		A 6 1 P 25/24	
		A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 25/30	

(72)発明者 ロバート レウ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 5 2 マールボロ ウッド ロード 1 0

(72)発明者 ケリー エル. スペア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 4 2 コンコード レキシントン ロード 6 0 1

(72)発明者 リングホング キエ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 7 2 サウスボロ ミーティング ハウス レーン
2 0

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表2011-529090 (JP, A)

特表2011-500758 (JP, A)

特開2008-115172 (JP, A)

特表2007-503386 (JP, A)

特開2007-091733 (JP, A)

特表2006-528146 (JP, A)

特開平04-139173 (JP, A)

特開昭56-029581 (JP, A)

国際公開第2012/003418 (WO, A2)

米国特許第03701777 (US, A)

英国特許出願公開第02295387 (GB, A)
中国特許出願公開第101712675 (CN, A)
中国特許出願公開第1569845 (CN, A)
PNAS, 2011年, 108(45), pp. 18488-18493

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY (STN)