

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-505809

(P2010-505809A)

(43) 公表日 平成22年2月25日 (2010.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14 C S P	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/501 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/501	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-530956 (P2009-530956)  
 (86) (22) 出願日 平成19年9月25日 (2007.9.25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月29日 (2009.5.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/002784  
 (87) 国際公開番号 W02008/041075  
 (87) 国際公開日 平成20年4月10日 (2008.4.10)  
 (31) 優先権主張番号 60/828,325  
 (32) 優先日 平成18年10月5日 (2006.10.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 151 85セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉

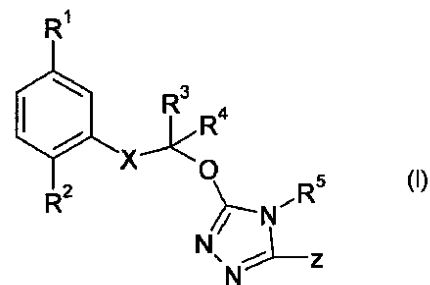
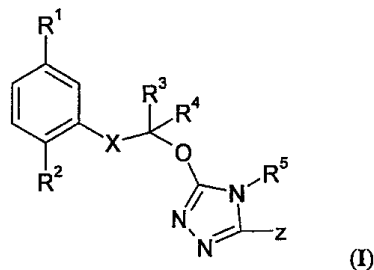
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 mG l u R 5 調節因子

## (57) 【要約】

本発明は、式 I :

【化 1】



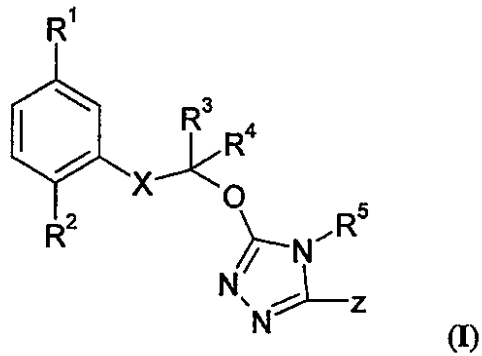
(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $X$  及び  $Z$  は明細書中にてさらに定義される) の化合物に関する。本発明はまた、該化合物の製造方法、該製造において使用される中間体、該化合物を含有する医薬組成物、及び該化合物の治療における使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

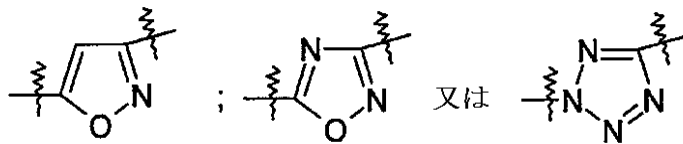
[ 式中、

 $R^1$  は、メチル、ハロゲン及びシアノからなる群より選択され； $R^2$  は、水素及びフルオロからなる群より選択され； $R^3$  は、水素及び  $C_1 - C_3$  アルキルからなる群より選択され； $R^4$  は、水素及び  $C_1 - C_3$  アルキルからなる群より選択され； $R^5$  は、 $C_1 - C_3$  アルキル及びシクロプロピルからなる群より選択され；

20

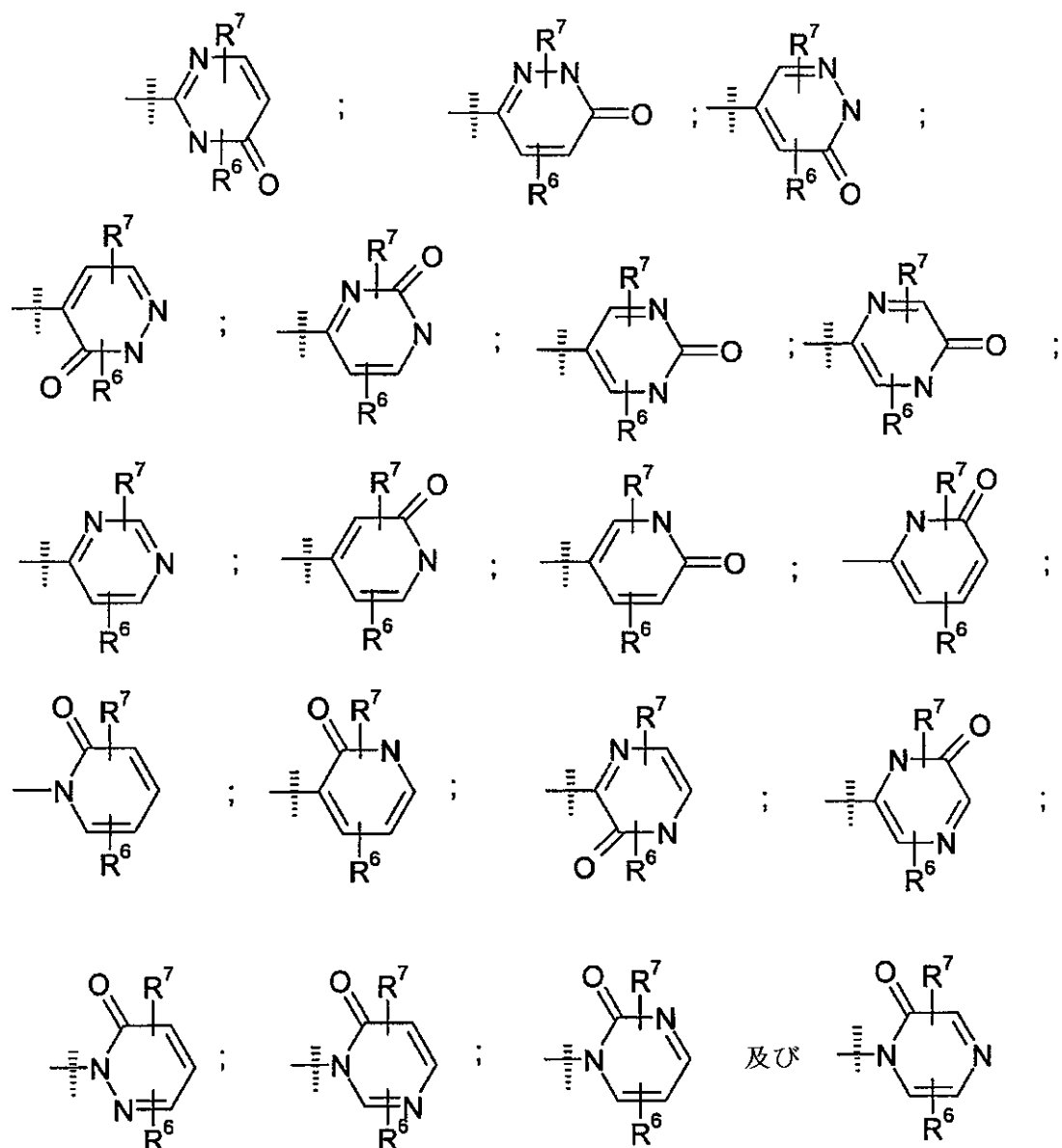
X は、

## 【化 2】



からなる群より選択され、そして Z は、

## 【化 3】



10

20

30

からなる群より選択され、ここで

$R^6$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択され；

$R^7$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択される]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、水和物、アイソフォーム、互変異性体若しくは鏡像異性体。

40

## 【請求項 2】

Zが、

## 【化 4】



50

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R^3$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであり、 $R^4$  が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^3$  が  $C_1 - C_3$  アルキルであり、 $R^4$  が  $C_1 - C_3$  アルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^5$  がメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  がクロロである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^2$  が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^5$  がメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^6$  が水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^6$  が  $C_1 - C_3$  アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^7$  が水素である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^7$  が  $C_1 - C_3$  アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

4 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] エトキシ }  
- 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2(1H) - オン  
4 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル] エ  
トキシ } - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2(1H)  
- オン;

4 - (5 - { 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] エトキシ } - 4 - メ  
チル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2(1H) - オン;

4 - (5 - { [5 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] メトキシ } - 4 - メチ  
ル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2(1H) - オン;

4 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] エトキシ }  
- 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2(1H) - オン;

4 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル] エ  
トキシ } - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2(1H) - オン;

4 - (5 - { (1R) - 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル] エトキシ  
} - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2(1H) - オン;

5 - (5 - { (1R) - 1 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル] エトキシ  
} - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3(2H) - オン;

5 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル] エ  
トキシ } - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3(2H) - オン;

5 - (5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル] エトキシ }  
- 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3(2H) - オン;

5 - (4 - メチル - 5 - { (1R) - 1 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 2H - テトラゾール - 5 - イ  
ル] エトキシ } - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3(2H) - オン; 及び

5 - (4 - メチル - 5 - { (1R) - 1 - [5 - (3 - メチルフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル]  
エトキシ } - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3(2H) - オン、

からなる群より選択される化合物。

【請求項 14】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

活性成分としての請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を、薬理的及び薬学的に許容しうる担体と共に含む、医薬組成物。

## 【請求項 16】

- 5-m-トリル-イソオキサゾール-3-カルボン酸メチルエステル;  
 5-m-トリル-イソオキサゾール-3-カルバルデヒド;  
 1-[5-(3-メチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エタノール;  
 1-[2-(3-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エタノン;  
 酢酸(1R)-1-[2-(3-メチルフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エチル;  
 酢酸(1R)-1-[5-(3-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エチル;  
 (1R)-1-[2-(3-メチルフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エタノール;  
 (1R)-1-[5-(3-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エタノール;  
 2-オキソ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン  
 -4-カルボン酸エチルエステル;  
 6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,6-ジヒドロ-ピリダジ  
 ン-4-カルボン酸エチルエステル;  
 2-オキソ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン  
 -4-カルボン酸ヒドラジド;  
 6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1,6-ジヒドロ-ピリダジ  
 ン-4-カルボン酸ヒドラジド;  
 4-(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-{[2-(ト  
 リメチルシリル)エトキシ]メチル}ピリジン-2(1H)-オン;  
 4-[4-メチル-5-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1-{[2-(ト  
 リメチルシリル)エトキシ]メチル}ピリジン-2(1H)-オン;  
 2-ベンジルオキシ-4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール  
 -3-イル)-ピリジン;  
 5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-チオ  
 ール;  
 2-メトキシ-4-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3  
 -イル)-ピリジン;  
 5-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2  
 -トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン;  
 4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-メト  
 キシピリジン;  
 4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-ピ  
 リジン-2-オン;  
 4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-(2-  
 トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ピリジン-2-オン;  
 5-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-  
 トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン;  
 2-ベンジルオキシ-4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール  
 -3-イル)-ピリジン;  
 4-(5-メルカプト-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1H  
 -ピリジン-2-オン;  
 1-メチル-4-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-  
 イル)-1H-ピリジン-2-オン;  
 4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチ  
 ル-1H-ピリジン-2-オン;  
 2-ベンジルオキシ-4-(5-{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3  
 -イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン;

2 - ベンジルオキシ - 4 - { 5 - [ 5 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - イソオキサゾール - 3 - イルメトキシ ] - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル } - ピリジン ;

4 - ( 5 - { ( 1R ) - 1 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2H - テトラゾール - 5 - イル ] エトキシ } - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } ピリジン - 2(1H) - オン ;

4 - ( 5 - { ( 1R ) - 1 - [ 5 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] エトキシ } - 4 - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 1 - { [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル } ピリジン - 2(1H) - オン ;

2 - ベンジルオキシ - 4 - ( 5 - { ( R ) - 1 - [ 5 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - ピリジン ;

5 - ( 5 - { 1 - [ 5 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - [ 1,2,4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 2H - ピリダジン - 3 - オン ;

5 - ( 5 - { 1 - [ 5 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 2H - ピリダジン - 3 - オン ;

5 - ( 5 - { 1 - [ 5 - ( 3 - メチル - フェニル ) - イソオキサゾール - 3 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 2H - ピリダジン - 3 - オン ;

5 - ( 5 - { 1 - [ 2 - ( 3 - メチル - フェニル ) - 2H - テトラゾール - 5 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 2H - ピリダジン - 3 - オン ; 及び

5 - ( 5 - { 1 - [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2H - テトラゾール - 5 - イル ] - エトキシ } - 4 - メチル - 4H - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 3 - イル ) - 2 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 2H - ピリダジン - 3 - オン、  
からなる群より選択される、化合物。

【請求項 17】

一過性下部食道括約部弛緩の阻害のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは光学異性体の使用。

【請求項 18】

胃食道逆流性疾患の処置又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは光学異性体の使用。

【請求項 19】

疼痛の処置又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは光学異性体の使用。

【請求項 20】

不安の処置又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは光学異性体の使用。

【請求項 21】

過敏性腸症候群 (IBS) の処置又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは光学異性体の使用。

【請求項 22】

一過性下部食道括約部弛緩の阻害のための方法であって、それにより有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物が該阻害を必要とする被験体に投与される、方法。

【請求項 23】

胃食道逆流性疾患の処置又は予防のための方法であって、それにより有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物が該処置又は予防を必要とする被験体に投与される、方法。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

疼痛の処置又は予防のための方法であって、それにより有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を該処置又は予防を必要とする被験体に投与する、方法。

【請求項 25】

不安の処置又は予防のための方法であって、それにより有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を該処置又は予防を必要とする被験体に投与する、方法。

【請求項 26】

過敏性腸症候群 (IBS) の処置又は予防のための方法であって、それにより有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物を該処置又は予防を必要とする被験体に投与する、方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、治療におけるそれらの使用及び上記新規化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

グルタミン酸は、哺乳動物の中樞神経系 (CNS) における主な興奮性の神経伝達物質である。グルタミン酸は、細胞表面受容体に結合して、該受容体を活性化させることにより、中樞神経に作用する。これらの受容体は、受容体タンパク質の構造特性、受容体がシグナルを細胞に伝達する手段、及び薬理学的プロファイルに基づいて、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体と代謝型グルタミン酸受容体の 2 つの主要な種類に分けられる。

20

【0003】

代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) は、グルタミン酸の結合に続いて種々の細胞内セカンドメッセンジャー系を活性化させる G タンパク共役型受容体である。無傷の哺乳動物のニューロンにおける mGluR の活性化は、以下の反応の 1 又は 2 種類以上を誘発する：ホスホリパーゼ C の活性化；ホスホイノシチド (PI) の加水分解の増大；細胞内カルシウム放出；ホスホリパーゼ D の活性化；アデニルシクラーゼの活性化又は阻害；環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 形成の増大又は減少；グアニリルシクラーゼの活性化；環状グアニシンーリン酸 (cGMP) 形成の増大；ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性化；アラキドン酸放出の増大；並びに電位作動性イオンチャンネル及びリガンド作動性イオンチャンネルの活性化の増大又は減少 (非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3、非特許文献 4)。

30

【0004】

分子クローニングにより、mGluR1 ないし mGluR8 と名付けられた 8 種類の異なる mGluR サブタイプが同定された (非特許文献 5、非特許文献 3、非特許文献 6)。さらに、特定の mGluR サブタイプの選択的スプライシング形態の発現により、更なる受容体の多様性が生じている (非特許文献 7、非特許文献 8、非特許文献 9)。

【0005】

代謝型グルタミン酸受容体のサブタイプは、アミノ酸配列のホモロジー、受容体が利用するセカンドメッセンジャー系、及びその薬理学的特徴に基づいて、グループ I mGluR、グループ II mGluR、及びグループ III mGluR の 3 種類のグループに細分される。グループ I mGluR には、mGluR1、mGluR5、及びこれらの選択的スプライシング変異体が含まれる。これら受容体へのアゴニストの結合により、ホスホリパーゼ C の活性化と、これに続く細胞内カルシウムの流動が生じる。

40

【0006】

神経障害、精神障害及び疼痛性障害

グループ I mGluR の生理学的役割を解明しようとする試みにより、これらの受容体の活性化が神経の興奮を誘起することが示唆される。種々の研究により、グループ I mGluR のアゴニストは、海馬、大脳皮質、小脳、及び視床、さらに他の CNS 領域中のニューロンに適用した際に、シナプス後興奮を生じ得ることが証明された。この興奮がシナプス後 mGluR の直接的活性化に起因することは、証拠により示されているが、シナプス前 mGluR の活性化

50

により神経伝達物質の放出が増大することも示唆されている（非特許文献10、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献11）。

#### 【0007】

代謝型グルタミン酸受容体は、哺乳動物のCNS内の数多くの正常なプロセスに関係すると考えられてきた。mGluRの活性化は、海馬の長期的な増強（potentiation）及び小脳の長期的な抑制の誘導に必要であることが示されている（非特許文献12、非特許文献13、非特許文献14、非特許文献15）。痛覚及び痛覚消失におけるmGluR活性化の役割についても立証されている（非特許文献16、非特許文献17）。加えて、mGluRの活性化は、シナプス伝達、神経発生、アポトーシス神経死、シナプス可塑性、空間学習、嗅覚記憶、心臓活動の中枢制御、覚醒、運動制御並びに前庭眼反射の制御を含む、その他の多様な正常なプロセスにおいて調節的役割を果たすことが示唆されている（非特許文献5、非特許文献18、非特許文献6）。

10

#### 【0008】

更に、グループIの代謝型グルタミン酸受容体、特にmGluR5は、CNSを冒す種々の病態生理プロセスと障害にも関与していることが示唆されている。これらには、脳卒中、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖症、癲癇、アルツハイマー病等の神経変性障害並びに疼痛が含まれる（非特許文献1、非特許文献19、非特許文献20、非特許文献3、非特許文献6、非特許文献21、非特許文献22、非特許文献23）。これらの状態における主な病理は、CNSニューロンの過度のグルタミン酸誘導性興奮によるものであると考えられている。グループIのmGluRは、シナプス後機序及び増大したシナプス前グルタミン酸放出によるグルタミン酸媒介性の神経興奮を増大させると考えられることから、これらの活性化が、恐らく前記病理に寄与しているのであろう。従って、グループIのmGluR受容体の選択的アンタゴニストは、特に神経保護薬、鎮痛薬又は抗けいれん薬として、治療上有益なものとなり得る。

20

#### 【0009】

最近の、代謝型グルタミン酸受容体全般と、特にグループIの神経生理学的な役割の解明の進歩から、これらの受容体が、急性及び慢性の神経障害及び精神障害並びに慢性及び急性の疼痛性障害の治療における有望な薬剤標的であることが確証された。

#### 【0010】

##### 胃腸障害

下部食道括約筋（LES）は、断続的に弛緩する傾向がある。その結果、以下において「逆流」と呼ばれる事象の際に一時的に物理的障壁が失われるため、胃から流体が食道内に流れ込むことが可能になる。

30

#### 【0011】

胃食道逆流性疾患（GERD）は、最も蔓延している上部胃腸管の疾患である。現在の薬物療法は、胃酸の分泌を低下させるか、又は食道内で酸を中和することを目的としている。逆流の背後にある主なメカニズムは、低緊張性の下部食道括約筋に依存していると考えられてきた。しかしながら、例えば、非特許文献24では、ほとんどの逆流事象は、えん下により引き起こされる弛緩ではなく、一過性の下部食道括約筋弛緩（TLESR）時に起こることが示されている。また、GERDを有する患者において、胃酸分泌は通常は正常であることも示されている。

40

#### 【0012】

本発明に係る新規化合物は、一過性の下部食道括約筋弛緩（TLESR）の阻害に有用であり、従って、胃食道逆流性疾患（GERD）の処置に有用であると考えられる。

#### 【0013】

特定の化合物が、心電図（ECG）におけるQT間隔の延長として観察されるヒトにおける心臓再分極に対して望ましくない作用を引き起こし得ることはよく知られている。極端な状況では、この薬物誘導QT間隔延長は、最終的に心室細動及び突然死をもたらす多形性心室頻拍（Torsades de Pointes）（TdP；非特許文献25）と呼ばれるある種の不整脈を生じ得る。この症候群における初期事象は、これらの化合物による遅延整流性カリウムチャネル

50



電流(IKr)の急速成分の阻害である。これらの化合物は、この電流を運ぶチャネルタンパク質の孔形成アルファサブユニット(ヒトether-a-go-go関連遺伝子(hERG)によりコードされるサブユニット)に結合する。IKrは心筋活動電位の再分極において鍵となる役割を果たすので、その阻害は再分極を遅くして、これはQT間隔の延長として現れる。QT間隔の延長はそれ自体に安全性の懸念はないが、心血管の不利な作用の危険性を有しており、ほんの一握りの人々ではTdP及び心室細動への変性をもたらし得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Schoeppら, Trends Pharmacol. Sci. 14:13 (1993)

10

【非特許文献2】Schoepp, Neurochem. Int. 24:439 (1994)

【非特許文献3】Pinら, Neuropharmacology 34:1 (1995)

【非特許文献4】Bordi及びUgolini, Prog. Neurobiol. 59:55 (1999)

【非特許文献5】Nakanishi, Neuron 13:1031 (1994)

【非特許文献6】Knopfelら, J. Med. Chem. 38:1417 (1995)

【非特許文献7】Pinら, PNAS 89:10331 (1992)

【非特許文献8】Minakamiら, BBRC 199:1136 (1994)

【非特許文献9】Jolyら, J. Neurosci. 15:3970 (1995)

【非特許文献10】Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15:92 (1992)

【非特許文献11】Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15:33 (1994)

20

【非特許文献12】Bashirら, Nature 363:347 (1993)

【非特許文献13】Bortolottoら, Nature 368:740 (1994)

【非特許文献14】Aibaら, Cell 79:365 (1994)

【非特許文献15】Aibaら, Cell 79:377 (1994)

【非特許文献16】Mellerら, Neuroreport 4: 879 (1993)

【非特許文献17】Bordi及びUgolini, Brain Res. 871:223 (1999)

【非特許文献18】Pinら, Neuropharmacology 34:1

【非特許文献19】Cunninghamら, Life Sci. 54:135 (1994)

【非特許文献20】Hollmanら, Ann. Rev. Neurosci. 17:31 (1994)

【非特許文献21】Spoorenら, Trends Pharmacol. Sci. 22:331 (2001)

30

【非特許文献22】Gaspariniら Curr. Opin. Pharmacol. 2:43 (2002)

【非特許文献23】Neugebauer Pain 98:1 (2002)

【非特許文献24】Holloway及びDent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp.5 17 - 535

【非特許文献25】Vandenbergら hERG K<sup>+</sup> channels: friend and foe. Trends Pharmacol. Sci. 2001; 22: 240 - 246

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

一般的に、本発明の化合物は、hERG - コードカリウムチャネルに対して低い活性を有する。これに関して、インビトロでのhERGに対する低い活性はインビボでの低い活性の指標である。

40

【0016】

薬物の有効性を高めるために、薬物が良好な代謝安定性を有することも望ましい。インビトロでのヒトミクロソーム代謝に対する安定性は、インビボでの代謝に対する安定性の指標である。

【0017】

それらの生理学的及び病態生理学的重要性により、mGluRサブタイプ、特にグループI受容体サブタイプ、最も特にはmGluR5に対する高い選択性を示す新しい強力なmGluRアゴニスト及びアンタゴニストの必要性が存在する。

50

## 【 0 0 1 8 】

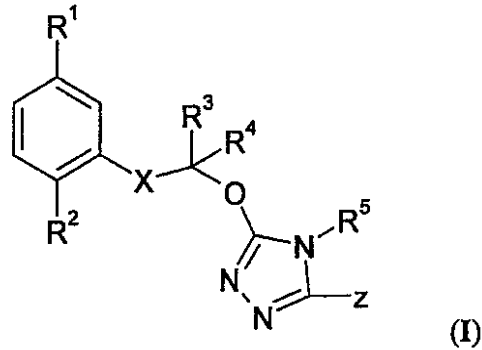
本発明の目的は、代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)、特にmGluR5受容体において活性を示す化合物を提供することである。特に、本発明の化合物は、主に末梢に作用し、すなわち血液脳関門を通過する限定された能力しか有していない。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 9 】

本発明は、式 I :

## 【 化 1 】



10

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、メチル、ハロゲン及びシアノからなる群より選択され；

20

R<sup>2</sup>は、水素及びフルオロからなる群より選択され；

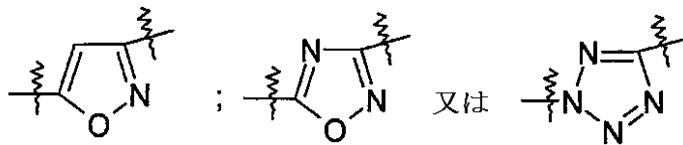
R<sup>3</sup>は、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sup>4</sup>は、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル及びシクロプロピルからなる群より選択され；

Xは：

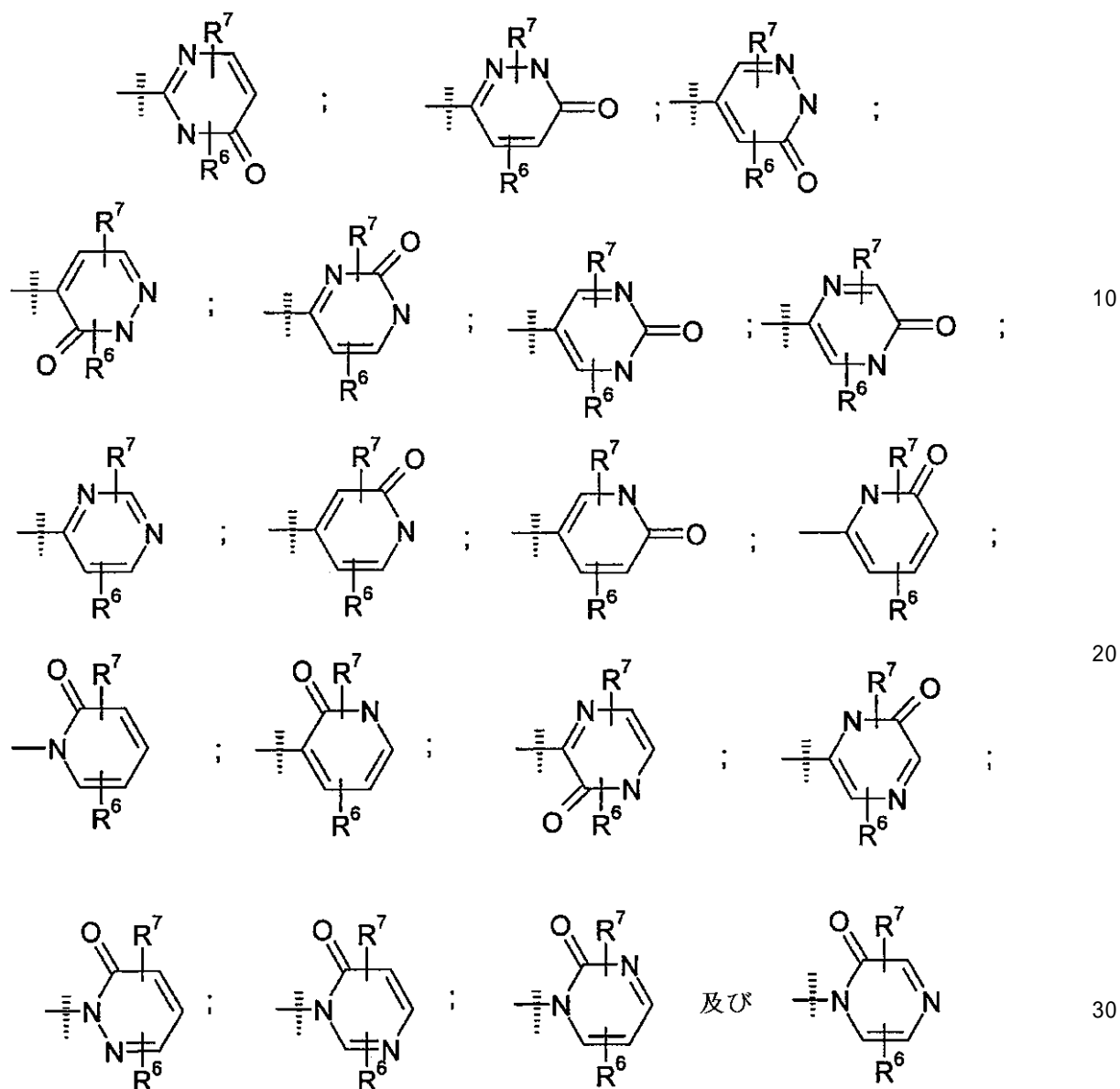
## 【 化 2 】



30

からなる群より選択され、そしてZは：

## 【化 3】



からなる群より選択され、ここで

$R^6$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択され；

$R^7$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択される]

の化合物並びにその薬学的に許容しうる塩、水和物、アイソフォーム、互変異性体若しくは鏡像異性体に関する。

## 【0020】

本発明の別の目的は、式 I の化合物を、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物を提供することである。

## 【0021】

本発明のさらに別の目的は、そのような処置を必要とする動物におけるグルタミン酸機能異常 (glutamate dysfunction) に関連する神経障害及び精神障害の処置又は予防方法である。この方法は、動物に治療有効量の式 I の化合物又はその医薬組成物を投与する工程を含む。好ましくは、動物は哺乳動物であり；より好ましくはヒトである。

## 【0022】

本発明のなお別の目的は、本明細書において考察される状態のいずれかの処置のための

医薬の製造のための、式 I の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物の使用である。

【0023】

本発明の別の目的は、治療における使用のための、式 I の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供する。

【0024】

本発明はさらに、式 I の化合物の製造の方法を提供する。一般的及び特定の方法が以下でより詳細に考察される。

【0025】

詳細な説明

本発明は、医薬として、特に代謝型グルタミン酸受容体の調節因子としての活性を示す化合物の発見に基づく。より詳細には、本発明の化合物は、mGluR5受容体の増強物質としての活性を示し、そして治療において、特にグルタミン酸機能異常に関連する神経障害及び精神障害の処置に有用である。

【0026】

定義

本明細書中で別に明記されない限り、本明細書で用いる命名法は、一般的に、「Nomenclature of Organic Chemistry」, Pergamon Press, Oxford, 1979、のセクションA、B、C、D、E、F、及びHに記載される例及び法則に従うものであり、上記文献は、その代表的な化学構造の名称及び化学構造の命名の規則に関して、参照により本明細書中に加入される。場合により、化合物の名称は、以下の化学命名用プログラムを用いて作成することもできる：ACD / ChemSketch、バージョン5.09及び9.04。

【0027】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル等を含む。

【0028】

本明細書で用いる「シクロアルキル」という用語は、3から7個の炭素原子を有する環式基（不飽和であってもよい）を意味し、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル等を含む。

【0029】

本明細書で用いる「アルコキシ」という用語は、1から6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖のアルコキシラジカルを意味し、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、t-ブトキシ等を含む。

【0030】

本明細書で用いる「ハロ」という用語は、ハロゲンを意味し、放射性形態及び非放射性形態の両方のフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等を含む。

【0031】

本明細書で用いる「アリール」という用語は、5から12個の原子を有する芳香族基を意味し、フェニル、ナフチル等を含む。

【0032】

「ヘテロアリール」という用語は、N、S及びOから成る群から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族基を意味し、そしてピリジル、インドリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、キノリル、オキサゾリル等を含む。

【0033】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、患者の処置に適合性である酸付加塩又は塩基付加塩のいずれかを意味する。

【0034】

「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、式 I で表される塩基化合物又はそのあらゆる中間体の、あらゆる非毒性の有機酸付加塩又は無機酸付加塩である。適切な塩を形成する例

10

20

30

40

50

示的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムのような酸金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ -、ジ - 及びトリカルボン酸が挙げられる。このような酸の例としては、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、サリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、p - トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸及び2 - ヒドロキシエタンスルホン酸のような他のスルホン酸が挙げられる。一酸塩又は二酸塩のいずれも形成可能であり、このような塩は、水和形態、溶媒和形態又は実質的に無水の形態のいずれかで存在することができる。一般的に、これらの化合物の酸付加塩は、それらの遊離塩基形態と比較して、水及び種々の親水性有機溶媒に溶解しやすく、全般的に高い融点を示す。適切な塩の選択基準は、当業者に公知である。例えば、シュウ酸塩のような、他の薬学的に許容されない塩を、例えば、式 I の化合物の単離において研究用途に用いてもよく、後の薬学的に許容しうる酸付加塩への変換に用いてもよい。

10

20

30

40

#### 【0035】

「薬学的に許容しうる塩基付加塩」は、式 I で表される酸化合物又はそのあらゆる中間体の、あらゆる非毒性の有機塩基付加塩又は無機塩基付加塩である。適切な塩を形成する例示的な無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム又は水酸化バリウムが挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機塩基としては、メチルアミン、トリメチルアミン及びピコリンのような、脂肪族、脂環式又は芳香族有機アミン、又はアンモニアが挙げられる。前記分子中の他の場所にエステル官能性が存在する場合であっても加水分解されないような、適切な塩の選択が重要になるであろう。適切な塩の選択基準は、当業者に公知である。

#### 【0036】

用語「溶媒和物」は、結晶格子内に適切な溶媒の分子が組み込まれた式 I の化合物又は式 I の化合物の薬学的に許容しうる塩を意味する。適切な溶媒は、溶媒和物として投与される投与量において、生理学的に許容できる。適切な溶媒の例は、エタノール、水等である。水が溶媒である場合、その分子は水和物と呼ばれる。

#### 【0037】

「処置する」又は「処置」という用語は、特定の障害又は状態の症状を軽減させるか、症状の原因作用を一時的若しくは永続的に取り除くか、又は症状の発現を防ぐか若しくは遅延させることを意味する。

#### 【0038】

「治療有効量」という用語は、特定の障害又は状態を処置するのに有効な、化合物の量を意味する。

#### 【0039】

用語「薬学的に許容しうる担体」は、医薬組成物、即ち患者に投与可能な投薬形態の形成を可能にするために有効成分と混合される非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバント又はその他の材料を意味する。このような担体の一例は、非経口投与に典型的に用いられる薬学的に許容しうるオイルである。

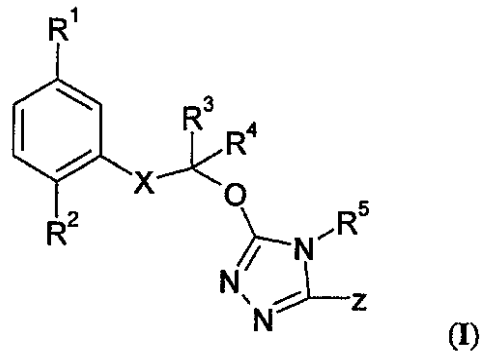
#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0040】

#### 化合物

本発明の化合物は、一般的に式 I :

## 【化 4】



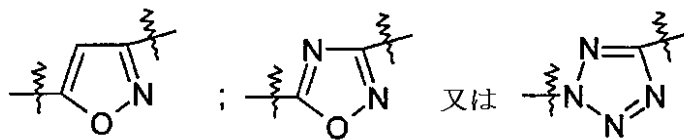
10

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、メチル、ハロゲン及びシアノからなる群より選択され；R<sup>2</sup>は、水素及びフルオロからなる群より選択され；R<sup>3</sup>は、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルからなる群より選択され；R<sup>4</sup>は、水素及びC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキルからなる群より選択され；R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル及びシクロプロピルからなる群より選択され；

Xは：

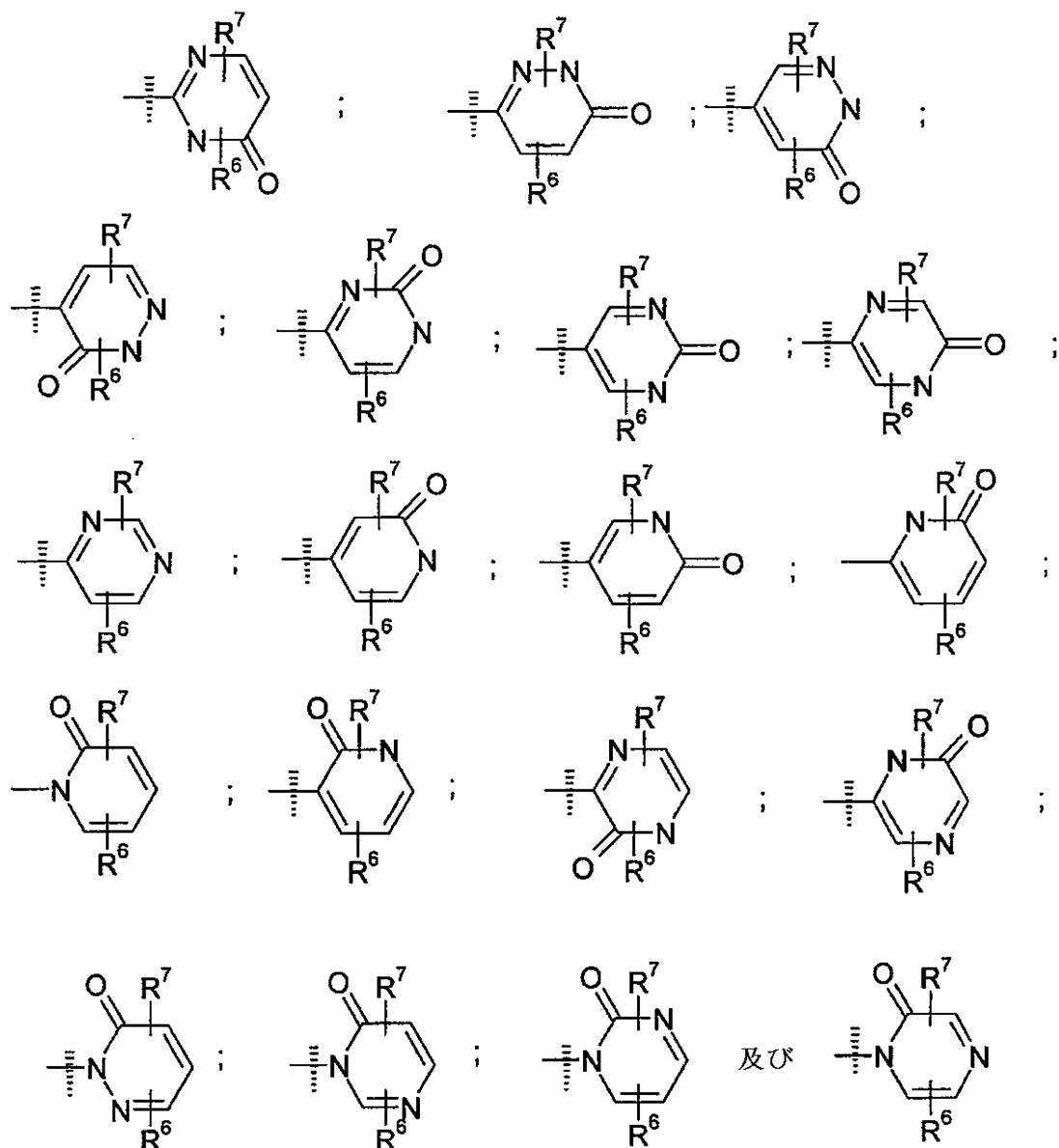
## 【化 5】



20

からなる群より選択され、そしてZは：

## 【化 6】



10

20

30

からなる群より選択され、ここで

$R^6$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択され；

$R^7$ は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ ハロアルコキシ及びハロゲンからなる群より選択される]

並びに、その薬学的に許容しうる塩、水和物、アイソフォーム、互変異性体及び/又は鏡像異性体である。

40

## 【0041】

特定の実施態様において、 $R^1$ はクロロ、シアノ及びメチルからなる群より選択される。

## 【0042】

さらなる実施態様において、 $R^2$ は水素である。

## 【0043】

さらなる実施態様において、 $R^3$ はメチルである。

## 【0044】

さらなる実施態様において、 $R^3$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり、そして $R^4$ は水素である。

## 【0045】

さらなる実施態様において、 $R^3$ は $C_1 - C_3$ アルキルであり、そして $R^4$ は $C_1 - C_3$ アルキルで

50

ある。

【 0 0 4 6 】

さらなる実施態様において、 $R^4$ はHである。

【 0 0 4 7 】

さらなる実施態様において、 $R^5$ は $C_1 - C_3$ アルキルである。さらなる実施態様において、 $R^5$ はメチルである。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施態様において、 $R^6$ はメチルである。さらなる実施態様において、 $R^6$ は水素である。

【 0 0 4 9 】

さらなる実施態様において、 $R^7$ は水素である。さらなる実施態様において、 $R^7$ は $C_1 - C_3$ アルキルである。

【 0 0 5 0 】

さらなる実施態様において、Zは

【 化 7 】



である。

【 0 0 5 1 】

上記式 I において、Xは2つの可能な配置のいずれで存在してもよい。

【 0 0 5 2 】

別の実施態様は、活性成分としての治療有効量の式 I の化合物を、1種又はそれ以上の薬学的に許容しうる希釈剤、賦形剤及び/又は不活性担体と共に含む、医薬組成物である。

【 0 0 5 3 】

以下により詳細に記載されるように、他の実施態様は、治療、mGluR5媒介障害の処置、mGluR5媒介障害の処置のための医薬の製造における使用のための、式 I の化合物に関する。

【 0 0 5 4 】

さらに他の実施態様は、哺乳動物に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む、mGluR5媒介障害の処置方法に関する。

【 0 0 5 5 】

別の実施態様において、mGluR5受容体を含む細胞を、有効量の式 I の化合物で処理することを含む、該受容体の活性化を阻害するための方法が提供される。

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物は、治療において、特に神経障害、精神障害、疼痛及び胃腸障害の処置のために有用である。

【 0 0 5 7 】

本発明の特定の化合物が、溶媒和形態、例えば水和形態、さらに非溶媒和形態で存在し得ることも当業者により理解されるだろう。本発明が式 I の化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することがさらに理解されるだろう。

【 0 0 5 8 】

式 I の化合物の塩もまた本発明の範囲内である。一般的に、本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩は、当該分野で周知の標準的な手順を使用して、例えば十分に塩基性の化合物（例えばアルキルアミン）を適切な酸（例えばHCl、酢酸又はメタンスルホン酸）と反

10

20

30

40

50



応させて生理学的に許容しうるアニオンとの塩を得ることにより得られる。適切な酸性のプロトンをもつ本発明の化合物（例えばカルボン酸又はフェノール）を、1当量のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物又はアルコキシド（例えばエトキシド又はメトキシド）、又は適切に塩基性の有機アミン（例えばコリン又はメグルミン）で、水性媒体中にて処理して、続いて従来の精製技術により、対応するアルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム又はリチウム）又はアルカリ土類金属（例えばカルシウム）の塩を製造することもできる。さらに、第四級アンモニウム塩は、例えばアルキル化剤を中性アミンに加えることにより製造することができる。

【0059】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物を、その薬学的に許容しうる塩又は溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩若しくはp-トルエンスルホン酸塩に変換し得る。

10

【0060】

本発明の具体例としては、以下の表に示される化合物36.1~38.7、それらの薬学的に許容しうる塩、水和物、溶媒和物、光学異性体及びそれらの組み合わせが挙げられる：

【0061】

【表 1】

実施例番号	構造	名称
36.1		4-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
36.2		4-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
37.1		4-(5-([1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン
37.2		4-(5-([5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]メトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン
37.3		4-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン
38.1		4-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン
38.2		4-(5-((1R)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エトキシ)-4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン

10

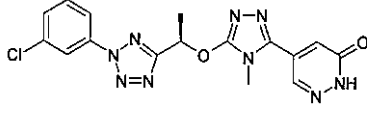
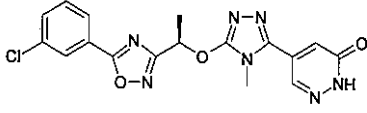
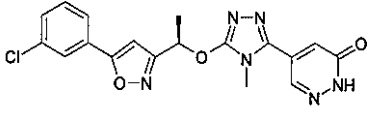
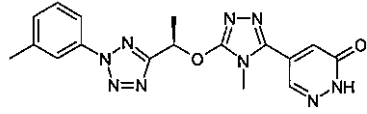
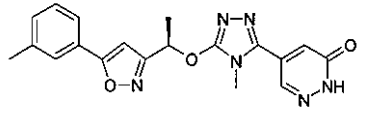
20

30

40

【表 2】

表 (続き)

38.3		5-(5-((1R)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エトキシ)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン
38.4		5-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン
38.5		5-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン
38.6		5-(4-メチル-5-((1R)-1-[2-(3-メチルフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エトキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン
38.7		5-(4-メチル-5-((1R)-1-[5-(3-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

10

20

30

## 【0063】

## 医薬組成物

本発明の化合物は、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と共に、式 I の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を含有する、従来の医薬組成物に製剤化され得る。薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体のいずれであってもよい。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル剤、カシェ剤、及び坐剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。

## 【0064】

固体の担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤又は錠剤崩壊剤としても作用し得る 1 種又はそれ以上の物質であってもよい。固体の担体は、封入材料にもなりうる。

40

## 【0065】

散剤の場合、担体は、微粉化された本発明の化合物、又は有効成分との混合物としての微粉化された固体である。錠剤の場合、有効成分は、必要な結合特性を有する担体と適切な比率で混合され、所望の形状及び寸法に押し固められる。

## 【0066】

坐剤組成物を製造するためには、脂肪酸のグリセリドとカカオ脂の混合物のような低融点口ウを最初に融かし、そして、その中に有効成分を例えば攪拌により分散させる。次いで、溶融した均一な混合物を、都合の良い寸法の型に流し込んで冷却させて凝固させる。

50

## 【0067】

適切な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂等が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0068】

組成物という用語は、有効成分（他の担体と共に又は担体無しで）が担体に取り囲まれ、従って、担体と有効成分が関連しているカプセルを提供する担体としての封入材料を用いた有効成分の製剤を含むことも意図される。同様に、カシェ剤も含まれる。

## 【0069】

錠剤、散剤、カシェ剤、及びカプセル剤は、経口投与に適した固体剤形として用いることができる。

## 【0070】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤、及び乳剤が含まれる。例えば、有効成分の滅菌水溶液又はプロピレングリコール水溶液は、非経口投与に適した液体製剤である。液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液で製剤化することもできる。

## 【0071】

経口投与用の水溶液は、有効成分を水に溶解して、所望により適切な着色剤、矯味矯臭剤、安定剤及び増粘剤を添加することにより製造することができる。経口用途用の水性懸濁液は、微粉化された有効成分を、天然合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウムのような粘性物質、及び医薬製剤の分野において公知の他の懸濁剤と共に水中に分散させることにより製造することができる。経口用途が意図される代表的組成物には、1種又はそれ以上の着色剤、甘味剤、矯味矯臭剤及び/又は保存剤が含まれていてもよい。

## 【0072】

投与様式によって、医薬組成物は、約0.05%w（質量パーセント）ないし約99%w、又は、約0.10%wないし50%wの本発明の化合物を含む（全ての質量パーセントは組成物の総質量に基づく）。

## 【0073】

本発明を実施するための治療有効量は、個々の患者の年齢、体重及び応答を含む公知の判断基準を使用して当業者が決定することができ、そして、処置又は予防される疾患との関連で判断することができる。

## 【0074】

医学的用途

本発明の化合物は、mGluR5の興奮性活性化に関連する障害の処置において、そしてmGluR5の興奮性活性化により生じる神経損傷の阻害に有用である。本発明の化合物を用いて、ヒトを含む哺乳動物においてmGluR5の阻害作用を生じさせ得る。

## 【0075】

mGluR5を含むグループIのmGluR受容体は、中枢及び末梢神経系並びに他の組織内で高度に発現している。従って、本発明の化合物が、急性及び慢性の神経障害及び精神障害、胃腸障害、並びに慢性及び急性の疼痛性障害のようなmGluR5媒介性障害の処置に非常に適していることが期待される。

## 【0076】

本発明は、治療における使用のための、上記に定義する式Iの化合物に関する。

## 【0077】

本発明は、mGluR5媒介障害の処置における使用のための、上記に定義する式Iの化合物に関する。

## 【0078】

本発明は、アルツハイマー病、老年痴呆、AIDS誘導性痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、片頭痛、てんかん、統合失調症、うつ病、不安、急性

10

20

30

40

50

不安、眼科障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症、緑内障、聴神経障害、例えば耳鳴、化学療法誘導性神経障害、ヘルペス後神経痛及び三叉神経痛、耐性、依存、ぜい弱X症候群、自閉症、精神遅滞、統合失調症並びにダウン症候群の処置における使用のための、上記に定義する式Iに示す化合物に関する。

【0079】

本発明は、片頭痛に関連する疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛障害、例えば糖尿病性神経障害、関節炎及びリウマチ様疾患、腰痛、術後疼痛及び癌を含む種々の状態に伴う疼痛、アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、片頭痛並びに痛風の処置における使用のための、上記に定義する式Iに示す化合物に関する。

【0080】

本発明は、脳卒中、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖症、心血管疾患及びてんかんの処置における使用のための、上記に定義する式Iに示す化合物に関する。

【0081】

また、本発明は、mGluRグループI受容体媒介障害及び上記に列挙するあらゆる障害の処置のための医薬の製造における、上記に定義する式Iに示す化合物の使用に関する。

【0082】

本発明の一実施態様は、胃腸障害の処置における式Iに示す化合物の使用に関する。

【0083】

本発明の別の実施態様は、一過性下部食道括約筋弛緩の阻害、GEDRの処置、胃食道逆流の予防、吐き戻しの処置、喘息の処置、喉頭炎の処置、肺疾患の処置、成長障害の管理、過敏性大腸疾患（IBS）の処置並びに機能性消化不良（FD）の処置のための医薬の製造における、式Iに示す化合物の使用に関する。

【0084】

本発明の別の実施態様は、過活動膀胱又は尿失禁の処置のための式Iの化合物の使用に関する。

【0085】

「TLESR」（一過性の下部食道括約筋弛緩）という表現は、本明細書ではMittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, p p. 601 - 610に従って定義される。

【0086】

「逆流」という表現は、本明細書では、機械的障壁が一時的にこうした時に失われるために、流体が胃から食道に入ることができることとして定義される。

【0087】

「GERD」（胃食道逆流性疾患）という表現は、本明細書ではvan Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Bailliere's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759 - 774に従って定義される。

【0088】

上記式Iの化合物は、肥満又は体重超過の処置又は予防、（例えば減量及び減量の維持の奨励）、体重増加（例えば、逆戻り、薬剤による誘発又は喫煙の中止後）の予防又は逆転、食欲及び/又は満腹感、摂食障害（例えば、過食症、食欲不振、過食症及び病みつき）及び（薬物、タバコ、アルコール、あらゆる食欲をそそる主要栄養素又は非必須食品に対する）渴望の調節に有用である。

【0089】

また、本発明は、上記に定義する式Iの化合物の有効量を患者に投与することを含む、mGluR5媒介障害及び上記に列挙されたあらゆる障害に罹患しているか又はその危険性を有する患者における該障害の処置方法を提供する。

【0090】

特定の障害の治療的又は予防的な処置に必要な用量は、処置される宿主、投与経路及び治療される疾患の重篤度に応じて必然的に変化するであろう。

10

20

30

40

50

## 【0091】

本明細書の文脈において、これと反対の内容が特別に示されない限りは、「治療」及び「処置」という用語は、防止又は予防を包含する。「治療的」又は「治療上」という用語も、これに従って解釈されるべきである。

## 【0092】

本明細書では、他に明記されない限り、「アンタゴニスト」又は「阻害剤」という用語は、リガンドによる応答を生じさせる伝達経路を、いかなる手段においても、部分的に又は完全にブロックする化合物を意味するものとする。

## 【0093】

「障害」という用語は、他に明記されない限り、代謝型グルタミン酸受容体活性と関連するあらゆる状態及び疾患を意味する。

10

## 【0094】

非医学的用途

治療用医薬におけるこれら化合物の使用に加え、式Iの化合物、さらにこのような化合物の塩及び水和物は、新規な治療剤の探索の一環として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット及びマウスのような実験動物におけるmGluR関連活性の阻害剤の効果を評価するための、インビトロ及びインビボの試験系の開発及び標準化における薬理学的ツールとして有用である。

## 【0095】

製造方法

20

本発明の別の局面は、式Iの化合物又はその塩若しくは水和物の製造方法を提供する。本発明における該化合物の製造方法をここに記載する。

## 【0096】

このような方法の以下の説明を通じ、適当な場合には、有機合成分野の当業者に容易に理解されるような方法で、適切な保護基が種々の反応物及び中間体に加えられ、そしてその後取り除かれるであろうことが理解されるべきである。このような保護基を用いるための従来の手順、さらに適切な保護基の例は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley - Interscience, New York, (1999)に記載される。化学的操作による、ある基又は置換基の別の基又は置換基への変換は、最終生成物に向けた合成経路上のどの中間体又は最終生成物に対しても行うことができ、その段階にある分子が有する他の官能基の、その変換で使用される条件又は試薬に対する本質的な不適合性によってのみ、可能な変換の種類が制限される、ということも理解されるべきである。有機合成の分野における当業者であれば、このような本質的な不適合性、並びに適切な変換及び合成工程を適切な順序で行うことによりこの不適合性を回避する方法を直ちに理解するであろう。変換の例を以下に示すが、記載された変換は、該変換に例示されるような属性群又は置換基のみに限定されるものではないことが理解されるべきである。他の適切な変換に関する参考文献と説明は、「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations」, R. C. Larock, VHC出版社 (1989)に記載されている。他の適切な反応に関する参考文献と説明は、有機化学の教科書、例えば「Advanced Organic Chemistry」, March, 第4版, McGraw Hill (1992)、又は「Organic Synthesis」, Smith, McGraw Hill, (1994)に記載されている。中間体及び最終生成物を精製するための技術としては、例えば、カラム又は回転板上での順相及び逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留及び液-液抽出又は固-液抽出が挙げられ、これらは当業者により容易に理解されるだろう。置換基及び基の定義は、異なるように定義される場合を除いて、式Iのとおりである。「室温」及び「周囲温度」という用語は、他に明記されない限り、16℃と25℃との間の温度を意味するものとする。

30

40

## 【0097】

用語「還流」は、他に明記されない限り、使用される溶媒に関して、特定の溶媒の沸点又はそれ以上の温度を意味するものとする。

## 【0098】

50

## 略号

atm	大気 ( Atmosphere )	
aq.	水性	
BINAP	2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル	
Boc	tert - ブトキシカルボニル	
CDI	N,N' - カルボニルジイミダゾール	
DCC	N,N - ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DBU	ジアザ(1,3)ピシクロ[5.4.0]ウンデカン	
DEA	N,N - ジイソプロピルエチルアミン	10
DIBAL - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIC	N,N' - ジイソプロピルカルボジイミド	
DMAP	N,N - ジメチル - 4 - アミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPF	ジフェニルホスフィノフェロセン	
EDCI	N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩	
EDC	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	20
EtOH	エタノール	
EtI	ヨードエタン	
Et	エチル	
Fmoc	9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル	
h	時間	
HetAr	ヘテロアリアル	
HOBt	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HBTU	O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	30
LAH	水素化リチウムアルミニウム	
LCMS	HPLC質量分光法	
MCPBA	m - クロロ過安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
min	分	
MeI	ヨードメタン	
MeMgCl	塩化メチルマグネシウム	
Me	メチル	
n - BuLi	1 - ブチルリチウム	40
NaOAc	酢酸ナトリウム	
NMR	核磁気共鳴	
NMP	N - メチルピロリドン	
nBuLi	1 - ブチルリチウム	
o.n.	終夜	
RT	室温	
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
nBu	ノルマルブチル	
OMs	メシレート又はメタンスルホン酸エステル	50

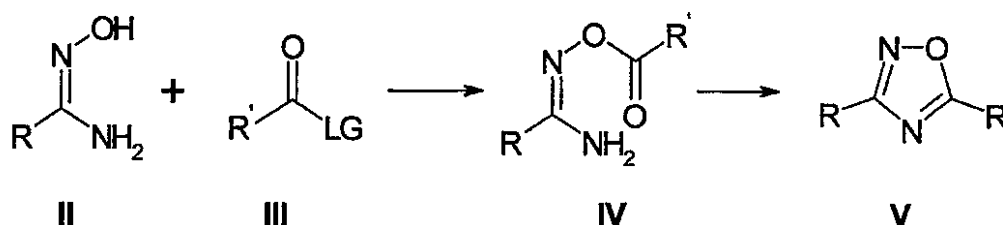
OTs	トシレート、トルエンシルホネート又は4 - メチルベンゼンスルホン酸エステル
PCC	ピリジニウムクロクロメート
PPTS	ピリジニウムp - トルエンシルホネート
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TLC	薄層クロマトグラフィー
pTsOH	p - トルエンシルホン酸
SPE	固相抽出(通常ミニクロマトグラフィーのためにシリカゲルを含有する)
sat.	飽和

【 0 0 9 9 】

式 I の 1,2,4 - オキサジアゾール化合物の一般的合成

10

【 化 8 】



LG = 脱離基  
R = 中間の前駆体からの基  
R' = 式Iにおいて定義される基

20

スキーム 1

【 0 1 0 0 】

X が 1,2,4 - オキサジアゾール (V) である式 I の化合物は、式 IV の化合物の環化により製造され得、そしてこの式 IV の化合物は適切に活性化された式 III の化合物から式 II の化合物を用いて形成され得る。

【 0 1 0 1 】

式 II の化合物は適切なニトリルから製造され得る。式 III の化合物は、以下の非限定的な方法で活性化され得る： i) 適切な試薬、例えば塩化オキサリル又は塩化チオニルを使用して酸から形成される酸塩化物として； ii) クロロギ酸アルキルのような試薬を用いた処理から形成される無水物又は混合無水物として； iii) 伝統的な方法を使用してアミドカップリング反応において酸を活性化する、例えば EDCI と HOBt 又は HBTU のようなウロニウム塩； iv) ヒドロキシアミジンが、ナトリウム tert - ブトキシド又は水素化ナトリウムのような強塩基を使用して、溶媒（例えばエタノール又はトルエン）中高温 (50 - 110 ) にて脱プロトン化される場合にアルキルエステルとして。

30

【 0 1 0 2 】

化合物 II 及び III の V 型の化合物への転換は、上記のような IV 型の単離された中間体を経る 2 つの連続した工程として行われても、インサイチュで形成された中間体の環化が、エステル形成の間に自発的に起こってもよい。エステル IV の形成は、適切な非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N - ジメチルホルムアミド又はトルエンを使用して、場合により適切な有機塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど又は炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸カリウムのような無機塩基を用いて達成され得る。オキサジアゾールを形成する式 IV の化合物の環化は、エバポレーション及びより高沸点の溶媒（例えば DMF）での置換による粗製エステルに対して、若しくは水性抽出により半精製物質を得て、又は標準的なクロマトグラフィー方法により精製された物質を用いて行われ得る。従来の加熱を行うか若しくはマイクロ波照射 (100 - 180 ) により、適切な溶媒（例えばピリジン又は N,N - ジメチルホルムアミド）中で又はテトラヒドロフラン中でフッ化テトラブチルアンモニウムのような試薬を使用してより低い温度の

40

50



方法を使用するか、又はあらゆる他の適切な公知の文献の方法により、環化が達成され得る。

【0103】

上記の反応のさらなる例は、Poulainら, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495 - 98, Gagnolottら, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441 - 43及びMathvinkら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869 - 74 (これらは参照として本明細書に含まれる)に見いだされ得る。

【0104】

式Iの化合物の製造における使用のためのニトリル類及び酸類の合成

アリールニトリル類は、パラジウム又はニッケル触媒下で適切なシアノ化物 (例えばシアニ化亜鉛) を適切な溶媒 (例えばN,N-ジメチルホルムアミド) 中で使用する、ハロゲン化アリール又はアリールトリフレーートのシアノ化 (cyanation) を含む種々の方法により入手可能である。対応する酸は、酸性又は塩基性のいずれかの条件下で適切な溶媒 (例えば水性アルコール) 中での加水分解によりニトリルから入手可能である。アリール酸は、ヨード-又はプロモ-リチウム交換、その後のCO<sub>2</sub>でのトラップで直接酸を得ることを含む、種々の他の供給源からも入手可能である。

10

【0105】

カルボン酸は、あらゆる適合性の方法を使用して、酸を活性化し (酸塩化物又は混合無水物を經由することを含む)、その後あらゆるアンモニア源 (適切な塩基の存在下での塩化アンモニウム、水酸化アンモニウム、メタノール性アンモニア又はジオキサンのような非プロトン性溶媒中のアンモニアを含む) を用いてトラップして、第一級アミドへと変換し得る。このアミド中間体は、種々の脱水試薬、例えば塩化オキサリル又は塩化チオニルを使用してニトリルに変換し得る。酸をニトリルに変換するこの反応順序は、非芳香族酸 (適切に保護されたアミノ酸誘導体を含む) にも適用され得る。アミノ酸中のアミン又は他のあらゆる酸出発物質の離れた位置にあるアミノに適した保護基は、アミン官能基の塩基性及び求核性を除くあらゆる基であり得、Bocのようなカルバメート保護基が含まれる。

20

【0106】

いくつかの酸は、市販の類縁体を利用してより容易に製造される。例えば、6-メチルピリジン-4-カルボン酸は、2-クロロ-6-メチルピリジン-4-カルボン酸の脱塩素化により製造される。特定の種類の置換フルオロ-ベンゾニトリル及び安息香酸は、プロモ-ジフルオロ-ベンゼンから1個のフルオロ基を適切な求核剤 (例えばイミダゾール) と塩基 (例えば炭酸カリウム) の存在下で適合性の溶媒 (例えばN,N-ジメチルホルムアミド) 中にて高温 (80 - 120 °C) で長期間置換させることにより入手可能である。プロモ基はその後、上記のように酸又はニトリルへと合成され得る。

30

【0107】

1,3-二置換及び1,3,5-三置換の安息香酸並びにベンゾニトリルは、容易に入手可能な置換イソフタル酸誘導体を利用することにより製造され得る。ジエステルのモノ加水分解により、種々の試薬、最も典型的には活性化剤 (例えば塩化チオニル、塩化オキサリル又はクロロギ酸イソブチルなど) との酸の選択的反応を可能にする。活性化された酸から多数の生成物が入手可能である。上述のように脱水によりニトリルを形成するために使用される第一級アミドに加えて、ヒドロキシメチル類縁体への還元が、種々の還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム) を適合性の溶媒 (例えばテトラヒドロフラン) 中で使用して混合無水物又は酸塩化物に対して行われ得る。ヒドロキシメチル誘導体はさらに、適切な触媒源 (例えば炭素担持パラジウム) を適切な溶媒 (例えばエタノール) 中で用いる接触水素化を使用してメチル類縁体へと還元され得る。ヒドロキシメチル基はまた、ベンジルアルコールに適したあらゆる反応 (例えばアシル化、アルキル化、ハロゲンへの転換など) でも使用され得る。この種のハロメチル安息香酸はまた、市販されていない場合にはメチル誘導体の臭素化から得られ得る。ヒドロキシメチル誘導体のアルキル化により得られるエーテルはまた、安息香酸ハロメチルアリール誘導体から、適切な塩基 (例えば炭酸カリ

40

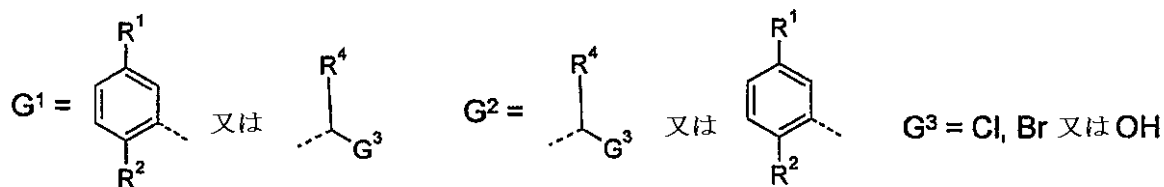
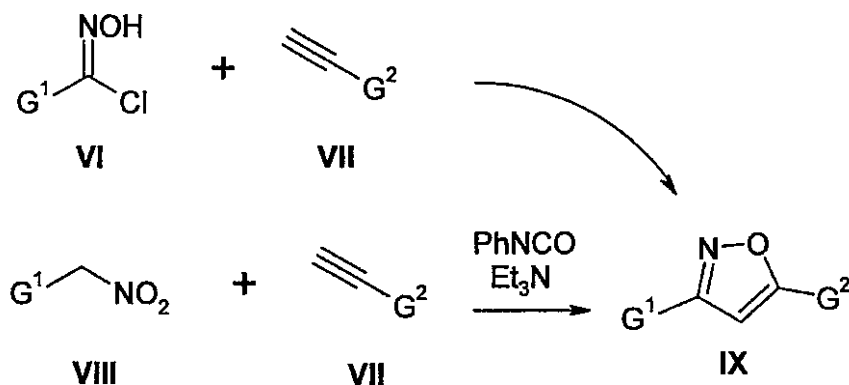
50

ウム又は水酸化ナトリウム)を使用して適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン又はアルコール)中にて適切なアルコールと反応させることにより得られ得る。他の置換基が存在する場合、これらは標準的な転換反応においても使用され得る。酸及び亜硝酸ナトリウムでのアニリンの処理により、ジアゾニウム塩が生じ得、これをテトラフルオロホウ酸を使用してフルオリドのようなハロゲン化物に変換し得る。フェノールは適切な塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下でアルキル化剤と反応して芳香族エーテルを形成する。

【0108】

式Iの化合物のイソオキサゾール前駆体の形成

【化9】



スキーム 2

【0109】

G¹及び/又はG²が中間体からの部分又は式Iにより定義される基である式IXの化合物は、塩基性条件下で適切な塩基(例えば炭酸水素ナトリウム又はトリエチルアミン)を適切な温度(0 - 100 )にて溶媒(例えばトルエン)中で使用する式VIの化合物と式VIIの化合物との間の1,3 - 双極環状付加により製造され得る。VI型の化合物の合成は以前に文献に記載されている、例えばKim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. 1992, 57, 66 49 - 50。VII型のアセチレン類との1,3 - 双極環状付加はまた、VIII型の置換ニトロメタン類を使用して、求電子試薬(例えばPhNCO)を塩基(例えばトリエチルアミン)の存在下で高温(50 - 100 )で用いた活性化を介して行うことができる。Li, C - S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. 2002 43; 3565 - 3568。VII型のいくつかの化合物は市販されているか、又は当業者に公知の標準的な方法により合成され得る。

【0110】

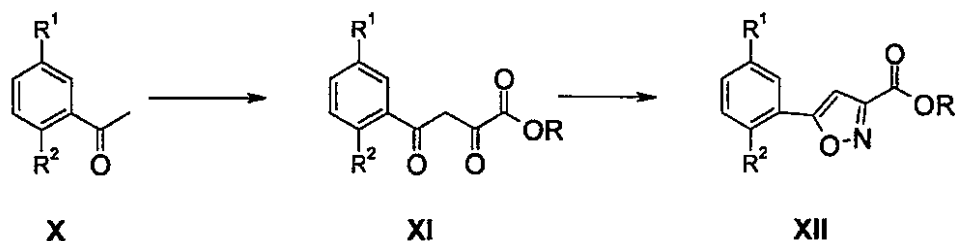
10

20

30

40

## 【化 1 0】



スキーム 3

10

## 【0 1 1 1】

あるいは、水素化ナトリウム又はカリウムt-ブトキシドのような塩基を使用する塩基性条件を使用する(スキーム3を参照のこと)メチルケトンX及びエステルのClaisen縮合から入手可能である式Iの化合物は、縮合を経て式XIの化合物を生じ得、そしてその後、ヒドロキシルアミンを例えば塩酸塩の形態で高温(60 - 120 )にて使用して環化することにより中間体XIIを得る。

## 【0 1 1 2】

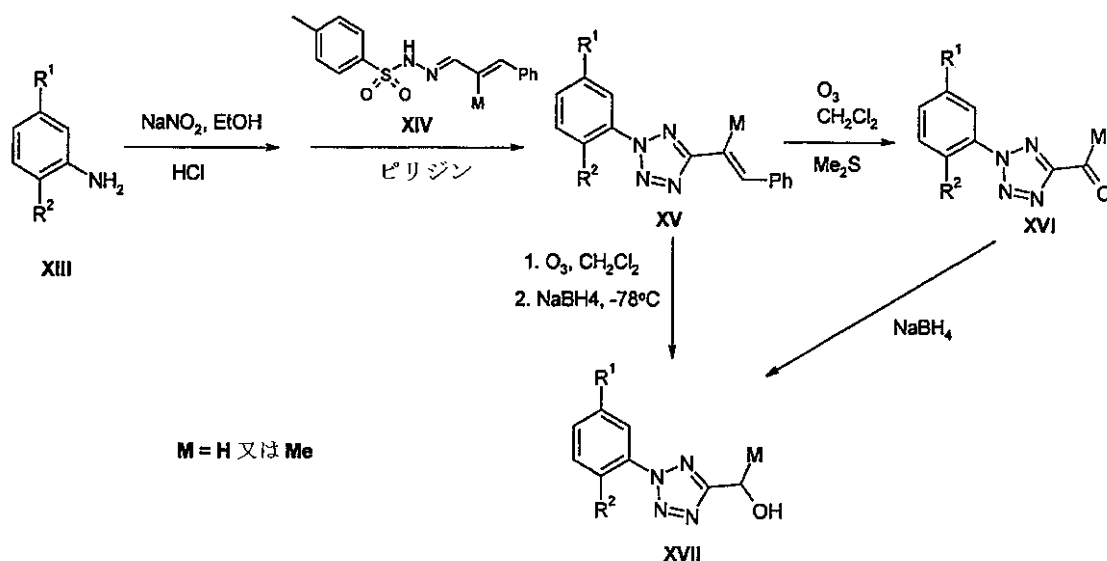
両方の方法について、IX及びXIIのような中間体のその後の官能基変換が必要かもしれないことが理解される。XIIにおけるエステル基の場合、これらの変換には以下の3つの手順のいずれかが含まれてもよいがこれらに限定されない：a) 溶媒(例えばTHF)中の適切な還元剤(例えばLAH)を使用する完全な還元。b) 適切な選択的還元剤(例えばDIBAL)を使用した部分的還元、続いてアルキル金属試薬の添加。c) 溶媒(例えばトルエン又はTHF)中のアルキル金属試薬(例えばハロゲン化アルキルマグネシウム)の添加、続いて例えばメタノール中水素化ホウ素ナトリウムでの還元。

20

## 【0 1 1 3】

式Iの化合物のテトラゾール前駆体の形成

## 【化 1 1】



30

40

スキーム 4

## 【0 1 1 4】

中間体XVI(M=H又はMe)のようにXがテトラゾールである式Iの化合物は、アリアルスルホニルヒドラゾンXIVと、アニリンXIIIから誘導されたジアゾニウム塩との間の縮合により製造される(スキーム4)。XIIIのジアゾニウム塩及び桂皮アルデヒドのアリアルスル

50

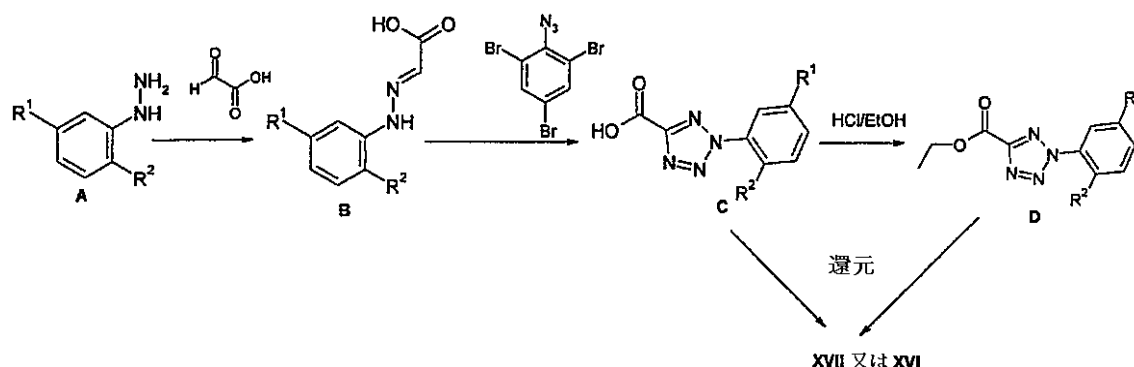
ホニルヒドラゾン (M = H 又は Me) から得られるテトラゾール中間体 XV は、オゾンのような試薬を使用してワンポットプロセスで直接的に、又はジヒドロキシル化試薬 (例えば四酸化オスミウム) を使用してジオールを介して、その後酢酸鉛 (IV) のような試薬を使用する切断により、切断されてアルデヒド (M = H) 又はケトン (M = Me) XV を生じ得る。 [J. Med. Chem. 2000, 43, 953 - 970]。

#### 【 0 1 1 5 】

オレフィン はまた、オゾン分解とその後の還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム) を用いた還元を経てワンポットでアルコールに変換することもできる。アルデヒド XV (M = H) は、周知の還元剤 (例えば水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素リチウム) を使用して、溶媒 (例えばメタノール、THF 又は DMF) 中で 0 - 80 の間の温度にて、式 XVII (M = H) の第一級アルコールに還元され得る。M が H ではない第二級アルコールもまた、式 XVI (M = H) のアルデヒドから、有機金属試薬 (例えば Grignard 試薬 (例えば MeMgX) の溶媒 (例えば THF) 中 - 78 ~ 80 の間の温度 (典型的には 0 と室温との間で行われる) ) での付加反応を経て形成され得る。

#### 【 0 1 1 6 】

#### 【 化 1 2 】



スキーム 5

#### 【 0 1 1 7 】

あるいは、中間体 XVI (M = H) のように X がテトラゾールである式 I の化合物は、アリールヒドラジン A とグリオキサル酸との間の縮合により製造される (スキーム 5)。得られた中間体 B は、アジド 2,4,6 - トリブロモベンゼンとの環状付加を受けてテトラゾール核を組み立ててカルボン酸中間体 C を生じる。この酸 C は、 $\text{BH}_3$  若しくは  $\text{NaBH}_4 / \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  で直接還元するか、又はエステル誘導体 D に転換した後  $\text{NaBH}_4$  で還元して、式 XVII (M = H) のアルコールを生じ得る。例えば Dibal - H を用いる D の部分還元によりアルデヒドを生じ得、これは容易に式 XVII (M = H 又は Me) に転換され得る。 [J. Med. Chem. 1978, 21, 1254; Heterocycles 1995, 40, 583]。

#### 【 0 1 1 8 】

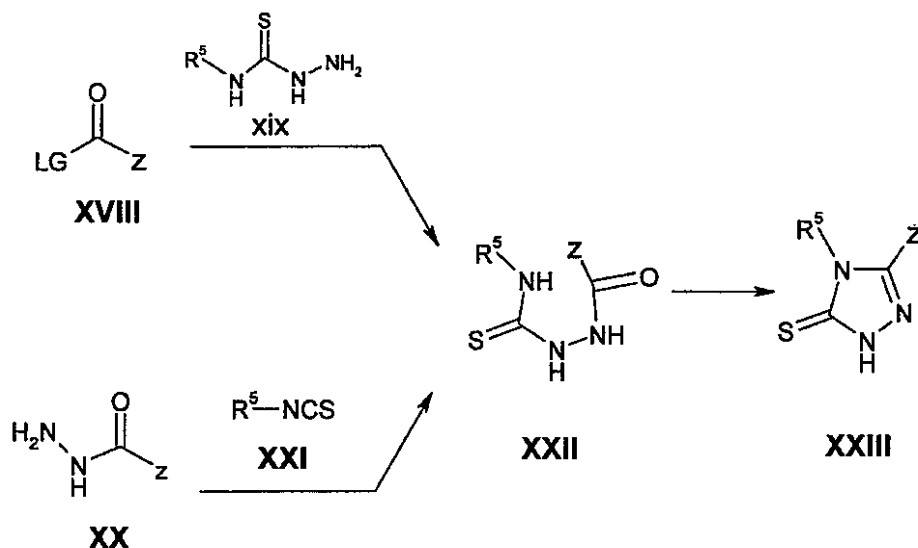
#### トリアゾールスルホン中間体の製造

ジヒドロ [1,2,4] トリアゾール - 3 - チオン環を含む式 XXIII の化合物は、適切な溶媒 (例えばピリジン DMF、DCM、THF 又はアセトニトリル) 中 - 20 から 100 の温度にてあらゆる適切な式 XXIII のアシル化剤を使用して、式 XIX の 4 - アルキルチオセミカルバジドの最初の N - アシル化により製造され得る。予め形成されたアシル化剤 (例えば酸ハロゲン化物又はエステル) を使用してもよいし、標準的な活性化剤 (例えば DCC、DIC、EDCI 又は HBTU) を、HOBt 又は DMAP のような共試薬 (co - reagents) を存在させて又は存在させずに処理することによりインサイチュで酸を活性化してもよい。非環状中間体 XXII の形成後、アシル化の条件下で自発的に、又は 50 ~ 150 に加熱してピリジン若しくは水性溶媒中で塩基 (例えば NaOH、 $\text{NaHCO}_3$  又は  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) の存在下にて共溶媒 (例えばジオキサン、THF、MeOH、EtOH 又は DMF) と共に若しくは共溶媒なしで、アルカリ閉環させる。式 XXII の非環状中間体はまた、式 XX のアシルヒドラジドを、式 XXI の適切なイソチオシアネートと適切な溶

媒（例えば2-プロパノール、DCM、THFなど）中で - 20 ~ 120 の範囲の温度にて処理することにより形成され得る。

【 0 1 1 9 】

【 化 1 3 】



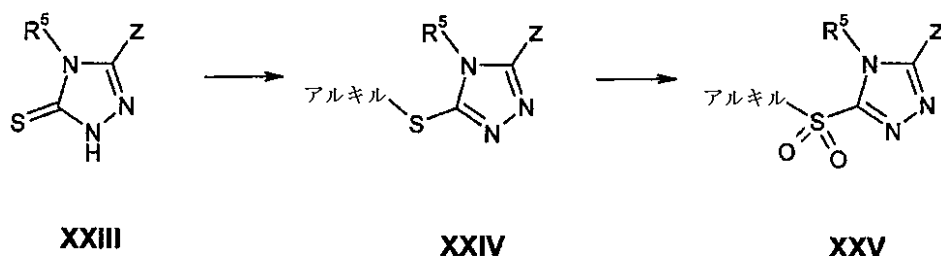
スキーム 6

【 0 1 2 0 】

次いでMeOH、EtOH、THF、アセトン中などで - 30 ~ 100 にてハロゲン化第一級アルキル（例えばMeI及びEtI（それぞれアルキルがMe及びEtである））を使用して最初に硫黄原子をアルキル化して式XXIVの中間体を形成し、続いて、例えば水及び酢酸の混合物中のKMnO<sub>4</sub>、又はDCM中のMCPBAを - 20 ~ 120 で使用する中間体XXIVの酸化により、又はOXONE（登録商標）のようなあらゆる他の適切な酸化剤を使用することにより、式XXIIIの化合物を式XXVのスルホンに変換し得る。

【 0 1 2 1 】

【 化 1 4 】



スキーム 7

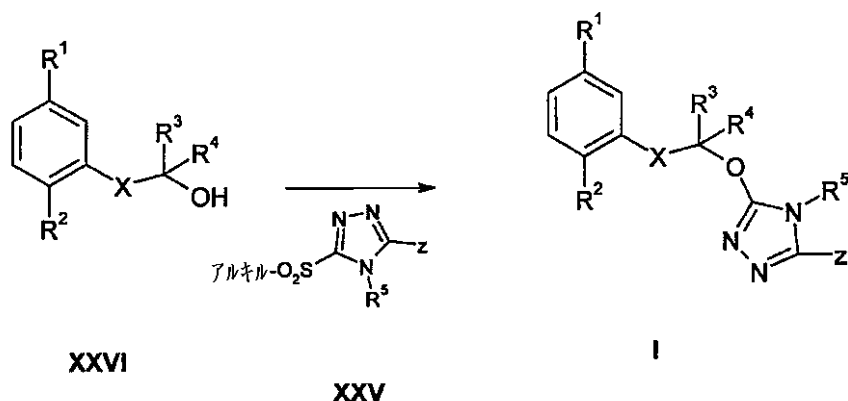
【 0 1 2 2 】

アルコールのスルホンに対するカップリング

式Iの化合物（式中式Iに示されるXはテトラゾール、オキサジアゾール又はイソオキサゾールのいずれかである）は、式XXVの化合物からの脱離基（例えばアルキル-SO<sub>2</sub>）のアルコール又はアルコキシド求核剤による塩基性条件下での求核置換による結合形成により製造され得る。使用される塩基としては、極性非プロトン性溶媒（例えばDMF又はアセトニトリル）中0 から80 の温度での強ヒドリド塩基、例えば、NaH又はより穏やかな塩基、例えばCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>が挙げられ得る。他の適切な脱離基としては、ハロゲン、例えばクロロ又はプロモが挙げられ得る。

【 0 1 2 3 】

【 化 1 5 】



10

スキーム 8

【 0 1 2 4 】

Z が適切な保護基（例えばベンジル、メチル、t - ブチル又はトリアルキルシリルエトキシメチル）を含有する場合、種々の脱保護条件が含まれ、金属触媒条件下での水素添加、酸性又はルイス酸媒介の切断条件（例えばHBr / 酢酸又は塩化ジアルキルアルミニウム、例えばMe<sub>2</sub>AlCl）又は求核的条件（例えばEt<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH·HCl、NaOtBu、DMF、還流）が式 I の化合物を得るために使用され得る。

20

【 0 1 2 5 】

本発明の実施態様は、ここで以下の非限定的な実施例により説明される。

【 0 1 2 6 】

一般的方法

全ての出発原料は、市販されているか、又は先に文献に記載されている。<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>CのNMRスペクトルは、300 MHzでBruker 300、400 MHzでBruker, DPX400又は100 MHzでVarian + 400分光計のうちの1つにて、TMS又は残留溶媒シグナルを参照として使用して記録した。NMR測定は、デルタスケール( )で行った。質量スペクトルはQTOF Global Micromass又はAlliance 2795 (LC)及びZQシングル四重極質量分析計から構成されるWaters LCMSで記録した。質量分析計はポジティブ又はネガティブイオンモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源を備えていた。イオンスプレー電位は(3 kVであり、そして質量分析計はm/z 100 - 700を0.8 sの走査時間でスキャンした。カラム: X-Terra MS、Waters、C8、2.1 × 50mm、3.5 μm及びカラム温度は40 °Cに設定した。線形グラジエントを適用し、4分で0% ~ 100%のアセトニトリル、流速0.3mL/minで行った。移動相: アセトニトリル/ミリQ水中5%アセトニトリル中10mM酢酸アンモニウム。分取クロマトグラフィーをダイオードアレー検出器を備えたGilson自動分取 (autopreparative) HPLCで行った。カラム: XTerra MS C8、19 × 300mm、7 μm。アセトニトリル/ミリQ水中の5%アセトニトリル中0.1 M酢酸アンモニウムのグラジエントを、一般に13分で20%から60%のアセトニトリルで使用した。流速: 20mL/分。MS - トリガー分取LCを、ダイオードアレー及びZQ質量検出器を備えたWaters自動精製LC - MSシステムで行った。カラム: XTerra MS C8、19 × 100mm、5 μm。アセトニトリル/ミリQ水中の5%アセトニトリル中の0.1 M酢酸アンモニウムのグラジエントを10分で0%から100%のアセトニトリルで使用した。流速: 20mL/分。場合によっては、クロマトトロン (chromatotron) による精製を、2 mmのコーティング層を有する回転シリカゲル/石膏(Merck、硫酸カルシウム含有60 PF - 254)被覆ガラスシートでTC Research 7924Tクロマトトロン (chromatotron) を使用して行った。あるいは、Chem Elut Extraction Column (Varian、カタログ番号1219 - 8002)及びMega BE - SI (Bond Elut Silica) SPEカラム(Varian、カタログ番号12256018; 12256026; 12256034)を生成物の粗製の間に使用した。

30

40

50

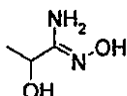
## 【 0 1 2 7 】

マイクロ波加熱を、2450 MHzで連続照射を行うSmith合成機シングルモードマイクロ波キャビティ (Synthesizer Single - mode microwave cavity) (Personal Chemistry AB、Uppsala、Sweden)で行った。

## 【 0 1 2 8 】

実施例 1: N',2 - ジヒドロキシプロパンイミドアミド

## 【 化 1 6 】



10

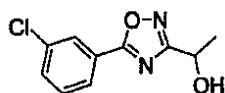
ヒドロキシルアミン塩酸塩、44 g (0.64mol) 及び25.5 g (0.64mol) 水酸化ナトリウムをエタノール(500mL)に室温で溶解し、3時間撹拌した。ろ過した後、8.1 g (0.11mol) の2 - ヒドロキシプロパンニトリルをろ液に加え、続いて4時間撹拌した。乾燥するまで濃縮した後、副題の化合物を得、これを次の工程でそのまま使用した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO -  $d_6$ ) 8.88 (s、1 H)、5.15 (s、1 H)、5.02 (s、1 H)、4.00 (q、1 H)、1.19 (d、3 H)。

## 【 0 1 2 9 】

実施例 2: 1 - [5 - (3 - クロロフェニル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル]エタノール

## 【 化 1 7 】



20

実施例 1 からの表題化合物(6.45 g)をTHF(200mL)中23.5mL DEAと共に氷浴で冷却した。このスラリーに21.94 g の3 - クロロベンゾイルクロリドを加えた。この混合物を室温まで昇温させ、そして2時間撹拌した。Et<sub>2</sub>O (200mL)を加え、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗浄し、そして水層を再抽出して有機層を合わせて濃縮し、続いて真空中で乾燥して27.24 g とし、これを次の工程でそのまま使用した。この物質をエタノール(250mL)に溶解し、1時間還流させ、続いて水(40mL)中14.0 g (170mmol) の酢酸ナトリウムを加えた。終夜還流させた後、室温まで冷却し、そして水(250mL)を加えて、この混合物を真空中でその体積の約半分になるまで濃縮し、沈殿が生じ、これをろ別してEtOAc / ヘプタンから再結晶して6.45 g (25%) の表題化合物を得た。

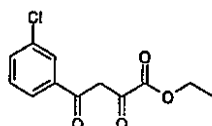
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.14 (s、1 H)、8.02 (d、1 H)、7.57 (d、1 H)、7.47 (t、1 H)、5.04 - 5.14 (m、1 H)、2.51 (d、1 H)、1.67 (d、3 H)。

## 【 0 1 3 0 】

実施例 3.1: 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2,4 - ジオキソ - 酪酸 エチルエステル

## 【 化 1 8 】



40

水素化ナトリウム(60%オイル分散、1.24 g、31.1mmol)を、3 - クロロアセトフェノン(4.0 g、26mmol) 及びシュウ酸ジエチル(4.54 g、31.1mmol) のDMF(32mL) 溶液に0 で少しづつ加えた。この混合物を室温で1時間撹拌し、次いで80 に30分間加熱した。冷却後、混合物を3M HClで処理し、次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を水(3回)、そして飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。次いで生じた残留物を、ヘキサン中0 - 10% 酢酸エチルを使用してシリカフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を得た(4.43 g、67%、黄色固体)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 15.12 (br s、1H)、7.98 (s、1H)、7.88 (d、1H)、7.58 (d、

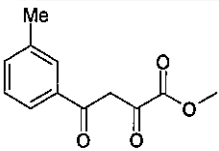
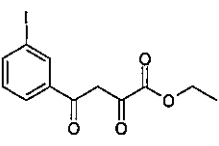
50

1H)、7.47 (t、1H)、7.05 (s、1H)、4.39 (m、2H)、1.41 (m、3H)。

【 0 1 3 1 】

以下の実施例を、上記の手順に従って製造した：

【 表 3 】

実施例	構造	名称	収率
3.2		2,4-ジオキソ-4- <del>m</del> -トリル-酪酸 メチルエステル	81% 6.61 g 黄色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 15.12 (br s、1H)、7.81 (m、2H)、7.43 (m、2H)、 7.15 (s、1H)、3.91 (s、3H)、2.46 (s、3H)		
3.3		4-(3-ヨード-フェニル)-2,4-ジ オキソ-酪酸 エチルエステル	71% 24.2 g 黄色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 15.01 (ブロード s、1H)、8.34 (d、1H)、7.95 (m、2H)、 7.28 (s、1H)、7.25 (m、1H)、3.98 (s、3H).		

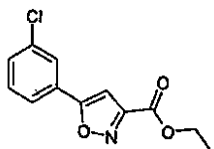
10

20

【 0 1 3 2 】

実施例4.1: 5-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

【 化 1 9 】



30

実施例3.1の表題化合物 (3.00 g、11.8mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.46 g、35.4mmol) のメタノール (60mL) 溶液を80 で4時間加熱した。冷却後、混合物をろ過し、そして冷メタノールで洗浄して表題化合物をメチルエステル類縁体との混合物で得た (2.0 g、71%、白色固体)。

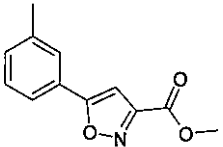
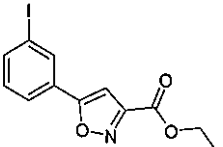
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (s、1H)、7.72 (m、1H)、7.47 (m、2H)、4.03 (s、3H)

【 0 1 3 3 】

以下の実施例を上記の手順に従って製造した：



【表 4】

実施例	構造	名称	収率
4.2		5-m-トリル-イソオキサゾール -3-カルボン酸 メチルエステル	100% 6.51 g 白色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.38 (t, 1H)、 7.29 (d, 1H)、6.92 (s, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)		
4.3		5-(3-ヨード-フェニル)-イソオキサ ゾール-3-カルボン酸 エチルエ ステル	72% 24.1 g 褐色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (m, 1H)、7.82 (t, 2H)、7.26 (t, 1H)、 6.97 (s, 1H)、4.03 (s, 3H).		

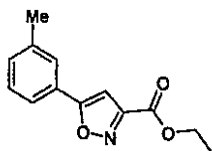
10

20

## 【 0 1 3 4 】

実施例4.4: 5 - (3 - メチル - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 エチルエ  
ステルの代替の合成

## 【化 2 0】



30

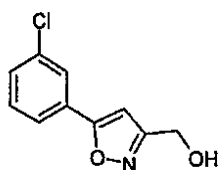
実施例4.3の表題化合物(3.0 g、8.7mmol)のTHF(50mL)溶液にPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (614mg、0.87mmol)、次いでMe<sub>2</sub>Zn(4.8ml、2Mトルエン溶液、9.6mmol)を加え、この混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、そしてHCl(20mlの水中の7.2mLの3M HCl)で希釈した。この混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(無水)で乾燥し、そして溶媒を除去した。次いで生じた残留物を、ヘキサン中1 - 9%の酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(1.27 g、63%、白色固体)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.64 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.39 (t, 1H)、7.29 (d, 1H)、6.92 (s, 1H)、4.48 (q, 2H)、2.44 (s, 3H)、1.46 (t, 3H)、

40

## 【 0 1 3 5 】

実施例5.1: [5 - (3 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - メタノール  
【化 2 1】



水素化リチウムアルミニウム(320mg、8.4mmol)を、実施例4.1で得られた混合物(2.0 g、8.4mmol)のTHF(100mL)溶液に室温でゆっくりと加えた。1時間後、反応混合物を水でク

50

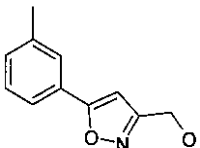
エンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水そして飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。次いで生じた残留物を、ヘキサン中15 - 40%の酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(1.32 g、75%、黄色固体)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.78 (s、1H)、7.68 (m、1H)、7.43 (m、2H)、6.63 (s、1H)、4.84 (d、2H)、2.23 (t、1H)。

【 0 1 3 6 】

以下の実施例を上記の手順に従って製造した：

【表 5】

実施例	構造	名称	収率
5.2		(5-m-トリル-イソキサゾール-3-イル)-メタノール	92% 0.96 g 黄色油状物
$^1\text{H}$ NMR	(300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.78 (s、1H)、7.76 (d、1H)、7.36 (t、1H)、7.25 (d、1H)、6.58 (s、1H)、4.83 (s、2H)、2.43 (s、3H)、2.08 (br、1H)。		

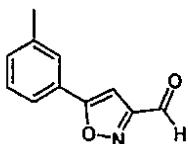
10

20

【 0 1 3 7 】

実施例5.3: 5 - m - トリル - イソキサゾール - 3 - カルバルデヒド

【化 2 2】



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の実施例5.2からの表題化合物の粗生成物(960mg、5 mmol)にPCC(1.6 g、7.6 mmol)を加え、そして反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、そしてろ液をシリカに吸着させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(5 - 8% EtOAc / ヘキサン)により精製して純粋な生成物を白色固体として得た(739mg、77%)。

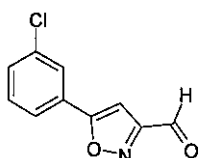
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 10.20 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.83 (d、1H)、7.41 (t、1H)、7.32 (d、1H)、6.89 (s、1H)、2.45 (s、3H)。

【 0 1 3 8 】

以下の実施例を上記の手順に従って製造した：

【表 6】

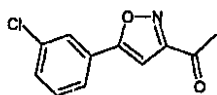
実施例	構造	名称	収率
5.4		5-(3-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-カルバルデヒド	49%; 0.80 g 白色固体
$^1\text{H}$ NMR	(300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 10.21 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.73 (d、1H)、7.48 (m、2H)、6.94 (s、1H)。		

40

【 0 1 3 9 】

50

実施例6.1: 1 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - エタノール  
【化 2 3】



撹拌子を備えたねじぶたバイアルに、ヨウ化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3 M) (0.79mL、2.38mmol)、トルエン(1 mL)、テトラヒドロフラン(0.39mL、4.77mmol)及びトリエチルアミン(1 mL、7.15mmol)を加えた。溶液を0℃に冷却し、そしてそれに実施例4.1の表題化合物(300mg、1.19mmol)のトルエン(5 mL)溶液を加えた。生じた混合物を0℃で5時間撹拌した。反応混合物を1Mの塩酸(水性、6.5mL、6.5mmol)でクエンチし、トルエン(35mL)で希釈し、水(50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(水溶液、30mL)、水(50mL)そしてブライン(30mL)で順に洗浄した。有機相を真空で濃縮した。単離された残留物をメタノール(8 mL)及び20%水酸化カリウム(水溶液、1 mL)に溶解した。この混合物を45℃で30分間撹拌した。この時点で混合物を真空で濃縮した。単離された残留物をトルエン(60mL)に溶解し、水(50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(水溶液、50mL)そして水(50mL)で順に洗浄した。有機相を真空で濃縮した。粗製残留物を、ヘキサン中2%酢酸エチルを使用してシリカゲルで精製して表題化合物を白色固体として単離した(156mg、60%)。

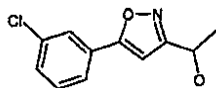
10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.77 (m、1H)、7.66 (m、1H)、7.42 (m、2H)、6.90 (s、1H)、2.69 (s、3H)。

20

【0 1 4 0】

実施例7.1: 1 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - エタノール  
【化 2 4】



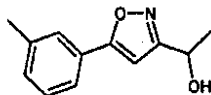
撹拌子を備えたねじぶたバイアルに、実施例6.1の表題化合物(100mg、0.45mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(34mg、0.90mmol)及びメタノール(3 mL)を加えた。生じた混合物を室温で3時間撹拌した。反応を水(30mL)及びブライン(30mL)でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した(3回 30mL)。合わせた有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、ろ過し、そして真空で濃縮して表題化合物を白色固体(110mg)として単離した。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) 7.69 (m、1H)、7.59 (m、1H)、7.37 (m、2H)、6.59 (s、1H)、5.07 (q、1H)、3.45 (bs、1H)、1.58 (d、3H)。

【0 1 4 1】

実施例8.1: 1 - [5 - (3 - メチル - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - エタノール  
【化 2 5】



40

実施例5.3の表題化合物(739mg、3.9mmol)をTHF(20mL)にアルゴン下で溶解し、そしてフラスコを氷に浸漬した。反応混合物を氷中で冷却しながら臭化メチルマグネシウム(1M溶液/ジエチルエーテル 6.6mL、19.7mmol)を滴下した。0℃にて15分後、氷浴を外して反応混合物を室温で2時間撹拌した。水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (飽和)を加えて反応混合物をクエンチし、そして酢酸エチルで3回抽出して水性後処理を行った。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(3% MeOH / DCM)により精製して表題化合物を透明油状物として得た(818mg、100%)。

50

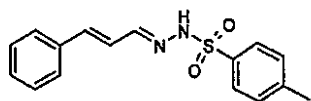
%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.60 (s, 1 H)、7.58 (d, 1 H)、7.35 (t, 1 H)、7.27 (d, 1 H)、6.56 (s, 1 H)、5.10 (dq, 1 H)、2.43 (s, 3 H)、2.28 (d, 1H, OH)、1.60 (d, 3 H)。

【 0 1 4 2 】

実施例9.1: 桂皮アルデヒド トシルヒドラゾン

【化 2 6】



10

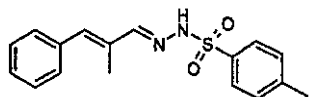
桂皮アルデヒド(8.80 g、66.6mmol)を、エタノール(70mL)中のp-トルエンスルホンアミド(12.44 g、66.79mmol)に加えた。反応混合物は速やかに固まり、エタノール(20mL)を再び加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いでろ過した。固体をメタノールで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を白色固体として得た(17.5 g、87%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.23 (s, 1H)、7.88 (d, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.34 (m, 6H)、6.83 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)。

【 0 1 4 3 】

実施例9.2: 2-メチル桂皮アルデヒド トシルヒドラゾン

【化 2 7】



20

2-メチル-3-フェニルアクリルアルデヒド(15.0 g、103mmol)を、エタノール(70mL)中のp-トルエンスルホンアミド(19.2 g、103mmol)に加えた。反応混合物は速やかに固まり、そしてエタノール(20mL)を再び加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌し、次いでろ過した。固体をメタノールで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を白色固体として得た(30.94 g、96%)。

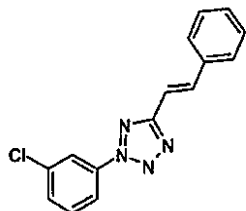
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.80 (d, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.35 (m, 6H)、7.26 (m, 1H)、6.67 (s, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.01 (s, 3H)。

30

【 0 1 4 4 】

実施例10.1: 3-(3-クロロ-フェニル)-5-スチリル-2H-テトラゾール

【化 2 8】



40

亜硝酸ナトリウム(540.9mg、7.839mmol)の水(5 mL)溶液を、3-クロロアニリンの水(7 mL)溶液、濃塩酸(3 mL)及びエタノール(7 mL)に滴下漏斗から加えた。反応混合物を0で10分間攪拌した。この溶液を滴下漏斗中に入れて氷を加えた。これを実施例9.1(2.3 g、7.7mmol)で得られた生成物のピリジン(20mL)溶液に滴下した。これを終夜攪拌した。DCMで3回抽出して水性後処理を行った。合わせた層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により精製して表題化合物をふじ色固体として得た(433mg、19%)。

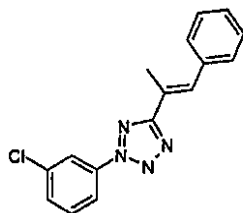
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (m, 1H)、8.09 (dt, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.61 (m, 2H)、7.49 (m, 5H)、7.24 (d, 1H)。

50

## 【 0 1 4 5 】

実施例10.2: 2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [(E) - 1 - メチル - 2 - フェニルビニル] - 2H - テトラゾール

## 【 化 2 9 】



10

亜硝酸ナトリウム(654mg、9.5mmol)の水(5 mL)溶液を、3 - クロロアニリン(0.92mL、8.7mmol)の水(10mL)溶液、濃塩酸(11.9mL)及びエタノール(7 mL)に滴下漏斗から加えた。反応混合物を0℃で10分間撹拌した。この溶液を滴下漏斗中に入れて氷を加えた。これを実施例9.2の表題生成物(2.5 g、7.9mmol)のピリジン(10mL)溶液に滴下した。これを0℃で1.5時間撹拌した。この混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により精製して表題化合物を赤色固体として得た(736 mg、28%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s、1H)、8.11 (dd、1H)、7.94 (s、1H)、7.55 - 7.30 (m、7H)、2.50 (d、3H)。

20

## 【 0 1 4 6 】

実施例11: フェニルテトラゾール中間体のオゾン分解、次いで水素化ホウ素ナトリウムを用いたアルデヒド / ケトン還元の一般的手順

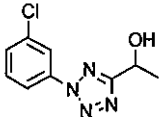
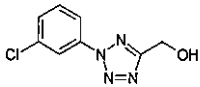
実施例9.1又は10.1のフェニルテトラゾールをジクロロメタンに溶解し、-78℃に冷却した。この溶液を通して10 - 30分間オゾンを経過させた。反応の進行を10% EtOAc : ヘキサンTLC溶媒系を使用して確認した。反応が完了したと思われる時点で、水素化ホウ素ナトリウム(70mg / mmol テトラゾール)及びMeOH(約5 mL / mmol)を溶液に加えた。溶液を室温に戻して平衡化させて終夜放置した。水(5 mL)及び飽和塩化アンモニウム(5 mL)を溶液に加えた。この混合物を低圧下で濃縮し、水性後処理をDCM、水及びブラインを使用して行った。無水硫酸ナトリウムを使用して溶液を乾燥した。標準的なフラッシュカラムを10% - 35% EtOAc : ヘキサングラジエント溶媒系を使用して行った。サンプルをNMR分析にかけた。以下の表は行った全ての反応を示す。

30

## 【 0 1 4 7 】

以下の実施例を上記の手順を使用して製造した:

【表 7】

実施例	構造	名称	収率
11.1		1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エタノール	60% 1.01 g 橙色粉末
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (s、1H)、8.06 (d、1H)、7.51 (br、2H)、5.32 (br、1H)、2.70 (br、1H)、1.78 (d、3H)		
11.2		2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-メタノール	31% 460 mg 橙色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (s、1H)、8.06 (m、1H)、7.52 (m、2H)、5.08 (d、2H)、2.37 (t、1H)		

10

## 【0148】

20

実施例14.1から実施例11.1の製造:

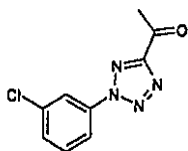
実施例14.1の表題化合物(75.6mg、0.362mmol)をTHF(2 mL)にアルゴン下で溶解し、フラスコを氷に浸漬した。反応混合物を氷中で冷却しながら臭化メチルマグネシウム(1M溶液/ブチルエーテル0.51mL、0.51mmol)を滴下した。0 で15分後、氷浴を外し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。塩酸(1M)を加えて反応混合物をクエンチし、酢酸エチルで3回抽出して水性後処理を行った。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(3% MeOH/DCM)により精製して表題化合物を透明油状物として得た(62.4mg、77%)。

## 【0149】

30

実施例12.1: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エタノール

## 【化30】



実施例10.1の表題化合物(1.50 g、5.06mmol)をジクロロメタン(79mL)に溶解し、この溶液を通してオゾンを経過させた。溶液は橙色からより暗い橙色に変わった。反応の完了を10% EtOAc:ヘキサン TLC溶媒系を使用して確認した。この溶液を通して酸素をさらに5分間バブリングさせて残存オゾン除去した。ジメチルスルフィド(5 mL)を溶液に加えたこの混合物を室温まで平衡化させた。溶媒を真空下で除去すると油状褐色物質が残った。約15cmのシリカ及び約3 cmの砂を含有する3 cmフラッシュカラムを用意した。カラムを5% EtOAc:ヘキサン溶媒系を使用して行った。生成物を含有する溶出されたフラクションを集めて低圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、5% EtOAc:ヘキサン)により893mg(収率79.4%)の表題化合物を得た。

40

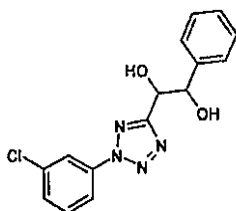
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (s、1H)、8.11 (m、1H)、7.54 (d、1H)、2.85 (s、3H)

## 【0150】

実施例13.1: 1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-2-フェニル-エタン-1,2-ジオール

50

## 【化 3 1】



実施例9.1の表題化合物(127mg、0.446mmol)を秤量してバイアルに入れ、クエン酸(171mg、0.892mmol)を加え、続いてt-ブタノール及び水の1:1混合物(3mL)を加えた。酸化オスミウム酸カリウム(potassium osmate oxide)水和物(0.3mg)を加え、続いて4-メチルモルホリンN-オキシド(1.5mLの水中)を加え、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、そして水そして1M 塩酸で洗浄して表題化合物をベージュ色固体として得た(95mg、68%)。

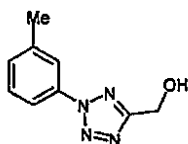
10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.09 (s、1H)、8.012 (dt、1 H)、7.58 (m、2H)、7.25 (m、5H)、5.15 (s、2H)。

## 【0 1 5 1】

実施例13.2: (2-m-トリル-2H-テトラゾール-5-イル)-メタノールの合成

## 【化 3 2】



20

## 【0 1 5 2】

a) (m-トリル-ヒドラゾノ)-酢酸の合成

3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(15.9g、100mmol)を60 に加熱しながら水(450mL)及びエタノール(600mL)に溶解した。グリオキシル酸(9.21g、100mmol)の水(100mL)溶液を温かい溶液に加え、水(3×15mL)を使用してすすいだ。反応混合物を60 で45分間撹拌し、次いでわずかに冷却し、濃縮してエタノールを除去した。水性混合物をNaOHで中和し、次いで水を加えた(800mL)。沈殿をろ過し、水(3×100mL)で洗浄し、ヘキサン(100mL)で洗浄し、そして乾燥して副題の化合物を褐色固体として得た(12.2g、69%)。

30

## 【0 1 5 3】

b) アジド-2,4,6-トリプロモベンゼンの合成

2,4,6-トリプロモアニリン(34.16g、103.6mmol)を酢酸(600mL)及び硫酸(130mL)と室温で混合した。この混合物を撹拌して溶液を得、次いで氷浴で冷却して内部温度10 にした。 $\text{NaNO}_2$ (7.65g、111mmol)の水(22mL)溶液を、反応混合物の内部温度を12 未満に維持しながら30分かけて滴下した。反応混合物を同じ温度で30分間撹拌した。尿素(0.90g)の水(2mL)溶液を加え、そして混合物をさらに10分間撹拌した。 $\text{NaN}_3$ (7.65g、118mmol)の水(22mL)溶液をゆっくりと加え、そして混合物をさらに1時間撹拌した。次いで冷水(900mL)を少しずつゆっくりと加え、混合物を30分間撹拌した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、ジエチルエーテルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して副題化合物をオフホワイト固体として得た(34.2g、93%)。

40

## 【0 1 5 4】

c) 2-m-トリル-2H-テトラゾール-5-カルボン酸 エチルエステルの合成

エタノール(270mL)を、副題化合物13.2 a) (12.18g、68.3mmol)に加え、続いてNaOEt(3.95g、206mmol)、そして副題化合物13.2 b) (26.8g、75.18mmol)を加えた。生じた懸濁液を60 で5時間加熱した。反応混合物を熱いうちに水(800mL)に注ぎ入れ、沈殿物をろ過し、そして水で洗浄した。ろ液を活性炭と共に撹拌し、ろ過し、次いで濃HClを使用してpH1まで酸性化した。沈殿物をろ過し、酢酸エチルに溶解し、そして水層を分離した

50

。有機層を水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物を赤色固体として得た。得られた固体を予め処理したエタノール(38mLの塩化アセチルを含む200mL、0 )と混合し、反応混合物を85 で24時間加熱し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、そして水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、そして残留物をヘキサン:酢酸エチル(95:5)を使用してシリカゲルで精製して副題化合物を赤色油状物として得た(9.4 g、2工程で59%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 (s、1H)、8.02 (d、1H)、7.51 (t、1H)、7.36 (d、1H)、4.59 (q、2H)、2.49 (s、3H)、1.51 (t、3H)。

【0155】

d) (2-m-トリル-2H-テトラゾール-5-イル)-メタノールの合成

10

副題化合物13.2 c) (9.42 g、40.6mmol)をメタノール(95mL)と混合し、そして反応混合物を60 に加熱した。水素化ホウ素ナトリウム(3.22 g、85.2mmol)を少しずつ注意深く加えた。反応混合物を60 で30分間撹拌し、次いで濃縮した。1M HCl (100mL)を加え、次いで混合物をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物を30% 酢酸エチル:ヘキサンを使用してシリカゲルで精製して表題化合物を黄色がかった白色固体として得た(6.42 g、83%)。

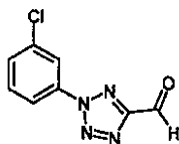
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.94 (s、1H)、7.90 (d、1H)、7.43 (t、1H)、7.30 (d、1H)、5.07 (d、2H)、2.95 (t、1H、OH)、2.47 (s、3H)。

【0156】

実施例14.1: 2-(3-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒド

20

【化33】



実施例13.1からの表題化合物の粗生成物(50.0mg、0.158mmol)を秤量してバイアルに入れ、トルエン(3 mL)を加えた。炭酸カリウム(47.0mg、0.340mmol)及び酢酸鉛(IV)(70.0mg、0.158mmol)を撹拌しながら加えた。反応混合物を2.5時間撹拌した。反応混合物をろ過し、そして酢酸エチルをろ液に加えて水性後処理を行った。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(40% EtOAc / ヘキサン)により精製して純粋な生成物を白色固体として得た(22.3mg、68%)。

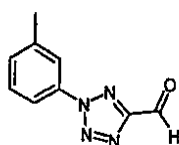
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 10.34 (s、1H)、8.27 (s、1H)、8.14 (m、1H)、7.58 (d、2H)。

【0157】

実施例14.2: 2-(3-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-カルバルデヒド

【化34】



40

塩化オキサリル(4.0mL、46mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)溶液に-78 でDMSO(6.5mL、92mmol)を滴下した。この混合物を10分間撹拌した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL)中の実施例13.2からの表題化合物(7.92mg、41.6mmol)を滴下した。混合物をさらに30分間撹拌し、そして $\text{Et}_3\text{N}$ (2.9mL、20.8mmol)を滴下した。次いで反応混合物を室温まで昇温させた。次いで水(150mL)を加え、そして有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(10-20% EtOAc / ヘキサン)により精製して表題化合物を橙色油状物として得た(4.98 g、64%)。

50

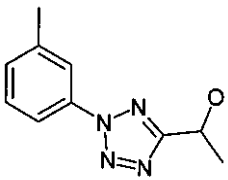


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 10.33 (s, 1H)、8.04 (d, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.39 (d, 1H)、2.50 (s, 3H).

【0158】

実施例14.1からの実施例11.1の製造のために以下の実施例を上記の手順に従って製造した:

【表8】

実施例	構造	名称	収率
15.1		1-(2-m-トリル-2H-テトラゾール-5-イル)-エタノール	74% 4.02 g 黄色油状物
$^1\text{H}$ NMR	(300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.90 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.39 (t, 1H)、7.27 (d, 1H)、5.32 (dq, 1H)、2.97 (d, 1H, OH)、2.46 (s, 3H)、1.77 (d, 3H)		

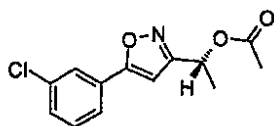
10

【0159】

実施例16.1: 酢酸(1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エチル

20

【化35】



実施例7.1の表台化合物(106.5 g、476mmol)及びNovozyme 435(登録商標)(13 g)をAr下で乾燥トルエン(1.5 L)に溶解させた。酢酸ビニル(66mL、716mmol)を加えた後、反応を室温で終夜行い、次いで珪藻土でろ過し、そしてDCMで洗浄した。溶媒を真空でエバポレートし、そして粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を使用するシリカカラムクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得た(50 g、47%)。

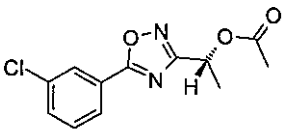
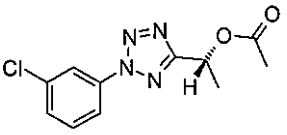
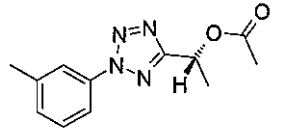
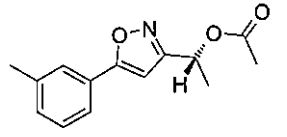
30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.76 (m, 1H)、7.65 (m, 1H)、7.41 (m, 2H)、6.54 (s, 1H)、6.07 (q, 1H)、2.13 (s, 3H)、1.66 (d, 3H). LC-MS ( $M^++1$ ) = 266.

【0160】

以下の化合物を同様の方法で製造した:

【表 9】

実施例	構造	名称	収率
16.2		酢酸(1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル	7.1 g 49%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (t、1H)、8.01 (d、1H)、7.55 (d、1H)、7.47 (t、1H)、6.07 (q、1H)、2.15 (s、3H)、1.69 (d、3H).		
16.3		酢酸(1R)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エチル	1.13 g 58%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (s、1H)、8.06 (m、1H)、7.49 (m、2H)、6.29 (q、1H)、2.17 (s、3H)、1.79 (d、3H).		
16.4		酢酸(1R)-1-[2-(3-メチルフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エチル	2.14 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.93 (s、1H)、7.90 (d、1H)、7.43 (t、1H)、7.28 (d、1H)、6.29 (q、1H)、2.48 (s、3H)、2.16 (s、3H)、1.76 (d、3H).		
16.5		酢酸(1R)-1-[5-(3-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エチル	0.464 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.60 (s、1 H)、7.58 (d、1 H)、7.35 (t、1 H)、7.27 (d、1 H)、6.51 (s、1 H)、6.07 (q、1 H)、2.44 (s、3 H)、2.10 (s、3 H)、1.67 (d、3 H).		

10

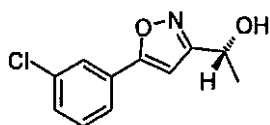
20

30

## 【0161】

実施例17.1: (1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エタノール

## 【化36】



40

実施例16.1の表題化合物(56 g、211mmol)及び水酸化リチウム-水和物(10.6 g、253mmol)をTHF/水(7/5、1.2 L)と混合し、室温で終夜撹拌した。真空で混合物の体積を約半分に減らし、続いてブラインで希釈し、エーテルで抽出し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を、ヘプタン/EtOAc(7:3)を使用するシリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(40 g、85%)。

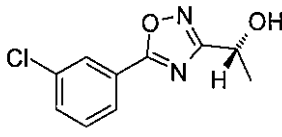
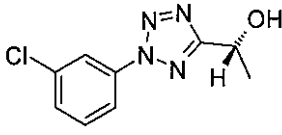
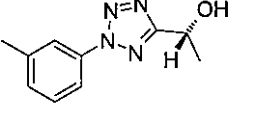
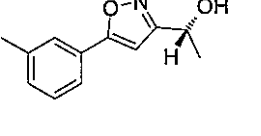
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.73 (m、1 H)、7.63 (m、1 H)、7.38 (m、2 H)、6.57 (s、1 H)、5.07 (q、1 H)、2.44 (s、1 H)、1.59 (d、3 H)。

50

## 【 0 1 6 2 】

以下の化合物を同様の方法で製造した：

## 【 表 1 0 】

実施例	構造	名称	収率
17.2		(1R)-1-[5-(3-クロロフェニ ル)-1,2,4-オキサジアゾール-3- イル]エタノール	5.8 g 97%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.14 (s、1H)、8.02 (d、1H)、7.57 (d、1H)、7.47 (t、1H)、5.14-5.04 (m、1H)、2.42 (br、s、1H)、1.67 (d、3H)		
17.3		(1R)-1-[2-(3-クロロフェニ ル)-2H-テトラゾール-5-イル]エ タノール	0.95 g 99%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (s、1H)、8.06 (m、1H)、7.48 (m、2H)、5.31 (quint、1H)、2.51 (d、1H)、1.77 (d、3H)		
17.4		(1R)-1-[2-(3-メチルフェニ ル)-2H-テトラゾール-5-イル]エ タノール	1.74 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.90 (s、1H)、7.88 (d、1H)、7.39 (t、1H)、7.27 (d、1H)、5.32 (dq、1H)、3.77 (d、1H、OH)、2.44 (s、3H)、1.76 (d、3H)		
17.5		(1R)-1-[5-(3-メチルフェニル) イソオキサゾール-3-イル]エタ ノール	0.356 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.60 (s、1 H)、7.58 (d、1 H)、7.35 (t、1 H)、7.27 (d、1 H)、6.56 (s、1 H)、5.10 (dq、1 H)、2.43 (s、3 H)、2.28 (d、1H、OH)、1.60 (d、3 H)		

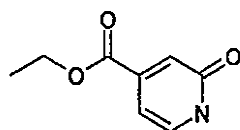
10

20

30

## 【 0 1 6 3 】

実施例18.1： 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル  
【 化 3 7 】



40

塩化アセチル(20mL)をエタノール(80mL)に室温でゆっくりと加えた。透明な溶液を5分間攪拌し、次いで2-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボン酸(5.0 g、35.9mmol)を固体として加えた。反応混合物を終夜加熱還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、そしてエタノールの大部分をエバポレートさせた。残留物をクロロホルム及び水で希釈し、そして水層をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を注意深く加えることにより中和した。有機層を分離し、そして水層をクロロホルムでさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して表題化合

50

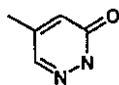
物を得た(5.74 g、96%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 (d、1H)、7.23 (s、1H)、6.82 (d、1H)、4.39 (q、2H)、1.4 (t、3H)。

【0164】

実施例18.2: 5 - メチル - 2H - ピリダジン - 3 - オン

【化38】



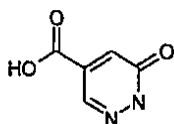
5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5H - フラン - 2 - オン(10.0 g、87.6mmol)及びヒドラジン水和物(4.38 g、87.6mmol)を室温で1.5時間テトラヒドロフラン中で激しく撹拌した。固体が沈殿し始め、そして反応混合物を60℃で終夜加熱した。粗製反応混合物を濃縮してシリカゲル上に入れ、そしてカラムクロマトグラフィー(1:1 EtOAc / ジクロロメタン中0~10% メタノール)により精製して7.7 g (80%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 11.38 (br、1H)、7.66 (s、1H)、6.74 (s、1H)、2.25 (s、3H)。

【0165】

実施例18.3: 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸

【化39】



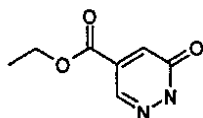
実施例18.2からの表題化合物(0.90 g、8.17mmol)を濃硫酸(13mL)中で撹拌し、45℃に加熱した。過マンガン酸カリウム(3.6 g、12.25mmol)を、温度の上昇を避けるために少しずつ30分かけて加えた。反応混合物をさらに30分間45℃で撹拌した。次いで反応混合物を室温まで冷却し、そして氷を反応混合物に加えた。生じた沈殿を真空ろ過で集めて冷水及びジエチルエーテルで洗浄して0.978 g (87%)の表題化合物を淡緑色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 13.39 (br、1H)、8.12 (s、1H)、7.22 (s、1H)。

【0166】

実施例18.4: 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリダジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

【化40】



実施例18.3からの表題化合物(1.0 g、7.13mmol)をエタノール(16mL)及び塩化アセチル(4 mL)の溶液に加え、そして生じた懸濁液を75℃に加熱し、終夜撹拌した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮して表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 10.91 (br、1H)、8.26 (s、1H)、7.53 (s、1H)、4.43 (q、2H)、1.40 (t、3H)。

【0167】

実施例19.1: 2 - オキソ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - カルボン酸 エチルエステル

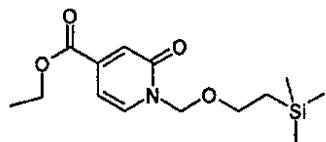
10

20

30

40

## 【化 4 1】



実施例18.1の表題化合物(32 g、191mmol)及び炭酸カリウム(132 g、957mmol)をジメチルホルムアミド(350mL)中で室温にて撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(10mL、57mmol)をシリンジを介して加え、続いて2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(44.0mL、249mmol)を加えた。反応混合物を室温で撹拌し、そしてジイソプロピルエチルアミン(56.6mL、325mmol)を5時間かけて均圧添加漏斗を介して加えた。次いで反応混合物を終夜室温で撹拌した。TLC分析が、反応が完了したことを示したら反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で4回、ブラインで1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。残留物をヘキサン中5 - 40% 酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーにかけて所望の生成物を精製した(80%、痕跡量のo-アルキル化生成物が観測された)。

10

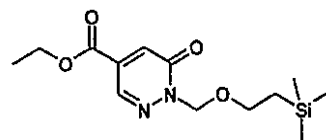
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.48 (d, 1H)、7.2 (d, 1H)、6.7 (dd, 1H)、5.36 (s, 2H)、4.37 (q, 2H)、3.61 (t, 2H)、1.38 (t, 3H)、0.96 (t, 2H)、0.00 (s, 9H)。

## 【0 1 6 8】

実施例19.2: 6-オキソ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 エチルエステル

20

## 【化 4 2】



実施例18.4からの表題化合物(0.90 g、5.35mmol)をジメチルホルムアミド(20mL)及びジイソプロピルエチルアミン(1.39mL、8.025mmol)中0 で撹拌し、そして(2-クロロメトキシ-エチル)-トリメチル-シラン(1.88mL、10.70mmol)を加え、そして反応混合物を0 で2時間撹拌し続け、次いで終夜室温で撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、そして水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、シリカゲル上に濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー(0 - 20% EtOAc / ヘキサン)により精製して表題化合物を透明油状物として得た(0.85 g、53%)。

30

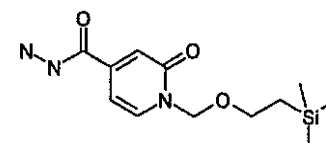
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.23 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、5.50 (s, 2H)、4.41 (q, 2H)、3.71 (m, 2H)、1.41 (t, 3H)、0.97 (m, 2H)、0.00 (s, 9H)。

## 【0 1 6 9】

実施例20.1: 2-オキソ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸ヒドラジド

## 【化 4 3】

40



実施例19.1の表題化合物(9.5 g、32mmol)をエタノール(100mL)中78 で撹拌した。ヒドラジン水和物(7.8mL、159.7mmol)を加え、そして反応混合物を78 で3時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却して乾燥するまで濃縮した。残留物をジエチルエーテル中で撹拌し、そしてろ過して黄色固体(8.5 g、94%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.5 (bs, 1H)、7.52 (d, 1H)、6.89 (d, 1H)、6.63 (dd, 1H)

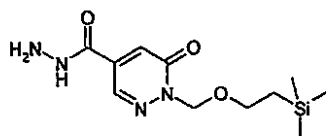
50

、5.36 (s、2H)、3.62 (t、2H)、2.9 (bs、2H)、0.95 (t、2H)、0.00 (s、9H)。

【0170】

実施例20.2: 6-オキソ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-4-カルボン酸 ヒドラジド

【化44】



10

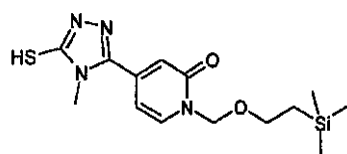
実施例19.2からの表題化合物(0.85 g、2.8mmol)をエタノール中で撹拌した。ヒドラジン水和物(0.720 g、14.2mmol)を溶液に加え、そして反応混合物を50℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮してメタノール及びジエチルエーテルを用いてトリチュレーションして沈殿が生じ、これを表題化合物として真空ろ過により集めた(0.56 g、57%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO) 10.18 (br、1H)、8.16 (d、1H)、7.22 (d、1H)、5.33 (s、2H)、4.68 (s、2H)、3.62 (t、2H)、0.85 (t、2H)、-0.05 (s、9H)。

【0171】

実施例21.1: 4-(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピリジン-2(1H)-オン

【化45】



20

実施例20.1の表題化合物(19.0 g、67.0mmol)をメタノール(150mL)中で撹拌し、60℃に加熱した。次いでイソチオシアン酸メチル(5.04mL、73.7mmol)をシリンジを介して加えた。40分間撹拌した後、NaOH(2.95 g、73.7mmol)の水(30mL)溶液を加え、そして反応混合物を60℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。水性残留物を中和し、クロロホルムで抽出し、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残留物をシリカゲルにより酢酸エチルを使用して精製し、生成物を得た(24.0 g、56%)。

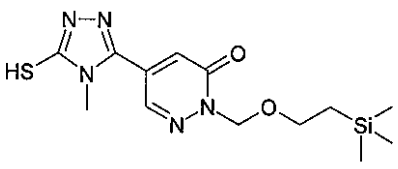
30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.6 (d、1H)、7.01 (d、1H)、6.61 (dd、1H)、5.42 (s、2H)、3.74 (s、3H)、3.66 (t、2H)、0.96 (t、2H)、0.00 (s、9H)。

【0172】

同様の方法で以下の化合物を合成した:

【表 1 1】

実施例	構造	名称	収率
21.2		5-(5-メルカプト-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシリル-エトキシ)ピリダジン-3-オン	86% 3.14 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.86 (br、1H)、8.22 (d、1H)、7.31 (d、1H)、5.53 (s、2H)、3.76 (m、5H)、1.00 (m、2H)、0.01 (s、9H)		

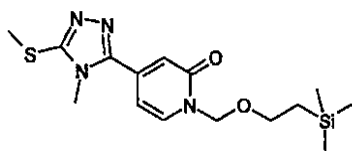
10

## 【0173】

実施例22.1: 4-[4-メチル-5-(メチルチオ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピリジン-2(1H)-オン

## 【化46】

20



実施例21.1の表題化合物(21.6 g、63.8mmol)を、NaOH(5.36 g、134mmol)の水(134mL)溶液に溶解した。溶液が透明になったら、エタノール(40mL)を加え、続いてヨードメタン(6.37mL、102mmol)を加えた。反応混合物を終夜室温で撹拌した。次いで反応混合物をクロロホルムで4回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して表題化合物を得た(22.0 g、98%)。

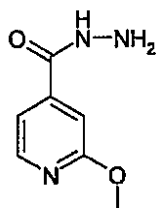
30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.53 (d、1H)、6.74 (m、2H)、5.36 (s、2H)、3.67 (s、3H)、3.63 (t、2H)、2.77 (s、3H)、0.95 (t、2H)、0.00 (s、9H)。

## 【0174】

実施例23.1: 2-メトキシ-イソニコチン酸ヒドラジド

## 【化47】



40

2-メトキシ-イソニコチン酸メチルエステル(23.0 g、137mmol)及びヒドラジン水和物(8.95 g、178mmol)をエタノールに溶解し、75℃で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残った固体をヘキサン/エーテル(80:20)中でトリチウム化し、ろ過し、そして乾燥して表題化合物を固体として得た(18.4 g、80%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.28 (d、1H)、7.54 (bs、1H)、7.15 (dd、1H)、7.05 (s、1H)、3.99 (s、3H)。

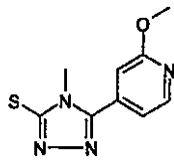
## 【0175】

実施例24.1: 5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリア

50

## ゾール - 3 - チオール

## 【化 4 8】



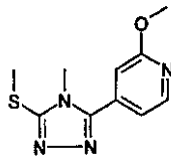
実施例23.1の表題化合物(18.35 g、109.8mmol)及びイソチオシアン酸メチル(8.83 g、120mmol)を一緒に60℃で30分間撹拌した。水酸化ナトリウム(4.83 g、120mmol)水(32mL)溶液を反応混合物に加え、それを60℃で12時間撹拌し続けた。反応混合物を濃縮して水で希釈した。これをpH 4 - 5に3M HClで酸性化した。固体が析出し、これをろ過し、水で何回か洗浄し、次いで乾燥して生成物をベージュ色固体として得た(21.2 g、87%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (dd、1H)、7.12 (dd、1H)、6.99 (s、1H)、4.01 (s、3H)、3.71 (s、3H)。

## 【0 1 7 6】

実施例25.1: 2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 5 - メチルスルファニル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - ピリジン

## 【化 4 9】



実施例24.1の表題化合物(21.30 g、95.83mmol)を冷水浴中、1M 水酸化ナトリウム中で撹拌した。エタノール (63mL) 中のヨードメタン(21.76 g、153.3mmol)を反応混合物に加えた。反応が進行するにつれて、固体が析出し始めた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して表題化合物を白色固体として得た(22 g、97%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 8.32 (dd、1H)、7.20 (dd、1H)、7.01 (s、1H)、3.99 (s、3H)、3.64 (s、3H)、2.80 (s、3H)。

## 【0 1 7 7】

同様の方法で以下の化合物を合成した:

## 【表 1 2】

実施例	構造	名称	収率
25.2		5-(4-メチル-5-メチルスルファニル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン	91% 1.15 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (d、1H)、7.09 (d、1H)、5.49 (s、2H)、3.74 (m、5H)、2.82 (s、3H)、0.98 (m、2H)、0.01 (s、9H)		

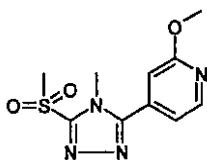
## 【0 1 7 8】

実施例26.1: 4 - (5 - メタンスルホニル - 4 - メチル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イ



ル) - 2 - メトキシ - ピリジン

【化 5 0】



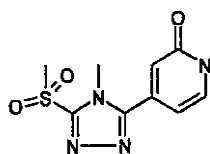
実施例25.1の表題化合物(21.97 g、92.97mmol)をメタノール(500mL)に部分的に溶解し、そして水(500mL)に溶解したOXONE(登録商標)(ペルオキソー硫酸カリウム化合物、114.3 g、186.0mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を5時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、水に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。有機抽出物を乾燥し、ろ過し、そして濃縮して表題化合物(22 g、93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.38 (dd, 1H)、7.17 (dd, 1H)、7.02 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.02 (s, 3H)、3.61 (s, 3H)。

【0 1 7 9】

実施例27.1: 4 - (5 - メタンスルホニル - 4 - メチル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

【化 5 1】



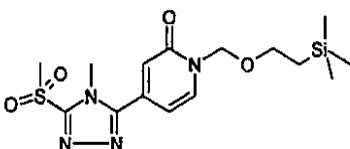
実施例26.1の表題化合物(6.4 g、23.9mmol)を酢酸(190mL)に溶解し、そしてエタノール(190mL)中20 - 30%臭化水素を反応混合物に加えた。これを80℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を1回濃縮し、エタノールで希釈し、そして再び濃縮した。エタノールをもう一度加え、混合物を沈殿が形成するまで超音波処理した。固体をろ過し、真空中で乾燥して表題化合物(6.77 g、85%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.59 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.45 (d, 1H); 6.71 (s, 1H); 7.59 (d, 1H)。

【0 1 8 0】

実施例28.1: 4 - (5 - メタンスルホニル - 4 - メチル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

【化 5 2】



【0 1 8 1】

手順 A

実施例27.1の表題化合物をジクロロメタンに0℃で溶解し、そして4-(ジメチルアミノ)ピリジン(29mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.8mL、50.5mmol)及び2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(7.9mL、44.4mmol)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温に2.5時間昇温させた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で何回かに分けて洗浄し、乾燥し、ろ過しそして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して生成物(5.15 g、66%)を白色泡状固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.62 (d, 1H)、6.79 (d, 1H)、6.65 (dd, 1H)、5.4 (s, 2H)、4.04 (s, 3H)、3.68 (t, 2H)、3.6 (s, 3H)、0.98 (t, 2H)、0.02 (s, 9H)。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 2 】

## 手順 B

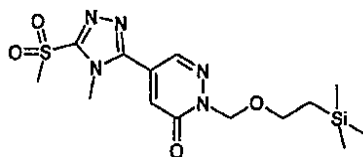
実施例22.1の表題化合物(22.0 g、62.4mmol)のメタノール(250mL)溶液に、OXONE (登録商標) (76.7 g、125mmol)の水(320mL)溶液を加えた。白色沈殿が形成された。反応混合物を室温で4時間撹拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、そしてクロロホルムで4回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物を酢酸エチル：メタノール (100：0～90：10)を使用してシリカゲルで精製して表題化合物を粘着性の白色泡状物質として得た(21.0 g、87%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 7.62 (d、1H)、6.79 (d、1H)、6.65 (dd、1H)、5.4 (s、2H)、4.04 (s、3H)、3.68 (t、2H)、3.6 (s、3H)、0.98 (t、2H)、0.02 (s、9H)。

10

## 【 0 1 8 3 】

実施例28.2: 5-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン  
【化53】



メタノール (2.3mL) 中の実施例25.2からの表題化合物(0.22 g、0.62mmol)に水(3.1mL)中のOXONE (登録商標) (0.766 g、1.25mmol)を加えた。反応混合物を5時間室温で撹拌した。反応混合物をジクロロメタンと水との間で分配し、そして水層をジクロロメタンで何回かにわけて抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して表題化合物(0.172 g、72%)を白色固体として得た。

20

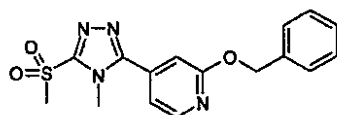
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.43 (s、1H)、7.09 (s、1H)、5.52 (s、2H)、3.75 (m、5H)、2.82 (s、1H)1.00 (m、2H)、0.02 (s、9H)。

## 【 0 1 8 4 】

実施例29.1: 2-ベンジルオキシ-4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン

30

## 【化54】



実施例27.1からの表題化合物(0.95 g、3.7mmol)及び炭酸銀 (I) (1.23 g、4.48mmol)を丸底フラスコ中で混合し、窒素でパージした。トルエン(10mL)を加え、続いて臭化ベンジル(0.53mL、4.48mmol)を加え、反応混合物を72時間室温で撹拌した。次いで珪藻土を通して銀塩をろ去し、次いでこれをジクロロメタンで洗浄した。ろ液を濃縮し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン中0-10%酢酸エチルを用いて精製して表題化合物(オフホワイト固体、549mg、43%)を得た。

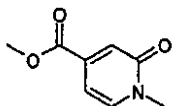
40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.52 (s、3H); 3.93 (s、3H); 5.44 (s、3H); 7.06 (d、1H); 7.17 (dd、1H); 7.34 (m、3H); 7.47 (m、2H); 8.33 (d、1H)。

## 【 0 1 8 5 】

実施例30.1: 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸 メチルエステル

## 【化 5 5】



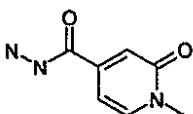
2 - オキシ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸 (5.0 g、36mmol) 及び炭酸カリウム (24.8 g、179mmol) を DMF (75mL) 中室温で撹拌した。ヨードメタン (6.72mL、108mmol) をシリンジを介してゆっくりと加え、そして反応混合物を 3 日間室温で撹拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、生成物が水層から除かれるまでジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮し、次いで酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得た (4 g、66%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.57 (s、3H); 3.89 (s、3H); 6.65 (d、1H); 7.14 (s、1H); 7.39 (d、1H)。

## 【0186】

実施例31.1: 1 - メチル - 2 - オキシ - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - カルボン酸 ヒドラジド

## 【化 5 6】



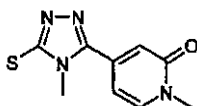
実施例30.1からの表題化合物 (4 g、24mmol) をエタノールに溶解し、そして78℃で撹拌した。ヒドラジン水和物 (5.8mL、120mmol) をシリンジを介して加え、そして反応混合物を 3 時間78℃で撹拌し、この時点で出発物質はもはやTLCで見えなかった。次いで反応混合物 (透明溶液) を室温に冷却し、そしてジエチルエーテルで希釈して生成物を沈殿させて、これを真空ろ過により集め、表題化合物を淡黄色固体として得た (3.13 g、78%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.42 (s、3H); 4.53 (sb、2H); 6.48 (d、1H); 6.73 (s、1H); 7.75 (d、1H); 9.90 (sb、1H)。

## 【0187】

実施例32.1: 4 - (5 - メルカプト - 4 - メチル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン

## 【化 5 7】



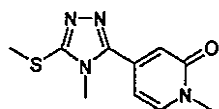
実施例31.1の表題化合物 (1.0 g、5.98mmol) をメタノール (6 mL) 中60℃で撹拌した。イソチオシアン酸メチル (481mg、6.58mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、反応混合物に加え、これを 15 分間撹拌した。15 分後、水酸化ナトリウム (263mg) の水 (2 mL) 溶液を反応混合物に加え、これを60℃で終夜撹拌を維持した。次いで反応混合物を真空で濃縮してメタノールを除き、残った残留物を3M HCl水溶液中で撹拌して生成物を沈殿させて、これを真空ろ過により集めた (オフホワイト粉末、1.2 g、90%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.47 (s、3H); 3.57 (s、3H); 6.51 (d、1H); 6.78 (s、1H); 7.86 (d、1H); 14.09 (sb、1H)。

## 【0188】

実施例33.1: 1 - メチル - 4 - (4 - メチル - 5 - メチルスルファニル - 4H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

## 【化 5 8】



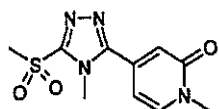
実施例32.1からの表題化合物(600mg、2.7mmol)を水酸化ナトリウム(216mg、5.4mmol)及び水(5 mL)の溶液中に溶解した。透明で均一な溶液が観察されるとエタノール(6 mL)を加え、続いてヨードメタン(268  $\mu$ L、4.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で6時間撹拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、そしてクロロホルムで4回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮して表題化合物を得た(黄色がかった固体、500mg、78%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.79 (s, 3H); 3.61 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 6.74 (m, 2H); 7.42 (d, 1H)。

## 【0189】

実施例34.1: 4-(5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

## 【化 5 9】



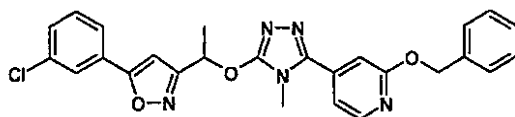
実施例33.1からの表題化合物(500mg、2.11mmol)を氷酢酸(6.5mL)に溶解した。この溶液に、過マンガン酸カリウム(501mg、3.18mmol)の溶液を加えた。生じた褐色反応混合物を室温で3時間撹拌した。TLC分析により全ての出発物質の消費を確認すると、亜硫酸ナトリウム(飽和水溶液)を加えることにより反応混合物をクエンチし、次いで炭酸カリウム溶液を注意深く加えることにより中和した。生成物をクロロホルムで3回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮し、次いで酢酸エチル中0-10%メタノールでシリカゲルクロマトグラフィーにかけて最終生成物を得た(淡いオフホワイト固体、327mg、57%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.59 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 4.02 (s, 3H); 6.58 (dd, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.48 (d, 1H)。

## 【0190】

実施例35.1: 2-ベンジルオキシ-4-(5-{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン

## 【化 6 0】



実施例29.1からの表題化合物(103mg、0.298mmol)、実施例7.1からの表題化合物(100mg、0.4471mmol)及び炭酸セシウム(291mg、0.894mmol)をねじぶたバイアル中で混合し、これを窒素パージした。ジメチルホルムアミド(3 mL)を加え、そして反応混合物を65℃で終夜撹拌した。次いで反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そしてジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮し、次いでジクロロメタン、続いて酢酸エチルでシリカゲルクロマトグラフィーにかけて表題化合物を得た(129.4mg、58%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m, 2H); 7.63 (m

10

20

30

40

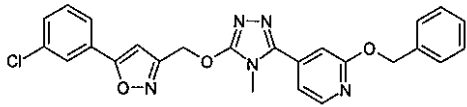
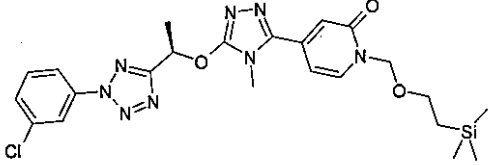
50

、1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d, 1H)。

【 0 1 9 1 】

以下の化合物を同様のやり方で合成した：

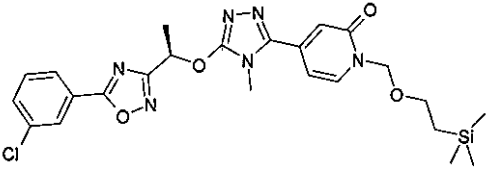
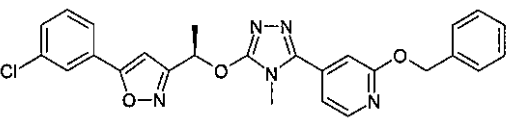
【 表 1 3 】

実施例	構造	名称	収率
35.2		2-ベンジルオキシ -4-{5-[5-(3-クロロ フェニル)-イソオキ サゾール-3-イルメト キシ]-4-メチル -4H-[1,2,4]トリアゾ ール-3-イル}-ピリジ ン	64.5 mg 78% 透明油状物
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.63 (s, 3H); 5.44 (s, 2H); 5.69 (s, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.40 (m, 5H); 7.49 (m, 2H); 7.69 (m, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.32 (d, 1H)		
35.3		4-(5-{(1R)-1-[2-(3- クロロフェニル)-2H- テトラゾール-5-イ ル]エトキシ}-4-メチ ル-4H-1,2,4-トリア ゾール-3-イル)-1-[[2-(トリメチ ルシリル)エトキシ] メチル}ピリジン -2(1H)-オン	241 mg 66% 黄色油状物
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.97 (t, 2H); 2.03 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.65 (t, 2H); 5.38 (s, 2H); 6.59 (q, 1H); 6.75 (s, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.51 (m, 3H); 8.06 (m, 1H); 8.18 (s, 1H)		

【 0 1 9 2 】

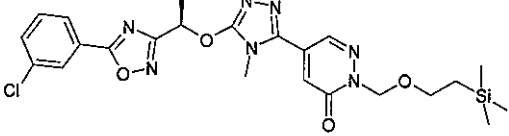
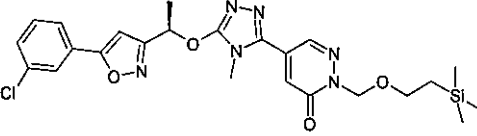
【表 1 4】

表 (続き)

35.4		4-(5-((1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エトキシ)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)ピリジン-2(1H)-オン	6.59 g 79% 白色泡状固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 (t, 1H)、8.04 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.51 (m, 2H)、6.84 (dd, 1H)、6.75 (d, 1H)、6.4 (q, 1H)、5.38 (s, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.65 (t, 2H)、1.95 (d, 3H)、0.97 (t, 2H)、0.01 (s, 9H)		
35.5		2-ベンジルオキシ-4-(5-((R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン	200 mg 70% 透明油状物
<sup>1</sup> H NMR	1.91 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 5.41 (s, 2H); 6.33 (q, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.46 (m, 2H); 7.63 (m, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.27 (d, 1H)		

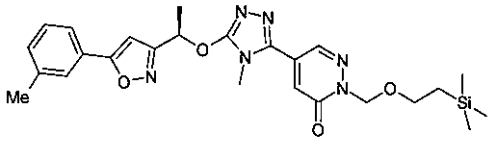
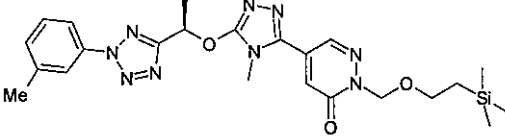
【表 15】

表 (続き)

35.6		5-(5-{1-[5-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン	0.054 g 23%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.47 (d, 1H)、8.13 (s, 1H)、8.02 (m, 1H)、7.59 (m, 1H)、7.50 (t, 1H)、7.07 (d, 1H)、6.40 (q, 1H)、5.50 (s, 2H)、3.73 (m, 5H)、1.96 (d, 3H)、0.99 (m, 2H)		
35.7		5-(5-{1-[5-(3-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン	0.145 g 43%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.46 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.74 (m, 1H)、7.66 (m, 2H)、7.05 (d, 1H)、6.69 (s, 1H)、6.34 (q, 1H)、5.49 (s, 2H)、3.72 (t, 2H)、3.65 (s, 3H)、1.92 (d, 3H)、0.98 (m, 2H)、0.00 (s, 9H)		

【表 16】

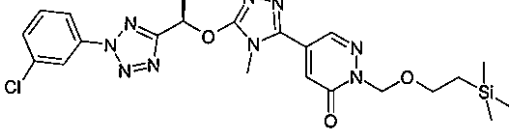
表 (続き)

35.8		5-(5-{1-[5-(3-メ チル-フェニル)-イ ソオキサゾール-3- イル]-エトキシ シ}-4-メチル -4H-[1,2,4]トリア ゾール-3-イ ル)-2-(2-トリメチ ルシラニル-エトキ シメチル)-2H-ピリ ダジン-3-オン	0.120 g 45%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.49 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.79 (m, 1H)、7.36 (t, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)、6.64 (s, 1H)、6.36 (q, 1H)、5.58 (s, 2H)、3.74 (t, 2H)、3.66 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、1.93 (d, 3H)、0.98 (t, 2H)、0.00 (s, 9H)		
35.9		5-(5-{1-[2-(3-メ チル-フェニ ル)-2H-テトラゾー ル-5-イル]-エトキシ シ}-4-メチル -4H-[1, 2,4]トリアゾール -3-イル)-2-(2-ト リメチルシラニル- エトキシメチ ル)-2H-ピリダジン -3-オン	0.603 g 97%,
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.48 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、6.60 (q, 1H)、5.50 (s, 2H)、3.73 (t, 2H)、3.68 (s, 3H)、2.48 (s, 3H)、2.02 (d, 3H)、0.99 (t, 2H)、0.00 (s, 9H)		



【表 17】

表 (続き)

35.10		5-(5-{1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2H-ピリダジン-3-オン	0.136 g 58%,
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.46 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.60 (q, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.70 (m, 5H), 2.03 (d, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)		

10

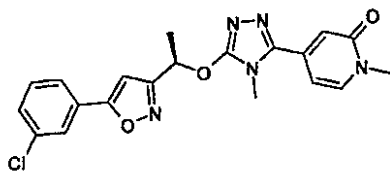
20

## 【0196】

実施例36.1: 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル]エトキシ}-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

## 【化61】

30



実施例17.1からの表題化合物(96mg、0.43mmol)、実施例34.1からの表題化合物(100mg、0.36mmol)及び炭酸セシウム(419mg、1.29mmol)をねじぶたバイアル中で撹拌子を用いて混合し、窒素パージした。混合した試薬をDMF中で撹拌して60℃にて終夜加熱した。次いで反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで3回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして濃縮し、次いで酢酸エチル中0-10%メタノールでクロマトグラフィーにかけた(淡青色固体、105mg、68%)。

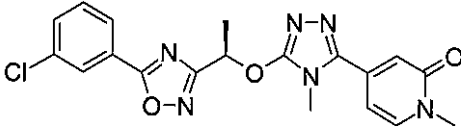
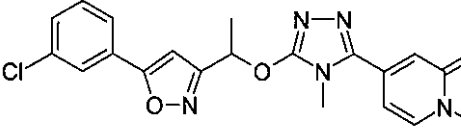
40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.89 (d, 3H); 3.56 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 6.31 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.38 (m, 3H); 7.64 (m, 1H); 7.73 (s, 1H)。

## 【0197】

以下の化合物を同様の方法で製造した:

【表 18】

実施例	構造	名称	収率
36.2		4-(5-((R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-エトキシ)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン	40%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.93 (d、3H); 3.57 (s、3H); 3.63 (s、3H); 6.38 (q、1H); 6.76 (m、2H); 7.37 (d、1H); 7.47 (t、1H); 7.55 (m、1H); 8.00 (d、1H); 8.11 (s、1H)		
36.3		4-(5-(1-[5-(3-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン	57%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.89 (d、3H); 3.56 (s、3H); 3.57 (s、3H); 6.31 (q、1H); 6.73 (m、3H); 7.38 (m、3H); 7.64 (m、1H); 7.73 (s、1H)		

10

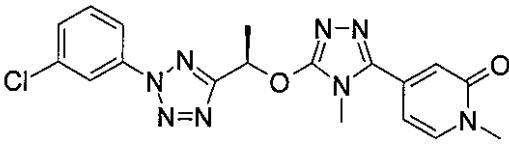
20

30

【0198】

【表 19】

表 (続き)

36.4		4-(5-((R)-1-[2-(3-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エトキシ)-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン	83%
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2.00 (d, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 6.56 (q, 1H); 6.75 (m, 2h); 7.38 (d, 1h); 7.48 (M, 2h); 8.03 (m, 1H); 8.14 (s, 1H)		

10

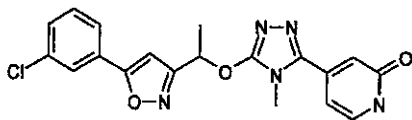
## 【0199】

20

実施例37.1: 4-(5-{{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-ピリジン-2-オン

## 手順 A

## 【化62】



実施例35.1の表題化合物(125mg、0.256mmol)をエタノール(2 mL)中で撹拌した。炭素担持パラジウム(10%、50mg)を加え、反応混合物を水素(バルーン圧)下で終夜撹拌した。次いで反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そしてろ過してパラジウム触媒を除いた。ろ液を濃縮し、次いで酢酸エチル中10%メタノールでクロマトグラフィーにかけて所望の生成物を得た(38.5mg、38%)。

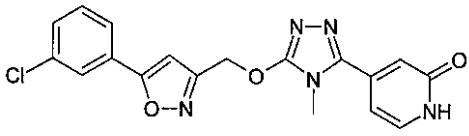
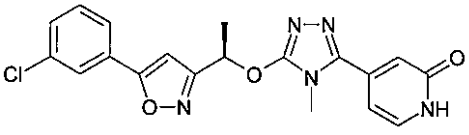
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.88 (d, 3H); 3.65 (s, 3H); 4.34 (sb, 1H); 6.26 (q, 1H); 6.73 (m, 3H); 7.42 (m, 3H); 7.66 (m, 1H); 7.75 (s, 1H)。

## 【0200】

以下の化合物を同様のやり方で合成した:

30

【表 20】

実施例	構造	名称	収率
37.2		4-{5-[5-(3-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-イルメトキシ]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-1H-ピリジン-2-オン	15.2 mg 30% 透明油状物
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 3.59 (s、3H); 3.97 (sb、1H); 5.62 (s、2H); 6.72 (m、2H); 6.80 (s、1H); 7.41 (m、3H); 7.69 (m、1H); 7.76 (s、1H)		
37.3		4-(5-{(R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-ピリジン-2-オン	165 mg 100% 白色固体
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.92 (d、3H); 3.62 (s、3H); 6.34 (q、1H); 6.71 (s、1H); 6.78 (s、1H); 6.84 (d、1H); 7.40 (m、2H); 7.49 (d、1H); 7.65 (m、1H); 7.75 (s、1H)		

10

20

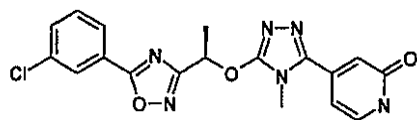
30

## 【0201】

実施例38.1: 4-(5-{(R)-1-[5-(3-クロロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-ピリジン-2-オン

## 手順 1

## 【化 63】



40

TBAF(THF中1.0M、37.4mL、37.4mmol)を、実施例35.4(6.59g、12.4mmol)のTHF(116mL)中混合物に加え、そして反応混合物を55℃で3時間加熱した。少量の出発物質が残っていたので、追加のTBAF(6.2mL、6.2mmol)を加えた。反応混合物をさらに55℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物を、ジクロロメタン: MeOH中2M NH<sub>3</sub>(100:0から94:6)を使用してシリカゲルで精製し、生成物を得た。単離された生成物をジエチルエーテルとメタノールの混合物を用いてトリチュレーションして最終生

50

成物を得た(2.43 g、49%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.15 (t、1H)、8.02 (m、1H)、7.58 (m、1H)、7.48 (m、2H)、6.88 (dd、1H)、6.8 (d、1H)、6.41 (q、1H)、3.67 (s、3H)、1.96 (d、3H)。

## 手順 2

実施例35.4からの表題化合物(8.8 g、16.6mmol)をジクロロメタン(130mL)に溶解し、窒素下で0 にて撹拌した。塩化ジメチルアルミニウム(1Mヘキサン溶液、66.5mL、66.5mmol)をシリンジを介してゆっくりと反応混合物に加えた。次いで反応混合物を室温まで昇温させてTLC分析が出発物質の消費を示すまで(約2時間)撹拌した。次いで反応混合物を再び0 に冷却し、そしてメタノール(5 mL)を注意深く滴下することによりクエンチした。次いで、反応混合物をクエン酸(40 g)の水(200mL)溶液と共に1時間撹拌した。有機相を分離し、そして水相をクロロホルムでさらに2回抽出した。次いで合わせた有機物を水で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。残留物を酢酸エチルとジクロロメタンの1:1混合物中の0 - 10% メタノールでシリカゲルクロマトグラフィーにかけて所望の生成物を得、これをジエチルエーテルからトリチュレーションしてろ過により単離した。

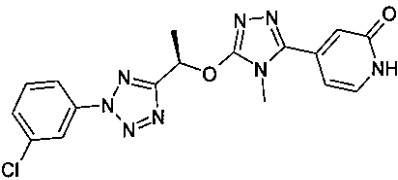
## 【0202】

キラル純度(>99%)を、EtOH:イソプロパノール(50:50)、流速1 mL/分及び40 の温度を用いて Chiralpak ADを使用して決定した。保持時間は6.49分である。

## 【0203】

以下の化合物を同様のやり方で製造した:

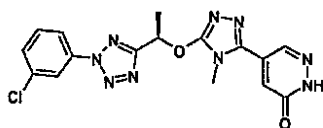
## 【表21】

実施例	構造	名称	収率
38.2		4-(5-((1R)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]エトキシ)-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン	103.9 mg 55% 白色固体
$^1\text{H}$ NMR	(300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1.99 (d、3H); 3.62 (s、3H); 6.56 (q、1H); 6.77 (s、1H); 6.81 (d、1H); 7.47 (m、3H); 8.00 (m、1H); 8.11 (s、1H)		

## 【0204】

実施例38.3: 5-(5-{1-[2-(3-クロロ-フェニル)-2H-テトラゾール-5-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2H-ピリダジン-3-オン

## 【化64】



実施例35.3からの表題化合物(0.136 g、0.26mmol)をジクロロメタン(2.5mL)に溶解し、0 に冷却した。塩化ジメチルアルミニウム(ヘキサン中1.0M、1.5mL)を加え、そして反応混合物を0 で30分間撹拌し、室温まで1時間昇温させた。反応を水(3 mL)中のメタノール(0.5mL)のクエン酸(0.5 g)でクエンチした。反応混合物をクロロホルムで何回かに分

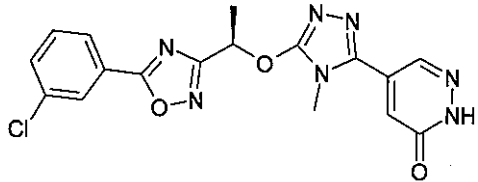
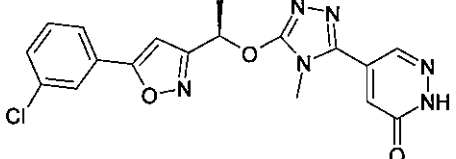
けて抽出し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (MeOH / ジクロロメタン中 1 % 2M NH<sub>3</sub>) により精製して表題化合物を得た (0.025 g、24 %)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 10.90 (s、1H)、8.48 (d、1H)、8.17 (s、1H)、8.06 (m、1H)、7.51 (m、2H)、7.09 (d、1H)、6.61 (q、1H)、3.70 (s、3H)、2.04 (d、3H)。

【 0 2 0 5 】

同様のやり方で以下の化合物を合成した：

【 表 2 2 】

実施例	構造	名称	収率
38.4		5-(5-{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-[1,2,4]オキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2H-ピリダジン-3-オン	37% 0.015 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.18 (s、1H)、8.49 (d、1H)、8.14 (s、1H)、8.03 (d、1H)、7.60 (m、1H)、7.50 (t、1H)、7.11 (d、1H)、6.42 (q、1H)、3.71 (s、3H)、1.97 (d、3H)		
38.5		5-(5-{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-エトキシ}-4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-2H-ピリダジン-3-オン	39% 0.042 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.10 (s、1H)、8.49 (d、1H)、7.77 (s、1H)、7.67 (m、1H)、7.44 (m、2H)、7.10 (d、1H)、6.70 (s、1H)、6.37 (q、1H)、3.68 (s、3H)、1.94 (d、3H)		

10

20

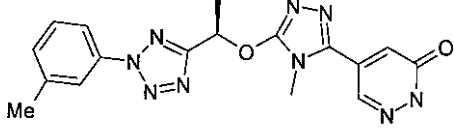
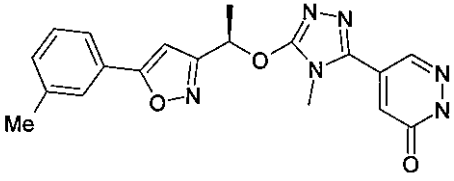
30

40

【 0 2 0 6 】

【表 2 3】

表 (続き)

38.6		5-(4-メチル -5-[(R)-1-(2- <del>m</del> -ト リル-2H-テトラゾー ル-5-イル)-エトキシ] -4H-[1,2,4]トリ アゾール-3-イル) -2H-ピリダジン -3-オン	20% 0.089 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.79 (s, 1H)、8.49 (d, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.45 (t, 1H)、7.33 (m, 1H)、7.09 (d, 1H)、6.62 (q, 1H)、3.69 (s, 3H)、2.49 (s, 3H)、2.05 (d, 3H)		
38.7		5-(4-メチル -5-[(R)-1-(5- <del>m</del> -ト リル-イソオキサゾ ール-3-イル)-エト キシ]-4H-[1,2,4]ト リアゾール-3-イル) -2H-ピリダジン -3-オン	55% 0.050 g
<sup>1</sup> H NMR	(300 MHz、CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.18 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、7.58 (m, 2H)、7.34 (t, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.10 (d, 1H)、6.66 (s, 1H)、6.38 (q, 1H)、3.67 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、1.94 (d, 3H)		

## 【0207】

## 生物学的評価

mGluR5Dを発現する細胞株におけるmGluR5拮抗作用の機能評価

本発明の化合物の特性は、薬理活性用の標準的アッセイを用いて分析することができる。グルタミン酸受容体アッセイの例は、当該技術分野において周知であり、例えば、Aramori ら, Neuron 8:757 (1992)、Tanabe ら, Neuron 8:169 (1992)、Miller ら, J. Neuroscience 15: 6103 (1995)、Balazs ら, J. Neurochemistry 69:151 (1997)、に記載される通りである。これらの刊行物に記載される方法論は、参照により本明細書中に加入される。好都合なことに、本発明の化合物は、細胞内カルシウムの流動、mGluR5発現細胞内の[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>を測定するアッセイ (FLIPR)、又はイノシトールリン酸のターンオーバーを測定する別のアッセイ (IP3) により試験することができる。

## 【0208】

## FLIPRアッセイ

黒色の壁面を有し、コラーゲンコーティングされた透明の底面の96ウェルプレート上に、国際公開公報第WO97/05252号に記載されるヒトmGluR5d発現細胞を、1ウェル当たり100,000細胞密度で播種し、播種から24時間後に実験を行う。すべてのアッセイは、

127mMのNaCl、5 mMのKCl、2 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.7mMのNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、2 mMのCaCl<sub>2</sub>、0.422mg / mlのNaHCO<sub>3</sub>、2.4mg / mlのHEPES、1.8mg / mlのグルコース及び1 mg / mlのBSA Fraction IV (pH 7.4) を含有する緩衝液中で行う。96ウェルプレート中の細胞培養は、0.01%のブルロニックアシッド (pluronic acid) (所有権 (a proprietary)、非イオン性界面活性剤ポリオール - CAS番号 9003 - 11 - 6) 中に、4 µMのアセトキシメチルエステル形態の蛍光カルシウム指示薬fluo - 3 (Molecular Probes、Eugene、Oregon)を含有する上述の緩衝液に60分間ローディングしておく。ローディング時間の後に、fluo - 3緩衝液を取り除き、新しいアッセイ用緩衝液と入れ換える。FLIPR実験は、0.800Wと0.4秒のCCDカメラシャッター速度のレーザー設定を用いて、それぞれ488nmと562nmの励起波長と発光波長にて行う。各実験は、前記細胞プレートの各ウェル中に存在する160 µlの緩衝液を用いて開始する。アンタゴニストのプレートから40 µlを添加し、次いでアゴニストのプレートから50 µLを添加する。アンタゴニストの添加とアゴニストの添加とは、90秒の間隔を空ける。2回の添加のそれぞれの直後に、蛍光シグナルを1秒間隔で50回サンプリングし、次いで5秒間隔で3回サンプリングする。応答は、アゴニストに対する応答のピークの高さの差として測定することで、サンプリング期間内でのバックグラウンド蛍光が少なくなる。線形最小二乗フィッティングプログラムを用いてIC<sub>50</sub>測定を行う。

10

#### 【0209】

##### IP3アッセイ

mGluR5dの更なる機能アッセイが、国際公開公報第W097 / 05252号に記載されており、ホスファチジルイノシトールのターンオーバーに基づいている。受容体の活性化がホスホリパーゼC活性を刺激し、イノシトール1,4,5,三リン酸 (IP<sub>3</sub>) の形成の増大をもたらす。安定してヒトmGluR5dを発現するGHEKを、ポリ - L - リシンコートされた24ウェルプレートの上に、1 µCi / ウェルの[3H]ミオイノシトールを含む培地中で、40 × 10<sup>4</sup>細胞 / ウェルで播種する。細胞を一晚 (16時間) インキュベートし、次いで3回洗浄して、1ユニット / mlのグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及び2 mMのピルベートが補充されたHEPES緩衝食塩水 (146mMのNaCl、4.2mMのKCl、0.5mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1%のグルコース、20mMのHEPES、pH 7.4) 中に37 °Cで1時間インキュベートした。細胞をHEPES緩衝食塩水で1回洗浄し、10mMのLiClを含有するHEPES緩衝食塩水中で10分間ブレインキュベートする。化合物は、37 °Cで15分間、重複してインキュベートし、次いでグルタメート (80 µM) 又はDHPG (30 µM) のいずれかを添加して、更に30分間インキュベートする。反応は、氷上で0.5mlの過塩素酸 (5%) を添加して、4 °Cにて少なくとも30分間インキュベートすることにより停止させる。サンプルを15mlのポリプロピレン管に回収し、イオン交換樹脂 (Dowex AGI - X8 ギ酸型、200 - 400メッシュ、BIORAD) カラムを用いてイノシトールリン酸を分離する。イノシトールリン酸の分離は、最初に、30mMのギ酸アンモニウム 8 mlでグリセロホスファチジルイノシトールを溶離して行った。次に、700mM ギ酸アンモニウム / 100mM ギ酸 8 mlで全イノシトールリン酸を溶離してシンチレーション用バイアルに回収する。次いでこの溶離液を 8 mlのシンチラント (scintillant) と混合し、[3H]イノシトールの取り込みをシンチレーション計数により測定する。重複サンプルからの壊変毎分カウントをプロットし、線形最小二乗フィッティングプログラムを用いてIC<sub>50</sub>を決定する。

20

30

#### 【0210】

##### 略号

BSA	ウシ血清アルブミン
CCD	電荷結合素子
CRC	濃度応答曲線
DHPG	3,5 - ジヒドロキシフェニルグリシン
DPM	壊変毎分
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
FLIPR	蛍光イメージングプレートリーダー
GHEK	GLAST含有ヒト胎児腎臓
GLAST	グルタミン酸 / アスパラギン酸輸送体

40

50



HEPES 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (緩衝液)

IP<sub>3</sub> イノシトール三リン酸

【 0 2 1 1 】

一般的に、化合物は、上記のアッセイにおいて10000nM未満のIC<sub>50</sub>値を有し活性であった。本発明の一局において、IC<sub>50</sub>値は1000nM未満である。本発明のさらなる局面において、IC<sub>50</sub>値は100nM未満である。以下は選択された実施例についてのFLIPRアッセイにおけるデータである。

【 0 2 1 2 】

【 表 2 4 】

実施例番号	FLIPR mGluR5 IC <sub>50</sub> (nM)
36.1	19
36.2	20
37.2	>3000、>3000、1576
37.3	10
38.1	13
38.2	9
38.3	6
38.4	15
38.5	8
38.6	7
38.7	12

10

20

【 0 2 1 3 】

ラットにおける脳対血漿比 (「B/P比」) の測定

30

脳対血漿比を、雌性Sprague Dawleyラットで測定した。化合物を水又は別の適切な媒体に溶解した。脳対血漿比の測定のために、化合物を皮下若しくは静脈内のボーラス注射として投与するか、又は静脈内注入するか、又は経口投与した。投与後の所定の時点に、血液サンプルを心臓穿刺で採取した。心臓を切開することによりラットを絶命させて、すぐに脳を確保した。血液サンプルをヘパリン化チューブで集めて30分以内で遠心分離し、血球と血漿を分離した。血漿を96ウェルプレートに移し、そして - 20 で分析まで保管した。脳を半分に分けて、それぞれの半分の、予めタールを塗った (pre - tarred) チューブに入れて - 20 で分析まで保管した。分析の前に、脳サンプルを解凍し、そして3 mL / g 脳組織の蒸留水をチューブに加えた。脳サンプルを氷浴中でサンプルが均質になるまで超音波処理した。脳及び血漿サンプルの両方をアセトニトリルを用いて沈殿させた。遠心分離の後、上清を0.2%ギ酸で希釈した。短い逆相HPLCカラムで急速グラジエント溶出及びM SMS検出を用いて、エレクトロスプレイイオン化及び選択反応モニタリング捕捉 (Selected Reaction Monitoring (SRM) acquisition) を備えた三連四重極機器を使用して分析を行った。液 - 液抽出を代替サンプルクリーンアップ (alternative sample clean - up) として使用してもよい。適切な緩衝液を加えた後、サンプルを振盪することにより有機溶媒に抽出した。有機層のアリコート新しいバイアルに移し、そして窒素気流下で乾燥するまでエバポレートした。残留物の再構成の後、サンプルをHPLCカラム上への注入のために準備した。

40

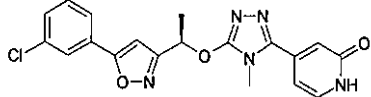
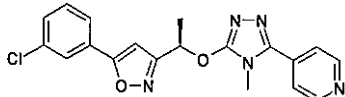
【 0 2 1 4 】

一般的に、本発明による化合物は、ラットにおける脳中の薬物対 (over) 血漿中の薬物

50

の比が<0.5と末梢に限定されている。本発明の代表的な化合物についての比を以下の表に示す。比較の目的のために、当該分野で既知の化合物についての対応する比も示す。

【表 2 5】

実施例	構造	B/P 比	比較化合物	B/P 比
37.3		0.02		0.80

10

【 0 2 1 5 】

TLESRに対して活性な化合物のスクリーニング

パブロフスリング (Pavlov sling) で立っているように訓練された、雄雌両方の成体ラブラドル・レトリバー犬を使用した。粘膜 - 皮膚食道フィステルを形成し、これらのイヌを実験を行う前に完全に回復させた。

【 0 2 1 6 】

運動性測定

手短に、約17時間水は自由に供給して断食させた後、胃、下部食道括約筋 (LES) 及び食道の圧力を測定するために、マルチルーメンスリーブ / サイドホールアセンブリ (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) を食道フィステルにより導入した。このアセンブリを、低伸展性圧力測定灌流ポンプ (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) を使用して水で灌流した。空気注入 (air - perfused) チューブを、嚥下を測定するために口の方から (in the oral direction) 通し、そしてアンチモン電極でLESの3 cm上でpHを測定した。全てのシグナルを増幅して10Hzでパソコンで取得した。

20

【 0 2 1 7 】

断食胃 / LES フェーズIII 運動活動のないベースライン測定をしたら、プラセボ (0.9% NaCl) 又は試験化合物を前肢静脈に静脈内投与した (i.v., 0.5mL / kg)。i.v. 投与の10分後に、栄養餌 (10% ペプトン、5 % D - グルコース、5 % Intralipid、pH 3.0) を、アセンブリの中央管腔を通して100mL / 分で30mL / kgの最終体積まで胃に注入した。栄養餌の注入の後、 $10 \pm 1$  mmHgの胃内圧になるまで500mL / 分の速度で空気注入した。次いでさらなる空気注入又は胃からの排気のために圧力を注入ポンプを使用して実験の間中このレベルに維持した。栄養注入の開始から送気終了までの実験時間は45分であった。この手順は、TLESRを誘発する確実な手段として認められている。

30

【 0 2 1 8 】

TLESRを、 $> 1$  mmHg / 秒の速度での下部食道括約筋圧の (胃内圧を基準にした) 減少として規定する。弛緩は咽頭シグナルによってその開始前2秒以内に先行されるべきではなく、この場合はこの弛緩は嚥下に誘発されたとして分類される。LESと胃との圧力差は2 mmHg未満であるべきであり、そして完全弛緩の持続期間は1秒より長くあるべきである。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2007/002784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D413/14 A61K31/42 A61P25/22 A61P23/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/014185 A (ASTRAZENECA AB [SE]; NPS PHARMA INC [US]; EDWARDS LOUISE [CA]; ISAAC M) 9 February 2006 (2006-02-09) paragraph [0018] - paragraph [0035]; claim 1 paragraph [0085]	1-26
P, A	WO 2007/040982 A (ASTRAZENECA AB [SE]; NPS PHARMA INC [US]; MINIDIS ALEXANDER [SE]; WENS) 12 April 2007 (2007-04-12) page 5, line 1 - page 6, line 3	1-26
E	WO 2007/130824 A (ASTRAZENECA AB [SE]; NPS PHARMA INC [US]; WAALLBERG ANDREAS [SE]; NILS) 15 November 2007 (2007-11-15) examples 41.1-42.1	16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  14 February 2008		Date of mailing of the international search report  21/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Uselli, Ambrogio

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2007/002784

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

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 22-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/002784

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006014185 A	09-02-2006	AU 2005270208 A1	09-02-2006
		BR PI0507497 A	10-07-2007
		CA 2555566 A1	09-02-2006
		CN 1984907 A	20-06-2007
		CN 101096368 A	02-01-2008
		EP 1723144 A1	22-11-2006
		JP 2007523168 T	16-08-2007
		UY 28766 A1	31-08-2005
WO 2007040982 A	12-04-2007	US 2007129408 A1	07-06-2007
		UY 29796 A1	30-04-2007
WO 2007130824 A	15-11-2007	US 2007259860 A1	08-11-2007
		UY 30308 A1	30-11-2007

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30

1 0 1

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

(72)発明者 メスヴィン・アイザック

カナダ国オンタリオ L 6 P 2 C 1 . ブラムプトン . レノルズアヴェニュー 1 7

(72)発明者 アブデルマリク・スラシ

カナダ国オンタリオ L 5 M 7 J 7 . ミシソーガ . フルウェルロード 4 7 8 0

(72)発明者 ルイーズ・エドワーズ

カナダ国オンタリオ L 5 H 3 S 6 . ミシソーガ . チッペンハムドライブ 8 7 1

(72)発明者 ピーター・ダウ

カナダ国オンタリオ M 6 G 2 P 7 . トロント . パーマーストンアヴェニュー 5 6 8

(72)発明者 タウ・シン

カナダ国オンタリオ L 4 H 2 B 1 . ウッドブリッジ . コモクアヴェニュー 1 0

(72)発明者 トミスラフ・ステファナク

カナダ国オンタリオ L 2 G 1 J 3 . ナイアガラフォールズ . ノースストリート 5 5 4 0

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC47 CC51 CC58 DD41 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC62 BC67 BC71 GA07 GA08 GA09 GA16

MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA03 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA62 ZA66 ZA68

ZA69 ZA70 ZA71 ZA81 ZA84 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZC02

ZC31 ZC35 ZC39