

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6325531号
(P6325531)

(45) 発行日 平成30年5月16日(2018.5.16)

(24) 登録日 平成30年4月20日(2018.4.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/06	(2006.01)	C 07 D 401/06	C S P
C07D 413/06	(2006.01)	C 07 D 413/06	
C07D 401/12	(2006.01)	C 07 D 401/12	
C07D 487/04	(2006.01)	C 07 D 487/04	1 4 3
C07D 403/04	(2006.01)	C 07 D 403/04	

請求項の数 8 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-514442 (P2015-514442)
(86) (22) 出願日	平成25年5月27日 (2013.5.27)
(65) 公表番号	特表2015-518865 (P2015-518865A)
(43) 公表日	平成27年7月6日 (2015.7.6)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/060833
(87) 國際公開番号	W02013/178569
(87) 國際公開日	平成25年12月5日 (2013.12.5)
審査請求日	平成28年5月26日 (2016.5.26)
(31) 優先権主張番号	12169958.1
(32) 優先日	平成24年5月30日 (2012.5.30)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラッセ124
(74) 代理人	110001508 特許業務法人 津国
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100116528 弁理士 三宅 俊男
(74) 代理人	100146031 弁理士 柴田 明夫

最終頁に続く

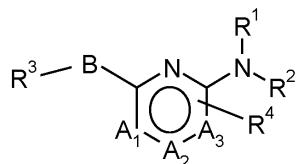
(54) 【発明の名称】ピロリジノ複素環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 8 1】

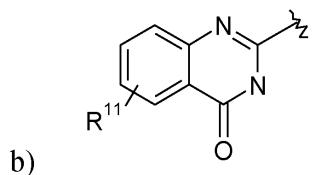
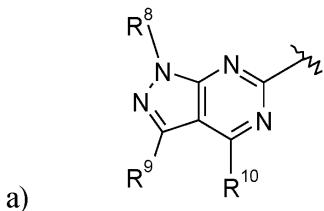


(式中、

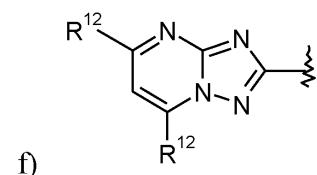
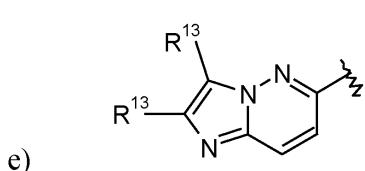
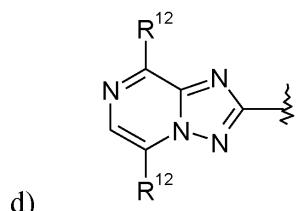
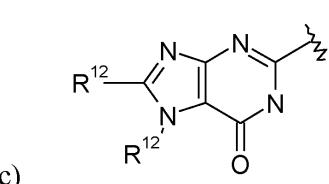
A₁、A₂、及びA₃は、Cであり、Bは、C₁-C₄-アルキレン、C₂-C₄-アルケニレン、-O-C₁-C₄アルキレン、又は-NH-C₁-C₄アルキレンであり、R¹及びR²は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピラゾリジニル(ハロゲン、C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-ヒドロキシアルキル、C₁-C₇アルコキシ、C₁-C₇-ハロアルキル、ヒドロキシル、及びオキソからなる群より独立して選択される1~3個の置換基により置換され得る)を形成し、R³は、ハロゲン、C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇アルコキシ、アリール、ヘテロ

アリール、-NR⁵R⁶、-O-R⁷から選択される1~3個の置換基により場合により置換されている、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、オキサゾール、キノキサリン、キナゾリンから選択されるか、又はR³は、

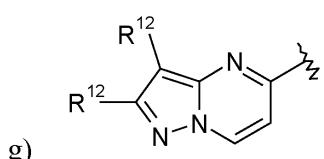
【化82】



10



20



30

からなる群より選択され、

R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、水素、C₁-C₇-アルキル、及びNR⁵R⁶から独立して選択され、

R¹¹は、水素、ハロゲン、C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシから選択され、

R¹²は、水素、又はC₁-C₇-アルキルから選択され、

R¹³は、水素、ハロゲンにより場合により置換されているC₁-C₇-アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、-C(O)-NH₂から選択され、

40

R⁴は、水素、C₁-C₇-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキルから選択され、

R⁵及びR⁶は、水素、C₁-C₇-アルキルから独立して選択され、R⁵及びR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル(ハロゲン、C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-ヒドロキシアルキル、C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-ハロアルキル、及びオキソからなる群より独立して選択される1~3個の置換基により置換され得る)を形成し、

R⁷は、C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される)

の化合物。

【請求項2】

50

B が、C₂ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、-O - C₁ - アルキレン、-NH - C₁ - アルキレンである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

B が、エチレン、エテニレン、-O - C₁ - アルキレンである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R¹ 及び R² が、それらが結合している窒素原子と一緒に、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、及びオキソからなる群より選択される1~3個の置換基により場合により置換され得る、アゼチジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピラゾリジニルを形成する、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項5】

—(E)-4-(6-(2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)モルホリン

(E)-4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン

4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)ピリジン

2-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン 20

4-(6-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)ピリジン-2-イル)モルホリン

2,3,5-トリメチル-6-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)ピラジン

2-メチル-3-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キノキサリン

2-メチル-3-[(E)-2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-ビニル] -キノキサリン

2-メチル-3-[2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-エチル] -キノキサリン 30

2-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

4-(6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)モルホリン

2-メチル-3-((6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キノキサリン

4-(2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)モルホリン

6-クロロ-N,N-ジメチル-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-アミン 40

4-(1-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)モルホリン

(E)-4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

4-(2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン

-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン 50

4 - [2 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ピリミジン - 4 - イル] - モルホリン
 4 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
 (E) - (1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール
 5 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン
 6 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン 10
 7 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 H - プリン - 6 (7 H) - オン
 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン
 2 - (2 - (6 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン
 1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - オール
 1 - (6 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - オール 20
 (1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール
 (1 - (6 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール
 (E) - 6 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) キナゾリン - 4 - アミン
 (E) - 1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン
 8 - メチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン 30
 6 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 - アミン
 (E) - 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 — (E) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン 40
 5 , 7 - ジメチル - 2 - [2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 — 2 - エチル - 3 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 2 , 3 - ジメチル - 5 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 2 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン 50

2 - シクロプロピル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

3 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボキサミド

3 - メチル - N - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン

2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

10

2 - メチル - 3 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) キノキサリン

4 - (6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 - イル) モルホリン

6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

からなる群より選択される、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

20

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物、及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び / 又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のための、請求項 7 記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

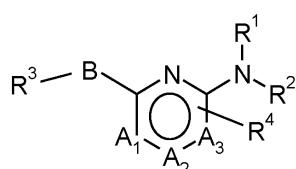
【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、式 (I)

【化 1】



40

(式中、

A₁、A₂、及びA₃は、独立して、N、又はCであり（但し、A₁、A₂、及びA₃は、同時にNではない）、

Bは、C₁ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、- O - C₁ - C₄ アルキル、又は-NH-C₁ - C₄ アルキルであり、

R¹及びR²は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキルから独立して選択され、R¹及びR²は、それらが結合してい

50

る窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、ヒドロキシル、及びオキソからなる群より独立して選択される1~3個の置換基により置換され得る）を形成し；

R³は、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR⁵R⁶、-O-R⁷、-C(O)-NR⁹R¹⁰から選択される1~3個の置換基により場合により置換されているヘテロアリールから選択され（ここで、ヘテロアリールは、結合している環の炭素原子に隣接する少なくとも1個の窒素原子を含有する）、

R⁴は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキルから選択され、

R⁵及びR⁶は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択され、R⁵及びR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、及びオキソからなる群より独立して選択される1~3個の置換基により置換され得る）を形成し；

R⁷は、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され、

R⁹及びR¹⁰は、水素、及びC₁ - C₇ - アルキルから独立して選択される）の化合物、又はその医薬的に許容される塩に関する。

【0002】

更に、本発明は、上記化合物の製造プロセス、かかる化合物を含有する医薬製剤、並びに医薬製剤の製造のためのこれらの化合物の使用に関する。

【0003】

発明の概要

統合失調症は、突発性陽性症状（例えば、妄想、幻覚、思考障害、及び精神病）、及び持続性陰性症状（例えば、平坦化した情動、注意障害、及び引きこもり）、及び認知障害により特徴付けられる進行性かつ破壊的な神経疾患である（Lewis DA and Lieberman JA, Neuron, 28:325-33, 2000）。数十年間、研究は、ドーパミン作動系の阻害に関する治療的介入を導く、「ドーパミン作動性機能亢進」仮説に焦点を当ててきた（Vandenberg R J and Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000）。この薬理学的アプローチは、統合失調症患者の陽性症状を改善するが、機能転帰の最善の予測因子である陰性及び認知症状をほとんど対処していない（Sharma T., Br.J. Psychiatry, 174(suppl. 28): 44-51, 1999）。加えて、現在の抗精神病処置は、体重増加、錐体外路症状又はグルコース及び脂質代謝に対する効果（非特異的薬理学に結び付く）の様な副作用と関連する。

【0004】

要するに、改良された有効性及び安全性特性を有する新規抗精神病薬を開発する必要が依然として存在する。非競合的NMDA受容体アンタゴニストであるフェンシクリジン（PCP）及び関連薬剤（ケタミン）のような化合物によるグルタミン酸系の阻害により引き起こされる精神異常発現作用に基づく統合失調症の補足モデルが、1960年代半ばに提案された。興味深いことに、健常なボランティアにおいて、PCPにより誘導される精神異常発現作用は、陽性及び陰性症状、並びに認知障害を含む、従って、患者における統合失調症に非常に類似する（Javitt DC et al., Biol. Psychiatry, 45: 668-679, 1999）。

【0005】

環状ヌクレオチドである環状アデノシンモノホスフェート（cAMP）及び環状グアノシンモノホスフェート（cGMP）は、神経伝達物質、光、及びホルモンを含む、様々な細胞外シグナルの生物学的応答の仲介に関与する偏在性セカンドメッセンジャーである。cAMP及びcGMPは、cAMP及びcGMP依存性キナーゼを活性化して、次に、シ

10

20

30

40

50

ナプス伝達、神経細胞分化、及び生存の制御に関するタンパク質をリン酸化することによって、中枢神経系の神経細胞において、種々の細胞内プロセスを制御する。

【0006】

細胞内の環状ヌクレオチドレベルの制御、故に環状ヌクレオチドシグナル伝達の重要なメカニズムは、ホスホジエステラーゼによる3', 5' - ホスホジエステル結合の加水分解を介している。ホスホジエステラーゼ(PDE)は、ヒトにおいて各遺伝子がいくつかのスプライスバリエントをコードする21種の異なる遺伝子によりコードされる広範に発現した酵素のファミリーである(Beavo, J., Physiol. Rev. 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. J. Med. Chem. 2005, 48 (10), 3449-3462)。
10

【0007】

PDEファミリーは、環状ヌクレオチドに対する基質特異性、制御メカニズム、及び阻害剤に対する感受性において異なる。更に、それらは、生物、器官の細胞間、細胞内でさえ異なって局在化している。これらの相違は、様々な生理学的機能におけるPDEファミリーの差別化された関与を導く。

【0008】

PDE10Aは、3つの別々の研究グループにより1999年に報告された単一遺伝子によりコードされる二重基質PDEである(Fujishige K., et al., Eur J Biochem (1999) 266(3):1118-1127、Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96(12):7071-7076、Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1):109-117)。PDE10Aは、アミノ酸配列(779aa)、発現の組織特異的パターン、cAMP及びcGMPに対する親和性、及び特異的及び一般的な阻害剤によるPDE活性に対する作用に関し、多重遺伝子ファミリーの他のメンバーと異なる。
20

【0009】

PDE10Aは、脳、具体的には、側坐核及び尾状核被殻において、主に発現している任意のPDEファミリーの最も制限された分布の1つを有する。加えて、視床、嗅球、海馬、及び前頭皮質は、中程度のPDE10A発現レベルを示す。これらの脳領域の全てが、統合失調症及び精神病の病態生理学に関与することが示唆されており、これは、この破壊的な精神病でのPDE10Aの中心的役割を示唆している。中枢神経系の他に、PDE10A転写物の発現は、甲状腺、脳下垂体、インスリン分泌腺細胞、及び精巣の様な末梢組織においても観察される(Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) 国際公開公報第2005/012485号)。一方、PDE10Aタンパク質の発現は、腸内神経節、精巣、及び精巣上体精子においてのみ観察された(Coskran T.M, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205-1213)。
30

【0010】

線条体では、mRNAとタンパク質の両方が、GABA(-アミノ酪酸)含有中型有棘突起神経細胞においてのみ発現し、これにより中枢神経系の疾患の処置のための魅力的な標的となる(Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126)。線条体中型有棘神経細胞は、主要なインプット部位及び哺乳類の脳の基底核回路における情報統合のための第1の部位である。基底核は、関連する運動及び認知パターンを予測し、実行する(一方で、不所望又は無関係なパターンを抑制する)ための広範に広がった皮質インプットとドーパミン作動性シグナル伝達を統合する一連の相互に接続した神経核である(Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000))。
40

【0011】

比較的に特異的なPDE10A阻害剤であるパパベリン、及びPDE10Aノックアウトマウスを用いて、この酵素の生理学、及びPDE10A阻害の可能性のある治療上の有用性が研究してきた。この酵素の阻害は、薬理学的に、又は遺伝子破壊を介して、活性の低減、及び精神運動刺激に対する低減した応答を引き起こす。阻害はまた、臨床上の抗
50

精神病活性の予測である、条件回避応答である行動応答を低減する (Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 386-396 ; Siuciak, J.A.; et al., *Neuropharmacology* 2006, 51 (2), 374-385)。

【0012】

加えて、PDE10A阻害は、統合失調症と関連する陰性及び認知症状を改善する可能性を生む。実際に、パパベリンは、NMDA受容体機能低下の動物パラダイムであるPCPでの亜慢性処置により、ラットにおいて誘導される余剰次元の移行学習において欠陥を減弱することが示された (Rodefer, J.S., et al., *Eur. J. Neuroscience* 2005, 2, : 1070-1076)。加えて、PDE10A2欠損マウスにおいて増大した社会的相互作用が観察された (Sano, H. *J. Neurochem.* 2008, 105, 546-556)。 10

【0013】

PDE10A阻害剤で処置することができる疾患は、基底核、中枢神経系の他の部分、及び他のPDE10A発現組織の機能障害により部分的に仲介されると考えられる疾患を含むが、これらに限定されない。特に、PDE10Aの阻害が治療的效果を有し得る疾患が、処置され得る。

【0014】

これらの疾患は、ある種の精神病性障害（例えば、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、又は物質誘発精神病性障害）、不安障害（例えば、パニック障害、強迫障害、急性ストレス障害、又は全般性不安障害）、強迫性障害、薬物依存、運動障害（例えば、パーキンソン病、又は下肢静止不能症候群）、認知欠乏障害（例えば、アルツハイマー病、又は多発脳梗塞性認知症）、気分障害（例えば、うつ病、又は双極性障害）、又は精神神経病状態（例えば、精神病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、又は関連する注意障害）を含むが、これらに限定されない。 20

【0015】

本発明の化合物はまた、cAMPシグナル伝達系の制御による、糖尿病及び関連障害（例えば、肥満）の処置に適している。

【0016】

PDE10A阻害剤はまた、cAMP及びcGMPレベルを上昇させることにより、神経細胞がアポトーシスを誘発することを抑制するのに有用であり得、従って、抗炎症特性を有し得る。PDE10A阻害剤で処置可能な神経変性障害は、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中、又は脊髄損傷を含むが、これらに限定されない。 30

【0017】

癌細胞の成長は、cAMP及びcGMPにより阻害される。従って、cAMP及びcGMPを上昇させることにより、PDE10A阻害剤はまた、異なる固形腫瘍、及び血液系腫瘍（例えば、腎細胞癌腫、又は乳癌）の処置のために用いられ得る。

【0018】

別段示されない限り、以下の定義は、本明細書において本発明を記載するために用いられる種々の用語の意味及び範囲を説明し、定義するために記載される。

【0019】

本明細書及び特許請求の範囲において用いられる通り、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上そうでないと明確に示していない限り、複数の指示対象を含むことに注意すべきである。 40

【0020】

置換基の数を示すとき、用語「1個又はそれ以上」は、1個の置換基から最大で可能な数の置換基、すなわち、置換基による1個の水素の置換から全水素の置換を意味する。

【0021】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素、より具体的には、フッ素、塩素、及び臭素を指す。

【0022】

10

20

30

40

50

用語「アルキル」は、1～12個の炭素原子の1価の直鎖又は分岐飽和炭化水素基を示す。特定の実施態様において、アルキルは、1～7個の炭素原子を有し、より特定の実施態様において、1～4個の炭素原子を有する。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、又はtert-ブチルを含む。

【0023】

用語「アルキレン」は、1～7個の炭素原子の2価の直鎖飽和炭化水素基又は3～7個の炭素原子の2価の分岐飽和炭化水素基を示す。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、2-エチルブチレン、ベンチレン、ヘキシレンを含む。

10

【0024】

用語「アルケニレン」は、少なくとも1個の2重結合を有する、2～7個の炭素原子の2価の直鎖炭化水素鎖又は3～7個の炭素原子の2価の分岐炭化水素鎖を示す。典型的なアルケニレンは、エテニレン、2,2-ジメチルエテニレン、プロペニレン、2-メチルプロペニレン、ブテニレン、及びペンテニレンを含む。

【0025】

用語「アルキニレン」は、少なくとも1個の3重結合を有する、2～6個の炭素原子の2価の直鎖炭化水素鎖又は3～6個の炭素原子の2価の分岐炭化水素鎖を示す。典型的なアルキニレンは、エチニレン、2,2-ジメチルエチニレン、プロピニレン、2-メチルプロピニレン、ブチニレン、及びペンチニレンを含む。

20

【0026】

用語「芳香族」は、文献、特に、IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)に定義される芳香族性の従来の考え方を示す。

【0027】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の環の炭素原子の1価の飽和単環式又は二環式炭化水素基を示す。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3～8個の環の炭素原子の1価の飽和単環式炭化水素基を示す。二環式は、共通の1個又はそれ以上の炭素原子を有する2個の飽和炭素環からなることを意味する。特定のシクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、又はビシクロ[2.2.2]オクタニルである。

30

【0028】

用語「アルコキシ」は、式-O-R'（式中、R'はアルキル基である）の基を示す。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及びtert-ブトキシを含む。

【0029】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子の少なくとも1個が、同一又は異なるハロゲン原子、特に、フルオロ原子により置換されているアルキル基を示す。ハロアルキルの例は、モノフルオロ-、ジフルオロ-、又はトリフルオロ-メチル、-エチル、又は-プロピル（例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、又はトリフルオロメチル）を含む。用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基の全水素原子が、同一又は異なるハロゲン原子により置換されているアルキル基を示す。

40

【0030】

用語「アリール」は、6～10個の炭素環原子を含む1価の芳香族性炭素環式单又は二環式環系を示す。アリール部分の例は、フェニル、及びナフチルを含む。

【0031】

用語「アミノ」は、2個の水素原子を有する窒素原子を有する1価の基を指す(-NH₂により表される)。

50

【0032】

用語「オキソ」は、ヘテロシクロアルキル上の置換基に言及したとき、酸素原子がヘテロシクロアルキル環に結合していることを意味する。これにより、「オキソ」は、炭素原子上の2個の水素原子と置き換わるか、又は硫黄が酸化形態（すなわち、1又は2個の酸素を有する）で存在するように、単に硫黄に結合し得る。

【0033】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個の環のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、3～9個の環原子の1価の飽和又は部分的に不飽和の单又は二環式環系を示す。特定の実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個の環のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である4～7個の環原子の1価の飽和单環式環系である。単環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-チエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである。二環式飽和ヘテロシクロアルキルの例は、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、3-オキサ-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニル、又は3-チア-9-アザ-ビシクロ[3.3.1]ノニルである。部分的に不飽和のヘテロシクロアルキルの例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-ピリジニル、又はジヒドロピラニルである。

10

【0034】

用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子の1価の芳香族ヘテロ環状单又は二環式環系を示す。ヘテロアリール部分の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ブリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルを含む。

20

【0035】

式(I)の化合物は、医薬的に許容される塩を形成し得る。かかる医薬的に許容される塩の例は、生理的に適合可能な鉱酸（例えば、塩酸、硫酸、亜硫酸、又はリン酸）；又は有機酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、又はサリチル酸）との式(I)の化合物の塩である。用語「医薬的に許容される塩」は、かかる塩を指す。

30

【0036】

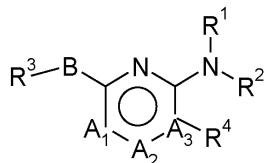
本発明において一般式(I)の化合物は、官能基で誘導体化されて、インビボで親化合物に変換し戻すことが可能である誘導体を提供し得ることは理解されるだろう。

40

【0037】

本発明は、式(I)

【化2】



(式中、

A₁、A₂、及びA₃は、独立してN、又はCであり（但し、A₁、A₂、及びA₃は、同時にNではない）、

Bは、C₁ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、-O - C₁ - C₄ アルキル、又は-NH - C₁ - C₄ アルキルであり、

R¹及びR²は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキルから独立して選択され、R¹及びR²はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、ヒドロキシリル、及びオキソからなる群より独立して選択される1～3個の置換基により置換され得る）を形成し；

R³は、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-NR⁵R⁶、-O-R⁷、-C(O)-NH₂から選択される1～3個の置換基により場合により置換されているヘテロアリールから選択され（ここで、ヘテロアリールは、結合している環の炭素原子に隣接する少なくとも1個の窒素原子を含有する）、

R⁴は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから選択され、

R⁵及びR⁶は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択され、R⁵及びR⁶はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、及びオキソからなる群より独立して選択される1～3個の置換基により置換され得る）を形成し；

R⁷は、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される）

の化合物に関する。

【0038】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)（式中、A₁、A₂、及びA₃は、独立してN、又はCであり（但し、A₁、A₂、及びA₃は、同時にNではない）、

Bは、C₁ - C₄ - アルキレン、C₂ - C₄ - アルケニレン、-O - C₁ - C₄ アルキル、又は-NH - C₁ - C₄ アルキルであり、

R¹及びR²は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキルから独立して選択され、R¹及びR²は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、ヒドロキシリル、及びオキソからなる群より独立して選択される1～3個の置換基により置換され得る）を形成し；

R³は、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、シクロアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ - ハロアルキル、オキソ、アリール、ヘテロアリール、-NR⁵R⁶、-O-R⁷、-C(O)-NH₂から選択される1～3個の置換基により場合により置換されているヘテロアリールから選択され（ここで、ヘテロアリールは、結合している環の炭素原子に隣接する少なくとも1個の窒素原子を含有する）、

R⁴は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから選択され、

R⁵及びR⁶は、水素、C₁ - C₇ - アルキルから独立して選択され、R⁵及びR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクロアルキル（ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - ヒドロキシアルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、C₁ - C₇ -

10

20

30

40

50

ハロアルキル、及びオキソからなる群より独立して選択される1～3個の置換基により置換され得る)を形成し;

R⁷は、C₁～C₇-アルキル、C₁～C₇-ハロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される)の化合物に関し、但し、式(I)の化合物は、以下の化合物:

(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 5,8-ジメチル-2-(2-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 (E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 (E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(3-フルオロ-ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 (E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(2-メトキシ-ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 (E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(3-メチル-アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン、
 (E)-5,8-ジメチル-2-(2-(3-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン
 を除く。

【0039】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、A₁、A₂、及びA₃は、Cである)の化合物に関する。

【0040】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、A₁はNであり、A₂はCである)の化合物に関する。

【0041】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、A₁はCであり、A₂はNである)の化合物に関する。

【0042】

特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、Bは、C₂～C₄-アルキレン、C₂～C₄-アルケニレン、-O-C₁-アルキル、-NH-C₁-アルキル、好ましくは、エチレン、エテニレン、-O-C₁-アルキル(ここで、O-C₁-アルキルのOは、R³に結合している)である)の化合物に関する。

【0043】

更なる特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、R¹及びR²は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N及びOから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロシクロアルキル、好ましくは、アゼチジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニルを形成する)の化合物に関する。

【0044】

更なる特定の実施態様において、本発明は、式(I)(ここで、N及びOから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する4～6員のヘテロシクロアルキルは、C₁～C₇-アルキル、C₁～C₇-ヒドロキシアルキル、ヒドロキシリル、及びオキソからなる群より選択される1～3個の置換基により場合により置換され得る、アゼチジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニルからなる群より選択される)の化合物に関する。

【0045】

更なる特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、R³は、ハロゲン、C₁～C₇-アルキル、C₁～C₇-アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、NR⁵R⁶、-

10

20

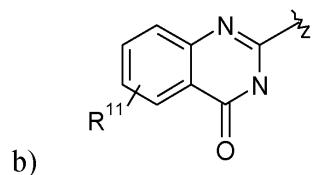
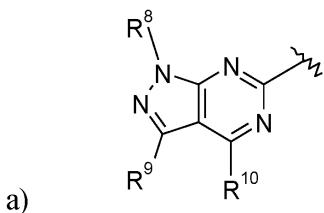
30

40

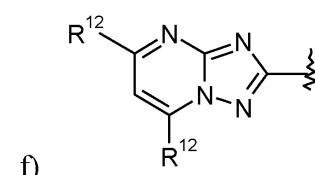
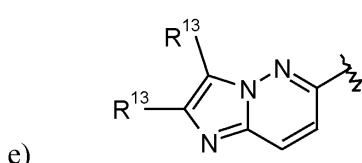
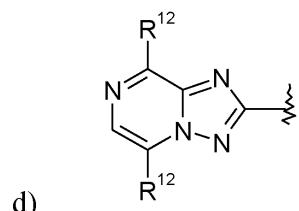
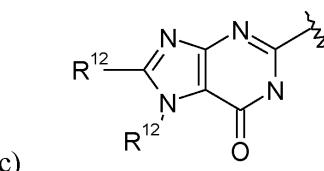
50

O - R⁷ から選択される 1 ~ 3 個の置換基により場合により置換されている、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、オキサゾール、キノキサリン、キナゾリンから選択されるか、又は R³ は、

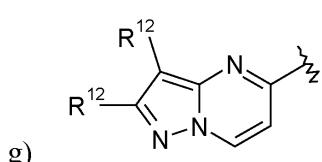
【化 3】



10



20



30

からなる群より選択され、

R⁸、R⁹、及び R¹⁰ は、水素、C₁ - C₇ - アルキル、及び N R⁵ R⁶ から独立して選択され、

R¹¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ アルコキシから選択され、

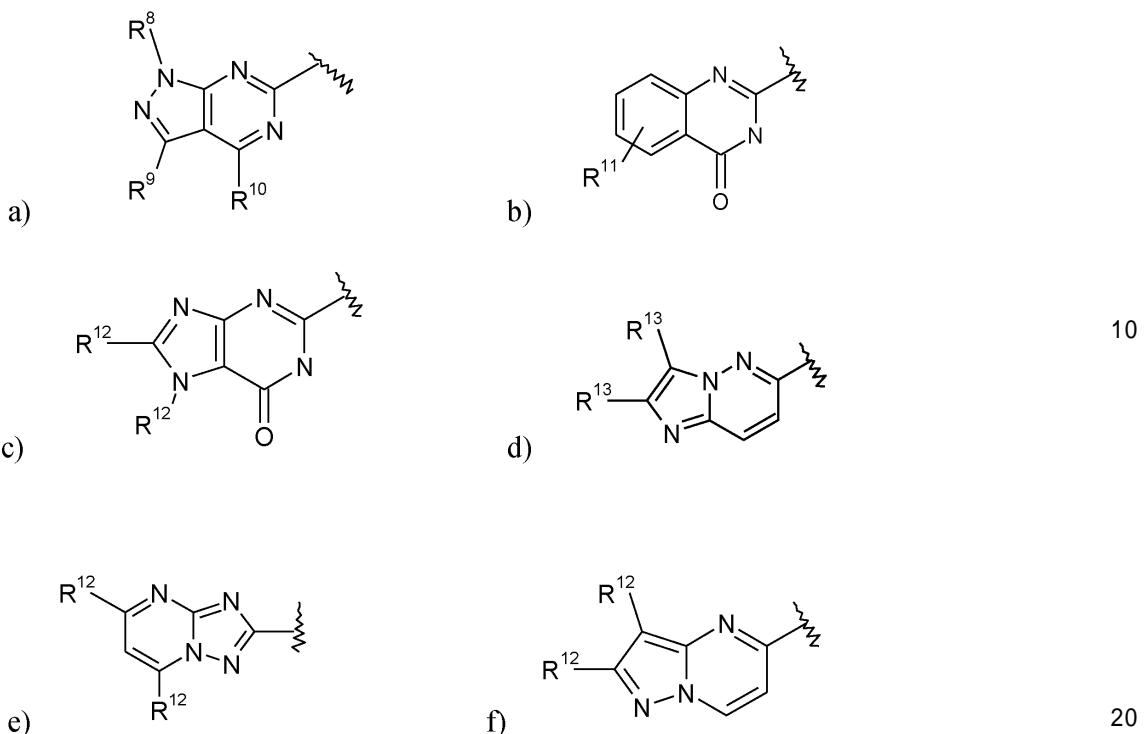
R¹² は、水素、又は C₁ - C₇ - アルキルから選択され、

R¹³ は、水素、ハロゲンにより場合により置換されている C₁ - C₇ - アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、- C(O) - NH₂ から選択される) の化合物に関する。 40

【0046】

更なる特定の実施態様において、本発明は、式(I)(式中、R³ は、ハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、N R⁵ R⁶、- O - R⁷ から選択される 1 ~ 3 個の置換基により場合により置換されている、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、オキサゾール、キノキサリン、キナゾリンから選択されるか、又は R³ は、

【化4】



からなる群より選択される)の化合物に関する。

【0047】

本発明の特定の化合物は、

(E)-2-[2-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)
-ビニル]-キノリン
(E)-4-(6-(2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)ビ
ニル)ピリジン-2-イル)モルホリン
(E)-4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)
ピリジン-2-イル)ピリジン
メチル-{6-[2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)
-エチル]-ピリジン-2-イル}-アミン
4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジ
ン-2-イル)エチル)ピリジン
2-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-
6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン
4-(6-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチ
ル)ピリジン-2-イル)モルホリン
2,3,5-トリメチル-6-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-
イル)エチル)ピラジン
2-メチル-3-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)
キノキサリン
2-メチル-3-[(E)-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル)
-ビニル]-キノキサリン
2-メチル-3-[2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-エチル
]-キノキサリン
2-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-6-
ピロリジン-1-イル-ピリジン
4-(6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メト
10
20
30
40
50

キシ)キナゾリン-4-イル)モルホリン
 2-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-
 6-(ピラゾリジン-1-イル)ピラジン
 2-メチル-3-((6-(ペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)
 キノキサリン
 4-(2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾ
 リン-4-イル)モルホリン
 6-クロロ-N,N-ジメチル-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2
 -イル)メトキシ)キナゾリン-4-アミン
 4-(1-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メト 10
 キシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)モルホリン
 (E)-4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2
 -イル)ビニル)キナゾリン-4-イル)モルホリン
 4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)
 エチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン
 4-(2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナ
 ゾリン-4-イル)モルホリン
 6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)
 -4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン
 4-[2-(2H-ピラゾール-3-イル)-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン 20
 -2-イルメトキシ)-ピリミジン-4-イル]-モルホリン
 4-(2-(ピリジン-3-イル)-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン
 -2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)モルホリン
 (E)-(1-(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-
 イル)ビニル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール
 5-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル
)キナゾリン-4(3H)-オン
 6-クロロ-5-メトキシ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2
 -イル)エチル)キナゾリン-4(3H)-オン
 7,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル) 30
 エチル)-1H-ブリン-6(7H)-オン
 6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル
)キナゾリン-4(3H)-オン
 2-(2-(6-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エ
 チル)-N,N-ジメチルキナゾリン-4-アミン
 1-(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)エチ
 尔)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-オール
 1-(6-(2-(4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)エチル)ピリジ
 -2-イル)ピロリジン-3-オール
 (1-(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)エ 40
 チル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール
 (1-(6-(2-(4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)エチル)ピリジ
 -2-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール
 (E)-6-クロロ-N,N-ジメチル-2-(2-(6-(2-メチルピロリジン-
 1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4-アミン
 (E)-1-(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル
)ビニル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン
 8-メチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル
)キナゾリン-4(3H)-オン
 6-クロロ-N,N-ジメチル-2-(2-(6-(2-メチルピロリジン-1-イル 50

) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 - アミン
 (E) - 2 - ((6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 -
 イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) エタノール
 2 - ((6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エ
 チル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) エタノール
 (E) - 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ビニ
 ル) - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン
 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) エチル) - N
 , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン
 (E) - 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 10
 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メト
 キシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル)
 エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル)
 エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 (E) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2
 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 5 , 7 - ジメチル - 2 - [2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - 20
 エチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル)
 エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 (E) - 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2
 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル)
 エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
 2 - エチル - 3 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル
) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 2 , 3 - ジメチル - 5 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メト 30
 キシ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 2 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ)
 イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 2 - シクロプロピル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メ
 トキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 3 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ)
 イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボキサミド
 3 - メチル - N - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) -
 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン
 2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) 40
 エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
 からなる群より選択される。

【 0 0 4 8 】

本発明のなお特定の化合物は、

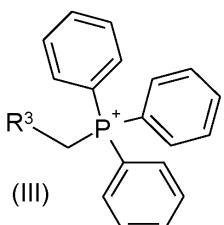
2 - メチル - 3 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ)
 キノキサリン
 4 - (6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル)
 エチル) キナゾリン - 4 - イル) モルホリン
 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル
) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
からなる群より選択される。

【 0049 】

本発明は、更に、上で定義された式 (I) (式中、 B は、 C₁ - C₄ アルキレン、又は C₂ - C₄ アルケニレンである) の化合物の製造プロセスであって、
a) 式 (IIII)

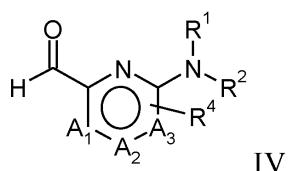
【 化 5 】



の化合物を、

b) 式 (IV)

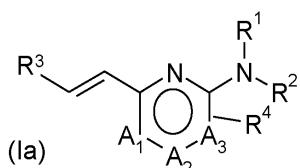
【 化 6 】



の化合物と反応させて、

式 I a

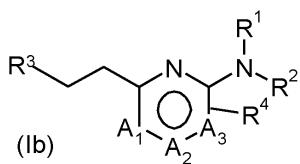
【 化 7 】



の化合物を得て、

場合により、式 I a の化合物を水素化して、式 I b

【 化 8 】



の化合物を得ること

(式中、 A₁ 、 A₂ 、 A₃ 、 R¹ 、 R² 、 R³ 、 及び R⁴ は、上で定義された通りである)

所望なら、化合物をその医薬的に許容される塩に変換することを含むプロセスに関する。

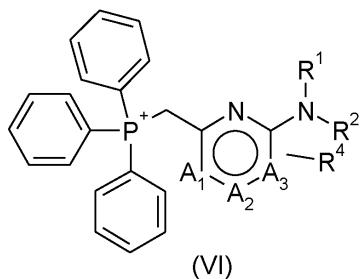
【 0050 】

本発明は、更に、上で定義された式 (I) (式中、 B は、 C₁ - C₄ アルキレン、又は C₂ - C₄ アルケニレンである) の化合物の製造プロセスであって、

50

a) 式 V I

【化 9】

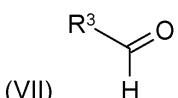


10

の化合物を、

b) 式 V I I

【化 1 0】

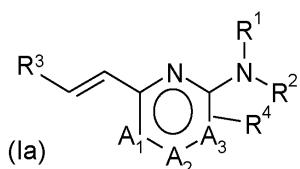


の化合物と反応させ、

c) 式 I a

20

【化 1 1】

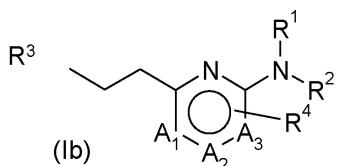


の化合物を得て、

場合により、式 I a の化合物を水素化して、式 I b

【化 1 2】

30



の化合物を得ること

(式中、A₁、A₂、A₃、R¹、R²、R³、及びR⁴は、上で定義された通りである
)

所望なら、化合物をその医薬的に許容される塩に変換することを含むプロセスに関する。

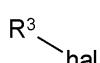
40

【0051】

本発明は、更に、上で定義された式(I)(式中、Bは、-O-C₁-C₄アルキルである)の化合物の製造プロセスであって、

a) 式 X I I I

【化 1 3】



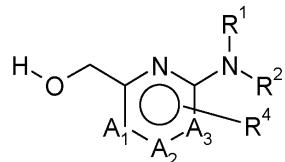
(XIII)

50

の化合物を

b) 式 X V I

【化 1 4】



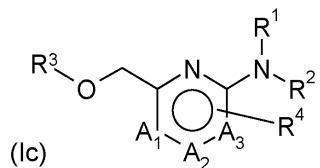
(XVI)

10

の化合物と反応させて、

c) 式 I c

【化 1 5】



の化合物を得ること

20

(式中、 h a l はハロゲンであり、 A₁、 A₂、 A₃、 R¹、 R²、 R³、 及び R⁴ は、上で定義された通りである)

所望なら、化合物をその医薬的に許容される塩に変換することを含むプロセスに関する。

【 0 0 5 2 】

上述の反応は、本明細書及び実施例に記載される条件下、又は当業者に周知の条件下で実施され得る。

【 0 0 5 3 】

本発明はまた、上述のプロセスにより調製されたときの、上で定義された式(I)の化合物に関する。

【 0 0 5 4 】

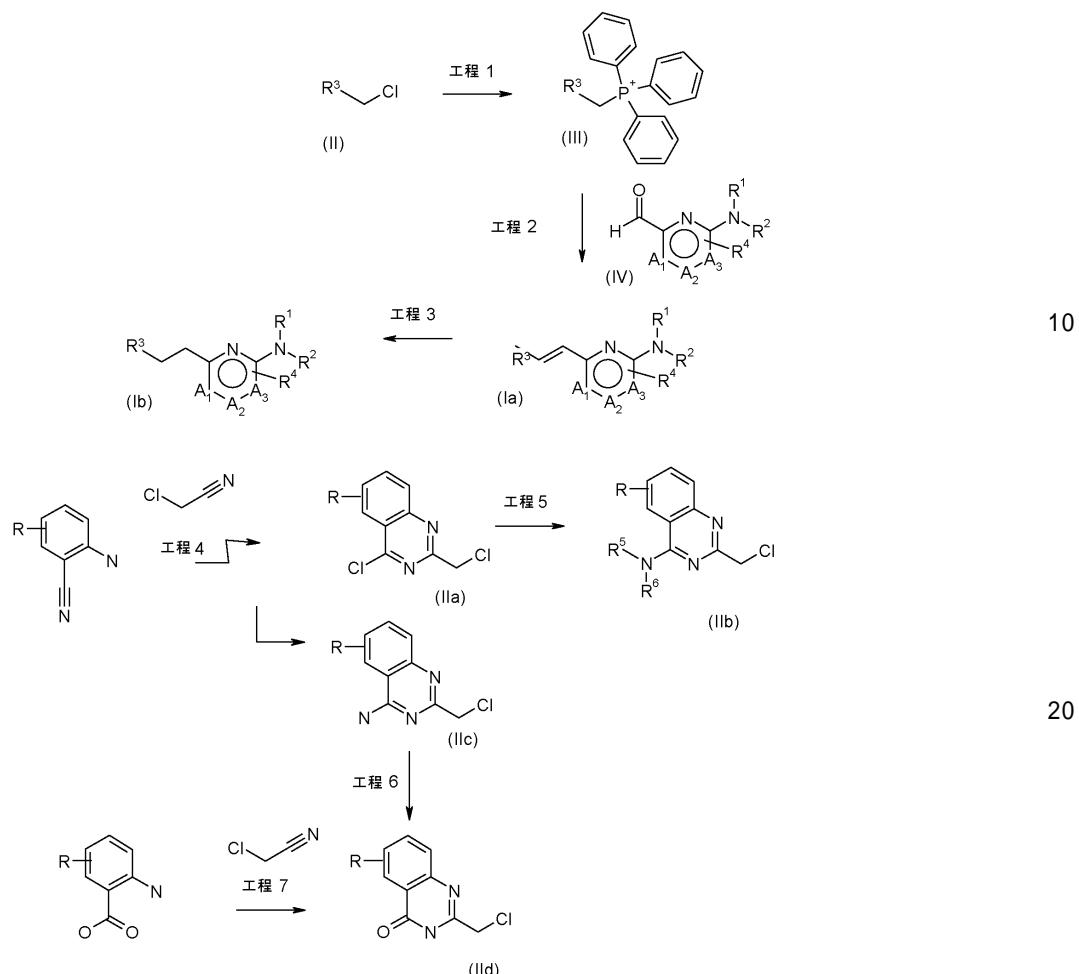
30

方法

一般式(I) (式中、 B は、 C₂ - アルキレン、又は C₂ - アルケニレンである)の化合物は、スキーム 1 ~ 6 に概説される通り、調製され得る。

【 0 0 5 5 】

【化16】



【0056】

30

式(I I)、(I I I)、及び(I V)の化合物は、市販であるか、又は後述の通り、又は文献で既知の方法により調製され得る。式(I a)の化合物は、塩基(例えば、D B U)の存在下、溶媒(例えば、T H F、E t O H、又はそれらの混合物)中でのウイティッヒ反応により調製され得る(工程2)。式(I b)の化合物は、周囲圧(バルーン)、触媒(例えば、P d / C、又はラネーニッケル)を用いた、溶媒(例えば、E t O H、又はM e O H)中での続く水素化(工程3)により得られる(スキーム1)。

【0057】

40

式(I I a)の化合物は、2 - アミノベンゾニトリルを、2 - クロロアセトニトリルで、ジオキサン中、0 、H C l 流(溶液に通される)の存在下で7時間処理することにより、調製され得る(工程4)。次に、式(I I b)の化合物は、アミンH N R⁵ R⁶で、溶媒(例えば、T H F)中、室温で処理することにより得られる(工程5)。

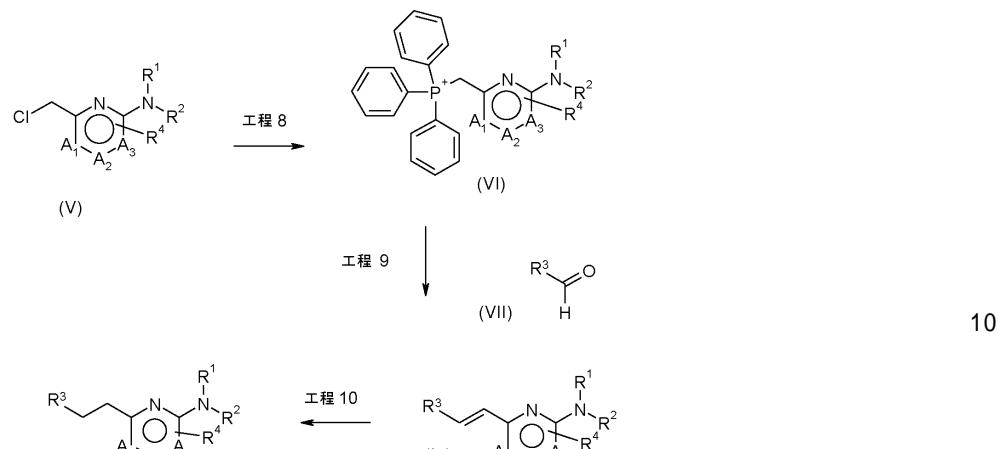
【0058】

時に、式(I I c)のアミノキナゾリンは、2 - アミノベンゾニトリルを2 - クロロアセトニトリルと反応させたとき、副生成物、又は主生成物として形成される(工程4)。式(I I c)の化合物は、6 N H C l 中、9 5 での加水分解により、又はジアゾ化、及び亜硝酸ナトリウムでの、H O A c / H₂ O 中、6 5 での加水分解により、対応するキナゾロン(I I d)に変換され得る(工程6)。又は、キナゾロン(I I d)は、2 - アミノ安息香酸を2 - クロロアセトニトリルと、N a O M e の存在下、M e O H 中、室温で反応させることにより、得られ得る(工程7)。

【0059】

50

【化17】



スキーム2

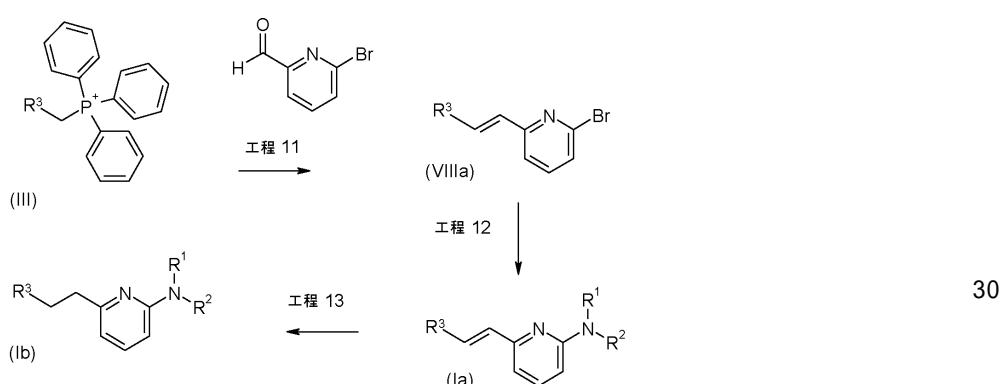
【0060】

或は、式(Ia)及び(Ib)の化合物は、ウィティッヒ反応に必要とされる反応基の位置を反転させ、中間体(VI)と(VIII)を、(III)と(IV)の代わりに縮合させることにより、得られ得る(スキーム2)。

20

【0061】

【化18】



スキーム3

【0062】

式(Ia)の化合物はまた、スキーム1に記載されるウィティッヒ化学により、中間体(III)及び6-ブロモ-ピリジンカルバルデヒドから得られ得る、式(VIIIa)のブロモピリジン中間体を介して調製され得る。式(VIIIa)の中間体を、第2級アミン、又は2-ピロリジノンと、ブッファルト条件下(例えば、キサントホスを配位子として、Pd(OAc)₂をPd供給源として、水性K₂CO₃を塩基として、キシレンを溶媒として用いる)で反応させ、反応混合物を一晩還流することにより、式(Ia)のアルケンを得る。或は、式(VIIIa)の化合物は、第2級アミン、又は2級アンモニウム塩により、溶媒(例えば、DMF)中、塩基(例えば、ジイソプロピル-エチルアミン)の存在下、温度120°で処理され得る(工程12)。

40

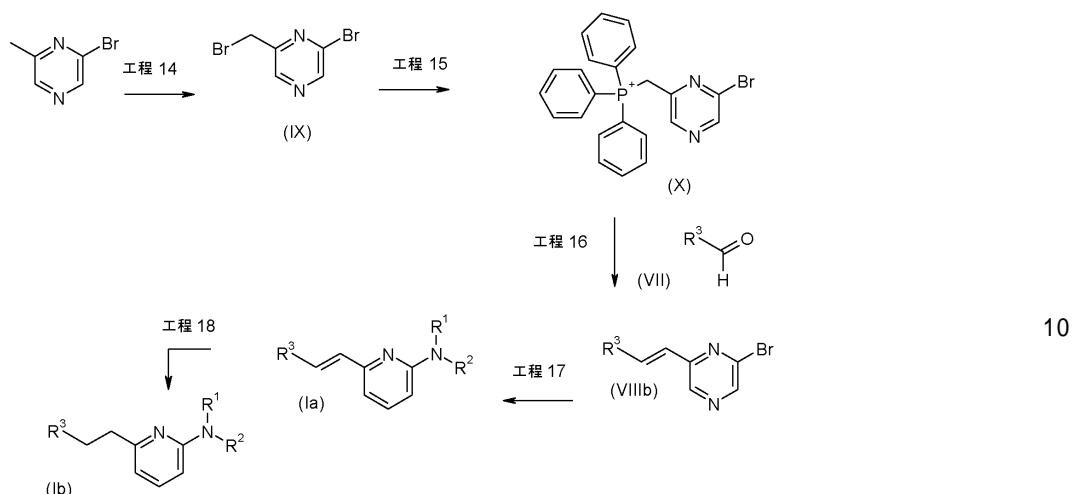
【0063】

式(Ib)の化合物は、中間体(Ia)から、周囲圧(バルーン)、触媒(例えば、Pd/C、又はラネーニッケル)を用いた、溶媒(例えば、EtOH、又はMeOH)中での続く水素化(工程13)により得られる(スキーム3)。

【0064】

50

【化19】



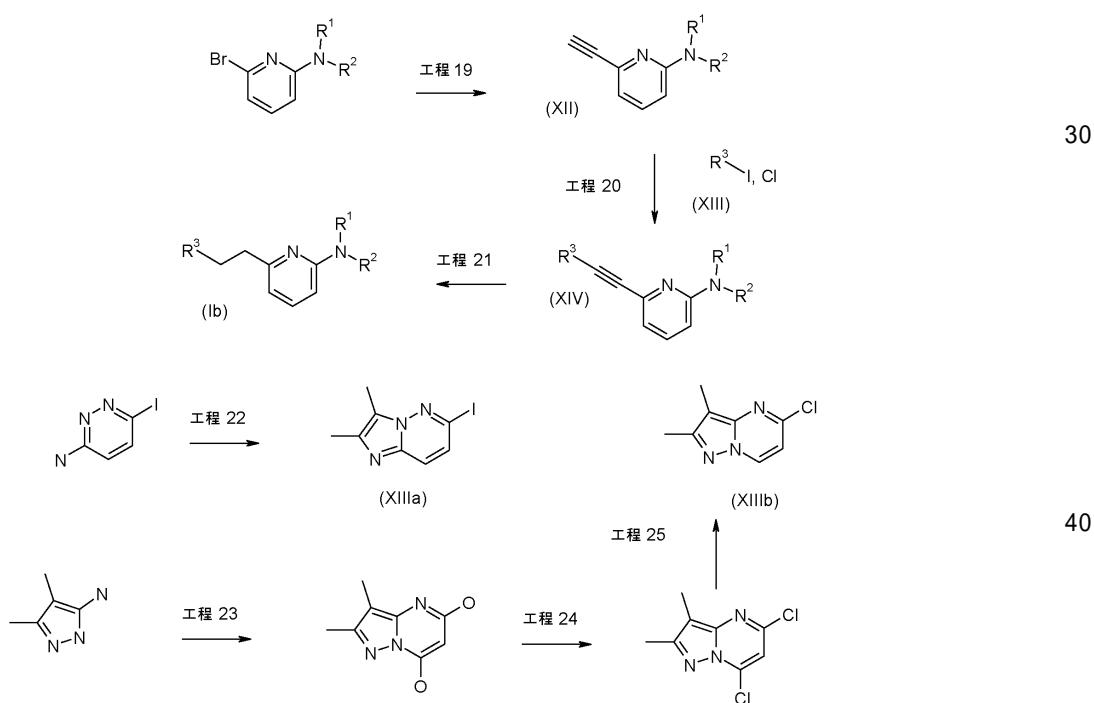
スキーム4

【0065】

式(VIIIb)のプロモピラジン中間体は、適当なメチル前駆体の、NBSでの、触媒としてのベンゾイルペルオキシド、及び溶媒としての四塩化炭素の存在下での側鎖臭素化により得られ得る(工程14)。次に、プロモメチル中間体(X)をウイティッヒ塩(X)を介して変換し、これをアルデヒド(VII)と縮合させて、化合物(Ia)及び(Ib)を得ること(工程15~18)は、既に記載された方法と同様に進む(スキーム4)。

【0066】

【化20】



スキーム5

【0067】

式(I)の化合物は、式(XIIIf)のアルキンを、式(XIIIf)の芳香族ハロゲン化物と、園頭条件下、銅触媒(例えば、ヨウ化銅(I))、及びパラジウム触媒(例えば、

20

30

40

50

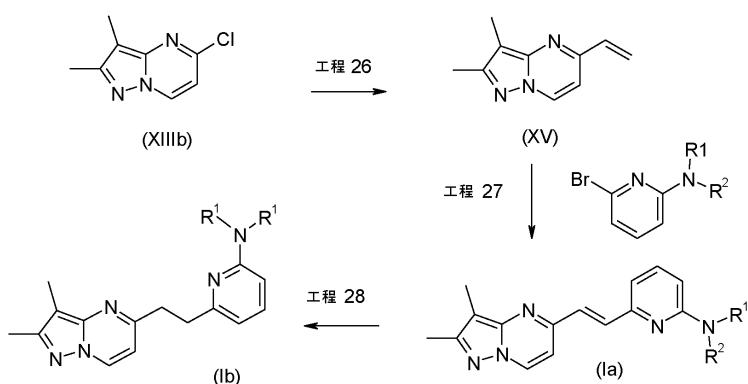
ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド、塩基(例えば、トリエチルアミン)、及び溶媒(例えば、DMF)を用いて、80°で一晩反応させることにより、調製され得る。式(I)の化合物は、中間体(XIV)から、周囲圧(バルーン)、触媒(例えば、Pd/C)を用いて、溶媒(例えば、EtOH、又はMeOH)中の水素化により得られる(工程3)。

【0068】

式(XIIIId)のヨウ化物は、2-アミノ-5-ヨードピリダジンを、-ハロケトンと共に、溶媒(例えば、EtOH、又は1,2-ジメトキシエタン)中で還流することにより、調製され得る。或は、式(XIIIf)の塩化物は、国際公開公報第2006/128692号に記載の方法に従い、調製され得る。

【0069】

【化21】



スキーム6

【0070】

式(Ia)の化合物は、触媒Pd供給源(例えば、Pd(OAc)₂)、ホスフィン(例えば、トリ-(o-トリル)ホスフィン)を配位子として、塩基(例えば、トリエチルアミン)、及び溶媒(例えば、DMF)を用いた、式(XV)のアルケンと2-ブロモ-6-ピロリジン-ピリジン間でのヘック反応(工程27)により、得られ得る。

【0071】

式(Ia)の化合物は、周囲圧(バルーン)、触媒(例えば、Pd/C、又はラネニッケル)を用いた、溶媒(例えば、EtOH、又はMeOH)中の続く水素化(工程28)により、得られる。

【0072】

一般式(I)(式中、Bは-O-C₁-C₄アルキルである)の化合物は、スキーム7に概説される通り、調製され得る。

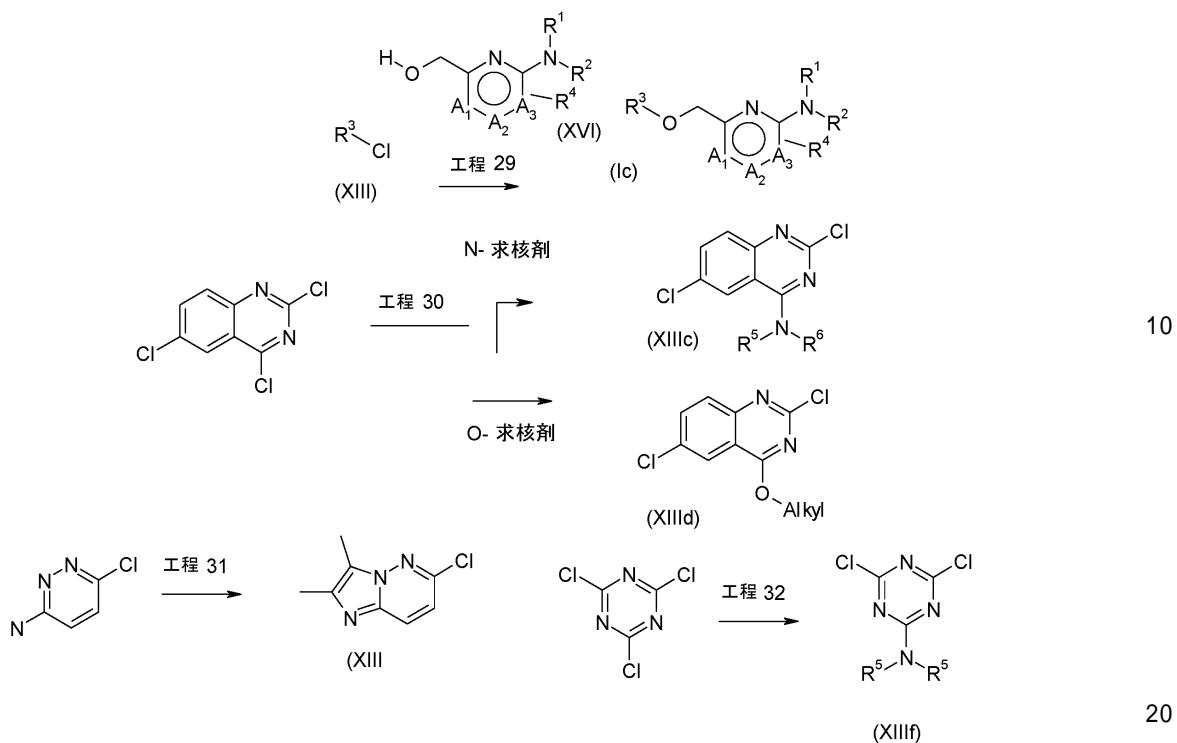
【0073】

10

20

30

【化 2 2】



スキーム 7

【0074】

式(Ic)の化合物は、式(XIIIf)の芳香族塩化物と、塩基(例えば、 NaH)により予め脱プロトン化されている式(XVI)のアルコールとの、溶媒(例えば、DMF)中での反応(工程29)により、調製される(スキーム5)。反応は、0から室温で2時間~24時間がかかる。中間体(XIIIf)は、市販されているか、又は後述の通りか、又は文献から既知の方法により調製され得る。

【0075】

30

式(XIIIfc)及び(XIIIfd)の中間体は、例えば、2,4,6-トリクロロキナゾリンのN-又はO-求核剤による置換により、調製され得る(工程30)。N-求核剤は、例えば、アミン、又はアンモニウム塩であり、これらを2,4,6-トリクロロキナゾリンと、溶媒(例えば、クロロホルム)中、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下で反応させる。O-求核剤は、例えば、脂肪族アルコールであり、これを、キナゾリン中間体に加える前に、塩基(例えば、 NaH)を用いて溶媒(例えば、DMF)中で脱プロトン化させる。

【0076】

タイプ(XIIIfe)の中間体は、2-アミノ-5-クロロピリダジンを、-ハロケトンと共に、溶媒(例えば、EtOH)中で還流することにより、調製される(工程31)。

40

【0077】

式(XIIIff)の中間体は、2,4,6-トリクロロトリアジンを、第2級アミンと、溶媒(例えば、CHCl₃、THF、又はジオキサン)中、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、室温で反応させることにより、調製される(工程32)。

【0078】

式(Ic)の化合物の調製のための別の出発物質は、スキーム5に記載される芳香族塩化物(XIIIfb)である。

【0079】

それ故、本発明はまた、治療上有効な物質として使用するための上述の化合物に関する

50

。

【 0 0 8 0 】

本発明はまた、上述の化合物、及び治療上不活性な担体を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 8 1 】

別の実施態様において、本発明は、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のための、上述の化合物の使用に関する。10

【 0 0 8 2 】

なお、別の実施態様において、本発明は、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防用医薬の製造のための、上述の化合物の使用に関する。20

【 0 0 8 3 】

本発明はまた、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のための、上述の化合物に関する。30

【 0 0 8 4 】

本発明は、更に、上述のプロセスに従い調製されたときの、上述の化合物に関する。

【 0 0 8 5 】

別の実施態様において、本発明は、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のための方法であって、有効量の上述の化合物を投与することを含む方法に関する。40

【 0 0 8 6 】

統合失調症の予防及び／又は治療は、特定の指標である。なお特定の指標は、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状の予防及び／又は治療である。

【 0 0 8 7 】

本発明は更に、上述の式（I）の化合物、及び治療上不活性な担体を含む、医薬組成物に関する。

【 0 0 8 8 】

上述の通り、本発明の新規化合物は、PDE10A活性を阻害することが見出された。それ故、本発明の化合物は、単独、又は他の薬物と併用して、精神病性障害、統合失調症50

、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のため、用いられ得る。

【0089】

なお、別の実施態様において、本発明は、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防用医薬の製造のための、本発明の化合物の使用に関する。 10

【0090】

本発明はまた、精神病性障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性、及び／又は認知症状、妄想性障害、物質誘発精神病性障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物依存、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠乏障害、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、気分障害、うつ病、双極性障害、精神神経病状態、精神病、注意欠陥多動性障害、注意障害、糖尿病、及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液系腫瘍、腎細胞癌腫、又は乳癌の治療又は予防のための、上述の化合物に関する。 20

【0091】

式(I)の化合物は、1個又はそれ以上の不斉C原子を有することができ、それ故、鏡像異性体混合物、立体異性体の混合物、又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。式(I)の化合物は、全てのジアステレオマー、互変異性体、ラセミ化合物、及びそれらの混合物を含む。 30

【0092】

式(I)の特定の化合物は、実施例において、個々の化合物、並びにその医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるエステルとして記載される。更に、後述の具体的な実施例に見られる置換基は、本発明の特定の実施態様を個別に構成する。 30

【0093】

医薬組成物、及び投与

別の実施態様は、本発明の化合物、及び治療上不活性な担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬、並びにかかる組成物及び医薬を製造するための本発明の化合物の使用方法を提供する。一例において、式(I)の化合物は、周囲温度、適当なpH、及び所望の程度の純度で、生理的に許容される担体、すなわち、レシピエントに非毒性である担体と、ガレヌス投与形態に用いられる用量及び濃度で、混合することにより、製剤化され得る。製剤のpHは、主に、化合物の特定の使用及び濃度に依存し、好ましくは、約3～約8の範囲である。一例において、式(I)の化合物は、酢酸塩バッファー中、pH5で製剤化される。別の実施態様において、式(I)の化合物は、無菌である。本化合物は、例えば、固体物、非晶質組成物、凍結乾燥製剤、又は水溶液として貯蔵されてもよい。 40

【0094】

組成物は、良好な医薬上の実施と一致する方法で、製剤化され、服用され、投与される。この点で考慮される要因は、処置される特定の疾患、処置される特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤のデリバリー部位、投与方法、投与スケジュール、及 50

び医療従事者に既知の他の要因を含む。投与されるべき化合物の「有効量」は、かかる考慮によって決定され、PDE10を阻害し、cAMPシグナル伝達経路を制御するのに必要な最小量である。例えば、かかる量は、正常細胞、又は哺乳類全体に毒性である量未満であり得る。

【0095】

一例において、1用量当たり非経口投与される本発明の化合物の医薬的有効量は、1日当たり約0.01～100mg/kg、或は約0.1～20mg/kg（患者体重）の範囲内であり、用いられる化合物の典型的な開始範囲は、0.3～15mg/kg/日である。別の実施態様において、経口単位投与形態（例えば、錠剤、及びカプセル剤）は、好ましくは、本発明の化合物約25～100mgを含有する。

10

【0096】

本発明の化合物は、経口、局所（口腔、及び舌下を含む）、直腸、腔内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、くも膜下腔内、硬膜外、及び鼻腔内、所望なら、局所処置のため病巣内投与を含む、任意の適当な手段により投与され得る。非経口注射は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与を含む。

【0097】

本発明の化合物は、任意の便利な投与形態（例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチなど）で投与され得る。かかる組成物は、医薬製剤において便利な成分（例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、充填剤、及び更なる有効な薬剤）を含有してもよい。

20

【0098】

典型的な製剤は、本発明の化合物、及び担体、又は賦形剤を混合することにより、調製される。適当な担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 ; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳述される。製剤は、また、薬物（すなわち、本発明の化合物、又はその医薬組成物）の美しい体裁を提供するか、又は医薬製品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、1種以上の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、酸化防止剤、不透化剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香料、希釈剤、及び他の既知の添加剤を含んでもよい。

30

【0099】

適当な経口投薬形態の例は、無水ラクトース約90～30mg、ナトリウムクロスカルメロース約5～40mg、ポリビニルピロリドン（PVP）K30約5～30mg、及びステアリン酸マグネシウム約1～10mgを配合した、本発明の化合物約25mg、50mg、100mg、250mg、又は500mgを含有する錠剤である。粉末化された成分は、まず一緒に混合され、次に、PVP溶液と混合される。得られた組成物は、乾燥され、造粒され、ステアリン酸マグネシウムと混合され、通常の装置を用いて錠剤形態に圧縮され得る。エアロゾル製剤の例は、本発明の化合物（例えば、5～400mg）を適当な緩衝溶液（例えば、リン酸塩緩衝液）に溶解し、所望なら、等調剤（例えば、塩化ナトリウムの様な塩）を加えることにより、調製され得る。溶液は、例えば、不純物、及び汚染物を取り除くための0.2ミクロンのフィルターを用いて、濾過されてもよい。

40

【0100】

それ故、実施態様は、式（I）の化合物、又はその立体異性体、又は医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を含む。更なる実施態様は、式（I）の化合物、又はその立体異性体、又は医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物を含む。

【0101】

以下の試験を、本発明の化合物の活性を決定するために行った。本発明の化合物のPD

50

E 10 活性は、既に記載されるもの (Fawcett, L. et al., ProcNatl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707) と同様の、シンチレーション近接アッセイ (SPA) に基づく方法を用いて、決定された。

【0102】

ヒト PDE10A 全長アッセイを、96 ウェルマイクロタイプレートにて行った。反応混合物 50 μl は、20 mM HEPES、pH = 7.5 / 10 mM MgCl₂ / 0.05 mg/ml BSA (Sigma、カタログ番号 A-7906)、50 nM cGMP (Sigma、カタログ番号 G6129)、及び 50 nM [³H]-cGMP (GE Healthcare、カタログ番号 TRK392 S.A.、13.2 Ci/mmol)、3.75 ng/ウェル PDE10A 酵素 (Enzo Life Science、Lausen、Switzerland、カタログ番号 SE-534) を、特定の試験化合物と共に、又はこれなしに含有していた。可能性のある阻害剤のある濃度の範囲を用いて、効果の 50 % となる阻害剤の濃度 (例えば、IC₅₀、PDE10A 活性を 50 % 阻害する競合剤の濃度) を計算するためのデータを得た。非特異的活性を、酵素無しで試験した。反応を、基質溶液 (cGMP、及び [³H]-cGMP) を加えることにより開始させ、室温で 20 分間進行させた。反応を、18 mM 硫酸亜鉛溶液中の YSi-SPA シンチレーションビーズ (GE Healthcare、カタログ番号 RPNQ0150) (停止試薬) 25 μl を加えることにより、終結させた。振盪下で 1 時間後、プレートを 1 分間 170 g で遠心して、ビーズを沈降させた。その後、放射性カウントを、Perkin Elmer TopCount Scintillation plate reader にて測定した。

【0103】

式 (I) に記載の化合物は、10 μM 未満、より具体的には、5 μM 未満、なおより具体的には、1 μM 未満の IC₅₀ 値を有する。以下の表は、いくつかの実施例のデータを示す。

【0104】

【表1】

実施例	$\text{IC}_{50} [\mu\text{M}]$	実施例	$\text{IC}_{50} [\mu\text{M}]$
1	0.53	30	2.30
2	8.0	31	0.77
3	0.79	32	0.48
4	4.06	33	0.15
5	0.61	34	1.63
6	1.84	35	0.027
7	3.14	36	0.82
8	0.60	37	3.27
9	0.03	38	0.081
10	0.09	39	0.24
11	0.12	40	2.16
12	2.00	41	0.75
13	0.0025	42	1.68
14	0.12	43	0.012
15	1.68	44	0.16
16	0.05	45	0.0045
17	0.007	46	0.30
18	0.276	47	0.031
19	0.0063	48	0.11
20	0.0033	49	0.63
21	0.046	50	0.018

10

20

30

40

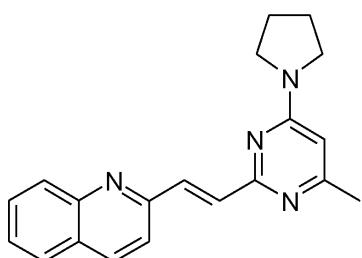
22	0.094	51	0.14	
23	1.08	52	0.54	
24	1.63	53	0.069	
25	0.22	54	0.26	
26	0.40	55	0.60	10
27	0.47	56	1.05	
28	2.73	57	0.20	
29	0.10	58	0.30	

【0105】

実施例

実施例1：(E)-2-[2-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-ビニル]-キノリン 20

【化23】



30

工程1：2-クロロ-4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリミジン

イソプロパノール(5ml)中の2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン(815mg、5mmol)の溶液に、ピロリジン(0.83ml、10mmol)を、ウォーターバスを用いて温度を室温に維持しながら、ゆっくり加えた。45分後、得られた懸濁液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂/EtOAc 4:1を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(723mg、73%)を黄色の固体として得た。

【0106】

工程：E)-2-[2-(4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-2-イル)-ビニル]-キノリン 40

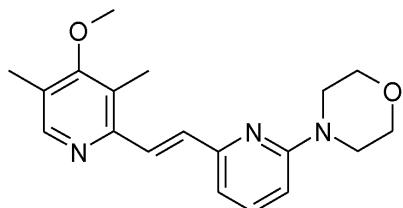
D MF(1ml)中のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(14mg、0.014mmol)及び炭酸セシウム(330mg、1.01mmol)の懸濁液に、D MF(1ml)中の2-クロロ-4-メチル-6-ピロリジン-1-イル-ピリミジン(183mg、0.92mmol)、D MF(0.3ml)中の2-ビニルキノリン(284mg、1.83mmol)、及びD MF(0.5ml)中のトリ-tert-ブチル-ホスファン(0.011g、0.055mmol)を加えた。溶液を、一晩、130まで加熱し、次に、室温まで冷却し、CH₂Cl₂中にとった。固体を濾去し、濾液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂/EtOAc 4:1を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(126mg、45%)を赤みがかった固体として得た。

【0107】

50

実施例 2 : (E)-4-(6-(2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)モルホリン

【化24】



10

工程1 : (4-メトキシ-3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-トリフェニル-ホスホニウムクロライド

T H F (10ml) 及びエタノール (10.0ml) 中の 2-(クロロメチル)-4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン塩酸塩 (0.6g、2.7mmol) の攪拌溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、トリフェニルホスフィン (709mg、2.7mmol) を加えた。混合物を、75°で17時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮すると、粗生成物がオフホワイト色の泡沢 (1.3g) として残った。粗生成物を、次の工程でそのまま用いた。

M S : M = 412.3 (M + H) +

【0108】

20

工程2 : (E)-4-(6-(2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)モルホリン

T H F (15ml) 中の粗 ((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)-トリフェニルホスホニウムクロライド塩酸塩 (1.31g、1.35mmol) 及び D B U (515mg、510μl、3.38mmol) の攪拌混合物に、室温、アルゴン雰囲気下で、3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルバルデヒド (235mg、1.35mmol) を一度に加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を、E t O A c で希釈し、10% Na₂CO₃水溶液で洗浄した。水相を、E t O A c で逆抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、M g SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、ヘプタン/E t O A c 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (265mg、2工程で30%) を黄色の固体として得た。

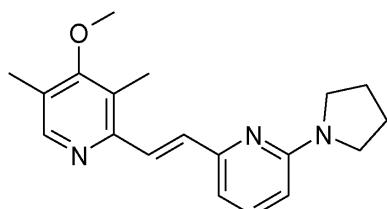
M S : M = 326.3 (M + H) +

【0109】

30

実施例3 : (E)-4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン

【化25】



40

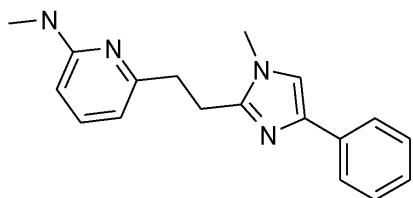
実施例2の工程2に記載の方法に従い、表題化合物を、6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドを用いて調製した。黄色の固体。

M S : M = 310.2 (M + H) +

【0110】

実施例4 : メチル-{6-[2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-ピリジン-2-イル}-アミン

【化 2 6】



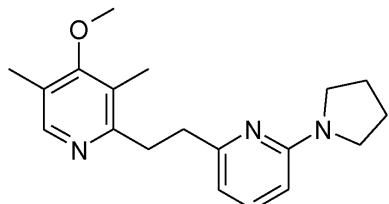
実施例 2 及び 5 に記載のものと同様の方法を用いて、表題化合物を、(6-クロロメチル-ピリジン-2-イル)-メチル-アミンを出発材料として第1工程（ウティッシュ塩の調製）、1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド（CAS 123511-51-3）を第2工程（ウティッシュ反応）に用いて調製した。オフホワイト色の固形物。

$$M_S : M = 2 \ 9 \ 3 \ (M + H) +$$

【 0 1 1 1 】

実施例 5 : 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピリジン

【化 2 7】



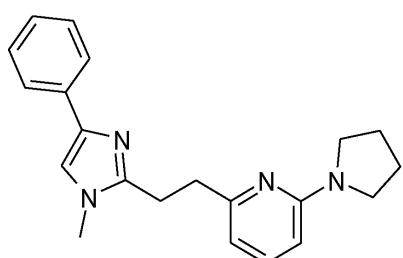
エタノール(5ml)中の(E)-4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)ピリジン(実施例3; 0.172g、556μmol)の攪拌溶液に、10%Pd/C(24mg)を加えた。反応混合物を一晩水素化した(バルーン)。触媒を濾去し、EtOHで洗浄した。濾液を蒸発させた。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH勾配を溶出液として用いたクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.07g、40%)を明黄色の粘性油状物として得た。

$$MS : M = 312 : 2(M + H) +$$

[0 1 1 2]

実施例 6 : 2 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン

【化 2 8】



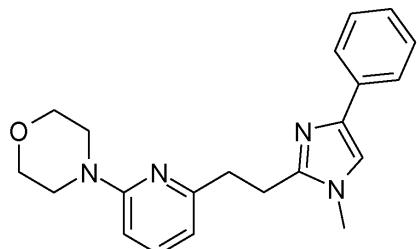
実施例 2 及び 5 に記載の方法に従い、表題化合物を、2-クロロメチル-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール (CAS 1201687-66-2) を出発材料として第 1 工程 (ウティッシュ塩の調製)、6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドを第 2 工程 (ウティッシュ反応) に用いて調製した。無色の粘性油状物。

M S : M = 333.5 (M + H) +

【0113】

実施例7：4-(6-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)ピリジン-2-イル)モルホリン

【化29】



10

実施例2及び5に記載の方法に従い、表題化合物を、2-クロロメチル-1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール(CAS1201687-66-2)を出発材料として第1工程(ウティッヒ塩の調製)、及び6-モルホリノピコリンアルデヒドを第2工程(ウティッヒ反応)に用いて調製した。無色の粘性油状物。

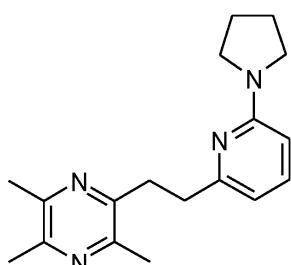
M S : M = 349.4 (M + H) +

【0114】

実施例8：2,3,5-トリメチル-6-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)ピラジン

20

【化30】



30

工程1：2-クロロメチル-3,5,6-トリメチル-ピラジン塩酸塩

ジクロロメタン(5ml)中の(3,5,6-トリメチルピラジン-2-イル)メタノール(0.3g、1.97mmol)の攪拌した冷却(0)溶液に、アルゴン雰囲気下で、CH₂C₁2ml中の塩化チオニル(469mg、286μl、3.94mmol)の溶液を滴下した。添加が完了したとき、氷浴を取り除き、室温での攪拌を2時間続けた。混合物を、濃縮して乾燥させると、粗生成物が明紅色の固体物(417mg)として残り、これを、更に精製することなく、次の工程で用いた。

M S : M = 171.1 (M + H) +

【0115】

工程2：2,3,5-トリメチル-6-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)ピラジン

40

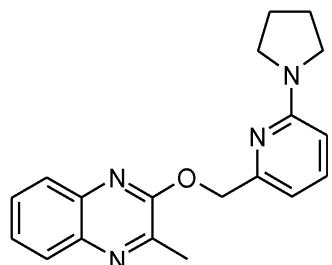
実施例2及び5に記載の方法に従い、表題化合物を、6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドを第2工程(ウティッヒ反応)で用いて調製した。無色の粘性油状物。

M S : M = 297.6 (M + H) +

【0116】

実施例9：2-メチル-3-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キノキサリン

【化31】



10

D M F (3 m l) 中の N a H (3 3 . 7 m g、 8 4 2 μ m o l) の懸濁液に、 0 、アルゴン
雰囲気下で、 (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノール (0 . 1
g、 5 6 1 μ m o l) 、及び 2 - クロロ - 3 - メチルキノキサリン (1 5 0 m g、 8 4 2 μ m o l
) を加えた。混合物を、 0 で 2 . 5 時間攪拌した。 0 で、水を反応混合物に加えた。
生成物を、 E t O A c で抽出し、水で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。
粗生成物を、 C H 2 C l 2 / M e O H 勾配を溶出液として用いたカラムクロマトグラ
フィーにより精製して、表題化合物 (0 . 1 5 g、 8 3 %) をオフホワイト色の固体物と
して得た。

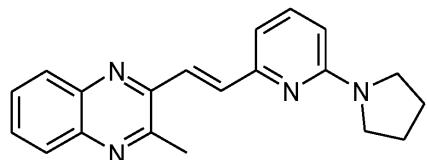
M S : M = 3 2 1 . 1 (M + H) +

【0117】

20

実施例 1 0 : 2 - メチル - 3 - [(E) - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン -
2 - イル) - ビニル] - キノキサリン

【化32】



実施例 2 に記載のものと同様の方法を用いて、表題化合物を、 2 - クロロメチル - 3 -
メチル - キノキサリン (C A S 5 5 5 9 - 5 3 - 5) を出発材料として第 1 工程 (ウィテ
イッヒ塩の調製) 、 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアルデヒドを第 2 工程 (ウィ
ティッヒ反応) に用いて調製した。

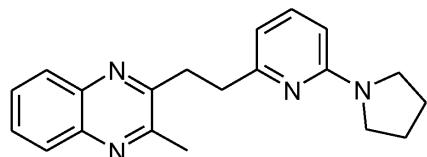
M S : M 3 1 7 . 0 (M + H) +

【0118】

30

実施例 1 1 : 2 - メチル - 3 - [2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル
) - エチル] - キノキサリン

【化33】



40

メタノール (2 0 m l) 中の 2 - メチル - 3 - [(E) - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル -
ピリジン - 2 - イル) - ビニル] - キノキサリン (4) (6 0 m g、 0 . 1 9 m m o l) の
溶液を、アルゴンで 3 0 分間バージし、ラネーニッケル (4 0 m g ; M e O H で 3 回前洗浄
した) で処理し、水素雰囲気下 (バルーン) で 1 時間、 2 5 で攪拌した。反応混合物を
、セライトベッドに通して濾過し、メタノール (3 0 m l) で洗浄した。濾液を、減圧下で
濃縮した。粗生成物を、シリカカラムにより、ヘキサン中の 3 0 % の酢酸エチルで溶出し

50

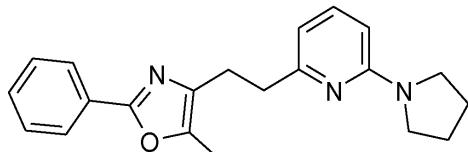
て精製して、表題化合物を、淡黄色の固体物（26.0mg、43%）として得た。LC-MS : M = 319 (M + H)。

MS : M = 319.4 (M + H) +

【0119】

実施例12：2-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-6-ピロリジン-1-イル-ピリジン

【化34】



10

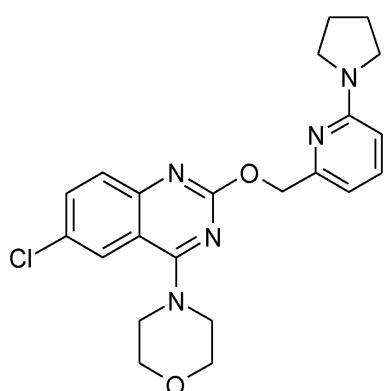
実施例2及び11に記載のものと類似の方法を用いて、表題化合物を、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾール（103788-61-0）を出発材料として第1工程（ウィティッヒ塩の調製）、及び6-(ピロリジン-1-イル)-ピコリンアルデヒドを第2工程（ウィティッヒ反応）に用いて調製した。

MS : M = 333.8 (M + H) +

【0120】

実施例13：4-(6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)モルホリン

【化35】



30

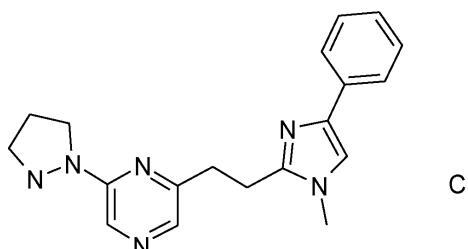
実施例9に記載の方法に従い、表題化合物を、4-(2,6-ジクロロキナゾリン-4-イル)モルホリン（CAS 39216-94-9）から調製した。白色の固体物。

MS : M = 426.1 (M + H) +

【0121】

実施例14：2-(2-(1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-6-(ピラゾリジン-1-イル)ピラジン塩酸塩

【化36】



40

50

工程 1 : 2 - プロモ - 6 - (プロモメチル) ピラジン

四塩化炭素 (3 0 ml) 中の 2 - プロモ - 6 - メチルピラジン (3 g、 17 . 3 mmol) の溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、 N - プロモスクシンイミド (3 . 39 g、 19 . 1 mmol) 、及びベンゾイルペルオキシド (420 mg、 1 . 73 mmol) を加えた。混合物を、40時間攪拌し、75 Wランプを反応混合物に照らした。次に、混合物を濾過し、 CCl₄ で洗浄し、蒸発させた。残渣を、 EtOAc 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、塩水で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、 CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1 . 42 g、 33 %) をオフホワイト色の固体物として得た。

【 0122】

工程 2 : (E) - 2 - プロモ - 6 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ビニル) ピラジン

実施例 2 に記載の方法に従い、表題化合物を、 2 - プロモ - 6 - (プロモメチル) ピラジンを出発材料として第 1 工程 (ウィティッヒ塩の調製) において、 1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルブ - アルデヒド (CAS 123511 - 51 - 3) を第 2 工程 (ウィティッヒ反応) で用いて調製した。黄色の固体物。

MS : M = 341 . 1 (M + H) +

【 0123】

工程 3 : (E) - tert - ブチル 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ビニル) ピラジン - 2 - イル) ピラゾリジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチルピラゾリジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、 348 μmol) 、 (E) - 2 - プロモ - 6 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ビニル) ピラジン (166 mg、 488 μmol) 、水 (13 . 2 mg、 13 . 2 μl、 732 μmol) 、及び炭酸カリウム (86 . 7 mg、 627 μmol) の混合物を、一緒に、室温でキシレン (5 ml) 中で混合した。真空を適用した脱気、続くアルゴン充填により、脱気を 3 回繰り返した。酢酸パラジウム (II) (3 . 13 mg、 13 . 9 μmol) を加え、次に、真空 / アルゴン充填方法を繰り返した。キサントホス (10 . 1 mg、 17 . 4 μmol) を加え、続いて再度、真空 / アルゴン充填方法を行った。混合物を、 140 まで一晩加熱し、次に、室温まで冷却し、 CH₂Cl₂ で希釈し、5 分間室温で攪拌した。固体物を濾去し、 CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、 CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (44 mg、純度 80 %、 23 %) を橙色の固体物として得た。

MS : M = 433 . 1 (M + H) +

【 0124】

工程 4 : tert - ブチル 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル) ピラジン - 2 - イル) - ピラゾリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 5 に記載の方法に従い、表題化合物をオフホワイト色の固体物として得た。

MS : M = 435 . 1 (M + H) +

【 0125】

工程 5 : 2 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル) - 6 - (ピラゾリジン - 1 - イル) ピラジン塩酸塩

メタノール (1 ml) 中の tert - ブチル 2 - (6 - (2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) エチル) ピラジン - 2 - イル) ピラゾリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 021 g、 48 . 3 μmol) の溶液に、 0 、アルゴン雰囲気下で、ジオキサン中 4 M の HCl (242 μl、 967 μmol) を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、次に、蒸発させて乾燥させ、表題化合物 (19 mg、 95 %) をオフホワイト色の固体物として得た。

MS : M = 335 . 1 (M + H) +

10

20

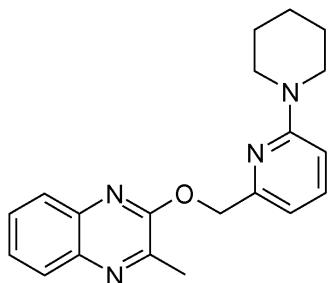
30

40

50

【0126】

実施例15：2 - メチル - 3 - ((6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) キノキサリン
【化37】



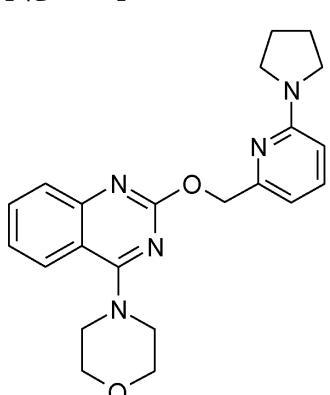
10

実施例9に記載の方法に従い、表題化合物を、2 - クロロ - 3 - メチルキノキサリン、及び(6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノールから得た。オフホワイト色の固体物。

M S : M = 335 . 0 (M + H) +

【0127】

実施例16：4 - (2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) モルホリン
【化38】



20

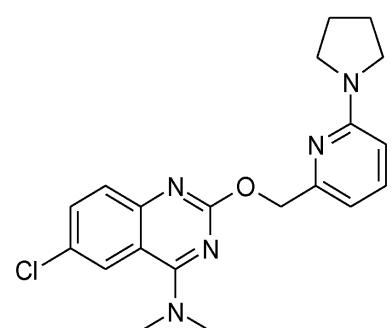
30

実施例9に記載の方法に従い、表題化合物を、(6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノール、及び4 - (2 - クロロキナゾリン - 4 - イル) - モルホリンから得た。無色の非晶質固体物。

M S : M = 392 . 2 (M + H) +

【0128】

実施例17：6 - クロロ - N , N - デミチル - 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) - キナゾリン - 4 - アミン
【化39】



40

50

工程 1 : (2 , 6 - ジクロロ - キナゾリン - 4 - イル) - ジメチル - アミン

CHCl_3 (15 mL) 中の 2 , 4 , 6 - トリクロロキナゾリン (497 mg, 2.08 mmol) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (177.3 mg, 2.17 mmol) 、続いてトリエチルアミン (436 mg, 0.6 mL, 4.31 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチングした。有機相と水相を分離させた。有機層を、水で、次に塩水で十分に洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過した。粗生成物 (512 mg、定量的) を、更に精製することなく、次の工程で用いた。

MS : M (M + H) = 242.1

【 0129 】

工程 2 : 6 - クロロ - N , N - デミチル - 2 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - アミン

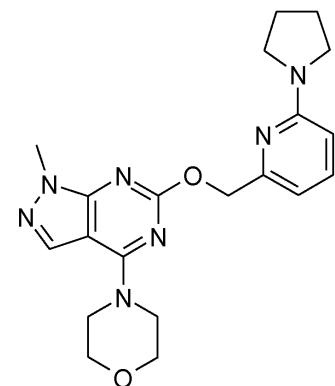
実施例 9 に記載の方法に従い、表題化合物を、(2 , 6 - ジクロロ - キナゾリン - 4 - イル) - デミチル - アミン、及び (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノールから得た。黄色の固体物。

MS : M = 384.0 (M + H) +

【 0130 】

実施例 18 : 4 - (1 - メチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1H - ピラゾロ - [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) モルホリン

【 化 40 】



実施例 9 に記載の方法に従い、表題化合物を、(6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノール、及び 4 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ - [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) モルホリンから得た。白色の固体物。

MS : M = 396.1 (M + H) +

【 0131 】

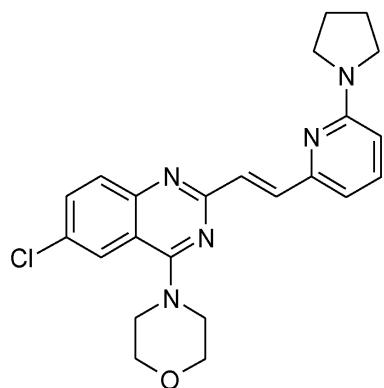
実施例 19 : (E) - 4 - (6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) キナゾリン - 4 - イル) モルホリン

10

20

30

【化41】



10

工程1：4,6-ジクロロ-2-(クロロメチル)キナゾリン

無水HClガスの弱流を、ジオキサン(150ml)中の2-アミノ-5-クロロベンゾニトリル(4.416g、28.9mmol)及び2-クロロアセトニトリル(5.09g、4.28ml、67.4mmol)の冷却(0~5℃)溶液に、7時間バブリングした(注記：数分後、混合物は黄色に変わり、固体物が沈殿し始めた；約1時間後に、黄色の色味は消失し、沈殿物が明褐色に変わり；約5時間後に、混合物は透明の橙色溶液に変わった)。7時間後、バブリングを停止し、混合物を、室温で一晩攪拌し、次に、アルゴンでバージし、濃縮した。粗生成物を、H₂O/EtOAc中にとった。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有分画を濃縮した。残渣を、シクロヘキサン(25ml)中にとり、2時間粉碎した。生成物を、濾過により集め、シクロヘキサンで洗浄し、乾燥させて、オフホワイト色の結晶固体(5.32g、74%)を得た。

MS : M = 246.0 (M)

【0132】

工程2：4-(6-クロロ-2-(クロロメチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

THF中の4,6-ジクロロ-2-(クロロメチル)キナゾリン(500mg、2.0mmol)及びモルホリン(176mg、176μl、2.0mmol)の攪拌混合物に、室温、アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン(245mg、336μl、2.4mmol)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、EtOAc及び10% Na₂CO₃で希釈した。層を分離させ、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機物を、H₂O及び塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗生成物が明褐色のシロップとして残った。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(390mg、65%)をオフホワイト色の固体として得た。

MS : M = 298.0 (M + H) +

【0133】

工程3：(E)-4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

実施例2に記載の方法に従い、表題化合物を、6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドを第2工程(ウイティッヒ反応)で用いて得た。黄色の固体物。

MS : M = 421.9 (M + H) +

【0134】

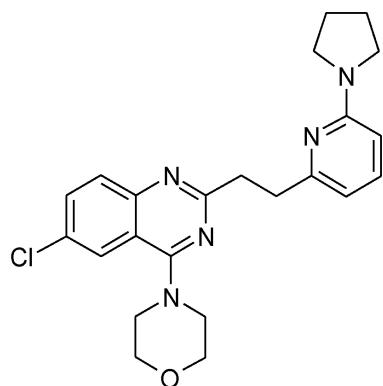
実施例20：4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

20

30

40

【化42】



10

実施例11に記載の方法に従い、表題化合物を、(E)-4-(6-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4-イル)モルホリンから得た。明褐色の粘性油状物。

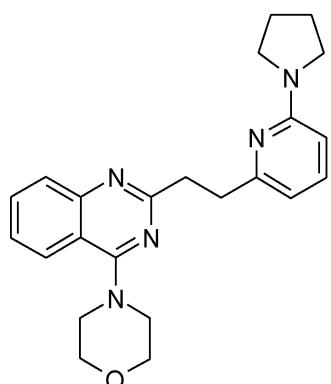
M S : M = 424.0 (M + H) +

【0135】

実施例21：4-(2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4-イル)モルホリン

20

【化43】



30

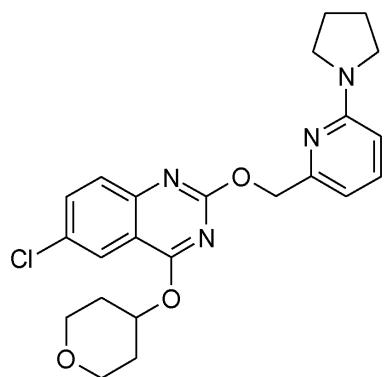
表題化合物を、実施例20に記載の反応から副生成物として得た。明褐色の粘性油状物。

M S : M = 390.0 (M + H) +

【0136】

実施例22：6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン

【化44】



10

工程1：2,6-ジクロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン

水素化ナトリウム60%鉱油中懸濁液(86.5mg、2.16mmol)のDMF(10ml)中攪拌懸濁液に、0、アルゴン雰囲気下で、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(214mg、0.20ml、2.1mmol)を加えた。5分間攪拌後、2,4,6-トリクロロキナゾリン(501.1mg、2.15mmol)を一度に加え、0で10分間攪拌を続けた。氷浴を取り除き、室温で5時間攪拌を続けた。反応混合物を、AcOEtで希釈し、水で洗浄した。水相を、AcOEtで逆抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(481mg、75%)を明黄色の固体として得た。

【0137】

工程2：6-クロロ-2-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン

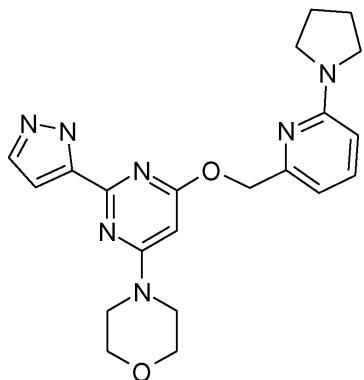
実施例9に記載の方法に従い、表題化合物を、2,6-ジクロロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリンを(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールと反応させることにより得た。明黄色の固体。

MS : M = 440.9 (M + H) +

【0138】

実施例23：4-[2-(2H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-(ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-4-イル)]-モルホリン

【化45】



40

工程1：4-(2-クロロ-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-モルホリン

実施例17に記載の方法に従い、表題化合物を、2,4,6-トリクロロピリミジン及

50

びモルホリンを第1工程で反応させ、(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールを第2工程で用いることにより得た。

M S : M = 376 . 1 (M + H) +

【0139】

工程2: 4-[2-(2H-ピラゾール-3-イル)-6-(6-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イルメトキシ]-ピリミジン-4-イル] - モルホリン

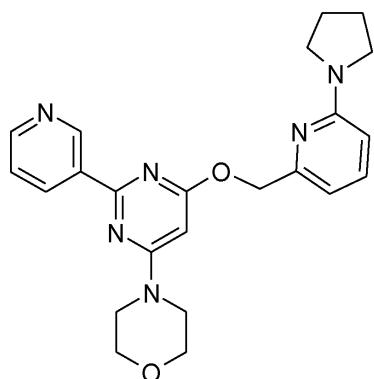
1,2-ジメトキシエタン(8ml)中の4-(2-クロロ-6-((1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)モルホリン(0.09g、233μmol)に、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(155mg、7.98μmol)、2Mナトリウムカルボネート(233μl、467μmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8.09mg、7.00μmol)を加えた。混合物を一晩還流した。室温まで冷却後、混合物を蒸発させた。残渣をAcOEtで希釈し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有分画を、合わせ、濃縮した。残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、濾過し乾燥させて、表題化合物(29mg、13%)を白色の固体として得た。
10

M S : M = 408 . 4 (M + H) +

【0140】

実施例24: 4-(2-(ピリジン-3-イル)-6-(6-(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)メトキシ)-ピリミジン-4-イル)モルホリン
20

【化46】



30

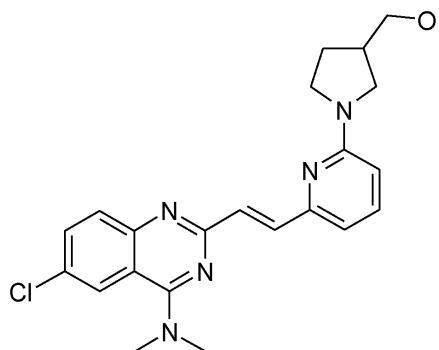
実施例23、工程2に記載の方法に従い、表題化合物を、4-(2-クロロ-6-((1-メチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)モルホリン、及び3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンから得た。白色の固体物。

M S : M = 419 . 1 (M + H) +

【0141】

実施例25: (E)-(1-(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール
40

【化 4 7】



10

工程 1 : (E) - 2 - (2 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) ピニル) - 6 - クロロ - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン

実施例19（工程2及び3）に記載の方法に従い、4,6-ジクロロ-2-（クロロメチル）キナゾリンを、ジメチルアミン塩酸塩と第1工程で反応させ、次に、6-ブロモ-2-ピリジンカルバルデヒドを第3工程（ウィティッヒ反応）で用いて、表題化合物に変換した。明黄色の固体。

$$M_S : M = 3 \ 9 \ 1 . \ 0 \ (M + H) +$$

[0 1 4 2]

20

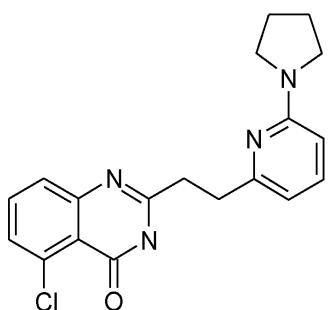
工程2：(E)-[1-[(6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]メタノールキシレン(3mL)中の(E)-2-[2-(6-プロモピリジン-2-イル)ビニル]-6-クロロ-N,N-ジメチルキナゾリン-4-アミン(0.2g、513μmol)、ピロリジン-3-イルメタノール(51.9mg、513μmol)、炭酸カリウム(128mg、924μmol)、及び水(19.4mg、19.4μl、1.08mmol)の混合物を真空中に置き、次に、アルゴンで3回フラッシュした。酢酸パラジウム(II)(4.61mg、20.5μmol)を加え、再度、反応混合物を真空中に置き、続いてアルゴンフラッシュした。キサントホス(14.8mg、25.7μmol)を加え、続いて真空中に置き、アルゴンフラッシュした。混合物を140まで加熱し、この温度で一晩攪拌を続けた。混合物を室温まで冷却し、CH₂Cl₂で希釈し、5分間室温で攪拌した。固体物を濾去し、CH₂Cl₂で洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(35mg、17%)を黄色の固体物として得た。

M S : M = 4 1 0 . 2 (M + H) +

〔 0 1 4 3 〕

実施例26：5-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4(3H)-オン

【化 4 8】



40

工程 1 : 5 - クロロ - 2 - (クロロメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

50

メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液（5.4M、540μl、2.91mmol）に、MeOH（10ml）及び2-クロロアセトニトリル（1.01g、848μl、13.4mmol）を、室温、アルゴン雰囲気下で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。次に、メタノール（50.0ml）中の2-アミノ-6-クロロ安息香酸（2g、11.7mmol）の溶液を、室温で滴下した。透明の褐色の溶液を、室温で2時間攪拌した。約90分後、固体物が沈殿し始めた。フラスコを、予め80まで加熱した油浴に入れ、混合物を80で2時間攪拌した（数分後に透明の明褐色の溶液となつた）。混合物を、室温まで冷却すると、固体物が沈殿し始めた。懸濁液を、室温で一晩攪拌した。固体物を濾過により集め、MeOH（15ml）、H₂O（15ml）で洗浄し、乾燥させて、第1のクロップの表題化合物（840mg）を得た。灰色の粉末。

10

【0144】

濾液を濃縮すると、褐色の粘性固体が残った。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中で粉碎し、濾過し、乾燥させて、第2のクロップの表題化合物（800mg）を得た。オフホワイト色の固体物。総収量：1.64g（62%）。

MS : M = 228.9 (M + H) +

【0145】

工程2：(E)-5-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4(3H)-オン

20

実施例2に記載の方法に従い、5-クロロ-2-(クロロメチル)-キナゾリン-4(3H)-オンを表題化合物に、6-(ピロリジン-1-イル)-ピコリンアルデヒドを第2工程（ウィティッヒ反応）で用いて変換した。黄色の固体物。

MS : M = 353.3 (M + H) +

【0146】

工程3：5-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)キナゾリン-4(3H)-オン

実施例11に記載の方法に従い、(E)-5-クロロ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)ビニル)キナゾリン-4(3H)-オンを、表題化合物に変換した。黄色の固体物。

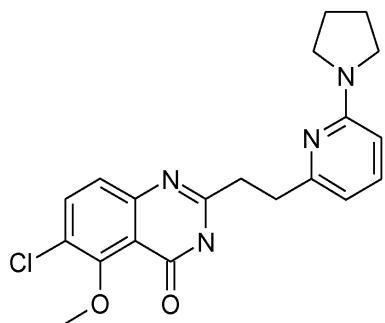
30

MS : M = 355.1 (M + H) +

【0147】

実施例27：6-クロロ-5-メトキシ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-キナゾリン-4(3H)-オン

【化49】



40

工程1：6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メトキシキナゾリン-4-アミン

無水HClの弱流を、ジオキサン（100ml）中の6-アミノ-3-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル（3g、16.4mmol、3-クロロ-2-メトキシ-6-ニトロ-ベンゾニトリル（CAS 89892-61-5）から、Pd/C及びHClの存在下、THF中での水素化により調製した）、及び2-クロロアセトニトリル（2.89g、2.4

50

3 ml、38.3 mmol) の冷却(0 ~ 5) 溶液に、7時間バブリングした。数分後、混合物は橙色に変わり、固体物が沈殿し始めた。5時間後、混合物は、透明の橙色の溶液に変わった。7時間後、バブリングを停止し、混合物を、室温で更に16時間攪拌し、アルゴンでページし、次に、濃縮した。橙色の油状物を、H₂O中にとった。沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、4,6-ジクロロ-2-(クロロメチル)-5-メトキシキナゾリン(0.82 g、16%)を副生成物として得た。オフホワイト色の固体物。

M S : M = 278.8 (M + H) +

【0148】

水性の濾液相を、4 N NaOHで塩基性にした。得られた沈殿物を、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(3.5 g、83%)を、明灰色の固体物として得た。

M S : M = 259.9 (M + H) +

【0149】

工程2：6-クロロ-2-クロロメチル-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン
6 N HCl(50 ml)中の6-クロロ-2-(クロロメチル)-5-メトキシキナゾリン-4-アミン(2.07 g、8.02 mmol)の懸濁液を、95まで加熱した。直ぐに、混合物は、透明の褐色/橙色の溶液に変わり、この温度での攪拌を、一晩続けた。固体物を沈殿させた。混合物を、室温まで冷却し、固体物を濾過により集め、H₂O、及びシクロヘキサンで洗浄し、乾燥させた。粗生成物(1.4 g、あまり純品ではない)を、更に精製することなく、次の反応工程で用いた。

M S : M = 258.9 (M + H) +

【0150】

工程3：6-クロロ-5-メトキシ-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-キナゾリン-4(3H)-オン

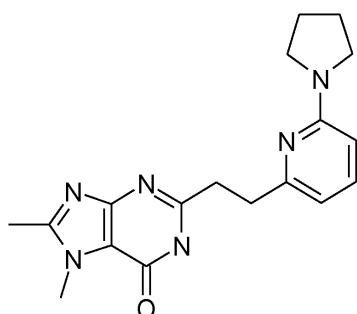
実施例2及び11に記載の方法と同様に、6-クロロ-2-クロロメチル-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オンを、表題化合物に変換した。オフホワイト色の固体物。

M S : M = 385.1 (M + H) +

【0151】

実施例28：7,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-1H-プリン-6(7H)-オン

【化50】



工程1：2-(クロロメチル)-7,8-ジメチル-7H-プリン-6-アミン

実施例27、工程1に記載の方法と類似の方法を用いて、表題化合物を、5-アミノ-2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-カルボニトリル(CAS 58192-81-7)から得た。

M S : M = 211.9 (M + H) +

【0152】

工程2：2-(クロロメチル)-7,8-ジメチル-1H-プリン-6(7H)-オン

酢酸(45.0 ml)中の2-(クロロメチル)-7,8-ジメチル-7H-プリン-6-アミン(1.5 g、7.09 mmol)の攪拌溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、H₂O中の0.73 M 亜硝酸ナトリウム(34.0 ml、24.8 mmol)を30分間滴下した。

10

20

30

40

50

添加が完了したとき、混合物を 65 ℃まで加熱し、この温度での攪拌を一晩続けた。混合物を、室温まで冷却し、濃縮すると、粗生成物が明黄色の固体物として残った。これを、pH ~ 6 に達するまで、10% KHCO₃ で注意深く処理した。固体物を、濾過により集め、H₂O で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (717 mg) をオフホワイト色の固体物として得た。濾液を、濃縮して固体物を得た。これを、H₂O 中にとり、CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 で抽出した。水相を、CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1 で逆抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、少量の明黄色の固体物が残り、これを既に集めた固体物と合わせた。これを、MeOH 5 ml 中で粉碎した。生成物を、濾過により集め、いくらかの MeOH で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (685 mg、46%) を明黄色の固体物として得た。

10

MS : M = 212.9 (M + H) +

【0153】

工程 3 : 7,8 -ジメチル -2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル) -1H-ブリン-6(7H)-オン

実施例 2 及び 5 に記載の方法に従い、表題化合物を、6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドを第 2 工程（ウィティッヒ反応）で用いて調製した。白色の固体物。

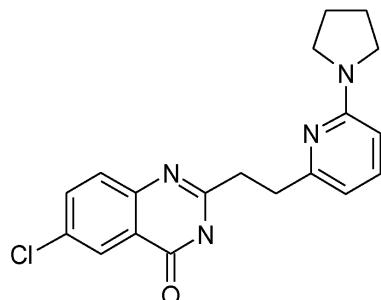
MS : M = 339.4 (M + H) +

【0154】

実施例 29 : 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン

20

【化 51】



30

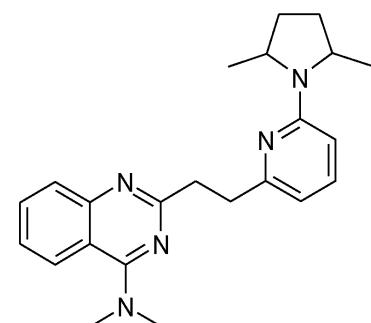
実施例 26 に記載の方法に従い、表題化合物を、2 - アミノ - 5 - クロロ安息香酸から、6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアルデヒドをウィティッヒ反応で用いて得た。オフホワイト色の固体物。

MS : M = 355.1 (M + H) +

【0155】

実施例 30 : 2 - (2 - (6 - (2,5 -ジメチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - N,N -ジメチルキナゾリン - 4 - アミン

【化 52】



40

工程 1 : (E) - 6 - クロロ - 2 - (2 - (6 - (2,5 -ジメチルピロリジン - 1 - イ

50

ル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン

実施例 25 の工程 2 に記載の方法に従い、表題化合物を、(E) - 2 - (2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - クロロ - N , N - ジメチル - キナゾリン - 4 - アミンを 2 , 5 - ジメチルピロリジンと反応させることにより得た。黄色の固体物。

MS : M = 408 . 3 (M + H) +

【0156】

工程 2 : 2 - (2 - (6 - (2 , 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン

表題化合物を、実施例 11 に記載の方法に従い、得た。明黄色のゴム状物。

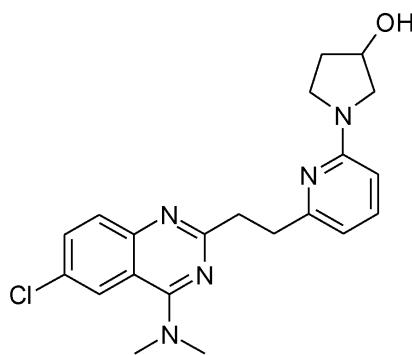
MS : M = 376 . 1 (M + H) +

10

【0157】

実施例 31 : 1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - オール

【化53】



20

表題化合物を、実施例 30 に記載の方法に従い、3 - ヒドロキシ - ピロリジンを第 1 工程で用いて得た。黄色の固体物。

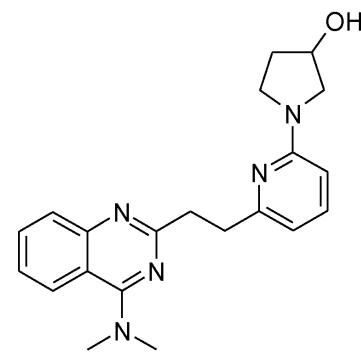
MS : M = 398 . 0 (M + H) +

【0158】

実施例 32 : 1 - (6 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - オール

30

【化54】



40

表題化合物を、1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) - ピロリジン - 3 - オールの調製（実施例 31）の最終工程の副生成物として得た。黄色のゴム状物。

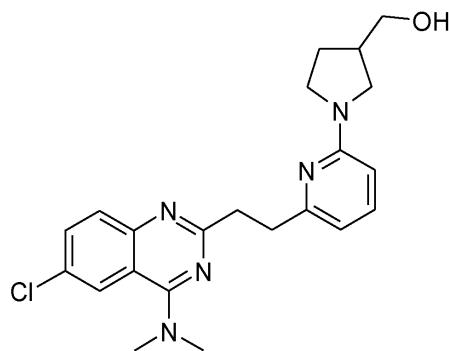
MS : M = 364 . 3 (M + H) +

【0159】

実施例 33 : (1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール

50

【化 5 5】



10

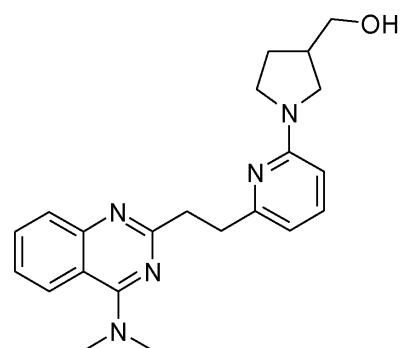
表題化合物を、実施例 3 0 に記載の方法に従い、3 - ヒドロキシメチル - ピロリジンを第 1 工程で、10% Pd / C を水素化触媒として第 2 工程で用いて得た。黄色のゴム状物。

M S : M = 412.1 (M + H) +

【0160】

実施例 3 4 : (1 - (6 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル)エチル)ピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル)メタノール

【化 5 6】



20

30

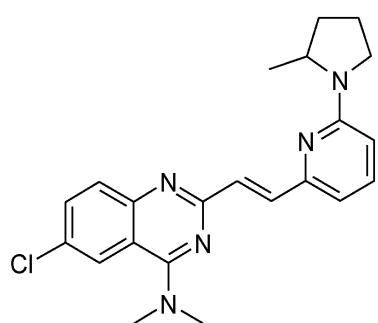
表題化合物を、(1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル)エチル)ピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル)メタノールの調製(実施例 3 3)の最終工程で副生成物として得た。黄色のゴム状物。

M S : M = 378.1 (M + H) +

【0161】

実施例 3 5 : (E) - 6 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ビニル)キナゾリン - 4 - アミン

【化 5 7】



40

表題化合物を、実施例 2 5 の工程 2 に記載の方法に従い、2 - メチルピロリジンと(E

50

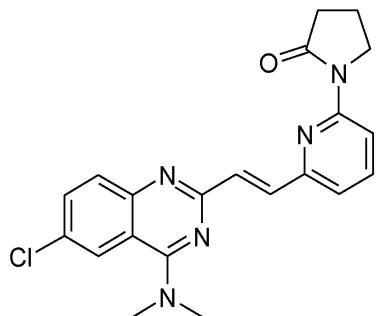
) - 2 - (2 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - クロロ - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミンを反応させて、得た。黄色の固体物。

M S : M = 394 . 1 (M + H) +

【0162】

実施例 36 : (E) - 1 - (6 - (2 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) ビニル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン

【化58】



10

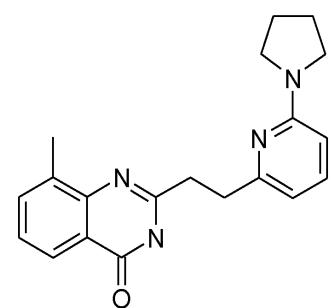
表題化合物を、実施例 25 の工程 2 に記載の方法に従い、ピロリジン - 2 - オンと (E) - 2 - (2 - (6 - プロモピリジン - 2 - イル) ビニル) - 6 - クロロ - N , N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミンを反応させて、調製した。

M S : M = 394 . 4 (M + H) +

【0163】

実施例 37 : 8 - メチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン

【化59】



20

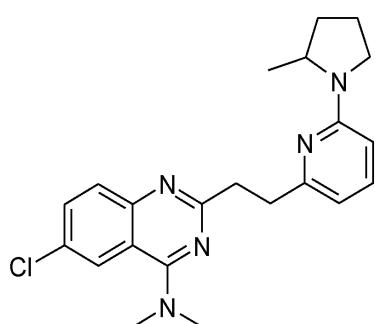
実施例 26 に記載の方法に従い、表題化合物を、2 - アミノ - 3 - メチル安息香酸から出発して調製した。オフホワイト色の固体物。

M S : M = 335 . 3 (M + H) +

【0164】

実施例 38 : 6 - クロロ - N , N - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) キナゾリン - 4 - アミン

【化60】



30

40

50

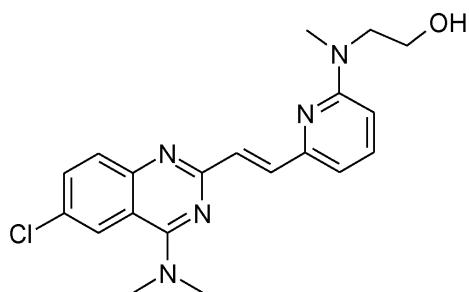
実施例 5 に記載の方法に従い、表題化合物を、(E)-6-クロロ-N,N-ジメチル-2-(2-(6-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-キナゾリン-4-アミン(実施例 35)から得た。黄色のゴム状物。

M S : M = 396.0 (M + H) +

【0165】

実施例 39：(E)-2-((6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタノール

【化61】



10

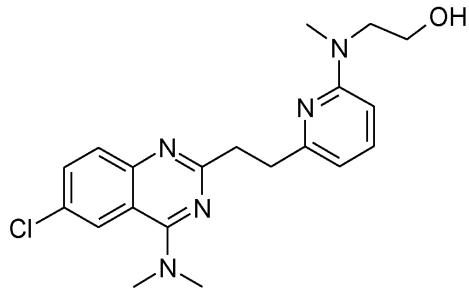
D M F (3 ml) 中の (0.1 g, 257 μmol) の溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、2-(メチルアミノ)エタノール (19.3 mg, 20.5 μl, 257 μmol)、及びN-エチルジイソ-プロピルアミン (182 mg, 240 μl, 1.41 mmol) を加えた。混合物を、120 で 17 時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を A c O E t に溶解し、水で 3 回洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘプタン / E t O A c 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (25 mg, 25 %) を黄色の固体として得た。

M S : M = 384.1 (M + H) +

【0166】

実施例 40：2-((6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)エチル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタノール

【化62】



20

表題化合物を、(E)-2-((6-(2-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-キナゾリン-2-イル)ビニル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エタノールから、実施例 5 に記載の方法に従い得た。黄色のゴム状物。

M S : M = 386.0 (M + H) +

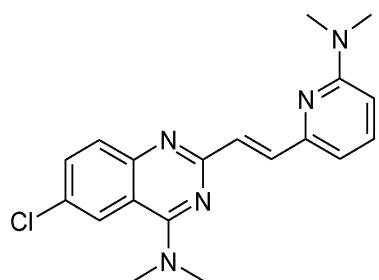
【0167】

実施例 41：(E)-6-クロロ-2-(2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビニル)-N,N-ジメチルキナゾリン-4-アミン

30

40

【化63】



10

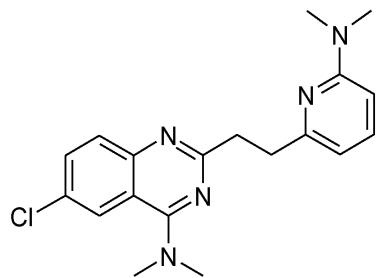
表題化合物を、実施例39に記載の方法に従い、(E)-2-(2-(6-ブロモピリジン-2-イル)ビニル)-6-クロロ-N,N-ジメチル-キナゾリン-4-アミンを、ジメチルアミン塩酸塩と反応させて得た。黄色の固体物。

M S : M = 354.1 (M + H) +

【0168】

実施例42：6-クロロ-2-(2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)エチル)-N,N-ジメチル-キナゾリン-4-アミン

【化64】



20

表題化合物を、(E)-6-クロロ-2-(2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビニル)-N,N-ジメチルキナゾリン-4-アミンから、実施例5に記載の方法に従い得た。明黄色の固体物。

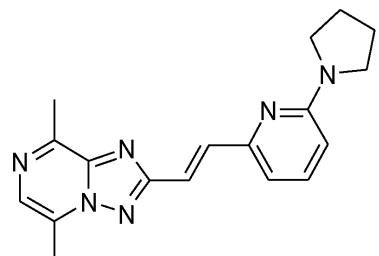
30

M S : M = 356.3 (M + H) +

【0169】

実施例43：(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

【化65】



40

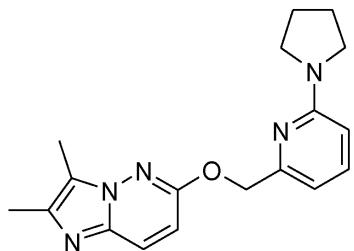
実施例2の工程2に記載の方法に従い、表題化合物を、((5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)トリフェニルホスホニウムクロライド(CAS 1201689-16-8)、及び6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドから得た。黄色の固体物。

M S : M = 321.0 (M + H) +

【0170】

50

実施例 4 4 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
【化 6 6】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

E t O H (1 0 m l) 中の 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (5 0 0 mg、 3 . 8 6 mmol) 、及び 3 - ブロモブタン - 2 - オン (7 5 8 mg、 5 . 0 2 mmol) の混合物 (透明の明褐色の溶液) を、アルゴン雰囲気下で、加熱還流し、一晩攪拌を続けた。混合物を濃縮し、残渣を 1 0 % K H C O 3 2 0 m l 中にとった。沈殿した固体物を、濾過により集め、 H 2 O で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (3 9 2 mg、 5 6 %) をオフホワイト色の固体物として得た。

M S : M = 1 8 2 . 1 (M + H) +

20

【 0 1 7 1 】

工程 2 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メトキシ) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

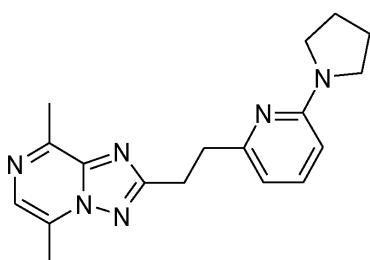
実施例 9 に記載の方法に従い、表題化合物をオフホワイト色の固体物として得た。

M S : M = 3 2 4 . 4 (M + H) +

【 0 1 7 2 】

実施例 4 5 : 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [1 , 5 - a] ピラジン

【化 6 7】



30

表題化合物を、 (E) - 5 , 8 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジンから、実施例 5 に記載の方法に従い得た。黄色の固体物。

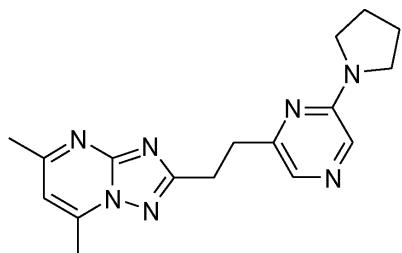
40

M S : M = 3 2 3 . 1 (M + H) +

【 0 1 7 3 】

実施例 4 6 : 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [1 , 5 - a] ピリミジン

【化68】



10

工程1：2 - ブロモ - 6 - (ブロモメチル) ピラジン

四塩化炭素 (30ml) 中の 2 - ブロモ - 6 - メチルピラジン (3g、17.3mmol) の溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、N - ブロモスクシンイミド (3.39g、19.1mmol)、及びベンゾイルペルオキシド (420mg、1.73mmol) を加えた。75Wのランプで橙色の反応混合物上を照らしながら、混合物を24時間攪拌した。混合物を、濾過し、 CCl_4 で洗浄し、濃縮した。残渣を、EtOAc に溶解し、飽和水性 NaHCO_3 、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘプタン / EtOAc 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.88g、43%) を褐色の固体として得た。

【0174】

20

工程2：2 - [(E) - 2 - (6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - ビニル] - 5 , 7 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

実施例2に記載の方法に従い、表題化合物を、5,7 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (CAS 55293 - 96 - 4) を第2工程 (ウティティッヒ反応) で用いて得た。ピンク色がかった固体。

MS : M = 333.1 (M + H) +

【0175】

工程3：5 , 7 - ジメチル - 2 - [(E) - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピラジン - 2 - イル) - ビニル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

30

実施例2.5、工程2に記載の方法に従い、表題化合物を、2 - [(E) - 2 - (6 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - ビニル] - 5 , 7 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン、及びピロリジンから得た。黄色の固体。

MS : M = 322.0 (M + H) +

【0176】

工程4：5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) エチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [1 , 5 - a] ピリミジン

表題化合物を、実施例5に記載の方法に従い、得た。明黄色の固体。

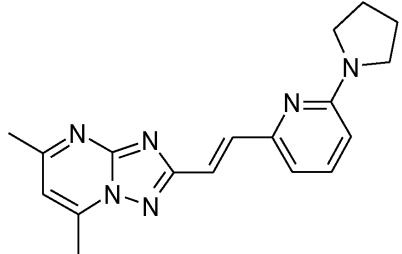
MS : M = 324.4 (M + H) +

【0177】

実施例4.7：(E) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル) ビニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

40

【化69】



50

工程 1 : 2 - (プロモメチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン

ジクロロメタン (10 ml) 中の (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノール (0.310 g, 1.74 mmol) の溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、ペルブロモメタン (1.15 g, 3.48 mmol) 、及びトリフェニルホスフィン (502 mg, 1.91 mmol) を加えた。混合物を、0 度で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗生成物を、 CH_2Cl_2 を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (210 mg、純度 90%、45%) を固体として得た。

MS : M = 243.1 (M + H) +

【 0178 】

10

工程 2 : (E) - 5 , 7 - ジメチル - 2 - [2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

実施例 2 に記載の方法に従い、表題化合物を、5 , 7 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (CAS 55293 - 96 - 4) と 2 - (プロモメチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジンを反応させて得た。黄色の固体。

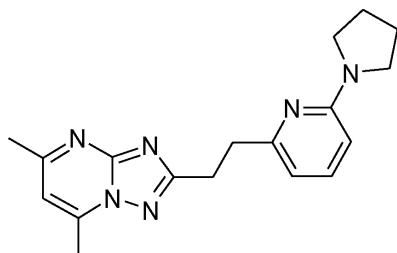
MS : M = 321.0 (M + H) +

【 0179 】

実施例 48 : 5 , 7 - ジメチル - 2 - [2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

20

【 化 70 】



30

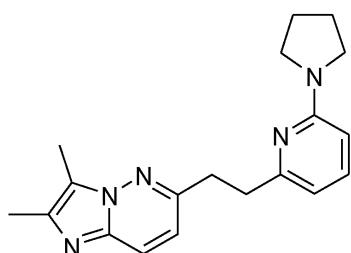
表題化合物を、実施例 5 に記載の方法に従い得た。黄色の固体。

MS : M = 323.0 (M + H) +

【 0180 】

実施例 49 : 2 , 3 - ジメチル - 6 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【 化 71 】



40

工程 1 : 6 - ヨードピリダジン - 3 - アミン

水中の 57% のヨウ化水素酸 (102 g, 59.9 ml, 454 mmol) 中の 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (7.35 g, 56.7 mmol) の懸濁液を、100 度まで、アルゴン雰囲気下で加熱し、この温度で攪拌を一晩続けた。暗赤褐色の懸濁液を、室温まで冷却し、EtOAc (5 ml) を加えた。懸濁液を、5 分間激しく攪拌した。次に、固体物を、

50

濾過により集め、 EtOAc で洗浄し、乾燥させた。明黄色の集めた結晶を、 MeOH (120ml)中にとり、水酸化ナトリウム(2.5g、62.4mmol)を、懸濁液に加え加熱還流し、5分間攪拌した(ほぼ透明の黄色の溶液に変わった)。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を、 H_2O 45ml中で粉碎した。懸濁液を、室温で15分間攪拌した。生成物を、濾過により集め、 H_2O で洗浄し乾燥させ、表題化合物(10.9g、87%)をオフホワイト色の固体として得た。

$\text{MS : M} = 222.1 (\text{M} + \text{H})^+$

【0181】

工程2：6-ヨード-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

エタノール (35.0ml)中の6-ヨードピリダジン-3-アミン(1.8g、8.14mmol)及び3-ブロモブタン-2-オン(1.65g、10.6mmol)の混合物を、アルゴン雰囲気下で、85まで一晩加熱した。混合物を、室温まで冷却し、濃縮すると、褐色の泡沫が残った。これを、10%水性 Na_2CO_3 (15ml)中に注意深くとった。次に、 EtOH (15ml)を加えた。得られた懸濁液を、室温で2時間攪拌した。固体を、濾過により集め、 H_2O 及びシクロヘキサンで洗浄し、乾燥させて、予測生成物である表題化合物(823mg、37%)を明褐色の粉末として得た。

$\text{MS : M} = 274.0 (\text{M} + \text{H})^+$

【0182】

工程3：2-(ピロリジン-1-イル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン

DMF (25ml)中の2-ブロモ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン(2g、8.81mmol)とエチニルトリメチルシラン(1.08g、1.54ml、11.0mmol)の攪拌溶液に、室温で、アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン(1.78g、2.44ml、17.6mmol)、ヨウ化銅(I)(83.9mg、440μmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(309mg、440μmol)を加えた。混合物を真空に置き、アルゴンで再充填した後、80まで一晩加熱した。混合物を、室温まで冷却し、 EtOAc (50ml)で希釈し、 H_2O (25ml)で洗浄した。水相を、 EtOAc (50ml)で逆抽出した。合わせた有機物を、 H_2O (50ml)、及び塩水(50ml)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタン/ EtOAc 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(1.56g、純度95%、69%)を褐色のゴム状物として得た。

$\text{MS : M} = 245.4 (\text{M} + \text{H})^+$

【0183】

工程4：2-エチニル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

THF (30ml)中の2-(ピロリジン-1-イル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)-ピリジン(1.55g、6.34mmol)の攪拌冷却(0)溶液に、アルゴン雰囲気下で、 THF 中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液(6.34ml、6.34mmol)を滴下した。添加が完了したとき、氷浴を取り除き、室温で1時間攪拌を続けた。粗生成物を、n-ヘプタン/ EtOAc 勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(910mg、83%)を褐色の固体として得た。

$\text{MS : M} = 173.1 (\text{M} + \text{H})^+$

【0184】

工程5：2,3-ジメチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

DMF (5ml)中の6-ヨード-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(200mg、732μmol)、及び2-エチニル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン(158mg、916μmol)の攪拌溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン(148mg、203μl、1.46mmol)、ヨウ化銅(I)(6.97mg、36.6μmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(25.

10

20

30

40

50

7 mg、36.6 μmol)を加えた。混合物を、脱気し、アルゴンで再充填した後、80まで一晩加熱した。混合物を、室温まで冷却し、EtOAc(15ml)で希釈し、H₂O(15ml)で洗浄した。水相をEtOAc(15ml)で逆抽出した。合わせた有機物を、H₂O(15ml)、及び塩水(15ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(174mg、純度95%、70%)を褐色の固体物として得た。

MS : M = 318.0 (M + H) +

【0185】

工程6: 2,3-ジメチル-6-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン 10

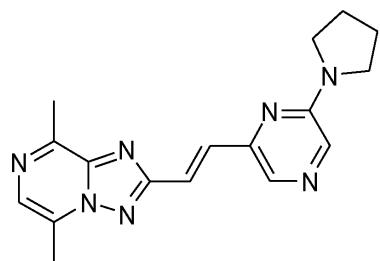
メタノール(4ml)及びCH₂Cl₂(4.00ml)中の2,3-ジメチル-6-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(168mg、498μmol)の搅拌溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、10%Pd/C(17mg)を加えた。次に、黒色の懸濁液を、室温、水素雰囲気下で一晩搅拌した。触媒を濾去し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(133mg、83%)をオフホワイト色の固体物として得た。

MS : M = 322.1 (M + H) +

【0186】

実施例50:(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン 20

【化72】



工程1: 5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-メタノール

DMSO(20ml)中の2-クロロメチル-5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン(CAS1201687-91-3、5g、25.4mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(3.234g、30.513mmol)及び水(300ml)を加えた。得られた混合物を、8時間還流した。これを、酢酸エチル(3×500ml)で抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂中の3%MeOHを溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(3g、66%)を白色の固体物として得た。MS : M = 179.0 (M + H) + 40

【0187】

工程2: 5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド

脱水酢酸エチル(200ml)中の5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-メタノール(4g、22.4mmol)の溶液に、2-ヨードキシ安息香酸(18.857g、67.3mmol)を加えた。反応混合物を、アルゴン雰囲気下で5時間加熱還流した。反応混合物を、セライトベッドに通して濾過し、残渣を酢酸エチルで十分に洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂を溶 50

出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（1.8 g、46%）を白色の固体物として得た。G C - M S : 176 (m/z)。

【0188】

工程3：(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

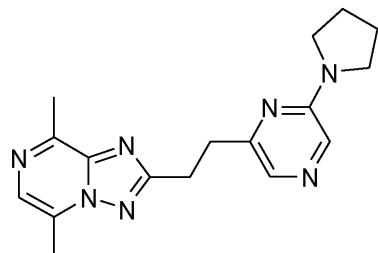
実施例46の工程1～3に記載の方法に従い、表題化合物を、5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド、及び2-ブロモ-6-(ブロモメチル)ピラジンをウィティッヒ反応で用いて得た。黄色の固体物。

M S : M = 322.3 (M + H) +

【0189】

実施例51：5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン

【化73】



10

20

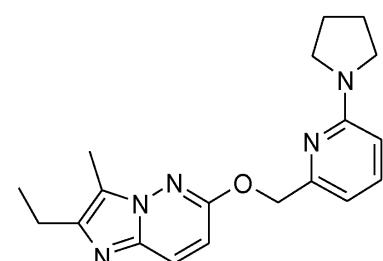
表題化合物を、(E)-5,8-ジメチル-2-(2-(6-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ビニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンから、実施例5に記載の方法に従い得た。明黄色の固体物。

M S : M = 322.3 (M - H) -

【0190】

実施例52：2-エチル-3-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化74】



30

表題化合物を、実施例44に記載の方法と同様に、2-ブロモ-ペンタン-3-オンを第1工程で用いて得た。無色の固体物。

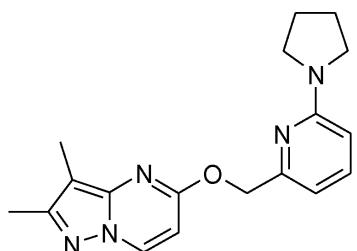
M S : M = 338.4 (M + H) +

【0191】

実施例53：2,3-ジメチル-5-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

40

【化75】



10

工程1：2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール

ナトリウムエタノレート溶液 (EtOH中の21% ; 35.1g、40.5ml、108mmol) を、エタノール(200ml)に、室温、アルゴン雰囲気下で加えた。これに、マロン酸ジエチル(4.34g、4.11ml、27.1mmol)、及び4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン塩酸塩(4g、27.1mmol)を加えた。混合物を、85まで一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、pH~5に至るまで、5N HCl水溶液で処理した。混合物を濃縮して乾燥させ、残渣を次の工程でそのまま用いた。

【0192】

工程2：5,7-ジクロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

ホスホリルトリクロライド(98.7g、60ml、644mmol)中の2,3-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジオール(4.86g、27.1mmol)及びN,N-ジメチルアニリン(5.74g、6ml、47.3mmol)の混合物を、115まで、アルゴン雰囲気下で3時間加熱した。褐色の懸濁液を、室温まで冷却し、碎いた氷500g上に注意深く注いだ。得られたスラリーを、室温で30分間攪拌し、次に、CH₂C₁で抽出した。合わせた有機物を、H₂O、及び塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗生成物が明褐色の粘性固体として残った。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(2.63g、45%)を明褐色の固体として得た。

MS : M = 216.1 (M + H) +

20

【0193】

工程3：5-クロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

酢酸(50ml)中の5,7-ジクロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.61g、12.1mmol)の攪拌懸濁液に、室温、アルゴン雰囲気下で、亜鉛末(3.16g、48.3mmol)を一度に加えた。反応混合物を、室温で2日間攪拌した。白色の小スラリーを、濃縮して乾燥させると、明褐色の固体物が残り、これを、H₂O(60ml)に懸濁した。次に、15% KHCO₃水溶液(50ml)を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、n-ヘプタン/EtOAc勾配を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(1.66g、76%)を黄色の固体物として得た。

MS : M = 182.1 (M + H) +

30

【0194】

工程4：2,3-ジメチル-5-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

実施例9に記載の方法と同様に、表題化合物を、5-クロロ-2,3-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンと(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールの反応により得た。明黄色の固体物。

MS : M = 324.4 (M + H) +

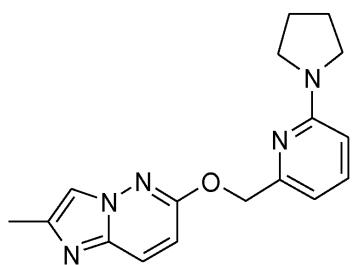
40

【0195】

実施例54：2-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)

50

メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン
【化76】



10

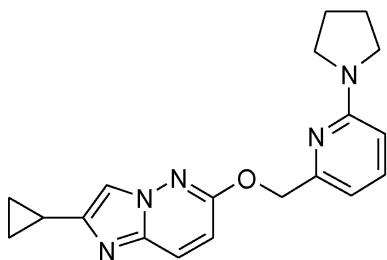
表題化合物を、実施例44に記載の方法と同様に、1-ブロモ-プロパン-2-オンを第1工程で用いて得た。明黄色の固体物。

MS : M = 310.3 (M + H) +

【0196】

実施例55：2-シクロプロピル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化77】



20

表題化合物を、実施例44に記載の方法と同様に、2-ブロモ-1-シクロプロピル-エタノンを第1工程で用いて得た。明黄色の固体物。

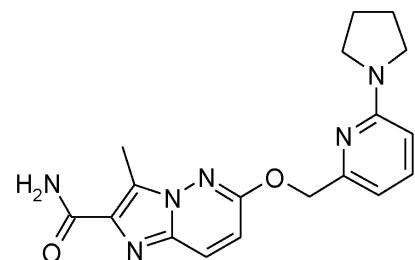
MS : M = 336.4 (M + H) +

30

【0197】

実施例56：3-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボキサミド

【化78】



40

工程1：6-クロロ-3-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボン酸メチルエステル

実施例44の工程1に記載の方法と同様に、表題化合物を、溶媒としての1,2-ジメトキシエタン中の2-アミノ-5-クロロピリダジン及び3-ブロモ-2-オキソ-酪酸メチルエステルから調製した。オフホワイト色の固体物。

MS : M = 336.4 (M + H) +

【0198】

50

工程 2 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸アミド

6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - カルボン酸メチルエスティル (1 . 5 g 、 6 . 6 7 mmol) の溶液を、アセトニトリル (2 0 ml) に溶解し、濃アンモニア水溶液 (1 0 0 ml) で処理した。反応混合物を、密封管にて、 1 0 0 °C で 1 0 時間攪拌し、次に、水で希釈し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機物を、水及び塩水で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン / ヘキサンで粉碎して精製して、表題化合物 (0 . 7 0 g 、 5 0 %) をオフホワイト色の固体として得た。

(0 1 9 9)

工程3：3-メチル-6-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-カルボキサミド

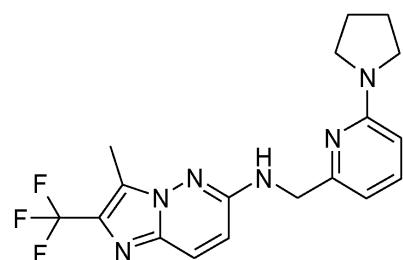
実施例9に記載の方法と同様に、表題化合物をオフホワイト色の固体物として得た。

$$M_S : M = 3 \ 5 \ 3 . \ 4 \ (M + H) +$$

[0 2 0 0]

実施例 5 7 : 3 - メチル - N - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン

【化 7 9】



工程 1 : (E) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリンアルデヒドオキシム

エタノール(10ml)中の6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒド(0.3g、1.7mmol)の溶液に、室温、Ar下で、ヒドロキシルアミン塩酸塩(142mg、2.04mmol)及びピリジン(161mg、164μl、2.04mmol)を加えた。反応混合物(黄色の溶液)を、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を、H₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、第1のクロップの表題化合物(95mg)を得た。水相を、1N NaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機物を、H₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、第2のクロップの生成物(199mg)を得た。粗生成物の合わせたクロップを、ヘプタン/EtOAc勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(238mg、73%)を白色の固体として得た。

$$M_S : M = 1 \ 9 \ 2 \ . \ 4 \ (M + H) +$$

[0 2 0 1]

工程2：(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミン

AcOH (8 ml) 中の (E)-6-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアルデヒドオキシム (230 mg, 1.2 mmol) の懸濁液に、亜鉛粉末 (629 mg, 9.62 mmol) を滴下した。混合物を、室温で 3 時間攪拌し、次に濾過した。残渣を EtOH で洗浄し、濾液を濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 / MeOH 勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (168 mg, 79%) を黄色の粘性油状物として得た。

$$MS : M \equiv 178 + 4(M + H) +$$

[0 2 0 2]

工程3：3-メチル-N-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ「1,2-b」ピリダジン-6-アミン

10

20

40

50

D M F (6 ml) 中の (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンアミン (1 5 4 mg、 0 . 8 7 mmol) 、 6 - クロロ - 3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (実施例 4 4 の工程 1 に記載の方法と同様に、 3 - ブロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オンを第 1 工程で用いて調製 ; 2 0 5 mg 、 0 . 8 7 mmol) 、 及び K₂CO₃ (2 6 5 mg、 1 . 9 mmol) の混合物を、 8 0 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、 H₂O で洗浄した。水相を、 EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を、 H₂O 及び塩水で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、 濾過し、 蒸発させた。粗生成物を、 CH₂Cl₂ / MeOH 勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 表題化合物 (1 9 mg、 6 %) を黄色の固体物として得た。

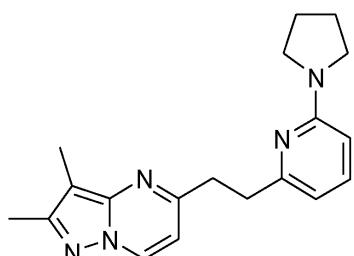
10

M S : M = 3 7 7 . 3 (M + H) +

【 0 2 0 3 】

実施例 5 8 : 2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 化 8 0 】



20

工程 1 : 2 , 3 - ジメチル - 5 - ビニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

D M F (1 0 ml) 中の 5 - クロロ - 2 , 3 - ジメチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (実施例 5 3 、 工程 3 から ; 5 0 0 mg、 2 . 7 5 mmol) の攪拌溶液に、 室温、 アルゴン雰囲気下で、 トリブチル (ビニル) スタンナン (9 1 7 mg、 2 . 8 9 mmol) 、 及び Pd (PPh₃)₄ (1 5 9 mg、 1 3 8 μmol) を加えた。混合物を真空に置き、 アルゴンで再充填した後、 1 2 0 まで加熱した。この温度で一晩攪拌を続けた。暗褐色の混合物を、 室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、 濾過した。濾液を H₂O で洗浄した。水相を、 EtOAc で抽出した。合わせた有機物を、 H₂O 及び塩水で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。粗生成物を、 ヘプタン / EtOAc 勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 表題化合物 (2 3 0 mg、 4 5 %) を橙色の固体物として得た。

30

M S : M = 1 7 4 . 2 (M + H) +

【 0 2 0 4 】

工程 2 : (E) - 2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

D M F (3 ml) 中の 2 - ブロモ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン (5 0 mg、 1 9 8 μmol) 及び 2 , 3 - ジメチル - 5 - ビニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (5 1 . 5 mg、 2 9 7 μmol) の攪拌溶液に、 室温、 アルゴン雰囲気下で、 トリエチルアミン (1 0 0 mg、 1 3 7 μl、 9 9 1 μmol) 、 トリ - (o - トリル) ホスフィン (1 2 . 1 mg 、 3 9 . 6 μmol) 、 及び酢酸パラジウム (II) (4 . 4 5 mg、 1 9 . 8 μmol) を加えた。混合物を、 脱気し、 アルゴンでフラッシュした後、 1 0 0 まで加熱した。この温度で一晩攪拌を続けた。混合物を、 室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、 H₂O で洗浄した。水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機物を、 H₂O 及び塩水で洗浄し、 MgSO₄ で乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。粗生成物を、 ヘプタン / EtOAc 勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 表題化合物 (6 5 mg、 9 2 % 、 純度 9 0 %) を黄色の固体物として得た。

40

50

M S : M = 3 2 0 . 3 (M + H) +

【 0 2 0 5 】

工程 3 : 2 , 3 - ジメチル - 5 - (2 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

実施例 5 に記載の方法と同様に、表題化合物を明黄色の固体物として得た。

M S : M = 3 2 2 . 2 (M + H) +

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 473/30 (2006.01)	C 0 7 D 473/30
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 5
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	C 0 7 D 213/74
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/522 A 6 1 K 31/519 A 6 1 K 31/5025 A 6 1 K 31/4985

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(72)発明者 フロール , アレキサンダー

ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、ナッハティガレンヴェーク 9

(72)発明者 グレーブケ・ツビンデン , カトリーン

スイス国、ツェーハー - 4 4 1 0 リースタル、ラウビベルクシュトラーセ 6 1

(72)発明者 コナー , マティアス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、コルピングシュトラーセ 1 0

(72)発明者 ラーナー , クリストイアン

スイス国、ツェーハー - 4 1 0 2 ビニンゲン、ツァイガーヴェーク 2

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表2 0 0 6 - 5 1 5 5 9 3 (J P , A)

特開平1 0 - 0 0 1 4 3 5 (J P , A)

国際公開第2011/076723 (WO, A1)

国際公開第2011/045383 (WO, A1)

国際公開第97/009982 (WO, A1)

特表2011-523945 (JP, A)

特表2011-524363 (JP, A)

特表2005-501821 (JP, A)

特表2004-534823 (JP, A)

特表2004-532806 (JP, A)

国際公開第2011/150156 (WO, A1)

特表2012-501962 (JP, A)

特開2011-201873 (JP, A)

East, Stephen P.; Bamford, Samantha; Dietz, Matthias G. A.; Eickmeier, Christian; Flegg, Adam; Ferger, Boris; Gemkow, Mark J.; Heilker, Ralf; Hengerer, Bastian; Kotey, Adrian; Loke, Pui; Schaenzle, Gerhard; Schubert, Hans-Dieter; Scott, John; Whittaker, Mark; Williams, Mildred; Zawadzki, Przemyslaw; Gerlach, Kai , An orally bioavailable positive allosteric modulator of the mGlu4 receptor with efficacy in an animal model of motor dysfunction , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2010年, 20(16), 4901-4905

Buttar, David; Edge, Mike; Emery, Steve C.; Fitzek, Martina; Forder, Cheryl; Griffen, Alison; Hayter, Barry; Hayward, Chris F.; Hopcroft, Philip J.; Luke, Richard W . A.; Page, Ken; Stawpert, John; Wright, Andy , Discovery of imidazole vinyl pyrimidine s as a novel class of kinase inhibitors which inhibit Tie-2 and are orally bioavailable , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2008年, 18(16), 4723-4726 Large, Jonathan M.; Torr, Jane E.; Raynaud, Florence I.; Clarke, Paul A.; Hayes, A ngela; di Stefano, Francesca; Urban, Frederique; Shuttleworth, Stephen J.; Saghir, Nahid; Sheldrake, Peter; Workman, Paul; McDonald, Edward , Preparation and evaluation of trisubstituted pyrimidines as phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. 3-H ydroxyphenol analogues and bioisosteric replacements , Bioorganic & Medicinal Chemistry , 2011年, 19(2), 836-851

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)