

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7018944号

(P7018944)

(45)発行日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(24)登録日 令和4年2月3日(2022.2.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 6

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

請求項の数 16 (全71頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-523012(P2019-523012)

(86)(22)出願日 平成29年10月31日(2017.10.31)

(65)公表番号 特表2019-532990(P2019-532990
A)

(43)公表日 令和1年11月14日(2019.11.14)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/077918

(87)国際公開番号 WO2018/083101

(87)国際公開日 平成30年5月11日(2018.5.11)

審査請求日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(31)優先権主張番号 16196936.5

(32)優先日 平成28年11月2日(2016.11.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 397060175

ヤンセン ファーマシューティカ エヌ .
ベー .ベルギー国 ベー . - 2 3 4 0 ベルセ
トルンハウッサーヴェヒ 3 0

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100093676

弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100186897

弁理士 平川 さやか

最終頁に続く

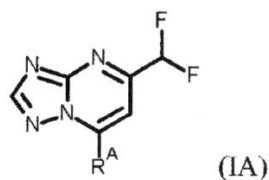
(54)【発明の名称】 P D E 2 阻害剤としての [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I A)

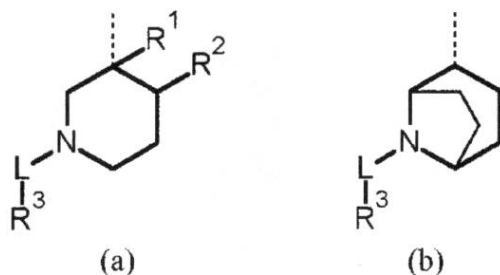
【化 1】



(式中、

R^A は、基 (a) または (b) :

【化 2】



10

を示し、式中、

R^1 は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^2 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、

R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^1 は、水素またはフルオロであり；かつ R^2 が水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^1 は、メチルであり；

L は、 $>CH_2$ 、 $>CH(CH_3)$ 、 $>CH(CF_3)$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；および

R^3 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル；アリールおよび Het からなる群から選択され、ここで、アリールは、ハロ； $-CN$ ；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

20

Het は、

(a) 1つもしくは2つの独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたチオフェニルおよびピラゾリルから選択される5員ヘテロアリール基；または

(b) ハロ； $-CN$ ；1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；および1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つもしくは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基；または

30

(c) $C_1 \sim 4$ アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換された1H - インドリル、ベンゾフラニル、1H - インダゾリル、1,3 - ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される9員もしくは10員ヘテロアリール基；または

(d) テトラヒドロピラニル

である)

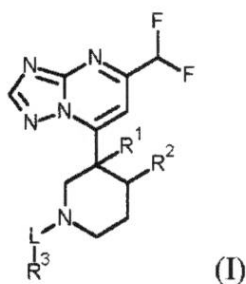
を有する化合物もしくはその立体異性体型またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

40

式 (I)

【化 3】



50

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R² は、C₁ ~ 6 アルキルであり；

L は、>CH₂ および >CH(CH₃) からなる群から選択され；および

R³ は、アリールおよび Het からなる群から選択され、ここで、

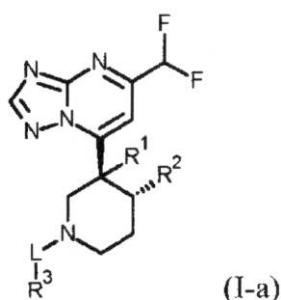
アリールは、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

Het は、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I - a)

【化 4】



を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R² は、メチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R² は、メチルであり；

L は、>CH₂ および >CH(CH₃) からなる群から選択され；および

R³ は、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (I - b)

10

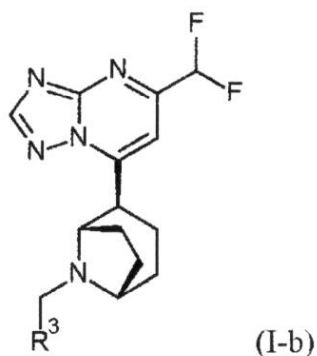
20

30

40

50

【化 5】



10

を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

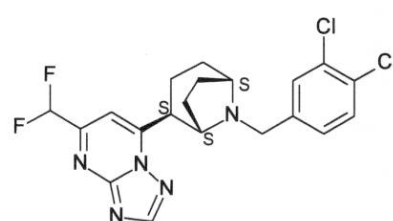
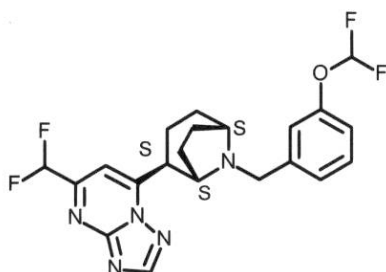
【請求項 8】

R³ は、ハロ ; -CN ; 1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル ; および 1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

20

【化 6】



. HCl

または

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 11】

薬剤としての使用のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

40

精神病性障害および病態 ; 不安障害 ; 運動障害 ; 薬物乱用 ; 気分障害 ; 神経変性障害 ; 症状として注意および / または認知の不足を含む障害または病態 ; 記憶の獲得および固定に関連する障害 ; 脳卒中 ; ならびに自閉症性障害の群から選択される中枢神経系障害を治療または予防するのに使用するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記精神病性障害は、統合失調症 ; 統合失調症様障害 ; 統合失調性感情障害 ; 妄想性障害 ; 物質誘発性精神病性障害 ; 妄想性パーソナリティ障害 ; および統合失調症性パーソナリティ障害の群から選択され ;

前記不安障害は、パニック障害 ; 広場恐怖症 ; 特定恐怖症 ; 社交恐怖症 ; 強迫性障害 ; 心

50

的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害の群から選択され；
 前記運動障害は、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群および本態性振戦；トゥーレット症候群ならびに他のチック障害の群から選択され；
 物質関連障害は、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択され；
 前記気分障害は、鬱病；躁病；双極性Ⅰ型障害、双極性ⅠⅡ型障害；気分循環性障害；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療抵抗性鬱病；および物質誘発性気分障害から選択され；
 前記神経変性障害は、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症；アルツハイマー病；多発性脳梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭型認知症の群から選択され；
 症状として注意および／または認知の不足を含む前記障害または病態は、アルツハイマー病に関連する認知症；多発性脳梗塞性認知症；レビー小体病による認知症；アルコール性認知症または物質誘発性持続性認知症；頭蓋内腫瘍または脳外傷に関連する認知症；ハンチントン病に関連する認知症；パーキンソン病に関連する認知症；エイズ関連認知症；ピック病による認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；脳卒中；進行性核上麻痺；精神遅滞；学習障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；軽度の認知機能障害；アスペルガー症候群；加齢による認知機能障害；および知覚、集中、学習または記憶に関連する認知機能障害の群から選択され；
 記憶の獲得および固定に関連する前記障害は、記憶障害から選択される、請求項 1 2 に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

10

20

【請求項 1 4】

請求項 1 0 に記載の医薬組成物を調製するためのプロセスにおいて、薬学的に許容される担体は、治療有効量の請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物と均質に混合されることを特徴とするプロセス。

【請求項 1 5】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物であって、さらなる医薬品と組み合わせられて使用するための医薬組成物。

【請求項 1 6】

(a) 請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、

30

(b) さらなる医薬品と

を含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の病態の治療または予防における同時使用、別々の使用または逐次使用のための組み合わせられた製剤としての製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ホスホジエステラーゼ 2 (P D E 2) の阻害剤としての新規な [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - イル誘導体に関する。本発明は、この化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製するためのプロセスならびに神経障害および精神障害など、P D E 2 が関与する障害の予防および治療のためのこのような化合物および組成物の使用も対象とする。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

ホスホジエステラーゼ (P D E) は、2 1 種の遺伝子によってコードされる酵素のファミリーであり、構造特性および機能特性に従って 1 1 個の別々のファミリーに細分化される。これらの酵素は、広く存在する細胞内セカンドメッセンジャー、3 ' , 5 ' - 環状アデノシンリン酸 (c A M P) および 3 ' , 5 ' - 環状グアノシンリン酸 (c G M P) を代謝的に不活性化する。これらの 2 つのメッセンジャーは、炎症促進性メディエータの産生および作用、イオンチャネル機能、筋収縮、学習、分化、アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解および糖新生を含む多様な生物学的過程を調節する。これらのメッセンジャー

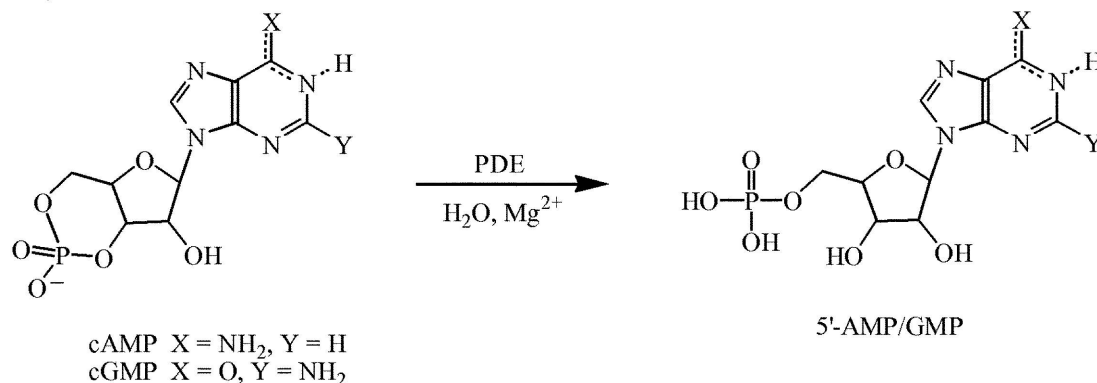
50

は、プロテインキナーゼ A (P K A) およびプロテインキナーゼ G (P K G) を活性化することによってこれを行い、これは、したがって、無数の生理反応を調節する転写因子およびイオンチャネルを含む多様な基質をリン酸化する。ニューロンにおいて、これは、cAMP および cGMP 依存性キナーゼの活性化ならびにシナプス伝達の急な調節ならびに神経分化および生存に関与するタンパク質の後続のリン酸化を含む。cAMP および cGMP の細胞内濃度は、シクラーゼによる生合成の速度により、また PDE による分解の速度により厳密に調節される。PDE は、3' - エステル結合の触媒的加水分解によって cAMP および cGMP を不活性化する加水分解酵素であり、この不活性化により、不活性な 5' - リン酸が形成される (スキーム A) 。

【化 1】

10

スキーム A



20

【0003】

基質特異性に基づいて、PDEファミリーは、3つのグループに分類することができる：i) PDE 4、7および8を含むcAMP特異的PDE；ii) cGMP選択的酵素であるPDE 5、6および9；ならびにiii) 二重基質PDEであるPDE 1、2および3ならびにPDE 10および11。

【0004】

さらに、PDEは、中枢神経系を含め、生物全体にわたって異なって発現される。したがって、異なるPDEアイソザイムは、異なる生理的機能を有し得る。PDEファミリーまたはアイソザイムを選択的に阻害する化合物は、特定の治療活性、より少ない副作用またはその両方を示し得る。

30

【0005】

ホスホジエステラーゼ2A (PDE2A) は、それらの分解によって (生体関連の二次メッセンジャーcAMPおよびcGMPを加水分解して、それぞれシグナル伝達しないAMPおよびGMPにすることにより)、cAMPおよびcGMPによって媒介される環状ヌクレオチドシグナル伝達に依存する細胞内シグナル伝達機構を不活性化する。このようなシグナル伝達経路は、シナプス可塑性の誘導に関与する遺伝子の調節において役割を果たすことが知られている。

40

【0006】

したがって、PDE2の薬理的阻害は、シナプス可塑性 (学習および記憶の根本的な関連要因) のレベルの増加を引き起こし、これは、PDE2A調節が、例えば、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病および認知機能障害に関連する他の中枢神経系障害などの障害に罹患した人に見られる認知障害を軽減するための対象であり得ることを示唆する。

【0007】

ホスホジエステラーゼ2A (PDE2A) は、末梢組織と比べて脳における発現が多い。大脳辺縁系 (同皮質、海馬、扁桃核、手綱、基底核) においてPDE2の発現が高いことは、PDE2が、感情、知覚、集中、学習および記憶に関与する神経シグナル伝達を調節

50

する可能性を示唆する。さらに、PDE2は、側坐核、嗅球、嗅結節および扁桃体でも発現され、これは、PDE2が不安および鬱病にも関与する可能性があるという示唆を支持する。(例えば、Lakics, V. et al. (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacol.* 59, 367-374を参照されたい)。

【0008】

さらに、PDE2阻害剤は、酸化的ストレス誘発性不安の軽減に有益であることが示されており、これは、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症など、酸化的ストレスに関与する精神神経障害および神経変性障害における不安の治療へのPDE2阻害剤の使用を支持する。

10

【0009】

PDE2阻害剤は、ラットにおいてシナプス伝達の長期増強を促進し、対象認識および社会認識試験における記憶の獲得および固定を改善することが示されている。さらに、PDE2阻害剤は、マウスにおいて、T迷路におけるMK-801誘発性作業記憶障害を回復させることが示されている。PDE2阻害剤は、強制水泳試験および明暗箱モデルにおいて活性を示し、高架式十字迷路、ホールボードおよびオープンフィールドテストにおいて抗不安薬様の効果を示し、アポトーシスおよび行動のストレス誘発性の変化を防ぐことも示されている。

【0010】

したがって、PDE2阻害剤は、記憶欠損、認知障害、不安、双極性障害および鬱病の治療に有用であり得る。

20

【0011】

国際公開第2015/164508号パンフレット(Dart Neurosciences, LLC)は、PDE2阻害剤としての置換[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-イル化合物を開示している。

【0012】

例えば、効力の向上、PDE3および/もしくはPDE10に対する良好な選択性ならびに/または良好な化学的安定性もしくは代謝安定性などの特性の有利なバランスを有するPDE2阻害剤化合物が依然として必要とされている。本発明の化合物は、より高い化学的安定性プロファイルを示すことが判明し、そのため、ラセミ化の影響を受けにくく、さらに既知のPDE2阻害剤と同様のまたはそれよりも良好な活性プロファイルを示した。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、PDE2酵素活性に関連する疾患の治療に潜在的に有用であり得るPDE2の新規な阻害剤を提供することである。

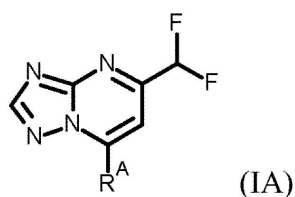
【課題を解決するための手段】

【0014】

したがって、本発明は、式(IA)

40

【化2】

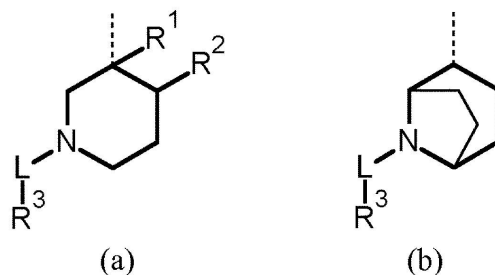


(式中、

R^Aは、基(a)または(b)を示し、式中、

50

【化 3】



10

(式中、

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R² は、水素または C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルであり、ただし、

R² が C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルである場合、R¹ は、水素またはフルオロであり；

かつ R² が水素または C₁ ~ 6 アルキルである場合、R¹ は、メチルであり；

L は、>CH₂、>CH(CH₃)、>CH(CF₃) および -CH₂CH₂- からなる群から選択され；および

R³ は、C₁ ~ 4 アルキル；アリールおよび Het からなる群から選択され、ここで、アリールは、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

20

Het は、

(a) 1つもしくは2つの独立して選択される C₁ ~ 4 アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたチオフェニルおよびピラゾリルから選択される5員ヘテロアリール基；または

(b) ハロ；-CN；1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つもしくは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基；または

30

(c) C₁ ~ 4 アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換された1H - インドリル、ベンゾフラニル、1H - インダゾリル、1, 3 - ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される9員もしくは10員ヘテロアリール基；または

(d) テトラヒドロピラニル

である)

の化合物およびその立体異性体ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【0015】

40

本発明の実例は、薬学的に許容される担体および本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物である。本発明の実例は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを混合することによって作製される医薬組成物である。本発明の実例は、医薬組成物を作製するためのプロセスであって、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを混合することを含むプロセスである。

【0016】

本発明のさらなる実例は、神経可塑性を高めるための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される

50

塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0017】

本発明の例示は、PDE2酵素によって媒介される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0018】

本発明のさらなる例示は、PDE2酵素を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

10

【0019】

本発明の一例は、神経障害および精神障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0020】

本発明の一例は、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害から選択される神経障害および精神障害の群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

20

【0021】

本発明の一例は、神経障害および精神障害からなる群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0022】

本発明の一例は、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害から選択される神経障害および精神障害の群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

30

【0023】

また、本発明の例示は、薬剤として使用するための式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物である。

【0024】

本発明のさらなる例示は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ2の機能不全に関連する様々な神経障害および精神障害のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物であり、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2の阻害によって影響または促進される。

40

【0025】

本発明の一例は、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害から選択される様々な障害のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための本発明に係る式(I)

50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物である。

【0026】

本発明の一例は、アルツハイマー病、軽度の認知機能障害、老化、認知症、レビー小体認知症、ダウン症候群、脳卒中に関連する認知症、パーキンソン病に関連する認知症およびβ-アミロイドに関連する認知症、好ましくはアルツハイマー病からなる群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0027】

本発明の別の例は、(a)アルツハイマー病、(b)軽度の認知機能障害、(c)老化、(d)認知症、(e)レビー小体認知症、(f)ダウン症候群、(g)脳卒中に関連する認知症、(h)パーキンソン病に関連する認知症、(i)β-アミロイドに関連する認知症、(j)抑鬱障害および(k)不安障害の治療において、それを必要とする対象において使用するための本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

「C₁~4アルキル」は、単独でまたは別の基の一部として本明細書中で使用される場合、メチル、エチル、1-プロピル、1-メチル、ブチル、1-メチル-プロピル、2-メチル-1-プロピル、1,1-ジメチルエチルなど、1、2、3または4つの炭素原子を有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基を定義する。「C₁~6アルキル」という用語は、本明細書で基または基の一部として使用される場合、1~6つの炭素原子を有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基、例えばC₁~4アルキルで定義される基およびn-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルブチルなどを示す。「C₁~4アルキルオキシ」は、エーテル基を示すものとし、ここで、C₁~4アルキルは、本明細書中で定義されるとおりである。「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびブロモを示すものとする。「C₃~6シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを示すものとする。

【0029】

「置換された」という用語が本発明において使用される場合には常に、別段の断りがない限りまたは文脈から明らかでない限り、「置換された」を用いた表現において示される原子または基上の1つ以上の水素、好ましくは1~3つの水素または1~2つの水素または1つの水素が、指定の基から選択されるもので置き換えられることを示すものとし、ただし、通常の原子価を超えず、置換により、化学的に安定な化合物、すなわち反応混合物からの有用な程度の純度までの単離および治療用薬剤への製剤に耐える十分に強固な化合物がもたらされるものとする。

【0030】

本明細書で使用する「対象」という用語は、治療、観察もしくは実験の対象であるか、または対象であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0031】

「治療有効量」という用語は、本明細書中で使用する場合、治療されている疾患または障害の症状の軽減を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求めている組織系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的反応を誘発する活性化合物または医薬品の量を意味する。

【0032】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、特定の成分を特定量で含む生成物および特定の成分の特定量での組合せから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

上記および下記では、「式（Ⅰ）の化合物」という用語は、その付加塩、溶媒和物および立体異性体を含むものとする。

【 0 0 3 4 】

「立体異性体」または「立体化学的異性体型」という用語は、本明細書中の上記または本明細書中の下記において交換可能に使用される。

【 0 0 3 5 】

本発明は、純粋な立体異性体としてまたは２種以上の立体異性体の混合物として、式（Ⅰ）の化合物の全ての立体異性体を含む。

【 0 0 3 6 】

エナンチオマーは、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。エナンチオマーの対の１：１混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち鏡像の関係にない。したがって、本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体を含む。

【 0 0 3 7 】

本発明に係る化合物において、平行線の楔型で示される結合

【 化 4 】



は、図の平面の下方に突出した結合を示す一方、太い楔型で示される結合

【 化 5 】



は、図の平面の上方に突出した結合を示す。

【 0 0 3 8 】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法に従って特定される。不斉原子における配置は、RまたはSで指定される。絶対配置が不明である分割化合物は、平面偏光を回転させる方向に応じて（＋）または（－）で示すことができる。

【 0 0 3 9 】

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体を実質的に他の異性体を含まず、すなわち５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、さらにより好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満の他の異性体のみを伴うことを意味する。したがって、式（Ⅰ）の化合物が例えば（R）と特定される場合、これは、化合物が（S）異性体を実質的に含まないことを意味する。

【 0 0 4 0 】

さらに、本発明の化合物に対する結晶形態の一部は、多形体として存在し得、それ自体本発明中に含まれるものとする。さらに、本発明の化合物の一部は、水（すなわち水和物）または一般的な有機溶媒と共に溶媒和物を形成する場合があります、このような溶媒和物も本発明の範囲内に包含されるものとする。

【 0 0 4 1 】

医薬で使用される場合、本発明の化合物の塩は、毒性のない「薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、他の塩が本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩の調製に有用となることがある。本化合物の好適な薬学的に許容される塩として、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合、その好適な薬学的に許容される塩として、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカ

10

20

30

40

50

リウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩；および好適な有機配位子と形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を挙げ得る。

【0042】

薬学的に許容される塩の製造に使用され得る代表的な酸としては、以下に限定されるものではないが、2, 2 - ジクロロ - 酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、(+) - カンファール酸、カンファールスルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、L - グルタミン酸、β - オキシ - グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸およびウンデシレン酸が挙げられる。薬学的に許容される塩の調製に使用することができる代表的な塩基として、以下に限定されるものではないが、アンモニア、L - アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレン - ジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、L - リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛が挙げられる。

【0043】

本発明の化合物の名称は、Advanced Chemical Development, Inc. ソフトウェア (ACD/Name product version 10.01; ビルド15494、2006年12月1日またはACD/ChemSketch product version 12.5; ビルド47877、2011年4月20日) を用いてChemical Abstracts Service (CAS) により同意される命名規則に従い、またはAdvanced Chemical Development, Inc., ソフトウェア (ACD/Name product version 10.01.0.14105、2006年10月) を用いて国際純正・応用化学連合 (IUPAC) により同意される命名規則に従い生成された。互変異性体型の場合、その構造の示される互変異性体型の名称が生成された。示されていない他の互変異性体型も本発明の範囲内に含まれる。

【0044】

本発明は、上に定義した式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【0045】

一実施形態において、本発明は、式 (I)

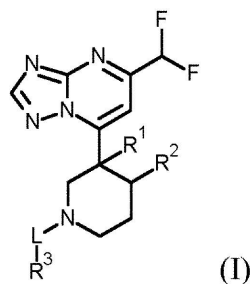
10

20

30

40

【化 6】



10

(式中、

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；R² は、水素または C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルであり、ただし、R² が C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルである場合、R¹ は、水素またはフルオロであり；かつ R² が水素または C₁ ~ 6 アルキルである場合、R¹ は、メチルであり；L は、>CH₂、>CH(CH₃)、>CH(CF₃) および -CH₂CH₂- からなる群から選択され；および

R³ は、C₁ ~ 4 アルキル；アリールおよび H e t からなる群から選択され、ここで、アリールは、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

20

H e t は、

(a) 1つもしくは2つの独立して選択される C₁ ~ 4 アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたチオフェニルおよびピラゾリルから選択される5員ヘテロアリール基；または

(b) ハロ；-CN；1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つもしくは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基；または

30

(c) C₁ ~ 4 アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換された1H - インドリル、ベンゾフラニル、1H - インダゾリル、1, 3 - ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される9員もしくは10員ヘテロアリール基；または

(d) テトラヒドロピラニル

である)

の化合物およびその立体異性体ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【0046】

40

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式(I)に係る化合物であって、

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；R² は、C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルであり；L は、>CH₂ および >CH(CH₃) からなる群から選択され；およびR³ は、アリールおよび H e t からなる群から選択され、ここで、

アリールは、ハロ；-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを

50

表し；

H e t は、ハロ； - C N； 1 つ、 2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル； C₃ ~ 6 シクロアルキル；および 1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリール基である、化合物に関する。

【 0 0 4 7 】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) に係る化合物であって、

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

10

R² は、メチルであり；

L は、 > C H₂ および > C H (C H₃) からなる群から選択され；および

R³ は、ハロ； - C N； 1 つ、 2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル； C₃ ~ 6 シクロアルキル；および 1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリール基である、化合物に関する。

【 0 0 4 8 】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) に係る化合物であって、 R³ は、ハロ； - C N；

20

1 つ、 2 つもしくは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および C₃ ~ 6 シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されたピリジルである、化合物に関する。

【 0 0 4 9 】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) に係る化合物であって、 R³ は、ハロ； 1 つ、 2 つもしくは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および C₃ ~ 6 シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されたピリジルである、化合物に関する。

【 0 0 5 0 】

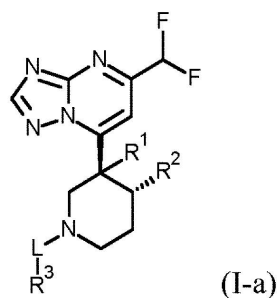
30

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) に係る化合物であって、 R³ は、 1 つまたは 2 つの独立して選択される C₁ ~ 4 アルキル置換基で置換されたピリジルである、化合物に関する。

【 0 0 5 1 】

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I - a) を有する、本明細書に記載される式 (A) または (I) に係る化合物に関する。

【 化 7 】



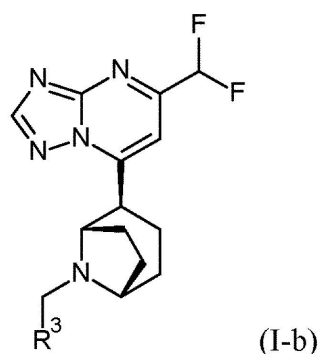
40

【 0 0 5 2 】

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I - b) を有する、本明細書に記載される式 (I A) または (I) に係る化合物に関する。

50

【化 8】



10

【 0 0 5 3】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I - b) の化合物であって、

R³ は、アリールまたは H e t であり、ここで、

アリールは、ハロ ; - C N ; 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル ; および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し ; および

20

H e t は、ハロ ; - C N ; 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル ; C₃ ~ 6 シクロアルキル ; および 1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリール基である、化合物に関する。

【 0 0 5 4】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I - b) に係る化合物であって、R³ は、ハロ ; - C N ; 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル ; および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルである、化合物に関する。

30

【 0 0 5 5】

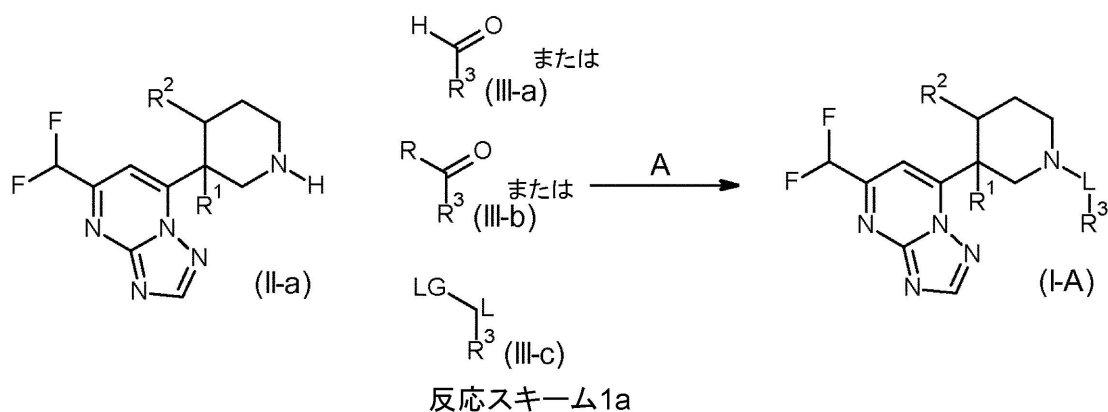
一般的合成手順

実験手順 1

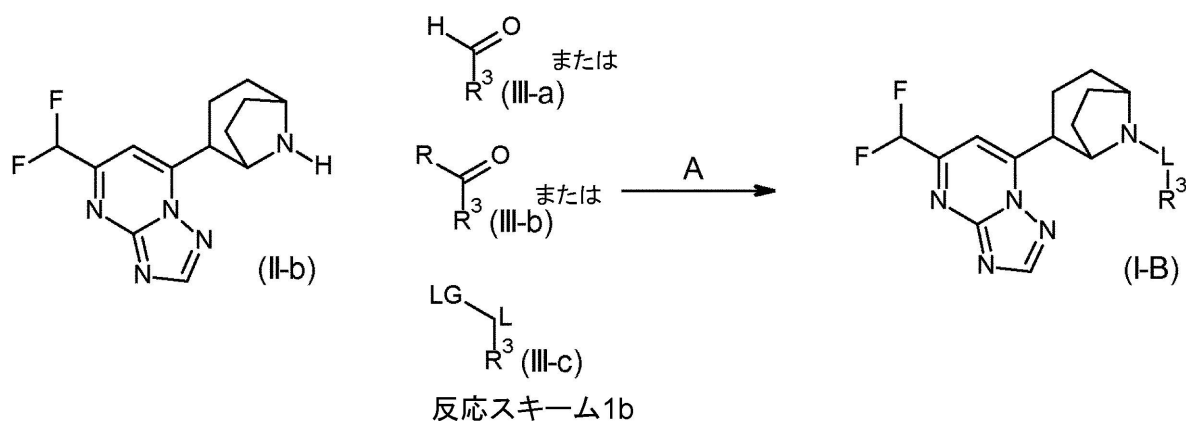
40

50

【化 9】



10



20

本明細書では、それぞれ式 (I - A) および式 (I - B) の化合物と称される最終化合物 (式中、R^B は、式 (a) または (b) の基である) は、好都合には、当技術分野で知られるカップリング手順に従って、適切なアルデヒド (III - a)、ケトン (III - b) (式中、R は、CH₃ または CF₃ である) または置換アルキル (III - c) との反応によって作製され得る (反応工程 A)。前記変換は、好都合には、式 (II - a) または (II - b) の中間体におけるピペリジン型官能基を (III - a) と共に処理し、その後、DIPPA などの塩基および DCM などの適切な溶媒の存在下でナトリウムトリアセトキシボロヒドリドなどの還元剤と反応させること、DCM などの好適な溶媒中において TiCl₄ などの触媒、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で (III - b) と共に処理し、その後、MeOH 中においてシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と反応させること、または例えば DMF などの好適な溶媒中において、トリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下で (III - c) (式中、LG は、脱離基、例えばハロゲンもしくはメシレートである) と共に処理することによって行われ得る。式 (III - a)、(III - b) および (III - c) の試薬は、市販されているか、または当技術分野で知られる手順によって作製することができる。

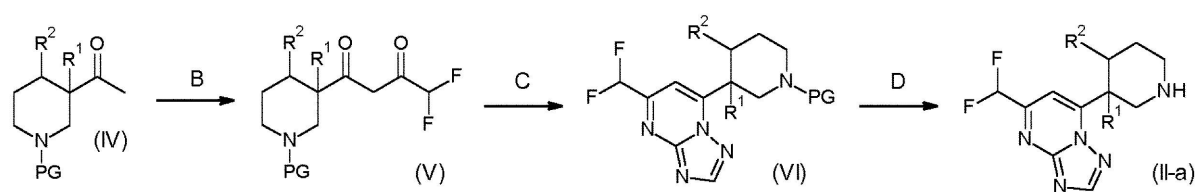
30

40

【0056】

実験手順 2

【化 1 0】



反応スキーム2

10

B : 2, 2, -ジフルオロ酢酸エチルエステルとの反応

C : 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩との反応

D : 保護基切断

【0057】

式 (II-a) の中間体の構造は、式 (IV) の中間体から作製することができ、式中、PG は、例えば、tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) などの好適なアミノ保護基である。

【0058】

2, 2 - ジフルオロ酢酸エチルエステルとの反応は、KO^tBu などの塩基の存在下、トルエンなどの反応不活性溶媒中において 0 ~ 5 に続いて室温などの適切な温度で実施することができる。

20

【0059】

二環式コアは、例えば、DMF などの反応不活性溶媒中における、例えば 80 で加熱するなどの熱的条件下での中間体 (V) と 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩との反応により形成することができる。

【0060】

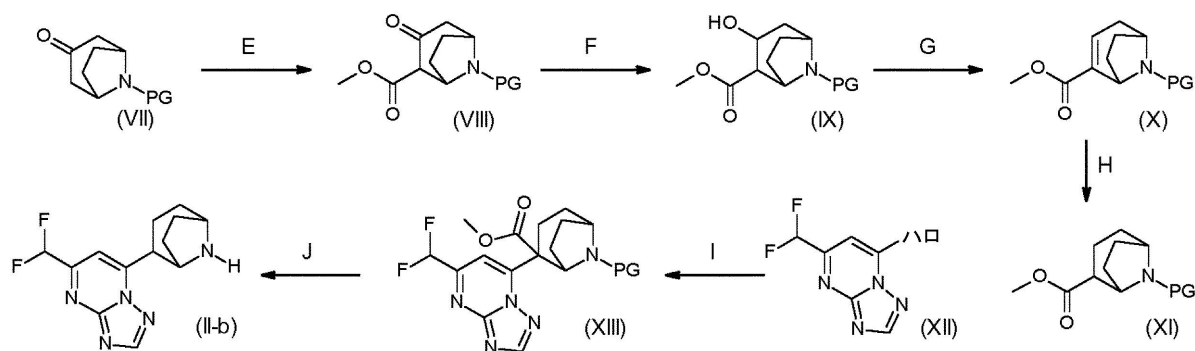
中間体 (VI) における保護基の切断は、当技術分野で知られる手順に従って実施することができ、例えば保護基が Boc である場合、切断は、例えば、室温での MeOH 中の HCl または DCM 中の TFA などの酸性条件下で実施することができる。

30

【0061】

実験手順 3

【化 1 1】



反応スキーム3

40

E : シアノギ酸メチルとの反応

F : 還元

G : 脱水

H : 水素化

50

I : カップリング

J : 脱炭酸反応および保護基切断

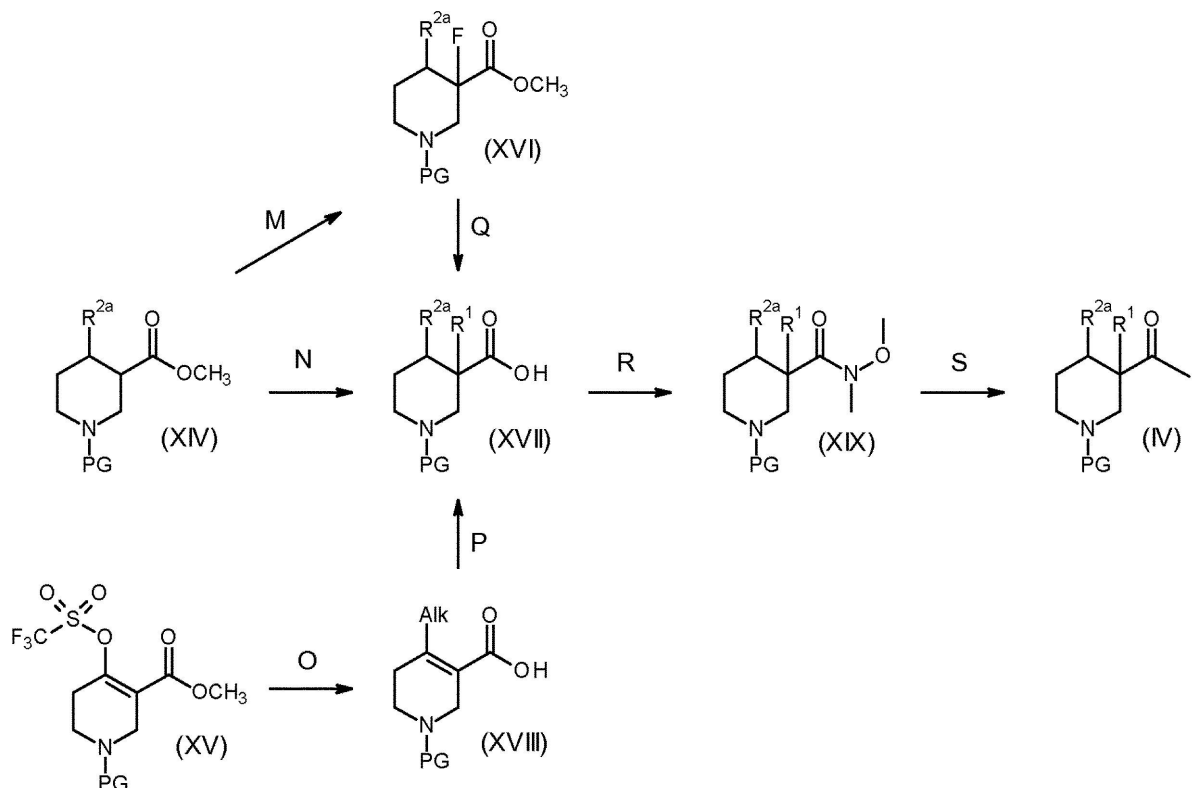
【 0 0 6 2 】

式 (I I - b) の中間体の構造は、N - B o c - ノルトロピノン [1 8 5 0 9 9 - 6 7 - 6] などの式 (X I V) の市販の出発物質から開始される一連の合成工程により作製することができる。n B u L i および N H ⁱ P r ₂ などの塩基の存在下、T H F などの反応不活性溶媒中における - 7 8 などの適切な温度でのシアノギ酸メチルとの反応により、ケト - エステル (V I I I) が得られ、続いて、これは、N a B H ₄ と共に当技術分野で知られる条件、例えば約 0 で M e O H 中において還元され得、次にトリエチルアミンおよび D M A P などの塩基の存在下、D C M などの反応不活性溶媒中において、温度を 6 0 未満に保ちながら、例えばトリフルオロ酢酸無水物により脱水され得る。例えば、M e O H 中のパラジウム炭素触媒存在下などの当技術分野で知られる条件下での水素化により、中間体 (X I) が得られ、続いて、これは、例えば、L D A などの塩基の存在下、T H F などの反応不活性溶媒中において、- 7 8 ~ - 6 0 の温度で、市販されているかまたは当技術分野で知られる手順で作製される式 (X I I) の中間体と反応され得る。例えば、1 5 0 で加熱するなどの熱的条件下での濃 H C l との反応により、酸に不安定である場合、例えば B o c などの保護基の切断を伴って中間体 (I I - b) が得られる。

【 0 0 6 3 】

実験手順 4

【 化 1 2 】



反応スキーム4

M : フッ素化

N : メチル化および / または 醎化

O : 鈴木 (アルキル化) および 醎化

P : 水素化

Q : 醎化

R : ワインレブアミド形成

S : アミドからケトンへの変換 (グリニャール)

【0064】

中間体 (I V) の形成は、市販されているか、または例えば本明細書に記載のものなどの手順に従って作製することができる中間体 (X I V)、(X V) または (X V I) から出発する一連の官能基相互変換により実施することができる。

【0065】

式 (X I V) (式中、R^{2a} は、水素またはメチルであり、かつ P G は、B o c である) の化合物は、市販されているか、または本明細書に記載のものなどの一連の既知の手順に従って作製される。それらを、L D A などの塩基の存在下、T H F などの反応不活性溶媒中での N - フルオロベンゼンスルホンイミドとの反応または L i H M D S などの塩基による処理後のヨウ化アルキルによるアルキル化などの当技術分野で知られる手順によってフッ素化またはアルキル化して、続いて当技術分野で知られる条件下で鹼化して (X V I I) を得ることができる。

10

【0066】

式 (X V) の化合物も当技術分野で知られており、P d (P P h₃)₄ などの触媒の存在下、1, 4 - ジオキサンなどの不活性溶媒中における加熱などの熱的条件下でのボロン酸 / エステルの使用などの当業者に知られる条件を使用して、鈴木型手順によってアルキル化することができる。

【0067】

その後、本明細書に記載のものと同様の条件下での鹼化および水素化により、式 (X V I I) の中間体を得る。

20

【0068】

その後、本明細書に記載のとおり、ワインレブアミド形成およびグリニャールを用いるアミドからケトンへの変換により、所望の中間体 (I V) を得る。

【0069】

薬理学

本発明による化合物は、P D E 2、特に P D E 2 A の酵素活性を阻害し、その結果、P D E 2 を発現する細胞内の c A M P または c G M P のレベルを上昇させる。したがって、P D E 2 の酵素活性の阻害は、細胞内の c A M P または c G M P の量が不足することにより引き起こされる疾患の治療に有用であり得る。P D E 2 阻害剤は、正常レベルを超えて c A M P または c G M P の量を上昇させることが治療効果をもたらす場合にも有益であり得る。P D E 2 の阻害剤は、神経障害および精神障害を治療するために使用され得る。

30

【0070】

したがって、本発明は、医薬品として使用するための、本発明に係る式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、ならびに薬剤の製造のための、本発明に係る式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物の使用に関する。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における病態の治療または予防、特に治療に使用するための、本発明に係る式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ 2 酵素の阻害によって影響または促進される。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における病態の治療または予防、特に治療のための薬剤の製造のための、本発明に係る式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物の使用にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ 2 酵素の阻害によって影響または促進される。

40

【0071】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ 2 の機能不全に関連する様々な神経障害および精神障害のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための本発明に係る式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ 2 の阻害によって影響または促進される。

50

【 0 0 7 2 】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ 2 の機能不全に関連する様々な神経障害および精神障害のリスクを治療、予防、改善、制御または軽減する薬剤の製造のための、本発明に係る式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物の使用に関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ 2 の阻害によって影響または促進される。

【 0 0 7 3 】

本発明が、例えば対象、例えば哺乳動物の治療のための薬剤の製造のための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る組成物の使用に関することが記載されている場合、このような使用は、例えば、対象の治療の方法であって、それ (例えば、治療) を必要とする対象に、有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る組成物を投与することを含む方法として、一定の管轄において解釈されるべきであることが理解される。

10

【 0 0 7 4 】

具体的には、PDE 2 阻害剤を単独でまたは他の薬物と組み合わせて用いて治療され得る適応症としては、これらに限定されないが、基底核、前頭前野皮質および海馬により部分的に媒介されると考えられる疾患が挙げられる。

【 0 0 7 5 】

これらの適応症としては、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および / または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害または自閉症から選択される神経障害および精神障害が挙げられる。

20

【 0 0 7 6 】

特に、PDE 2 の機能不全に関連する精神病性障害および病態としては、以下の病態または疾患の 1 つ以上が挙げられる：例えば、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；妄想型または鬱病型などの統合失調感情障害；妄想性障害；アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイドまたはフェンシクリジンによって誘発される精神病などの物質誘発性精神病性障害；妄想性パーソナリティ障害；および統合失調型パーソナリティ障害。

【 0 0 7 7 】

特に、不安障害としては、パニック障害；広場恐怖症；特定恐怖症；社交恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害が挙げられる。

30

【 0 0 7 8 】

特に、運動障害としては、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群および本態性振戦が挙げられる。さらに、トゥレット症候群および他のチック障害が含まれ得る。

【 0 0 7 9 】

特に、中枢神経系障害は、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択される物質関連障害である。

40

【 0 0 8 0 】

特に、気分障害および気分エピソードとしては、鬱病、躁病および双極性障害が挙げられる。好ましくは、気分障害は、双極性障害 (I および II 型) ；気分循環性障害；鬱病；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療抵抗性鬱病；および物質誘発性気分障害の群から選択される。

【 0 0 8 1 】

特に、神経変性障害としては、パーキンソン病；ハンチントン病；例えばアルツハイマー病などの認知症；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭型認知症が挙げら

50

れる。神経変性障害または病態は、線条体中型有棘ニューロン応答の機能不全を含む。

【0082】

特に、症状として注意および/または認知の不足を含む障害または病態としては、アルツハイマー病などの認知症；多発梗塞性認知症；レビー小体病による認知症；アルコール性認知症または物質誘発性持続性認知症；頭蓋内腫瘍または脳外傷に関連する認知症；ハンチントン病に関連する認知症；パーキンソン病に関連する認知症；エイズ関連認知症；ピック病による認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症が挙げられ、他の疾病としては、せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；脳卒中；進行性核上麻痺；精神遅滞；学習障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；軽度認知障害；アスペルガー症候群；加齢による認知機能障害；および知覚、集中、学習または記憶に関連する認知機能障害が挙げられる。

10

【0083】

特に、記憶の獲得および固定に関連する障害としては、加齢による記憶喪失、記憶欠損などの記憶障害が挙げられる。

【0084】

好ましくは、精神病性障害は、統合失調症、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害および物質誘発性精神病性障害の群から選択される。

【0085】

好ましくは、中枢神経系障害は、強迫性パーソナリティ障害および統合失調症病質、統合失調症性障害の群から選択されるパーソナリティ障害である。

20

【0086】

好ましくは、中枢神経系障害は、双極性（IおよびII型）障害、気分循環性障害、鬱病、気分変調性障害、大鬱病性障害；治療抵抗性鬱病；および物質誘発性気分障害の群から選択される気分障害である。

【0087】

好ましくは、中枢神経系障害は、注意欠陥多動性障害である。

【0088】

好ましくは、中枢神経系障害は、せん妄、物質誘発性持続性せん妄、認知症、HIV疾患による認知症、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘発性持続性認知症および軽度の認知機能障害の群から選択される認知障害である。

30

【0089】

好ましくは、本発明の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物によって治療される障害は、統合失調症；強迫性障害；全般性不安障害；ハンチントン病；ジスキネジア；パーキンソン病；鬱病；双極性障害；アルツハイマー病などの認知症；注意欠陥多動性障害；薬物乱用；脳卒中；および自閉症から選択される。

【0090】

好ましくは、本発明の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物によって治療される障害は、統合失調症（その陽性症状および陰性症状を含む）および注意障害または記憶障害などの認知障害である。

40

【0091】

上記の疾患のうち、不安、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害；全般性不安障害、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害、アルツハイマー病、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘発性持続性認知症および軽度の認知機能障害の治療が特に重要である。

【0092】

上記の疾患のうち、不安、強迫性障害、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害およびアルツハイマー病の治療が特に重要である。

【0093】

他の中枢神経系障害としては、統合失調症性不安障害（schizoanxiety d

50

is order) ならびに併存する鬱病および不安、特に併存する全般性不安障害、社会不安障害またはパニック障害を伴う大鬱病性障害が挙げられ、併存する鬱病および不安は、不安抑鬱、混合性不安抑鬱、混合性不安抑鬱障害または不安症状を伴う大鬱病性障害という用語（これらは、本明細書において区別なく使用される）によっても示され得ることが理解される。

【0094】

現在、American Psychiatric AssociationのDiagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版は、本明細書に記載の障害を特定するための診断ツールを記載している。本明細書に記載の神経障害および精神障害に関する代替の命名法、疾病分類および分類体系が存在し、これらが医学および科学の進歩と共に変化することは、当業者であれば分かるであろう。例えば、「American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013」(DSM-5 (商標)) は、抑鬱障害、特に大鬱病性障害、持続性抑鬱障害（気分変調症）、物質・医薬品誘発性抑鬱障害；神経認知障害（NCD）（認知症および軽度認知障害の両方）、特にアルツハイマー病による神経認知障害、血管性NCD（多発性梗塞を呈する血管性NCDなど）、HIV感染によるNCD、外傷性脳損傷（TBI）によるNCD、パーキンソン病によるNCD、ハンチントン病によるNCD、前頭側頭型NCD、プリオン病によるNCDおよび物質・医薬品誘発性NCD；神経発達症、特に知的障害、限局性学習症、神経発達運動障害、コミュニケーション症および注意欠陥多動性障害（ADHD）；物質関連障害および嗜癮障害、特にアルコール使用障害、アンフェタミン使用障害、大麻使用障害、コカイン使用障害、他の幻覚剤使用障害、タバコ使用障害、オピオイド使用障害およびフェンシクリジン使用障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害、特に統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、物質・医薬品誘発性精神病性障害；および気分循環性障害（DSM-5 (商標) では、双極性障害および関連する障害のカテゴリーに入る）などの用語を用いる。このような用語は、本明細書で言及する疾患または病態のいくつかの代替の命名法として当業者により使用されることがある。さらなる神経発達症としては、自閉症スペクトラム症（ASD）が挙げられ、これは、DSM-5 (商標) によれば、早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー型自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、特定不能の広汎性発達障害、小児期崩壊性障害およびアスペルガー障害の用語で従来から知られている障害を包含する。

【0095】

したがって、本発明は、上述される疾患のいずれか1つの治療に使用するための、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0096】

本発明は、上述される疾患のいずれか1つを治療するのに使用するための、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0097】

本発明は、上述される疾患のいずれか1つの治療または予防、特に治療のための、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0098】

本発明は、上述される病態のいずれか1つの治療または予防のための薬剤の製造のための、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用にも関する。

【0099】

本発明は、上述される病態のいずれか1つの治療のための薬剤の製造のための、本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用にも関す

10

20

30

40

50

る。

【0100】

本発明の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、上述される疾患のいずれか1つの治療または予防のために哺乳動物、好ましくはヒトに投与され得る。

【0101】

本発明に係る式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物の有用性を考慮して、上述される障害または疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載される式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

10

【0102】

前記方法は、ヒトを含む温血動物への、治療有効量の本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の投与、すなわち全身投与または局所投与、好ましくは経口投与を含む。

【0103】

したがって、本発明は、上述される疾患のいずれか1つの予防および/または治療のための方法であって、治療有効量の本発明に係る式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法にも関する。

【0104】

本明細書に記載されるPDE2阻害剤は、単独で、組み合わせて、または統合失調症および双極性障害、強迫性障害、パーキンソン病、認知機能障害および/または記憶喪失などの精神病の治療に使用される他の薬剤などの他の医薬品、例えばニコチン性 α -7アゴニスト、PDE4阻害剤(ロリプラム、GEBR-7b、GSK356278、GSK256066、アプレミラスト、MK-0952、ロフルミラスト、AN2898、AN2728、アリフロ(シロミラスト)、ドトラベリン、ロノミラスト(エルビミラスト)、レバミラスト、テトミラスト、E6005、GDP-1116、HT0712、MK-0873)、PDE5阻害剤(シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ウデナフィル、アバナフィル、ミロデナフィル、ロデナフィル、ダサントフィル、PF-00489791)、PDE9(PF-04447943)、他のPDE2阻害剤(Bay 60-7550、PF-999、ND-7001)、PDE10阻害剤(PF-02545920、AMG579)、PDE2および10阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性m1およびm2調節剤、アデノシン受容体調節剤、アンパカイン、NMDA-R調節剤、mGluR調節剤、ドーパミン調節剤、セロトニン調節剤、カンナビノイド調節剤、HDAC阻害剤(ポリノスタットSAHA、パノビノスタット、キシノスタット、バルブロ酸)およびコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、リバスチグミンおよびガラントミン)と組み合わせて使用され得る。このような組合せにおいて、本発明の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、式(I)の化合物または他の薬剤が有用性を有し得る疾患または病態のリスクの治療、予防、制御、改善または軽減において、1つ以上の他の薬剤と組み合わせて用いられ得、これらの薬剤を合わせた組合せは、いずれかの単独の薬剤より安全であるかまたは有効である。

20

30

40

【0105】

当業者であれば、本発明のPDE2阻害剤の治療有効量がPDE2酵素を阻害するのに十分な量であることと、とりわけ疾患のタイプ、治療製剤中の化合物の濃度および患者の状態に応じてこの量が変動することとを認識するであろう。一般に、本明細書に記載の障害などのPDE2酵素の阻害が有益である疾患を治療するための治療用薬剤として投与されるPDE2阻害剤の量は、症例毎に主治医が決定することになる。

【0106】

一般に、好適な用量は、治療部位におけるPDE2阻害剤の濃度が0.5 nM~200 μ M、より一般的には5 nM~50 μ Mの範囲となる用量である。これらの治療濃度を得るために、治療を必要とする患者は、0.001 mg/kg~15 mg/kg体重、特に0

50

． 0.1 mg / kg ~ 2.50 mg / kg 体重、特に 0.01 ~ 1.5 mg / kg 体重、特に 0.1 mg / kg ~ 0.50 mg / kg 体重で投与されることになるものと考えられる。治療効果を達成するのに必要である、本明細書で有効成分とも称される本発明の化合物の量は、当然のことながら、症例毎に変動し、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢および病態ならびに治療される特定の障害または疾患によって変動することになる。治療方法は、1日に1~4回摂取する投薬計画で有効成分を投与することも含み得る。これらの治療方法では、本発明の化合物は、好ましくは、入院前に製剤化される。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、よく知られている容易に入手可能な成分を使用して既知の手順で調製される。

【0107】

医薬組成物

本発明は、神経障害および精神障害などの PDE 2 の阻害が有益である疾患を予防または治療するための組成物も提供する。前記組成物は、治療有効量の式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む。

【0108】

有効成分を単独で投与することが可能であるが、医薬組成物として提供することが好ましい。したがって、本発明は、本発明による化合物を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物をさらに提供する。担体または希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。

【0109】

本発明の医薬組成物は、薬学の技術分野においてよく知られる任意の方法によって調製され得る。治療有効量の特定の化合物は、有効成分として、塩基形態または付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わせられて均質な混合物にされるが、これは、投与に所望される製剤の形態に応じて多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したもの、もしくはクリーム、ゲルもしくはシャンプーなどを介したものなどの局所投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物の製造では、懸濁剤、シロップ、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤の場合、例えば水、グリコール、油、アルコールなど；または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合、デンプン、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの固体担体など、通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、その場合、固体医薬担体が当然のことながら使用される。非経口組成物の場合、担体は、通常、滅菌水を少なくとも大部分含むことになるが、例えば溶解性を促進する他の成分が含まれ得る。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤を調製し得る。注射用懸濁剤を調製し得、その場合、適切な液体担体および懸濁化剤などが使用され得る。経皮投与に好適な組成物では、担体は、皮膚に大きい有害作用を引き起こさない任意の性質の少量の好適な添加剤と任意選択的に組み合わせ、浸透促進剤および/または好適な水和剤を任意選択的に含む。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし得、かつ/または所望の組成物を調製するのに役立ち得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば経皮貼付剤として、ス

【0110】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書および特許請求の範囲で使用する単位剤形とは、単位投与量として好適である物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果が生じるように計算された所定量の有効成分を含有する。そのような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤またはコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、分包散剤、カシェ剤、注射用溶液剤または懸濁剤、小さじ量および大さじ量など、ならびにそれらを分割して複合したものがある。

【0111】

10

20

30

40

50

投与方法に応じて、医薬組成物は、0.05～99重量%、好ましくは0.1～70重量%、より好ましくは0.1～50重量%の有効成分および1～99.95重量%、好ましくは30～99.9重量%、より好ましくは50～99.9重量%の薬学的に許容される担体を含むことになり、パーセンテージは、全て組成物の全重量に基づく。

【0112】

本化合物は、経口、経皮もしくは非経口投与などの全身投与；または吸入、鼻腔スプレー、点眼剤を介したものの、もしくはクリーム、ゲルもしくはシャンプーなどを介したものの局所投与のために使用することができる。本化合物は、経口投与されることが好ましい。

【0113】

正確な投与量および投与頻度は、当業者によく知られているように、化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬に依存する。さらに、前記有効1日量が、治療対象の応答に応じておよび/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて減少または増加され得ることは明らかである。

【0114】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる式(I)の化合物の量は、治療される疾患、哺乳動物種および特定の投与方法に応じて変動することになる。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物についての好適な単位用量は、例えば、好ましくは0.1mg～約1000mgの活性化合物を含有し得る。好ましい単位用量は、1mg～約500mgである。より好ましい単位用量は、1mg～約300mgである。より一層好ましい単位用量は、1mg～約100mgである。このような単位用量は、70kgの成人の総投与量が1回の投与につき対象の体重1kg当たり0.001～約15mgの範囲になるように、1日に1回超、例えば1日に2回、3回、4回、5回または6回投与することができるが、好ましくは1日に1回または2回である。好ましい用量は、1回の投与当たり対象の体重1kg当たり0.01～約1.5mgであり、そのような療方は数週間または数ヶ月間、場合により数年間にわたる可能性がある。しかし、当業者によく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、治療を受ける個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事、投与時間および投与経路、排泄率；以前投与された他の薬物ならびに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することが理解されるであろう。

【0115】

典型的な投与量は、1日1回もしくは1日複数回服用される1つの1mg～約100mg錠剤もしくは1mg～約300mgまたは1日1回服用され、比較的高含有量の有効成分を含有する1つの徐放性カプセル剤もしくは錠剤であり得る。徐放効果は、異なるpH値で溶解するカプセル材料により、浸透圧で徐々に放出するカプセルにより、または他の既知の任意の放出制御手段により得ることができる。

【0116】

当業者に明らかなことであろうように、これらの範囲外の投与量を使用することが必要となる場合があり得る。さらに、臨床医または治療医が、個々の患者の応答に応じて治療を開始、中断、調整または終了する方法および時点を知っているであろうことにも留意されたい。

【0117】

上記の組成物、方法およびキットについて、当業者は、それぞれに使用するのに好ましい化合物が、本明細書に記載されている化合物であることが分かるであろう。

【実施例】

【0118】

本明細書において使用される場合、用語「ACN」は、アセトニトリルを意味し、「AcOH」は、酢酸を意味し、「DMAP」は、4-ジメチルアミノピリジンの意味し、「DSC」は、示差走査熱量測定を意味し、「LCMS」は、液体クロマトグラフィー/質量

10

20

30

40

50

分析法を意味し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、「RP HPLC」は、逆相高速液体クロマトグラフィーを意味し、「aq.」は、水性を意味し、「DCM」は、ジクロロメタンを意味し、「DIPE」は、ジイソプロピルエーテルを意味し、「DIPEA」は、ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、「EtOH」は、エタノールを意味し、「Et₂O」は、ジエチルエーテルを意味し、「EtOAc」は、酢酸エチルを意味し、「Et₃N」は、トリエチルアミンを意味し、「HBTU」は、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、「THF」は、テトラヒドロフランを意味し、「min」は、分を意味し、「h」は、時間を意味し、「MeOH」は、メタノールを意味し、「MTBE」は、メチルtert-ブチルエーテルを意味し、「iPrOH」は、2-プロパノールを意味し、「RM」は、反応混合物を意味し、「RT」は、室温を意味し、「OL」は、有機層を意味し、「R_t」は、保持時間(分)を意味し、「quant.」は、定量的を意味し、「sat.」は、飽和を意味し、「sol.」は、溶液を意味し、「m.p.」は、融点を意味し、「q.s.」は、適量を意味する。

【0119】

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲル60 F254プレート(Merck)で試薬グレード溶媒を使用して行った。オープンカラムクロマトグラフィーは、標準的な技術のもと、シリカゲル、メッシュ230~400粒径および60ポアサイズ(Merck)上で行った。自動化フラッシュカラムクロマトグラフィーは、破碎状シリカゲル、粒径15~40 μm(順相使い捨てフラッシュカラム)上において、Armen InstrumentのSPOTまたはLAFLASHシステム上でMerckのそのまま接続できるカートリッジを用いて行った。

【0120】

立体中心が「RS」と共に示されるとき、別段の断りがない限り、これは、その示された中心でラセミ混合物が得られたことを意味する。一部の化合物での中心の立体化学的配置は、この混合物が分離された場合に「R」または「S」と指定され得、一部の化合物に関して、示した中心での立体化学的配置は、この化合物自体が単一の立体異性体として単離されており、かつ鏡像異性的に/ジアステレオ異性的に純粋ではあるが、絶対立体化学が決定されていない場合に「*R」または「*S」と指定されている。

【0121】

一部の化合物の絶対立体化学的配置は、振動円二色性(VCD)を用いて決定した。それらは、CD₂Cl₂を溶媒として用い、KBr液体セルに入れて、PMA 37を備えるBruker Equinox 55で測定した(PEM:1350 cm⁻¹、LIA:1 mV、分解能:4 cm⁻¹)。絶対配置を決定するためのVCDの使用に関する説明は、Dyatkin A.B. et al, Chirality, 14:215-219(2002)に見出すことができる。第一原理計算:徹底的な配座探索を、混合ねじれ/低モードサンプリングをOPLS-2005力場で行うMacromodelを使用して、分子力学レベルで行った。突き止めた最小値は、JaguarをB3LYP/6-31G**レベルで使用し、ジクロロメタン溶媒を模倣するポアソン-ボルツマン連続溶媒モデルを用いて最適化した。10 kJ/mol以内の間隔の全ての配座を使用して、VCDおよびIRスペクトルをシミュレートした。双極子強度および旋光強度を、同じB3LYP/6-31G**レベルでJaguarを使用して計算した。0.97倍だけ周波数をスケールリングし、ローレンツ型バンドに変換し、ボルツマンアンサンブルを取る各配座異性体の寄与を合計した後に生成された計算されたVCDスペクトルを、正確な立体化学を割り当てるために実験スペクトルと視覚的に比較した。

【0122】

当業者に理解されるように、示されたようなプロトコルを用いて合成された化合物は、溶媒和物、例えば水和物として存在し得、かつ/または残留溶媒もしくは微量の不純物を含み得る。塩形態として単離される化合物は、化学量論的な整数、すなわち単塩もしくはは

複塩であり得、または中間の化学量論であり得る。

【 0 1 2 3 】

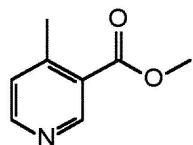
次の実施例は、説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。別段の断りがない限り、出発物質は、全て市販業者から入手し、さらに精製することなく使用した。

【 0 1 2 4 】

中間体の合成：

中間体 1

【 化 1 3 】



10

手順 a：4 - メチル - 3 - ピリジンカルボン酸塩酸塩（1：1）（40 g、230.4 mmol）を硫酸（20 mL）および MeOH（400 mL）の還流混合物に加えた。混合物を一晩還流させ、次にそれを蒸発させ、得られたスラリーを水（360 mL）中の NaHCO₃（64 g）の冷溶液に加えた。生成物を DCM で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体 1 を得た（28.70 g、83%）。

20

【 0 1 2 5 】

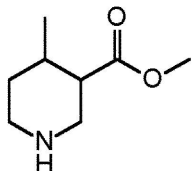
手順 b：金属製の反応器に 3 - ブロモ - 4 - メチル - ピリジン（200 g、0.116 mol）および DMF / MeOH（1 L / 1 L）の混合物を充填した。これに Et₃N（400 g、0.395 mol）、酢酸パラジウム（II）（8 g、0.036 mol）および 1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（16 g、0.029 mol）を加えた。反応器を閉め、CO ガス（3 MPa）で加圧し、反応混合物を攪拌し、140 °で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（勾配溶離剤：EtOAc / 石油エーテル 1 / 1 ~ 1 / 0）により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させて、所望の中間体 1 を得た（90 g、51%）。

30

【 0 1 2 6 】

中間体 2

【 化 1 4 】



手順 a：水素化フラスコに AcOH（500 mL）を充填し、次に PtO₂（15.02 g、66.2 mmol）を加えた。中間体 1（50 g、330.8 mmol）を加え、混合物を 50 °で 7 日間水素化した。反応混合物を diacalite（登録商標）上で濾過し、濾液を蒸発させて、中間体 2（52 g）を得て、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

40

【 0 1 2 7 】

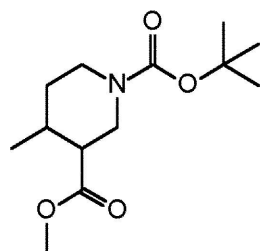
手順 b：酸化白金（5 g、0.022 mol）を中間体 1（90 g、0.595 mol）および AcOH（1 L）の溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、3.5 kPa の圧力下において 50 °で 5 日間水素化した。冷却された反応混合物を真空中で濃縮して、酢酸塩としての中間体 2 を得た（140 g、97%、¹H-NMR によって決定される 90% の純度）。

50

【 0 1 2 8 】

中間体 3

【 化 1 5 】



10

手順 a : D C M (8 6 9 m L) 中 の 中 間 体 2 (5 2 g 、 3 3 0 . 8 m m o l) の 溶 液 に D I P E A (8 5 . 5 g 、 6 6 1 . 5 m m o l) お よ び D M A P (4 . 0 4 g 、 3 3 . 0 8 m m o l) を 加 え た 。 次 に 、 二 炭 酸 ジ - t e r t - プ チ ル (7 2 . 1 9 g 、 3 3 0 . 8 m m o l) を 少 し ず つ こ の 溶 液 に 加 え 、 反 応 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 水 お よ び 塩 水 で 洗 浄 し 、 有 機 層 を M g S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 蒸 発 さ せ た 。 生 成 物 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ (シ リ カ ゲ ル 、 溶 離 剤 : D C M 、 D C M 中 1 % の M e O H 、 2 % 、 4 %) に よ り 精 製 し た 。 所 望 の 画 分 を 蒸 発 さ せ て 、 中 間 体 3 を 得 た (6 4 . 1 g 、 7 5 %) 。

【 0 1 2 9 】

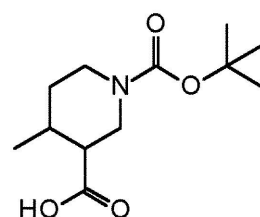
手順 b : D C M (1 . 5 L) 中 の 中 間 体 2 (1 4 0 g 、 0 . 5 9 5 m o l) の 攪 拌 お よ び 冷 却 さ れ た (0) 溶 液 に 二 炭 酸 ジ - t e r t - プ チ ル (1 3 0 g 、 0 . 5 9 6 m o l) 、 E t ₃ N (2 2 5 g 、 1 . 7 4 m o l) お よ び D M A P (1 0 g 、 0 . 0 8 2 m o l) を 連 続 し て 加 え 、 攪 拌 を 室 温 で 2 時 間 続 け た 。 反 応 混 合 物 を H ₂ O (5 0 0 m L) に 注 ぎ 、 D C M (2 × 1 0 0 m L) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄) 、 溶 媒 を 蒸 発 さ せ て 、 粗 中 間 体 3 (1 5 0 g 、 9 0 % 、 ¹ H - N M R に よ っ て 決 定 さ れ る 9 0 % の 純 度) を 得 て 、 そ れ を 次 の 工 程 に そ の ま ま 使 用 し た 。

20

【 0 1 3 0 】

中間体 4

【 化 1 6 】



30

手順 a : 中 間 体 3 (6 4 . 1 g 、 2 4 9 . 1 m m o l) を M e O H (5 0 0 m L) 中 に お い て 室 温 で 攪 拌 し た 。 N a O H (2 M 、 7 4 7 . 3 m L) を 加 え 、 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 1 N の H C l で 酸 性 化 し 、 生 成 物 を E t ₂ O で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 塩 水 で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 蒸 発 さ せ て 、 白 色 固 体 と し て 中 間 体 4 を 得 た (5 9 . 7 0 g) 。

40

【 0 1 3 1 】

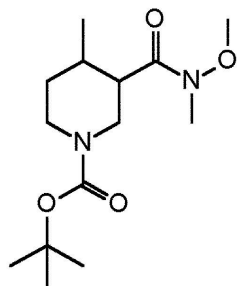
手順 b : M e O H (0 . 9 L) 中 の 中 間 体 3 (1 5 0 g 、 9 0 % 純 粋 、 0 . 5 2 4 m o l) の 攪 拌 溶 液 に 2 M の N a O H 溶 液 (1 . 8 m o l) の 溶 液 を 加 え た 。 室 温 で 1 4 時 間 後 、 反 応 混 合 物 を M T B E (2 × 0 . 8 L) で 抽 出 し た 。 水 層 を 1 0 % の ク エ ン 酸 で 酸 性 化 し 、 次 に E t O A c (4 × 1 L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 濃 縮 し て 、 粗 中 間 体 4 (1 4 2 g 、 ¹ H - N M R に よ っ て 決 定 さ れ る 9 0 % の 純 度 、 1 0 0 %) を 得 て 、 そ れ を 次 の 工 程 に そ の ま ま 使 用 し た 。

【 0 1 3 2 】

中間体 5

50

【化 17】



10

手順 a : THF (800 mL) 中の中間体 4 (59.7 g、0.25 mol) の溶液にジ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル - メタノン (54 g、0.33 mol) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。別のフラスコ中において、ACN (500 mL) 中の N - メトキシ - メタンアミン塩酸塩 (1 : 1) (32.93 g、0.34 mol) の懸濁液にトリメチルアミン (35.75 g、0.35 mol) を加えた。両方の混合物を合わせて、監視しながら 50 で撹拌した。中間生成物が反応混合物から晶出し、これは、所望の生成物を形成するように N - メトキシ - メタンアミンと反応しなかった。中間体が溶解されるまで DCM を加えた。反応物を 80 で 1 週間撹拌したままにした。溶媒を蒸発させた。残渣を DCM に溶解させ、水、20 % の AcOH 溶液および最後に飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離剤 : DCM 中 2 % の MeOH、4 %) により精製した。純粋な画分を蒸発させて、中間体 5 を得た (70 g、定量的)。

20

【 0133】

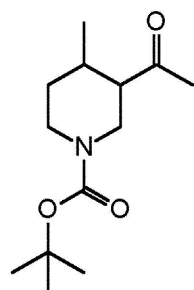
手順 b : DCM (2 L) 中の中間体 4 (140 g、0.518 mol) の撹拌および氷冷された溶液に N , O - ジメチルヒドロキシルアミン (113 g、1.16 mol) および Et₃N (113 g、1.79 mol) を加えた。次に、HATU (235 g、0.618 mol) を加え、撹拌を 14 時間続けた。溶媒を蒸発させ、NaHCO₃ 溶液 (0.5 L) を加え、次に DCM (3 × 1 L) で抽出した。合わせた有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中 1 ~ 10 % の EtOAc で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、中間体 5 を得た (152 g、100 %)。

30

【 0134】

中間体 6

【化 18】



40

手順 a : THF (250 mL) 中の中間体 5 (70 g、244.4 mmol) を N₂ 下でフラスコに充填し、-15 に冷却した。メチルマグネシウムブロミド (トルエン / THF 75 / 25 中 1.4 M、206 mL) を、温度が 0 を超えないように滴下して加えた。添加後、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、反応混合物を 20 mL の AcOH と共に氷上に注いだ。生成物を Et₂O で抽出し、有機層を 5 % の NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体 6 を得た (53.35 g、90 %)。

50

【 0 1 3 5 】

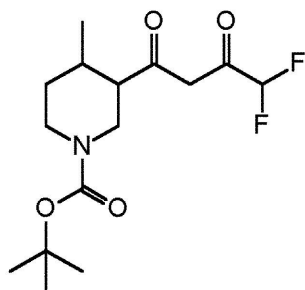
手順 b : T H F (2 L) 中 の 中 間 体 5 (1 5 0 g 、 0 . 5 2 4 m o l) の 攪 拌 お よ び 冷 却 され た 溶 液 (0) に T H F (0 . 7 5 L 、 2 . 2 5 m o l) 中 3 M の メ チ ル マ グ ネ シ ウ ム プ ロ ミ ド 溶 液 を 滴 下 し て 加 え 、 攪 拌 を 室 温 で 2 時 間 続 け た 。 反 応 混 合 物 を NH_4Cl 水 溶 液 に 注 ぎ 、 DCM で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 真 空 中 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 、 石 油 エ ー テ ル 中 1 ~ 5 % の EtOAc で 溶 離 す る シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し て 、 中 間 体 6 を 得 た (1 2 0 g 、 9 5 %) 。

【 0 1 3 6 】

中 間 体 7

【 化 1 9 】

10



中 間 体 6 (5 3 . 3 5 g 、 0 . 2 2 m o l) を 、 ト ル エ ン (1 5 0 0 m L) 中 に お い て N_2 下 0 ° で 攪 拌 し た 。 カ リ ウ ム *tert*-ブ ト キ シ ド (3 4 . 1 4 g) を 0 ~ 5 ° で 加 え 、 2 , 2 - ジ フ ル オ ロ - 酢 酸 エ チ ル エ ス テ ル (3 3 . 0 1 g 、 0 . 2 7 m o l) を 0 ~ 5 ° で 滴 下 し て 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し 、 次 に 水 中 1 0 % の H_2SO_4 で 洗 浄 し 、 有 機 層 を MgSO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 蒸 発 さ せ て 、 中 間 体 7 を 得 た (7 0 . 5 0 g 、 定 量 的) 。

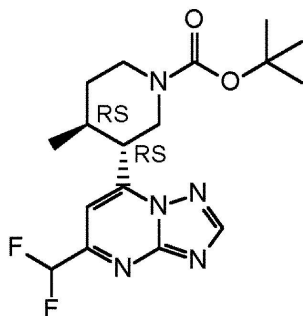
20

【 0 1 3 7 】

中 間 体 8

【 化 2 0 】

30



中 間 体 7 (7 0 . 5 g 、 2 2 0 . 8 m m o l) 、 1 H - 1 , 2 , 4 - ト リ ア ゾ ー ル - 5 - ア ミ ン 塩 酸 塩 (1 : 1) (5 3 . 2 2 g 、 4 4 1 . 5 2 m m o l) お よ び DMF (1 5 0 0 m L) を 8 0 ° で 2 4 時 間 攪 拌 し た 。 Et_3N (2 0 g) お よ び 二 炭 酸 ジ - *tert*-ブ チ ル (2 0 g) を 加 え た 。 混 合 物 を 3 0 分 間 攪 拌 し 、 蒸 発 さ せ 、 次 に EtOAc に 溶 解 さ せ 、 水 お よ び 塩 水 で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を MgSO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 蒸 発 さ せ た 。 4 つ の 異 性 体 が 観 察 さ れ た 。 第 1 の 画 分 が Et_2O か ら 結 晶 化 さ れ た 。 結 晶 を 濾 別 し 、 乾 燥 さ せ て 、 中 間 体 8 を 得 た (2 4 . 6 0 g 、 3 0 %) 。 母 液 は 、 化 合 物 の 第 2 の 画 分 を 生 じ た 。 結 晶 を 濾 別 し 、 乾 燥 さ せ て 、 中 間 体 8 を 得 た (2 . 5 3 g 、 3 %) 。 「 RS 」 は 、 中 間 体 が ト ラ ン ス 相 対 配 置 の 2 つ の エ ナ ン チ オ マ ー の ラ セ ミ 混 合 物 で あ る こ と を 意 味 す る こ と に 注 意 さ れ た い 。

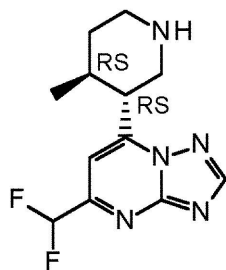
40

【 0 1 3 8 】

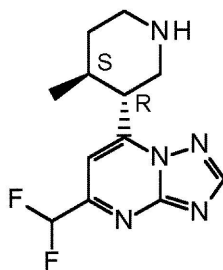
中 間 体 9 、 9 a お よ び 9 b

50

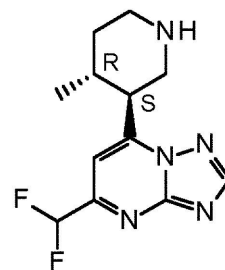
【化 2 1】



中間体 9



中間体 9a



中間体 9b

10

MeOH (350 mL) 中の中間体 8 (24.6 g、67 mmol) の溶液に HCl - iPrOH (350 mL) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、生成物が EtOH から結晶化された。結晶を濾別し、乾燥させ、20.33 g の粗製物を得て、それに水、Na₂CO₃ および DCM を加えた。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、12.80 g の中間体 9 を得た。この遊離塩基を分取 SFC (固定相: Chiralpak Diacel AD 30 × 250 mm; 移動相: CO₂、(0.4% の iPrNH₂ と共に (MeOH - iPrOH 50 / 50))) による精製によってエナンチオマー 9a および 9b へ分離して、中間体 9a (5 g、19%、保持時間 = 7.57 分) および中間体 9b (5.13 g、19%、保持時間 = 9.36 分) を得た。

20

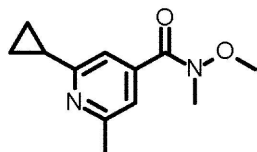
【0139】

中間体 9a および 9b を遊離塩基として単離するか、または代わりにそれらを MeOH に溶解させた後、HCl / i-PrOH を加え、混合物を蒸発させた。塩酸塩 (それぞれの場合に、HCl) を ACN から結晶化させ、濾別し、乾燥させた。

【0140】

中間体 10

【化 2 2】



30

CDI [530-62-1] (2.96 g、18.25 mmol) を DCM [75-09-2] (50 mL、1.326 g/mL) 中の 2-シクロプロピル-6-メチル-4-ピリジンカルボン酸 [1256805-64-7] の溶液に室温で加え、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。次に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.92 g、19.66 mmol) を加え、反応混合物を室温で反応が完了するまで撹拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水および塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、次の工程でそのまま使用するのに十分なほど純粋な中間体 10 を得た (2.67 g、86.33%)。

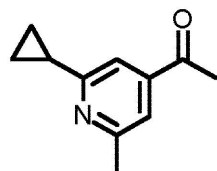
40

【0141】

中間体 11

50

【化 2 3】



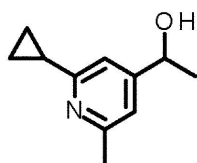
中間体 10 (1 . 0 5 g、 3 . 4 9 5 m m o l) を無水 T H F (3 0 m L) 中に溶解させ、 N_2 雰囲気下で - 1 5 ° に冷却した。トルエン / T H F 中 (7 5 / 2 5) のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (8 . 7 7 m L、 1 . 4 M、 1 2 . 2 8 m m o l) を、添加中の反応の温度を 0 ° 未満に保ちながら滴下して加えた。次に、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて - 1 0 ° (i P r O H / 氷浴) まで冷却し、 5 ° 未満の温度を維持しながら NH_4Cl 飽和水溶液 (2 0 m L) で処理した。水層を E t O A c で 3 回抽出し、次に合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、次の工程でそのまま使用するのに十分な純度の中間体 11 を得た (7 5 7 m g、収率 9 0 . 6 2 6 %)。

10

【 0 1 4 2】

中間体 1 2

【化 2 4】



20

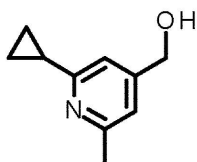
中間体 11 (4 1 0 m g、 2 . 3 4 m m o l) を $MeOH$ (1 5 m L) に溶解させた。 $NaBH_4$ [1 6 9 4 0 - 6 6 - 2] (8 9 m g、 2 . 3 4 m m o l) を室温に加え、反応混合物を 1 5 分間攪拌した。 $NaHCO_3$ 飽和水溶液を加えて 1 0 分間攪拌し、次に水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で 1 回洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させて、次の工程でそのまま使用するのに十分な純度の中間体 12 を得た (3 6 4 m g、収率 8 7 . 8 %)。

30

【 0 1 4 3】

中間体 1 3

【化 2 5】



40

ジイソブチルアルミニウム水素化物 ($DIBAH$) [1 1 9 1 - 1 5 - 7] (2 . 2 7 m L、 1 . 2 M、 2 . 7 2 m m o l) を N_2 の雰囲気下において - 7 8 ° で THF [1 0 9 - 9 9 - 9] (2 0 . 9 6 m L) 中の中間体 10 (5 0 0 m g、 2 . 2 7 m m o l) の溶液に加えた。混合物を - 7 8 ° で 1 0 分間攪拌し、次に室温まで温め、 2 時間攪拌した。反応を 1 N HCl に注ぎ、 $EtOAc$ (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を $MeOH$ [6 7 - 5 6 - 1] (1 5 m L) 中に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム [1 6 9 4 0 - 6 6 - 2] (1 0 0 m g、 2 . 6 4 3 m m o l) で処理し、室温で 1 時間 3 0 分攪拌した。反応混合物を $NaHCO_3$ 飽和水溶液でクエンチし、 $EtOAc$ (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、次の工程でその

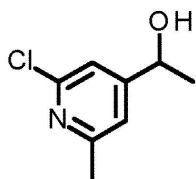
50

まま使用するのに十分なほど純粋な中間体 13 を得た (293 mg、収率 79%)。

【 0144 】

中間体 14

【 化 26 】



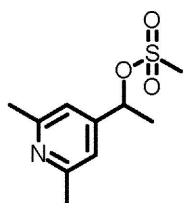
10

中間体 12 () の合成について報告されたものと同様の手順に従って、1 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジニル) - エタノン [890406 - 52 - 7] (620 mg、3.655 mmol) から出発して中間体 14 を得た (600 mg、収率 95.64%)。

【 0145 】

中間体 15

【 化 27 】



20

4 - ピリジンメタノール [1702281 - 97 - 7] (300 mg、1.98 mmol) を無水 DCM [75 - 09 - 2] (5.52 mL、1.326 g/mL、86.13 mmol) 中に溶解させた。得られた溶液を 0 に冷却した。Et₃N [121 - 44 - 8] (552 μL、0.728 g/mL、3.97 mmol) を加えた後、MsCl [124 - 63 - 0] (231 μL、1.474 g/mL、2.98 mmol) を加え、反応が完了するまで反応混合物を 0 で撹拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を加え、有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、粗製物として 500 mg の中間体 15 を得て、これを次の工程でそのまま使用した。

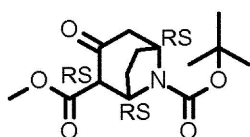
30

【 0146 】

中間体 16

工程 1 . 中間体 17

【 化 28 】



40

n - ブチルリチウム (nBuLi、106.5 mL、266.3 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を THF (500 mL) 中のジイソプロピルアミン (26.95 g、266.3 mmol) の溶液に 0 で加えた。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次にそれを - 78 に冷却し、THF (75 mL) 中の N - Boc - ノルトロピノン (50 g、221.9 mmol) の溶液で処理した。得られた混合物を - 78 で 90 分間撹拌し、次にシアノギ酸メチル (22.9 mL、288.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、次にそれを EtOAc で希釈した。有機層を分離し、次に水と塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として勾配 : DCM 中における 100% D

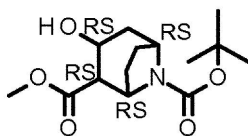
50

ＣＭ～１％ＭｅＯＨを用いるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体１７を得た（６０．２５ｇ、９５．８％）。

【０１４７】

工程２．中間体１８

【化２９】



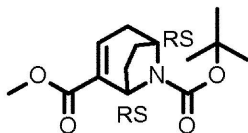
10

水素化ホウ素ナトリウム（１６．０２ｇ、４２３．５ｍｍｏｌ）をメタノール（７００ｍＬ）中の中間体１７（６０ｇ、２１１．８ｍｍｏｌ）の冷（氷浴）溶液に加え、反応混合物を５時間撹拌した。完了した反応をＮＨ４Ｃｌ飽和水溶液でクエンチし、次に溶媒を減圧下で蒸発乾固させた。得られた残渣を水中に溶解させ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体１８を得て（５９ｇ、９７．６％）、これをさらに精製することなくそのまま使用した。

【０１４８】

工程３．中間体１９

【化３０】



20

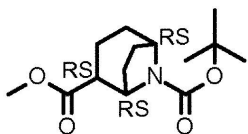
トリフルオロ酢酸無水物（５７．５ｍＬ、４１３．５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（８００ｍＬ）中の中間体１８（５９ｇ、２０６．８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１１５ｍＬ、８２７．１ｍｍｏｌ）および４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２．５２ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）の溶液に６０℃未満の温度に保ちながら非常にゆっくりと滴下して加えた（発熱を伴うために注意されたい）。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次にそれを氷浴中で冷却し、水でクエンチした。得られた溶液のｐＨを、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を用いて８～８．５に調整し、室温で１時間撹拌した。次に、水層をＤＣＭで３回抽出し、続いて合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてＤＣＭ中における１００％ＤＣＭ～２％ＭｅＯＨの勾配を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体１９を得た（３３．７ｇ、６１％）。

30

【０１４９】

工程４．中間体２０

【化３１】



40

ＭｅＯＨ（５９ｍＬ）を、中間体１９（２．４４ｇ、９．１３ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１０％）（０．９７１ｇ、０．９１３ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに窒素雰囲気下で加えた。これを排気し、水素ガスを充填し、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、次に溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を、溶離液としてＤＣＭ中における１００％ＤＣＭ～２％ＭｅＯＨの勾配を用いてシリカゲルの

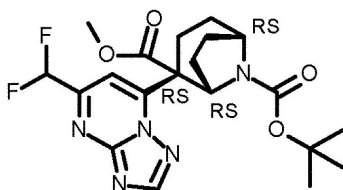
50

フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体 20 を得た (2 g、81%)。

【0150】

工程 5 . 中間体 21

【化 32】



10

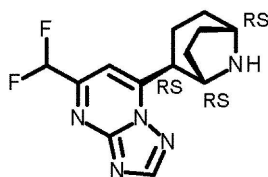
LDA (54.3 mL、108.7 mmol、シクロヘキサン/エチルベンゼン/THF 中 2 M) を無水 THF (363 mL) 中の中間体 20 (24.4 g、90.6 mmol) の溶液に窒素雰囲気下において -78 ~ -60 で滴下して加えた。添加後、反応混合物を -30 に温め、10 分間攪拌し、その後、-78 に冷却して戻した。7-クロロ-5-(ジフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン ([1340394-63-9]、18.5 g、90.6 mmol) を最小量の THF 中で溶解させ、シリンジで滴下して加えた。反応混合物を -60 で 1 時間攪拌し、次に温度を室温まで上昇させ、反応を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチした。揮発物を真空中で濃縮し、得られた残渣を EtOAc と水との間で分配した。層を分離し、次に水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣がジエチルエーテルから結晶化され、中間体 47 を得た (23.8 g、60%)。濾液を蒸発させ、得られた残渣を、溶離液として DCM 中における 100% DCM ~ 2% MeOH の勾配を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジエチルエーテルからの再結晶後に中間体 21 を得た (2 g、5%)。

20

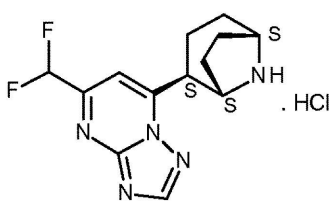
【0151】

工程 6 . 中間体 16、中間体 16a および中間体 16b

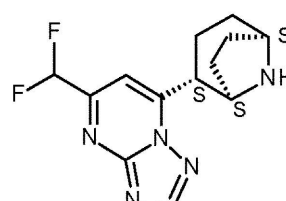
【化 33】



中間体 16



中間体 16A



中間体 16B

30

中間体 21 (25.8 g、58.9 mmol) を濃 HCl 溶液 (266 mL、3.19 mol、H₂O 中 37%) において 150 で一晩攪拌した。揮発物を真空中で蒸発させ、得られた残渣をトルエンで 2 回共蒸発させた。生成物を NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基性 pH になるまで処理した。水層を DCM で抽出し、次に有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離液として DCM 中における 100% DCM ~ 8% MeOH / NH₃ の勾配を用いてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ混合物として中間体 16 を得た (13 g、79%)。この物質を、分取 SFC (固定相: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm、移動相: CO₂、EtOH + 0.4 iPrNH₂) を介して精製した。1S, 4S, 5S-エナンチオマーをその HCl 塩に変換し、CH₃CN から再結晶して、中間体 16a を得た (5.58 g、30%、保持時間 = 2.91 分、[α]_D²⁰ = -66.6

40

50

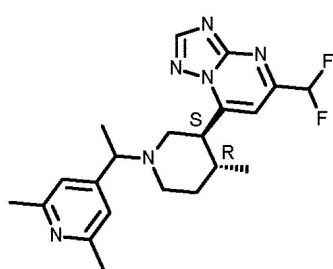
(c = 0 . 4 8 、 D M F)) 。

【 0 1 5 2 】

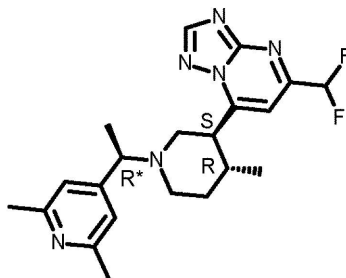
B - 最終化合物の合成

化合物 1、1 a および 1 b

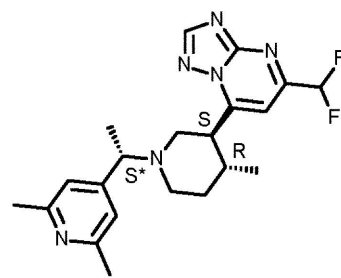
【 化 3 4 】



化合物番号 1



化合物番号 1a



化合物番号 1b

10

E t ₃ N [1 2 1 - 4 4 - 8] (6 4 3 . 5 7 4 μ L 、 0 . 7 2 8 g / m L 、 4 . 6 3 m m o l) を D M F [6 8 - 1 2 - 2] (1 6 . 9 2 8 m L 、 0 . 9 4 4 g / m L) 中の中
間体 9 b (4 0 1 . 8 1 1 m g 、 1 . 3 2 3 m m o l) の攪拌溶液に N ₂ 雰囲気下 0 で
加えた。得られた混合物を 1 5 分間攪拌し、次に D M F [6 8 - 1 2 - 2] (5 m L 、 0
． 9 4 4 g / m L) 中の中間体 1 5 (粗製物質、 4 5 5 m g 、 1 . 9 8 4 m m o l) の溶
液を加えた。反応混合物を室温に温め、次に室温でさらに 7 2 時間攪拌した。この時間経
過後、それを水でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾
燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。粗化合物 1 を、溶離液として D C M - M e O H (
9 : 1 、 v / v) / D C M 、 0 / 1 0 0 ~ 1 0 / 9 0) の勾配を用いてシリカゲルのフラ
ッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し
た。化合物 1 (2 5 4 m g) を、固定相として：C h i r a l p a k D i a c e l A D
2 0 × 2 5 0 m m 、および移動相として：C O ₂ 、 i P r O H + 0 . 4 i P r N H ₂ を
用いて、S F C により 2 つのジアステレオマーに分離した。2 つの画分を回収し、これら
をそれぞれ D C M および D P E (1 / 1 、 v / v) の混合物からトリチュレートして、オ
フホワイトの固体として標題の化合物：5 - (ジフルオロメチル) - 7 - [(3 S , 4 R)
- 1 - [(1 R *) - 1 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) エチル] - 4 - メチル
- 3 - ピペリジル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (化合物 1 a)
(1 0 0 m g 、 1 8 . 8 7 %) および 5 - (ジフルオロメチル) - 7 - [(3 S , 4 R)
- 1 - [(1 S *) - 1 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジル) エチル] - 4 - メチル
- 3 - ピペリジル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (化合物 1 b)
(9 5 m g 、 1 7 . 9 3 %) を得た。

20

30

【 0 1 5 3 】

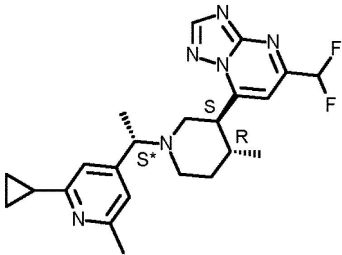
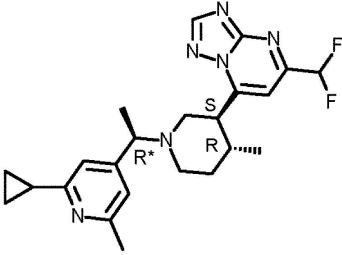
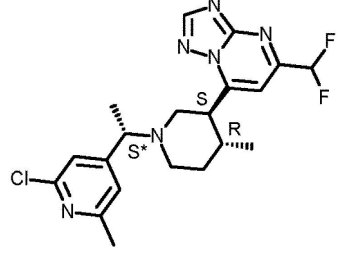
化合物 1、1 a および 1 b の合成について報告されるものに類似した手順を使用すること
により、対応する調製された既知もしくは市販のアルコールまたはハロゲン化ベンジルか
ら出発して以下の実例を得た。

40

【 0 1 5 4 】

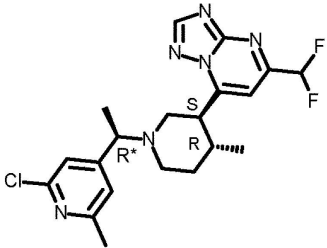
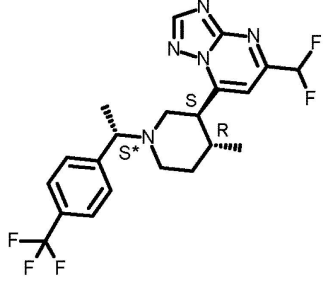
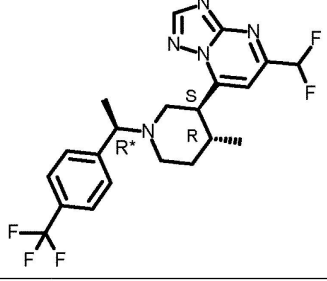
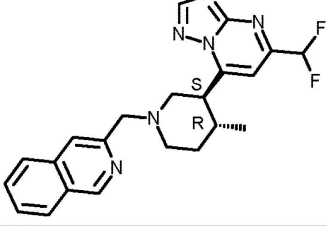
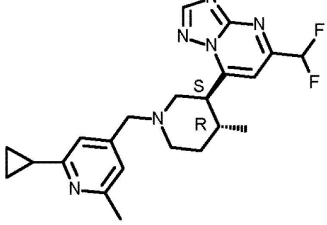
【表 1】

表 1a:

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
2		I-12	13.35
3		I-12	12.65
4		I-14	1.9

【 0 1 5 5 】

【表 2】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
5		I-14	1.9
6		1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] エタノール[1737-26-4]	20.28
7		1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] エタノール[1737-26-4]	19.94
8		3-(プロモメチル)イソキノリン [1125-80-0]	52.37
9		I-13	31

【 0 1 5 6 】

10

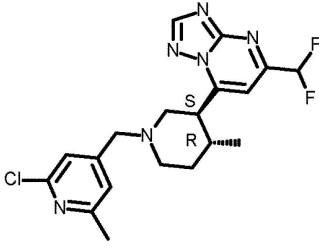
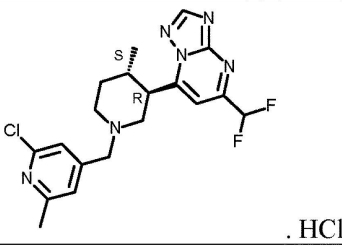
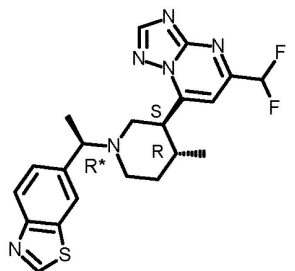
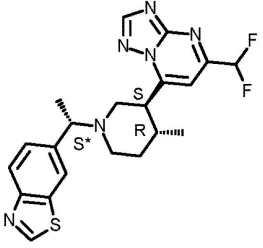
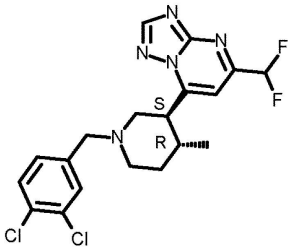
20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
10	 . HCl	2-クロロ-4-(クロロメチル)-6- メチルピリジン [162046-59- 5]	60
11	 . HCl	2-クロロ-4-(クロロメチル)-6- メチルピリジン [162046-59-5]	35
12		1-(1,3-ベンゾチアゾール-6- イル)エタノール [181820-06-4]	38
13		1-(1,3-ベンゾチアゾール-6- イル)エタノール [181820-06-4]	36
14		3,4-ジクロロベンジルブロミド [18880-04-1]	25

【 0 1 5 7 】

10

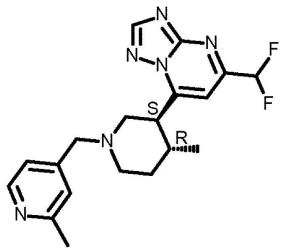
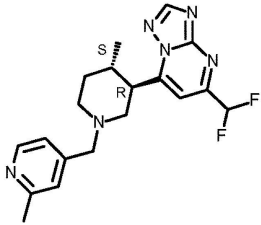
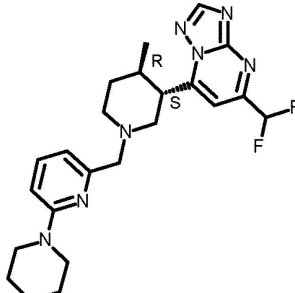
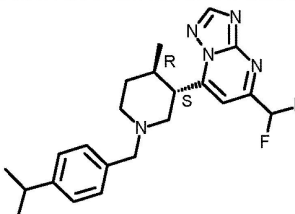
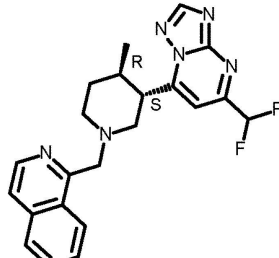
20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
15	 . HCl	4-(クロロメチル)-2- メチルピリジン塩酸塩 [75523-42-1]	77
16	 . HCl	4-(クロロメチル)-2- メチルピリジン塩酸塩 [75523-42-1]	76
17		(6-ピペリジノピリド-2- イル)メタノール, [869901-07-5]	23
18		4-イソプロピルベンジルブロミド, [2051-99-2]	51
19		1-プロモメチルイソキノリン [74417-44-0]	52

【 0 1 5 8 】

10

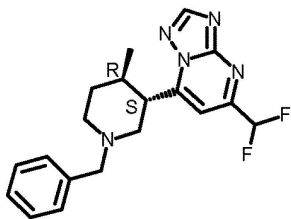
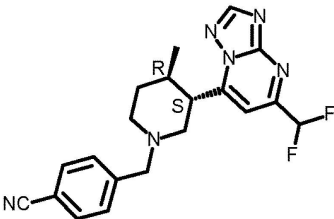
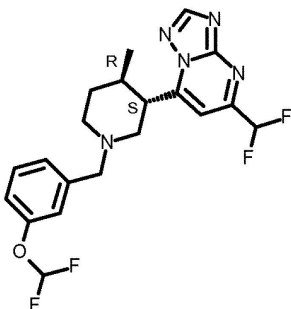
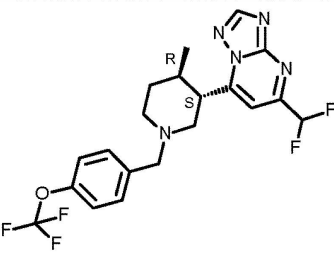
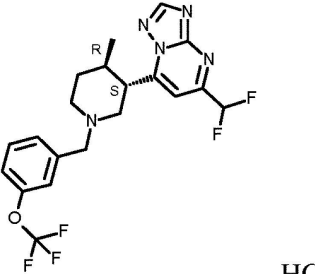
20

30

40

50

【表 5】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
20		ベンジルブロミド	55
21		4-(クロロメチル)ベンゾニトリル [874-86-2]	46
22		3-ジフルオロメトキシベンジル ブロミド [72768-95-7]	21.5
23		4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル ブロミド [50824-05-0]	55
24	 . HCl	3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル ブロミド [159689-88-0]	8

【 0 1 5 9 】

10

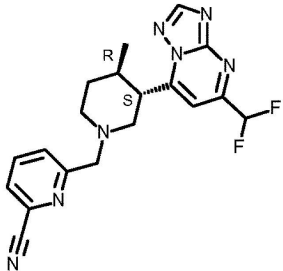
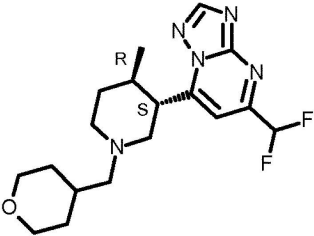
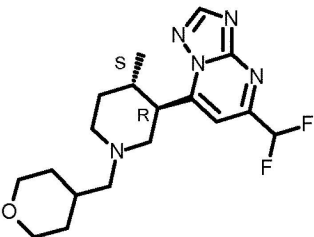
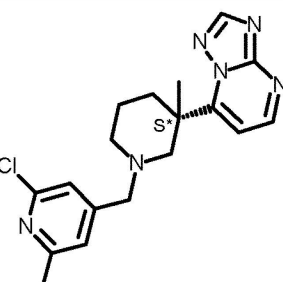
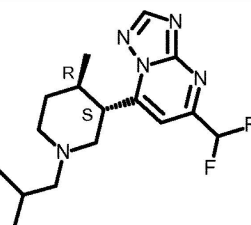
20

30

40

50

【表 6】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
25		6-クロロメチル-2- シアノピリジン [135450-23-6]	19
26	 . HCl	4-(ブロモメチル) テトラヒドロピラン	41
27	 . HCl	4-(ブロモメチル) テトラヒドロピラン [125552-89-8]	39
28		2-クロロ-4-(クロロメチル)-6- メチルピリジン [162046-59-5]	53
29		1-ブromo-2-メチルプロパン [78-77-3]	37

【 0 1 6 0 】

10

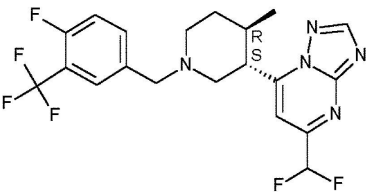
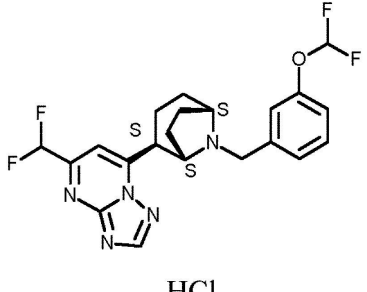
20

30

40

50

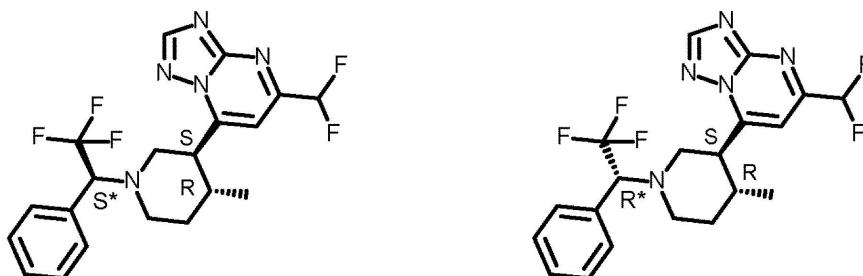
【表 7】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
30		3-トリフルオロメチル-4- フルオロベンジルクロリド [67515-62-2]	30
56	 . HCl	I-16a 3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル ブロミド [72768-95-7]	49.5

【 0 1 6 1 】

化合物 3 1 および 3 2 の合成

【化 3 5】



中間体 9 b (1 7 4 . 4 4 2 m g 、 0 . 5 7 4 m m o l) を N_2 雰囲気下で無水 D C M (5 m L) 中に溶解させた。E t ₃ N (0 . 0 8 m L 、 0 . 7 2 8 g / m L 、 0 . 5 7 m m o l) を加え、得られた混合物を 1 0 分間攪拌し、その後、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニル - エタノン [4 3 4 - 4 5 - 7] (1 0 0 m g 、 0 . 5 7 4 m m o l) 、四塩化チタン (0 . 0 3 m L 、 0 . 2 9 m m o l) および E t ₃ N (0 . 2 4 m L 、 1 . 7 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。M e O H (2 m L) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 4 m g 、 1 . 7 2 m m o l) の溶液を加え、得られた混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次に N a O H 水溶液 (1 N 、 2 m L) で処理し、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。得られた残渣を分取 H P L C (固定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 5 μ m 、 3 0 × 2 5 0 m m ; 移動相 : 0 . 2 5 % N H ₄ H C O ₃ 水溶液、C H ₃ C N) により精製して、化合物 3 2 (6 . 6 m g 、 2 . 7 %) および化合物 3 1 (7 . 4 m g 、 3 %) を得た。

【 0 1 6 2 】

化合物 3 3 の合成

10

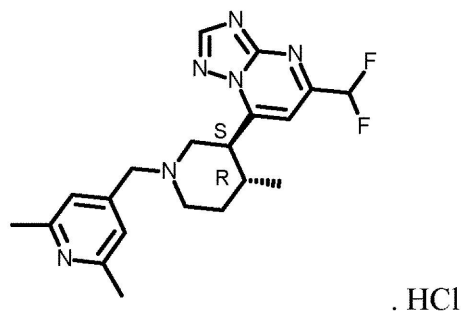
20

30

40

50

【化 3 6】



10

DIPEA [7087-68-5] (496 μ L、2.9 mmol) を DCM (5 mL) 中の中間体 9b (175 mg、0.58 mmol)、2,6-ジメチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド [18206-06-9] (156 mg、1.15 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド [56553-60-7] (244 mg、1.15 mmol) の混合物に室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次にそれを水 (1 mL) でクエンチし、さらに室温で1時間攪拌した。得られた混合物を Extrelute フィルターで濾過し、これを DCM (2 $\times$ 10 mL) で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、得られた残渣を分取 HPLC (固定相 RP Vydac Denali C18 - 10 μ m、200 g、5 cm; 移動相: 0.25% NH_4HCO_3 水溶液、 CH_3CN) により精製して、遊離塩基として標題の化合物を得た。この物質を HCl のエーテル性溶液で処理して、白色結晶として化合物 33 を得た (139 mg 57%)。

20

【0163】

化合物 33 の合成について報告されるものに類似した手順を使用することにより、対応する既知または市販のアルデヒドから出発して下記の実例を得た。

【0164】

【表 8】

表 1b:

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
34		イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルバルデヒド [116355-16-9]	39

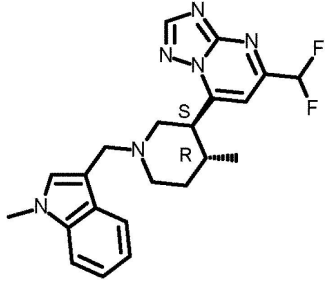
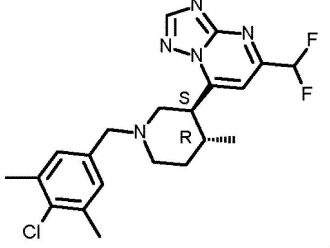
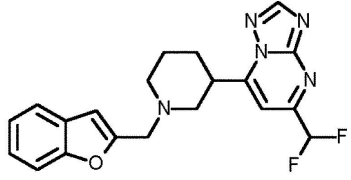
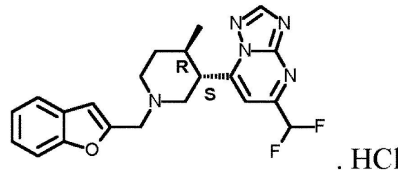
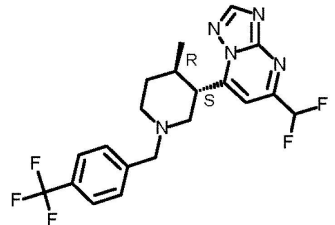
30

40

【0165】

50

【表 9】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
35	 . HCl	1-メチル-1H-インドール-3- カルバルデヒド [19012-03-4]	43
36	 HCl	4-クロロ-3,5-ジメチル ベンズアルデヒド [51719-64-3]	82
37	 . 2 HCl	ベンゾフラン-2-カルバルデヒド [4265-16-1]	54
38	 . HCl	ベンゾフラン-2-カルバルデヒド [4265-16-1]	63
39	 . HCl	4-(トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド	55

【 0 1 6 6 】

10

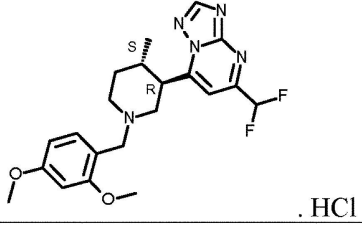
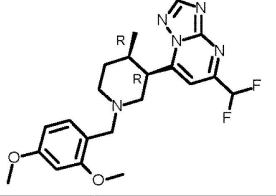
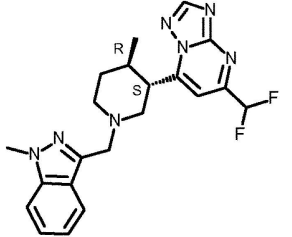
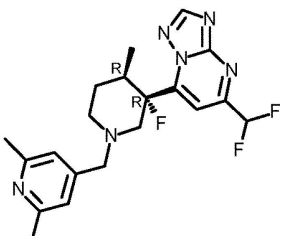
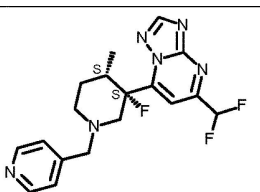
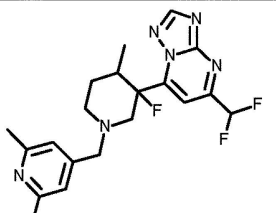
20

30

40

50

【表 1 1】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
46	 · HCl	2,4-ジメトキシベンズアルデヒド [613-45-6]	41
47		2,4-ジメトキシベンズアルデヒド [613-45-6]	5
48		1-メチル-1H-インダゾール-3- カルバルデヒド [4002-83-9]	61
49		2,6-ジメチルイソニコチンアルデヒド [18206-06-9]	11
50		2,6-ジメチルイソニコチンアルデヒド [18206-06-9]	12
51		2,6-ジメチルイソニコチンアルデヒド [18206-06-9]	59

【 0 1 6 8 】

10

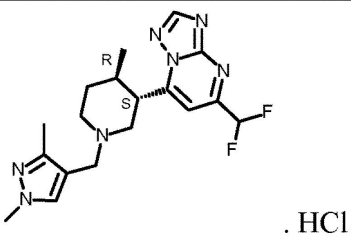
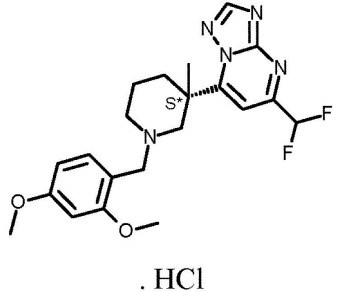
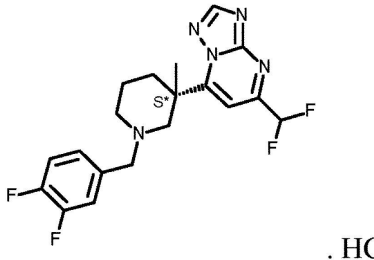
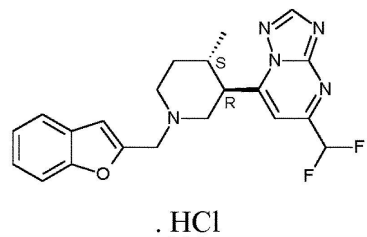
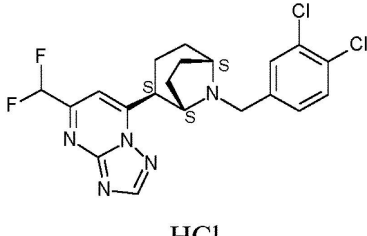
20

30

40

50

【表 1 2】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
52	 . HCl	1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4- カルバルデヒド [25016-12-0]	64
53	 . HCl	2,4-ジメトキシベンズアルデヒド [613-45-6]	80
54	 . HCl	3,4-ジフルオロベンズアルデヒド [34036-07-2]	83
55	 . HCl	ベンゾ[b]フラン-2- カルボキシアルデヒド [4265-16-1]	65
57	 . HCl	I-16 3,4-ジクロロベンズアルデヒド [6287-38-3]	13

【 0 1 6 9 】

分析の部

融点

値は、ピーク値または融解範囲のいずれかであり、この分析方法に通常付随する実験上の不確実性を伴って得られる。DSC 823e (Mettler-Toledo) で融点を測定した。融点は、10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は、300 であった。

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 2

化合物番号	MP (°C)
1a	141.46
17	137.52

10

【0 1 7 1】

旋光度

旋光度は、ナトリウムランプを備えた P e r k i n - E l m e r 3 4 1 旋光計で測定し、次のように報告した： $[\alpha]^\circ(\lambda, c \text{ g} / 100 \text{ ml}, \text{溶媒}, T)$ 。 $[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$ ：式中、 l は、経路長（単位：dm）であり、 c は、温度 T （ ）および波長 λ （単位：nm）における試料の濃度（単位：g / 100 ml）である。使用した光の波長が 589 nm（ナトリウム D 線）である場合、代わりに記号 D が使用され得る。旋光度の符号（+または-）は、常に記載されるべきである。この式を用いる場合、濃度および溶媒を旋光度の後の括弧内に常に記載する。旋光度は、度を用いて報告し、濃度の単位は、記載しない（それは、g / 100 ml であるとしている）。

20

【0 1 7 2】

【表 1 4】

表 3

化合物番号	OR
28	-8.14° (589 nm, c 0.295 w/v %, DMF, 20°C)

30

【0 1 7 3】

S F C - M S 法

S F C 測定は、二酸化炭素（C O 2）およびモディファイアを供給するバイナリポンプ、オートサンプラー、カラムオーブン、400 bar まで耐用する高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器で構成される分析超臨界流体クロマトグラフィー（S F C）システムを使用して行った。質量分析計（M S）が配置されている場合、カラムからの流れを（M S）に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量（M W）の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

40

【0 1 7 4】

50

【表 1 5】

表 4A. 分析 SFC-MS 法(mL/分で表される流速;カラム温度(T)(°C);実行時間(分)、背圧(BPR)(パール)

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム温度	実行時間 ----- BPR
1	Daicel Chiralpak® AD- 3 カラム (3.0 μ m, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: iPrOH+0.2% iPrNH ₂	6 分で 10%- 50% B、3.5 分間保持	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
2	Daicel (AD, OD, OJ, AS,)-H- カラム (5.0 μ m, 250 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: 使用される B のための 3 種 の異なる 溶媒:(MeOH, EtOH, iPrOH) +0.2% iPrNH ₂	19.4 分で 10%-40% B、 2.00 分で 40- 50% 3.6 分間 保持	3 ----- 30	25 ----- 110
3	Daicel Chiralpak® OJ-3 カラム (3.0 μ m, 150 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0.2% iPrNH ₂	6 分で 10%- 50% B、3.5 分間保持	2.5 ----- 40	9.5 ----- 110
4	Daicel AS-H カ ラム (5.0 μ m, 500 x 4.6 mm)	A: CO ₂ B: iPrOH)+0.2% iPrNH ₂	10% B 15 分 間保持、3.5 分 で 15-50% 6.5 分間保持	3 ----- 30	25 ----- 110
5	Daicel Chiralpak® AD- H カラム (5.0 μ m, 250 x 4.6 mm)	A:CO ₂ B: EtOH+0.2% iPrNH ₂	15% B 4 分間 保持、1 分で 50% 2 分間保 持	5 ----- 40	7 ----- 110

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 4B.分析SFCデータ - R_t は、保持時間(分)を意味し、 $[M+H]^+$ は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、鏡像異性的に純粋な化合物の(SFC)MS分析に使用される方法を指す。

化合物 番号	R_t (分)	$[M+H]^+$	方法	異性体の溶離順序
1a	2.82	反応なし	1	エナンチオマー1
1b	3.11	反応なし	1	エナンチオマー2
4	3.21	421	1	エナンチオマー2
5	2.98	421	1	エナンチオマー1
10	4.75	407	2	該当なし
12	2.33	429	3	エナンチオマー1
13	3.28	429	3	エナンチオマー2
28	6.25	407	4	エナンチオマー1
49	1.26	405	5	エナンチオマー1
50	1.64	405	5	エナンチオマー2

【 0 1 7 6 】

L C / M S 法

高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 測定は、それぞれの方法に明記した L C ポンプ、ダイオードアレイ (D A D) または U V 検出器およびカラムを用いて行った。必要に応じて、追加の検出器を含めた (下の方法の表を参照されたい) 。

【 0 1 7 7 】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計 (M S) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (M W) の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ (例えば、走査範囲、データ取込時間など) を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

【 0 1 7 8 】

化合物は、それらの実測保持時間 (R_t) およびイオンで表される。データについての表

で別に指定しない場合、報告した分子イオンは、 $[M + H]^+$ （プロトン化分子）および／または $[M - H]^-$ （脱プロトン化分子）に対応する。化合物を直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を記載する（すなわち $[M + NH_4]^+$ 、 $[M + HCOO]^-$ など）。複数の同位体パターンを有する分子（Br、Cl）について、報告される値は、最低同位体質量に関して得られた値とする。全ての結果は、用いられた方法に通常付随する実験的不確実性を伴って得られた。

【0179】

以下では、「SQD」は、シングル四重極検出器を意味し、「MSD」は、質量選択検出器を意味し、「RT」は、室温を意味し、「BEH」は、架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッドを意味し、「DAD」は、ダイオードアレイ検出器を意味し、「HSS」は、高強度シリカを意味する。

【0180】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

表 5A. LCMS 方法コード(mL/分で表される流速; カラム温度 (T)°C; 実行時間(分))

方法 コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム T	実行時間 (分)
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD-SQD	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	1.3 分で 95% A から 5% A、0.7 分間保持。	0.8 ----- 55	2
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 25 mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	1.3 分で 95% A から 5% A、0.7 分間保持。	0.8 ----- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分で 100% A から 5% A、 0.90 分で 0% A、0.5 分で 5% A	0.7 ----- 55	3.5
D	Waters: Alliance®- DAD - ZQ および ELSD 2000 Alltech	Xterra MS C18 カラム (3.5 µm, 4.6 x 100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN および 40% CH ₃ OH および 20% H ₂ O(0.25% CH ₃ COOH を 伴う)	6.5 分で 100% A から 1% A、 49% B および 50% C、0.5 分で 1% A および 99% B、1 分で 100% D 1.0 分間保 持 0.5 分で 100% A および 1.5 分間保持。	1.6 ----- 40	11
E	Waters: Alliance®- DAD - ZMD および CLND 8060 Antek	Waters : T3 C18 (3.5µm, 4.6*100mm)	A: H ₂ O 中の 0.1% HCOOH + 5% CH ₃ OH B: CH ₃ OH	9 分で 100% A から 5% A、 3.0 分間保 持、1.5 分間 で 100% A。	1.5 ----- 45	13.5

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 8】

表 5B. 分析LCMSデータ - R_t は、保持時間(分)を意味し、 $[M+H]^+$ は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、(LC)MS分析に使用される方法を指す。

化合物 番号	R_t (分)	$[M+H]^+$	$[M+H]^+$	方法
1a	0.95	401	399	A
1b	0.95	401	399	A
2	2.16	427	425	C

10

【 0 1 8 2】

20

30

40

50

【表 19】

化合物 番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
3	1.13	427	425	A
4	2.1	421	419	C
5	2.1	421	419	C
6	1.25	440	438	A
7	1.24	440	438	A
8	1.9	409	407	C
9	1.08	413	411	A
10	1.07	407	-	A
11	1.04	407	405	A
12	2	429	427	C
13	2	429	427	C
14	1.27	426	424	A

【0183】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

化合物 番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
15	0.89	373	-	A
16	0.87	373	371	A
17	1.21	442	420	A
18	1.28	400	398	A
19	1.97	409	407	C
20	2.08	358	356	C
21	1.97	383	381	C
22	2.12	424	422	C
23	2.29	442	440	C
24	2.29	443	440	C
25	0.9	384	442	A
26	0.92	366	-	A

【 0 1 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

化合物 番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
27	0.9	366	364	A
28	6.12	407	465 [M+CH ₃ COO] ⁻	D
29	1.08	324	322	A
30	2.25	444	442	C
31	1.2	426	424	A
32	2.22	426	424	C
33	1.02	387	385	A
34	0.8	398	396	A
35	1.05	411	409	A
36	1.34	420	418	A
37	5.87	384	382	E
38	1.14	398	-	A

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

化合物 番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
39	2.27	427	424	C
40	1.17	394	-	A
41	1.13	394	392	A
42	1.24	394	392	A
43	1.16	378	-	A
44	1.65	359	357	C
45	1.05	418	-	A
46	1.05	418	416	A
47	1.19	418	-	A
48	0.99	412	410	A
49	1.86	405	⁴⁶³ [M+CH ₃ COO] ⁻	C
50	1.86	405	⁴⁶³ [M+CH ₃ COO] ⁻	C

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

化合物 番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
51	1	405	-	A
52	0.78	376		A
53	1.18	418	-	A
54	1.2	394	452	A
55	1.11	398	396	A
56	1.15	436	434	A
57	1.31	438	436	A

10

20

30

【0187】

核磁気共鳴 (NMR)

400 MHzで動作し、標準的なパルスシーケンスを有するBruker DPX-400分光計または360 MHzで動作するBruker DPX-360のいずれかにおいて、溶媒としてDMSO-d₆ (重水素化DMSO、ジメチル-d₆スルホキシド)を用いて¹H NMRスペクトルを記録した。化学シフト(δ)は、内部標準として使用したテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で報告する。

【0188】

化合物番号1b: ¹H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.88 (br d, J = 5.49 Hz, 3H); 1.35 (d, J = 6.59 Hz, 3H); 1.51 - 1.68 (m, 1H); 1.90 (br d, J = 10.61 Hz, 2H); 2.06 - 2.33 (m, 2H); 2.50 (s, 6H); 2.95 - 3.10 (m, 2H); 3.45 (q, J = 6.59 Hz, 1H); 3.73 (br s, 1H); 6.66 (t, J = 54.70 Hz, 1H); 6.93 (s, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.55 (s, 1H)。

40

【0189】

化合物番号3: ¹H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.85 - 0.90 (m, 3H) 0.95 (d, J = 6.95 Hz, 4H) 1.34 (d, J = 6.95 Hz, 3H) 1.60 (br d, J = 10.98 Hz, 1H) 1.82 - 2.12 (m, 3H) 2.23 (td, J = 11.43, 2.01 Hz, 2H) 2.44 (s, 3

50

H) 2.94 - 3.11 (m, 2H) 3.41 (q, J = 6.59 Hz, 1H) 3.73 (br s, 1H) 6.66 (t, J = 54.70 Hz, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 8.55 (s, 1H).

【0190】

化合物番号 8: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 100) δ ppm 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 1.55 (dtd, J = 13.3, 11.1, 11.1, 4.0 Hz, 1H) 1.85 (dq, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.42 - 2.48 (m, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.97 - 3.06 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 11.2, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.71 (td, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.00 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 - 7.64 (m, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

10

【0191】

化合物番号 34: ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.75 (br d, J = 6.59 Hz, 3H) 1.39 - 1.51 (m, 1H) 1.81 (br d, J = 13.36, 3.48 Hz, 1H) 1.95 - 2.19 (m, 1H) 2.20 - 2.47 (m, 2H) 2.88 - 3.07 (m, 2H) 3.48 - 3.66 (m, 3H) 7.09 (t, J = 54 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 9.15, 1.46 Hz, 1H) 7.49 - 7.53 (m, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.80 (s, 1H).

20

【0192】

薬理学的実施例

本発明で提供される化合物は、PDE 2、特に PDE 2 A の阻害剤である。いくつかの薬理学的アッセイにおいて、化合物の試験結果が以下に示される。

【0193】

インビトロアッセイ PDE 2 A

組み換え rPDE 10 A バキュロウイルス構築物を用いて、ヒト組み換え PDE 2 A (hPDE 2 A) を Sf9 細胞中で発現させた。感染の 48 時間後に細胞を採取し、hPDE 2 A タンパク質を Ni-セファロース 6 FF における金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。試験される化合物を 100% の DMSO に溶解させ、アッセイにおける最終濃度の 100 倍の濃度に希釈した。化合物の希釈物 (0.4 μl) を 384 ウェルプレート中で 20 μl のインキュベーション緩衝液 (50 mM の Tris (pH 7.8)、8.3 mM の MgCl_2 、1.7 mM の EGTA) に加えた。インキュベーション緩衝液中の 10 μl の hPDE 2 A 酵素を加え、10 μM の cGMP および 0.01 μCi の ^3H -cGMP の最終濃度まで 10 μl の基質を加えることにより、反応を開始させた。反応物を室温で 45 分間インキュベートした。インキュベーション後、200 mM の ZnCl_2 が補充された 17.8 mg/ml の PDE SPA シンチレーション近接アッセイ) ビーズからなる 20 μl の停止液を用いて、反応を停止させた。30 分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcount シンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果を cpm として表した。ブランク値のために酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに 1% の最終濃度の DMSO を加えることにより、対照値を得た。最小平方和法により、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の % のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から半数阻害濃度 (IC₅₀) 値を導き出す。

30

40

【0194】

インビトロアッセイ PDE 3 A

ヒト組み換え PDE 3 A (hPDE 3 A) は、Scottish Biomedical によって部分的に精製された昆虫細胞溶解物として供給され、それをヒト脳からクローン

50

化し、Sf9細胞中で発現させた。試験される化合物を100%のDMSOに溶解させ、アッセイにおける最終濃度の100倍の濃度に希釈した。化合物の希釈物(0.4 µl)を384ウェルプレート中で20 µlのインキュベーション緩衝液(50 mMのTris (pH 7.8)、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA)に加えた。インキュベーション緩衝液中の10 µlのhPDE3A酵素を加え、0.4 µMのcAMPおよび2.4 µCi/mlの[³H]-cAMPの最終濃度まで10 µlの基質を加えることにより、反応を開始させた。反応物を室温で60分間インキュベートした。インキュベーション後、200 mMのZnCl₂が補充された17.8 mg/mlのPDE SPA (シンチレーション近接アッセイ) ビーズからなる20 µlの停止液を用いて、反応を停止させた。30分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcountシンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果をcpmとして表した。ブランク値のために酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに1%の最終濃度のDMSOを加えることにより、対照値を得た。最小平方和法により、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の%のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から半数阻害濃度(IC₅₀)値を導き出す。

10

【0195】

インビトロアッセイPDE10A

組み換えrPDE10Aバキュロウイルス構築物を用いて、ラット組み換えPDE10A (rPDE10A2)をSf9細胞中で発現させた。感染の48時間後に細胞を採取し、rPDE10Aタンパク質をNi-セファロース6FFにおける金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。試験される化合物を100%のDMSOに溶解させ、アッセイにおける最終濃度の100倍の濃度に希釈した。自社内で作製され、増幅された組み換えhPDE10Aバキュロウイルスを用いて、ヒト組み換えPDE10A (hPDE2A)をSf9細胞中で発現させた。感染の72時間後に細胞を採取し、hPDE10Aタンパク質をNi-セファロースにおける金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。化合物の希釈物(0.4 µl)を384ウェルプレート中で20 µlのインキュベーション緩衝液(50 mMのTris (pH 7.8)、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA)に加えた。インキュベーション緩衝液中の10 µlのhPDE10AまたはhPDE10A酵素を加え、60 nMのcAMPおよび0.008 µCi/mlの³H-cAMPの最終濃度まで10 µlの基質を加えることにより、反応を開始させた。反応物を室温で60分間インキュベートした。インキュベーション後、17.8 mg/mlのPDE SPA (シンチレーション近接アッセイ) ビーズからなる20 µlの停止液を用いて、反応を停止させた。30分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcountシンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果をcpmとして表した。ブランク値のために酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに1%の最終濃度のDMSOを加えることにより、対照値を得た。最小平方和法により、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の%のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から半数阻害濃度(IC₅₀)値を導き出す。

20

30

【0196】

40

50

【表 2 4】

表 6

化合物 番号	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{最大}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{最大}	hPDE10A2 または rPDE10A2 (&) pIC ₅₀	hPDE10A2 または rPDE10A2 E _{最大}
1	7.68	100	<5	45	5.53	74
1a	6.99	99	<5	34	5.25	64
1b	7.93	100	<5	19	5.54	80
2	7.06	99	<5	29	5.53	78
3	7.87	100	<5	19	5.9	91
4	8.11	99	<5	45	5.96	88
5	7.11	100	5.13	55	5.82	87
6	6.75	99	<5	37	5.2	68
7	6.99	98	5.08	57	5.11	47
8	8.07	100	5.09	61	5.83	85
9	8.28	100	<5	34	5.8	83
10	7.61	96	<5	19	5.8	82
11	5.41	19	約 5.4	71	約 4.99	47
12	7.35	99	約 5.07	54	5.69	86

【 0 1 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

化合物 番号	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{最大}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{最大}	hPDE10A2 または rPDE10A2 ($\&$) pIC ₅₀	hPDE10A2 または rPDE10A2 E _{最大}
13	7.23	98	約 5.02	47	5.83	85
14	7.25	102	<5	39	5.64	80
15	7.02	95	<4.52	17	約 5	45
16	5.23	4	<5	23	<5	10
17	6.71	100	<5	41	<5	49
18	6.55	98	5.1	60	5.11	56
19	6.49	96	<5	35	5.07	58
20	6.34	97	<5	23	<5	26
21	6.33	97	<5	24	約 5	48
22	6.25	95	<5	42	5.11	61
23	6.24	97	5.14	49	5.16	62
24	6.16	96	<5	31	5.14	58
25	5.99	92	<5	12	<5	28
26	約 5.51	27	<5	12	<5	12
27	約 5.31	20	<5	3	<5	11
28	5.25	16	<5	10	<5 (r)	7.2 (r)
29	約 5.06	3	<5	-14	<5	3
30	6.31	99	<5	21	5.1	55
31	5.81	91	<5	24	5.01	51
32	6.07	96	<5	35	<5	46
33	7.65	96	<5	8	5.39	72
34	7.64	91	<5	18	5.33	67
35	7.32	102	<5	22	5.12	53
36	7.25	100	<5	43	5.43	82
37	6.7	81	5.92	88	5.98 (r)	50.705 (r)
38	6.79	88	<5	28	5.33	69
39	6.77	99	<5	46	5.21	65
40	5.95	42	<5	10	<5	35
41	5.71	33	<5	20	<5	15
42	5.47	22	<5	19	<5	45

10

20

30

40

【 0 1 9 8 】

50

【表 2 6】

化合物 番号	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{最大}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{最大}	hPDE10A2 または rPDE10A2 (^{&}) pIC ₅₀	hPDE10A2 または rPDE10A2 E _{最大}
43	6.46	77	<5	0	5.16	44
45	6.02	49	<5	6	<5	37
46	5.14	9	<5	17	<5	-6
47	約 5.46	25	<5	27	<5	37
48	6.01	96	<5	23	<5	37
49	5.67	86	<5	17	<5	12
50	5.42	75	約 5	53	<5	13
51	5.53	91	5.11	67	<5	28
52	約 5.63	31	<5	1	<5	9
53	5.16	14	<5	3	<5	0
54	約 5.05	15	<5	5	<5	9
55	5.65	25	<5	40	<5	12
56	6.28	97	<5	26	<5	43
57	6.98	100	<5	35	5.1	58

([&]) 報告されたデータは、それがラット(r)におけるものであるとの別段の指定がない限り、ヒトクローンにおけるものである。

【 0 1 9 9 】

試験化合物による P D E 2 占有率

方法

放射性リガンド (B u i j n s t e r e t a l . , (2 0 1 4) . S t r u c t u r e - B a s e d D e s i g n o f a P o t e n t , S e l e c t i v e , a n d B r a i n P e n e t r a t i n g P D E 2 I n h i b i t o r w i t h D e m o n s t r a t e d T a r g e t E n g a g e m e n t . A C S M e d C h e m L e t t . 5 (9) : 1 0 4 9 - 5 3 における化合物 1 2) として [³ H] B - 1 7 a (国際公開第 2 0 1 3 / 0 0 0 9 2 4 号パンフレットに記載される) を用いて、エキスピボオートラジオグラフィーにより、P D E 2 A の占有率を評価した。雄ウイスターラット (2 0 0 ~ 2 5 0 g) を溶媒または漸増用量の [³ H] B - 1 7 a の経口投与によって処理し、1 時間後に殺処分した。脳を頭蓋骨から即座に取り出し、ドライアイスで冷却した 2 - メチルブタン (- 4 0) 中で急速に凍結させた。厚さ 2 0 μ m の線条体切片を、L e i c a C M 3 0 5 0 c r y o s t a t - m i c r o t o m e (v a n H o p p l y n u s , B e l g i u m) を用いて切り出し、顕微鏡スライド (S u p e r F r o s t P l u s S l i d e s , L a b o N o r d , F r a n c e) に解凍して固定し、使用するまで - 2 0 で保存した。

【 0 2 0 0 】

解凍後、切片を冷気流下で乾燥させ、0 . 3 % の B S A を含有する T r i s - H C l (5

0 mM、pH 7.4) 中の 30 nM の $[^3\text{H}]$ B - 17 a と共に 1 分間インキュベートした。薬剤投与動物および溶媒投与動物からの脳切片を並行してインキュベートした。非特異的な結合は、PDE 2 A 酵素を含有しない脳領域である小脳切片において測定された。インキュベーション後、過剰な $[^3\text{H}]$ B - 17 a を氷冷緩衝液により 10 分間で 2 回洗い落としした後、蒸留水中に迅速に浸漬させた。次に、切片を冷気流下で乾燥させた。

【0201】

脳切片を 4 時間にわたって β - imager (Biospace, Paris) に装填し、定められた脳領域から出る放射能を、Beta vision program (Biospace, Paris) を用いて定量した。特異的な結合は、線条体における全体的な結合と、小脳における非特異的な結合との差として決定された。動物に投与された薬剤の受容体占有率のパーセンテージは、処理された動物において標識された受容体パーセンテージを 100% から差し引いた値に対応した。ED₅₀ 値の決定について、受容体占有率のパーセンテージを用量に対してプロットし、最もフィットする S 字形の対数の用量効果曲線を、GraphPad Prism program を用いて非線形回帰分析によって計算した。95% の信頼限界を有する ED₅₀ (50% の受容体占有率をもたらす薬剤用量) を用量反応曲線から計算した。

【0202】

【表 27】

表 7. PO = 経口; SC = 皮下

化合物 番号	10 mg/kg での PDE2 占有率	10 mg/kg での PDE2 占有の経路
1b	42	SC
3	21	PO
8	0	SC
33	37	SC
34	0	PO
36	0	PO

【0203】

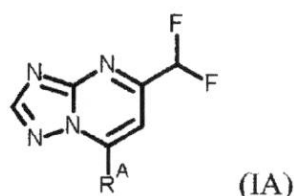
妥当な変形形態は、本発明の範囲から逸脱しているとみなすべきではない。このように記載される本発明は、当業者によって多くの方法で変更され得ることが明らかであろう。

本発明は次の実施態様を含む。

〔請求項 1〕

式 (IA)

【化 1】



(式中、

R^A は、基 (a) または (b) :

10

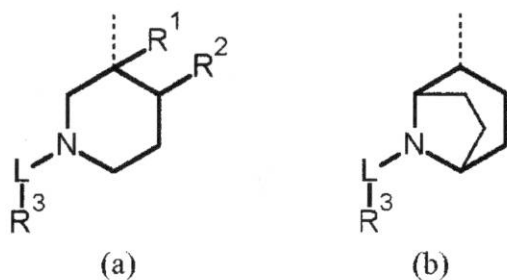
20

30

40

50

【化 2】



10

を示し、式中、

R^1 は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R^2 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、特にメチルであり、ただし、

R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキル、特にメチルである場合、 R^1 は、水素またはフルオロであり；
かつ R^2 が水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^1 は、メチルであり；

L は、 $>CH_2$ 、 $>CH(CH_3)$ 、 $>CH(CF_3)$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；および

R^3 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル；アリールおよび Het からなる群から選択され、ここで、
アリールは、八口； $-CN$ ；1つ、2つまたは3つの独立して選択される八口置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択される八口置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

20

Het は、

(a) 1つもしくは2つの独立して選択される $C_1 \sim 4$ アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたチオフェニルおよびピラゾリルから選択される5員ヘテロアリール基；または

(b) 八口； $-CN$ ；1つ、2つもしくは3つの独立して選択される八口置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；および1-ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つもしくは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される6員ヘテロアリール基；または

30

(c) $C_1 \sim 4$ アルキル置換基でそれぞれ任意選択的に置換された1H-インドリル、ベンゾフラニル、1H-インダゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される9員もしくは10員ヘテロアリール基；または

(d) テトラヒドロピラニル

である）

を有する化合物もしくはその立体異性体型またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

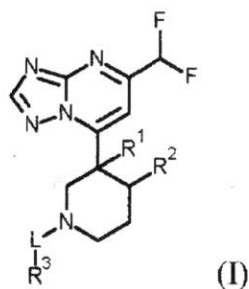
40

[請求項 2]

式 (I)

50

【化 3】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

[請求項 3]

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R² は、C₁ ~ 6 アルキル、特にメチルであり；

L は、>CH₂ および >CH(CH₃) からなる群から選択され；および

R³ は、アリールおよび Het からなる群から選択され、ここで、

アリールは、ハロ； -CN； 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルを表し；

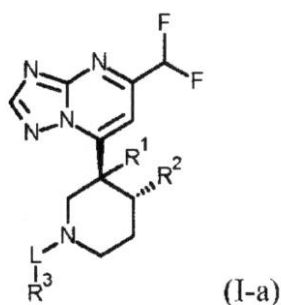
20

Het は、ハロ； -CN； 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および 1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリール基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

[請求項 4]

式 (I - a)

【化 4】



30

を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

[請求項 5]

R¹ は、水素、フルオロまたはメチルであり；

R² は、メチルであり；

L は、>CH₂ および >CH(CH₃) からなる群から選択され；および

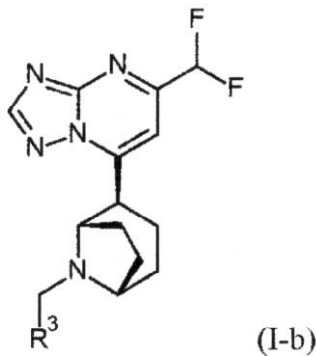
R³ は、ハロ； -CN； 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；C₃ ~ 6 シクロアルキル；および 1 - ピペリジニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されたピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項 6]

50

式 (I - b)

【化 5】



10

を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 7〕

R³は、ハロ； -CN； 1つ、 2つまたは 3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル； および 1つ、 2つまたは 3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1つ、 2つまたは 3つの置換基で任意選択的に置換されたフェニルである、請求項 6 に記載の化合物。

20

〔請求項 8〕

治療有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

〔請求項 9〕

薬剤としての使用のための、請求項 8 に記載の医薬組成物の、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

〔請求項 10〕

精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害の群から選択される中枢神経系障害を治療または予防するのに使用するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 8 に記載の医薬組成物。

30

〔請求項 11〕

前記精神病性障害は、統合失調症；統合失調症様障害；統合失調性感情障害；妄想性障害；物質誘発性精神病性障害；妄想性パーソナリティ障害；および統合失調症性パーソナリティ障害の群から選択され；

前記不安障害は、パニック障害；広場恐怖症；特定恐怖症；社交恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害の群から選択され；

前記運動障害は、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群および本態性振戦；トゥーレット症候群ならびに他のチック障害の群から選択され；

40

物質関連障害は、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択され；

前記気分障害は、鬱病；躁病；双極性 I 型障害；双極性 II 型障害；気分循環性障害；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療抵抗性鬱病；および物質誘発性気分障害から選択され；

前記神経変性障害は、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症；アルツハイマー病；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭型認知症の群から選択され；

症状として注意および／または認知の不足を含む前記障害または病態は、アルツハイマー病に関連する認知症；多発梗塞性認知症；レビー小体病による認知症；アルコール性認知

50

症または物質誘発性持続性認知症；頭蓋内腫瘍または脳外傷に関連する認知症；ハンチントン病に関連する認知症；パーキンソン病に関連する認知症；エイズ関連認知症；ピック病による認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；脳卒中；進行性核上麻痺；精神遅滞；学習障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；軽度の認知機能障害；アスペルガー症候群；加齢による認知機能障害；および知覚、集中、学習または記憶に関連する認知機能障害の群から選択され；記憶の獲得および固定に関連する前記障害は、記憶障害から選択される、請求項 10 に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

[請求項 12]

請求項 8 に記載の医薬組成物を調製するためのプロセスにおいて、薬学的に許容される担体は、治療有効量の請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物と均質に混合されることを特徴とするプロセス。

10

[請求項 13]

請求項 10 または 11 に記載の病態の治療または予防に使用するための、さらなる医薬品と組み合わされた請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

[請求項 14]

(a) 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物と、

(b) さらなる医薬品と

を含む、請求項 10 または 11 に記載の病態の治療または予防における同時使用、別々の使用または逐次使用のための組み合わされた製剤としての製品。

20

[請求項 15]

精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；および自閉性障害の群から選択される障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物または治療量の請求項 8 に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	C S P
			C 0 7 D	519/00	3 1 1

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ヴァン ルースブロック, イヴ, エミエル, マリア

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
ィカ エヌベー

(72)発明者 ヴァン デン キーバス, フランス, アルフォンス, マリア

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
ィカ エヌベー

(72)発明者 ヴェルター, アドリアナ, イングリッド

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
ィカ エヌベー

(72)発明者 ブインスターズ, ピーター, ジェイコブス, ジョハネス, アントニウス

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
ィカ エヌベー

(72)発明者 トレサダーン, ゲーリー, ジョン

スペイン国 マドリッド 2 8 0 4 2, カンポ デ ラス ナショネス, 5 番 ブランタ, 5 - 7, エ
ディフィショ ジョンソン アンド ジョンソン パセオ デ ラス ドセ エストレラス, ヤンセン -
シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 ジイセン, ヘンリカス, ジェイコブス, マリア

ベルギー国 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
ィカ エヌベー

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 6 4 5 0 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 0

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 5 / 3 0

A 6 1 P 2 5 / 3 2

A 6 1 P 2 5 / 3 4

A 6 1 P 2 5 / 3 6

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

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