

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-538853

(P2009-538853A)

(43) 公表日 平成21年11月12日(2009.11.12)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D 487/14	C S P	テーマコード (参考)
C07D 487/14 (2006.01)		C O 7 D 487/14	C S P	4 C 0 5 0
A61K 31/4985 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985		4 C 0 8 6
A61P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A61P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00		
A61P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-512482 (P2009-512482)	(71) 出願人	502332957 エルビオン ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング e l b i o n G m b H ドイツ連邦共和国 ラーデボイル マイス ナー シュトラーゼ 191 M e i s s n e r S t r a s s e 1 9 1, D - O 1 4 4 5 R a d e b e u l , Germany
(86) (22) 出願日	平成19年5月29日 (2007.5.29)	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月22日 (2009.1.22)	(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/004748	(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(87) 國際公開番号	W02007/137820		
(87) 國際公開日	平成19年12月6日 (2007.12.6)		
(31) 優先権主張番号	60/809, 242		
(32) 優先日	平成18年5月30日 (2006.5.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピリド [3, 2 - e] ピラジン、該化合物のホスホジエステラーゼ 10 の阻害剤としての使用、及び該化合物の製造方法

(57) 【要約】

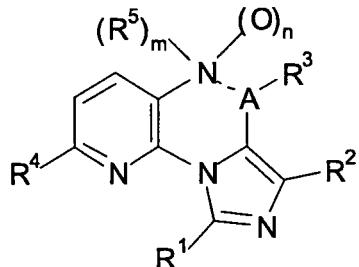
本発明はピリド [3, 2 - e] ピラジン、これらの製造方法、これらの化合物を含む医薬品及びこれらの化合物の薬理学的使用に関する。該化合物は、ホスホジエステラーゼ 10 の阻害剤であり、本発明による化合物の使用に影響され得るヒトを含む哺乳動物の疾患を治療するための活性化合物として、中枢神経系においてホスホジエステラーゼ 10 活性を阻害する。更に詳細には、本発明は神経疾患及び精神疾患、例えば、症状として認知障害を含む精神病及び疾患の治療に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I)

【化 1】



10

(式中、AとNとの結合は単結合又は二重結合であり、
Aは、前記結合が二重結合である場合はCであり、前記結合が単結合の場合はCHであり、

mは0又は1であり、

nは0又は1であり、

前記式中、R¹及びR²は無関係に

H、

環状基、

C₁ - C₈アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁ - C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

C₂ - C₈アルケニル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁ - C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

C₂ - C₈アルキニル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁ - C₃-アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

3から8までの原子を有する飽和、一価不飽和もしくは多価不飽和の炭素環式環系又は5から15までの環の原子を有するヘテロ環式環系(それぞれ場合によりハロゲン、アミノ、C₁ - C₃アルキルアミノ、ジ-C₁ - C₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁ - C₃アルキル、O-C₁ - C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)

から選択される、

R³は

H、

環状基、

N₃、

CN、

R⁶、OR⁶、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、

NH(CO)OR⁶、N((CO)OR⁶)₂、NR⁶((CO)OR⁶)、

NH-(C=O)-NH₂、NR⁶-(C=O)-NH₂、

NH-(C=O)-NHR⁶、NR⁶-(C=O)-NHR⁶、

NH-SO₂R⁶、N(SO₂R⁶)₂及びNR⁶(SO₂R⁶)、

R⁷、OR⁷、SR⁷、NH₂SO₂R⁷、N(SO₂R⁷)、又はN(R⁸)SO₂R⁷

から選択され、

前記式中、R⁶は、それぞれの場合に無関係に、

環状基、

C₁ - C₈アルキル、C₃ - C₈シクロ(ヘテロ)アルキル、

C₂ - C₈アルケニル、C₃ - C₈シクロ(ヘテロ)アルケニル、又は

C₂ - C₈アルキニル(それぞれ場合によりハロゲン、OH、O-C₁ - C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)

であり、

20

30

40

50

前記式中、 R^7 はアリール、ヘテロアリール、アリール - C_{1-5} アルキル、ヘテロアリール - C_{1-5} アルキルであり、

前記アリールはフェニル又はナフチルであり、ヘテロアリールはN(N - オキシドを含む)、S及びOから選択された少なくとも1つの原子を含む5から15までの環の原子の芳香族ヘテロ環式環系であり、そして前記アリール及びヘテロアリールは場合によりハロゲン、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ニトロ、 C_{1-3} アルキル、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されており、 R^8 は C_{1-5} アルキル(場合によりハロゲン、OH、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)である。

R^4 は

10

H、

ハロゲン、

環状基、

R^9 、

OH又はOR⁹、

NH(C=O) - C_{1-3} アルキル(場合によりハロゲン、OH、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

NH₂、NH⁹ 又はNR⁹R¹⁰

から選択され、

前記式中、 R^9 及び R^{10} は無関係に

20

- 環状基、

- C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロ(ヘテロ)アルキル(場合によりハロゲン、OH、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

- アリール - C_{1-5} - アルキル(前記アリールはフェニルであり、そのフェニルは場合によりハロゲン、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ニトロ、 C_{1-3} アルキル、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)から選択され、又は

- NR⁹R¹⁰ は一緒に飽和又は不飽和の5-、6-又は7-員環を形成し、前記環は3個以下のヘテロ原子、有利にはN(N - オキシドを含む)、S及び/又はOを含むことができ、場合によりハロゲン、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ニトロ、 C_{1-3} アルキル、O - C_{1-3} アルキル及び/又はアリール - C_{1-5} - アルキルで一置換もしくは多置換されており、前記アリールはフェニルであり、そのフェニルは場合によりハロゲン、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ - C_{1-3} アルキルアミノ、ニトロ、 C_{1-3} アルキル、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている、

30

そして R^5 は

H、

C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は(CO) - C_{1-5} アルキル(場合によりハロゲン、OH、O - C_{1-3} アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)

40

から選択される)の化合物、

又はその製薬学的に許容される塩及び誘導体。

【請求項2】

前記AとNとの結合が二重結合である、請求項1記載の式(I I)の化合物。

【請求項3】

m及びnが共に0である、請求項1又は2記載の式(I I)の化合物。

【請求項4】

R^1 が C_{2-4} アルキル又はフェニルであり、それぞれ場合により置換されている、請求項1から3までのいずれか1項記載の化合物。

50

【請求項5】

R^2 が H、メチル又はトリフルオロメチルである、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が H、-CN 又は $C_{1\sim3}$ アルキルである、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。

【請求項 7】

R^3 が -NH-(C=O)-OR⁶ であり、R⁶ は請求項 1 に規定されている、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。

【請求項 8】

R^3 が -NH-SO₂R⁶ であり、R⁶ は請求項 1 に規定されている、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。 10

【請求項 9】

R^4 が H、 $C_{1\sim3}$ アルキル又は O-C_{1~3} アルキルであり、それぞれ場合により置換されている、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の式 (II) の化合物。

【請求項 10】

4,8-ジメトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-1-エチル-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-1,3-ジメチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-4-イソプロピルオキシ-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-プロピルオキシ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-シクロペンチルオキシ-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-イソプロピルオキシ-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

8-メトキシ-1,3-ジメチル-4-(2,3,6-トリフルオロベンジルオキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-(2,3,6-トリフルオロベンジルオキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-(2,4,6-トリメチルベンジルオキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-(2-フェニルエチルオキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

8-メトキシ-3-メチル-4-(2-フェニルエチルオキシ)-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

8-メトキシ-3-メチル-4-(2-フェニルエチルオキシ)-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン 50

ゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - イミダゾ [1 ,
 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a
] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 1 - プロピル - イミ
 ダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - イミダ
 ゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 , 3 - ジメチル - 8 - メトキシ - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - イミダゾ [1
 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチルオキシ] - 1 - エチル -
 8 - メトキシ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリ
 ド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピ
 リド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 , 3 - ジメチル - 8 - メトキシ - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3
 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 -
 e] ピラジン
 4 - シアノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド
 [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - シアノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - エチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [
 3 , 2 - e] ピラジン
 4 - アジド - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド
 [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルフィニル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5
 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 -
 a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルフィニル - イミダゾ [1 , 5 -
 a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e
] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e]
 ピラジン
 4 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド
 [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 2 - e] ピラジン 塩酸塩
 1 - エチル - 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2
 - e] ピラジン
 1 , 3 , 4 - トリメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e]
 ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - イミダ
 ゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - ペンチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 10 50

2 - e] ピラジン
 1 - シクロヘキシル - 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド
 [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 1 - ヘキシル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - フェネチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - フェニル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 ,
 2 - e] ピラジン 2 塩酸塩
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (2 - クロロフェニル) - イミダゾ [1 , 5 - a]
 ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 5 - a]
 ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - プロピル - 3 , 4 , 8 - トリメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e]
 ピラジン
 1 - プロピル - 3 , 4 - ジメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - プロピル - 4 , 8 - ジメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 20
 8 - ジフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジメチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピ
 リド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ
 [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピ
 ル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - (2 - エチル - 4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - メトキ
 シ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - (2 - プロピル - 4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - メト
 キシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 30
 4 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [
 3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド
 [3 , 2 - e] ピラジン
 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 5 - オキソ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a]
 ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [
 1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - エトキシカルボニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [40
 1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (N , N - ビス - メトキシカルボニル) - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 -
 プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 4 - (メトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 3 - メチル - 1 - プロピ
 ル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - メチル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミダゾ [
 1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - ウレイド - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリ
 ド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - イソプロピル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミ 50

ダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (N , N - ビス - メチルスルホニル) - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - エチルスルホニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチルスルホニルアミノ - 10
 イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - プロピルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - イソプロピルスルホニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - [N , N - ビス - (4 - メチルフェニルスルホニル) - アミノ] - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 20
 1 - ヘキシリル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - フェネチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - (2 - クロロフェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 30
 3 - メチル - 8 - (4 - メチル - 2 - プロピル - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - プロピル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オールヒドロプロミド
 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール
 8 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 40
 8 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 塩酸塩 50

1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 5 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

5 - アセチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

又はそれらの製薬学的に許容される塩又は誘導体から選択される、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は OR⁶、SR⁶、OR⁷ 及び SR⁷ から選択され、前記 R⁶ 及び R⁷ は請求項 1 に規定されている化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体を対応するアルコール又はメルカプタン H O R⁶、H O R⁷、HSR⁶ 又は H S R⁷ で処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 2】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は - C N である化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体をグリニャール試薬のエトキシカルボニル - ジフルオロメチルマグネシウムクロリドで処理し、その後シアノ化物塩、例えば、K C N で置換する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 3】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は - N₃ である化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体をアジド塩、例えば、N a N₃ で処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 4】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は - (SO) R⁶ 又は - (SO₂) R⁶ から選択され、前記 R⁶ は請求項 1 に規定されている化合物の製造方法において、式 (I I) で示され、その式中、R³ は - S - R⁶ である対応する化合物を酸化する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 5】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は水素である化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体を水素化する、例えば、パラジウムの存在下で水素で処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 6】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は請求項 1 に規定されている R⁶ である化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体を対応するアルキル - 、アルケニル - 又はアルキニルの有機金属試薬、例えば、エチルマグネシウムプロミドで処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 7】

式 (I I) で示され、その式中、m は 0 であり、n = 1 であり、A と N との結合は二重結合である化合物の製造方法において、式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合である化合物を酸化剤、例えば、3 - クロロペルオキシ安息香酸で処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

【請求項 1 8】

式 (I I) で示され、その式中、m 及び n は 0 であり、A と N との結合は二重結合であり、R³ は NH (CO) OR⁶、N ((CO) OR⁶)₂、N (R⁶) ((CO) OR⁶)、NH (CO) NH₂、NH (CO) NH R⁶、NR⁶ (CO) NH₂ 及び NR⁶ (CO) NH R⁶ から選択され、前記 R⁶ は請求項 1 に規定されている化合物の製造方法において、式 (I V) の中間体を最初に NH₃ 又はアルキルアミンで処理して対応する 4 - アミノ誘導体を形成し、その後クロロギ酸エステル又はアミドで処理する、式 (I I) の化合物の製造方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

式(I I)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³はNH₂R⁶、N(SO₂R⁶)₂、N(R⁶)SO₂R⁶、NH₂RR⁷及びN(R⁸)SO₂R⁷から選択され、前記R⁶及びR⁷及びR⁸は請求項1に規定されている化合物の製造方法において、式(I V)の中間体を最初にNH₃又はアルキルアミンで処理して対応する4-アミノ誘導体を形成し、その後スルホン酸クロリド又は酸無水物で処理して最終的なスルホンアミドを形成する、式(I I)の化合物の製造方法。

【請求項 20】

式(I I)で示され、その式中、m=1であり、nは0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は水素である化合物の製造方法において、式(I V)の中間体を水素化する、例えば、パラジウムの存在下で水素で処理する、式(I I)の化合物の製造方法。10

【請求項 21】

式(I I)で示され、その式中、m=1であり、nは0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は-C₁₋₅アルキルである化合物の製造方法において、式(I I)で示され、その式中、m=1であり、nは0であり、AとNとの結合は単結合であり、そしてR⁵は水素である化合物をC₁₋₅アルキル-アルデヒドで処理する、例えば、ラネーニッケル及び水素の存在下で処理する、式(I I)の化合物の製造方法。

【請求項 22】

式(I I)で示され、その式中、m=1であり、nは0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は-(C=O)-C₁₋₅アルキルである化合物の製造方法において、式(I I)で示され、その式中、m=1であり、nは0であり、AとNとの結合は単結合であり、そしてR⁵は水素である化合物をアルキル酸クロリド又は酸無水物で処理する、式(I I)の化合物の製造方法。20

【請求項 23】

医薬組成物であって、活性成分として請求項1から10までのいずれか1項記載の化合物を、場合により製薬学的に許容される担体、希釈剤及び/又は補助剤と一緒に含む、医薬組成物。

【請求項 24】

ホスホジエステラーゼ10の阻害が有用であるホスホジエステラーゼ10の機能亢進及び/又は障害に関する、それを伴う及び/又はそれによって生じる障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための請求項1から10までのいずれか1項記載の化合物の使用。30

【請求項 25】

中枢神経系障害を治療又は予防するための薬剤の製造のための請求項1から10までのいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 26】

前記障害が、統合失調症及び他の精神病性障害を含む神経疾患及び精神疾患；気分[感情]障害；不安障害を含む神経性、ストレス関連性及び身体表現性障害；摂食障害；過剰な性的衝動を含む性的機能不全；成人の人格及び行動の障害；通常、乳児期、幼児期及び青年期に最初に診断される障害；精神遅滞；精神発達の障害；及びヒトを含む、哺乳動物における認知障害の症状を含む障害；虚偽性障害である、請求項24又は25記載の使用。40

【請求項 27】

前記統合失調症及び他の精神病性障害が、異なる種類の連続性の又は偶発性の統合失調症（例えば、妄想性、破瓜病性、緊張病性、未分化、残留性、及び分裂病様障害）；統合失調型障害（例えば、境界型、潜在性、精神病前、前駆性、偽神経症性偽精神病性の統合失調症及び統合失調型人格障害）；持続的妄想性障害；急性、一過性及び持続的精神病性障害；誘発された妄想性障害；異なる種類の分裂情動障害（例えば、躁型、うつ型又は混合型）；産褥精神病並びに他の及び不特定の心因性精神病である、請求項26記載の使用。

【請求項 28】

10

20

30

40

50

前記気分 [感情] 障害が、双極性障害に関連する躁病発作及び一回の躁病発作、軽躁病、精神病性の症状を伴う躁病；双極性感情障害（例えば、精神病の症状がある又はない現行の軽躁病性及び躁病発作を伴う双極性感情障害を含む）；抑うつ障害、例えば、一回の発作又は反復性大うつ病、分娩後発症の抑うつ障害；精神病の症状を伴う抑うつ障害；持続的気分 [感情] 障害、例えば、循環気質、気分変調；月経前不快気分障害である、請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 2 9】

前記神経性、ストレス関連性及び身体表現性障害に属す障害が、恐怖症性不安障害、例えば、精神病関連とは限定されないが、主として広所恐怖症及び社会恐怖症；他の不安障害、例えば、パニック障害及び全般性不安障害；強迫性障害；過酷なストレスへの反応及び適応障害、例えば、心的外傷後ストレス性障害；解離性障害及び他の神経症性障害、例えば、離人症 - 現実感喪失症候群である、請求項 2 6 記載の使用。

10

【請求項 3 0】

前記成人の人格及び行動の障害が、妄想型、分裂病質型、統合失調型、反社会型、境界型、演技型、自己愛型、回避型、非社交型、情緒不安定型、強迫型、不安型及び依存型の特殊な人格障害；混合人格障害；習慣及び衝動障害（例えば、抜毛癖、放火癖、不適応攻撃性）；性的嗜好の障害である、請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 3 1】

前記通常、乳児期、幼児期及び青年期に最初に診断される障害が、運動過剰障害、注意欠陥 / 多動性障害（A D / H D ）、行動障害；行動障害と情緒障害との混合障害；心因性遺尿症、心因性大便失禁；常同性運動障害；及び他の特殊な行動情緒障害、例えば、活動過多を伴わない注意欠陥障害、自慰過剰、咬爪癖、鼻をほじる癖及び指しゃぶりの癖；精神発達の障害、特に幼児期の分裂病的障害及び広汎性発達障害、例えば、アスペルガー症候群に関連する精神病性発作である、請求項 2 6 記載の使用。

20

【請求項 3 2】

前記精神発達の障害が、発語及び言語の発達障害、学業の能力の発達障害、例えば、算術能力の特殊な障害、読字障害及び綴字障害及び他の学習障害であり、これらの障害は主として乳児期、幼児期及び青年期に診断される、請求項 2 6 記載の使用。

【請求項 3 3】

前記症状として認知障害を含む障害が、精神病関連に限定されないが主として認知障害；老年性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発脳梗塞性痴呆、ルイス体痴呆、脳卒中、前頭側頭型痴呆、進行性核上性麻痺ハンチントン病並びにH I V疾患、脳外傷、薬物乱用における認知障害及び軽度の認知障害である、請求項 2 6 記載の使用。

30

【請求項 3 4】

前記障害が大脳基底核の機能不全を伴う運動障害であり、該障害は別の亜型のジストニー、例えば、限局性ジストニー、多発性 - 限局性又は分節性ジストニー、捻転ジストニー、半球、全般及び晩発性ジスキネジー（精神薬によって誘発された）、静座不能、ジスキネジー、例えば、ハンチントン病、パーキンソン病、ルイス体病、レストレスレッグ症候群、P L M S である、請求項 2 4 又は 2 5 記載の使用。

【請求項 3 5】

前記障害が、症候性の精神疾患を含む、器質性障害、特に器質性妄想症（統合失調症様）障害、痴呆に関連した初老性又は老年性精神病であり、てんかん及びパーキンソン病における精神病並びに他の器質性及び症候性精神病；せん妄；感染性精神病；脳の疾患、損傷及び機能不全による人格障害及び行動障害である、請求項 2 4 又は 2 5 記載の使用。

40

【請求項 3 6】

前記障害が精神活性化合物による精神障害及び行動障害であり、更に詳細にはアルコール、オピオイド、カンナビノイド、コカイン、幻覚剤、他の刺激薬、例えば、カフェイン、揮発性溶剤及び他の精神活性化合物によって誘発された精神病性障害並びに残遺性及び遅発性精神病性障害の治療である、請求項 2 4 又は 2 5 記載の使用。

【請求項 3 7】

50

ヒトを含む、哺乳動物における学習能力及び記憶力の改善のためである、請求項 24 又は 25 記載の使用。

【請求項 38】

ヒト医学又は獣医学の場合である、請求項 24 から 37 までのいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 39】

医薬組成物又はキットであって、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の少なくとも 1 種の化合物を、少なくとも 1 種の更なる製薬学的活性化合物と組み合わせて含む、医薬組成物又はキット。

【請求項 40】

前記更なる活性化合物が PDE10 阻害に基づかない中枢神経系障害の治療に有用な治療活性化合物である、請求項 39 記載の組成物又はキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の詳細な説明

本発明はビリド [3,2-e] ピラジン、これらの製造方法、これらの化合物を含む医薬品及びこれらの化合物の薬理学的使用に関する。該化合物は、ホスホジエステラーゼ 10 の阻害剤であり、本発明による化合物の使用に影響され得るヒトを含む哺乳動物の疾患を治療するための活性化合物として、中枢神経系においてホスホジエステラーゼ 10 活性を阻害する。更に詳細には、本発明は神経疾患及び精神疾患、例えば、症状として認知障害を含む精神病及び疾患の治療に関する。

【0002】

発明の背景

精神病性障害、特に統合失調症は、日常生活を極めて損なわせる深刻な精神疾患である。精神病の症状は 2 つの部分に分けられ得る。急性期では、陽性症状と呼ばれる幻覚及び妄想に支配される。興奮期が弱まると、いわゆる陰性症状が目立ってくる。これらは認知障害、社会恐怖、注意力の低下、無関心並びに言語学習及び言語記憶の障害、言語の流暢さ及び運動機能の障害を含む。

【0003】

いくつかの抗精神病薬が入手可能であるが、現行の精神病の療法は満足のいくものではない。古典的な抗精神病薬、例えばドーパミン D2 受容体に対して高い親和性を有するハロペリドールは、極端な副作用、例えば錐体外路症状 (=EPS) を示し、統合失調症の陰性症状を改善しないため、患者を日常生活に戻すことができない。

【0004】

クロザピンは、統合失調症の陽性、陰性及び認知症状を治療回復させるベンチマークとして現れたが、EPS を示さなければ主要な、潜在性の致命的な副作用として顆粒球減少症を示す (Capuanoら、2002 年)。その上、未だに多くの治療抵抗性の症例がある (Lindenmayer ら、2002 年)。

【0005】

結論として、精神病の陽性、陰性及び認知症状を回復させ且つより望ましい副作用プロファイルを有する新たな抗精神病薬の開発がなお求められている。

【0006】

この精神病の正確な病理学的機序はまだ知られていない。いくつかの神経伝達系の機能障害は示された。必要とされる 2 つの主要な神経伝達系は、ドーパミン作動系とグルタミン酸作動系である：

従って、急性精神病性の症状はドーパミン作動薬によって促進され (Capuano ら、2002 年)、ハロペリドールのような古典的な抗精神病薬はドーパミン D2 受容体に対して高い親和性をもつ (Nyberg ら、2002 年)。ドーパミン神経伝達系の機能亢進 (アンフェタミンの機能亢進、アポモルヒネの上昇) に基づいた動物モデルは、統合失調症の陽性症

10

20

30

40

50

状を模倣するために使用される。

【0007】

更に、グルタミン酸作動性神経伝達系が統合失調症の発現において重要な役割を果たしている証拠が増えつつある (Milla et al., 2005年)。従って、フェンシクリジン及びケタミンのようなNMDAアンタゴニストは、ヒト及びげっ歯類における統合失調症の症状に刺激を与えることができる (Abi-Saabら、1998年; Lahtiら、2001年)。フェンシクリジン及びMK-801の急性投与によって、精神病の症状を模倣しているラットにおいて機能亢進、常同性及び運動失調が誘発される。更に、ドーパミン作動モデルとは対照的に、NMDAアンタゴニストに基づいた精神病の動物モデルは、精神病の陽性的症状だけでなく、陰性及び認知症状をも模倣する (Abi-Saabら、1998年; Jentsch及びRoth、1999年)。従って、NMDAアンタゴニストは、更に認知障害及び社会的対話障害を引き起こす。

10

【0008】

ホスホジエステラーゼの11系は、これまでのところ、哺乳動物で確認された (Essayan, 2001年)。細胞シグナルカスケードにおけるPDEの役割は、環状ヌクレオチドcAMP及び/又はcGMP (Soderling及びBeavo, 2000年)を不活性化することである。cAMP及びcGMPはG-タンパク質共役受容体のシグナルカスケードにおける重要なセカンドメッセンジャーであるため、PDEは、生体のホメオスタシスの役割を果たす幅広い生理機構に関与している。

20

【0009】

PDE系はそれらの環状ヌクレオチドに対する基質特異性、それらの調節機構及びそれらの阻害剤に対する感受性の点で異なる。更に、PDE系は、生体において、器官の細胞の中で、そして細胞内でさえも様々な位置にある。これらの違いは、種々の生理機能において区別化されたPDE系の関与をもたらす。

30

【0010】

PDE10Aは主に脳で発現し、本明細書中では側坐核及び尾状核被殻で発現する。中程度に発現する領域は、視床、海馬、前頭皮質、及び嗅結節 (Mennitiら、2001年)である。これら全ての脳の領域について、酵素の位置が精神病の病理学的機構において支配的な役割を示すので、統合失調症の病理学的機構 (Lapizら、2003年)に関係することが記載されている。

30

【0011】

線条体では、PDE10Aが主に中程度の突起状ニューロンで発見され且つこれらのニューロンのシナプス後部膜に関連づけられる (Xieら、2006年)。この位置によってPDE10Aはシグナルカスケードに重大な影響を与え得る。シグナルカスケードは、中程度の突起状ニューロンへのドーパミン作動入力とグルタミン酸作動入力によって引き起こされ、この2つの神経伝達系は精神病の病理学的機構において支配的な役割を果たす。

【0012】

ホスホジエステラーゼ (PDE) 10Aは、特に、cAMPとcGMPの両方を加水分解し、cGMP ($K_m = 3 \mu M$)よりもcAMP ($K_m = 0.05 \mu M$)に対して高い親和性を有する (Sonderlingら、1999年)。

40

【0013】

精神病患者はcGMPとcAMPレベル及びその下流の基質の機能障害を有することが確認された (Kaiya, 1992年; Muly, 2002年; Garverら、1982年)。その上、ハロペリドールによる治療は、ラット及び患者、それぞれの増大したcAMP及びcGMPレベルに関連する (Levequeら、2000年; Gattazら、1984年)。PDE10AはcAMPとcGMP (Koteraら、1999年)の両方を加水分解するので、PDE10Aの阻害はcAMPとcGMPの増加をも引き起こし、それによって環状ヌクレオチドレベルにハロペリドールと似たような影響を与えるだろう。

【0014】

PDE10A阻害剤の向精神活性はKostowskiら (1976年)の研究によって更に裏

50

付けられている。彼らは、パパベリン、即ち中程度の選択的 P D E 1 0 A 阻害剤によって、ラット、即ち精神病の動物モデルにおいてアポモルフィン - 誘発型の常同性が低減し、ラット脳中のドーパミン濃度が同時に低減している間にラットにおいてハロペリドール - 誘発型のカタレプシーが増大することを明らかにした。活性は古典的な抗精神病薬でも見られる。これは精神病の治療のための P D E 1 0 A 阻害剤としてのパパベリンを確立する特許出願によって更に裏付けられる（米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 0 3 2 5 7 9 号）。

【 0 0 1 5 】

精神病の陽性症状を主に回復させる古典的な抗精神病薬に加えて、P D E 1 0 A は更に精神病の陰性及び認知症状を改善する可能性も有する。

10

【 0 0 1 6 】

中程度の突起状ニューロンへのドーパミン作動入力に焦点を当てるとき、c A M P と c G M P レベルによってアップレギュレーションされた P D E 1 0 A 阻害剤は、D 1 アゴニスト及びD 2 アンタゴニストとして作用する。というのは G s - タンパク質共役ドーパミン D 1 受容体の活性が細胞内の c A M P を増大させるのに対して、G i - タンパク質共役ドーパミン D 2 受容体の活性はアデニリルシクラーゼ活性の阻害により細胞内の c A M P レベルを低減させるからである（Mutschlerら、2 0 0 1 年）。

【 0 0 1 7 】

D 1 受容体シグナルを介して上昇した細胞内 c A M P レベルは、前前頭皮質の作動記憶に関する一連のニューロン突起を調整すると思われる（Sawaguchi、2 0 0 0 年）。そして D 1 受容体の活性によって統合失調症患者の作動記憶の障害が改善され得ることが報告された（Castnerら、2 0 0 0 年）。従って、この経路の更なる強化によって恐らく統合失調症の認知症状も改善され得ると思われる。

20

【 0 0 1 8 】

P D E 1 0 A 阻害が精神病の陰性症状に与える影響の更なる指標はRodeferら（2 0 0 5 年）によって与えられる。彼らは、ラットにおいて、フェンシクリジン、N M D A アンタゴニストの亜慢性投与によって誘発された、注意力を状況に応じて変化させる能力（attentional set-shifting）の欠損をパパベリンが回復させることを明らかにし得る。新しい刺激物へ注意を移す能力の欠損を含む、注意欠陥は、統合失調症の陰性症状に属す。この研究では注意欠陥は、7 日間のフェンシクリジンの投与、その後のウォッシャウト期によって引き起こされた。P D E 1 0 A 阻害剤パパベリンは亜慢性の治療によって誘発された持続性の不足を回復させることができた。

30

【 0 0 1 9 】

イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジノンの合成及び複数の医療的用途については、特許及び文献中に十分に記載されている。

【 0 0 2 0 】

Berlex Laboratories社による出願の欧州特許第 0 4 0 0 5 8 3 号及び米国特許第 5 , 0 5 5 , 4 6 5 号は、イミダゾキノキサリノンの群、それらのアザアナログ及びそれらの製造方法を開示する。これらの化合物は、纖維抗張性（inodilatory）、血管拡張性（vasodilatory）及び静脈抗張性（venodilatory）効果を有することが判明した。この治療活性はホスホジエステラーゼ 3 (P D E 3) の阻害に基づく。

40

【 0 0 2 1 】

欧州特許第 0 7 3 6 , 5 3 2 号はピリド [3 , 2 - e] ピラジノン及びそれらの製造方法を開示している。これらの化合物は抗喘息特性及び抗アレルギー特性を有することが記載されている。本発明の実施例は P D E 4 及び P D E 5 の阻害剤である。

【 0 0 2 2 】

国際公開第 0 0 / 4 3 3 9 2 号パンフレットはイミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジノンの使用を開示しており、該物質は不十分な血液供給を伴う勃起機能不全、心不全、肺動脈緊張亢進及び血管疾患を治療するための P D E 3 及び P D E 5 の阻害剤である。

50

【0023】

国際公開第01/68097号パンフレットに開示された、他のピリド[3,2-e]ピラジノンの群は、PDE5の阻害剤であり且つ勃起機能不全の治療に使用することができる。

【0024】

更にイミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジノンの製造方法もD. Norrisらによって記載されている(Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299)。

【0025】

国際公開第92/22552号パンフレットは、一般的に3位でカルボン酸基及びそれらの誘導体と置換されるイミダゾ[1,5-a]キノキサリンについて記載している。これらの化合物は不安緩解剤及び鎮静剤/睡眠剤として有用であることが記載されている。10

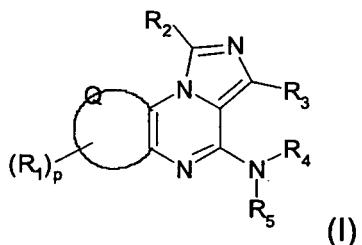
【0026】

ほんのわずかに限られたイミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジンの数に対して、それらの医療的用途は既に刊行されている。

【0027】

国際公開第99/45009号パンフレットは式(I)

【化1】



のイミダゾピラジンの基について記載している。

【0028】

Qの定義部分はピリジンを含む6員の複素環を形成する。R₁、R₂及びR₃は多種多様な置換基を表すが、基-NR₄R₅の定義は特に重要である。

【0029】

R₄及びR₅はそれぞれ無関係に水素、R₆又は-C(O)R₆であり又は基NR₄R₅全体は3~8員の飽和環又は不飽和環を形成する。

【0030】

R₆はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロ又はヘテロシクロアルキルであり、それぞれ非置換であるか又は置換されている。

【0031】

これらの化合物は、免疫学的障害などのタンパク質チロシンキナーゼ関連性障害の治療に使用されるタンパク質チロシンキナーゼの阻害剤であると記載されている。

【0032】

興味深いことに、請求項9に列挙された全ての場合、基NR₄R₅の構造はR₄及びR₅の1つが水素であるように制限され、別の場合、R₆はフェニル(非置換であるか又は置換されている)である。

【0033】

基NR₄R₅のこの構造的選択は同じ会社から刊行されたSARデータと一致する(P. Chenら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002年)、第1361-1364頁及びP. Chenら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002年)、第3153-3156頁)。

【0034】

発明の要約

本発明は式(II)の化合物に関し且つこれらの製薬学的に許容される塩、溶媒和物及

10

20

30

40

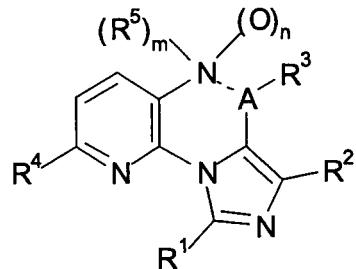
50

びプロドラッグに関する。

【0035】

式(I)

【化2】



10

(式中、AとNとの結合は単結合又は二重結合であり、
Aは、この結合が二重結合である場合はCであり、この結合が単結合の場合はCHであり、

mは0又は1であり、

nは0又は1であり、

前記式中、R¹及びR²は無関係に

H、

環状基、

20

C₁-C₈アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

C₂-C₈アルケニル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

C₂-C₈アルキニル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-C₃-アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

3から8までの原子を有する飽和、一価不飽和もしくは多価不飽和のカルボン酸の環系、
例えば、フェニル、又は

N(N-オキシドを含む)、O及びS(それぞれ場合によりハロゲン、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、ジ-C₁-C₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-C₃アルキル、O-C₁-C₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)から選択された少なくとも1種のヘテロ原子を含む5から15までの環の原子を有するヘテロ環式環系

から選択される、

R³は

H、

環式基、

N₃、

CN、

R⁶、OR⁶、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、

NH(CO)OR⁶、N((CO)OR⁶)₂、NR((CO)OR⁶)、

NH-(C=O)-NH₂、NR⁶-(C=O)-NH₂、

NH-(C=O)-NHR⁶、NR⁶-(C=O)-NHR⁶、

NH-SO₂R⁶、N(SO₂R⁶)₂、及びNR⁶(SO₂R⁶)、

R⁷、OR⁷、SR⁷、NH₂SO₂R⁷、N(SO₂R⁷)₂、又はN(R⁸)SO₂R⁷から選択され、

前記式中、R⁶は、それぞれの場合に無関係に、

環状基、

C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロ(ヘテロ)アルキル、

C₂-C₈アルケニル、C₃-C₈シクロ(ヘテロ)アルケニル、又は

C₂-C₈アルキニル(それぞれ場合によりハロゲン、OH及び/又はO-C₁-C₃アルキ

30

40

50

ル、及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)

であり、

前記式中、R⁷はアリール、ヘテロアリール、アリール-C₁-₅アルキル、ヘテロアリール-C₁-₅アルキルであり、

前記アリールはフェニル又はナフチルであり、ヘテロアリールはN(N-オキシドを含む)、S及びOから選択された少なくとも1種の原子を含む5から15までの環の原子の芳香族ヘテロ環式環系であり、そして前記アリール及びヘテロアリールは場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-₃アルキル、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されており、R⁸はC₁-₅アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)である、

R⁴は

H、

ハロゲン、

環状基、

R⁹、

OH又はOR⁹、

NH(C=O)-C₁-₃アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)又は

NH₂、NHR⁹又はNR⁹R¹⁰

から選択され、

前記式中、R⁹及びR¹⁰は無関係に

- 環状基、

- C₁-₆アルキル又はC₃-₆シクロ(ヘテロ)アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、

- アリール-C₁-₅-アルキル(前記アリールはフェニルであり、そのフェニルは場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-₃アルキル、OH、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)から選択され、又は

- NR⁹R¹⁰は一緒に飽和又は不飽和の5-、6-又は7-員環を形成し、前記環は3個以下のヘテロ原子、有利にはN(N-オキシドを含む)、S及び／又はOを含むことができ、場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、C₁-₃アルキル、O-C₁-₃アルキル及び／又はアリール-C₁-₅アルキルで一置換もしくは多置換されており、前記アリールはフェニルであり、そのフェニルは場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-₃アルキル、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている、

そしてR⁵は

H、

C₁-₅アルキル、C₃-₆シクロアルキル又は(CO)-C₁-₅アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び／又は環状基で一置換もしくは多置換されている)から選択される)の化合物、

又はその製薬学的に許容される塩及び誘導体。

【0036】

「ハロ」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを指す。

【0037】

「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は8個以下の炭素原子、有利には6個以下の炭素原子及び更に有利には5個以下の炭素原子、例えば、メチル、エチル、ビニル、エチニル、プロピル、アリル、プロピニル、ブチル、ブテニル、ブチニル等を有し、場合により上述のように置換してよい直鎖状又は分岐状の基を指す。

10

20

30

40

50

【0038】

「シクロ(ヘテロ)アルキル」及び「シクロ(ヘテロ)アルケニル(alkyenyl)」という用語は、N(N-オキシドを含む)、O及びS(場合により上述のように置換されていてよい)から選択された1個以上のヘテロ原子を場合により含有してよい環状基を指す。

【0039】

「環状基」という用語は、飽和、不飽和又は芳香族のカルボ環又はカルボヘテロ環(場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-₃アルキル、OH、O-C₁-₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)を指す。環状基は有利には3~20個、特に4~10個の炭素原子を含む。カルボヘテロ環は、有利にはO、N、S及び/又はPから選択される、1~6個、特に1~3個のヘテロ原子を含み得る。環状基は炭素原子を介して又は場合によりN、O、S、SO又はSO₂-基を介して結合できる。環状基の例はフェニルである。

10

【0040】

本発明の有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、AとNとの結合は二重結合である。

【0041】

本発明の別の有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、m及びnは共に0である。

【0042】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R¹はH、

20

C₁-₄アルキル、特にC₂-₄アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、又はフェニル(場合によりハロゲン、アミノ、C₁-₃アルキルアミノ、ジ-C₁-₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁-₃アルキル、O-C₁-₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)

から選択される。

50

【0043】

特にC₂-₄-アルキル、例えば、プロピル、例えば、n-プロピル又はi-プロピル、又はフェニル(場合により置換されている)が有利である。

30

【0044】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R²はH又は

40

C₁-₄アルキル、特にメチル(場合により置換されている、例えば、ハロゲン置換されている)である。特に水素、メチル基又はトリフルオロメチル基が有利である。

【0045】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R³はH、CN又はC₁-₃アルキル、例えば、メチルである。

【0046】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R³はNH-(C=O)OR⁶、特にNH-(C=O)-OC₁-₅アルキル(場合により上述のように一置換もしくは多置換されている)である。

50

【0047】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R³はNH-SO₂R⁶、特にNH-SO₂-C₁-₅アルキル(場合により上述のように一置換もしくは多置換されている)である。

【0048】

本発明の更に有利な実施態様は式(I I)の化合物に関し、その際、R⁴はH、C₁-₃アルキル、O-C₁-₃アルキル、NH₂、NHC₁-₃アルキル(前記アルキルは場合によりハロゲン、OH、O-C₁-₃アルキル及び/又は環状基で一置換も

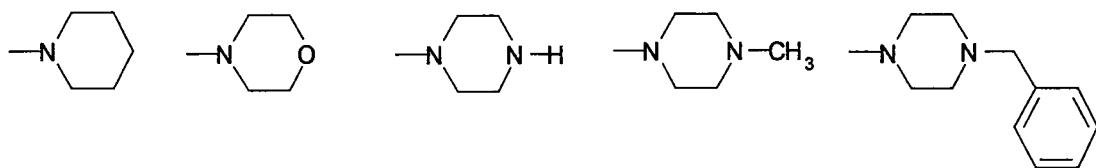
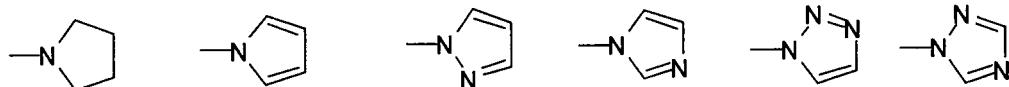
50

しくは多置換されている)又は

NH(C=O)-C₁₋₃アルキル(場合によりハロゲン、OH、O-C₁₋₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)又は

シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピロリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル(場合によりハロゲン、OH、C₁₋₅アルキル及び/又はO-C₁₋₃アルキル、又はアリール-C₁₋₅-アルキルで一置換もしくは多置換されており、前記アリールはフェニルであり、そのフェニルは、場合によりハロゲン、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ-C₁₋₃アルキルアミノ、ニトロ、C₁₋₃アルキル、O-C₁₋₃アルキル及び/又は環状基で一置換もしくは多置換されている)、例えば、10

【化3】



10

20

から選択される。

【0049】

本発明の更に特に有利な実施態様は式(I1)の化合物に関し、その際、R⁴はH、C₁₋₃アルキル又はO-C₁₋₃アルキル、特にH又はOC₁₋₃H₃である。

【0050】

式(I1)の特定の化合物の例は以下の:

4,8-ジメトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン30

4,8-ジメトキシ-1-エチル-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-1,3-ジメチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4,8-ジメトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-4-イソプロピルオキシ-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-プロピルオキシ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン40

4-シクロペンチルオキシ-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-イソプロピルオキシ-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

8-メトキシ-1,3-ジメチル-4-(2,3,6-トリフルオロベンジルオキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4-(2-クロロ-6-フルオロベンジルオキシ)-1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン50

チル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジルオキシ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (2 , 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 10
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (2 - フェニルエチルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 20
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 , 3 - ジメチル - 8 - メトキシ - 4 - (3 - フェニルプロピルオキシ) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メチルオキシ] - 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 30
 1 , 3 - ジメチル - 8 - メトキシ - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルチオ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - シアノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - シアノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - エチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - アジド - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 40
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルフィニル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルフィニル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 50

[3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 塩酸塩

1 - エチル - 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

1 , 3 , 4 - トリメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 10

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - ペンチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

1 - シクロヘキシル - 3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 1 - ヘキシル - 8 - メトキシ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - フェネチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - フェニル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 20

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (2 - クロロフェニル) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

1 - プロピル - 3 , 4 , 8 - トリメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

1 - プロピル - 3 , 4 - ジメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 30

1 - プロピル - 4 , 8 - ジメチル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - ジフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジメチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - (2 - エチル - 4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 40

3 , 4 - ジメチル - 8 - (2 - プロピル - 4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

4 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール

8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - オキソ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 5 - オキソ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [50

1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - エトキシカルボニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (N , N - ビス - メトキシカルボニル) - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 4 - (メトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - メチル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - ウレイド - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 10
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - イソプロピル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - (N , N - ビス - メチルスルホニル) - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - エチルスルホニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 20
 1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - トリフルオロメチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - プロピルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 4 - イソプロピルスルホニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 30
 4 - [N , N - ビス - (4 - メチルフェニルスルホニル) - アミノ] - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - ヘキシリル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - フェネチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - フェニル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 40
 1 - (2 - クロロフェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 - メチル - 8 - (4 - メチル - 2 - プロピル - イミダゾール - 1 - イル) - 1 - プロピル - 4 - メチルスルホニルアミノ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン
 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オールヒドロプロミド
 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール 50

8 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - メトキシ - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン塩酸塩

1 - エチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

3 , 5 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

5 - アセチル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

及びそれらの製薬学的に許容される塩及びその誘導体である。

【0051】

特に有利には、式(II)の化合物は3 , 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] - ピリド [3 , 2 - e] - ピラジン並びにその製薬学的に許容される塩及び誘導体から選択される。

【0052】

本発明は更に式(II)による化合物の生理学的に許容される塩、溶媒和物及び誘導体に関する。式(II)による化合物の誘導体は、例えば、アミド、エステル及びエーテルである。更に、「誘導体」という用語もまた、式(II)の化合物のプロドラッグ及び代謝産物を包含する。

【0053】

生理学的に許容される塩は、塩基と無機酸又は有機酸との中和によって又は酸と無機塩基又は有機塩基との中和によって得られてよい。好適な無機酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸であり、好適な有機酸の例は、カルボン酸、スルホ酸又はスルホン酸、例えば、酢酸、酒石酸、乳酸、プロピオン酸、グリコール酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、タンニン酸、コハク酸、アルギン酸、安息香酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、3 - アミノサリチル酸、アスコルビン酸、エンポン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、シュウ酸、グルコン酸、アミノ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1 , 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸又はナフタレン - 2 - スルホン酸である。好適な無機塩基の例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及びアンモニアであり、好適な有機塩基の例はアミンであるが、有利には、第三級アミン、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N , N - ジメチルアニリン、キノリン、イソキノリン、 - ピコリン、 - ピコリン、 - ピコリン、キナルジン及びピリミジンである。

【0054】

更に、式(II)による化合物の生理学的に許容される塩は、第三級アミノ基を有する誘導体を、四級化剤を用いてそれ自体公知の方法で対応する第四級アンモニウム塩に転換することによって得ることができる。好適な四級化剤の例はハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチル、臭化エチル及び塩化n - プロピルであり、更にハロゲン化アリールアルキル、例えば、塩化ベンジル又は2 - フェニルエチルプロミドである。

【0055】

10

20

30

40

50

更に、本発明は、非対称の炭素原子を含む式(II)の化合物の場合、D型、L型及びD、Lの混合型に関し、また本発明は、2個以上の非対称の炭素原子が存在する場合、ジアステレオマー型に関する。非対称の炭素原子を含み、一般的にラセミ体として生じる式(II)のそれらの化合物は、公知の方法で、例えば、光学活性の酸を使用して、光学活性の異性体に分けることができる。しかしながら、最初から光学活性の出発物質を使用することも可能であり、従って対応する光学活性化合物又はジアステレオマー化合物が最終生成物として得られる。

【0056】

本発明による化合物は、治療的に利用できるという薬理学的に重要な特性を有することが判明した。式(II)による化合物は、単独で、互いに組み合わせて又は他の活性化合物と組み合わせて使用できる。本発明による化合物はホスホジエステラーゼ10の阻害剤である。従って、ホスホジエステラーゼの機能亢進及び/又は障害に関連する、それを伴う及び/又は含む障害を治療又は予防するために（その際、ホスホジエステラーゼ10の阻害が有用である）、式(II)による化合物、及びそれらの塩、並びにまたこれらの化合物又はそれらの塩を含む医薬製剤を使用できることは本発明の主題の一部である。

10

【0057】

驚くことに、式(II)の化合物は酵素PDE10の強力な阻害剤である。

【0058】

それらの塩、溶媒和物及びプロドラッグを含む式(II)の化合物並びに更にPDE10の阻害に有効な量の式(II)の化合物又はそれら塩の1種、溶媒和物又はプロドラッグを含む医薬組成物を、ヒトを含む哺乳動物の中枢神経系障害の治療に使用できることは、本発明の実施態様である。

20

【0059】

更に詳細には、本発明は（1）統合失調症及び他の精神病性障害；（2）気分〔感情〕障害；（3）不安障害を含む神経性、ストレス関連性及び身体表現性障害；（4）摂食障害；過剰な性的衝動を含む性的機能不全；（5）成人の人格及び行動の障害；（6）通常、乳児期、幼児期及び青年期に最初に診断される障害；（7）精神遅滞及び（8）精神発達の障害；（9）ヒトを含む、哺乳動物における認知障害の症状を含む障害；（10）虚偽性障害を含むが、これらに限定されない神経疾患及び精神疾患の治療に関する。

30

【0060】

(1) 本発明によって治療可能な統合失調症及び他の精神病性障害の例は、異なる種類の連続性の又は偶発性の統合失調症（例えば、妄想性、破瓜病性、緊張病性、未分化、残遺性、及び分裂病様の障害）；統合失調型障害（例えば、境界型、潜在性、精神病前、前駆性、偽神経症性偽精神病性の統合失調症及び統合失調型人格障害）；持続的妄想性障害；急性、一過性及び持続的精神病性障害；誘発された妄想性障害；異なる種類の分裂情動障害（例えば、躁型、うつ型又は混合型）；産褥精神病並びに他の且つ不特定の心因性精神病を含むが、これらに限定されない。

【0061】

(2) 本発明によって治療可能な気分〔感情〕障害の例は、双極性障害に関連する躁病発作及び一回の躁病発作、軽躁病、精神病性の症状を伴う躁病；双極性感情障害（例えば、精神病の症状がある又はない現行の軽躁病性及び躁病発作を有する双極性感情障害を含む）；抑うつ障害、例えば、一回の発作又は反復性大うつ病、分娩後発症の抑うつ障害、精神病の症状を伴う抑うつ障害；持続的気分〔感情〕障害、例えば、循環気質、気分変調；月経前不快気分障害を含むが、これらに限定されない。

40

【0062】

(3) 本発明によって治療可能な神経性、ストレス関連性及び身体表現性障害に属す障害の例は、恐怖症性不安障害、例えば、精神病関連に限定されないが、主として広所恐怖症及び社会恐怖症；他の不安障害、例えば、パニック障害及び全般性不安障害；強迫性障害；過酷なストレスへの反応及び適応障害、例えば、心的外傷後ストレス性障害；解離性障害及び他の神経症性障害、例えば、離人症・現実感喪失症候群を含むが、これらに限定

50

されない。

【 0 0 6 3 】

(5) 本発明によって治療可能な成人の人格及び行動の障害の例は、妄想型、分裂病質型、統合失調型、反社会型、境界型、演技型、自己愛型、回避型、非社交型、情緒不安定型、強迫型、不安型及び依存型の特殊な人格障害；混合人格障害；習慣及び衝動障害（例えば、抜毛癖、放火癖、不適応攻撃性）；性的嗜好の障害を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 6 4 】

(6) 本発明によって治療可能な通常、乳児期、幼児期及び青年期に最初に診断される障害の例は、運動過剰障害、注意欠陥／多動性障害（A D / H D ）、行動障害；行動障害と情緒障害との混合障害；心因性遺尿症、心因性大便失禁；常同性運動障害；及び他の特殊な行動情緒障害、例えば、活動過多を伴わない注意欠陥障害、自慰過剰、咬爪癖、鼻をほじる癖及び指しゃぶりの癖；精神発達の障害、特に幼児期の分裂病的障害及び広汎性発達障害、例えば、アスペルガー症候群に関連する精神病性発作を含むが、これらに限定されない。

10

【 0 0 6 5 】

(8) 精神発達の障害の例は、発語及び言語の発達障害、学業の能力の発達障害、例えば、算術能力の特殊な障害、読字障害及び綴字障害並びに他の学習障害を含むが、これらに限定されない。これらの障害は主として乳児期、幼児期及び青年期に診断される。

20

【 0 0 6 6 】

(9) 本明細書において「症状として認知障害を含む障害」の中で使用される「認知障害」という語句は、1つ以上の認知的側面において、例えば、一般の同じ年齢集団内で他の人たちと比較した特定個人の記憶、知性、学習能力及び論理能力、又は注意力が正常以下又は最適以下に機能化されることを指す。

30

【 0 0 6 7 】

(1 0) 本発明によって治療可能な症状として認知障害を含む障害の例は、精神病関連に限定されないが、主として認知障害；老年性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発脳梗塞性痴呆、ルイス体痴呆、脳卒中、前頭側頭型痴呆、進行性核上性麻痺ハンチントン病並びにH I V疾患、脳外傷、薬物乱用における認知障害及び軽度の認知障害を含むが、これらに限定されない。

30

【 0 0 6 8 】

(1 1) 更に、本発明は大脳基底核の機能不全を伴う運動障害に関する。本発明によって治療可能な大脳基底核の機能不全を伴う運動障害の例は、別の亜型のジストニー、例えば、限局性ジストニー、多発性 - 限局性又は分節性ジストニー、捻転ジストニー、半球、全般及び晩発性ジスキネジー（精神薬によって誘発された）、静座不能、ジスキネジー、例えば、ハンチントン病、パーキンソン病、ルイス体病（L e w i s b o d y d i s e a s e ）、レストレスレッグ症候群、P L M S を含むが、これらに限定されない。

40

【 0 0 6 9 】

(1 2) 更に本発明は、症候性の精神疾患を含む、器質性障害、特に器質性妄想症（統合失調症様）障害、痴呆に関連した初老性又は老年性精神病の治療に関し、てんかん及びパーキンソン病における精神病並びに他の器質性及び症候性精神病；せん妄；感染性精神病；脳の疾患、損傷及び機能不全による人格障害及び行動障害に関する。

【 0 0 7 0 】

(1 3) 本発明は、精神活性化合物による精神障害及び行動障害の治療に関し、更に詳細にはアルコール、オピオイド、カンナビノイド、コカイン、幻覚剤、他の刺激薬、例えば、カフェイン、揮発性溶剤及び他の精神活性化合物によって誘発された精神病性障害及び残遺型及び遅発型精神病性障害の治療に関する。

【 0 0 7 1 】

(1 4) 本発明は更に、ヒトを含む哺乳動物における学習能力及び記憶力の全般的な改善に関する。

50

【0072】

有効量の本発明による化合物、又はそれらの塩が、生理学的に許容される担体、希釈剤及び／又は補助剤に加えて、医薬組成物を製造するために使用される。活性化合物の投与は、投与経路、患者の年齢及び体重、処置される疾患の性質及び重症度、並びに類似の要因に応じて変えてよい。日用量は単回投与用量として与えることができ、これは一度に投与されるか、又は2回以上の日用量に細分されるべきであり、一般的には0.001～2000mgである。特に0.1～500mg、例えば、0.1～100mgの日用量を投与することが好ましい。

【0073】

好適な投与形態は経口、非経口、静脈内、経皮的、局所的、吸入、鼻腔内及び舌下錠である。特に経口、非経口、例えば、静脈内又は筋肉内、鼻腔内の製剤、例えば、本発明による化合物の乾燥粉末又は舌下錠を使用することが好ましい。従来のガレヌス製剤の形態、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、分散性粉末、顆粒、水溶液、アルコール含有水溶液、水性又は油性懸濁液、シロップ、ジュース又はドロップが使用される。

10

【0074】

固体の医薬形態は、不活性成分及び担体物質、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スターチ、マンニトール、アルギン酸塩、ゼラチン、グアーガム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、メチルセルロース、タルク、高分散のケイ酸、シリコーン油、高分子量脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、ゼラチン、寒天又は植物性の又は動物性の脂肪及び油、又は固体の高分子量ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）を含むことができ；経口投与に好適な製剤は、所望の場合には、追加の風味剤及び／又は甘味剤を含むことができる。

20

【0075】

液体の医薬形態は、滅菌できる及び／又は、適切な場合は、補助物質、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤、浸透剤、乳化剤、展着剤、可溶化剤、浸透圧を調節するための又は緩衝のための塩、糖又は糖アルコール、及び／又は粘度調節剤を含むことができる。

【0076】

かかる添加剤の例は、酒石酸及びクエン酸緩衝液、エタノール及び金属イオン封鎖剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸及びその非毒性塩）である。高分子量ポリマー、例えば、液体ポリエチレンオキシド、微晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デキストラン又はゼラチンは、粘度の調節に好適である。固体担体物質の例は、スターチ、ラクトース、マンニトール、メチルセルロース、タルク、高分散性のケイ酸、高分子量脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、ゼラチン、寒天、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、動物性の及び植物性の脂肪、及び固体の高分子量ポリマー、例えば、ポリエチレングリコールである。

30

【0077】

非経口の又は局所適用の油性懸濁物は植物合成油又は半合成油、例えば、それぞれの場合に脂肪酸鎖中に8～22個のC原子を有する液体脂肪酸エステルであってよく、該脂肪酸は、例えばパルミチン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸、ペントデカン酸、リノール酸、エライジン酸、プラシド酸、エルカ酸又はオレイン酸であり、これらは1～6個のC原子を有する一価から三価のアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール又はそれらの異性体、グリコール又はグリセリンでエステル化されている。係る脂肪酸エステルの例は、商業的に入手可能なミグリオール、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルステアラート、PEG 6 - カプリン酸、飽和脂肪アルコールのカプリル酸／カプリン酸エステル、ポリオキシエチレンセロールトリオレアート、エチルオレアート、蠍質脂肪酸エステル、例えば、人工ダックテイル腺脂肪、ヤシ脂肪酸イソプロピルエステル、オレイルオレアート、デシルオレアート、エチルラクタート、ジブチルフタレート、ジイソプロピルアジパート、特に、ポリオール脂肪酸エステルである。異なる粘度のシリコーン油、又は脂肪アルコール、例えば、イソトリデ

40

50

シルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコール又はオレイルアルコール、又は脂肪酸、例えば、オレイン酸も好適である。植物油、例えば、ヒマシ油、扁桃油、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、落花生油又はダイズ油を使用することが更に可能である。

【0078】

好適な溶媒、ゲル化剤及び可溶化剤は水又は水混和性溶媒である。好適な物質の例はアルコール、例えば、エタノール又はイソプロピルアルコール、ベンジルアルコール、2-オクチルドデカノール、ポリエチレングリコール、フタレート、アジベート、プロピレングリコール、グリセリン、ジ-又はトリプロピレングリコール、蠍類、メチルセロソルブ、セロソルブ、エステル、モルホリン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン等である。10

【0079】

水又は有機溶媒の両方において溶解又は膨潤可能なセルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース又はエチルセルロース、又は可溶性スターチは、膜形成剤として使用できる。

【0080】

ゲル化剤と膜形成剤との混合物もまた完全に使用可能である。この場合、特に、イオン性高分子、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸及びそれらの塩、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム (sodium amylopectin semiglycolate)、ナトリウム塩としてのアルギン酸又はプロピレングリコールアルギナー、アラビアゴム、キサンタンゴム、グーガム又はカラゲナンが使用される。追加の製剤として以下のものが使用できる：グリセロール、異なる粘度のパラフィン、トリエタノールアミン、コラーゲン、アラントイン及びノバンチソール酸 (novantisolic acid)。界面活性剤、乳化剤又は湿潤剤の使用、例えば、ラウリル硫酸Na、脂肪アルコールエーテルサルフェート、ジ-Na-N-ラウリル- -イミノジプロピオネート、ポリエトキシ化ヒマシ油又はモノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート (例えば、ツイーン)、セチルアルコール、レシチン、グリセロールモノステアレート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、アルキル-フェノールポリグリコールエーテル、塩化セチルトリメチルアンモニウム又はモノ- / ジアルキルポリグリコールエーテルオルト燐酸モノエタノールアミン塩の使用もまた製剤に必要とされ得る。エマルションの安定化のための安定剤、又は作用物質、例えば、酸化防止剤、例えば、トコフェロール又はブチルヒドロキシアニソール、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステルの分解を防ぐための安定剤、例えば、モンモリロナイト又はコロイド状ケイ酸も同様に所望の製剤を製造するために使用できる。2030

【0081】

非経口投与の製剤は、別々の用量単位形態、例えば、アンプル又はバイアルに存在してよい。活性化合物の溶液、有利には水溶液、特に、等張液そして更に懸濁液が有利に使用される。これらの投与形態は、他の固形担体物質を適切に含有させる場合、所望の溶媒又は懸濁剤を用いて、活性化合物、例えば、リオフィリセート (Lyophilisate) を混合することによって、すぐに使用できる製剤として利用可能にするか又は単に使用前に直接準備してよい。40

【0082】

鼻腔内製剤は、水性もしくは油性溶液として又は水性もしくは油性懸濁液として存在してよい。該製剤はリオフィリセートとして存在してもよく、これらは好適な溶媒又は懸濁剤を用いて使用前に製造される。

【0083】

吸入可能な製剤は粉末、溶液又は懸濁液として存在してよい。有利には、吸入可能な製剤は、粉末の形態で、例えば、活性成分と好適な製剤助剤、例えば、ラクトースとの混合物として存在する。

【0084】

10

20

30

40

50

製剤は、従来通りの抗菌状態及び無菌状態下で製造、小分けそしてシールされる。

【0085】

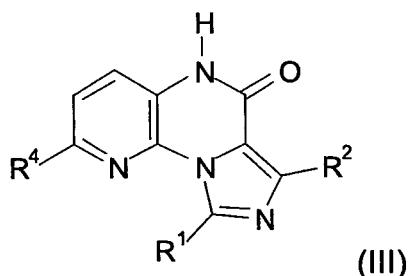
上述の通り、本発明の化合物は、更なる活性剤、例えば、中枢神経系障害の治療に有用な治療活性化合物との併用療法として投与してよい。これらの更なる化合物はPDE10阻害剤又は化合物であってよく、これらはPDE10阻害、例えば、ドーパミンD2受容体調節剤又はNMDA調節剤に基づかない活性を有する。併用療法の場合、活性成分は、いくつかの活性成分を単独の投与剤形で含有する組成物として及び/又は個々の活性成分を別々の投与剤形で含有するキットとして配合してよい。併用療法に用いる活性成分は、同時投与又は別々に投与してよい。

【0086】

10

式(I)の化合物の合成は、有利には式(III)：

【化4】



20

(式中、R¹、R²及びR⁴は上述の通りである)のイミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジノンから始まる。

【0087】

式(III)の化合物の製法は例えば、国際公開第00/43392号パンフレット、国際公開第01/68097号パンフレット及び更にD. Norrisら(Tetrahedron Letters 42(2001年)、第4297-4299頁)によって十分に記載されている。

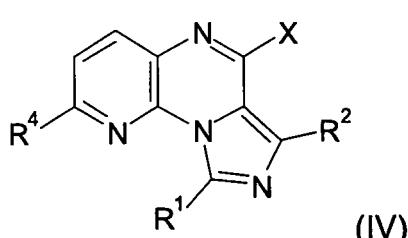
【0088】

30

文献から公知であり且つ既に国際公開第99/45009号パンフレットにおいて使用された標準的手法によると、式(III)の化合物はPOCl₃、PCl₃、PCl₅、SOC₂、POBr₃、PBBr₃又はPBBr₅のようなハロゲン化試薬で処理することによってハロゲン化され、式(IV)

【化5】

30



40

(式中、XはCl又はBrであり、R¹、R²及びR⁴は上記定義される)

の例えば、4-クロロ又は4-ブロモ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジンが得られる。

【0089】

式(I)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³は上述のようにOR⁶、SR⁶、OR⁷又はSR⁷から選択される化合物は、有利には対応するアルコール又はメルカプタンHOR⁶、HOR⁷、HSR⁶又はHSR⁷を用いて式(IV)の中間体を処理することによって製造される。

【図面の簡単な説明】

【0090】

50

【図1】図1はウエスタンプロット法によりPDE10が検出されたことを示す。

【図2】図2はタンパク質の主要部分が膜画分中で発見されたことを示す。

【図3】図3は遺伝子のアライメントを示す。

【図4】図4はタンパク質のアライメントを示す。

【図5】図5は、実施例91、35、95及び55の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

【図6】図6は、実施例38及び47の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

【図7】図7は、実施例62及び69の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

【図8】図8は、実施例29及び30の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。 10

【0091】

実施例：

中間体A1：4-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1.6 g の 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 4 - オンと 120 ml の POCl_3 を混合して 8 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を 1200 ml の破碎した氷 / 水で処理し、1時間攪拌する。生成物を 2 × 300 ml のジクロロメタンで抽出する。収集された有機層は 2 × 300 ml の水で洗い且つ Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を減圧下で取り除く。 20

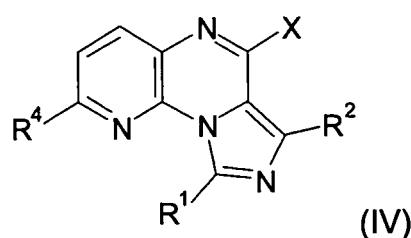
収量： 14.5 g

融点： 121 - 123

【0092】

他の多くの式(IV)の中間体Aはこの手順によって製造できる。同じ例は以下の通りである：

【化6】



【表1】

中間体	X	R ¹	R ²	R ⁴	融点[°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110.5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101
A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(cyclohexyl)	
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N-methyl-N-propyl	283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	2-methyl-4-propyl-1,2-dihydroimidazole	138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	2-methyl-4-propyl-1,2-dihydroimidazole	134-136

10

20

30

【0093】

中間体A25：4-クロロ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8-オール

2 g の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン (中間体 A1) を 50 m l の ジクロロメタン 中に 懸濁させた。 0 ~ 5 度で 3 m l の ボルトリブロミド (bortribromide) を 滴下し、 その後 0 ~ 5 度で 1 時間 揹拌し、 室温で 4 時間 揹拌し、 そして 一晩 放置した。 反応混合物を、 100 m l の 水 に溶けた 10 g の 炭酸カリウム の 溶液 に 徐々に 添加した。 揹拌後に 7 を 上回る 一定の pH にし (10 % の 炭酸カリウム 溶液 を 添加する) 、 沈殿物を 濾別して 水 で洗った。

収率 : 1.87 g

融点 : 227 ~ 234 (エタノール)

【0094】

他の式 (IV) の 中間体 A は この 手順 によって 製造できる。 X = Br による 例 は、 6 時間 の 加熱還流 によって 得られた。 同じ 例 は 以下の通りである :

40

【表2】

中間体	X	R ¹	R ²	R ⁴	融点[°C]
A25	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OH	227-234
A26	-Br	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OH	> 360°C (x HBr)
A27	-Br	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OH	212-216

【0095】

中間体A28：4-クロロ-8-ジフルオロメトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン
5.51g(0.02モル)の4-クロロ-3-メチル-1-プロピル-9H-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8-オール(中間体A25)と2g(0.05モル)の水酸化ナトリウムを20mlのジメチルホルムアミドに溶かした。10分攪拌した後、2.53ml(0.03モル)のクロロジフルオロ口酢酸を滴下した。この混合物を150の浴温度で攪拌しながら5時間加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチルで抽出し(200ml、300ml)、集めた有機相を水で洗い(2×100ml)、該有機相を硫酸ナトリムで乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで揮発させた。

【0096】

3種のアルキル化物を有する得られた残留物を、分取クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=9/1、v/v)によって分離した。
20

収量：1.21g

融点：95-98

【0097】

実施例1：4,8-ジメトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン
1.5gの中間体A1を15mlのメタノールと15mlのジクロロメタンとの混合液に溶かす。1gの固体KOHを添加する。混合液を7時間加熱還流する。室温で30mlの水を添加する。有機層を分離する。水性層を20mlのジクロロメタンで抽出する。統合された有機層を2×20mlの水で洗った。溶媒を完全に取り除く。残留物をLCによって精製する。

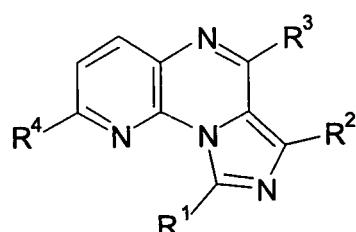
収量：1.2g

融点：112-115

【0098】

次の実施例は実施例1に記載されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造される
：

【化7】



【表3】

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点[°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	112-115
2	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	113-116
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	155-157
4	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	184-186
5	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	152-154
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	80-81
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OC ₃ H ₇	-OCH ₃	78-81
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-O-Cyclohexyl	-OCH ₃	76-78
9	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	78-80
10	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	227-229
11	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	193-195
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	149-151
13	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	158-160
14	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	157-160
15	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-165
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	147-149
17	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	133-135
18	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	129-132
19	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	115-118
20	-H	-CH ₃		-OCH ₃	111-114
21	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	87-89
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	75-78
23	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	83-85
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	173-175
25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	156-159
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	112-115
27	-CH ₃	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	140-144
28	-H	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	185-187

10

20

30

40

式(II)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³は-C≡Nである化合物は、有利にはグリニヤール試薬のエトキシカルボニル-ジフルオロメチルマグネシウムクロリドを用いて式(IV)の中間体を処理し、その後シアノ化物塩、例えば、KC≡Nで置換することによって製造される。

【0100】

実施例29：4-シアノ-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

3gの中間体A1を、100mlのテトラヒドロフラン(THF)に溶けた32gのエトキシカルボニル-ジフルオロメチルマグネシアクロリドの溶液に添加する。混合液を攪拌して10時間加熱還流する。次に溶媒を除去して15mlのN,N-ジメチルホルムアミドと2gのKC≡Nを添加する。この反応混合物を5時間加熱還流する。この後に100mlのトルオールを添加する。有機層を3×50mlの水で洗う。溶媒を取り除いて分取HPLCによって精製する。10

収量：0.2g

融点：178-180

【0101】

実施例29に記載されたのと同じ手順及び反応条件を使用して実施例30も合成された。。

【0102】

実施例30：4-シアノ-8-メトキシ-3-メチル-1-エチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

収量：0.14g

融点：171-178

【0103】

式(II)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³は-N₃である化合物は、有利にはアジド塩、例えば、NaN₃を用いて式(IV)の中間体を処理することによって製造される。

【0104】

実施例31：4-アジド-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1.5gの中間体A1を10mlのN,N-ジメチルホルムアミド中で攪拌する。1gのNaN₃を室温で添加する。混合液を60まで加熱して5時間攪拌する。100mlのトルオールを添加する。有機層を分離して3×30mlの水で洗う。90mlの溶媒を取り除く。反応生成物を沈殿させる。粗生成物をトルオールからの結晶化によって精製する。30

収量：1.2g

融点：205を上回る(分解)

【0105】

式(II)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³は(SO)R⁶又は(SO₂)R⁶であり、その際、R⁶は上で定義された通りである化合物は、式(II)で示され、その式中、R³は-SR⁶を意味する対応する化合物の酸化によって製造される。40

【0106】

実施例32：8-メトキシ-3-メチル-4-メチルスルフィニル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン及び

実施例33：8-メトキシ-3-メチル-4-メチルスルホニル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

0.7gの8-メトキシ-3-メチル-4-メチルチオ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン(実施例26)を40mlのジクロロメタン中に溶かす。0.8gの3-クロロペルオキシ安息香酸を0~5で少量ずつ添加する。混合

10

20

30

40

50

液を室温で2時間攪拌する。溶液を $2 \times 30\text{ ml}$ の飽和NaHCO₃溶液で洗い、次いで $2 \times 30\text{ ml}$ の水で洗う。溶媒を単離された有機層から取り除く。実施例32と実施例33の粗混合物を分取HPLCによって分離する。

【0107】

実施例32：

収量：0.2g

融点：144-147

【0108】

実施例33：

収量：0.25g

融点：42-46

【0109】

実施例34は実施例31に記載されたような同じ合成経路と反応条件を使用して製造される：

実施例34：1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-4-メチルスルフィニル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

収量：0.23g

融点：189-192

【0110】

式(I I)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³は水素である化合物は、有利には式(IV)の中間体の水素化によって、例えば、パラジウムなどの触媒の存在下で水素を用いて製造される。

【0111】

実施例35：8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

2gの中間体A1を50mlのエタノールに懸濁させる。1mlのトリエチルアミンと1gのパラジウム触媒を添加する。オートクレーブを反応容器として使用する。水素を20バールの圧力まで加圧する。ここで、混合液を30度4時間攪拌する。濾過後に溶媒を取り除く。粗生成物を100mlのジクロロメタンで溶かす。この溶液を50mlの水で洗う。溶媒を取り除いて純粋な生成物を単離する。

収量：1.3g

融点：134-135

【0112】

実施例35に記載されたのと同じ手順及び反応条件を使用して実施例36も合成された。

【0113】

実施例36：1-エチル-8-メトキシ-3-メチル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

収量：1.0g

融点：159-162

【0114】

式(I I)で示され、その式中、上述のようにm及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³はR⁶である化合物は、有利には対応するアルキル-、アルケニル-又はアルキニルの有機金属試薬、例えば、エチルマグネシウムプロミドを用いて式(IV)の中間体を処理することによって製造される。

【0115】

実施例37：4-エチル-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

7gの中間体A1を150mlのテトラヒドロフランに懸濁させる。テトラヒドロフラン(3M)に溶けたエチルマグネシウムプロミドの30mlの溶液を添加する。混合液を室

10

20

30

40

50

温で4時間搅拌する。滤过後に溶媒を取り除く。粗生成物を分取HPLCによって精製する。

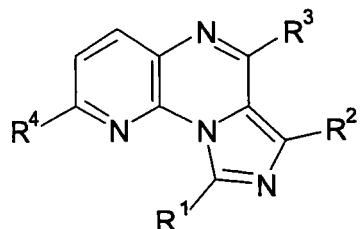
收量：5.1g

融点：78-81

【0116】

次の化合物は実施例37に記載されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造される：

【化8】



10

20

30

40

【表4】

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点[°C]
37	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-OCH ₃	78-81
38	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	91-93
39	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	171-175 (x HCl)
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	106-109
41	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	157-161
42	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	145-147
43	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	70-71
44	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-152
45	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	73-75
46	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	121.5-123
47	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	189-192
48	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	210-218 (x 2 HCl)
49	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	220-222
50	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	235-238
51	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	104-107
52	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	H	92-95
53	-C ₃ H ₇	H	-CH ₃	-OCH ₃	124-126
54	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCHF ₂	126-130
55	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-N(cyclohexyl)	98-101
56	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-N(cyclohexyl)-N-CH ₃	146-149
57	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-N(Me)-cyclopropyl-CH ₂ -Et	73-75
58	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-N(Me)-cyclopropyl-CH ₂ -Pr	105-107

【0117】

R³ = C₂H₅ を有する類似化合物は上述された中間体A28の合成の間に得られた。分取クロマトグラフィーにより得られた3種のアルキル化物の分離は実施例59をもたらし

50

た。

【0118】

実施例59：4-ジフルオロメトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8-オール

収量：0.81g

融点：292-297

【0119】

式(I I)で示され、その式中、mは0であり、n=1でありAとNとの結合は二重結合である化合物は、酸化によって、例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸を用いて式(I I)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合である化合物から合成される。

10

【0120】

実施例60：8-メトキシ-3-メチル-5-オキソ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

6gの8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン(実施例35)を300mlのジクロロメタン中に溶かす。40mlの酢酸に溶けた12gの3-クロロペルオキシ安息香酸の溶液を少量ずつ30分間添加する。反応混合液を室温で16時間攪拌する。次に溶液を2×50mlの飽和NaHCO₃溶液で洗い、50mlの水で洗う。溶媒を取り除く。粗生成物を分取HPLCによって精製する。

20

収量：1.5g

融点：228-232

【0121】

実施例37に記載されたのと同じ合成経路と反応条件を実施例42の合成のために使用した。

【0122】

実施例61：3,4-ジメチル-8-メトキシ-5-オキソ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

収量：1.4g

融点：154-157

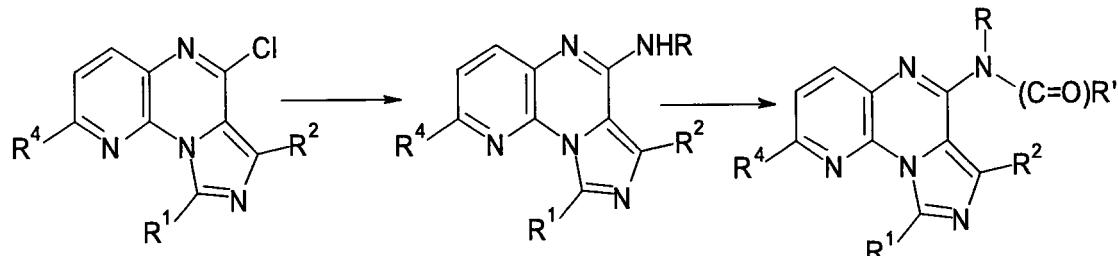
30

【0123】

式(I I)で示され、その式中、m及びnは0であり、AとNとの結合は二重結合であり、R³はNH(CO)OR⁶、N((CO)OR⁶)₂、N(R⁶)((CO)OR⁶)、NH(CO)NH₂、NH(CO)NHR⁶、NR⁶(CO)NH₂及びNR⁶(CO)NHR⁶である化合物は、有利にはNH₃又はアルキルアミン、例えば、C₁-5アルキルアミンで式(I V)の中間体を処理することによって製造され、対応する4-アミノ誘導体を形成する(国際公開第99/45009号パンフレットからの方法による)。これらの4-アミノ誘導体(中間体B)を、好適な試薬、例えば、クロロギ酸エステル又はアミドで処理して最終生成物を製造する。

40

【化9】



中間体B

【0124】

50

中間体 B

中間体 B 1 : 4 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

10 g の中間体 A 1 と 200 ml の NH₃ 水溶液 (32%) をオートクレーブ中で混合して 130 ℃ まで 8 時間加熱する。反応混合物を 200 ml の水で希釈する。沈降した反応生成物を分離して水及びジクロロメタンで洗いそして減圧下で乾燥させる。

収量 : 8 . 5 g

融点 : 219 ~ 221

【 0125】

実施例 62 : 8 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 10

1.4 g の中間体 B 1 を 20 ml のジクロロメタン、5 ml のメタノール及び 1 ml のトリエチルアミンを用いて攪拌する。0 ℃ で 10 ml のジクロロメタンに溶けた 0.6 g のクロロギ酸メチルエステルの溶液を徐々に添加する。混合液を 0 ℃ で 2 時間攪拌する。次に溶液を 10 時間加熱還流する。溶液を 30 ml の飽和 NaHCO₃ 溶液で洗い、30 ml の水で洗う。溶媒を取り除く。粗生成物を分取 HPLC によって精製する。

収量 : 0 . 22 g

融点 : 137 - 138

【 0126】

実施例 62 で上述されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造された更なる実施例は次の通りである :

【 0127】

実施例 63 : 4 - エトキシカルボニルアミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

収量 : 0 . 3 g

融点 : 122 - 124

【 0128】

実施例 64 : 4 - (N, N - ビス - メトキシカルボニル -) アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

収量 : 0 . 45 g

融点 : 137 - 138

【 0129】

実施例 65 : 8 - メトキシ - 4 - (メトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

収量 : 0 . 04 g

融点 : 105 - 109

【 0130】

実施例 66 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - メチル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

543 mg の中間体 B 1 と 960 mg の N, N' - カルボニルジイミダゾールを、20 ml のテトラヒドロフランを用いて還流下で 3 時間攪拌した。室温で 3 ml の 40% メチルアミン溶液を徐々に添加した。溶液を 30 分間加熱還流した。減圧下で溶媒を取り除いた後に残留物を 50 ml のジクロロメタンと 2 × 25 ml の水で抽出した。有機層を取り除く。粗生成物を分取 HPLC によって精製した。

収量 : 0 . 4 g

融点 : 178 - 181

【 0131】

実施例 66 で上述されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造された更なる実施例は次の通りである :

実施例 67 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 - ウレイド - イミダゾ [1 ,

10

20

30

40

50

5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

収量 : 0 . 5 g

融点 : 185 - 187

【 0132】

実施例 68 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - (3 - イソプロピル - ウレイド) - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

収量 : 0 . 3 g

融点 : 165 - 166

【 0133】

式 (II) で示され、その式中、 m 及び n は 0 であり、 A と N との結合は二重結合であり、 R³ は NH - SO₂ R⁶ 、 N (SO₂ R⁶)₂ 、 N (R⁶) (SO₂ R⁶) 、 NH SO₂ R⁷ 、 N (SO₂ R⁷)₂ 及び N (R⁸) SO₂ R⁷ であり、前記 R⁶ 、 R⁷ 及び R⁸ は上述の通りである化合物は、有利には NH₃ 又はアルキルアミン、例えば、 C₁ - 5 アルキルアミンで式 (IV) の中間体を処理することによって製造され、国際公開第 99 / 45009 号パンフレットから的方法に従って対応する 4 - アミノ誘導体を形成する。これらの 4 - アミノ誘導体 (中間体 B) をスルホン酸クロリド又は酸無水物で処理して最終的なスルホンアミドを形成する。

【 0134】

実施例 69 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

10 g の中間体 B 1 と、 350 ml のトルオール及び 14 g のメチルスルホン酸無水物とを混合する。混合液を 1 時間加熱還流する。この後に 16 ml のトリエチルアミンを 70 で添加する。混合液を次に 1 時間攪拌する。 100 ml の水を添加する。生成物が沈殿する。濾過後にこれを 3 × 80 ml の水と 3 × 80 ml のトルオールで洗う。生成物をトルオールから結晶化させる。

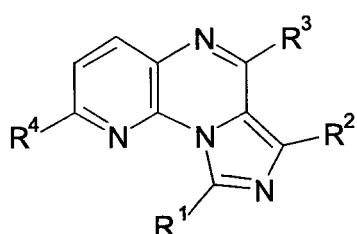
収量 : 9 g

融点 : 243 - 246

【 0135】

実施例 46 で上述されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造された更なる実施例は次の通りである :

【 化 10 】

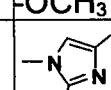


10

20

30

【表5】

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	融点[°C]
69	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	243-246
70	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(SO ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	198-200
71	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	189-190
72	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	270-271
73	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CF ₃	-OCH ₃	213-216
74	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₃ H ₇	-OCH ₃	203-206
75	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	235-238
76	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)	-OCH ₃	229-232
77	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃) ₂]	-OCH ₃	206-209
78	-(CH ₂) ₂ CF ₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-253
79	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	134-136
80	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	199-202
81	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	217-220
82	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	246-251
83	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-256
84	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃		224-225

10

20

30

【0136】

実施例85：3-メチル-4-メチルスルホニルアミノ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8-オールヒドロブロミド

3 g の 8 - メトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン (実施例 69) を 150 ml の ジクロロメタン中に懸濁させた。0 ~ 5 で 3 . 3 g の ボルトリブロミド (bortribromide) を滴下し、その後 0 ~ 5 で 30 分間攪拌し、室温で 30 分間攪拌し、そして 30 で 2 時間攪拌した。反応混合液を、100 ml の水に溶けた 10 g の炭酸ナトリウムの溶液に徐々に添加した。攪拌して 7 を上回る一定の pH にした (10 % の炭酸カリウム溶液を添加する) 後、沈殿物を濾別して水で洗い、乾燥させ、そしてエタノールで再結晶化させた。

収量 : 0 . 5 g

融点 : 302 - 306

【0137】

実施例86：3-メチル-4-メチルスルホニルアミノ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン-8-オール

実施例86は、30 で 2 時間攪拌せずに実施例85の手順に従って製造できる。

収量 : 0 . 5 g

融点 : 295 - 297

【0138】

実施例87：8-ジフルオロメトキシ-3-メチル-4-メチルスルホニルアミノ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

4 . 98 g の 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール (実施例 86) と 1 . 6 g の 水酸化ナトリウムを 20 ml の ジメチルホルムアミドに溶かした。10 分攪拌した後、1 . 85 ml の クロロジフルオロ酢酸を滴下した。この混合物を 150 の 浴温度で攪拌しながら 5 時間加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチルで抽出し (200 ml , 300 ml) 、集めた有機相を水で洗い (2 × 100 ml) 、該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで揮発させた。

【0139】

得られた残留物を、分取クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノー

50

ル = 9 / 1、v / v) によって分離した。

収量 : 0 . 6 6 g

融点 : 2 1 0 - 2 1 4

【0 1 4 0】

実施例 8 8 : 8 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン 10
0 . 8 3 g の 3 - メチル - 4 - メチルスルホニルアミノ - 1 - プロピル - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン - 8 - オール (実施例 8 6) を 2 0 m l の ジメチルホルムアミドに溶かした。1 . 1 4 g の 炭酸セシウムを添加した後に 0 . 4 4 m l の シクロプロピルプロミドを滴下した。この混合物を攪拌しながら浴温度 6 0 で 1 時間、そして 1 3 0 で 3 時間加熱した。冷却後、生成物を酢酸エチル (2 × 5 0 m l) 、そして水 (2 × 5 0 m l) で抽出し、有機相を硫酸ナトリムで乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで揮発させた。得られた残留物を、分取クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール = 9 5 / 5 、v / v) によって分離した。

収量 : 0 . 2 6 g

融点 : 2 1 2 - 2 1 6

【0 1 4 1】

式 (I I) で示され、その式中、m = 1 であり、n は 0 であり、A と N との結合は単結合であり、R⁵ は水素である化合物は、水素を用いて、例えば、パラジウムなどの触媒の存在下で式 (I V) の中間体を還元させることによって製造される。 20

【0 1 4 2】

実施例 8 9 : 3 - メチル - 1 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピリド [3 , 2 - e] ピラジン

6 g の中間体 A 1 2 を 2 0 0 m l の エタノールに懸濁させる。3 m l の トリエチルアミンと 3 g の パラジウム触媒を添加する。オートクレーブを反応容器として使用する。水素を 2 0 バールの圧力まで加圧する。ここで、混合液を 7 0 で 4 時間攪拌する。濾過後に溶媒を取り除く。粗生成物を 1 0 0 m l の ジクロロメタンに溶かす。この溶液を 5 0 m l の水で洗う。溶媒を取り除いて純粋な生成物を単離させる。

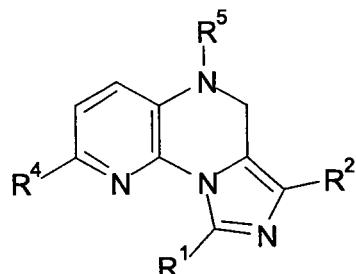
収量 : 4 . 5 g

融点 : 1 6 9 - 1 7 2

【0 1 4 3】

実施例 8 9 で上述されたのと同じ合成経路と反応条件を使用して製造された更なる実施例は次の通りである :

【化 1 1】



【表 6】

実施例	R¹	R²	R⁴	R⁵	融点[°C]
89	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	-H	169-172
90	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-H	45-49
91	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H	157-160
92	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H x HCl	228-231
93	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-H	139-142

【0144】

式(I I)で示され、その式中、 $m = 1$ であり、 n は0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は-C₁₋₅アルキルである化合物は、C₁₋₅アルキル-アルデヒドを用いて、例えば、ラネーニッケル及び水素の存在下で、式(I I)で示され、その式中、 $m = 1$ であり、 n は0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は水素である化合物を処理することによって製造される。

【0145】

実施例94：3,5-ジメチル-8-メトキシ-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1gの8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン(実施例91)を70m1のメタノールに懸濁させる。1m1のメタナールと0.5gのラネーニッケルを添加する。オートクレーブを反応容器として使用する。水素を20バルの圧力まで加圧する。ここで、混合液を45で8時間攪拌する。濾過後に溶媒を留去する。

収量：0.97g

融点：113-116

【0146】

式(I I)で示され、その式中、 $m = 1$ であり、 n は0であり、AとNとの結合は単結合であり、R⁵は-(C=O)-C₁₋₅アルキルである化合物は、アルキル酸クロリド又は酸無水物を用いて、式(I I)で示され、その式中、 $m = 1$ であり、 n は0であり、AとNとの結合は単結合であり、そしてR⁵は水素である化合物を処理することによって製造される。

【0147】

実施例95：5-アセチル-8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン

1gの8-メトキシ-3-メチル-1-プロピル-4,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピリド[3,2-e]ピラジン(実施例91)を25m1のジクロロメタンに懸濁させる。0.8gのトリエチルアミンを添加する。0で5m1のジクロロメタンに溶けた0.4gのアセチルクロリドの溶液を添加する。混合液を室温で2時間攪拌する。25m1の水を添加する。有機層を分離する。溶媒を留去する。

収量：1g

融点：114-116

【0148】

有利な化合物の合成(実施例38/39)は、全ての段階にわたり次のスキームに記載されている：

段階1：6-メトキシ-2-(4-メチル-2-プロピル-イミダゾール-1-イル)

-3-ニトロ-ピリジン

20.0gのKOH(固体)、25.8gの4-メチル-2-プロピルイミダゾール、及び130m1のジメチルホルムアミドの調製された懸濁液に、38.0gの2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジンを5の反応温度で少量添加した。反応混合液を室温で75分間攪拌した。次にこの反応混合液を600m1の水に注ぎ込んだ。混合液を更に1時間攪拌した。所望の生成物をこの間に沈殿させる。得られた固体を濾過により収集し、100m1の水で3回洗い、そしてドライボックス中で真空により乾燥させた(40)。

収量：40g

融点：96-103

【0149】

段階2：3-アミノ-6-メトキシ-2-(4-メチル-2-プロピル-イミダゾール-1-イル)-ピリジン

138.2gの6-メトキシ-2-(4-メチル-2-プロピル-イミダゾール-1-イ

10

20

30

40

50

ル) - 3 - ニトロ - ピリジンと 900 ml のエチルアルコールの調製された溶液に 4 g のパラジウム - 炭素を添加した。反応混合液を 40 ℃まで加熱し、次いで圧力(10 ~ 15 バール)下で水素化した。室温で触媒を濾去し、この濾液を揮発させた。固体残留物に 150 ml のメチルtert.-ブチルエーテル(MTBE)を添加した。30 分間の攪拌後に、この生成物を濾過により収集し、50 ml のMTBEで2回洗い、そしてドライボックス中で真空により乾燥させた(40 ℃)。

収量: 100 g

融点: 124 - 128

【0150】

段階 3 : 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ[1,5-a] - ピリド [3,2-e] - ピラジノン 10

20 g の 3 - アミノ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - 2 - プロピル - イミダゾール - 1 - イル) - ピリジンと 60 g の尿素との混合物を 160 ℃まで加熱した。反応混合液を 2 時間攪拌した。次に 10 ml の冰酢酸を添加した。攪拌を更に 6 時間続けた。反応混合液を冷却させた。70 ℃の温度で 300 ml の水を添加し、混合液を 50 ℃で 1 時間攪拌した。温かい混合液を濾過し、50 ml の水で 2 回洗い、そしてドライボックス中で乾燥させた。

収量: 20.5 g

融点: 297 - 300

【0151】

段階 4 : 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ[1,5-a] - ピリド [3,2-e] - ピラジン 20

27 g の 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ[1,5-a] - ピリド [3,2-e] - ピラジノンと 225 ml のオキシ塩化燐との混合物を 8 時間加熱還流した。冷却された混合物に 250 ml のトルエンを添加し、次いで 350 ml の液体を留去した。その後、同じ手順を 150 ml のトルエンを用いて行うが 250 ml の液体を留去した。この反応混合液を室温で冷却し、次いで氷 500 g / 水 500 ml の混合物中に注ぎ込んだ。30 分後に混合物を 250 ml のジクロロメタンで 2 回抽出した。次にジクロロメタン層を 500 ml の水で洗い、次いで炭酸ナトリウム(水中で 3 %)で洗い、その後 500 ml の水で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムを除去してジクロロメタンを揮発させた後、粗生成物をドライボックス中で真空により乾燥させた(40 ℃)。

収量: 26.5 g

融点: 119 - 123

【0152】

実施例 5 : 3, 4 - ジメチル - 8 - メトキシ - 1 - プロピル - イミダゾ[1,5-a] - ピリド [3,2-e] - ピラジン(実施例 38)

20 g の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - プロピル - イミダゾ[1,5-a] - ピリド [3,2-e] - ピラジン(中間体 3)の調製された溶液と 400 ml のテトラヒドロフランに 80 ml のメチルマグネシウムプロミド(ジエチルエーテル中で 3 M)を(2 時間かけて)滴下した。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。この後、この混合液を、100 g の氷と 10 g の塩化アンモニウムが含有された 300 g の水の混合液に注ぎ込んだ。この混合液を 4 回 300 ml のジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムを除去してジクロロメタンを揮発させた後、黄色がかった - 橙黄色の粗生成物が残った。この残留物を 150 ml のジエチルエーテル中で攪拌した。1 時間後に生成物を濾去してドライボックス中で乾燥させた。

収量は 11.9 g の粗生成物であった(含有率 > 95 %)。

【0153】

0.05 モルの粗生成物と 100 ml のジクロロメタンの溶液に 100 ml の水に溶けた 2.5 当量の塩酸を添加した。混合液を激しく攪拌した。次にジクロロメタン層を分離

10

20

30

40

50

し、その後、水層を6回100mlのジクロロメタンで抽出した。有機層に15gの炭酸ナトリウムを添加した。固体沈殿物を濾過してジクロロメタンを揮発させた後、黄色がかった結晶が残る。

収量：18.6g

融点：91-92.5

【0154】

段階6：3,4-ジメチル-8-メトキシ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]-ピリド[3,2-e]-ピラジン塩酸塩（実施例39）

13.52gの純粋な3,4-ジメチル-8-メトキシ-1-プロピル-イミダゾ[1,5-a]-ピリド[3,2-e]-ピラジンと100mlのジクロロメタンの溶液に、100mlの水に溶解した2.5当量の塩酸を添加した。混合液を激しく攪拌した。次にジクロロメタン層を分離し、その後、水層を6回100mlのジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを揮発させた後、黄色がかった結晶が残る（収率85%；黄色がかった結晶；融点171-175）。

収量：13.05g

融点：171-175

【0155】

驚くことに、式（II）の化合物は酵素PDE10の強力な阻害剤である。物質が10μM未満、有利には1μM未満のIC₅₀を有する場合、この物質は有効にPDE10を阻害すると考えられる。

10

20

【0156】

PDE10の調製及び特性

ホスホジエステラーゼアイソエンザイム10（PDE10）活性を、ラット、ブタ及びモルモットの線条体それぞれの調製物において測定した。雄のウィスターラット（180~200g）、雄の雑種ブタ（150kg）及び雄のモルモット（CRL（HA）、500g）それぞれからの線条体を収集し且つ-70で冷凍した。

30

【0157】

調製された脳部位においてPDE10の触媒ドメインを含有する遺伝子セグメントは増幅されて、その配列が決定された。従って、種々の動物の凍結した線条体からのRNAをRNaseyキット（Qiagen；Hilden；独国）の指示事項に従って単離し、RT-PCR（Roche；Mannheim；独国）用の1st strand cDNA synthesisキットを備えたOligo-Primerを使用してcDNAに転写した。これらのcDNAをPCR-反応の鑄型として使用してPDE10の触媒ドメインを増幅させた。PCR反応のためにTaq-Polymerase（Promega；Mannheim；独国）を使用した。従って、pCR2.1ベクター（Invitrogen；Karlsruhe；独国）においてTA-クローニングによって増幅物（amplificate）を直接複製することができた。クローニングベクターはE.coli（XL-2）に形質転換され、細胞内で複製され、調製されて、そして含まれた遺伝子配列がブタ及びモルモットについて決定された。

40

【0158】

PCR反応のために次のプライマーを使用した：

40

P1: tgcatctacagggttaccatggagaa (配列番号1)

P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (配列番号2)

P3: ttcacatggatatgcgacggtaccttct (配列番号3)

P4: Ctgtgaagaactatcgccgggttcctta (配列番号4)

50

【0159】

ブタの場合、プライミングはP1とP2で成功した。次の配列（配列番号5）を同定した：

50

tgcatctacagggttaccatggagaagctgtcctaccacagcattgtaccgcggaagagtggcaaggcc
 tcatgcgcttcaaccctcccgtccgtcttgcaaggagattgaattgtccacttcgacattggcctttgaaaa
 catgtggccttggaatcttgtctatatggttcatcgctctgtggacggcctgcttgagcttggaaaagctgtgt
 cgtttatcatgtctgtgaagaagaactatcgccgggttccaccacaacttggaaagcacgcggtcacggtg
 gcacactgtacgtacccatcctccagaacagccacggccttcaccgacccgtcagcggcaaaaggact
 gctaattcgctgtgtgccacgaccatgggaccacagggttcagcaacagacttgcagaaattcgac
 caccctggccgtctactccacgcccaccatgggacggcaccacttccagaccgtgtccatcct
 ccagttggaaaggcacaacatcttccacccttagtccaggacttgcgttgcagatcatc
 cggcaaaagccatcattgccacagacccgttgcattttggaaacaggaaacagttggaggagatgtacc
 agaccggatcgcttaaccctaataaccagtacatagagaccgcgttgcattttgatgtactgcctgt
 gatctctgttccgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgcggcaatgatatatatgcggaaattctg
 gggcggaggcgttgcattttggaaatccatgttgcggacagagacaagaa
 ggacgaagtcccacaaggccagctcgatttacaacgcggtagctatcccgtctacaccaccctcac
 ccagatctcccccacagagcccttgcagggata

10

20

【 0 1 6 0 】

モルモットの場合、プライミングは P 4 と P 2 並びに P 2 と P 3 で成功した。
次の配列（配列番号 6）を P 4 と P 2 で同定した：

ctgtgaagaagaactatcgccgggttccaccacaacttggaaagcatgcagtcacggcgcactgcatt
 gtacgccataacttcaaaaacaacaatggccttccacagaccgttgcggcaaaaggcctgctaattgcctgtct
 gtgcctgacccgttggaccacagggttcagtaacagacttccatggcggcaccacccctggctgc
 gttgtactccacccatgggacaccacttccatggcggcaccacccatggcggcaccacccctggctgc
 acaacatcttccaccctgagctccagcgttgcgttgcggcaccacccatggcggcaccacccatcat
 cggccactgacccgttgcactgtacttgggaaacagggacaccacttccatggcggcaccacccatggcggcacc
 gaacctcaataaccagtccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 acggaaactatggccagttacaaaatttgcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 agatgaagaagtgggatacagccatccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 ggacagcttggatttacaatgttgcgttgcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 agagccctgttgcagggata

30

40

【 0 1 6 1 】

次の配列（配列番号 7）を P 2 と P 3 で同定した：

tagagcctctgttgcagggataacctcaatcgttgggagaaggtaattcgaggggaaagag
 acagcaatgtggatttgcggccatggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 gatgtactgttgcgttgcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcaccacccatggcggcacc
 tttaaacgggggtgaaaacccatcttcagaaggtaaccgttgcgttgcaccatccatgtgaa

【 0 1 6 2 】

50

配列アライメントは、ラット（公表された遺伝子番号NM_022236 3437 bp；コーディング配列：281 - 2665；触媒ドメイン1634 - 2665）とモルモットとの間でほぼ完全な一致を示した。更なる相違点はラットとブタとの間で検出された。アライメントについてはコード領域のみが使用される。遺伝子アライメントを図3に示す。

【0163】

これにより、タンパク質のアライメント（図4）に示されたように、触媒ドメイン内でタンパク質の配列において次の相違点が得られた。

【0164】

PDE10活性の酵素検査の場合、単離され且つ凍結された0.5gの線条体を、4において50mMのTris/Mg緩衝液10ml中で均質化し、100000gで1時間にわたり遠心分離した。上澄はサイトゾル画分と呼ばれ、これを取り除いて氷で保存した。ペレットを画分中で再懸濁し、これを取り除いて氷で保存した。同じであるが1%のトリトンを含有する緩衝液中でペレットを再懸濁し、4で45分間インキュベートした。両方の画分を別々にAekta-FPLCにおいて5mlのHiTrap™ QHPカラム上に適用した。カラムの洗浄後、結合されたPDEタンパク質を、サイトゾル画分用の4の50mMのTris/Mg緩衝液中で且つ膜画分用の1%トリトンの存在下で増大する塩化ナトリウム濃度勾配（0mM～500mMの塩化ナトリウム）によって溶出させた。溶出されて収集された画分を、ある濃度において特定のPDE-阻害剤の存在下で及び不存在下でPDE10活性について100nMの[³H]-cAMPを用いて試験した。100%阻害が予想される。PDE10-活性を有する画分は-20で使用するまでアリコート中でプールされ且つ凍結された。
10

【0165】

FPLCからのプールされた画分はウエスタンプロット法によって更に特徴付けられた。PDE10A含有のプールされた画分が多数の他の細胞タンパク質を含むことが示された。それにもかかわらず、PDE10はウエスタンプロット法（図1）によって明確に特異抗体で検出された。

【0166】

タンパク質は、ラット、ブタ及びモルモットの線条体の調製物中で確認された。タンパク質の主要部分は膜画分中で発見された（図2）。

【0167】

PDE10の阻害

PDE10活性はマイクロタイタープレートにおいて1段階の手順で測定された。100μlの反応混合物は、50mM Tris-HCl / 5mM MgCl₂緩衝液（pH = 7.4）（Sigma, Deisenhofen, Germany; Merck, Darmstadt, Germany）、0.1 μMの[³H]-cAMP (Amersham, Buckinghamshire, UK) 及び酵素を含んだ。非特異的活性を酵素なしで試験した。反応は基質溶液の添加によって開始され、30分間にわたり37で実施された。酵素活性は25 μlのYSi-SPA-ビーズ(Amersham-Pharmacia製)の添加によって停止された。1時間後に混合物をマイクロタイタープレート(Microbeta Trilux)の液体シンチレーションカウンターにおいて測定した。インキュベーション混合物をピペットで取るためにロボットBiomek (Fa. Beckman)を使用する。線条体はそれぞれ、ブタの線条体の場合88nMであり、モルモットの線条体の場合66.7nMである。cGMPはPDE10の第2の基質であり、そのKm値はこれらの種からのPDE10の場合1800nM、2200nM及び1700nMである。cGMPによる試験の場合、500nMのこの基質を使用した。アッセイにおける最適量の酵素は、測定されて各酵素調製物及び基質について別々に最適化された後に化合物試験で使用された。IC₅₀値の測定のためにヒルプロット、2-パラメータ-モデルを使用した。他のPDE-亜型の特異的な阻害剤は、PDE10調製物を有意に阻害しない。パパベリンは最も一般的なPDE10阻害剤として使用されており、ラット、ブタ及びモルモットの線条体からのPDE10の場合それぞれ142nM、110nM及び77nMのIC₅₀値を有するPDE10を阻害する。
30
40
50

【表7】

実施例	ラットからのPDE10の阻害
	IC ₅₀ [μM]
35	0.061
38	0.012
62	0.035
63	0.563
69	0.011
70	0.072
91	0.159
95	0.335

【表8】

実施例	ブタからのPDE10の阻害 IC ₅₀ [μM]
1	0.010
29	0.013
30	0.020
31	0.171
35	0.040
38	0.006
39	0.005
40	0.024
41	0.118
42	0.059
43	0.035
44	0.003
45	0.053
46	0.049
47	0.006
48	0.007
49	0.001
52	0.053
53	0.043
54	0.018
55	0.014
57	0.011
58	0.002
59	0.011
60	0.023
62	0.006
63	0.189
65	0.559
66	0.752
67	0.083
68	0.141
69	0.005
71	0.126
72	0.088
73	0.019
75	0.078
79	0.011
80	0.037
84	0.025
85	0.013
86	0.023
87	0.015
91	0.108
95	0.222

10

20

30

40

【表9】

実施例	モルモットからのPDE10の阻害
	[IC ₅₀ [μM]]
29	0.018
30	0.051
38	0.019
47	0.015
58	0.004
62	0.026
69	0.011

10

【0168】

式IIの化合物は、MK-801-誘発性機能亢進及び常同的臭い嗅ぎ、動物の精神病モデルに及ぼす有意な抗精神病効果を示す。

【0169】

試験手順：

150～180gの重量の雌のウィスターラット(Crl: (WI) BR, Charles River, Sulzfeld, Germany)を、MK-801-誘発性精神病に使用した。動物を標準的な条件下で5匹ずつ収容し12時間の明/暗周期(0600時間でオンの光)で食料(固体飼料, sniff M/R 15, Spezialdiaet GmbH, Soest/Westfalen)と水を自由に摂取させた。

20

【0170】

MK-801(ジゾシルピン、分子量337.37)はTocris社により得られ、Biotrend Chemikalien GmbH社(ケルン、德国)により流通した。

【0171】

薬物投与計画/投与量：

【表10】

物質	投与量 [mg/kg]	前処理 [分]	適用数 [n]	投与経路
MK-801	0.1	10	1	腹腔内(i.p.)
実施例91	15, 30	30	1	腹腔内(i.p.)
実施例35	10, 30	30	1	経口(p.o.)
実施例95	10, 30	30	1	経口(p.o.)
実施例62	2.5, 5.0	30	1	経口(p.o.)
実施例38	1.0, 2.5, 5.0	30	1	経口(p.o.)
実施例69	1.0, 2.5, 5.0	30	1	経口(p.o.)
実施例29	2.5, 5.0, 7.5, 10	30	1	経口(p.o.)
実施例47	5.0, 7.5, 10	30	1	経口(p.o.)
実施例30	5.0, 10, 15, 20	60	1	経口(p.o.)
実施例55	10, 30	30	1	経口(p.o.)

30

40

【0172】

50

化合物の調製 :

投与体積 0.5 ml / 100 g が各物質及び投与量について到達するように化合物を新たに 0.5 % のヒドロキシエチルセルロースに懸濁させた。ヒドロキシエチルセルロースを蒸留水に溶解させた。

【 0173 】

投与体積 0.5 ml / 100 g が到達するように MK - 801 を食塩水に溶かした。この懸濁液と溶液を投薬処置の前およびその間に、電磁攪拌機上に設置した。

【 0174 】

NMDA アンタゴニスト MK - 801 により誘発された行動は一般的にラットの精神病モデルとして認められる。MK - 801 は、腹腔内投与後のラットにおいて常同的臭い嗅ぎ、機能亢進及び運動失調を誘発させる。10

【 0175 】

ラットの運動活性を MotiTest Apparatus (TSE 、パート・ホンブルク、德国) によって記録した。試験領域はプレキシガラス保護壁 (20 cm の高さ) を備えた正方形の領域 (45 × 45 cm) から成り、ここでラットは自由に移動できた。水平方向の移動は、この領域の各壁の底に沿って配列された 32 個の赤外光電池によって記録された。活性 [秒] をコンピュータプログラム「 ActiMot 」 (TSE 、パート・ホンブルク、德国) によって測定した。

【 0176 】

常同的臭い嗅ぎは、 Andine らによって記載された方法 (1999 年) に従って 5 分毎に 1 時間にわたり (12 間隔) 実験者によって評点をつけられた。 12 間隔の評点は記録時間の最後に総計された。20

【 表 11 】

評点	常同的臭い嗅ぎ
0	非常同的臭い嗅ぎ
1	不連続臭い嗅ぎ (無症状期 > 5 秒)
2	連続臭い嗅ぎ

【 0177 】

実験日に雌のラットは試験室に置かれ且つ試験前の適時に試験化合物又はビヒクリを与えられた。 0.1 mg / kg の MK - 801 を試験 10 分前に腹腔内投与した。30

【 0178 】

試験の始めにラットは MotiTest 装置の正方形領域の中心に置かれた。ラットの行動は 1 時間にわたりて記録された。各試験動物を取り出した後、箱を完全に清浄にして乾燥させた。

【 0179 】

統計 :

結果は 1 つの分散分析 (ANOVA) 方法によって分析された。チューキー試験 (Tukey test) は個々の比較に使用された。 0.05 より小さい P は有意と見なされた。

【 0180 】

結果 :

結果を図 5 、 6 、 7 及び 8 に示す。

【 0181 】

図 5 は、実施例 91 、 35 、 95 及び 55 の化合物の MK - 801 - 誘発性精神病に及ぼす効果を示す

MK - 801 は、 0.1 mg / kg (腹腔内) で試験 10 分前に投与された。化合物は記載された投与量で試験 30 分前に投与された。活性及び常同的臭い嗅ぎは 1 時間にわたりて記録された。 C s = MK - 801 刺激を伴う制御。有意な MK - 801 刺激の制御 (= C s) : * p < 0.05 、 ** * p < 0.001 。

【 0182 】

10

20

30

40

50

図6は、実施例38及び47の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

腹腔内の0.1mg/kgのMK-801は、試験10分前に投与された。化合物は記載された投与量で試験30分前に投与された。活性及び常同的臭い嗅ぎは1時間にわたって記録された。Co=MK-801刺激なしの制御。Cs=MK-801刺激を伴う制御。有意な非刺激の制御(Co):##p<0.01、###p<0.001。有意なMK-801刺激の制御(Cs):*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

【0183】

図7は、実施例62及び69の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

MK-801は、0.1mg/kg(腹腔内)で試験10分前に投与された。

【0184】

化合物は記載された投与量で試験30分前に投与された。活性及び常同的臭い嗅ぎは1時間にわたって記録された。Co=MK-801刺激なしの制御。Cs=MK-801刺激を伴う制御。有意な非刺激の制御(Co):##p<0.01、###p<0.001。有意なMK-801刺激の制御(Cs):*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001。

【0185】

図8は、実施例29及び30の化合物のMK-801-誘発性精神病に及ぼす効果を示す。

MK-801は、0.1mg/kg(腹腔内)で試験10分前に投与された。化合物は記載された投与量で試験30分前に投与された。活性及び常同的臭い嗅ぎは1時間にわたって記録された。Co=MK-801刺激なしの制御。Cs=MK-801刺激を伴う制御。有意な非刺激の制御(Co):##p<0.01、###p<0.001。有意なMK-801刺激の制御(Cs):*p<0.05、**p<0.01。

【0186】

実施例91の化合物は、1.5mg/kg(腹腔内)で始まるMK-801-誘発性の機能亢進及び常同的臭い嗅ぎを有意に低減させた。実施例95及び55の化合物は、3.0mg/kg(経口)においてMK-801-誘発性の機能亢進及び常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例35は、3.0mg/kgでのMK-801-誘発性の機能亢進及び3.0mg/kg(経口)で始まる常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例30の化合物は、1.0mg/kg(経口)で始まるMK-801-誘発性の機能亢進及び常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例47の化合物は、7.5mg/kg(経口)で始まるMK-801-誘発性の機能亢進及び常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例29は、7.5mg/kgで始まるMK-801-誘発性の機能亢進及び5mg/kg(経口)で始まる常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例62の化合物は、5mg/kg(経口)においてMK-801-誘発性の機能亢進及び常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。実施例38及び69の化合物は、5.0mg/kgで始まるMK-801-誘発性の機能亢進及び2.5mg/kg(経口)で始まる常同的臭い嗅ぎを有意に回復させた。結果は化合物の向精神活性を証明する。

【0187】

10

20

30

40

参照文献

Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, and Krystal JH (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2: 104-109.

Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ (2002). Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 9: 521-548.

10

Castner SA, Williams GV and Goldman-Rakic PS (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287: 2020-2022.

Essayan DM (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 108: 671-680.

20

Garver DL, Johnson C, Kanter DR (1982). Schizophrenia and reduced cyclic AMP production: evidence for the role of receptor-linked events. *Life Sci* 31: 1987-1992.

Gattaz WF, Cramer H, Beckmann H (1984). Haloperidol increases the cerebrospinal fluid concentrations of cyclic GMP in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 19: 1229-1235.

30

Jentsch JD, Roth RH (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.

Kaiya H (1992). Second messenger imbalance hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46: 33-38.

40

Kostowski W, Gajewska S, Bidzinski A, Hauptman M (1976). Papaverine, drug-induced stereotypy and catalepsy and biogenic amines in the brain of

the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.

Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.

10

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.

Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.

20

Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coyle JT, Huganir RL, Heckers S, Konradi C (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.

30

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos, M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.

Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th – 8th.

40

Millan MJ (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.

Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.

Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.

10

Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur.J Neurosci* 21: 1070-1076.

Sawaguchi, T (2000). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 9-19.

20

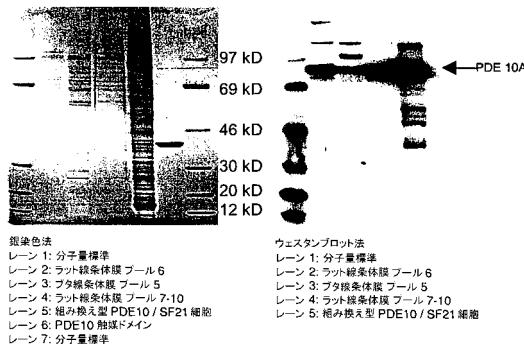
Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A., *Proc Natl Acad USA* 96(12):7071-7076.

Soderling,S.H. and Beavo,J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr. Opin. Cell Biol* 12: 174-179.

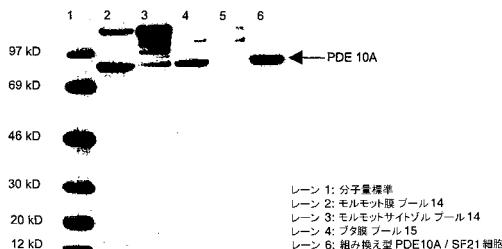
30

Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stephenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139: 597-607.

【図1】



【図2】



【図3-1】

	(1) 1	10	20	30	40	50	Section 1	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(1) -----					- ACCCTCTGA	56	
PDE10 モルモット P4-P3	(1) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(1) TGCATCTACAGGGTTACCATGGAGAACGCTGTCTACCACAGCATTTGACCGCGA					ACC C GA		
コンセンサス	(1) -----							
	(57) 57	70	80	90	100	112	Section 2	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(57) AGCTATTCACACTTGACATTCACCTTGCCAGCACGCCATCTGCCGGGACATCG						112	
PDE10 モルモット P4-P3	(57) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(57) AGAGATGGCAGGGCTCATCGCGCTTCAACCTTCCCCTGGCTTGCAGAGGAAG							
コンセンサス	(57) AGAGATGGCAGGGCTCATCGCGCTTCAACCTTCCCCTGGCTTGCAGAGGAAG							
	(113) 113	120	130	140	150	168	Section 3	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(113) AATTGTTCCACCTTGACATTTGGTCTCTTGAGAACATGTGGCCCTGGAAATCTTGTC						168	
PDE10 モルモット P4-P3	(113) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(113) AATTGTTCCACCTTGACATTTGGTCTCTTGAGAACATGTGGCCCTGGAAATCTTGTC							
コンセンサス	(113) A T TTCACTT GACATTTGGTCTCTTGAGAACATGTGGCCCTGGAAATCTTGTC							
	(169) 169	180	190	200	210	224	Section 4	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(169) TACATGATCCATCGGCTTGTGGACATCCCTGTCTTGAACTTGAAAATTGTGGCG						224	
PDE10 モルモット P4-P3	(169) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(169) TATCGTGTCTCGCTTCTGGCTTGGCTTGGCTTGAAGCTTGCTGCG							
コンセンサス	(169) TA ATG T CATCG T GTGGGAC CCTG TTGAAK TTG TG CG							
	(225) 225	230	240	250	260	270	Section 5	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(225) ATTCATGTCATGTCCTGAAAGAAATAAGGGGGCTCTTACACCTGGAGGAG						280	
PDE10 モルモット P4-P3	(225) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(225) TTATTCATCTGTCAGAACAGAACATCTGCGGCTTCTTACACACAAACAA							
コンセンサス	(225) TTTTATCATGTCATGTCAGAACAGAACATCTGCGGCTTCTTACACACAAACAA							
	(281) 281	290	300	310	320	336	Section 6	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(281) ATGCAGTCACGGTGGCGCAGCTCGCATGTCAGGCGATACTTCAAACAAACAAATGGCGCT						336	
PDE10 モルモット P4-P3	(281) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(281) ACCGGGTCAGGGTGGCACACATCGCATGTCAGGCGATCTCCAGAACAGGGCTC							
コンセンサス	(281) ATGCAGTCACGGTGGCGCAGCTCGCATGTCAGGCGATACTTCAAACAAACAAATGGCGCT							
	(337) 337	350	360	370	380	392	Section 7	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(337) TTACAGACCTTGAGCAGGAAAGGGCTGCTGTAATTGCGCTGTGCCCCATGACCTGGA						392	
PDE10 モルモット P4-P3	(337) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(337) TTACAGACCTTGAGCAGGAAAGGGCTGCTGTAATTGCGCTGTGCCCCATGACCTGGA							
コンセンサス	(337) TTACAGACCTTGAGCAGGAAAGGGCTGCTGTAATTGCGCTGTGCCCCATGACCTGGA							
	(393) 393	400	410	420	430	448	Section 8	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(393) CCACAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGGAAATTGCGACCCCTGGCTGGCT						448	
PDE10 モルモット P4-P3	(393) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(393) CCACAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGGAAATTGCGACCCCTGGCTGGCT							
コンセンサス	(393) CCACAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGGAAATTGCGACCCCTGGCTGGCT							
	(593) 593	598	600	602	604	608	Section 9	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(593) ATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA						608	
PDE10 モルモット P4-P3	(593) CATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
PDE10 ブラ P1-P2	(593) TATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
コンセンサス	(593) CATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
	(591) 591	570	590	590	600	616	Section 10	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(591) GCTGGAGACATCCGGAAAGGACACAAACATCTTCACCTGGCACTGGGAGTACGGAGCAGGT						616	
PDE10 モルモット P4-P3	(591) GCTGGAGACATCCGGAAAGGACACAAACATCTTCACCTGGCACTGGGAGTACGGAGCAGGT							
PDE10 ブラ P1-P2	(591) GCTGGAGACATCCGGAAAGGACACAAACATCTTCACCTGGCACTGGGAGTACGGAGCAGGT							
コンセンサス	(591) GCTGGAGACATCCGGAAAGGACACAAACATCTTCACCTGGCACTGGGAGTACGGAGCAGGT							
	(617) 617	630	640	650	660	672	Section 11	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(617) ACAGGAAGGACGGTGGAGGAGATGTACAGGACAGGGCTGGCAACCTTACACACCC						672	
PDE10 モルモット P4-P3	(617) ACAGGAAGGACGGTGGAGGAGATGTACAGGACAGGGCTGGCAACCTTACACACCC							
PDE10 ブラ P1-P2	(617) ACAGGAAGGACGGTGGAGGAGATGTACAGGACAGGGCTGGCAACCTTACACACCC							
コンセンサス	(617) ACAGGAAGGACGGTGGAGGAGATGTACAGGACAGGGCTGGCAACCTTACACACCC							
	(673) 673	680	690	700	710	728	Section 12	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(673) TCCATCTGGAGACCCGCTCATCGGCTTGTGATGATGATGCTGGGATCTGGCTCTG						728	
PDE10 モルモット P4-P3	(673) TCCATCTGGAGACCCGCTCATCGGCTTGTGATGATGATGCTGGGATCTGGCTCTG							
PDE10 ブラ P1-P2	(673) TCCATCTGGAGACCCGCTCATCGGCTTGTGATGATGATGCTGGGATCTGGCTCTG							
コンセンサス	(673) TCCATCTGGAGACCCGCTCATCGGCTTGTGATGATGATGCTGGGATCTGGCTCTG							
	(729) 729	740	750	760	770	784	Section 13	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT						784	
PDE10 モルモット P4-P3	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
PDE10 ブラ P1-P2	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
コンセンサス	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
	(785) 785	790	800	810	820	830	840	Section 14
PDE10 ラット臍条ドメイン	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							840
PDE10 モルモット P4-P3	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
PDE10 ブラ P1-P2	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
コンセンサス	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
	(841) 841	850	860	870	880	896	Section 15	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG						896	
PDE10 モルモット P4-P3	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
PDE10 ブラ P1-P2	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
コンセンサス	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
	(897) 897	910	920	930	940	952	Section 16	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(897) ATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA						952	
PDE10 モルモット P4-P3	(897) CATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
PDE10 ブラ P1-P2	(897) TATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
コンセンサス	(897) CATCCCTCTGCTATACCAACCTGACGGCAGATCTCCACCCACAGGGCTCTGCTGA							
	(939) 939	960	970	980	990	1008	Section 17	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(939) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA						1008	
PDE10 モルモット P4-P3	(939) -----							
PDE10 ブラ P1-P2	(939) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA							
コンセンサス	(939) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA							
	(1039) 1039	1020	1030	1040	1050	1064	Section 18	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(1039) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA						1064	
PDE10 モルモット P4-P3	(1039) GCAATGTTGGATTTCAAGCCCCAGCAACTAGCAAAAGGCACTTCAGAGGGAGGGAGGAG							
PDE10 ブラ P1-P2	(1039) GCAATGTTGGATTTCAAGCCCCAGCAACTAGCAAAAGGCACTTCAGAGGGAGGGAGGAG							
コンセンサス	(1039) GCAATGTTGGATTTCAAGCCCCAGCAACTAGCAAAAGGCACTTCAGAGGGAGGGAGGAG							
	(1065) 1065	1070	1080	1090	1095	1106	Section 19	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(1065) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA						1106	
PDE10 モルモット P4-P3	(1065) GAAAGTCGATGACTGAG							
PDE10 ブラ P1-P2	(1065) GAAAGTCGATGACTGAG							
コンセンサス	(1065) GAAAGTCGATGACTGAG							
	(1099) 1099	1100	1102	1104	1105	1106	Section 20	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(1099) AGGCTGAGGGGCTTCACTGAGAACATCTGAGGAGAGTAATTGCGAGGGAGAGACA						1106	
PDE10 モルモット P4-P3	(1099) GAAAGTCGATGACTGAG							
PDE10 ブラ P1-P2	(1099) GAAAGTCGATGACTGAG							
コンセンサス	(1099) GAAAGTCGATGACTGAG							

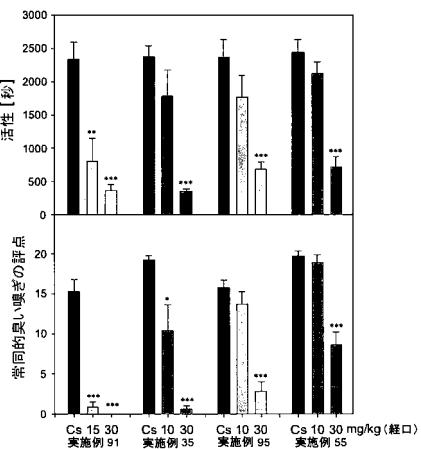
【図3-2】

	(729) 729	740	750	760	770	784	Section 14	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT						784	
PDE10 モルモット P4-P3	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
PDE10 ブラ P1-P2	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
コンセンサス	(729) GAGGAACACTTGCGAGCTTACAGAAATTGAGATGAGAACGCTGGGATATAGTCAGAGAT							
	(785) 785	790	800	810	820	830	840	Section 15
PDE10 ラット臍条ドメイン	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							840
PDE10 モルモット P4-P3	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
PDE10 ブラ P1-P2	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
コンセンサス	(785) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
	(841) 841	850	860	870	880	896	Section 16	
PDE10 ラット臍条ドメイン	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG						896	
PDE10 モルモット P4-P3	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
PDE10 ブラ P1-P2	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							
コンセンサス	(841) AGAGACAAACGGAGATGAGAACGCTTCAGAGACAGCTGGGATCTGCAACATGCTG							

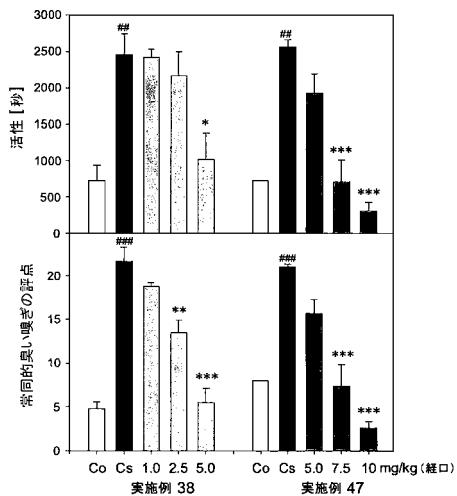
【図4】

(1) 1 10 20 30 40 58
PDE10 ラット触媒ドメイン (1) -----
PDE10A モルモット (1) -----
PDE10A ブタ (1) IRLCIYRVTMEKLSYHSIC TAEWQGLMRFNLPVRECKEIELFHFIDGPFENNNWPGLP
コンセンサス (1)
Section 1
(59) 59 70 80 90 100 116
PDE10 ラット触媒ドメイン (40) VVMMIHRSCGTG CPELEKLCRFIMSVKKKNYRRVPHYNWKAVTVAHCMYAILQNNNGLF
PDE10A モルモット (40) VVMMIHRSCGTG CPELEKLCRFIMSVKKKNYRRVPHYNWKAVTVAHCMYAILQNNNGLF
PDE10A ブタ (59) VVMMIHRSCGTG CPELEKLCRFIMSVKKKNYRRVPHYNWKAVTVAHCMYAILQNNNGLF
コンセンサス (59) VVMMIHRSCGTG CPELEKLCRFIMSVKKKNYRRVPHYNWKAVTVAHCMYAILQNNNGLF
Section 2
(117) 117 130 140 150 160 174
PDE10 ラット触媒ドメイン (68) TDLERKGLLIACI CHDLLHRCFSNSYLOKDPMPLAALYSTSTMSQHFSQTVSILOLE
PDE10A モルモット (35) TDLERKGLLIACI CHDLLHRCFSNSYLOKDPMPLAALYSTSTMSQHFSQTVSILOLE
PDE10A ブタ (117) TDLERKGLLIACI CHDLLHRCFSNSYLOKDPMPLAALYSTSTMSQHFSQTVSILOLE
コンセンサス (117) TDLERKGLLIACI CHDLLHRCFSNSYLOKDPMPLAALYSTSTMSQHFSQTVSILOLE
Section 3
(176) 175 180 190 200 210 220 232
PDE10 ラット触媒ドメイン (214) VIGLMNMTACDLCSVTKLWPKVTLKTANDIYAEFPWAEGDEMKKLGIQQPIMPMMDRKDEEV
PDE10A モルモット (93) GHNFESTLSSSEVEQVLIEIIRKKAIITDIALYFGNRKQLEEMYOTGSNLNLNQSHDR
PDE10A ブタ (175) GHNFESTLSSSEVEQVLIEIIRKKAIITDIALYFGNRKQLEEMYOTGSNLNLNQSHDR
コンセンサス (175) GHNFESTLSSSEVEQVLIEIIRKKAIITDIALYFGNRKQLEEMYOTGSNLNLNQSHDR
Section 4
(233) 233 240 250 260 270 280 290 348
PDE10 ラット触媒ドメイン (272) POGQLGFYNAVAIPCYTTLTQILPPTEPLLKACEDNLNQWEKVIROGETAMWISGPAT
PDE10A モルモット (209) POGQLGFYNAVAIPCYTTLTQILPPTEPLLKACEDNLNQWEKVIROGETAMWISGPAT
PDE10A ブタ (291) POGQLGFYNAVAIPCYTTLTQILPPTEPLLKACEDNLNQWEKVIROGETAMWISGPAT
コンセンサス (291) POGQLGFYNAVAIPCYTTLTQILPPTEPLLKACEDNLNQWEKVIROGETAMWISGPAT
Section 5
(346) 349 362
PDE10 ラット触媒ドメイン (272) SKSTSSEKPKPTRKVDD
PDE10A モルモット (267) SXSTSSEKPKPTRKVDD
PDE10A ブタ (330) -----
コンセンサス (349) SKSTSSEKPKPTRKVDD

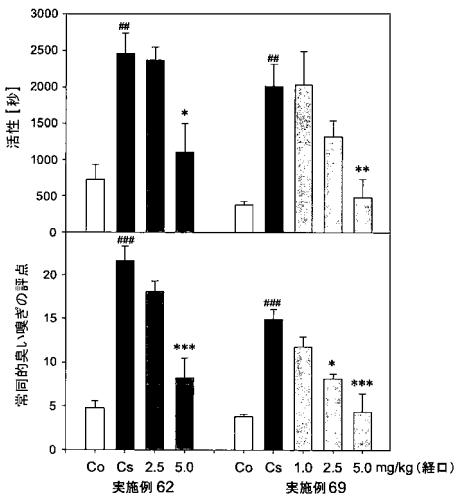
【図5】



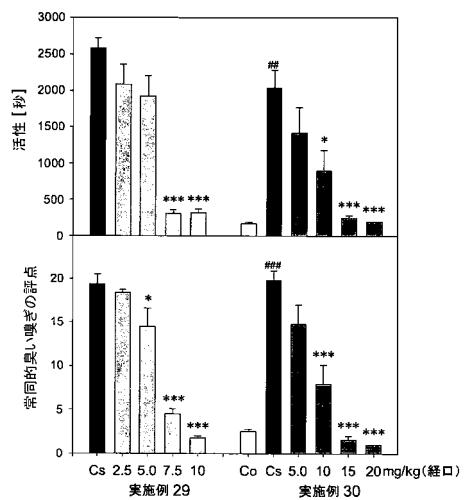
【図6】



【図7】



【図8】



【配列表】

2009538853000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/004748
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/14 A61K31/4985 A61P25/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/032579 A1 (LEBEL LORRAINE A [US] ET AL) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application the whole document -----	1,23-25
A	EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC [US]) 23 October 2002 (2002-10-23) the whole document -----	1,23-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 September 2007	13/09/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer MATES VALDIVIELSO, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/004748

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2003032579	A1	13-02-2003	US	2004162293 A1	19-08-2004
EP 1250923	A	23-10-2002	AU	3440902 A	24-10-2002
			CA	2382326 A1	20-10-2002
			CN	1382490 A	04-12-2002
			CN	1840181 A	04-10-2006
			HU	0201310 A2	28-02-2003
			JP	3839343 B2	01-11-2006
			JP	2002363103 A	18-12-2002
			KR	20020082136 A	30-10-2002
			KR	20060002003 A	06-01-2006
			NZ	518478 A	30-04-2004
			PL	353535 A1	21-10-2002
			ZA	200203123 A	20-10-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
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

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

(74)代理人	100110593 弁理士 杉本 博司
(74)代理人	100128679 弁理士 星 公弘
(74)代理人	100135633 弁理士 二宮 浩康
(74)代理人	100114890 弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト
(72)発明者	ノルベルト ヘーフゲン ドイツ連邦共和国 オッテンドルフ - オクリラ フーフエンヴェーク 1
(72)発明者	ハンス シュタング ドイツ連邦共和国 リーザ ドレースドナー シュトラーセ 3
(72)発明者	バルバラ ランゲン ドイツ連邦共和国 ラーデボイル ヘルダーシュトラーセ 1
(72)発明者	ウテ エーガーラント ドイツ連邦共和国 ラーデボイル マクダレー・ネンシュトラーセ 1
(72)発明者	ルドルフ シンドラー ドイツ連邦共和国 ドレスデン ピルネーア ラントシュトラーセ 146
(72)発明者	トーマス プファイファー ドイツ連邦共和国 ラーデボイル ヴィッヒエルンシュトラーセ 5
(72)発明者	クリス ルントフェルト ドイツ連邦共和国 コスヴィッヒ メランヒトンシュトラーセ 11
F ターム(参考)	4C050 AA01 BB05 CC08 DD02 EE04 FF02 FF03 FF05 GG03 GG04 GG05 HH04 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 MA17 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA59 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZC20 ZC39