

(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2006-504714

(P2006-504714A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006.2.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
A61K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 6
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A61P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-541111 (P2004-541111)	(71) 出願人	505127813 ニューロジェン・コーポレーション NEUROGEN CORPORATION
(86) (22) 出願日	平成15年10月6日 (2003.10.6)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月2日 (2005.6.2)		
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/004382		
(87) 国際公開番号	W02004/031174		アメリカ合衆国06405コネチカット州 ブランフォード、ノースイースト・インダ ストリアル・ロード35番
(87) 国際公開日	平成16年4月15日 (2004.4.15)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/416,660	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(32) 優先日	平成14年10月7日 (2002.10.7)	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127638 弁理士 志賀 美苗

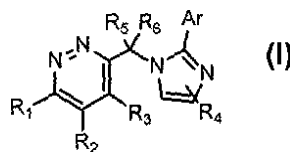
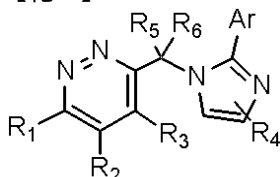
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体

(57) 【要約】

本発明はGABA_A受容体に結合する式 (I) のイミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体を提供する:

【化1】



(1)

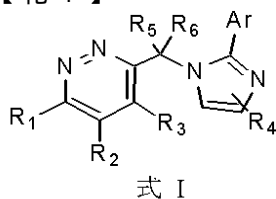
上記式において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ および Ar は明細書中に定義される。かかる化合物はインピボまたはインピトロでGABA_A受容体に対するリガンド結合を調節するのに使用され、特にヒト、ペットおよび家畜の様々な中枢神経系(CNS)障害の治療に有用である。本出願において提供される化合物は単独で、またはその他のCNS薬の効果を増強するために1または複数のその他のCNS薬と組み合わせて投与される。かかる障害を治療するための医薬組成物および方法ならびにかか

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその医薬上許容される形態：

【化 1】



10

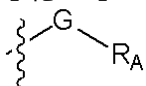
[式中、

R_1 は以下から選択される：

(a) 水素、ハロゲン、ニトロおよびシアノ；および、

(b) 下記式の基：

【化 2】



ここで：

G は、結合、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $-N(R_B)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(=O)-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-CH_2C(=O)-$ 、 $-S(O)_mN(R_B)-$ または $-N(R_B)S(O)_m-$ ；ここで m は 0、1 または 2；そして、

20

R_A および各 R_B は独立に以下から選択される：

(a) 水素；および

(b) $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニルおよびそれぞれ以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている 1 環または 2 縮合、ペンダントまたはスピロ環を有する 3 ~ 12 - 員環炭素環および複素環：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルカノイル、モノ - およびジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ；

30

R_2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、またはモノ - またはジ - ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ；

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、またはモノ - またはジ - ($C_1 - C_8$ アルキル) アミノ；

R_4 は以下から独立に選択される 0、1 または 2 の置換基を表す：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ - およびジ ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ；

40

Ar はフェニル、ナフチルまたは 5 ~ 10 - 員環ヘテロアリールを表し、そのそれぞれは以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_0 - C_8$ アルキル)、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_8$ アルコキシ)、 $C_1 - C_8$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_1 - C_8$ アルカノン、 $C_1 - C_8$ アルカノイル、3 ~ 7 - 員環ヘテロシクロアルキル ($C_0 - C_8$ アルキル)、オキソ、 C_1

50

- C₈ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₈ アミノアルキル、およびモノ - およびジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ (C₀ - C₈ アルキル) ; および、
R₅ および R₆ は独立に、水素、ハロゲン、メチルまたはエチル]。

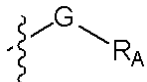
【請求項 2】

R₁ が以下から選択される請求項 1 の化合物またはその形態：

(a) 水素およびハロゲン ; および、

(b) 下記式の基：

【化 3】



10

[式中：

(i) G は、結合、- NH -、- N (R_B) -、- O - または - C (= O) - ; および、
(i i) R_A および各 R_B は独立に以下から選択される：C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリルおよびピラジニル、そのそれぞれは以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁ - C₂ アルキル、および C₁ - C₂ アルコキシ]。

【請求項 3】

R₁ が以下である請求項 2 の化合物：

20

(a) 水素またはハロゲン ; または、

(b) C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₄ アルカノイル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、ピリジル、チアゾリルまたはピリミジニル、そのそれぞれは非置換またはヒドロキシまたは C₁ - C₂ アルコキシで置換されている。

【請求項 4】

R₂ が水素または C₁ - C₄ アルキルである請求項 1 の化合物またはその形態。

【請求項 5】

R₂ が水素である請求項 4 の化合物またはその形態。

【請求項 6】

30

R₃ が、水素、ハロゲン、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシまたはモノ - またはジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノである請求項 1 の化合物またはその形態。

【請求項 7】

R₃ が水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノである請求項 6 の化合物またはその形態。

【請求項 8】

R₄ がハロゲン、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから独立に選択される 0、1 または 2 の置換基を表す、請求項 1 の化合物またはその形態。

40

【請求項 9】

R₄ が 0 の置換基を表す請求項 8 の化合物またはその形態。

【請求項 10】

A_r がフェニル、ピリミジルまたはピリジルを表し、そのそれぞれが以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている請求項 1 の化合物またはその形態：ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₀ - C₆ アルキル)、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₁ - C₆ アルコキシ)、3 ~ 7 - 員環ヘテロシクロアルキル (C₀ - C₈ アルキル)、C₁ - C₈ アミノアルキル、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、およびモノ - および

50

ジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミノ (C₀ - C₆ アルキル)。

【請求項 1 1】

Ar がフェニルまたはピリジルを表し、そのそれぞれが以下から独立に選択される 0 ~ 3 の置換基で置換されている請求項 1 0 の化合物またはその形態：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₂ アルキルアミノ、C₁ - C₂ ハロアルキル、および C₁ - C₂ ハロアルコキシ。

【請求項 1 2】

Ar がフェニルまたは 2 - ピリジルを表しそのそれぞれがフルオロ、クロロおよびメチルから独立に選択される 1、2 または 3 の置換基で置換されている、請求項 1 1 の化合物またはその形態。

10

【請求項 1 3】

R₁ が：

(a) 水素またはハロゲン；または、

(b) C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₄ アルカノイル、モノ - またはジ (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリルまたはピリミジニル、そのそれぞれは非置換またはハロゲン、ヒドロキシまたは C₁ - C₂ アルコキシで置換されている；

R₂ は水素または C₁ - C₄ アルキル；

R₃ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ；

20

R₄ は以下から独立に選択される 0、1 または 2 の置換基を表す：ハロゲン、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチル；および、

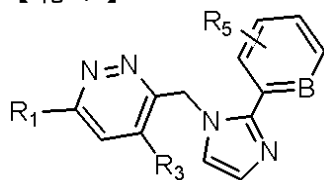
Ar はフェニルまたはピリジルを表し、そのそれぞれが以下から独立に選択される 0 ~ 3 の置換基で置換されている：クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₂ アルキルアミノ、C₁ - C₂ ハロアルキル、および C₁ - C₂ ハロアルコキシ、である請求項 1 の化合物またはその形態。

【請求項 1 4】

化合物が下記式を有する請求項 1 の化合物またはその形態：

30

【化 4】



[式中：

B は C H または N ；

R₁ は (a) 水素またはハロゲン；あるいは (b) C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、モノ - またはジ (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、ピペリジニル、C₁ - C₆ アルコキシ、または C₁ - C₆ アルカノイル、そのそれぞれがヒドロキシまたは C₁ - C₄ アルコキシで置換されていてもよい；

40

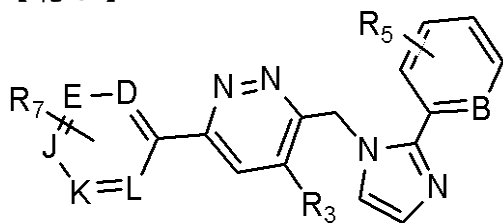
R₃ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ；および、

R₅ はシアノ、ハロゲンおよび C₁ - C₄ アルキルから独立に選択される 0 ~ 3 の置換基を表す]。

【請求項 1 5】

化合物が下記式を有する、請求項 1 の化合物またはその形態：

【化 5】



[式中 :

B は C H または N ;

D、E、J、K および L は独立に C H または N ;

R₃ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ ;R₅ はシアノ、ハロゲンおよび C₁ - C₄ アルキルから独立に選択される 0 ~ 3 の置換基を表す ; および、R₇ はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、および C₁ - C₄ ハロアルキルから独立に選択される 0 ~ 3 の置換基を表す]。

【請求項 16】

D および L が独立に N ; および E、J および K が独立に C H である請求項 15 の化合物またはその形態。

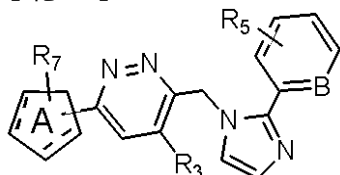
【請求項 17】

E および K が独立に N ; および D、J および L が独立に C H である請求項 15 の化合物またはその形態。

【請求項 18】

化合物が下記式を有する請求項 1 の化合物またはその形態 :

【化 6】



[式中 :

【化 7】



は 5 - 員環複素環 :

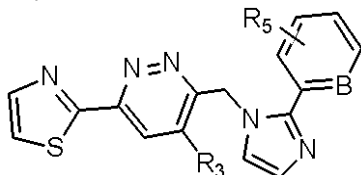
B は C H または N ;

R₃ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ ;R₅ はハロゲンおよび C₁ - C₄ アルキルから独立に選択される 0 ~ 3 の置換基を表す ; および、R₇ はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、および C₁ - C₄ ハロアルキルから独立に選択される 0 または 1 の置換基を表す]。

【請求項 19】

化合物が下記式を有する請求項 18 の化合物またはその形態。

【化 8】



10

20

30

40

50

【請求項 20】

化合物が以下から選択される請求項 1 の化合物またはその形態：

- { 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - エチル - アミン；
- { 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - プロピル - アミン；
- { 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - ジエチル - アミン；
- 1 - (6 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 5 - プロピルピリダジン - 3 - イル) エタノン； 10
- 1 - { 5 - エチル - 6 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 3 - イル } - ピペリジン - 4 - オール；
- 1 - { 6 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル } - エタノン；
- 3 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン； 20
- 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - 6 - チアジル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリミジン - 5 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - メトキシ - 4 - プロピル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピラジン - 2 - イル - ピリダジン； 30
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリジン - 4 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリジン - 2 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリジン - 3 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン； 40
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 5 - メチル - 4 - プロピル - ピリダジン；
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - メチル - 4 - プロピル - ピリダジン；
- 3 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 4 , 6 - ジプロピルピリダジン； 50

- 3 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 6 - (3 - メトキシプロブ - 1 - イニル) - 4 - プロピルピリダジン ;
- 3 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 6 - (3 - メトキシプロピル) - 4 - プロピルピリダジン ;
- 3 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 6 - メトキシ - 4 - プロピルピリダジン ;
- 3 - クロロ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メチル - 5 - プロピル - ピリダジン ;
- 4 - (6 - { [2 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } - 5 - プロピルピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルブチ - 3 - イン - 2 - オール ; 10
- 4 , 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン ;
- 4 , 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン ;
- 4 , 6 - ジメトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン ;
- 4 - { 5 - エトキシ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 3 - イル } - 2 - メチル - ブチ - 3 - イン - 2 - オール ; 20
- 4 - { 5 - エチル - 6 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 3 - イル } - モルホリン ;
- 4 - { 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 5 - プロピル - ピリダジン - 3 - イル } - 2 - メチル - ブタン - 2 - オール ;
- 4 - エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (2 - チアジル) - ピリダジン ;
- 4 - エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (3 - チフェニル) - ピリダジン ;
- 4 - エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - メチル - ピリダジン ; 30
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (3 - メトキシ - プロブ - 1 - イニル) - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - メトキシ - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - ビペリジン - 1 - イル - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン ; 40
- 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - ピリジン - 3 - イル - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン ;
- 4 - エチル - 3 - { [2 - (3 - フルオロフェニル) - イミダゾール - 1 - イル] メチル } ピリダジン ; 50

4 - プロピル - 3 - [(2 - ピリジン - 2 - イル - イミダゾール - 1 - イル) メチル]
ピリダジン ;

6 - アリル - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 -
イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イル
メチル] - 4 - エチル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イル
メチル] - 4 - エチル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾー
ル - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾー
ル - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 -
イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 -
イルメチル] - 4 - エトキシ - ピリダジン ;

6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 -
イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン ;

6 - クロロ - 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1
- イルメチル] - ピリダジン ;

6 - クロロ - 4 - エチル - 3 - [2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - イミ
ダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン ;

6 - エトキシ - 4 - エチル - 3 - { [2 - (3 - フルオロフェニル) - イミダゾール -
1 - イル] メチル } ピリダジン ; および、

エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イ
ルメチル] - 6 - (3 - ピリジル) - ピリダジン。

【請求項 2 1】

化合物がGABA_A受容体結合のアッセイにおいて1マイクロモル以下のK_iを示す請求項
1の化合物またはその形態。

【請求項 2 2】

化合物がGABA_A受容体結合のアッセイにおいて100ナノモル以下のK_iを示す請求項
1の化合物またはその形態。

【請求項 2 3】

化合物がGABA_A受容体結合のアッセイにおいて10ナノモル以下のK_iを示す請求項1
の化合物またはその形態。

【請求項 2 4】

生理的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて請求項1の化合物またはその形態
を含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

医薬組成物が注射可能液体、エアロゾル、クリーム、ゲル、丸剤、カプセル、シロップ
または経皮パッチとして製剤される、請求項24の医薬組成物。

【請求項 2 6】

治療を必要とする患者にGABA_A受容体活性を調節する量の請求項1の化合物またはその
形態を投与することを含む不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害またはアルツハイマー痴
呆の治療方法。

【請求項 2 7】

CNS薬と請求項1の化合物またはその形態を患者に投与することを含む、CNS薬の
治療効果を増強させる方法。

【請求項 2 8】

GABA_A受容体活性を調節する量の請求項1の化合物またはその形態を患者に投与するこ

10

20

30

40

50

とを含む患者における短期記憶を向上させる方法。

【請求項 29】

以下の工程を含むサンプルにおけるGABA_A受容体の存在または不在を判定する方法：

(a) 化合物のGABA_A受容体への結合を可能とする条件下でサンプルと請求項1の化合物またはその形態を接触させる工程；

(b) GABA_A受容体に結合していない化合物またはその形態を除去する工程；および、

(c) GABA_A受容体に結合した化合物またはその形態のレベルを検出する工程；

およびそれからサンプルにおけるGABA_A受容体の存在または不在を判定する工程。

【請求項 30】

結合した化合物の存在または不在をオートラジオグラフィを用いて検出する請求項29の方法。 10

【請求項 31】

GABA_A受容体を発現する細胞と、細胞の電気生理を検出可能に変化させるのに十分な量の請求項1の化合物またはその形態とを接触させることにより、GABA_A受容体シグナル伝達活性を変化させることを含む、GABA_A受容体のシグナル伝達活性を変化させる方法。

【請求項 32】

細胞が組換えにより異種GABA_A受容体を発現し、細胞の電気生理の変化が細胞内記録またはパッチクランプ記録によって検出される請求項31の方法。

【請求項 33】

容器中の請求項24の医薬組成物および不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害、アルツハイマー痴呆、または短期記憶喪失を患う患者を治療するための組成物の使用上の注意書を含むパッケージ化医薬調製物。 20

【請求項 34】

不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害、アルツハイマー痴呆、または短期記憶喪失の治療薬の製造のための請求項1の化合物またはその形態の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概して、高選択性および/または高アフィニティーでGABA_A受容体に結合する置換されたイミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体に関する。本発明はさらにかかる化合物を含む医薬組成物および中枢神経系(CNS)疾患の治療におけるかかる化合物の使用にも関する。 30

【0002】

(関連出願の説明)

本出願は2002年10月7日出願の米国仮出願60/416660号からの優先権を主張する。

【背景技術】

【0003】

GABA_A受容体スーパーファミリーは主要な阻害性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸、即ちGABAがそれを介して作用する1つのクラスの受容体を表す。哺乳類の脳において均一ではないが広く分布しているGABAはGABA_A受容体と称されるタンパク質複合体を介してその作用の多くを媒介し、クロライドコンダクタンスおよび膜分極における変化をもたらす。多数の薬剤、例えば抗不安および鎮静性のベンゾジアゼピンもこの受容体に結合する。GABA_A受容体はGABAに応答して一定ではないが一般に開くクロライドチャンネルを含み、塩素イオンの細胞内への流入を可能にする。これは細胞膜電位の過分極を介して神経細胞活性を遅延させる効果を有する。 40

【0004】

GABA_A受容体は5つのタンパク質サブユニットから構成される。GABA_A受容体サブユニットの多数のcDNAがクローニングされており、その一次構造が決定されている。これらサブユニットは4回膜貫通ヘリックスの基本モチーフを共有するがこれらをいくつかの群に分類するのに十分な配列多様性がある。今日まで、少なくとも6つの、3つの、3つの 50

、1つの、1つの および2つの サブユニットが同定されている。ネイティブなGABA_A受容体は典型的には2つの サブユニット、2つの サブユニットおよび1つの サブユニットから構成される。様々な証拠(例えば転写産物分布、ゲノム局在および生化学的研究結果)が天然の受容体組み合わせは主に $1_2 2_2$ 、 $2_3 2_2$ 、 $3_3 2_2$ および $5_3 2_2$ であることを示唆している。

【0005】

GABAについてのGABA_A受容体結合部位(受容体複合体当たり2つ)は および サブユニットからのアミノ酸によって形成される。 および サブユニットからのアミノ酸は受容体当たり1つのベンゾジアゼピン部位を形成し、ここでベンゾジアゼピンがその薬理活性を発揮する。さらに、GABA_A受容体はいくつかのその他のクラスの薬剤との相互作用部位を含む。これらには、ステロイド結合部位、ピクロトキシン部位、およびバルビツール酸部位が含まれる。GABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位はその他のクラスの薬剤またはGABAとの相互作用部位とオーバーラップすることのない受容体複合体における特徴的な部位である。

10

【0006】

古典的なアロステリック機構において、ベンゾジアゼピン部位への薬剤の結合はGABAのためのGABA受容体のアフィニティーを変化させる。ベンゾジアゼピンおよびGABA_A受容体チャンネルを開くGABAの能力を増強する関連薬剤は、GABA増強のレベルに応じてアゴニストまたは部分的アゴニストとして知られている。同じ部位に結合してGABAの作用を負に調節する別のクラスの薬剤、例えば γ -カルボリン誘導体はインバースアゴニストと称される。同じ部位に結合するがGABAの活性に影響をほとんどまたは全く与えない化合物はアゴニストまたはインバースアゴニストの作用をブロックすることが出来、したがってGABA_A受容体アンタゴニストと称される。

20

【0007】

ベンゾジアゼピン部位において作用する薬剤の重要なアロステリック調節効果は早くから認識されており、異なる受容体サブタイプにおける活性の分布が薬理学の発明の重要な領域であった。ベンゾジアゼピン部位において作用するアゴニストは抗不安、鎮静、抗痙攣および催眠効果を示すことが知られているが、この部位にてインバースアゴニストとして作用する化合物は、不安促進(anxiogenic)、認知促進、および痙攣促進(proconvulsant)効果を引き起こす。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ベンゾジアゼピン類は抗不安薬として長期にわたって医薬として使用されてきたが、これら化合物は多数の望ましくない副作用を示す可能性がある。かかる副作用としては、認知障害、鎮静、失調症、エタノールの効果の増強、および耐性および薬物依存の傾向が挙げられる。したがって、当該技術分野においてGABA_A受容体活性化および/または活性を調節するさらなる治療薬が求められている。本発明はこの要求を満たし、さらなる関連する利点を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

40

【0009】

(発明の概要)

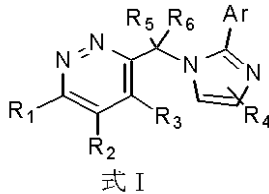
本発明はGABA_A受容体活性化および/またはGABA_A受容体-媒介シグナル伝達を調節する化合物を提供する。かかるGABA_A受容体活性調節因子は好ましくは高アフィニティーおよび/または高選択性GABA_A受容体リガンドであり、GABA_A受容体、例えばヒトGABA_A受容体のアゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして作用する。したがって、それらは様々なCNS障害の治療に有用である。

【0010】

特定の態様において、本発明によって提供される GABA_A受容体活性調節因子は式Iのイミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体またはその医薬上許容される形態である：

50

【化 1】

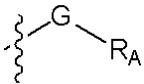


[式中 :

R₁ は以下から選択される :

- (a) 水素、ハロゲン、ニトロおよびシアノ ; および
 (b) 下記式の基 :

【化 2】



ここで :

G は、結合、C₁ - C₈ アルキル、- N (R_B) -、- O -、- C (= O) -、- C (= O) N (R_B) -、- N (R_B) C (= O) -、- S (O)_m -、- C H₂ C (= O) -、- S (O)_m N (R_B) - または - N (R_B) S (O)_m - ; ここで m は 0、1 または 2 ; そして、

R_A および各 R_B は独立に以下から選択される :

- (a) 水素 ; および、
 (b) C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニルおよび 1 環または 2 縮合環の、ペンダントまたはスピロ環を有する 3 ~ 12 - 員環炭素環および複素環、各環は以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている : ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ アルカノイル、モノ - およびジ (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、C₁ - C₄ ハロアルキルおよび C₁ - C₄ ハロアルコキシ ;

R₂ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ ;

R₃ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ ハロアルコキシ、C₂ - C₈ アルキルエーテル、またはモノ - またはジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ ;

R₄ は以下から独立に選択される 0、1 または 2 の置換基を表す : ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ - およびジ (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、C₃ - C₇ シクロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルキルおよび C₁ - C₂ ハロアルコキシ ;

A r はフェニル、ナフチルまたは 5 ~ 10 - 員環ヘテロアリールを表し、そのそれぞれは以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基によって置換されている : ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルケニル、C₁ - C₈ アルキニル、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₀ - C₈ アルキル)、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₁ - C₈ アルコキシ)、C₁ - C₈ ハロアルコキシ、C₁ - C₈ アルキルエーテル、C₁ - C₈ アルカノン、C₁ - C₈ アルカノイル、3 ~ 7 - 員環ヘテロシクロアルキル (C₀ - C₈ アルキル)、オキソ、C₁ - C₈ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₈ アミノアルキル、およびモノ - およびジ - (C₁ - C₈ アルキル) アミノ (C₀ - C₈ アルキル) ; そして、

R₅ および R₆ は独立に、水素、ハロゲン、メチルまたはエチル]。

10

20

30

40

50

【0011】

さらなる態様において、本発明は、医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせて上記の1または複数の化合物またはその形態を含む医薬組成物を提供する。容器中のかかる医薬組成物および該組成物の以下の疾患を患う患者の治療のための使用指示書を含むパッケージ化医薬調製物も提供される：CNS障害、例えば、不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害またはアルツハイマー痴呆。

【0012】

本発明はさらにその他の態様において、特定のCNS障害、例えば、不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害、統合失調症またはアルツハイマー痴呆を患う患者の、かかる治療を必要とする患者にGABA_A受容体活性を調節する量の上記の化合物またはその形態を投与する工程を含む治療方法も提供する。治療を必要とする患者にGABA_A受容体活性を調節する量の上記化合物またはその形態を投与する工程を含む患者における短期記憶の向上方法も提供する。特定のCNS障害を患うヒト、ペットまたは家畜の、有効量の本発明の化合物による治療も本発明に含まれる。

10

【0013】

別の態様において、本発明はその他のCNS活性化化合物の作用を増強する方法を提供する。かかる方法はGABA_A受容体活性を調節する量の式Iの化合物または塩をその他のCNS活性化化合物の投与と組み合わせて投与する工程を含む。

【0014】

本発明はサンプル(例えば、組織切片)におけるGABA_A受容体の局在のためのプローブとしての式Iの化合物の使用に関する。ある態様において、GABA_A受容体はオートラジオグラフィを用いて検出される。さらに、本発明は以下の工程を含む、サンプルにおけるGABA_A受容体の存在または不在を判定する方法を提供する：

20

- (a) 化合物がGABA_A受容体に結合できる条件下で上記化合物とサンプルとを接触させる工程；
- (b) GABA_A受容体に結合していない化合物を取り除く工程；および
- (c) GABA_A受容体に結合した化合物のレベルを検出する工程。

【0015】

さらに別の態様において、本発明は、中間体を含む本明細書に開示した化合物の調製方法を提供する。

30

【0016】

本発明のこれらおよびその他の態様は以下の詳細な説明から明らかであろう。

【0017】

(発明の詳細な説明)

本発明は、イミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体である化合物を提供する。特定の好ましい化合物は好ましくは高選択性にてGABA_A受容体に結合する。特定の好ましい化合物はさらに脳機能の有益な調節を提供する。いかなる原理にも拘束される意図ではないが、かかる化合物とGABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位との相互作用の結果、かかる化合物の薬理効果が生じると考えられる。かかる化合物はGABA_A受容体の位置の決定のため、あるいは様々な状況でのGABA_A受容体活性の調節のためにインビトロまたはインビボで利用できる。

40

【0018】

(化学的記載および用語)

本発明によって提供される化合物は一般に標準的命名法を用いて記載される。不斉中心を有する化合物については、(特に断りのない限り)そのすべての光学異性体および混合物が含まれることを理解されたい。ある構造のすべてのキラリ(エナンチオマーおよびジオステレオマー)、およびラセミ形態ならびにすべての幾何異性体形態が、特定の立体化学または異性体形態を意図する場合でない限り、含まれる。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体が発明に記載する化合物において存在し得、すべてのかかる安定な異性体が発明に含まれる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載

50

され、異性体混合物としてあるいは別々の異性体形態として単離され得る。言及される化合物はさらに1または複数の原子が同位体(即ち、原子番号は同じであるが質量数が異なる原子)で置換された化合物も含む。限定的ではない一般例として、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素の同位体には ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C が含まれる。

【0019】

特定の化合物は可変部を含む一般式を用いて本明細書に記載される。特に断りのない限り、かかる式中の各可変部はその他の可変部と独立して定義され、式中に2回以上表れるあらゆる可変部は、表れるたびに独立に定義される。したがって、例えば、基が0-2の R^* で置換されていると記載されている場合、該基は非置換でもよいし、2までの R^* 基によって置換されていてもよく、各 R^* は R^* の定義から独立に選択される。さらに、置換基および/または可変部の組み合わせはかかる組み合わせにより安定な化合物が生じる場合にのみ許容されることは明らかである。

10

【0020】

本明細書において用いる「イミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体」の語は、式Iの化合物、およびその医薬上許容される形態を指す。

【0021】

本明細書において言及する化合物の「医薬上許容される形態」は、かかる化合物の医薬上許容される塩、エステル、水和物、包接化合物およびプロドラッグならびにあらゆる結晶形態を含む。本明細書において用いる、医薬上許容される塩は、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答またはその他の問題や合併症を起こすことなく、合理的な利点/危険比にみあう、ヒトまたは動物の組織と接触させて使用するのに好適であると当該技術分野において一般に考えられている酸または塩基塩である。かかる塩には、塩基性部分(例えば、アミンおよびアルカリ)の鉱酸および有機酸塩または酸性部分(例えば、カルボン酸)の有機塩が挙げられる。特定の医薬上の塩としてはこれらに限定されないが以下のような酸の塩が挙げられる: 例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、プロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、アルカン酸、例えば、酢酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここでnは0-4)など。同様に、医薬上許容されるカチオンにはこれらに限定されないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが含まれる。当業者であれば本発明によって提供される化合物のさらなる医薬上許容される塩を認識するであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)に例示されている。一般に、医薬上許容される塩は塩基性または酸性部分を含む親化合物からあらゆる常套の化学方法をもちいて合成できる。例えば、化合物の遊離酸または塩基形態を、水、有機溶媒、またはそれらの混合物中の化学量論的量の適当な塩基または酸と反応させる;一般に、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが好ましい。

20

30

40

【0022】

「プロドラッグ」とは、式Iの構造的な要求を完全には満たさなくてもよいが、患者への投与後にインビボで修飾されて式Iの化合物を生じる化合物のことをいう。例えば、プロドラッグは本発明によって提供される化合物のアシル化誘導体であってよい。プロドラッグには、いずれかの基にヒドロキシ、アミンまたはスルフヒドリル基が結合している化合物であって、哺乳類対象に投与された場合に切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、またはスルフヒドリル基をそれぞれ生じるような化合物も含まれる。プロドラッグの例としてはこれらに限定されないが本発明によって提供される化合物のアルコールおよびアミン官能基の酢酸エステル(塩)、ギ酸エステル(塩)および安息香酸エステル(塩)誘導体

50

が挙げられる。式Iの化合物のプロドラッグは、例えば、化合物に存在する官能基をその修飾がインピボで切断されて式Iの化合物が生じるように修飾することによって調製できる。

【0023】

本明細書において用いる「置換基」とは、目的の分子内の原子に共有結合している分子部分のことをいう。例えば、「環置換基」は環のメンバーである原子(好ましくは、炭素または窒素原子)に共有結合している部分、例えば、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基またはその他の本明細書において議論される置換基であってよい。本明細書において用いる、「置換」の語は、目的の原子上の1または複数の水素が示されたものから選択される置換基によって置換されていることをいい、ただし、目的の原子の通常の原子価を超えることはなく、置換の結果安定な化合物(即ち、単離、特徴付けおよび生理活性について試験できる化合物)が生じる場合をいう。置換基がオキシ(即ち、=O)である場合、原子上の2つの水素が置換されたことになる。芳香族部分がオキシ基によって置換された場合、芳香族環は、対応する部分的に不飽和の環によって置換される。例えばオキシによって置換されたピリジル基はピリドンである。

10

【0024】

「置換されていてよい」の語は、非置換でもよいし、1または複数のいずれかの可能な位置、典型的には1、2、3、4、または5の位置にて、例えば本明細書に記載する1または複数の好適な置換基によって置換されていてよい基を指す。置換されていてよい、ということとは「0~Xの置換基によって置換された」という表現によっても表され、ここでXは置換基の最大数である。好適な置換基としては、例えば以下が挙げられる：ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、カルボキサミド、-COOH、SO₂NH₂、アルキル(例えば、C₁-C₈アルキル)、アルケニル(例えば、C₂-C₈アルケニル)、アルキニル(例えば、C₂-C₈アルキニル)、アルコキシ(例えば、C₁-C₈アルコキシ)、アルキルエーテル(例えば、C₂-C₈アルキルエーテル)、アルキルチオ(例えば、C₁-C₈アルキルチオ)、ハロアルキル(例えば、C₁-C₈ハロアルキル)、ヒドロキシアルキル(例えば、C₁-C₈ヒドロキシアルキル)、アミノアルキル(例えば、C₁-C₈アミノアルキル)、ハロアルコキシ(例えば、C₁-C₈ハロアルコキシ)、アルカノイル(例えば、C₁-C₈アルカノイル)、アルカノン(例えば、C₁-C₈アルカノン)、アルカノイルオキシ(例えば、C₁-C₈アルカノイルオキシ)、アルコキシカルボニル(例えば、C₁-C₈アルコキシカルボニル)、モノ-およびジ-(C₁-C₈アルキル)アミノ、モノ-およびジ-(C₁-C₈アルキル)アミノC₁-C₈アルキル、モノ-およびジ-(C₁-C₈アルキル)カルボキサミド、モノ-およびジ-(C₁-C₈アルキル)スルホンアミド、アルキルスルフィニル(例えば、C₁-C₈アルキルスルフィニル)、アルキルスルホニル(例えば、C₁-C₈アルキルスルホニル)、アリール(例えば、フェニル)、アリールアルキル(例えば、(C₆-C₁₈アリール)C₁-C₈アルキル、例えば、ベンジルおよびフェネチル)、アリールオキシ(例えば、C₆-C₁₈アリールオキシ、例えば、フェノキシ)、アリールアルコキシ(例えば、(C₆-C₁₈アリール)C₁-C₈アルコキシ)および/または3~8-員環複素環基、例えば、クマリニル、キノリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリノまたはピロリジニル。本発明によって提供される式中の特定の基は1~3、1~4または1~5の独立に選択された置換基で置換されていてよい。

20

30

40

【0025】

2つの文字または記号の間ではないダッシュ(「-」)は、置換基の結合部位を示すのに用いられる。例えば、-CONH₂は炭素原子を介して結合している。

【0026】

本明細書において用いる、「アルキル」は、分枝および直鎖状飽和脂肪族炭化水素基を含み、特記する場合、特定数の炭素原子を有するものとする。したがって、本明細書にお

50

いて用いる $C_1 - C_6$ アルキルの語は、炭素原子数1-6のアルキル基をいう。「 $C_0 - C_4$ アルキル」は結合または $C_1 - C_4$ アルキル基を指す。アルキル基には、炭素原子数1-8 ($C_1 - C_8$ アルキル)、炭素原子数1-6 ($C_1 - C_6$ アルキル)および炭素原子数1-4 ($C_1 - C_4$ アルキル)の基が含まれ、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルが挙げられる。ある態様において、好ましいアルキル基はメチル、エチル、プロピル、ブチル、および3-ペンチルである。「アミノアルキル」は1または複数の $-NH_2$ 置換基で置換された上記のアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」は1または複数の $-OH$ 置換基で置換された上記のヒドロキシ基である。

10

【0027】

「アルケニル」は1または複数の不飽和炭素-炭素結合を含む直鎖状または分枝状炭化水素鎖であり、例えば、エテニルおよびプロペニルが挙げられる。アルケニル基には、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルケニルおよび $C_2 - C_4$ アルケニル基(それぞれ、2~8、2~6または2~4の炭素原子数)、例えば、エテニル、アリルまたはイソプロペニルが含まれる。

【0028】

「アルキニル」は1または複数の三重炭素-炭素結合を含む直鎖状または分枝状炭化水素鎖をいう。アルキニル基には $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_2 - C_4$ アルキニル基が含まれ、それぞれ2~8、2~6または2~4の炭素原子数である。アルキニル基としては例えば、エチニルおよびプロピニルが挙げられる。

20

【0029】

「シクロアルキル」は、飽和環状基であって、そのすべての環メンバーが炭素であるものをいい、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。かかる基は典型的には、3~約8の環炭素原子を含む;ある態様において、かかる基の環炭素原子数は3~7である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルおよび架橋またはケージ化(caged)飽和環基、例えば、ノルボルナンまたはアダマンタン等が挙げられる。置換されている場合、いずれの環炭素原子が示された置換基に結合していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、または $C_2 - C_8$ アルカノイルが挙げられる。

30

【0030】

「(シクロアルキル)アルキル」の語において、「シクロアルキル」および「アルキル」は上記の通りであり、結合点はアルキル基上である。この語は、これらに限定されないが、以下を含む:シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル。

【0031】

本明細書において用いる「アルコキシ」とは、酸素架橋を介して結合した上記のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を意味する。アルコキシ基には $C_1 - C_6$ アルコキシおよび $C_1 - C_4$ アルコキシ基が含まれ、それぞれ1~6または1~4の炭素原子を含む。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシおよび3-メチルペントキシが特定のアルコキシ基である。同様に「アルキルチオ」は硫黄架橋を介して結合した上記のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基をいう。

40

【0032】

本明細書において用いる、「アルキルスルフィニル」の語は、式 $-(SO)-$ アルキルの基をいい、ここで硫黄原子が結合点である。アルキルスルフィニル基には、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニルおよび $C_1 - C_4$ アルキルスルフィニル基が含まれ、それぞれ1~6または1~4の炭素原子を含む。

50

【0033】

「アルキルスルホニル」は式 $-(SO_2)-$ アルキルの基をいい、ここで硫黄原子が結合点である。アルキルスルホニル基には、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニルおよび $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル基が含まれ、それぞれ1~6または1~4の炭素原子を含む。メチルスルホニルが1つの代表的なアルキルスルホニル基である。

【0034】

「アルキルスルホンアミド」は式 $-(SO_2) - NR_2$ の基をいい、ここで硫黄原子が結合点であり、各Rは独立に水素またはアルキルである。「モノ-またはジ- $(C_1 - C_6$ アルキル)スルホンアミド」の語は、1つのRが $C_1 - C_6$ アルキルであり他方のRが水素 または独立に選択された $C_1 - C_6$ アルキルである基をいう。

10

【0035】

「アルカノイル」の語は、カルボニル架橋を介して結合した上記のアルキル基をいう。アルカノイル基には $C_2 - C_8$ アルカノイル、 $C_2 - C_6$ アルカノイルおよび $C_2 - C_4$ アルカノイル基が含まれ、それぞれ2~8、2~6または2~4の炭素原子を含む。「 C_1 アルカノイル」は $-(C=O) - H$ をいい、それは $(C_2 - C_8$ アルカノイルとともに)「 $C_1 - C_8$ アルカノイル」の語に含まれる。エタノイルは C_2 アルカノイルである。

【0036】

本明細書において用いる「オキシ」の語はケト $(C=O)$ 基をいう。非芳香族環の置換基であるオキシ基の結果、 $-CH_2-$ から $-C(=O)-$ への変換が起こる。オキシ置換基の芳香族環への導入は芳香族性を破壊することが明らかである。

20

【0037】

「アルカノン」は上記のアルキル基であって示された数の少なくとも1つの位置でのオキシ基に置換された炭素原子を含む。「 $C_3 - C_8$ アルカノン」、「 $C_3 - C_6$ アルカノン」および「 $C_3 - C_4$ アルカノン」はそれぞれ3~8、6または4の炭素原子を含むアルカノンをいう。例えば、 C_3 アルカノン基は $-CH_2 - (C=O) - CH_3$ の構造を有する。

【0038】

同様に、「アルキルエーテル」は炭素-炭素結合を介して結合した直鎖状または分枝状エーテル置換基をいう。アルキルエーテル基には $C_2 - C_8$ アルキルエーテル、 $C_2 - C_6$ アルキルエーテルおよび $C_2 - C_4$ アルキルエーテル基が含まれ、それぞれ2~8、6または4の炭素原子を含む。例えば、 C_2 アルキルエーテル基は、 $-CH_2 - O - CH_3$ の構造を有する。

30

【0039】

「アルキルアミノ」は、一般構造 $-NH-$ アルキルまたは $-N(アルキル)(アルキル)$ の二級または三級アミン置換基であり、ここで各アルキルは同じであっても異なってもよい。かかる基には、例えば、モノ-およびジ- $(C_1 - C_8$ アルキル)アミノ基が含まれ、ここで各アルキルは同じであっても異なってもよく、1~8の炭素原子、およびモノ-およびジ- $(C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基およびモノ-およびジ- $(C_1 - C_4$ アルキル)アミノ基を含んでもよい。アルキルアミノアルキルはアルキル基を介して結合したアルキルアミノ基(即ち一般構造 $-アルキル - NH - アルキル$ または $-アルキル - N(アルキル)(アルキル)$ の基)をいう。かかる基としては、例えば、モノ-およびジ- $(C_1 - C_8$ アルキル)アミノ $C_1 - C_8$ アルキル、モノ-およびジ- $(C_1 - C_6$ アルキル)アミノ $C_1 - C_6$ アルキルおよびモノ-およびジ- $(C_1 - C_4$ アルキル)アミノ $C_1 - C_4$ アルキルが含まれ、ここで各アルキルは同じであっても異なってもよい。かかる基の例としては、メチルアミノメチルおよびジエチルアミノメチルが挙げられる。

40

【0040】

「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。「ハロアルキル」は1または複数のハロゲン原子で置換された分枝状または直鎖状アルキル基である(例えば「ハロ $C_1 - C_8$ アルキル」基は1~8の炭素原子を含み;「ハロ $C_1 - C_6$ アルキル」基は1~6の炭素原子を含む)。ハロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、モノ-、ジ-またはトリ-フルオロメチル;モノ-、ジ-またはトリ-クロロメチル;モノ-、

50

ジ -、トリ -、テトラ - またはペンタ - フルオロエチル; およびモノ -、ジ -、トリ -、テトラ - またはペンタ - クロロエチルが挙げられる。典型的なハロアルキル基はトリフルオロメチルおよびジフルオロメチルである。本発明によって提供される特定の化合物のなかで、5または3以下のハロアルキル基が存在する。「ハロアルコキシ」の語は、酸素架橋を介して結合した上記のハロアルキル基をいう。「ハロC₁ - C₈アルコキシ」基は1~8の炭素原子を有する。

【0041】

本明細書において用いる、「アリアル」の語は芳香族環において炭素のみを含む芳香族基をいう。かかる芳香族基は炭素または非-炭素原子または基によってさらに置換されていてもよい。典型的なアリアル基は1~3の別々の、縮合した、スピロまたはペンダント環および6~約18の環原子を含み、環のメンバーとしてヘテロ原子を含まない。代表的なアリアル基には、フェニル、ナフチル、例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチル、ならびにピフェニルが含まれる。

10

【0042】

本明細書に用いる「炭素環」または「炭素環基」の語は、飽和、部分的に不飽和または芳香族基であって1つの環または2つの縮合、ペンダントまたはスピロ環を有し、各環において3~8原子を含むものをいい、ここですべての環原子が炭素であるものである。炭素環基は安定な構造となる限りいずれの炭素原子を介して結合していてもよく、化合物が安定となるかぎりいずれの炭素原子上で置換されていてもよい。炭素環基には、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアリアル基が含まれる。二環式炭素環基は1つのシクロアルキル環と1つの部分的に不飽和または芳香族環を含んでいてもよい(例えば、テトラヒドロナフチル基)。

20

【0043】

「ヘテロ原子」は炭素以外の原子、例えば、酸素、硫黄または窒素である。

【0044】

「複素環」または「複素環基」の語は、飽和、部分的に不飽和または芳香族基であって1または2の環を有し、各環が3~8原子であって、少なくとも1つの環においてN、OおよびSから独立に選択される1~4のヘテロ原子を含むものである。複素環は安定な構造となる限りいずれのヘテロ原子または炭素原子を介して結合していてもよく、化合物が安定となる限り、炭素および/または窒素原子上で置換されていてもよい。いずれの窒素および/または硫黄ヘテロ原子も酸化されてもよく、いずれの窒素も四級となってもよい。二環式複素環基は必ずしもそうである必要はないが1つの飽和環および1つの部分的に不飽和または芳香族環を含んだものでもよい(例えば、テトラヒドロキノリニル基)。

30

【0045】

特定の複素環は「ヘテロアリアル」(即ち、1~4のヘテロ原子を有する少なくとも1つの芳香族環を含む基)であり、例えば、5~7員環単環式基または7~10員環二環式基である。ヘテロアリアル基中のSおよびO原子の総数が1を上回る場合、これらヘテロ原子は互いに隣接していない; 好ましくはヘテロアリアル中のSおよびO原子の総数は1、2または3以下、より好ましくは1または2、好ましくは1以下である。ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、フラニル、インドリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピロリル、ピラゾリル、および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。「5または6員環ヘテロアリアル」は5または6の環メンバーを有する単環式ヘテロアリアルである。

40

【0046】

別の複素環は本明細書において「ヘテロシクロアルキル」(即ち、飽和複素環)と称される。ヘテロシクロアルキル基は3~約8の環原子、より典型的には5~7の環原子を含む。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリニル、ピペラジニルおよびピロリジニルが含まれる。

【0047】

50

「GABA_A受容体」および「ベンゾジアゼピン受容体」の語は、GABAに検出可能に結合し、クロライドコンダクタンスおよび膜分極の用量依存的変化を媒介するタンパク質複合体をいう。天然の哺乳類(特にヒトまたはラット)GABA_A受容体サブユニットを含む受容体が一般に好ましいが、サブユニットはいかなる修飾も実質的に受容体のGABAへの結合能力を阻害しない限り行ってもよい(即ち、GABAについての受容体の結合アフィニティーの少なくとも50%が維持される)。GABAについての候補GABA_A受容体の結合アフィニティーは本発明によって提供される標準的リガンド結合アッセイを用いて評価することが出来る。様々なGABA_A受容体サブタイプが「GABA_A受容体」の語の範囲内に含まれるのが明らかである。これらサブタイプとしては、これらに限定されないが、 2_3_2 、 3_3_2 、 5_3_2 、および 1_2_2 受容体サブタイプが挙げられる。GABA_A受容体は様々な起源から得られ、例えば、ラット皮質からの調製物またはクローニングされたヒトGABA_A受容体を発現する細胞から得られる。特定のサブタイプは標準的技術を用いて容易に調製できる(例えば、所望のサブユニットをコードするmRNAを本明細書に記載するように宿主細胞に導入する)。

10

【0048】

GABA_A受容体の「アゴニスト」とは、GABA_A受容体におけるGABAの活性を増強する化合物である。アゴニストは必ずしもそうである必要はないが、GABAのGABA_A受容体に対する結合も増強する。GABA_Aアゴニストとして作用する化合物の能力は、電気生理学的アッセイ、例えば、実施例45に記載のアッセイを用いて測定することが出来る。

【0049】

20

GABA_A受容体の「インバースアゴニスト」とは、GABA_A受容体におけるGABAの活性を減少させる化合物である。インバースアゴニストは必ずしもそうである必要はないが、GABAのGABA_A受容体に対する結合も阻害する。GABA-誘導性GABA_A受容体活性の減少は電気生理学的アッセイ、例えば、実施例45に記載のアッセイを用いて測定することが出来る。

【0050】

本明細書において用いるGABA_A受容体の「アンタゴニスト」はGABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位を占有する化合物であって、GABA_A受容体におけるGABA活性には検出可能な効果を有さないものである。かかる化合物はアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を阻害することが出来る。GABA_A受容体アンタゴニスト活性は、好適なGABA_A受容体結合アッセイ、例えば、実施例44に記載のアッセイと好適な機能アッセイ、例えば、実施例45に

30

【0051】

「GABA_A受容体活性調節因子」はGABA_A受容体アゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして作用するいずれの化合物であってもよい。ある態様において、かかる活性調節因子は、標準的GABA_A受容体放射性リガンド結合アッセイにおいて1マイクロモル未満のアフィニティー定数を示すか、実施例45の電気生理学的アッセイにおいて1マイクロモル未満のEC₅₀を示す。別の態様において、GABA_A受容体活性調節因子は、アフィニティー定数またはEC₅₀、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM または5 nM未満を示す。

【0052】

40

「GABA_A受容体活性を調節する量」とは標的GABA_A受容体において活性調節因子の有効濃度をもたらすGABA_A受容体活性調節因子の量である。有効濃度は、実施例44に記載のアッセイにおいて³H-フルマゼニルの総特異的結合の統計的に有意な阻害をもたらすのに十分な濃度である(即ち、常套のパラメトリック統計分析方法、例えば、スチューデントT検定を用いて測定して、pは0.05未満)。

【0053】

GABA_A受容体活性調節因子はGABA_A受容体におけるK_iが1マイクロモル未満、好ましくは100 ナノモル未満または10 ナノモル未満の場合「高アフィニティー」を有するといわれる。GABA_A受容体におけるK_i測定の代表的アッセイを実施例44に示す。K_iはアッセイに用いた受容体サブタイプに依存することが明らかである。言い換えると、高アフィニティー

50

化合物は「サブタイプ-特異的」(即ち、 K_i が1つのサブタイプについて別のサブタイプと比べて少なくとも10-倍大きい)である。かかる化合物は少なくとも1つのGABA_A受容体サブタイプについての K_i が上記基準値を満たすとGABA_A受容体について高アフィニティーであるといわれる。

【0054】

GABA_A受容体活性調節因子はそれがGABA_A受容体に、他の膜-結合型受容体の結合についての K_i と比較して少なくとも10分の1小さい、好ましくは少なくとも100分の1小さい K_i にて結合する場合「高選択性」を有するといわれる。特に、化合物はGABA_A受容体におけるよりも以下の受容体において少なくとも10-倍大きい K_i を有するべきである:セロトニン、ドーパミン、ガラニン、VR1、C5a、MCH、NPY、CRF、ブラジキニンおよびタキキニン。その他の受容体における K_i を測定するためのアッセイは標準的結合アッセイプロトコールを用いて行うことが出来、例えば、市販の膜受容体結合アッセイ(例えば、MDS PHARMA SERVICES、Toronto、CanadaおよびCEREP、Redmond、WAから市販されている結合アッセイ)を用いるとよい。

10

【0055】

「患者」は本発明によって提供される化合物によって処置されるあらゆる個体をいう。患者にはヒトおよびその他の動物、例えば、ペットおよび家畜が含まれる。患者はCNS障害を患っているものでもよいし、かかる症状を有さないものでもよい(即ち処置は予防的でもよい)。

【0056】

「CNS障害」は、患者におけるGABA_A受容体の調節に応答する中枢神経系の疾患または症状である。かかる障害には、不安障害(例えば、パニック障害、強迫性障害、広場恐怖、対人恐怖、特定の恐怖症、情緒異常、適応障害、分離不安、気分循環症、および全般的不安障害)、ストレス障害(例えば、外傷後ストレス障害、予測的不安急性ストレス障害および急性ストレス障害)、抑鬱性障害(例えば、抑鬱、非定型抑鬱、双極性障害および双極性障害の抑鬱相)、睡眠障害(例えば、一次性不眠、概日リズム睡眠障害、睡眠異常症NOS、睡眠時異常行動、例えば、悪夢障害、睡眠恐怖障害、抑鬱に二次的な睡眠障害、不安および/またはその他の精神的障害および物質誘導性睡眠障害)、認知障害(例えば、認知機能障害、穏やかな認知障害(MCI)、加齢に関連する認知低下(ARCD)、統合失調症、外傷性脳損傷、ダウン症、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病およびパーキンソン病および脳卒中)、AIDS-関連痴呆、抑鬱関連痴呆、不安または精神病、注意欠陥障害(例えば、注意欠陥障害および注意欠陥および多動性障害)、痙攣性障害(例えば、てんかん)、ベンゾジアゼピン過量および薬物およびアルコール中毒が含まれる。

20

30

【0057】

「CNS薬」は、CNS障害の治療または予防に用いられるあらゆる薬物をいう。CNS薬としては、例えば:セロトニン受容体(例えば、5-HT_{1A})アゴニストおよびアンタゴニストおよび選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI);ニューロキニン受容体アンタゴニスト;コルチコトロピン放出因子受容体(CRF₁)アンタゴニスト;メラトニン受容体アゴニスト;ニコチン性アゴニスト;ムスカリン性薬;アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびドーパミン受容体アゴニストが挙げられる。

40

【0058】

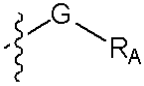
置換イミダゾール-1-イルメチルピリダジン誘導体

上記のように、本発明は、式Iの化合物(可変部は上記の通り)およびかかる化合物の医薬上許容される形態を提供する。

【0059】

式Iにおいて、代表的なR₁基には、例えば以下が含まれる:(a)水素およびハロゲン;および(b)下記式の基:

【化 3】



[式中 :

G は、結合、 $-NH-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-O-$ または $-C(=O)-$; および R_A および各 R_B は独立に以下から選択される : $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリルおよびピラジニル、これらはそれぞれ以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている : ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルキル、および $C_1 - C_2$ アルコキシ]。特定の態様において、 R_1 は : (a) 水素またはハロゲン ; または (b) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルカノイル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チエニル、ピリジニル、ピラジニル、チアゾリルまたはピリミジニル、そのそれぞれは非置換またはハロゲン、ヒドロキシまたは $C_1 - C_2$ アルコキシで置換されている。

10

【 0 0 6 0】

特定の式 I の化合物において、 R_2 は水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。かかる化合物の一群において、 R_2 は水素である ; かかる化合物の他の群において、 R_2 はメチルである。

20

【 0 0 6 1】

特定の式 I の化合物において、 R_3 は、水素、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシまたはモノ - またはジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノである。代表的な R_3 基としては、例えば、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、およびモノ - およびジ - ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノが挙げられる。

【 0 0 6 2】

特定の式 I の化合物において、 R_4 は以下から独立に選択される 0、1 または 2 の置換基を表す : ハロゲン、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシおよびトリフルオロメチル。1 つのかかる態様において、 R_4 は 0 の置換基を表す。

30

【 0 0 6 3】

式 I のある態様において、 A_r はフェニル、ピリミジニルまたはピリジニルを表し、そのそれぞれは以下から独立に選択される 0 ~ 4 の置換基で置換されている : ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_0 - C_6$ アルキル)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル ($C_1 - C_6$ アルコキシ)、3 ~ 7 - 員環ヘテロシクロアルキル ($C_0 - C_8$ アルキル)、 $C_1 - C_8$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、およびモノ - およびジ - ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_0 - C_6$ アルキル)。特定のかかる化合物において、 A_r はフェニルまたはピリジニルを表し、そのそれぞれは以下から独立に選択される 0 ~ 3 の置換基で置換されている : クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、および $C_1 - C_2$ ハロアルコキシ。代表的な A_r 基としては、例えば、フェニルおよび 2 - ピリジニルが挙げられ、そのそれぞれはフルオロ、クロロおよびメチルから独立に選択される 1、2 または 3 の置換基で置換されている。

40

【 0 0 6 4】

さらなる態様において、本発明によって提供される化合物は 1 または複数の式 I I - V I I を満たし、ここで R_1 および R_3 は式 I について定義したとおり ; B は CH または N ; D、E、J、K および L は独立に CH または N ; R_5 は以下から独立に選択される 0 ~

50

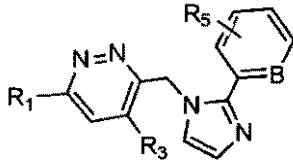
3の置換基を表す：シアノ、ハロゲンおよびC₁ - C₄アルキル；R₇は以下から独立に選択される0～3の置換基を表す：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ、およびC₁ - C₄ハロアルキル；そして、

【化4】

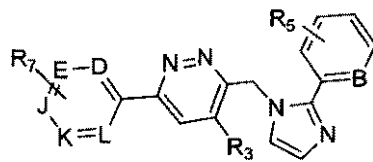


は5 - 員環複素環：

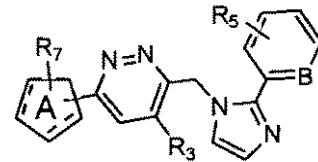
【化5】



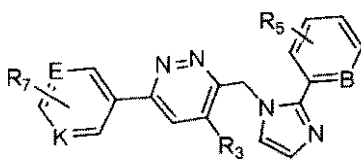
式 II



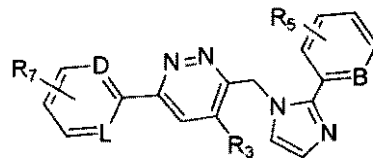
式 III



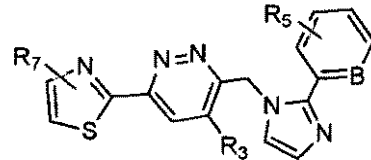
式 IV



式 V



式 VI



式 VII

10

20

【0065】

式 I I - V I I のある態様において、R₃は、水素、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシまたはモノ - またはジ - (C₁ - C₄アルキル)アミノである。式 I I のある態様において、R₁は、(a)水素またはハロゲン；あるいは(b)C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルケニル、C₁ - C₆アルキニル、モノ - またはジ(C₁ - C₄アルキル)アミノ、ピペリジニル、C₁ - C₆アルコキシ、またはC₁ - C₆アルカノイル、これらはいずれもヒドロキシまたはC₁ - C₄アルコキシで置換されていてもよい。さらなる態様において、R₁はC₁ - C₆アルコキシである。式 I V において

30

【化6】



と示される代表的な基としては、例えば、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、チアゾリル、およびチエニルが挙げられる。特定の化合物におけるR₇は0または1の置換基を表す；別の化合物においてR₇は0の置換基を表す。

【0066】

本発明によって提供される化合物は、標準的インビトロ受容体結合アッセイを用いて測定して、検出可能にGABA_A受容体に対するリガンド結合を変化させる(調節する)。本明細書において「GABA_A受容体リガンド結合アッセイ」とは実施例44に提供される標準的インビトロ受容体結合アッセイを意味する。簡単に説明すると、GABA_A受容体調製物が標識化(例えば、³H)リガンド、例えば、フルマゼニルおよび非標識被験化合物とともにインキュベートされる競合アッセイを行えばよい。GABA_A受容体に対するリガンド結合を検出可能に調節する化合物とのインキュベーションの結果、GABA_A受容体調製物へ結合した標識の量が、化合物の非存在下で結合した標識の量と比較して増減する。好ましくは、かかる化合物はGABA_A受容体におけるK_iが1マイクロモル未満、より好ましくは500 nM未満、100 nM未満、20 nM未満または10 nM未満である。インビトロ結合の判定に用いるGABA_A受容体は様々な起源から得られ、例えばラット皮質調製物から、またはクローニングされたヒトGABA_A受容体を発現する細胞から得られる。

40

50

【0067】

ある態様において、好ましい化合物は有利な薬理特性を有し、例えば、経口バイオアベイラビリティ(したがって、致死量以下または好ましくは医薬上許容される経口用量、好ましくは2グラム未満、より好ましくは1g以下または200 mgによって、検出可能なインビボ効果が得られる)、低毒性(好ましい化合物は、GABA_A受容体活性を調節する量を対象に投与した場合、非毒性である)、最小の副作用(好ましい化合物はGABA_A受容体活性を調節する量の化合物を対象に投与した場合、プラセボと同様の副作用しか示さない)、低血清タンパク質結合、および好適なインビトロおよびインビボ半減期(好ましい化合物はインビボ半減期と同じインビトロ半減期を示し、1日4回投与、好ましくは1日3回投与、より好ましくは1日2回投与、もっとも好ましくは1日1回投与が可能である)が挙げられる。体内における補体活性部位への分布も望ましい(例えば、CNS障害の治療に用いる化合物は、好ましくは血液脳関門を透化するが、末梢障害の治療に使用する化合物の脳レベルは低いのが、典型的には好ましい)。

10

【0068】

当該技術分野において周知のルーチンアッセイを用いてこれらの特性を評価し、特定の用途に好適な化合物を同定すればよい。例えば、バイオアベイラビリティの予測に使用されるアッセイには、ヒト腸細胞単層、例えば、Caco-2細胞単層を横切る輸送が挙げられる。ヒトにおける化合物の血液脳関門の透化は化合物を(例えば、静脈内に)投与された実験動物における化合物の脳レベルから予測できる。血清タンパク質結合は例えば、Oravcova, et al. (1996) Journal of Chromatography B 677:1-27に記載のアルブミン結合アッセイから予測できる。化合物の半減期は有効量を達成するのに必要な化合物の用量の頻度に逆比例する。化合物のインビトロ半減期はKuhnz and Gieschen (1998) Drug Metabolism and Disposition 26:1120-27に記載のマイクロソーム半減期アッセイから予測できる。

20

【0069】

上記のように、本発明によって提供される好ましい化合物は非毒性である。一般に、本明細書において用いる「非毒性」の語は、相対的な意味で解釈され、United States Food and Drug Administration (「FDA」)によって哺乳類(好ましくはヒト)への投与が認可されたあらゆる物質または、確立した基準をふまえて、哺乳類(好ましくはヒト)への投与がFDAによって認可されそうなあらゆる物質をいう。さらに、非常に好ましい非毒性の化合物は一般に以下の基準の1または複数を満たす：(1)細胞のATP産生を実質的に阻害しない；(2)心臓のQT間隔を実質的に長くしない；(3)実質的に肝腫大を引き起こさない、そして(4)肝臓の酵素の実質的な放出を引き起こさない。

30

【0070】

本明細書において用いる、「細胞のATP産生を実質的に阻害しない」化合物は、本明細書の実施例46に示す基準を満たす化合物である。換言すると、実施例46に記載のように100 μMのかかる化合物で処置した細胞は、非処置細胞において検出されるATPレベルの少なくとも50%のATPレベルを示す。さらに好ましい態様において、かかる細胞は非処置細胞において検出されるATPレベルの少なくとも80%のATPレベルを示す。

【0071】

「心臓のQT間隔を実質的に長くしない」化合物は治療的なインビボ有効濃度をもたらす最小用量の2倍投与した際に、モルモット、ミニプタまたはイヌにおける心臓のQT間隔(心電図記録法によって測定して)の統計的に有意な延長を導かない化合物である。特定の好ましい態様において、非経口または経口投与した用量、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 または50 mg/kg は統計的に有意な心臓のQT間隔の延長を導かない。「統計的に有意な」とは、統計的有意性の標準的パラメトリックアッセイ、例えば、スチューデントT検定を用いて測定して、 $p < 0.1$ レベルまたはより好ましくは $p < 0.05$ レベルの有意性においてコントロールと異なる結果を意味する。

40

【0072】

「実質的に肝腫大を引き起こさない」化合物は、実験用げっ歯類(例えば、マウスまたはラット)を5-10日間毎日治療的インビボ有効濃度をもたらす最小用量の2倍で治療した

50

場合に、対照を超えて100%を超える体重に対する肝臓の比の上昇をもたらさないことをいう。さらに好ましい態様においてかかる用量は対照の75% または50%を超えて肝腫大を引き起こさない。げっ歯類哺乳類(例えばイヌ)を用いる場合、かかる用量は非処置対照より50%以下、好ましくは25%以下、より好ましくは10%以下しか体重に対する肝臓の比の上昇をもたらすべきでない。かかるアッセイにおける好ましい用量は、例えば、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、40 または50 mg/kgの非経口または経口投与である。

【0073】

同様に、「肝臓の酵素の実質的な放出を引き起こさない」化合物は、治療的に有効なインビボ濃度をもたらす最小用量の2倍投与した場合に、実験用げっ歯類において、対照偽処置対照を超えてさらにその100%を超えるALT、LDHまたはASTの血清レベルにまで上昇させないものである。より好ましい態様において、かかる用量はそのような血清レベルを対照を超えてさらにその75%または50%を超えて上昇させない。あるいは、「肝臓の酵素の実質的な放出を引き起こさない」化合物は、化合物のインビボ最小治療的濃度の2倍に匹敵する濃度でのインビトロ肝細胞アッセイにおいて(インビトロで肝細胞と接触されるとともにインキュベートされる培地またはその他の溶液中)、対照偽処置対照細胞からの培地にみられるベースラインレベルを超えて培地中へかかる肝臓の酵素を検出可能に放出しないものである。さらに好ましい態様において、化合物の最小インビボ治療濃度の5倍、好ましくは10倍の濃度の化合物を用いた場合にもベースラインレベルを超える培地へのかかる肝臓の酵素の検出可能な放出を導かない。

10

20

【0074】

別の態様において、特定の好ましい化合物は治療的に有効なインビボ最小濃度に匹敵する濃度にてミクロソームチトクロームP450酵素活性、例えば、CYP1A2活性、CYP2A6活性、CYP2C9活性、CYP2C19活性、CYP2D6活性、CYP2E1活性またはCYP3A4活性を増減させない。

【0075】

特定の好ましい化合物は治療的に有効なインビボ最小濃度に匹敵する濃度においては染色体異常誘発性でも突然変異原性でもない(例えば、標準的アッセイ、例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞ピトロ微小核アッセイ、マウスリンパ腫アッセイ、ヒトリンパ球染色体異常アッセイ、げっ歯類骨髄微小核アッセイ、エイムス試験などを用いて判定して)。別の態様において、特定の好ましい化合物はかかる濃度において、娘染色分体交換(例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞において)を誘導しない。

30

【0076】

検出の目的で、以下に詳細に説明するように、本発明によって提供される化合物は同位体標識または放射標識してもよい。かかる化合物は上記のものと以下の点を除いては同一である：1または複数の原子が通常天然にみられる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されている。本発明によって提供される化合物に導入可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素 および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。さらに、重い同位体、例えば、重水素(即ち、 ^2H)による置換により、代謝安定性が大きいことによるいくつかの治療上の利点が得られる。例えば、インビボ半減期の上昇または要求用量の減少が得られ、したがってある状況では好ましい。

40

【0077】

上記のように、異なる立体異性体形態、例えば、ラセミ体および光学活性な形態が本発明に含まれる。ある態様において、単一のエナンチオマー(即ち、光学的に活性な形態)を得るのが望ましいであろう。単一のエナンチオマーを調製する標準的方法には、不斉合成およびラセミ体の分割が含まれる。ラセミ体の分割は常套方法、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または例えばキラルHPLCカラムを用いるクロマトグラフィーによって達成される。

【0078】

50

医薬組成物

本発明はまた、少なくとも1つの生理的に許容される担体または賦形剤とともに少なくとも1つの本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子を含む医薬組成物も提供する。かかる化合物はGABA_A受容体調節が望ましい患者(例えば、健忘症の導入によって利益を受ける痛い手順を経ている患者、不安、抑鬱、睡眠障害または認知障害の患者)の治療に利用できる。医薬組成物は、例えば以下を含んでいてもよい：水、緩衝液(例えば、中性緩衝液食塩水またはリン酸緩衝液食塩水)、エタノール、鉱油、植物油、ジメチルスルホキシド、炭水化物(例えば、グルコース、マンノース、スクロースまたはデキストラン)、マンニトール、タンパク質、アジュバント、ポリペプチドまたはアミノ酸、例えば、グリシン、抗酸化剤、キレート化剤、例えば、EDTAまたはグルタチオンおよび/または保存料。好ましい医薬組成物はヒトまたはその他の動物(例えば、ペット、例えば、イヌまたはネコ)への経口送達用に製剤される。所望の場合、その他の活性成分、例えば、さらなるCNS-作用薬を含めてもよい。

10

【0079】

医薬組成物はいかなる投与様式のために製剤してもよく、投与様式としては、例えば、局所、経口、経鼻、直腸または非経口投与が挙げられる。本明細書において用いる非経口の語には、皮下、皮内、血管内(例えば、静脈内)、筋肉内、脊髄、頭蓋内、くも膜下腔内および腹腔内注射、および類似の注射または注入技術が含まれる。ある態様において、経口に適した形態の組成物が好ましい。かかる形態としては、例えば、錠剤、トローチ剤、薬用キャンデー、水性または油性懸濁液、分散可能な散剤または顆粒剤、乳濁液、硬または軟カプセルまたはシロップまたはエリキシル剤が挙げられる。さらに別の態様において、本発明の組成物は凍結乾燥物として製剤してもよい。

20

【0080】

経口使用のための組成物はさらに1または複数の成分を含んでいてもよい。かかる成分としては、例えば、魅力的でおいしい製剤を提供するための甘味料、香味剤、着色料および保存料が挙げられる。錠剤は、錠剤の製造に好適な生理的に許容される賦形剤と混合して活性成分を含む。かかる賦形剤としては、例えば、不活性希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム)、顆粒化剤および崩壊剤(例えば、コーンスターチまたはアルギン酸)、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア)および滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク)が挙げられる。錠剤はコーティングしていなくてもよいし公知技術によってコーティングして、消化管における崩壊および吸収を遅らせ、長期にわたる徐放的活性を提供してもよい。例えば、徐放性材料、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを用いればよい。

30

【0081】

経口使用のための製剤は、硬ゼラチンカプセルとして提供してもよく(ここで、活性成分は不活性固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン)と混合される)、または軟ゼラチンカプセルとして提供してもよい(ここで活性成分は水または油性媒体(例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油)と混合される)。

【0082】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した1または複数の賦形剤と混合して活性物質を含む。かかる賦形剤としては、懸濁剤(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム);および分散剤または湿潤剤(例えば、天然のリン脂質、例えば、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸とヘキシル由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、またはエチレンオキシドと脂肪酸とヘキシル無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレート)が挙

40

50

げられる。水性懸濁液は1または複数の保存料、例えばエチル、またはn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸、1または複数の着色剤、1または複数の香味剤、および1または複数の甘味料、例えば、スクロースまたはサッカリンを含んでいてもよい。

【0083】

油性懸濁液は活性成分を植物油(例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油)または鉱油、例えば、流動パラフィン中に懸濁させることによって製剤することが出来る。油性懸濁液は増粘剤、例えば、蜜蝋、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含んでいてもよい。甘味料、例えば、上記のもの、および/または香味料を添加しておいしい経口調製物を提供してもよい。かかる懸濁液は、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸の添加によって保存することが出来る。

10

【0084】

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散可能な散剤および顆粒剤は分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1または複数の保存料と組み合わせて活性成分を提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は既に述べたとおりである。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香味料および着色料も含めてもよい。

【0085】

医薬組成物は水中油型乳剤の形態であってもよい。油性相は、植物油(例えば、オリーブ油またはラッカセイ油)または鉱油(例えば、流動パラフィン)またはそれらの混合物とすればよい。好適な乳化剤は天然ゴム(例えば、アカシアゴムまたはトラガカントゴム)、天然リン脂質(例えば、ダイズ、レシチン、および脂肪酸とヘキシトール由来のエステルまたは部分エステル)、無水物(例えば、ソルビタンモノオレアート)および脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート)である。乳濁液は甘味料および/または香味料を含んでいてもよい。

20

【0086】

シロップおよびエリキシル剤は甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに製剤すればよい。かかる製剤は1または複数の保護剤、保存料、香味料および/または着色料を含んでいてもよい。

【0087】

医薬組成物は無菌注射可能水性または油性懸濁液として調製してもよい。化合物は、使用する媒体および濃度に応じて、媒体中に懸濁しても溶解してもよい。かかる組成物は好適な分散剤、湿潤剤および/または懸濁剤、例えば、上記のものを用いて公知方法により製剤すればよい。使用できる許容される媒体および溶媒は、水、1,3-ブタンジオール、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の、不揮発性油も溶媒または懸濁媒体として用いることが出来る。この目的のためにあらゆる無菌不揮発性油を用いてもよく、例えば、合成モノ-またはジグリセリドが挙げられる。さらに、脂肪酸、例えば、オレイン酸は注射可能組成物の調製に有用であり、アジュバント、例えば、局所麻酔薬、保存料および/または緩衝剤を媒体に溶解させてもよい。

30

【0088】

医薬組成物は坐薬形態に調製してもよい(例えば、直腸投与用)。かかる組成物は薬剤を常温では固体であるが直腸温度では液体となる好適な非刺激賦形剤と混合することにより調製することが出来、それゆえ直腸で融解して薬剤が放出される。好適な賦形剤としては、例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0089】

非ヒト動物への投与のために、組成物は動物飼料または飲料水に添加してもよい。動物飼料および飲料水組成物を製剤して、動物が適当な量の組成物を食事と共に摂取するのが便宜である。飼料または飲料水への添加用のプレミックスとして組成物を提供するのもまた便宜である。

【0090】

医薬組成物は徐放性製剤(即ち、例えば投与後に化合物のゆっくりした放出を可能にす

50

るカプセルなどの製剤)として製剤してもよい。かかる製剤は周知技術により一般に調製でき、例えば、経口、直腸または皮下埋め込み、または所望の標的部位への埋め込みにて投与できる。かかる製剤に用いる担体は生体適合性であり、生分解性のものがよい。好ましくは製剤は比較的一定なレベルの活性化合物の放出を提供する。徐放性製剤に含まれる化合物の量は、埋め込み部位、放出速度および予想放出時間ならびに治療または予防される症状の性質に依存する。

【0091】

本発明によって提供される化合物は一般的に治療上有効量において医薬組成物中に存在する。治療上有効量は、識別可能に患者に利益例えば、CNS障害の症状の減少をもたらす量である。好ましい濃度は、GABA_A受容体リガンドのGABA_A受容体に対する結合をインビトロで阻害するのに十分な濃度である。用量レベル範囲、約0.1 mg ~ 約140 mg / 体重kg / 日をもたらす組成物が好ましい(約0.5 mg ~ 約7 g / ヒト患者 / 日)。単一用量形態をもたらす担体物質と組み合わせられる活性成分の量は治療対象および特定の投与態様に依りて異なる。用量単位形態は一般的に活性成分を約1 mg ~ 約500 mg含む。しかし、特定の患者にとっての最適用量は様々な因子に依存することが理解されるであろう。かかる因子としては、使用する特定の化合物の活性; 患者の年齢、体重、全般的健康、性別および食事; 投与時期と経路; 排出速度; 同時治療、例えば、併用薬剤; および治療を受ける特定の疾患のタイプおよび重症度が挙げられる。最適用量は、ルーチン試験および当該技術分野において周知の手順を用いて決定できる。

【0092】

医薬組成物はCNS障害、例えば、不安、抑鬱、睡眠障害、注意欠陥障害またはアルツハイマー痴呆の治療用にパッケージ化してもよい。パッケージ化医薬調製物は、本明細書に記載する治療上有効量の少なくとも1つの化合物を含む容器と、含まれる組成物がCNS障害の治療用であることを示す指示書(例えばラベル)を含む。

【0093】

使用方法

特定の態様において、本発明はCNS障害の進行の阻害方法を提供する。換言すると、本発明によって提供される治療方法は既存の障害の治療、あるいはCNS障害が検出されない患者におけるかかる障害の予防、重症度の軽減または発症の遅延に用いられる。CNS障害は以下に詳細に説明するが、当該技術分野において確立された基準を用いて診断およびモニターすることが出来る。あるいは、またはさらに、本発明によって提供される化合物は短期記憶の向上のための患者に投与してもよい。患者には、ヒト、ペット(ペット、例えば、イヌ)および家畜が含まれ、用量および用法は上記の通りである。

【0094】

投与頻度は使用する化合物および治療または予防すべき特定の疾患に依存する。一般に、ほとんどの障害の治療において、用法・用量は1日4回またはそれ未満が好ましい。睡眠障害の治療のためには、迅速に有効濃度に達する一回用量が望ましい。患者は一般的に当業者に周知の治療または予防すべき症状に好適なアッセイを用いて治療有効性をモニターされる。

【0095】

好ましい態様において、本発明によって提供される化合物はかかる治療を必要とする患者の治療に用いられる。一般に、かかる患者はGABA_A受容体活性を調節する量の式Iの化合物(またはその医薬上許容される形態)で、好ましくはCNS障害の1または複数の症状を変化させるのに十分な量で治療される。₂ ₃ ₂ および ₃ ₃ ₂ 受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する化合物は特に不安障害、ストレス障害の治療に有用である。不安障害としては、例えば、パニック障害、強迫性障害および全般的不安障害が挙げられ; ストレス障害としては、外傷後ストレス、および急性ストレス障害が挙げられる。₂ ₃ ₂ および ₃ ₃ ₂ 受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する化合物は抑鬱性または双極性障害、統合失調症および睡眠障害の治療に有用であり、加齢に関連する認知低下およびアルツハイマー病の治療にも有用である。₅ ₃ ₂ 受容体サブタイプま

10

20

30

40

50

たは α_1 α_2 および β_5 β_3 β_2 受容体サブタイプにおいてインバースアゴニストとして作用する化合物は認知障害の治療に特に有用であり、例えば以下に起因する認知障害が挙げられる：ダウン症、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病およびパーキンソン病、および脳卒中関連痴呆。 β_5 β_3 β_2 受容体サブタイプにおいてインバースアゴニストとして作用する化合物は特に記憶障害患者において記憶増強、特に短期記憶の増強を介する認知障害の治療に有用である； β_5 β_3 β_2 受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する化合物は特に健忘症の誘導に有用である。 α_1 α_2 α_2 受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する化合物は、痙攣性障害、例えば、てんかんの治療に有用である。ベンゾジアゼピン部位においてアンタゴニストとして作用する化合物はベンゾジアゼピン過量の効果に対抗することおよび薬物およびアルコール中毒の治療に有用である。

10

【0096】

本発明によって提供される化合物および組成物を用いて治療され得るCNS障害には以下が含まれる：

抑鬱、例えば、抑鬱、非定型抑鬱、双極性障害、双極性障害の抑鬱相。

不安、例えば、一般的不安障害(GAD)、広場恐怖、パニック障害+/-広場恐怖、対人恐怖、特定の恐怖症、外傷後ストレス障害、強迫性障害(OCD)、情緒異常、気分障害および不安を伴う適応障害、分離不安障害、予測的不安急性ストレス障害、適応障害、気分循環症。

睡眠障害、例えば、睡眠障害、例えば、一次性不眠、概日リズム睡眠障害、睡眠異常症NOS、睡眠時異常行動、例えば、悪夢障害、睡眠恐怖障害、抑鬱および/または不安またはその他の精神障害に伴う睡眠障害、薬物誘導性睡眠障害。

20

認知機能障害、例えば、認知機能障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、穏やかな認知障害(MCI)、加齢に関連する認知低下(ARCD)、脳卒中、外傷性脳損傷、AIDS関連痴呆および抑鬱、不安および精神病(例えば、統合失調症および幻覚障害)関連痴呆。

注意欠陥障害、例えば、注意欠陥障害(ADD)、および注意欠陥および多動性障害(ADHD)。

言語障害、例えば、運動チック、間代性どもり、流ちょう性不全、話詰まり、構語障害、トゥレット症候群および表語障害(logospasm)。

【0097】

本発明によって提供される化合物および組成物は患者における短期記憶(作業記憶)の向上にも利用できる。短期記憶障害を改善する治療上有効量の化合物は短期記憶機能のいずれかの標準的試験における統計的に有意な向上をもたらすのに十分な量である。例えば前方数字スパンおよび連続経路学習などの試験が挙げられる。例えば、かかる試験は患者が言葉や文字を反復できる能力を評価するように設計してもよいし、あるいは、より完全な神経生理学的評価を用いて短期記憶機能を評価してもよい。短期記憶を向上するために治療される患者は、記憶機能障害と診断されたものやかかる機能障害が進行しやすいと考えられているものであってもよいし、そうでなくてもよい。

30

【0098】

別の態様において、本発明は別のCNS薬の作用(または治療効果)を増強する方法も提供する。かかる方法は本発明によって提供されるGABA_A受容体活性を調節する量の化合物を別のCNS薬と組み合わせて投与することを含む。かかるCNS薬としては、これらに限定されないが以下が含まれる：不安については、セロトニン受容体(例えば、5-HT_{1A})アゴニストおよびアンタゴニスト；不安と抑鬱については、ニューロキニン受容体アンタゴニストまたはコルチコトロピン放出因子受容体(CRF₁)アンタゴニスト；睡眠障害については、メラトニン受容体アゴニスト；そして神経変性障害、例えば、アルツハイマー痴呆については、ニコチン性アゴニスト、ムスカリン性薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびドーパミン受容体アゴニスト。ある態様において、本発明は、本発明によって提供される有効量のGABAアゴニスト化合物とSSRIとを組み合わせて投与することによる、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の抗うつ活性の増強方法も提供する。化合物の有効量は、その他のCNS薬のみによって治療した患者と比較して患者の症状に検出可能な変化が起こる

40

50

のに十分な量である。併合投与は周知技術を用いて行うことができる。(例えば以下に記載: Da-Rocha, et al. (1997) J. Psychopharmacology 11(3):211-218; Smith, et al. (1998) Am. J. Psychiatry 155(10):1339-45; および Le, et al. (1996) Alcohol and Alcoholism 31(suppl.):127-132、PCT国際公開WO 99/47142; WO 99/47171; WO 99/47131 および WO 99/37303)。

【0099】

本発明はまた、ベンゾジアゼピン化合物(即ち、ベンゾジアゼピン環構造を含む化合物)、例えば、R015-1788またはGABA、のGABA_A受容体への結合の阻害方法も含む。かかる方法は、GABA_A受容体活性を調節する量の本発明によって提供される化合物とGABA_A受容体を発現する細胞を接触させることを含む。この方法にはこれに限定されないが、ベンゾジアゼピン化合物のGABA_A受容体への結合のインピボでの阻害も含まれる(例えば、ベンゾジアゼピン化合物またはGABAのGABA_A受容体への結合をインピトロで阻害するのに十分な量の本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子を与えられた患者において)。一つの態様において、かかる方法はベンゾジアゼピン薬物過量の治療に有用である。ベンゾジアゼピン化合物のGABA_A受容体への結合を阻害するのに十分な量のGABA_A受容体活性調節因子は、実施例44に記載のGABA_A受容体結合アッセイを介して容易に判定できる。

10

【0100】

別の態様において、本発明は本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子についての様々なインピトロ使用を提供する。例えば、かかる化合物はサンプル、例えば、組織切片におけるGABA_A受容体の検出および局在化用のプローブとして利用できる。また、受容体活性についてのアッセイにおける陽性対照として、GABA_A受容体に結合する候補薬の結合能力を判定するための標準および試薬として、またはポジトロン放出断層撮影(PET)のための放射性トレーサーとして、あるいは単一光子放出CTスキャン(SPECT)のために利用できる。かかるアッセイを用いて生体におけるGABA_A受容体を特徴づけることができる。かかる化合物はGABA_A受容体に対する候補薬の結合能力の判定における標準および試薬としても有用である。

20

【0101】

サンプルにおけるGABA_A受容体の存在または不在を判定する方法において、サンプルはGABA_A受容体活性調節因子のGABA_A受容体への結合を可能とする条件下で本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子とともにインキュベートされる。サンプルにおけるGABA_A受容体に結合したGABA_A受容体活性調節因子の量が検出される。例えば、GABA_A受容体活性調節因子は様々な周知技術によって標識でき(例えば、放射性核種、例えば本明細書に記載するように、トリチウムによる放射性標識)、サンプル(例えば、培養細胞調製物、組織調製物またはその画分)とインキュベートされる。好適なインキュベーション時間は一般的にある期間にわたっておこる結合レベルをアッセイすることによって判定する。インキュベーションの後、結合しなかった化合物を除き、結合した化合物を用いた標識に好適な方法を用いて検出する(例えば、放射標識化合物についてはオートラジオグラフィーまたはシンチレーションカウンター;分光法も発光基および蛍光基の検出に用いることができる)。コントロールとして、同じサンプルを同時に、放射標識化合物およびより多量の高非標識化合物と接触させるとよい。非結合標識化合物および非標識化合物を同様にして除き、結合標識を検出する。コントロールと比較して被験サンプルにおける検出可能な標識の量が多ければサンプルにおけるGABA_A受容体の存在が示される。検出アッセイ、例えば、培養細胞または組織サンプルにおけるGABA_A受容体の受容体オートラジオグラフィー(受容体マッピング)を Kuhar, Current Protocols in Pharmacology (1998) John Wiley & Sons, New York の8.1.1 ~ 8.1.9 に記載のように行ってもよい。

30

40

【0102】

例えば、本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子を用いて細胞または組織サンプルにおけるGABA_A受容体を検出してもよい。これは複数の同一の細胞または組織サンプルを調製することによって行い、少なくともその1つは実験サンプルとして、少なくともその1つはコントロールサンプルとして調製する。実験サンプルは少なくとも1つの

50

同一の細胞または組織サンプル（これは以前に本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子と接触されたことがない）と実験溶液（これは検出可能に標識した選択したGABA_A受容体活性調節因子調製物を最初に測定したモル濃度にて含む）を（R015-1788の細胞および組織サンプル中のGABA_A受容体への結合を可能とする条件下で）接触させることによって調製する。コントロールサンプルは実験サンプルと同様に調製し、同一の化合物のより高モル濃度の非標識調製物を含む。

【0103】

実験およびコントロールサンプルを次いで洗浄して未結合の検出可能に標識した化合物を除去する。結合したままの検出可能に標識した化合物の量を測定し、実験およびコントロールサンプルにおける検出可能に標識した化合物の量を比較する。コントロールサンプルよりも洗浄した実験サンプルにおける検出可能な標識の検出量が多ければ、実験サンプルにおけるGABA_A受容体の存在が示される。

10

【0104】

この方法に用いられる検出可能に標識したGABA_A受容体活性調節因子は放射性標識によって標識してもよいし直接または間接に発光標識してもよい。組織切片をこの方法に用い、標識が放射性標識である場合、結合した標識化合物をオートラジオグラフィーで検出することが出来る。

【0105】

本発明によって提供される化合物は、様々な周知の細胞培養および細胞分離方法において用いることも出来る。例えば、化合物を組織培養プレートまたはその他の細胞培養支持体の内面に結合させて、GABA_A受容体-発現細胞をスクリーニング、アッセイおよび培養のために固定化してもよい。かかる結合は好適な技術、例えば、上記方法およびその他の標準的技術によって行うことが出来る。化合物をインビトロでの細胞同定およびソーティングのために用いてもよく、GABA_A受容体発現細胞の選抜が可能となる。好ましくは、かかる方法に用いる化合物は本明細書に記載するように標識する。1つの好ましい態様において、蛍光マーカー、例えば、フルオレセインと結合させた化合物を細胞と接触させ、蛍光活性化細胞ソーティング(FACS)によって分析する。

20

【0106】

その他の態様において、リガンドのGABA_A受容体への結合をインビトロまたはインビボで調節する方法が提供され、これは、GABA_A受容体を十分な量の本発明によって提供されるGABA_A受容体活性調節因子と、リガンドの受容体に対する結合に好適な条件下で接触させることを含む。GABA_A受容体は溶液、培養または単離細胞調製物または患者中に存在するものであってよい。好ましくは、GABA_A受容体は哺乳類の脳に存在する。一般に、受容体と接触させる化合物の量は、例えば、実施例44に記載の結合アッセイにおいてGABA_A受容体に対するリガンド結合をインビトロで調節するのに十分な量とすべきである。

30

【0107】

本発明によって、細胞GABA_A受容体のシグナル伝達活性(特に、クロライドイオンコンダクタンス)を変化させる方法も提供され、これはGABA_A受容体をインビトロまたはインビボで、十分な量の上記化合物と、フルマゼニルの受容体に対する結合に好適な条件下で接触させることによる。GABA_A受容体は、溶液、培養または単離細胞または細胞膜調製物または患者におけるものであってよく、化合物の量はGABA_A受容体のシグナル伝達活性をインビトロで変化させるのに十分な量とすればよい。ある態様において、受容体と接触させる化合物の量は、例えば、実施例44に記載の結合アッセイにおいてGABA_A受容体に対するフルマゼニル結合をインビトロで調節するのに十分な量とすべきである。シグナル伝達活性に対する効果は標準的技術を用いて細胞の電気生理における変化として測定すればよい。GABA_A受容体のシグナル伝達活性を変化させるのに十分な化合物の量は、例えば、実施例45に記載のアッセイなどのGABA_A受容体シグナル伝達アッセイを用いて決定すればよい。インビボでGABA受容体を発現する細胞としては、これらに限定されないが、神経細胞または脳細胞が挙げられる。かかる細胞を化合物を含む体液、例えば脳脊髄液との接触を介して本発明の化合物と接触させるとよい。細胞におけるインビトロのGABA_A受容体のシグナル

40

50

伝達活性の変化は、細胞をGABAの存在下で本発明の化合物と接触させた場合のGABA_A受容体発現細胞の電気生理の検出可能な変化から測定することが出来る。

【0108】

細胞内記録またはパッチクランプ記録を用いて細胞における電気生理の変化を定量することが出来る。本発明の化合物を与えた動物の挙動における再現性のある変化もまたGABA_A受容体を発現する動物細胞の電気生理における変化が起こったことを示すと考えられる。

【0109】

化合物の調製

本発明によって提供される化合物は一般的に標準的合成方法を用いて調製できる。出発物質は一般的に市販源、例えば、Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO)から容易に入手でき、本明細書に記載するように調製することも出来る。式Iの化合物の調製に好適な代表的手順を以下のスキーム1-4に概説する。これは本発明の範囲または精神を限定するものではなく、特定の試薬および条件を示す。当業者であれば、試薬および条件は変更でき、さらなる工程を用いて本発明の化合物を作ることが出来ることを認識するであろう。ある場合には、反応性官能基の保護が所望の変換の達成に必要であろう。一般に、かかる保護基の必要性、およびかかる基を結合および除去するのに必要な条件は、有機合成の当業者に明らかであろう。以下のスキームにおいて特に断りのない限り、可変部は式Iに定義したとおりである。

【0110】

スキーム1-4および実施例に用いる略語は以下の通り：

使用した略語

Bu：ブチル

CDCl₃：重水素化クロロホルム

：化学シフト

DCM：ジクロロメタン

DIBAL：水素化ジイソブチルアルミニウム

DME：エチレングリコールジメチルエーテル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EtOAc：酢酸エチル

HOAc：酢酸

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

¹H NMR：プロトン核磁気共鳴

Hz：ヘルツ

LAH：水素化リチウムアルミニウム

LC/MS：液体クロマトグラフィー/質量分析

mCPBA：3-クロロペルオキシ安息香酸

MS：質量分析

(M+1)：質量+1

n-BuLi：n-ブチルリチウム

Pd(PPh₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)

Pd₂(dba)₃：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)

PPh₃P(またはPPh₃)：トリフェニルホスフィン

PTLC：分取薄層クロマトグラフィー

R.T.：室温

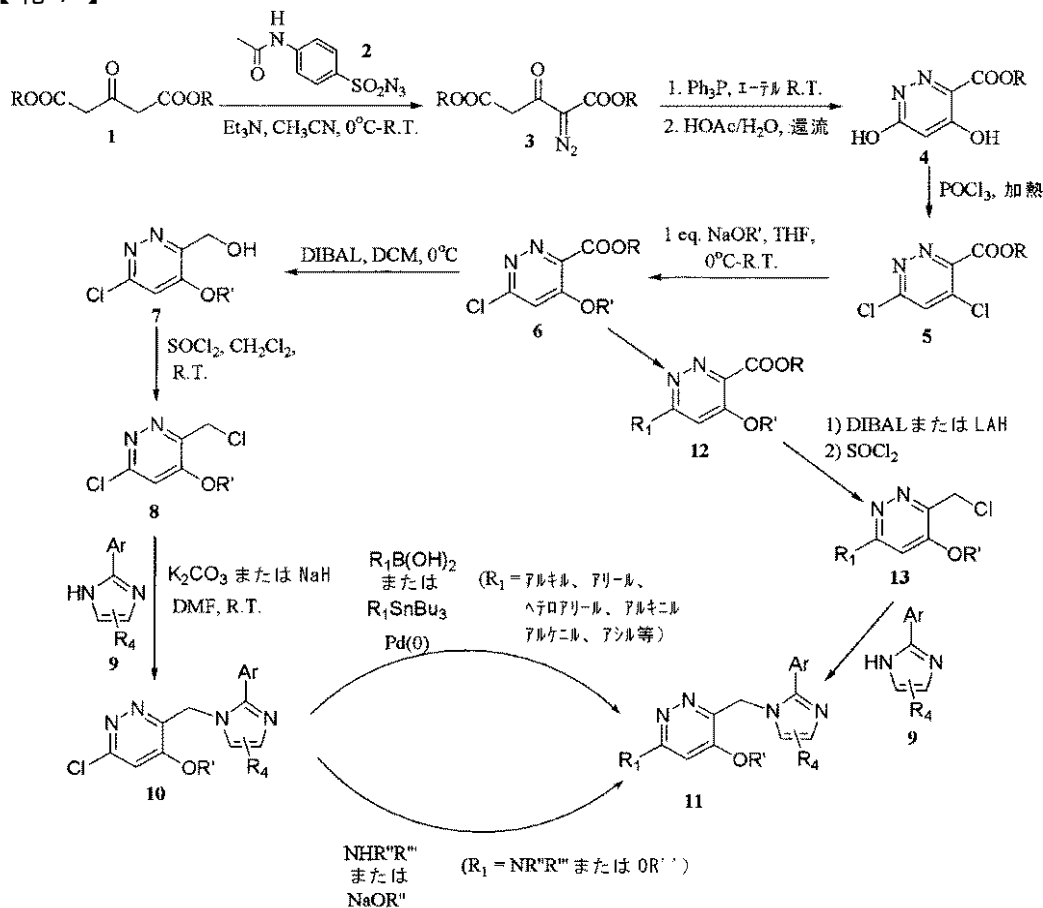
THF：テトラヒドロフラン

TLC：薄層クロマトグラフィー

【0111】

スキーム1

【化7】



10

20

【0112】

スキーム1は化合物11への経路を示す。1と4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド(2)との反応によりジアゾ化合物3が得られる。3は PPh_3 による処理によって閉環してジヒドロキシピリダジン4となる。ジクロロピリダジン5は4を POCl_3 で処理することにより得られる。1当量のナトリウムアルコキシドとジクロロピリダジンエステル5との反応により、モノアルコキシド6が得られる。6におけるエステル基を DIBAL で還元するとアルコール7が得られる。塩化チオニルはアルコール7をクロライド8に変換し、これを DMF 中、塩基性条件下でイミダゾール9とカップリングして化合物10が生じる。この工程で用いる塩基の選択はイミダゾール9の酸性の性質による。化合物10における塩素を R_1 で置換することによりパラジウムカップリング反応またはアミン、アルコキシド、およびその他の求核試薬による古典的求核置換反応を介して式11の化合物が得られる。式11の化合物は6から別の経路を介しても調製できる。塩素の求核試薬(古典的求核置換またはパラジウムカップリング反応を介する)による置換により、エステル12が得られ、これを還元しクロロメチル中間体13へと変換する。13と2-アリーリイミダゾール9の塩基性条件下での反応により11が得られる。

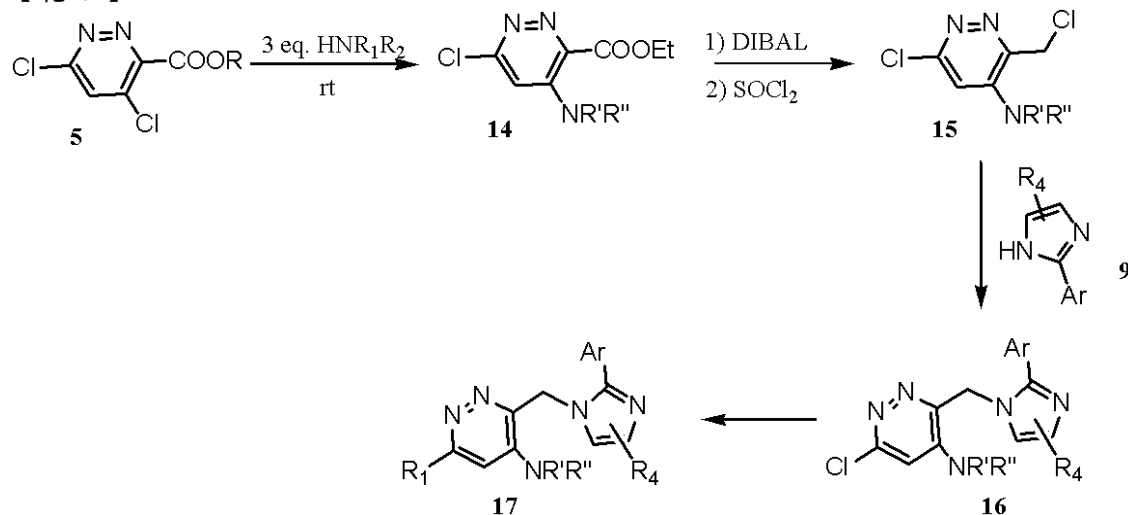
30

40

【0113】

スキーム2

【化8】



10

【0114】

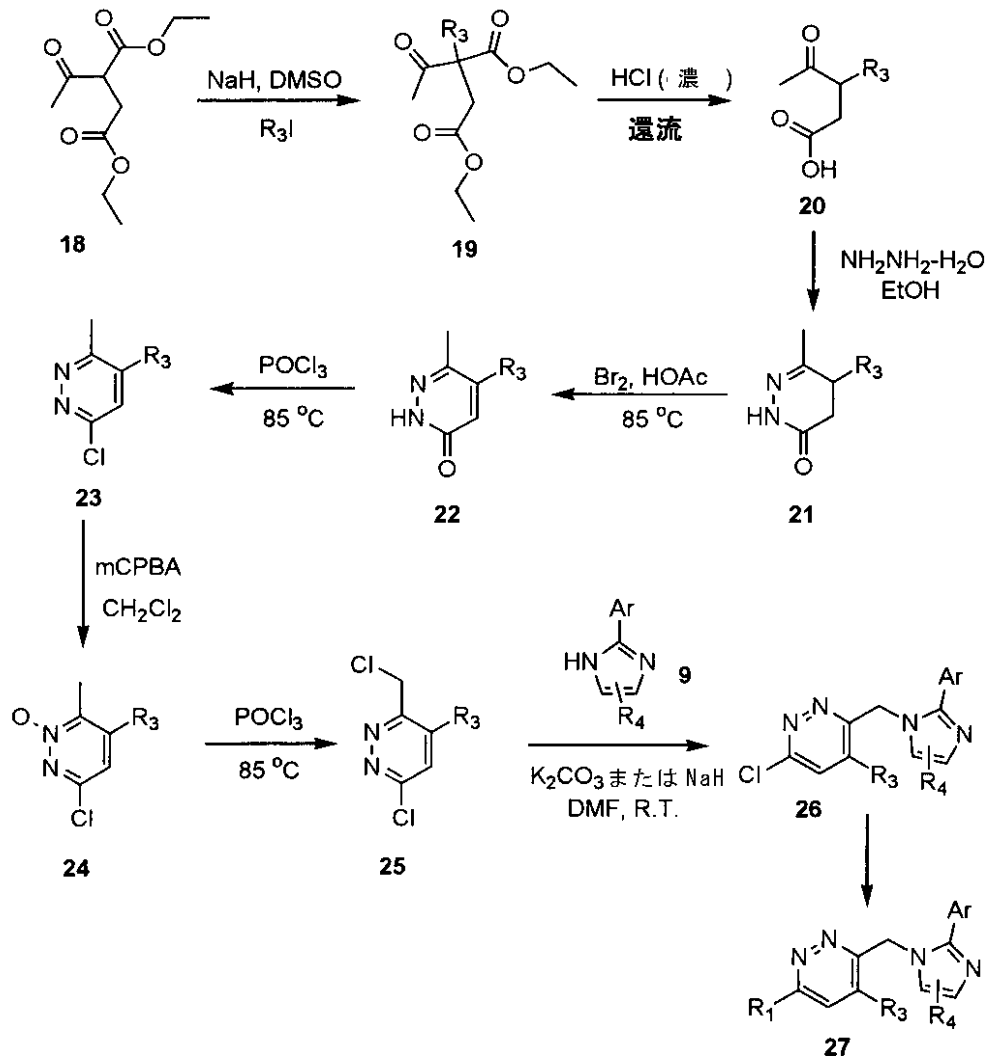
同様に、スキーム2に示すように、化合物17が化合物5から調製される。5とアミンとの反応により14が生じる。DIBALによる14の還元、次いで塩化チオニル処理により15が生じる。化合物15を塩基性条件下でイミダゾール9とカップリングさせると式16の化合物が得られ、これはSuzukiまたはStilleカップリング、またはその他の求核置換によって17

20

【0115】

スキーム3

【化9】



10

20

30

40

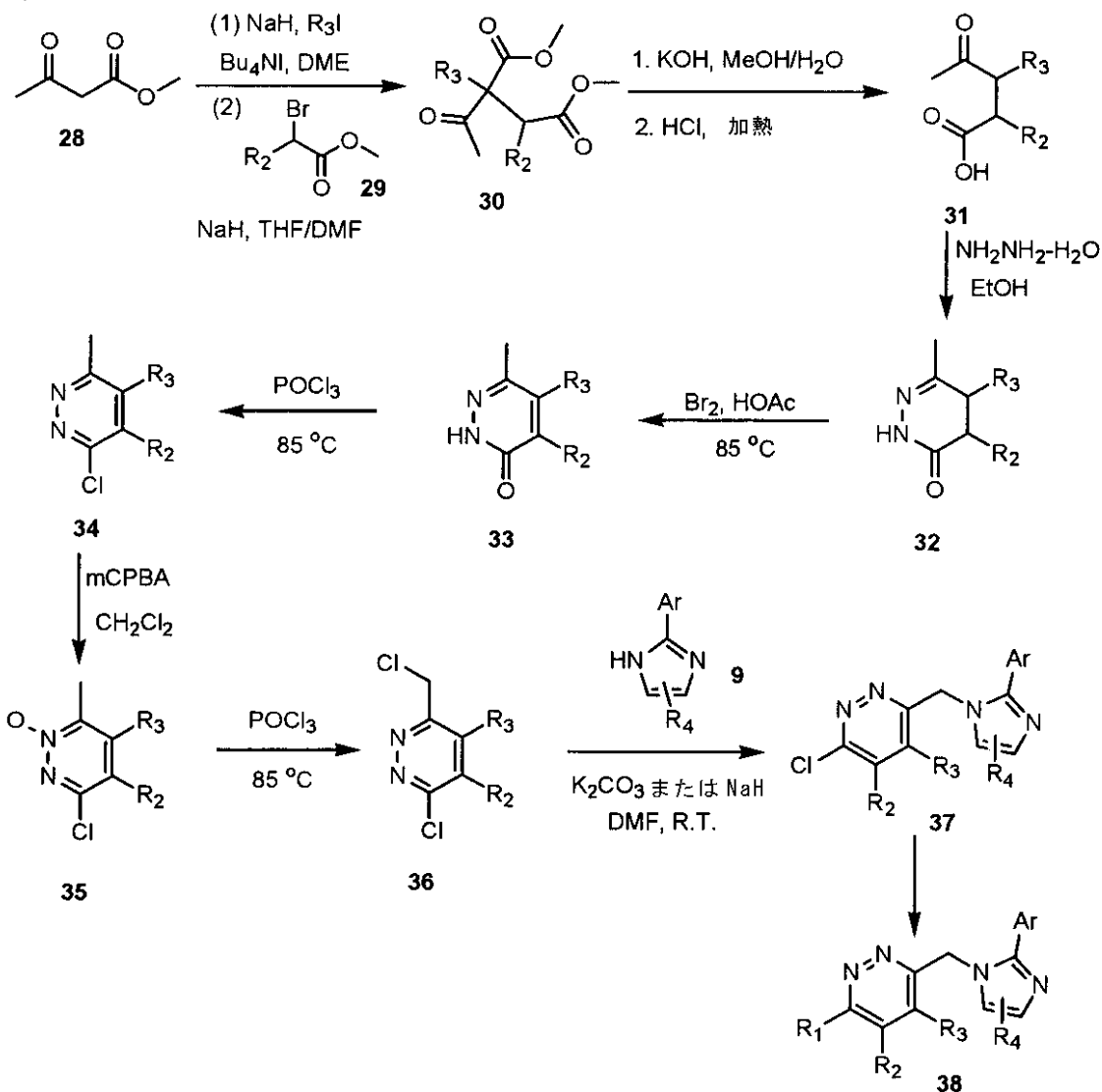
【0116】

スキーム3は式27の化合物への合成経路を示す。2-アセチル-コハク酸ジエチルエステル(16)のアルキル化により19が生じ、これを加水分解および脱炭酸すると酸20が得られる。ヒドラジンによる20の処理により21が生じ、これを酢酸中の臭素での処理により芳香化するとピリダジノン22が得られる。22を POCl_3 での処理によりクロロピリダジン23に変換する。 mCPBA による23のN-酸化によりN-オキシド24が得られ、これを POCl_3 と反応させるとクロロメチルピリダジン25が得られる。25を DMF 中塩基性条件下でイミダゾール9とカップリングさせると化合物26が得られる。この工程に用いる塩基の選択はイミダゾール9の酸性の性質による。同様に、化合物26における塩素をパラジウムカップリング反応または古典的なアミン、アルコキシドおよびその他の求核試薬による求核置換反応を介して R_1 に置換すると27が得られる。

【0117】

スキーム4

【化10】



10

20

30

【0118】

スキーム4は式38の化合物(R₂ = アルキル)の合成を示す。アセトアセテート28の二重アルキル化により30が得られ、これを加水分解および脱炭酸するとR₂置換酸31が得られる。式27の化合物の合成と同様に、38は31から調製できる。

【0119】

化合物は放射性同位体である少なくとも1つの原子を含む前駆体を用いてその合成を行うことにより放射性標識することができる。それぞれの放射性同位体は好ましくは炭素(例えば、¹⁴C)、水素(例えば、³H)、硫黄(例えば、³⁵S)、またはヨウ素(例えば、¹²⁵I)である。トリチウム標識化合物もトリチウム標識した酢酸におけるパラジウム触媒交換、トリチウム標識トリフルオロ酢酸中の酸触媒交換、またはトリチウムガスによる不均一触媒交換を介して該化合物を基質として用いて触媒的に調製できる。さらに、特定の前駆体をトリチウムガスを用いたトリチウム-ハロゲン交換、不飽和結合のトリチウムガス還元またはナトリウムポロトリチドを用いる還元に適宜供してもよい。放射性標識化合物の調製は放射性標識プローブ化合物の注文合成を行う放射性同位体供給源によって便宜に行ってもよい。

40

【0120】

以下の実施例は例示のものであり、限定の意図はない。特に断りのない限り、すべての試薬および溶媒は標準的市販階級のものであり、さらに精製せずに用いた。本明細書に記載する出発物質および中間体は一般的に市販源から得ることが出来るか、市販の有機化合

50

物から調製することが出来、あるいは周知の合成方法を用いて調製できる。

【実施例】

【0121】

以下の実施例に記載する出発物質および様々な中間体は、市販源から得ることが出来、市販の有機化合物から調製することが出来、あるいは周知の合成方法を用いて調製できる。本発明の中間体の調製に好適な方法の代表例も以下に記載する。

【0122】

特定の出発物質は、2-アリアルイミダゾール9である。かかる化合物は一般的に以下のようにして調製する。グリオキサール(40% w/w H₂O、16.0 g、0.110 mol)および水酸化アンモニウム(濃、29 mL)を0 のメタノール(450 mL)中の対応するArCHO(0.092 mol)の溶液に添加する。混合物を18時間かけて室温に徐々に昇温させる。溶媒を除去する。水(100 mL)を残渣に添加し、混合物をメチレンクロリド(5 x 150 mL)で抽出する。混合有機層を塩水(2 x 100 mL)で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(DCM中5%MeOH)で分離し、2-アリアルイミダゾール9を固体として得る。

【0123】

以下の実施例において、化合物の特徴付けのためのLC-MS条件は以下の通り：

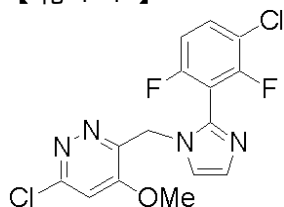
1. 分析的HPLC/MS装置：分析は、Waters 600シリーズポンプ(Waters Corporation、Milford、MA)、Waters 996 Diode Array DetectorおよびGilson 215 自動サンプラー(Gilson Inc、Middleton、WI)、Micromass(登録商標) LCT 飛行時間型エレクトロスプレーイオン化質量分析機を用いて行う。データはOpenLynx Global Server、OpenLynx、およびAutoLynx プロセッシングを備えたMassLynx 4.0ソフトウェアを用いて得る。
2. 分析的HPLC条件：4.6x50mm、Chromolith SpeedROD RP-18e カラム(Merck KGaA、Darmstadt、Germany)；UV 10 スペクトル/秒、220-340nm の和；流速 6.0 mL/分；注入容量 1 μl；
グラジエント条件 - 移動相Aは、95% 水5% メタノール、0.05% TFA含有；移動相Bは、95% メタノール、5% 水、0.025% TFA含有。グラジエントは0-0.5分10-100% B、100%Bで1.2分保持、1.21分に10 %Bに戻る。注入間サイクル時間は2.15分。
3. 分析的 MS条件：キャピラリー電圧3.5kV；コーン電圧30V；分割およびソース温度はそれぞれ350 および120 ；質量範囲181-750、スキャン時間0.22秒およびスキャン間遅延0.05 分。

[実施例1]

【0124】

6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ピリダジン (化合物 1)

【化11】



【0125】

工程 1 . 2 - ジアゾ - 3 - オキソ - ペンタンジオン酸ジメチルまたはジエチルエステル 3 の調製

CH₃CN(400 mL)中のジメチルまたはジエチル1,3-アセトンジカルボキシラート(0.1 mol)とEt₃N(15.35 mL、0.11 mol)の混合物に0 で4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド(24.1 g、0.1 mol)を数回に分けて添加した。混合物を室温で45分間攪拌した。固体をろ過し、1:1ヘキサン:エーテルで洗浄した。ろ液を濃縮し、1:1ヘキサン:エーテルを添加した。混合物を氷浴で

30分間攪拌し、そうして形成した沈殿をろ過し、1:1ヘキサン:エーテルで洗浄した。混合ろ液を減圧下で蒸発させ、2-ジアゾ-3-オキソ-ペンタンジオン酸ジメチルまたはジエチルエステルを黄色油として得た。

【0126】

工程2.4, 6-ジヒドロキシ-ピリダジン-3-カルボン酸メチルまたはエチルエステル4の調製

エーテル(200mL)中の2-ジアゾ-3-オキソ-ペンタンジオン酸ジメチルまたはジエチルエステル(0.1mol)および PPh_3 (26.3g、0.1mol)の混合物を室温で24時間攪拌した。エーテルを減圧下で除去し HOAc (200mL)および水(20mL)を残渣に添加した。混合物を10時間窒素下で還流した。溶媒を減圧下で除去し、 CHCl_3 (150mL)、 MeOH (150mL)およびシリカゲル(65g)を残渣に添加した。混合物を蒸発させて乾燥させた。その結果得られた黄色粉末をカラム(480gシリカ)の上に詰め、 CHCl_3 : MeOH 、50:1~5:1で溶出した。所望の4,6ジヒドロキシ-ピリダジン-3-カルボン酸メチルまたはエチルエステルを淡黄色固体として得た。

10

【0127】

工程3.4, 6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチルまたはエチルエステル5の調製

4,6-ジヒドロキシピリダジン-3-カルボン酸メチルまたはエチルエステル(50mmol)および POCl_3 (90mL)の混合物を95°Cで4時間加熱した。過剰の POCl_3 を減圧下で蒸発させ、0°Cに冷却した残渣に氷(150g)次いで EtOAc (200mL)を添加した。層を分離し水層を EtOAc (2x100mL)で抽出した。混合抽出物を塩水(200mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させた。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(225gシリカゲル、4:1ヘキサン、 EtOAc で溶出)で精製した。所望の4,6ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを白色固体として得、4,6ジクロロピリダジン-3-カルボン酸エチルエステルを無色液体として得た。

20

【0128】

工程4.6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル6の調製

ナトリウムメトキシド(25wt%イメタノール、1.1mL)を0°Cに冷却した THF (25mL)中の4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(1.03g、5mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1N HCl (8mL)に注いだ。その結果得られた溶液を飽和 NaHCO_3 で中和した。 EtOAc (20mL)を添加し、層を分離した。水層を EtOAc (20mL)で2回抽出し、混合抽出物を塩水(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。次いで残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、2:1ヘキサン: EtOAc で溶出)で精製し、6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルを白色固体として得た。

30

【0129】

工程5.(6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノール7の調製

DIBAL (THF 中1N溶液、4mL)を0°Cに冷却した CH_2Cl_2 (10mL)中の6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(182mg、0.9mmol)の攪拌溶液に添加した。溶液を0°Cで3時間攪拌した。過剰の(Na_2SO_4)・ $10\text{H}_2\text{O}$ を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。固体を EtOAc で洗浄し、ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させた。その結果得られたアルコールを次の工程で更に精製せずに用いた。

40

【0130】

工程6.6-クロロ-3-クロロメチル-4-メトキシ-ピリダジン8の調製

過剰の SOCl_2 を CH_2Cl_2 (4mL)中の(6-クロロ-4-メトキシ-ピリダ

50

ジン - 3 - イル) - メタノール (1 4 0 m g、 0 . 8 m m o l) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した；トルエン (4 m L) を添加し、蒸発させて乾燥させた。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) 精製により 6 - クロロ - 3 - クロロメチル - 4 - メトキシ - ピリダジンを透明油として得た。

【 0 1 3 1 】

工程 7 . 2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾールの調製

グリオキサール (4 0 % w / w H₂O、 1 6 . 0 g、 0 . 1 1 0 m o l) および水酸化アンモニウム (濃 2 9 m L) をメタノール (4 5 0 m L) 中の 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンズアルデヒド (1 6 . 2 g、 0 . 0 9 2 m o l) の溶液に 0 で添加した。混合物を 1 8 時間かけて室温に徐々に昇温させた。溶媒を除去した。水 (1 0 0 m L) を残渣に添加し、混合物をメチレンクロリド (5 x 1 5 0 m L) で抽出した。混合有機層を塩水 (2 x 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (D C M 中 5 % M e O H) で分離し、 2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾールを得た。

10

【 0 1 3 2 】

工程 8 . 6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ピリダジン 1 0 の調製

D M F (6 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - クロロメチル - 4 - メトキシ - ピリダジン (5 8 m g、 0 . 3 m m o l) および 2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール (6 5 m g、 0 . 3 m m o l) の攪拌溶液に N a H (鉱油中 6 0 % 懸濁液、 1 4 m g) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (5 m L) および E t O A c (8 m L) を添加した。層を分離し、水層を E t O A c (8 m L) で抽出した。混合抽出物を塩水 (8 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a₂S O₄)、蒸発させた。残渣の分取 T L C 精製 (C H₂C l₂ 中 5 % M e O H) により、標題化合物を淡黄色油として得た。

20

【 0 1 3 3 】

H¹ NMR (C D C l₃) 7.48-7.56 (m、 1 H)、 7.15-7.20 (m、 2 H)、 7.02 (t、 1 H、 J = 8.4 Hz)、 6.87 (s、 1 H)、 5.27 (s、 2 H)、 3.764 (s、 3 H)

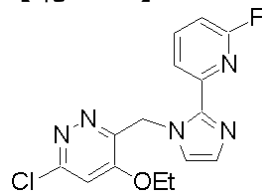
[実施例 2]

30

【 0 1 3 4 】

6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エトキシ - ピリダジン (化合物 2)

【 化 1 2 】



【 0 1 3 5 】

この化合物を実施例 1 に実質的に記載されているようにして調製し、明白な修飾を行った：

40

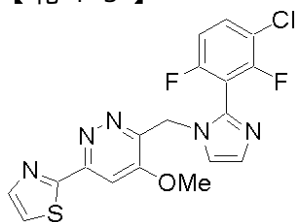
L C - M S (M + 1) 3 3 4 . 1 (保持時間 : 1 分) 。

[実施例 3]

【 0 1 3 6 】

3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - 6 - チアジル - ピリダジン (化合物 3)

【化13】



トルエン (8 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ピリダジン (100 mg、0.27 mmol)、チアゾールトリブチルスズ (101 mg、0.27 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (15 mg、0.01 mmol) の混合物を脱気した。混合物を 100 で一晩加熱した。飽和 KF 水溶液 (8 mL) を添加し、混合物を 15 分間撹拌した。層を分離し、水層を EtOAc (8 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣の分取 TLC (CH₂Cl₂ 中 5% MeOH) 精製により 標題化合物を白色固体として得た。

10

【0137】

¹H NMR (CDCl₃) 7.63 - 7.71 (m、1H)、7.42 - 7.57 (m、2H)、7.20 (s、1H)、7.15 (s、1H)、7.00 - 7.06 (m、1H)、6.87 (s、1H)、5.27 (s、2H)、3.74 (s、3H)

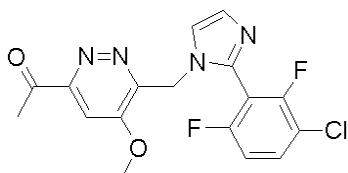
20

[実施例 4]

【0138】

1 - { 6 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 5 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル } - エタノン (化合物 4)

【化14】



30

【0139】

トルエン (5 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ピリダジン (95 mg、0.256 mmol) およびトリブチル - (1 - エトキシ - ビニル) - スタンナン (139 mg、1.5 当量) の混合物に PdCl₂ (PPh₃)₂ (10 mg、0.05 当量) を添加した。混合物を密閉管中 24 時間 110 で加熱した。冷却し、水 (2 mL) および濃 HCl (2 mL) を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を NaOH 水溶液で中和し、DCMで抽出した。混合有機層を乾燥させ、溶媒を除去した。粗生成物を PTL C (DCM 中 5% メタノール) で精製し、標題化合物 (20 mg) を得た : LC - MS (M + 1) 379.1 (保持時間 : 0.99 分)。

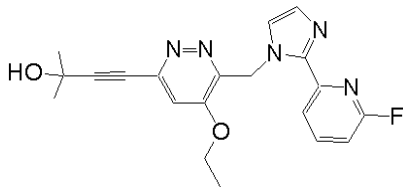
40

[実施例 5]

【0140】

4 - { 5 - エトキシ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 3 - イル } - 2 - メチル - ブチ - 3 - イン - 2 - オール (化合物 5)

【化15】



【0141】

トリエチルアミン (5 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エトキシ - ピリダジン (30 mg、0.09 mmol) および 2 - メチル - ブチ - 3 - イン - 2 - オール (15 mg、0.18 mmol) の混合物に Pd (P P h ₃) ₄ (10 mg、5 %) およびヨウ化銅 (I) (3 mg、5 %) を添加した。混合物を密閉管中で 5 時間加熱した。冷却し、溶媒を除去し、残渣を P T L C (D C M 中 5 % メタノール) で分離し、標題化合物を得た。

【0142】

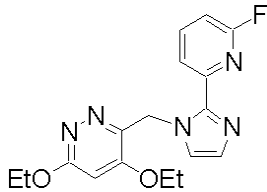
¹H NMR (C D C l ₃) 8.11 (d、1H)、7.80 (dd、1H)、7.14 (s、1H)、7.10 (s、1H)、6.87 (s、2H)、6.80 (dd、1H)、4.01 (q、2H)、1.22 (t、3H)

[実施例 6]

【0143】

4 , 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (化合物 6)

【化16】



【0144】

工程 1 . 4 , 6 - ジエトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステルの調製

ナトリウムエトキシド (1.71 g、25 mmol) を 0 に冷却した T H F (35 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.20 g、10 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1 N H C l (25 mL) に注いだ。その結果得られた溶液を飽和 N a H C O ₃ で中和した。E t O A c (20 mL) を添加し、層を分離した。水層を E t O A c (20 mL) で 2 回抽出し、混合抽出物を塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2 : 1 ヘキサン、E t O A c で溶出) で精製し、標題化合物を淡黄色ワックスとして得た。

【0145】

¹H NMR (C D C l ₃) 6.32 (s、1H)、4.57 (q、2H、J = 7.2 Hz)、4.41 (q、4H、J = 7.2 Hz)、4.09 (q、4H、J = 7.2 Hz)、1.34-1.44 (m、9H)

【0146】

工程 2 . (4 , 6 - ジエトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノールの調製

水素化リチウムアルミニウム (T H F、1 mL 中、1 N 溶液) を 0 に冷却した T H F (8 mL) 中の 4 , 6 - ジエトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (213 mg、0.8 mmol) の攪拌溶液に添加した。溶液を 0 で 3 時間攪拌した。次いで過剰の N a ₂ S O ₄ - 10 H ₂ O を添加し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。固体をろ過し、E t O A c で洗浄した。減圧下でろ液を蒸発させ、(4 , 6 - ジエトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノールを淡黄色油として得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

【0147】

工程 3 . 3 - クロロメチル - 4 , 6 - ジエトキシ - ピリダジンの調製

10

20

30

40

50

過剰の SOCl_2 を CH_2Cl_2 (4 mL) 中の (4, 6 - ジエトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - メタノール (174 mg, 0.88 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した; トルエン (4 mL) を添加し、蒸発させて乾燥させた。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー精製 (シリカゲル、3 : 1 ヘキサン、EtOAc で溶出) により標題化合物を透明油として得た。

【0148】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 6.28 (s, 1H)、4.78 (s, 2H)、4.54 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、4.11 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、1.48 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、1.41 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)

【0149】

工程 4.4, 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジンの調製 10

過剰の K_2CO_3 を DMF (6 mL) 中の 3 - クロロメチル - 4, 6 - ジエトキシ - ピリダジン (70 mg, 0.32 mmol) および 2 - フルオロ - 6 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン (52 mg, 0.32 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (5 mL) と EtOAc (8 mL) を添加した。層を分離し、水層を EtOAc (8 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣の分取 TLC 精製 (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) により標題化合物を淡黄色油として得た。

【0150】

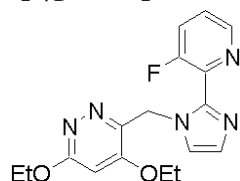
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.07-8.10 (m, 1H)、7.82 (q, 1H, $J=7.8$ Hz)、7.14 (s, 2H)、6.80 - 6.84 (m, 1H)、6.22 (s, 1H)、6.11 (s, 2H)、4.50 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、3.95 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、1.39 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、1.18 (t, 3H, $J=7.2$ Hz) 20

[実施例 7]

【0151】

4, 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (化合物 7)

【化 17】



30

【0152】

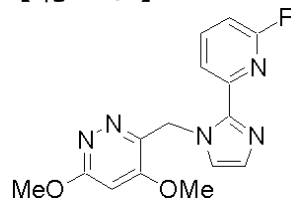
この化合物を実施例 6 の記載と実質的に同様にして、ただし明白に修飾して調製した。
LC-MS ($M+1$) 344.0 (保持時間: 0.96 分)。

[実施例 8]

【0153】

4, 6 - ジメトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (化合物 8)

【化 18】



40

【0154】

4, 6 - ジメトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジンの合成は 4, 6 - ジエトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (実施例 7 50

)の合成と同様にして行ったが、ただし、4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸エチルエステルおよびナトリウムエトキシドの代わりに4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルおよびナトリウムメトキシドを用いた。

【0155】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.06-8.09 (m, 1H)、7.81 (q, 1H, $J=7.2$ Hz)、7.14 (m, 2H)、6.78-6.81 (m, 1H)、6.27 (s, 1H)、6.04 (s, 2H)、4.05 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)

[実施例9]

【0156】

6-アリアルまたは6-アルキル-4-エトキシ-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-ピリダジンの合成

工程1. 6-クロロ-4-エトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステルの調製
ナトリウムエトキシド(1.16 g、17 mmol)を0 に冷却したTHF(45 mL)中の4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(3.73 g、17 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1N HCl(20 mL)に注いだ。その結果得られた溶液を飽和NaHCO₃で中和した。EtOAc(20 mL)を添加し、層を分離した。水層をEtOAc(20 mL)で2回抽出し、混合抽出物を塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、2:1ヘキサン、EtOAcで溶出)で精製し、標題生成物を白色固体として得た。

【0157】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.02 (s, 1H)、4.47 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、4.19 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、1.50 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、1.41 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)

【0158】

工程2. 6-アリアルまたは6-アルキル-4-エトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステルの調製

Suzukiアプローチ:

ジオキサン(6 mL)中の6-クロロ-4-エトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(213 mg、0.92 mmol)、アリアルまたはアルキルボロン酸(1.84 mmol)、Pd₂(dba)₃(37 mg、0.04 mmol)、(t-Bu)₃P(8 mg、0.04 mmol)およびCs₂CO₃(600 mg、1.84 mmol)の混合物を脱気した。混合物を100 で6時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、水(10 mL)およびEtOAc(15 mL)を添加した。層を分離し、水層をEtOAc(15 mL)で抽出した。混合抽出物を塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣の分取TLC精製により標題生成物を得た。

【0159】

Stilleアプローチ:

トルエン(10 mL)中の6-クロロ-4-エトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(200 mg、0.9 mmol)、アルキルまたはアリールトリブチルスズ(1.35 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.04 mmol、45 mg)の混合物を脱気した。混合物を100 で一晩加熱した。飽和KF水溶液(8 mL)を添加し、混合物を15分間攪拌した。層を分離し、水層をEtOAc(10 mL)で抽出した。混合抽出物を塩水(15 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣の分取TLC精製により標題化合物を得た。

【0160】

工程3. (6-アリアルまたは6-アルキル-4-エトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノールの調製

水素化リチウムアルミニウム(THF中1N溶液、1 mL)を0 に冷却したTHF(10 mL)中の6-アリアルまたは6-アルキル-4-エトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(0.9 mmol)の攪拌溶液に添加した。溶液を0 で3時間攪拌し、過剰のNa₂SO₄・10H₂Oを添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。固

10

20

30

40

50

体をEtOAcで洗浄し、ろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させた。その結果得られた(6-アリールまたは6-アルキル-4-エトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノールを次の工程で更に精製せずに用いた。

【0161】

工程4. 6-アリールまたは6-アルキル-3-クロロメチル-4-エトキシ-ピリダジンの調製

過剰のSOCl₂をCH₂Cl₂(4mL)中の(6-アリールまたは6-アルキル-4-エトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノール(0.8mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、トルエン(4mL)を添加し、蒸発させて乾燥させた。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)精製により標題化合物を透明油として得た。

10

【0162】

工程5. 6-アリールまたは6-アルキル-4-エトキシ-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-ピリダジンの調製

過剰のK₂CO₃をDMF(6mL)中の6-アリールまたは6-アルキル-3-クロロメチル-4-エトキシ-ピリダジン(0.3mmol)および2-フルオロ-6-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン(49mg, 0.3mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水(5mL)およびEtOAc(8mL)を添加した。層を分離し、水層をEtOAc(8mL)で抽出した。混合抽出物を塩水(8mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣の分取TLC精製により標題化合物を淡黄色油として得た。

20

【0163】

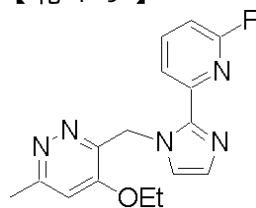
以下の化合物を実質的に上記のようにして調製した。

【0164】

[実施例9A]

4-エトキシ-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-メチル-ピリダジン(化合物9)

【化19】



30

【0165】

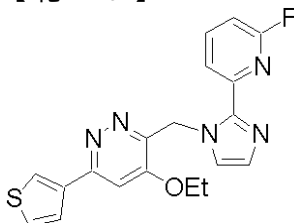
¹H NMR (CDCl₃) 8.07-8.10 (m, 1H)、7.82 (q, 1H, J=7.2 Hz)、7.12 (m, 2H)、6.79-6.83 (m, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.20 (s, 2H)、3.96 (q, 2H, J=7.2 Hz)、2.60 (s, 3H)、1.16 (t, 3H, J=7.2 Hz)

【0166】

[実施例9B]

4-エトキシ-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-(3-チオフェニル)-ピリダジン(化合物10)

【化20】



40

【0167】

50

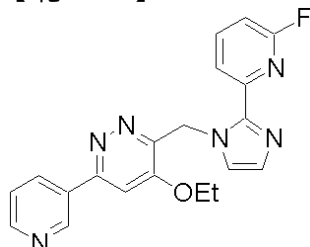
H^1 NMR (CDCl₃) 8.08-8.12 (m, 1H)、7.97 (dd, 1H, J=3 Hz, J'=1.5 Hz)、7.79 (q, 1H, J=7.2 Hz)、7.70 (dd, 1H, J=5.1 Hz, J'=1.5 Hz)、7.38-7.41 (m, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.03 (s, 1H)、6.76-6.80 (m, 1H)、6.20 (s, 2H)、4.09 (q, 2H, J=7.2 Hz)、1.25 (t, 3H, J=7.2 Hz)

【0168】

[実施例9C]

エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (3 - ピリジル) - ピリダジン (化合物 1 1)

【化21】



10

【0169】

H^1 NMR (CDCl₃) 9.14 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J'=1.2 Hz)、8.70 (dd, 1H, J=4.8 Hz, J'=1.8 Hz) 8.39-8.43 (m, 1H)、8.11-8.14 (m, 1H)、7.81 (q, 1H, J=7.2 Hz)、7.41-7.45 (m, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、6.77-6.81 (m, 1H)、6.26 (s, 2H)、4.17 (q, 2H, J=7.2 Hz)、1.32 (t, 3H, J=7.2 Hz)

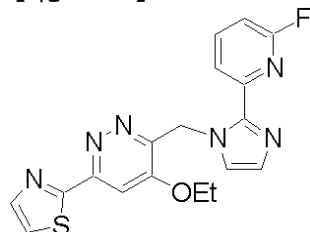
20

【0170】

[実施例9D]

4 - エトキシ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - (2 - チアジル) - ピリダジン (化合物 1 2)

【化22】



30

【0171】

H^1 NMR (CDCl₃) 8.08 (dd, 1H, J=7.5 Hz, J'=2.1 Hz)、7.98 (s, 1H)、7.91 (d, 1H, J=3.3 Hz)、7.77 (q, 1H, J=7.2 Hz)、7.46 (d, 1H, J=3.3 Hz)、7.17 (s, 1H)、7.15 (s, 1H)、6.75 (dd, J=8.1 Hz, J'=2.7 Hz)、6.17 (s, 2H)、4.18 (q, 2H, J=7.2 Hz)、1.31 (t, 3H, J=7.2 Hz)

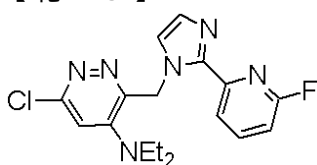
[実施例10]

【0172】

{ 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - ジエチル - アミン (化合物 1 3)

40

【化23】



【0173】

工程 1 . 6 - クロロ - 4 - ジエチルアミノ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

50

の調製

ジエチルアミン (86 mg、1.3 当量、1.2 mmol) を室温で酢酸エチル (10 mL) 中の 4, 6 - ジクロロピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (0.2 g、0.91 mmol) の溶液に添加した。一晩攪拌後、反応を水 (6 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 x 15 mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ、溶媒を除去し、230 mg の 6 - クロロ - 4 - ジエチルアミノ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステルを黄色がかった油として得た。

【0174】

工程 2 . (6 - クロロ - 3 - クロロメチル - ピリダジン - 4 - イル) - ジエチル - アミンの調製

DIBAL (THF 中 1 M、2.5 mL、25 mmol) を N₂ 下で THF (10 mL) 中の 6 - クロロ - 4 - ジエチルアミノ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (210 mg、0.81 mmol) の溶液に滴下した。混合物を室温 2 時間攪拌した。反応を HCl (10%、1 mL) で、次いで NaOH (1.5 M、2 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を DCM (5 mL) に溶解し、溶液に塩化チオニル (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去して乾燥させ、190 mg の粗 (6 - クロロ - 3 - クロロメチル - ピリダジン - 4 - イル) - ジエチル - アミンを黄色がかった固体として得た。この固体を次の工程にさらに精製せずに用いた。

【0175】

工程 3 . { 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - ジエチル - アミンの調製

DMF (5 mL) 中の (6 - クロロ - 3 - クロロメチル - ピリダジン - 4 - イル) - ジエチル - アミン (粗、180 mg、0.77 mmol)、2 - フルオロ - 6 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン (78 mg、0.48 mmol) および K₂CO₃ (330 mg、2.4 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応を塩水 (4 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ、溶媒を除去した。PTLC 分離 (DCM 中 10% MeOH) により 39 mg の { 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - ジエチル - アミンを固体として得た。

【0176】

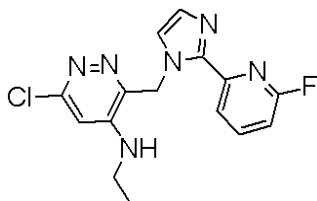
¹H NMR (CDCl₃) 8.12 dd、(1H)、7.90 (dd、1H)、7.19 (s、1H)、7.07 (s、1H)、6.79 (s、1H)、6.77 (dd、1H)、6.04 (s、2H)、3.28 (q、4H)、1.17 (t、6H)

[実施例 11]

【0177】

{ 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - エチル - アミン (化合物 14)

【化 24】



【0178】

この化合物を実施例 10 に実質的に記載されているようにして、明らかに修飾して調製した。LC - MS (M + 1) 333 . 1 (保持時間 : 0 . 99 分)

[実施例 12]

【0179】

{ 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 -

10

20

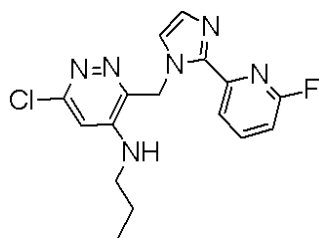
30

40

50

イルメチル] - ピリダジン - 4 - イル } - プロピル - アミン (化合物 15)

【化 25】



【0180】

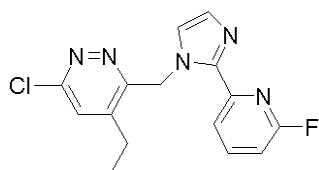
この化合物を実施例 10 に実質的に記載されているようにして、明らかに修飾して調製した。LC - MS (M + 1) 347.1 (保持時間: 1.03 分)

[実施例 13]

【0181】

6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン (化合物 16)

【化 26】



【0182】

工程 1. 2 - アセチル - 2 - プロピル - コハク酸ジエチルエステルの調製

DMSO (250 mL) 中の 2 - アセチル - コハク酸ジエチルエステル (30 g、139 mmol) の溶液に 1 時間にわたって 10 部にわけて NaH (5.8 g、鉍油中 60%、145 mmol) を添加した。その結果得られた溶液を室温でさらに 1.5 時間攪拌した。PrI (17.1 mL、174 mmol) を 45 分かけてゆっくり添加し、その結果得られた溶液を室温で一晩攪拌した。水 (500 mL) を添加し、溶液を NaCl で飽和させ EtOAc (3 x 250 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。その結果、2 - アセチル - 2 - プロピル - コハク酸ジエチルエステルが黄色油として得られ、これを次の工程に更に精製せずに用いた。

【0183】

工程 2. 3 - アセチル - ヘキサン酸の調製

35 g の油性、2 - アセチル - 2 - プロピル - コハク酸ジエチルエステルに、濃 HCl (200 mL) を添加した。混合物を一晩還流し (油浴 105)、それに塩水 (100 mL) を添加した。混合物を EtOAc (4 x 150 mL) で抽出し、混合抽出物を 2 N NaOH 水溶液 (4 x 100 mL) で抽出した。NaOH 溶液を 0 に冷却し、濃 HCl で酸性にした。混合物を EtOAc (4 x 200 mL) で抽出し、混合抽出物を塩水 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させ、3 - アセチル - ヘキサン酸を黄色油として得た。

【0184】

工程 3. 6 - メチル - 5 - プロピル - 4, 5 - ジヒドロピリダジン - 3 - オンの調製

NH₂NH₂ · H₂O (6.94 mL、143 mmol) を EtOH (150 mL) 中の 3 - アセチル - ヘキサン酸 (18.8 g、119 mmol) の溶液に添加し、混合物を 4 時間還流した (油浴 85)。溶媒を減圧下で除去し、水 (100 mL) および EtOAc (100 mL) を残渣に添加した。層を分離し、水層を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。6 - メチル - 5 - プロピル - 4, 5 - ジヒドロピリダジン - 3 - オンを淡黄

10

20

30

40

50

色油として得、次の工程に用いた。

【0185】

工程4.6-メチル-5-プロピル-ピリダジン-3-オンの調製

85 に加熱したHOAc (200 mL)中の6-メチル-5-プロピル-4,5-ジヒドロピリダジン-3-オン (16.7 g、108 mmol)の溶液にBr₂ (5.5 mL、108 mmol)を滴下した。滴下後、混合物を85 で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc (250 mL)に溶解し、NaHCO₃ (200 mL)、Na₂SO₄ 飽和溶液 (50 mL)および塩水 (200 mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。その結果、6-メチル-5-プロピル-ピリダジン-3-オンが黄色固体として得られ、これを次の工程にさらに精製せずに用いた。

10

【0186】

工程5.6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジンの調製

6-メチル-5-プロピル-4,5-ジピリダジン-3-オン (15.3 g、100 mmol)とPOCl₃ (125 mL)の混合物を85 で4時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc (200 mL)に溶解した。溶液を氷浴で冷却し、飽和NaHCO₃水溶液を水層が塩基性になるまで注意深く添加した。層を分離し、水層をEtOAc (150 mL)で抽出した。混合有機抽出物を塩水 (150 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣のフラッシュカラム分離 (シリカゲル、4:1ヘキサン:EtOAcで溶出)により6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジンを淡黄色油として得た。

20

【0187】

工程6.6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジン2-オキシドの調製

CH₂Cl₂ (200 mL)中の6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジン (8.03 g、47.06 mmol)の溶液にmCPBA (11.6 g、77%、51.77 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。飽和K₂CO₃水溶液 (50 mL)を添加し、層を分離した。有機層を塩水 (100 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジン2-オキシドを淡黄色油として得た。

【0188】

工程7.6-クロロ-3-クロロエチル-4-プロピル-ピリダジンの調製

6-クロロ-3-メチル-4-プロピル-ピリダジン2-オキシド (9.3 g、50 mmol)とPOCl₃ (80 mL)の混合物を85 で4時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をEtOAc (200 mL)に溶解した。溶液を氷浴で冷却し、飽和NaHCO₃水溶液を水層が塩基性になるまで注意深く添加した。層を分離し、水層をEtOAc (150 mL)で抽出した。混合有機抽出物を塩水 (200 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣のフラッシュカラム分離 (シリカゲル、5:1ヘキサン:EtOAcで溶出)により標題化合物を淡黄色油として得た。

30

【0189】

工程8.6-クロロ-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-プロピル-ピリダジン

DMF (30 mL)を6-クロロ-3-クロロエチル-4-プロピル-ピリダジン (5.01 g、24.43 mmol)、2-フルオロ-6-(イミダゾール-2-イル)-ピリジン (3.99 g、24.43 mmol)および無水K₂CO₃ (10.2 g、73.3 mmol)の混合物に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (30 mL)とEtOAc (30 mL)を残渣に添加し、層を分離した。水層をEtOAc (3x30 mL)で抽出し、混合抽出物を塩水 (30 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させ、明褐色固体を得た。固体を1:1ヘキサン、エーテル (25 mL)で2回洗浄し、標題化合物を淡黄色固体として得た。

40

【0190】

¹H NMR (CDCl₃) 8.12-8.15 (m, 1H)、7.84 (q, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.17 (d, 1H)、7.1

50

0 (d, 1H)、6.81-6.84 (m, 1H)、6.22 (s, 2H)、2.68 (t, 2H)、1.54-1.62 (m, 2H)、0.91 (t, 3H)

【0191】

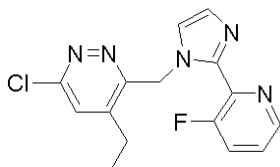
実施例14-19に記載の化合物は実施例13に実質的に記載されているようにして、明らかな修飾を施して調製した。

[実施例14]

【0192】

6-クロロ-3-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-プロピル-ピリダジン(化合物17)

【化27】



10

【0193】

LC-MS (M+1) 332.1

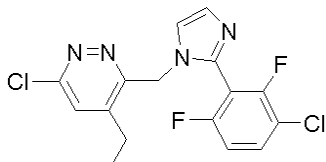
[実施例15]

【0194】

6-クロロ-3-[2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-エチル-ピリダジン(化合物18)

20

【化28】



LC-MS (M+1) 369.1 (保持時間: 1.03分)

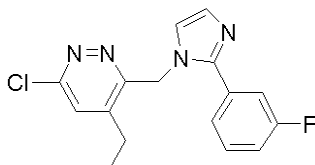
[実施例16]

【0195】

6-クロロ-4-エチル-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-ピリダジン(化合物19)

30

【化29】



LC-MS (M+1) 317.2 (保持時間: 0.96分)

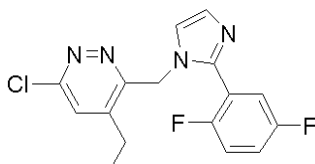
[実施例17]

【0196】

6-クロロ-3-[2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-エチル-ピリダジン(化合物20)

40

【化30】



LC-MS (M+1) 335.1 (保持時間: 0.98分)

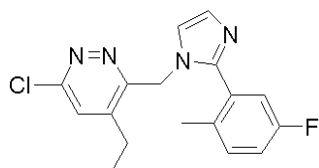
50

[実施例 18]

【 0197 】

6 - クロロ - 4 - エチル - 3 - [2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (化合物 21)

【 化 31 】



10

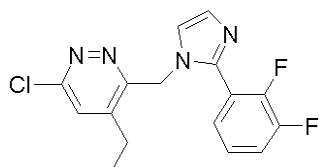
LC - MS (M + 1) 331 . 1 (保持時間 : 1 分)

[実施例 19]

【 0198 】

6 - クロロ - 3 - [2 - (2,3 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - ピリダジン (化合物 22)

【 化 32 】



20

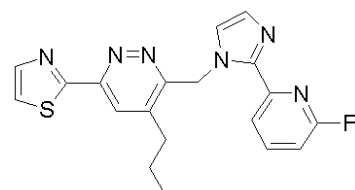
LC - MS (M + 1) 335 . 0 (保持時間 : 0 . 98 分)

[実施例 20]

【 0199 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 23)

【 化 33 】



30

【 0200 】

トルエン (10 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン (268 mg、0 . 81 mmol)、2 - トリブチルスタンナニル - チアゾール (453 mg、1 . 21 mmol)、および Pd (PPh₃)₄ (0 . 08 mmol、93 mg) の混合物を脱気した。混合物を 100 で一晩加熱した。飽和 KF 水溶液 (8 mL) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (10 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣の分取 TLC (DCM 中 5 % メタノール) 精製により標題生成物を得た。

40

【 0201 】

¹H NMR (CDCl₃) 8.14-8.18 (m、2H)、7.97 (d、1H)、7.83 (q、1H)、7.50 (d、1H)、7.20 (d、1H)、7.18 (d、1H)、6.80 (dd、1H)、6.28 (s、2H)、2.80 (t、2H)、1.62-1.73 (m、2H)、0.97 (t、3H)

【 0202 】

実施例 21 - 32 は実施例 19 および 20 に実質的に記載のように、明らかに修飾を施して調製した。

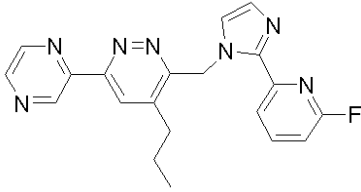
[実施例 21]

50

【 0 2 0 3 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] -
4 - プロピル - 6 - ピラジン - 2 - イル - ピリダジン (化合物 2 4)

【 化 3 4 】



10

【 0 2 0 4 】

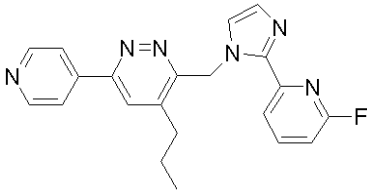
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.86 (d, 1H)、8.63-8.67 (m, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.15-8.18 (m, 1H)、
7.84 (q, 1H)、7.27-7.29 (m, 1H)、7.22 (d, 1H)、7.20 (d, 1H)、6.79-6.82 (m, 1H)、
6.32 (s, 2H)、2.82 (t, 2H)、1.66-1.74 (m, 2H)、0.98 (t, 3H)

[実施例 2 2]

【 0 2 0 5 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] -
4 - プロピル - 6 - ピリジン - 4 - イル - ピリダジン (化合物 2 5)

【 化 3 5 】



20

LC - MS (M + 1) 3 7 5 . 2 (保持時間 : 0 . 9 8 分)

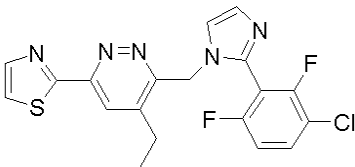
[実施例 2 3]

【 0 2 0 6 】

3 - [2 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] -
4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 2 6)

30

【 化 3 6 】



LC - MS (M + 1) 4 1 8 . 1 (保持時間 : 1 . 0 8 分)

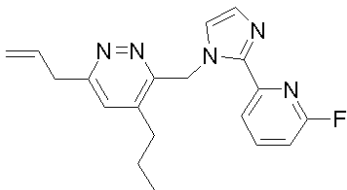
[実施例 2 4]

【 0 2 0 7 】

6 - アリル - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] -
4 - プロピル - ピリダジン (化合物 2 7)

40

【 化 3 7 】



【 0 2 0 8 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.15 (dd, 1H)、7.83 (dd, 1H)、7.12 (dd, 1H)、7.08 (dd, 1H)、6.82

50

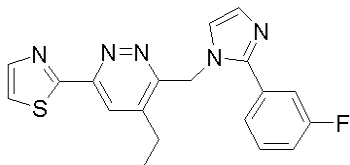
(dd, 1H)、6.25 (s, 2H)、5.96-6.12 (m, 1H)、5.10 (dd, 1H)、5.17 (d, 1H)、3.71 (d, 2H)、2.60 (t, 2H)、1.44-1.58 (m, 2H)、0.85 (t, 3H)

[実施例 2 5]

【 0 2 0 9 】

4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 2 8)

【 化 3 8 】



10

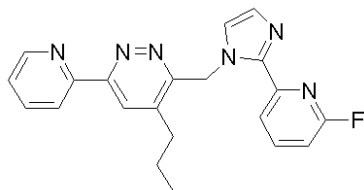
LC - MS (M + 1) 3 6 6 . 1 (保持時間 : 1 . 0 6 分)

[実施例 2 6]

【 0 2 1 0 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリジン - 2 - イル - ピリダジン (化合物 2 9)

【 化 3 9 】



20

【 0 2 1 1 】

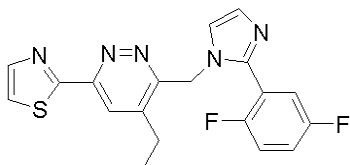
¹H NMR (CDCl₃) 8.63-8.69 (m, 2H)、8.37 (s, 1H)、8.13-8.17 (m, 1H)、7.81-7.86 (m, 2H)、7.34-7.38 (q, 1H)、7.18 (d, 2H)、6.78-6.82 (m, 1H)、6.31 (s, 2H)、2.76 (t, 2H)、1.62-1.70 (m, 2H)、0.93 (t, 3H)

[実施例 2 7]

【 0 2 1 2 】

3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 3 0)

【 化 4 0 】



30

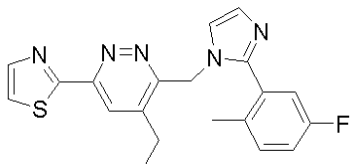
LC - MS (M + 1) 3 8 4 . 1 (保持時間 : 1 . 0 2 分)

[実施例 2 8]

【 0 2 1 3 】

4 - エチル - 3 - [2 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 3 1)

【 化 4 1 】



40

LC - MS (M + 1) 3 8 0 . 1 (保持時間 : 1 . 0 4 分)

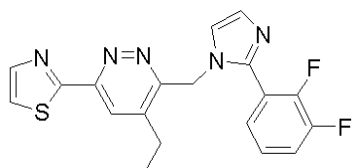
50

[実施例 29]

【 0214 】

3 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - エチル - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 32)

【 化 42 】



10

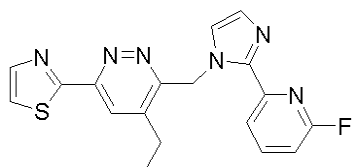
LC - MS (M + 1) 384 . 1 (保持時間 : 1 . 02 分)

[実施例 30]

【 0215 】

4 - エチル - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 33)

【 化 43 】



20

【 0216 】

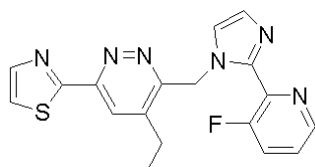
¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (s, 1H)、8.14-8.16 (m, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.81 (q, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.18 (d, 1H)、6.77-6.81 (m, 1H)、6.25 (s, 2H)、2.88 (q, 2H)、1.32 (t, 3H)

[実施例 31]

【 0217 】

4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - チアゾール - 2 - イル - ピリダジン (化合物 34)

【 化 44 】



30

【 0218 】

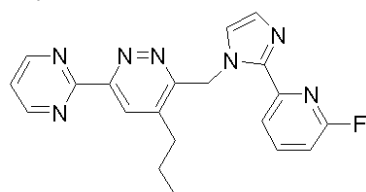
¹H NMR (CDCl₃) 8.39 (d, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.52-7.60 (m, 2H)、7.26-7.34 (m, 2H)、7.11 (s, 1H)、6.10 (s, 2H)、2.64 (q, 2H)、1.18 (t, 3H)

[実施例 32]

【 0219 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (化合物 35)

【 化 45 】



40

【 0220 】

50

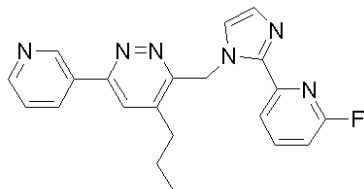
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.93 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.11-8.14 (dd, 1H)、7.83 (q, 1H)、7.36 (t, 1H)、7.13-7.14 (m, 2H)、6.80-6.83 (dd, 1H)、6.38 (s, 2H)、2.74 (t, 2H)、1.59-1.65 (m, 2H)、0.90 (t, 3H)

[実施例 3 3]

【 0 2 2 1 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリジン - 3 - イル - ピリダジン (化合物 3 6)

【 化 4 6 】



10

【 0 2 2 2 】

ジオキサン (6 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン (268 mg、0.81 mmol)、3 - ピリジルボロン酸 (1.84 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg、0.04 mmol)、 $(t\text{-Bu})_3\text{P}$ (8 mg、0.04 mmol) および Cs_2CO_3 (600 mg、1.84 mmol) の混合物を脱気した。混合物を 100 で 6 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、水 (10 mL) と EtOAc (15 mL) を添加した。層を分離し、水層を EtOAc (15 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣の分取 TLC 精製により標題生成物を得た。

20

【 0 2 2 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.21 (d, 1H)、8.72 (d, 1H)、8.46 (d, 1H)、8.17 (m, 1H)、7.84 (q, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.42-7.48 (m, 1H)、7.19 (d, 2H)、6.80-6.85 (m, 1H)、6.33 (s, 2H)、2.79 (t, 2H)、1.62-1.70 (m, 2H)、0.96 (t, 3H)

【 0 2 2 4 】

実施例 3 4 - 3 7 は実施例 3 3 に実質的に記載されているように、それに明らかな修飾を施して調製した。

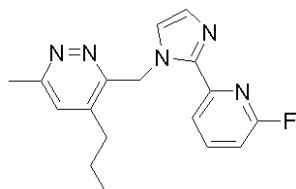
30

[実施例 3 4]

【 0 2 2 5 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - メチル - 4 - プロピル - ピリダジン (化合物 3 7)

【 化 4 7 】



40

【 0 2 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.13-8.16 (m, 1H)、7.85 (q, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.12 (s, 1H)、7.09 (d, 1H)、6.83-6.86 (m, 1H)、6.26 (s, 2H)、2.66 (s, 3H)、2.60 (t, 2H)、1.48-1.55 (m, 2H)、0.86 (t, 3H)

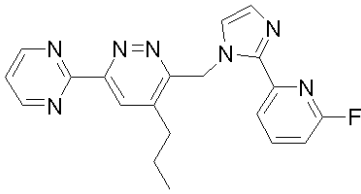
[実施例 3 5]

【 0 2 2 7 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - 6 - ピリミジン - 2 - イル - ピリダジン (化合物 3 8)

50

【化48】



【0228】

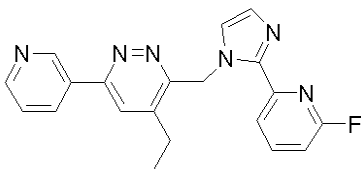
¹H NMR (CDCl₃) 9.40 (s, 2H)、9.31 (s, 1H)、8.15-8.19 (dd, 1H)、7.83 (q, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.21 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、6.79-6.83 (dd, 1H)、6.31 (s, 2H)、2.83 (t, 2H)、1.64-1.72 (m, 2H)、0.99 (t, 3H) 10

[実施例36]

【0229】

4-エチル-3-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-ピリジン-3-イル-ピリダジン(化合物39)

【化49】



20

【0230】

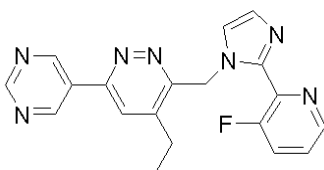
¹H NMR (CDCl₃) 9.22 (s, 1H)、8.72 (d, 1H)、8.42 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.36-7.50 (m, 4H)、7.10-7.20 (m, 2H)、6.90 (s, 1H)、5.60 (s, 2H)、2.32 (q, 2H)、1.01 (t, 3H)

[実施例37]

【0231】

3-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-プロピル-6-ピリミジン-5-イル-ピリダジン(化合物40)

【化50】



30

LC-MS (M+1) 376.2 (保持時間: 0.96分)

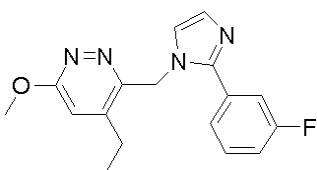
[実施例38]

【0232】

4-エチル-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-メトキシ-ピリダジン(化合物41)

40

【化51】



【0233】

メタノール(5mL)中の6-クロロ-4-エチル-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-ピリダジン(73.3mg、0.23mmol)およびナトリウムメトキシド(40mg、0.74mmol)の溶液をN₂下で5時 50

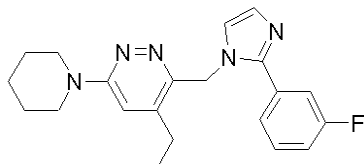
間加熱した。冷却後、水(10 mL)を添加し、次いで酢酸エチル(3 × 30 mL)で抽出した。溶媒を減圧下で除去し、P T L C分離により標題化合物を得た。L C - M S (M + 1) 3 1 3 . 1 (保持時間 : 0 . 9 9 分)

[実施例 3 9]

【 0 2 3 4 】

4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 6 - ピペリジン - 1 - イル - ピリダジン (化合物 4 2)

【 化 5 2 】



10

【 0 2 3 5 】

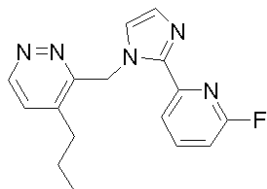
6 - クロロ - 4 - エチル - 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - ピリダジン (5 5 . 3 m g 、 0 . 1 7 m m o l) とピペリジン (5 m L) の混合物を 1 1 0 で 5 時間加熱した。過剰のピペリジンを除去し、残渣を P T L C で精製し、標題化合物を得た。L C - M S (M + 1) 3 6 6 . 2 (保持時間 : 0 . 9 1 分)

[実施例 4 0]

【 0 2 3 6 】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン (化合物 4 3)

【 化 5 3 】



20

【 0 2 3 7 】

エタノール中の 6 - クロロ - 3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - プロピル - ピリダジン (5 5 . 3 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 K₂ C O₃ (3 0 m g) および P d - C (1 0 % 、 6 m g) の混合物を H₂ (H₂ バルーン) 下で一晩室温で攪拌した。ろ過後、溶媒を除去し、残渣を P T L C で精製して標題化合物を得た。

【 0 2 3 8 】

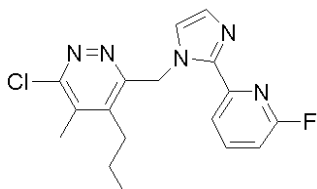
¹H NMR (C D C l₃) 9.01 (d , 1 H) 、 8.18 (d d , 1 H) 、 7.26 (d , 1 H) 、 7.15 (s , 1 H) 、 7.10 (s , 1 H) 、 6.82 (d d , 1 H) 、 6.28 (s , 2 H) 、 2.62 (t , 2 H) 、 1.47 - 1.60 (m , 2 H) 、 0.83 (t , 3 H) .

[実施例 4 1]

【 0 2 3 9 】

3 - クロロ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メチル - 5 - プロピル - ピリダジン (化合物 4 4)

【 化 5 4 】



30

40

50

【0240】

工程1.2 - アセチル - 3 - メチル - 2 - プロピル - コハク酸ジメチルエステルの調製

0 に冷却したDME (200 mL)中のNaH (7.58 g、95%乾燥、300 mmol)の懸濁液にDME (50 mL)中のアセト酢酸メチル (34.84 g、300 mmol)の溶液を滴下した。溶液を室温で45分間攪拌し、Bu₄NI (11.8 g、30 mmol)を一部ずつ添加し、次いでゆっくりとPrI (56.1 g、32.2 mL、330 mmol)を添加した。混合物を室温で15分間、次いで75 で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、エーテル (400 mL)を残渣に添加し、懸濁液を20分間激しく攪拌した。固体をろ過し、エーテル (3 x 100 mL)で洗浄し、ろ液を減圧下で蒸発させた。残渣の減圧蒸留 (38 - 45 / 1 mmHg)により3 - プロピルアセト酢酸メチルを無色液体として得た。

10

【0241】

3 - プロピルアセト酢酸メチル (7.43 g、47 mmol)を0 に冷却したTHFおよびDMF (3 : 1、200 mL)中のNaH (2.37 g、95%乾燥、94 mmol)の懸濁液に滴下した。混合物を0 で20分間攪拌し、2 - ブロモ - プロピオン酸メチル (10.5 mL、94 mmol)をゆっくりと添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、3時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (200 mL)を残渣に添加した。混合物をEtOAc (3 x 200 mL)で抽出し、混合抽出物を塩水 (250 mL)で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣の減圧蒸留により、2 - アセチル - 3 - メチル - 2 - プロピル - コハク酸ジメチルエステルを透明液体として得た (65 - 70 / 1 mmHg)。

20

【0242】

工程2.3 - アセチル - 2 - メチル - ヘキサン酸の調製

KOH (6.9 g、123 mmol)を、MeOH (25 mL)および水 (25 mL)中の2 - アセチル - 3 - メチル - 2 - プロピル - コハク酸ジメチルエステル (5.0 g、20.5 mmol)の溶液に添加した。混合物を一晩還流し、過剰のMeOHを蒸発させた。残渣を濃HClでpH = 2まで酸性にし、一晩還流した (油浴105)。混合物をEtOAc (4 x 75 mL)で抽出し、混合抽出物を2N NaOH水溶液 (4 x 50 mL)で抽出した。NaOH溶液を0 に冷却し、濃HClで酸性にした。混合物をEtOAc (4 x 75 mL)で抽出し、混合抽出物を塩水 (100 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させ、3 - アセチル - 2 - メチル - ヘキサン酸を黄色油として得た。

30

【0243】

3 - アセチル - 2 - メチル - ヘキサン酸を実施例13 (工程3 - 8)に実質的に記載されているようにして3 - クロロ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メチル - 5 - プロピル - ピリダジンに変換した。

【0244】

¹H NMR (CDCl₃) 8.12-8.15 (dd, 1H)、7.84 (q, 1H)、7.11 (d, 1H)、7.02 (d, 1H)、6.81-6.84 (dd, 1H)、6.26 (s, 2H)、2.65-2.71 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.31-1.39 (m, 2H)、0.84 (t, 3H)

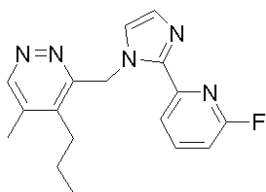
40

[実施例42]

【0245】

3 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 5 - メチル - 4 - プロピル - ピリダジン (化合物45)

【化 5 5】



この化合物を 3 - クロロ - 6 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾール - 1 - イルメチル] - 4 - メチル - 5 - プロピル - ピリダジンから実質的に実施例 4 0 に記載のようにして合成した。

10

【 0 2 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.84 (s, 1H)、8.13-8.16 (dd, 1H)、7.84 (q, 1H)、7.11 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、6.82-6.85 (dd, 1H)、6.31 (s, 2H)、2.60-2.66 (m, 2H)、2.30 (s, 3H)、1.29-1.37 (m, 2H)、0.83 (t, 3H)

[実施例 4 3]

【 0 2 4 7】

さらなるピリダジン

以下の表 I に示す化合物をスキーム 1-4 に示し、さらに実施例 1 - 4 2 において説明する方法によって合成した。場合によっては、さらなる官能基変換を行った。一般に、かかる変換(例えば、分子内の二重結合または三重結合の水素化)は有機合成の当業者に明らかであろう。さらに、有機合成の当業者であれば出発物質および反応条件がは、所望の生成物を得るために改変されうること認識するであろう。

20

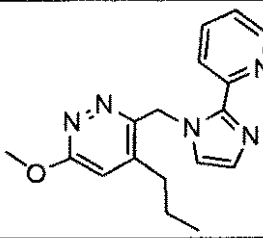
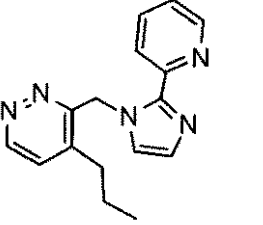
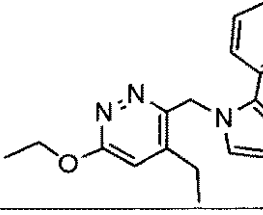
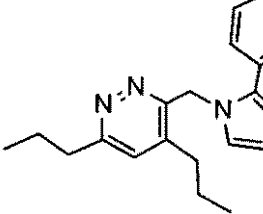
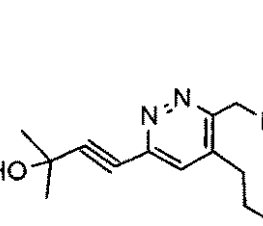
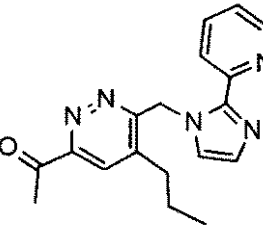
【 0 2 4 8】

表 I に示すすべての化合物および実施例 1 - 4 2 に記載の化合物は、実施例 4 4 に示す標準的 GABA_A 受容体結合アッセイにおいて K_i が $1\mu\text{M}$ 未満であった。LC / MS 保持時間(分)を「LC / MS (分)」の列に示す。表 I の LC / MS データは上記の装置と方法を用いて得られる。あるいは、特記する場合、 $^1\text{H NMR}$ データを示す。

【 0 2 4 9】

【表 1 - 1】

表I

化合物	名称	LC/MS (分)	LC/MS (M+1)
46. 	3-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-6-メキシ-4-プロピルピリダジン	NMR: 8.16 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 1.47-1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).	
47. 	4-プロピル-3-[[2-ピリジン-2-イル-イミダゾール-1-イル]メチル]ピリダジン	NMR: 9.02 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).	
48. 	6-エトキシ-4-エチル-3-[[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イル]メチル]ピリダジン	0.98	327.2
49. 	3-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-4,6-ジプロピルピリダジン	1.06	340.1
50. 	4-(6-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-5-プロピルピリジン-3-イル)-2-メチルブチ-3-イン-オール	NMR: 8.12-8.16 (m, 1H), 7.84 (q, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.63 (t, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.50-1.57 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).	
51. 	1-(6-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-5-プロピルピリジン-3-イル)エタンオン	1.04	340.1

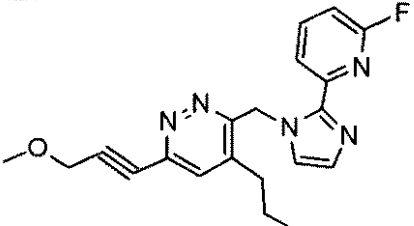
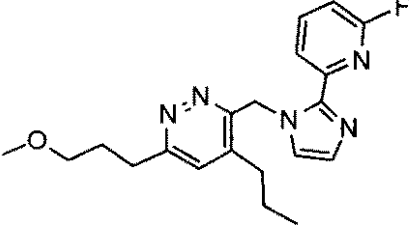
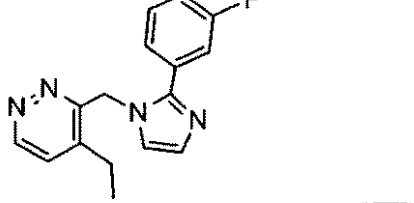
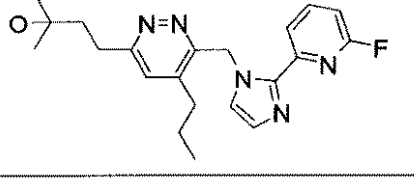
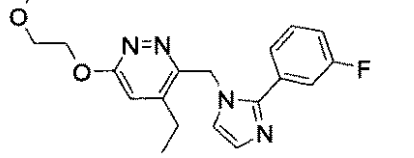
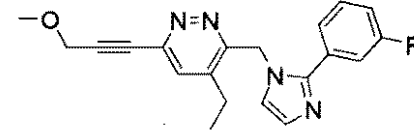
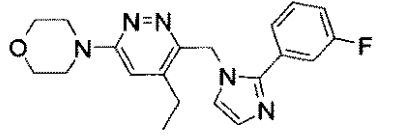
10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物	名称	LC/MS (分)	LC/MS (M+1)
52. 	3-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-6-(3-メトキシプロパ-1-ニル)-4-プロピルピリダジン	1.05	366.2
53. 	3-[[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]メチル]-6-(3-メトキシプロピル)-4-プロピルピリダジン	1.06	370.2
54. 	4-エチル-3-[[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イル]メチル]ピリダジン	0.83	283.2
55. 	4-[6-[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-5-プロピルピリダジン-3-イル]-2-メチルブタン-2-オール	1.06	384.3
56. 	4-エチル-3-[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-(2-メトキシエトキシ)ピリダジン	1.03	357.2
57. 	4-エチル-3-[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-(3-メトキシプロパ-1-ニル)ピリダジン	1.03	351.2
58. 	4-[5-エチル-6-[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]ピリダジン-3-イル]モルホリン	0.91	368.2

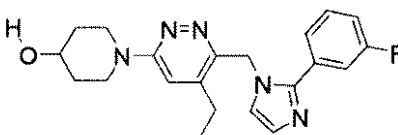
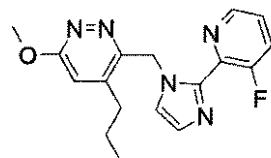
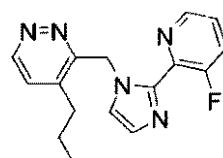
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物	名称	LC/MS (分)	LC/MS (M+1)
59. 	1-(5-エチル-6-[2-(3-フルオロフェニル)-イミダゾール-1-イルメチル]-ピリダジン-3-イル)-ピペリジン-4-オール	0.49	382.2
60. 	3-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-6-メキシ-4-プロピルピリダジン	1.03	328.2
61. 	3-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)-イミダゾール-1-イルメチル]-4-プロピルピリダジン	0.84	298.2

10

20

30

40

50

[実施例 4 4]

【 0 2 5 0 】

リガンド結合アッセイ

GABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位についての本発明の化合物の高アフィニティーを実質的にThomas and Tallman (J. Bio. Chem. (1981) 156:9838-9842、and J. Neurosci. (1983) 3:433-440)に記載の結合アッセイを用いて確認した。

【 0 2 5 1 】

ラットの皮質組織を解剖し、25容量(w/v)の緩衝液A(0.05 M Tris HCl 緩衝液、pH 7.4、4)中でホモゲナイズした。組織ホモジネートを20,000 x gで20分間冷却遠心した(4)。上清をデカントし、ペレットを同容量の緩衝液中で再びホモゲナイズし、再び20,000 x gで遠心分離した。この遠心分離工程の上清をデカントしペレットを - 20 で一晩保存した。ペレットを解凍し、25容量の緩衝液A(オリジナルwt/vol)に再懸濁し、20,000 x gで遠心分離し、上清をデカントした。この洗浄工程をもう一度繰り返した。ペレットを最終的に50容量の緩衝液Aに再懸濁した。

【 0 2 5 2 】

インキュベーションには、100 μlの組織ホモジネート、100 μlの放射性リガンド、(0.5 nM ³H-Ro15-1788 [³H-フルマゼニル]、比放射能80 Ci/mmol)および被験化合物またはコントロール(以下を参照)を含め、緩衝液Aにより総容量500 μlとした。インキュベーションは30分間4で行い、次いでワットマン(Whatman) GFBフィルターで迅速にろ過して遊離リガンドと結合リガンドを分離した。フィルターを2回新鮮な緩衝液Aで洗浄し、液体シンチレーションカウンターでカウントした。非特異的結合(コントロール)は³H Ro15-1788を10 μM ジアゼパム(Research Biochemicals International、Natick、MA)で置換することにより測定した。データは三連で収集し、平均を取り、総特異的結合のパーセント阻害(総特異的結合 = 全結合 - 非特異的結合)を各化合物について計算した。

【 0 2 5 3 】

化合物濃度10⁻¹²M ~ 10⁻⁵Mの範囲にわたるそれぞれの曲線に付き11ポイントを有する競合結合曲線を、パーセント阻害の測定の上記方法により得た。K_i値はCheng-Prusoff式にしたがって計算した。上記化合物のそれぞれをこのようにして試験したところ、それぞれK_iが1 μM未満であることが判明した。本発明の好ましい化合物はK_i値が100 nM未満、本発明のより好ましい化合物はK_i値が10 nM未満である。

[実施例 4 5]

【 0 2 5 4 】

電気生理

以下のアッセイを用いて、本発明の化合物がGABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位においてアゴニスト、アンタゴニスト、またはインバースアゴニストとして作用するかを調べた。

【0255】

アッセイは、White and Gurley (NeuroReport 6:1313-1316, 1995)およびWhite, Gurley, Hartnett, Stirling, and Gregory (Receptors and Channels 3:1-5, 1995)の実質的記載を修飾して行った。電気生理学的記録は膜保持電位 -70 mVにて2電極電圧クランプ技術を用いて行った。アフリカツメガエル卵母細胞を酵素的に単離し、非ポリアデニル化cRNA (、 および サブユニットについて4:1:4の比にて混合)をそれぞれ注入した。White et al.に記載の9つの 、 および サブユニットの組み合わせの中で、好ましい組み合わせは、₁₂₂、₂₃₂、₃₃₂、₅₃₂であった。各組み合わせにおける好ましくはすべてのサブユニットcRNAはヒトクローンまたはすべてはラットクローンである。これらクローニングされたサブユニットのそれぞれの配列はGENBANKから入手できる。例えば、ヒト₁、GENBANK登録番号X14766、ヒト₂、GENBANK登録番号A28100; ヒト₃、GENBANK登録番号A28102; ヒト₅、GENBANK登録番号A28104; ヒト₂、GENBANK登録番号M82919; ヒト₃、GENBANK登録番号Z20136; ヒト₂、GENBANK登録番号X15376; ラット₁、GENBANK登録番号L08490、ラット₂、GENBANK登録番号L08491; ラット₃、GENBANK登録番号L08492; ラット₅、GENBANK登録番号L08494; ラット₂、GENBANK登録番号X15467; ラット₃、GENBANK登録番号X15468; およびラット₂、GENBANK登録番号L08497。各サブユニットの組み合わせについて、各構成サブユニットの十分なメッセンジャーを注入して、1 μMのGABAが適用された場合、電流振幅>10 nAとなるようにした。

【0256】

化合物を最大誘導可能GABA電流の<10% (例えば、1 μM - 9 μM)を誘導するGABA濃度について評価した。各卵母細胞は様々な濃度の試験すべき化合物(被験化合物)に曝し、濃度/効果相関関係を評価した。被験化合物の効力は電流振幅におけるパーセント変化として計算した: $100 * ((I_c/I) - 1)$ 、ここでI_cは被験化合物の存在下で観察されたGABA誘導性電流振幅、Iは被験化合物の非存在下で観察されたGABA誘導性電流振幅である。

【0257】

被験化合物のベンゾジアゼピン部位についての特異性は以下のように濃度/効果曲線を完成させることによって測定した。先に適用した被験化合物を完全に除去するために卵母細胞を洗浄した後、卵母細胞をGABA + 1 μM R015-1788に曝し、次いでGABA + 1 μM R015-1788 + 被験化合物に曝した。化合物の添加によるパーセント変化を上記のように計算した。R015-1788の存在下で観察されたパーセント変化を1 μMのR015-1788の非存在下で観察された電流振幅におけるパーセント変化から差し引いた。かかる正味の値を用いて標準的方法により平均効果およびEC₅₀値を計算した。平均効果およびEC₅₀値を評価するために、濃度/効果データを細胞について平均し、ロジスティック式に適合させた。

[実施例46]

【0258】

MDCK毒性アッセイ

本実施例はMadin Darby イヌ腎臓(MDCK)細胞毒性アッセイを用いた化合物毒性の評価を示す。

【0259】

1 μLの被験化合物を透明底96-ウェルプレート(PACKARD, Meriden, CT)の各ウェルに添加し、アッセイにおける化合物の終濃度を10 マイクロモル、100 マイクロモルまたは200 マイクロモルとした。被験化合物を含まない溶媒をコントロールウェルに添加した。

【0260】

MDCK細胞、ATCC番号CCL-34 (American Type Culture Collection, Manassas, VA)をATCC製品情報シートの指示に従って、無菌条件で維持した。集密したMDCK細胞をトリプシン処理し、収集し、温かい(37 °C)培地(VITACELL Minimum Essential Medium Eagle, ATCC

10

20

30

40

50

カタログ番号30-2003)で希釈して濃度を 0.1×10^6 細胞/mlとした。100 μ Lの希釈した細胞を各ウェルに添加したが、ただし、100 μ Lの細胞を含まない温かい培地を含む5つの標準曲線コントロールには添加しなかった。プレートを次いで37 $^{\circ}$ C、95% O₂、5% CO₂下で2時間常に振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後、50 μ Lの哺乳類細胞溶解溶液を各ウェルに添加し、ウェルをPACKARD TOPSEALスティッカーで被覆し、プレートをおよそ700 rpmで好適なシェーカーで2分間振盪した。

【0261】

毒性をもたらす化合物は非処理細胞と比較してATP生産を減少させる。PACKARD、(Meriden, CT) ATP-LITE-M 発光ATP検出キット、製品番号6016941を製造業者の指示に従って用いて処理および非処理MDCK細胞のATP生産を測定した。PACKARD ATP LITE-M試薬を室温で平衡化した。平衡化した後、凍結乾燥した基質溶液を5.5mLの基質緩衝溶液(キットに含まれている)で再構成した。凍結乾燥したATP標準溶液を脱イオン水中で再構成して10 mMのストックを作成した。5つのコントロールウェルについて、10 μ Lの段階希釈したPACKARD標準を各標準曲線コントロールウェルに添加し、各ウェルの終濃度を200 nM、100 nM、50 nM、25 nMおよび12.5 nMとした。PACKARD基質溶液(50 μ L)をすべてのウェルに添加し、ウェルを次に被覆し、プレートをおよそ700 rpmで好適なシェーカーで2分間振盪した。白色PACKARDスティッカーを各プレートの底につけ、サンプルをプレートをホイルでつつみ、10分間暗所に置くことによって暗条件にした。発光を22 $^{\circ}$ Cで発光カウンター(例えば、PACKARD TOPCOUNT マイクロプレートシンチレーション・発光カウンターまたはTECAN SPECTRAFLUOR PLUS)を用いて測定し、標準曲線からATPレベルを計算した。被験化合物で処理された細胞におけるATPレベルを非処理細胞において測定されたレベルと比較した。10 μ Mの好ましい被験化合物で処理した細胞は、非処理細胞の少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%のATPレベルを示した。100 μ M濃度の被験化合物を用いた場合、好ましい被験化合物で処理された細胞は非処理細胞で検出されたATPレベルの少なくとも50%、好ましくは少なくとも80%のATPレベルを示した。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/04382
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/14 C07D403/06 C07D409/14 C07D417/14 A61K31/501 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 02557 A (NEUROGEN CORP ;CAI GUOLIN (US); SHAW KENNETH (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) Formula I page 4, line 29 -page 8, line 23	1-34
A	WO 02 50062 A (MAYNARD GEORGE D;SINGH VINOD ; GUSTAVSON LINDA M (US); LEE KYUNGAE) 27 June 2002 (2002-06-27) Formula II, compound I ----- -/-	1-34
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 January 2004		Date of mailing of the international search report 13/02/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rudolf, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/04382

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>COLLINS, IAN ET AL: "3-Heteroaryl-2-pyridones: Benzodiazepine Site Ligands with Functional Selectivity for α_2/α_3-Subtypes of Human GABAA Receptor-Ion Channels" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2002), 45(9), 1887-1900 , XP002268191 Compounds 2h, 13k</p>	1-34
E	<p>WO 03 097637 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 November 2003 (2003-11-27) compounds 1A, 1B; examples</p>	1-34

1

Form PCT/ISA/E210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/IB 03/04382
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 26-32
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/IB 03/04382

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202557	A	10-01-2002	AU 7029701 A	14-01-2002
			WO 0202557 A2	10-01-2002
			US 2002032200 A1	14-03-2002
WO 0250062	A	27-06-2002	AU 3276802 A	01-07-2002
			CA 2431592 A1	27-06-2002
			EE 200300304 A	15-12-2003
			EP 1368342 A2	10-12-2003
			NO 20032834 A	08-08-2003
			WO 0250062 A2	27-06-2002
			US 2003069257 A1	10-04-2003
WO 03097637	A	27-11-2003	WO 03097637 A1	27-11-2003
			US 2003229096 A1	11-12-2003

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 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	C S P
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 リンホン・シェ
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、ルネズ・ウェイ 1 3 6 番

(72) 発明者 ハン・ピンソン
アメリカ合衆国 0 6 5 0 4 コネチカット州ハムデン、アパートメント 3 ジー、ミックス・アベニュー 9 0 5 番

(72) 発明者 シュ・ユエリヤン
アメリカ合衆国 0 6 5 1 3 コネチカット州イースト・ヘイブン、ハイランド・アベニュー 4 8 番

(72) 発明者 ジョージ・メイナード
アメリカ合衆国 0 6 4 1 3 コネチカット州クリントン、グレンウッド・ロード 2 7 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 CC28 CC31 CC34 CC62
CC92 DD10 DD12 DD25 DD28 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 BC48 BC73 BC82 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA13 MA16 MA23 MA28
MA32 MA34 MA37 MA52 MA63 MA66 NA14 ZA05 ZA12 ZA16
ZA18 ZC42

【要約の続き】

るリガンドを用いてGABA_A受容体を検出する方法(例えば、受容体局在化研究)も提供される。