

(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2014-505091

(P2014-505091A)

(43) 公表日 平成26年2月27日(2014.2.27)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| C07D 487/04 (2006.01) | C07D 487/04 143 | 4C050 |
| A61K 31/519 (2006.01) | C07D 487/04 CSP | 4C084 |
| A61P 43/00 (2006.01) | A61K 31/519 | 4C086 |
| A61P 25/00 (2006.01) | A61P 43/00 111 | |
| A61P 25/28 (2006.01) | A61P 25/00 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

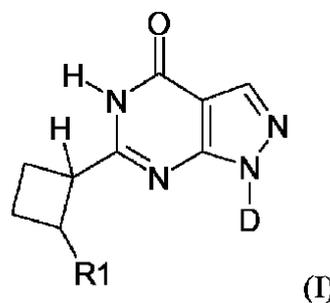
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2013-552980 (P2013-552980) | (71) 出願人 | 503385923 |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年2月13日 (2012.2.13) | | ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成25年10月10日 (2013.10.10) | | ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2012/052378 | (74) 代理人 | 110001508 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/110440 | | 特許業務法人 津国 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年8月23日 (2012.8.23) | (74) 代理人 | 100078662 |
| (31) 優先権主張番号 | 11154397.1 | | 弁理士 津国 肇 |
| (32) 優先日 | 平成23年2月14日 (2011.2.14) | (74) 代理人 | 100131808 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | 弁理士 柳橋 泰雄 |
| (31) 優先権主張番号 | PCT/EP2011/063705 | (74) 代理人 | 100119079 |
| (32) 優先日 | 平成23年8月9日 (2011.8.9) | | 弁理士 伊藤 佐保子 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6-シクロブチル-1, 5-ジヒドロ-ピラゾロ [3, 4-D] ピリミジン-4-オン誘導体及びPDE9A阻害剤としてのその使用

(57) 【要約】

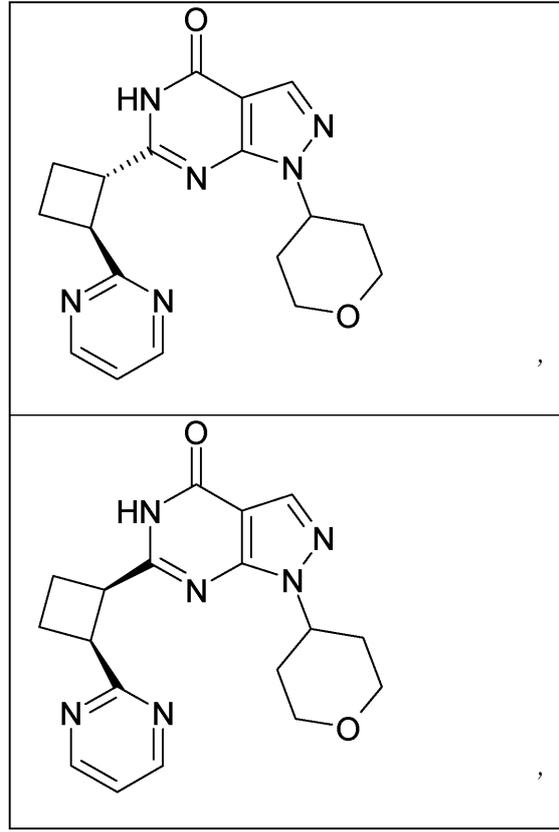
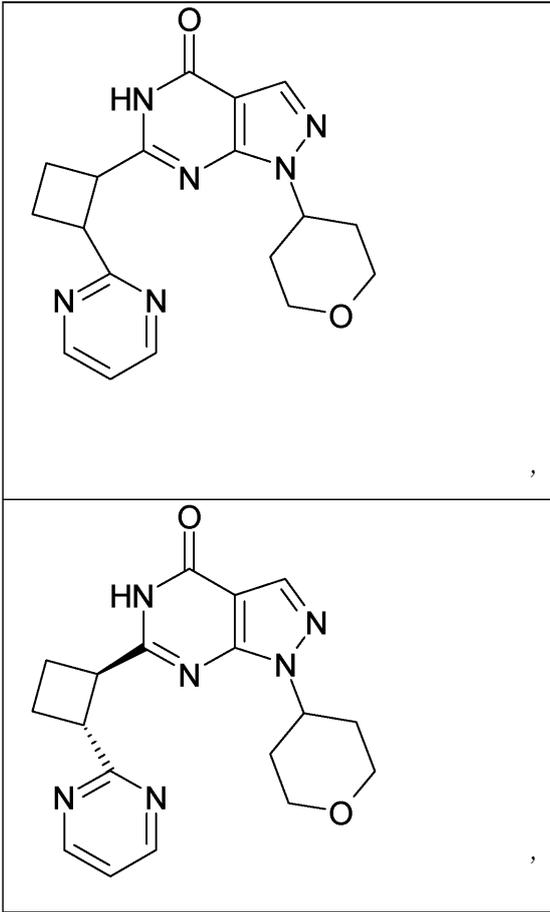
本発明は、式(I) (式中、R¹は、ピリジル又はピリミジニル基であり、Dは、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は2-、3-又は4-ピリジルである)で示される新規ピラゾロピリミジノンに関する。新規化合物は、それぞれ、医薬の活性実体として用いるため、又は医薬、特に、知覚、集中、学習又は記憶における欠如に関する状態の処置用の医薬の製造のためのものである。かかる状態は、例えば、アルツハイマー病、統合失調症、及び他の疾患と関連してもよい。新規化合物は、例えば、医薬の製造のため、及び/又はこれらの疾患において使用するため、特に、かかる疾患と関連する認知障害のためのものでもある。本発明の化合物は、PDE9阻害特性を示す。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

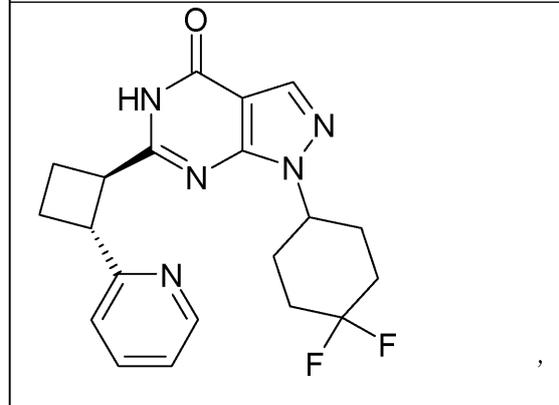
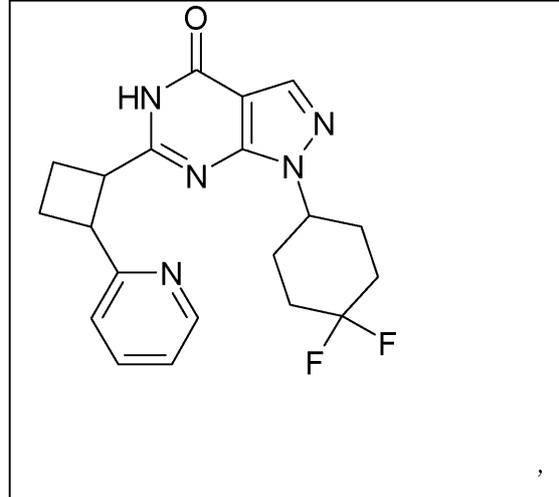
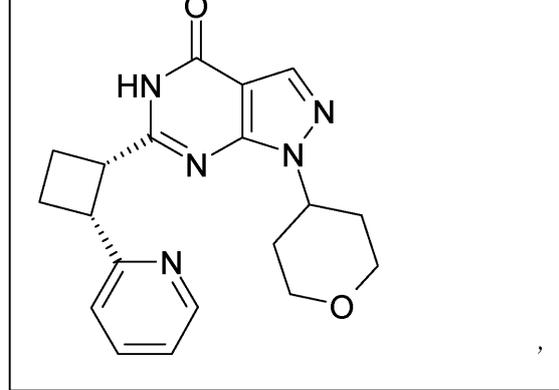
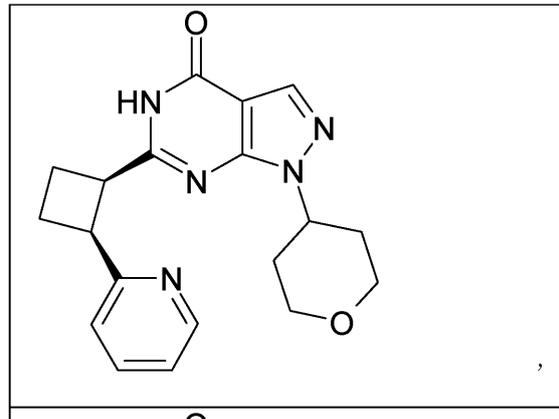
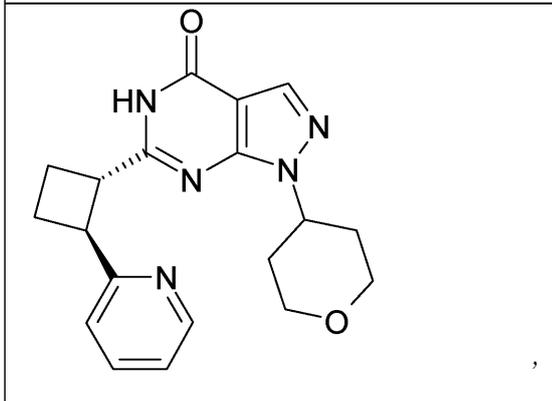
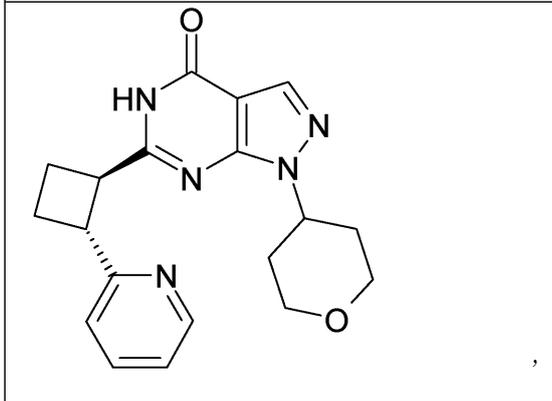
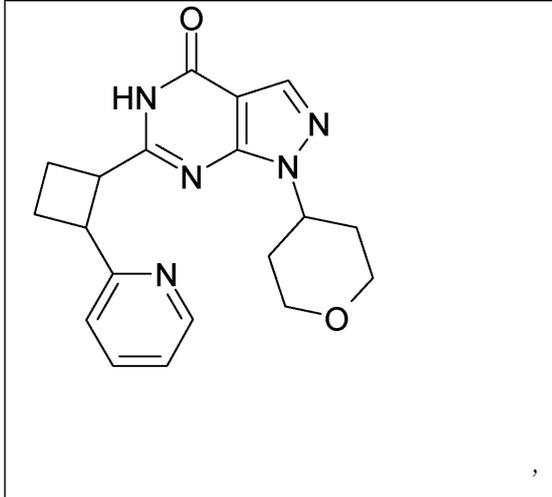
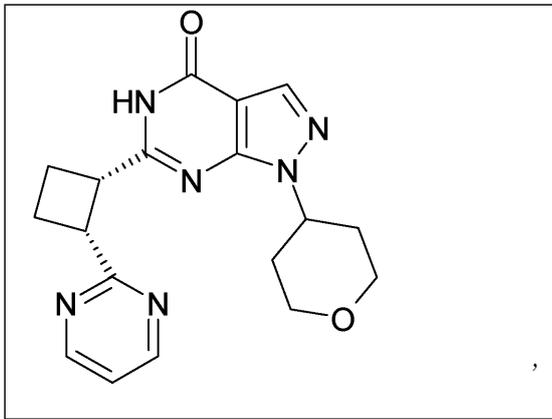
【表 20】



10

20

30

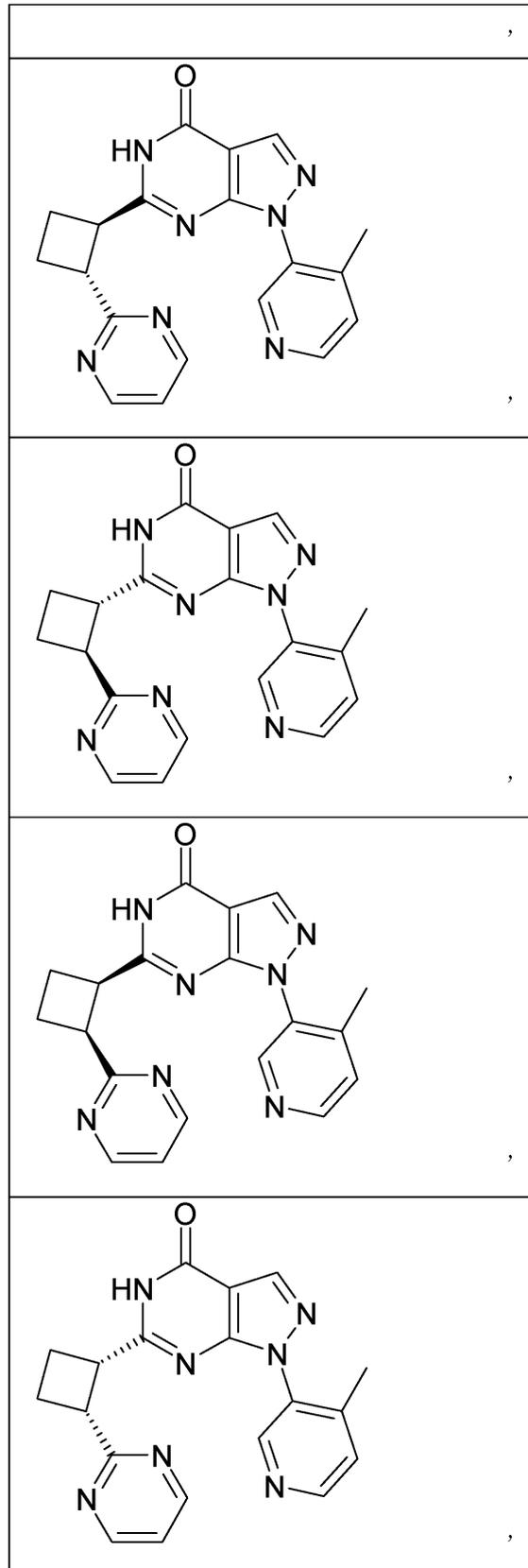
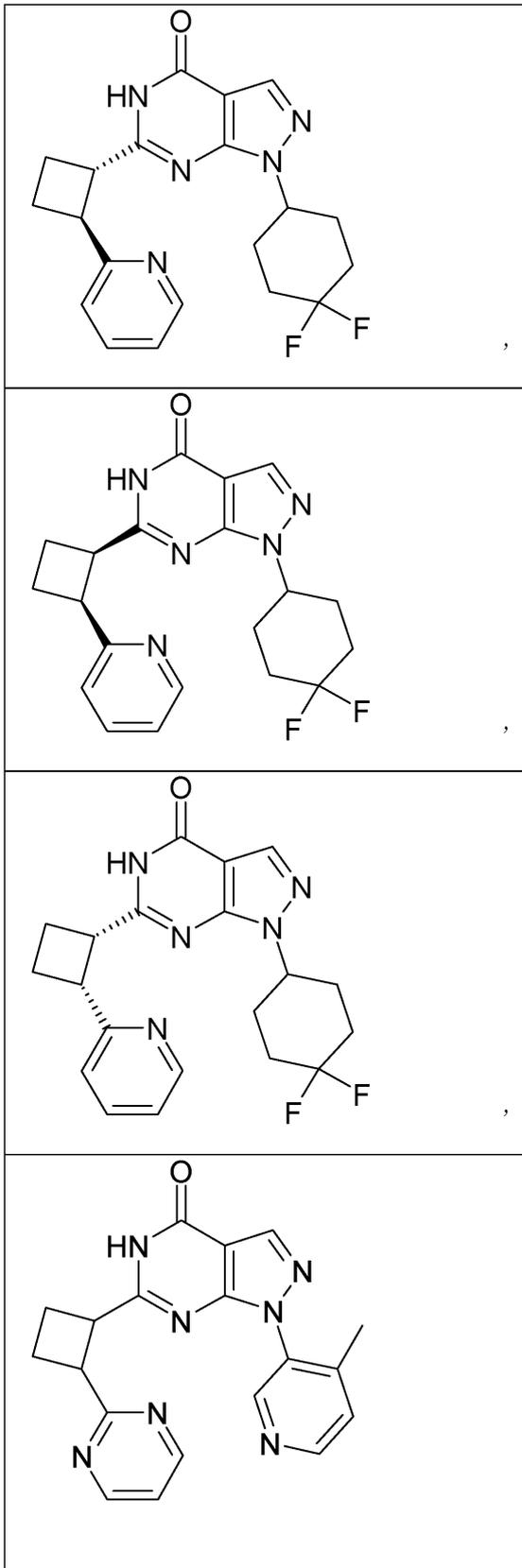


10

20

30

40



10

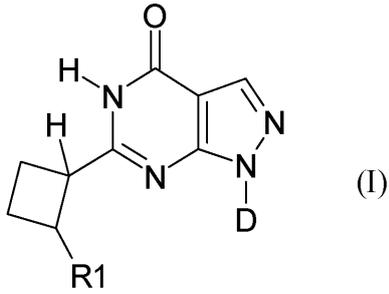
20

30

40

の群から選択される、式 (I)

【化 4 8】



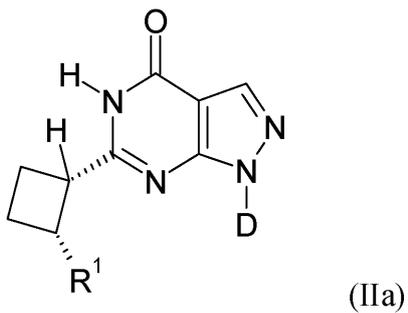
10

の化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

式 (I I a)

【化 4 9】



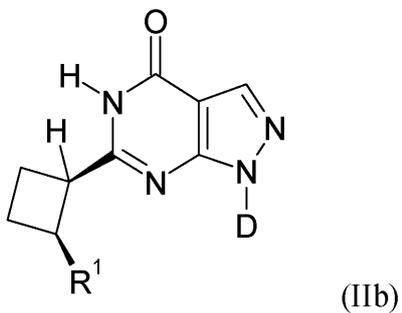
20

で示される化合物の群から選択される化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式 (I I b)

【化 5 0】



30

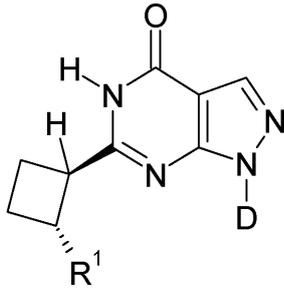
で示される化合物の群から選択される化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 4】

式 (I I c)

【化 5 1】



(IIc)

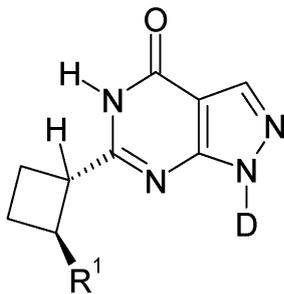
10

で示される化合物の群から選択される化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I I d)

【化 5 2】



(II d)

20

で示される化合物の群から選択される化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

医薬として使用するための、或いは医薬における、好ましくは、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において用いるための、医薬における薬学的に活性な成分として使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

30

【請求項 7】

(a) CNS 疾患、より好ましくは、PDE 9 の阻害により到達可能な CNS 疾患の処置のための、

(b) PDE 9 の阻害により到達可能である疾患の処置のための、

(c) 知覚、集中、認知、学習又は記憶の群から選択される疾患又は状態に関連する認知障害からなる群から選択される状態の処置、又は改善、又は予防、好ましくは、処置のための、ここで、好ましくは、認知障害の処置、改善又は予防が、加齢に伴った学習及び記憶機能障害、加齢に伴った記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳損傷、脳卒中、脳卒中の後に生じる認知症（脳卒中後認知症）、外傷後認知症、一般的な集中機能障害、学習及び記憶の問題を有する子供における集中機能障害、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、ピック症候群を含む前頭葉の変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核麻痺、大脳皮質基底核変性症を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ病認知症、HIV 認知症、てんかん、側頭葉てんかん、統合失調症、統合失調症（認知症を伴う）、コルサコフ精神病、又はうつ病又は双極性障害に関連する認知障害に関連し、

40

(d) アルツハイマー病又はアルツハイマー病を伴う認知障害の処置のための、

(e) 統合失調症又は統合失調症を伴う認知障害の処置のための、

(f) てんかん又はてんかんを伴う認知障害の処置のための、

50

(g) 睡眠障害、双極性障害、メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、高血糖、異常脂質血症、低下した耐糖能、又は睾丸、脳、小腸、骨格筋、心臓、肺、胸腺又は脾臓の疾患からなる群から選択される疾患又は状態の処置のための、治療又は予防、好ましくは、治療方法において用いるための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

認知障害、好ましくは、知覚、集中、学習又は記憶に関連する認知障害の処置又は予防のための方法において用いるための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

別の基礎にある疾患の症状としての認知障害、好ましくは、知覚、集中、学習又は記憶に関連する認知障害の処置又は予防のための方法において用いるための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 10】

知覚、集中、学習又は記憶に関連する認知技能の改善のための方法において用いるための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物、及び医薬担体を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

処置を必要とする患者における請求項 7 ~ 10 のいずれかに定義される疾患又は状態の処置方法であって、患者に治療上有効量の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項又は複数項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 13】

請求項 7 ~ 10 のいずれかに定義される疾患又は状態の処置用の医薬の製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物と別の活性薬剤との組み合わせであって、

- 該組み合わせが、好ましくは、請求項 7 ~ 10 のいずれかに定義される疾患又は状態の処置に有用であるか、又は

- 該組み合わせが、請求項 7 ~ 10 のいずれかに定義される状態又は疾患の処置のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において用いるためのものであるか、又は

30

- 該組み合わせが、好ましくは、請求項 7 ~ 10 のいずれかに定義される状態又は疾患の処置用医薬の製造のためのものである、組み合わせ。

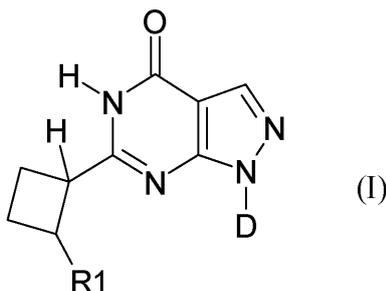
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I)

【化 1】



40

(式中、R¹は、ピリジル又はピリミジニル基であり、Dは、場合により置換されているシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は 2 -、3 - 又は 4 - ピリジルである) で示される新規ピラゾロピリミジノンに関する。

【0002】

50

新規化合物は、それぞれ、医薬の活性実体として使用するため、又は医薬、特に知覚、集中、学習又は記憶の欠如に関する状態の処置用医薬の製造のためのものである。かかる状態は、例えば、アルツハイマー病、統合失調症及び他の疾患と関連してもよい。新規化合物は、例えば、医薬の製造のため、及び/又はこれらの疾患、特にかかる疾患と関連する認知障害の処置に用いるためのものでもある。本発明の化合物は、PDE9阻害特性を示す。

【0003】

発明の背景

ホスホジエステラーゼ9A (PDE9A)の阻害は、アルツハイマー病、統合失調症、及び他の疾患の様なCNS障害に起因する認知障害、又は脳の任意の他の神経変性過程に起因する認知障害の処置への新たな到達経路を見出すための現在の概念の1つである。本発明を用いて、この概念に従った新たな化合物が提示される。

10

【0004】

ホスホジエステラーゼ9Aは、ホスホジエステラーゼの広範なファミリーの1員である。これらの酵素は、環状ヌクレオチド5'-3'環状アデノシンーリン酸(cAMP)及び5'-3'環状グアノシンーリン酸(cGMP)のレベルを調節する。これらの環状ヌクレオチド(cAMP及びcGMP)は、重要なセカンドメッセンジャーであり、それ故、細胞のシグナル伝達カスケードにおいて中心的な役割を果たす。これらのそれぞれが、とりわけ(だが限定されない)タンパク質キナーゼを再活性化する。cAMPにより活性化されるタンパク質キナーゼは、タンパク質キナーゼ(PKA)と呼ばれ、cGMPにより活性化されるタンパク質キナーゼは、タンパク質キナーゼG(PKG)と呼ばれる。活性化PKA及びPKGは、順に、いくつかの細胞のエフェクタータンパク質(例えば、イオンチャンネル、Gタンパク質共役型受容体、構造タンパク質、転写因子)をリン酸化することができる。このようにして、セカンドメッセンジャーであるcAMP及びcGMPは、多種多様な器官における多種多様な生理的プロセスを制御することができる。しかしながら、環状ヌクレオチドは、エフェクター分子に直接作用することもできる。従って、例えば、cGMPは、イオンチャンネルに直接作用することができ、従って、細胞のイオン濃度に影響を与えることができると知られている(Wei et al., Prog. Neurobiol., 1998, 56, 37-64に総括されている)。ホスホジエステラーゼ(PDE)は、cAMP及びcGMPの活性の制御メカニズムであり、従って、順に、対応する生理的プロセスの制御メカニズムである。PDEは、環状一リン酸塩を不活性な一リン酸塩であるAMP及びGMPに加水分解する。現在、11種のPDEファミリーが、対応する遺伝子の配列相同性に基づき定義されている。ファミリー内の個々のPDE遺伝子は、文字(例えば、PDE1A及びPDE1B)により区別される。遺伝子内で異なるサブライスバリエントが生じれば、これは、文字の後の更なるナンバリングにより示す(例えば、PDE1A1)。

20

30

【0005】

ヒトPDE9Aは、1998年にクローニングされ、配列決定された。他のPDEとのアミノ酸同一性は、34%を超えず(PDE8A)、28%未満となることはない(PDE5A)。PDE9Aは、170ナノモラー(nM)のミカエリスメンテン定数(K_m)でcGMPに対する高い親和性を有する。加えて、PDE9Aは、cGMPに対して選択的である(cAMPのK_m=230マイクロモラー(μM))。PDE9Aは、cGMP結合ドメインを有さず、このことは、酵素活性がcGMPにより制御されないことを示唆している。PDE9Aが、ヒトにおいて、とりわけ、睾丸、脳、小腸、骨格筋、心臓、肺、胸腺及び脾臓において発現していることが、ウエスタンブロット分析において示された。最も高い発現は、脳、小腸、腎臓、前立腺、結腸及び脾臓において見られた(Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564; Wang et al., Gene, 2003, 314, 15-27)。ヒトPDE9Aの遺伝子は、染色体21q22.3に位置し、21個のエクソンを含む。PDE9Aの4つの別のサブライスバリエントが同定されている(Guipponi et al., Hum. Genet., 1998, 103, 386-392)。古典的なPDE阻害剤は、ヒトPDE9Aを阻害しない。従って、IBMX、ジピリダモール、SKF94120、ロリプラム、及

40

50

びピンボセチンは、最大100マイクロモラー (μM) の濃度で単離酵素に対する阻害を示さない。35マイクロモラー (μM) のIC50は、ザプリナストについて実証されている (Fisher et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (25), 15559-15564)。

【0006】

マウスPDE9Aは、1998年にSoderling等 (J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558) によりクローニングされ、配列決定された。これは、ヒト型と同様に、70ナノモラー (nM) のKmでcGMPに対する高い親和性を有する。特に高発現は、マウスの腎臓、脳、肺及び肝臓で見られた。マウスPDE9Aは、200マイクロモラー未満の濃度でIBMXにより阻害されず、また、ザプリナストのIC50は、29マイクロモラーである (Soderling et al., J. Biol. Chem., 1998, 273 (19), 15553-15558)。PDE9Aは、ラットの脳のいくつかの領域で強く発現していることが見出された。これらは、嗅球、海馬、皮質、基底核、及び前脳基底核を含む (Andreeva et al., J. Neurosci., 2001, 21 (22), 9068-9076)。海馬、皮質、及び前脳基底核は、特に、学習及び記憶の過程において重要な役割を果たす。既に上で述べたとおり、PDE9Aは、cGMPに対する特に高い親和性を有することにより区別されている。それ故、PDE9Aは、PDE2A (Km = 10マイクロモラー (μM); Martins et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1973-1979)、PDE5A (Km = 4マイクロモラー (μM); Francis et al., J. Biol. Chem., 1980, 255, 620-626)、PDE6A (Km = 17マイクロモラー (μM); Gillespie and Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17), 8133-8141)、及びPDE11A (Km = 0.52マイクロモラー (μM); Fawcett et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7), 3702-3707) と対照的に、低い生理学的濃度でさえ活性である。PDE2A (Murashima et al., Biochemistry, 1990, 29, 5285-5292) と対照的に、GAFドメインを有しないので、PDE9Aの触媒活性はcGMPにより増加されない (PDE活性は、cGMP結合ドメインを介してアロステリックに増加されない) (Beavo et al., Curr Opin in Cell Biology, 2000, 12, 174-179)。それ故、PDE9A阻害剤は、ベーズラインcGMP濃度で増加を導き得る。

10

20

【0007】

この概要により、PDE9Aが、特徴的かつ固有の方法で特定の生理的プロセスに関与することが明らかになり、そしてこのことが、PDE9Aの役割を他のPDEファミリーメンバーのいずれかと特徴として区別する。

30

【0008】

国際公開公報第2004/099210号は、PDE9阻害剤である6-アリアルメチル-置換ピラゾロピリミジンを開示する。

【0009】

国際公開公報第2004/099211号は、6-シクリルメチル-及び6-アルキルメチル-置換ピラゾロピリミジン、及び認知、集中などの改善のためのその使用を開示する。

【0010】

ドイツ特許第10238722号は、認知、集中の改善のためのPDE9A阻害剤の使用を開示する。

40

【0011】

国際公開公報第2004/018474号は、フェニル-置換ピラゾロピリミジン、及び知覚、集中、学習及び/又は記憶の改善のためのその使用を開示する。

【0012】

国際公開公報第2004/026876号は、アルキル-置換ピラゾロピリミジン、及び意識、集中、学習能力及び/又は記憶力の改善のためのその使用を開示する。

【0013】

国際公開公報第2004/096811号は、1型及び2型糖尿病を含む糖尿病、高血糖、異常脂質血症、低下した耐糖能、メタボリックシンドローム及び/又は心臓血管疾患の処置のためのPDE9阻害剤としての複素二環化合物を開示する。

50

【 0 0 1 4 】

国際公開第 2 0 0 9 0 6 8 6 1 7 号は、6 位に置換フェニルメチル - 又はピリジル - メチル基を有するピラゾロピリミジノンからもたらされた P D E 9 阻害化合物を開示する。

【 0 0 1 5 】

国際公開第 2 0 1 0 1 1 2 4 3 7 号は、6 位にフェニル又はヘテロアリアル - 置換アリアルメチル - 又はヘテロアリアル - メチル基を有するピラゾロピリミジノンからもたらされた P D E 9 阻害化合物を開示する。

【 0 0 1 6 】

国際公開公報第 2 0 0 9 / 1 2 1 9 1 9 号は、1 位に非芳香族複素環基を有するピラゾロピリミジノンからもたらされた P D E 9 阻害剤、その 1 つがテトラヒドロピラニルであることを開示する。

10

【 0 0 1 7 】

国際公開公報第 2 0 1 0 / 0 2 6 2 1 4 号は、1 位にシクロアルキル又はシクロアルケニル基を有するピラゾロピリミジノンからもたらされた P D E 9 阻害剤、その 1 つが 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルであることを開示する。

【 0 0 1 8 】

いくつかの先行技術は、化学的なヌクレオシド誘導体についてのものである。例えば、RNA 依存性 RNA ウィルスポリメラーゼの阻害剤であるヌクレオシド誘導体を開示する国際公開公報第 2 0 0 2 / 0 5 7 4 2 5 号、又は C 型肝炎感染の処置のためのヌクレオシド誘導体を開示する国際公開公報第 2 0 0 1 / 0 6 0 3 1 5 号、リボヌクレオシド類似体として機能する化合物を開示する欧州特許第 6 7 9 6 5 7 号、プリン L - ヌクレオシド化合物（ここで、プリン環と炭水化物環（ペントース環）の両方が、修飾されているか、官能化されているかのいずれかが、又はその両方である）を開示する米国特許公開公報第 2 0 0 2 0 5 8 6 3 5 号を参照。つまり、炭水化物環は、例えば少なくとも 1 つのエステル化ヒドロキシ基を示す。

20

【 0 0 1 9 】

国際公開公報第 2 0 0 5 / 0 5 1 9 4 4 号は、ヌクレオシド類似体関連障害、例えば、細胞増殖及び感染に関する障害の処置のためのオキセタン含有ヌクレオシドを開示する。

【 0 0 2 0 】

国際公開公報第 2 0 0 6 / 0 8 4 2 8 1 号は、スルホンアミド部分を有する E 1 活性化酵素の阻害剤を開示する。

30

【 0 0 2 1 】

国際公開公報第 1 9 9 8 / 4 0 3 8 4 号は、P D E 1、2 及び 5 阻害剤であり、心血管障害及び脳血管障害、及び泌尿生殖器系の障害の処置のために利用され得るピラゾロピリミジノンを開示する。

【 0 0 2 2 】

スイ斯特許第 3 9 6 9 2 4 号、スイ斯特許第 3 9 6 9 2 5 号、スイ斯特許第 3 9 6 9 2 6 号、スイ斯特許第 3 9 6 9 2 7 号、ドイツ特許第 1 1 4 7 2 3 4 号、ドイツ特許第 1 1 4 9 0 1 3 号は、冠状動脈拡張作用を有し、心筋血流障害の処置のために利用され得るピラゾロピリミジンを記載する。

40

【 0 0 2 3 】

米国特許第 3 7 3 2 2 2 5 号は、抗炎症作用及び血中グルコース低下作用を有するピラゾロピリミジンを記載する。

【 0 0 2 4 】

ドイツ特許第 2 4 0 8 9 0 6 号は、例えば、浮腫の処置のための抗菌剤及び抗炎症剤として利用することができるスチリルピラゾロピリミジンを記載する。

【 0 0 2 5 】

本発明の目的

ピラゾロピリミジノンの置換パターンの変化は、生物学的活性に関連する興味深い変化、それぞれ、異なる標的酵素に対する親和性の変化を生じる。

50

【0026】

それ故、特に、処置がPDE9A調節を介して到達可能である疾患又は状態に考慮した医薬の開発の目的のため、PDE9Aを効果的に調節する、本明細書、特に請求項に記載される化合物を提供することが本発明の目的である。

【0027】

CNS障害の処置用の医薬の製造に有用である化合物を提供することが、本発明の別の目的である。

【0028】

本発明のなお別の目的は、有益な安全特性を示す化合物を提供することである。

【0029】

本発明の別の目的は、他のPDEファミリーメンバー及び他の薬理的標的よりPDE9A阻害を支持する有益な選択特性を有し、これにより利点を提供し得る化合物を提供することである。

【0030】

なお別の目的は、処置のために働き得るのみでなく、対応する疾患及び状態の予防又は緩和のため用いられ得る医薬を提供することである。

【0031】

本発明はさらに、本明細書、特に請求項に記載される化合物、及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0032】

本発明はさらに、哺乳類に治療上有効量の本明細書、特に請求項に記載される化合物を投与することを含む、処置を必要とする哺乳類、好ましくは、ヒトにおける本明細書に記載の状態のいずれかの処置方法を提供する。

【0033】

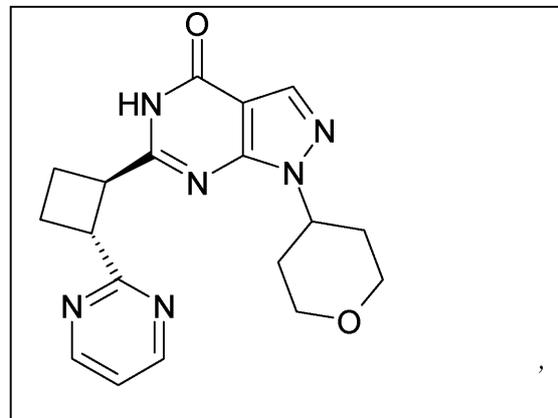
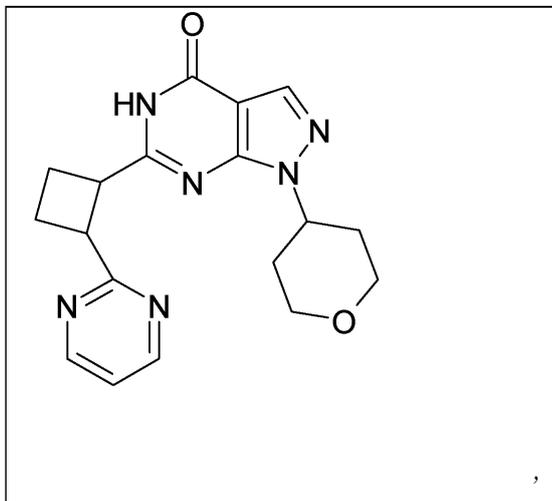
本発明はさらに、治療によるヒト又は動物の身体の処置方法において使用するための、本明細書、特に請求項に記載される化合物を提供する。

【0034】

発明の詳細な説明

本発明の実施態様1：

【表1】

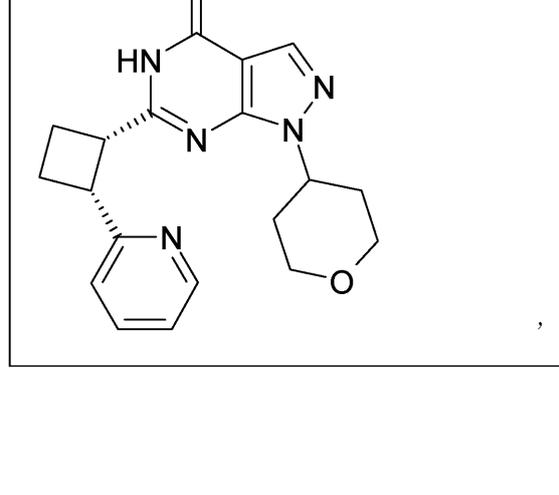
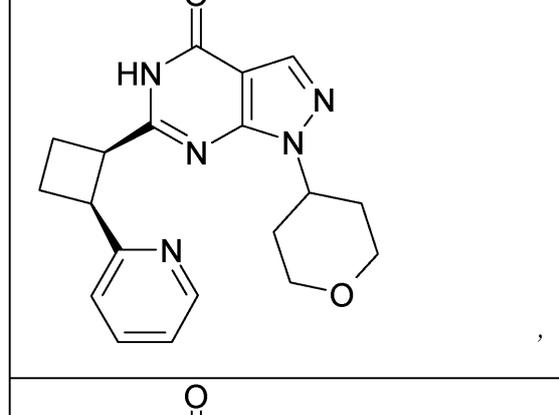
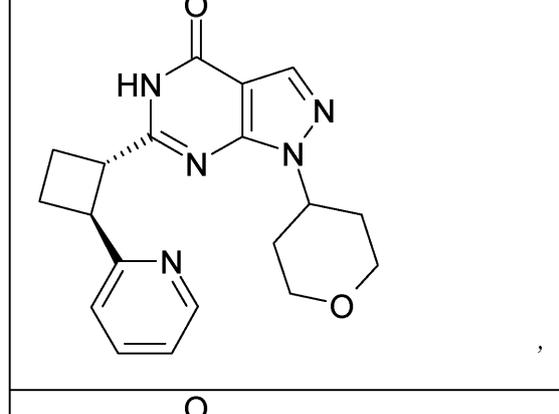
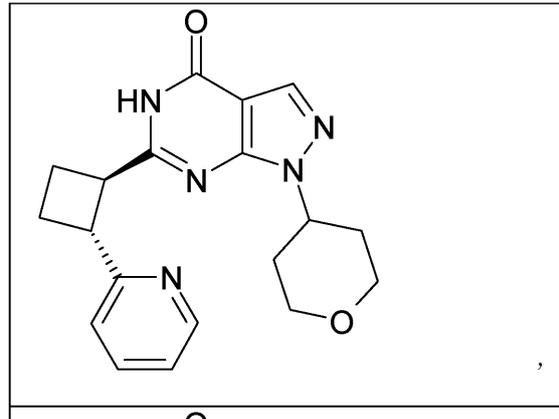
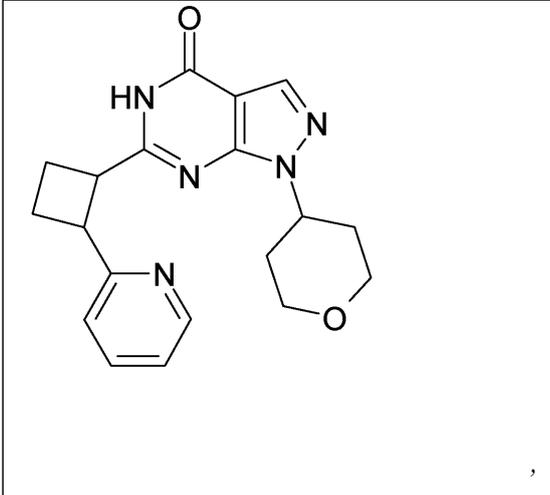
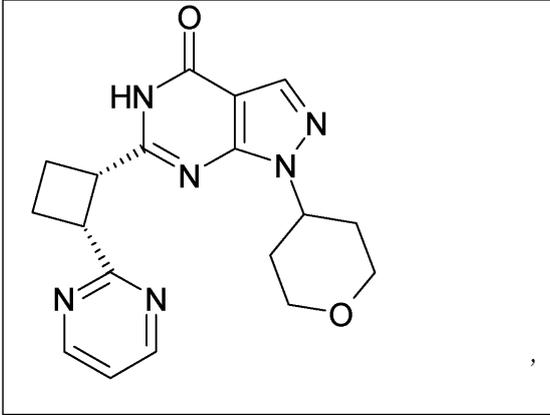
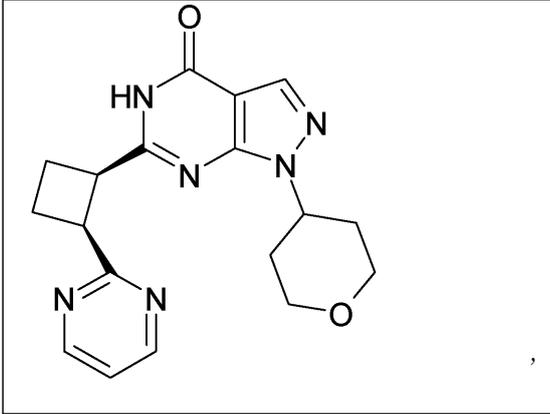
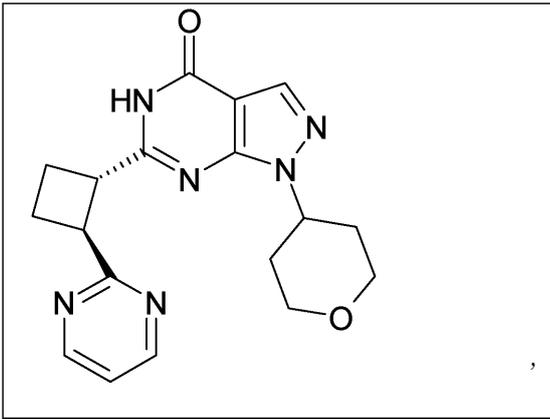


10

20

30

40

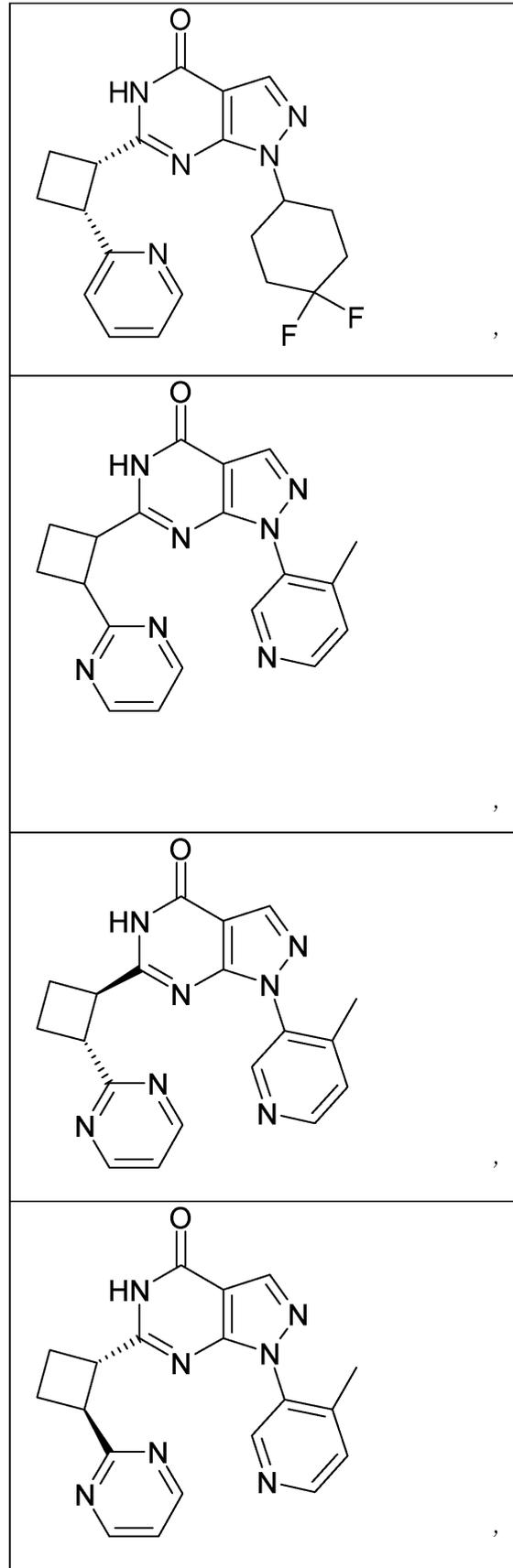
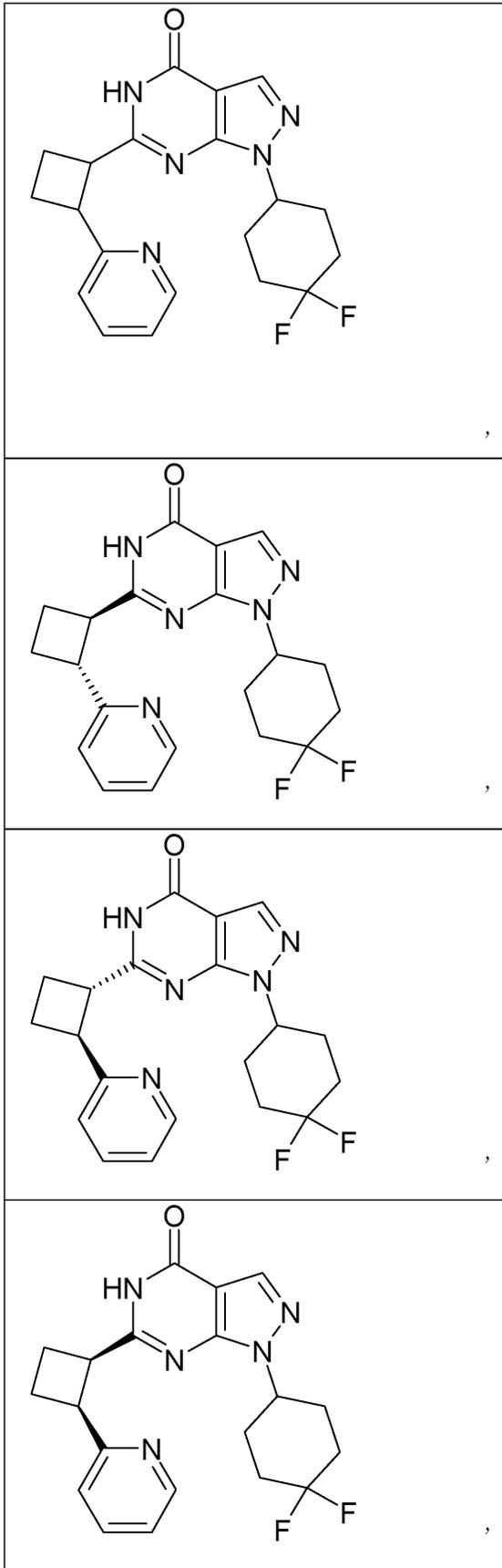


10

20

30

40

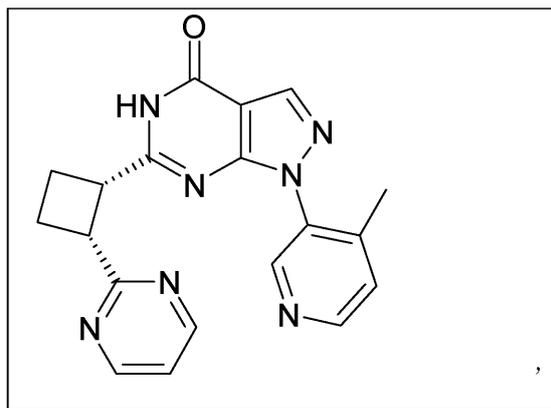
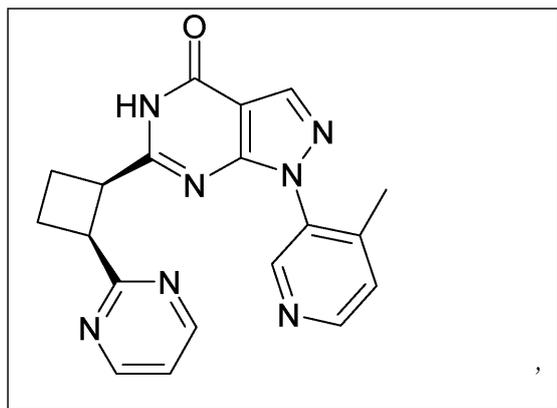


10

20

30

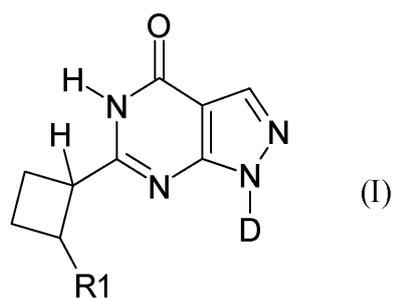
40



10

の群から選択される、一般式 (I) :

【化 2】



20

により特徴付けられる本発明の化合物、及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩。

【0035】

化合物の上記の基を通じて、 R^1 及び D は定義されている。

【0036】

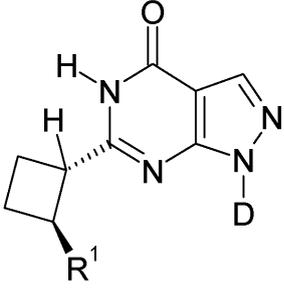
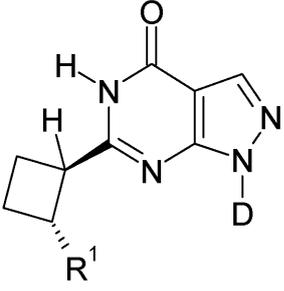
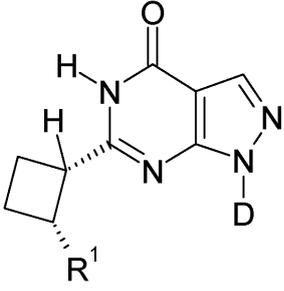
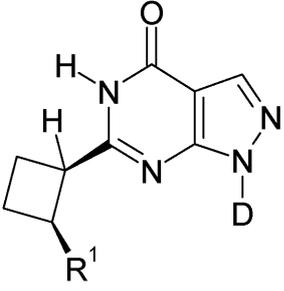
全ての例示された化合物について：ピラゾロピリミジノン基及び置換基 R^1 に関するピラゾロピリミジノン基の 6 位のシクロアルキル基の配置は、シス又はトランスであり得る。

30

【0037】

この点において、本発明の化合物は、以下の配置を有してもよい：

【表 2】

| トランス配置 1 | トランス配置 2 |
|--|---|
|  |  |
| シス配置 1 | シス配置 2 |
|  |  |

10

20

式中、 R^1 及び D は、上記のとおり定義される。

【0038】

これらの立体化学的に定義される実施態様は、本発明のさらなる態様である。

30

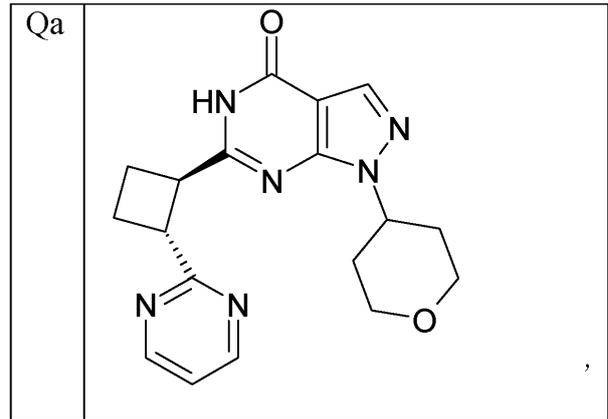
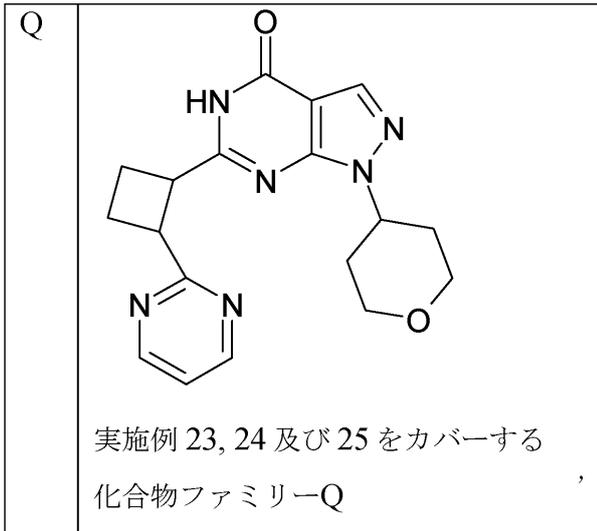
【0039】

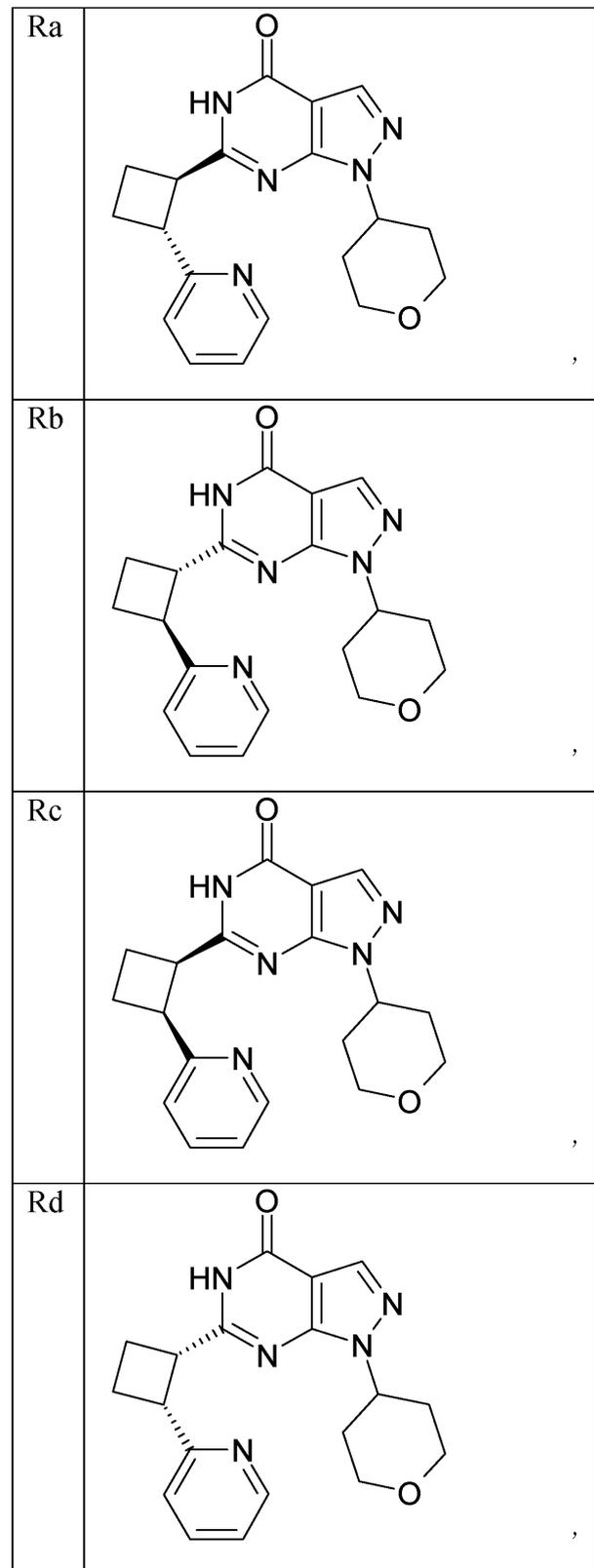
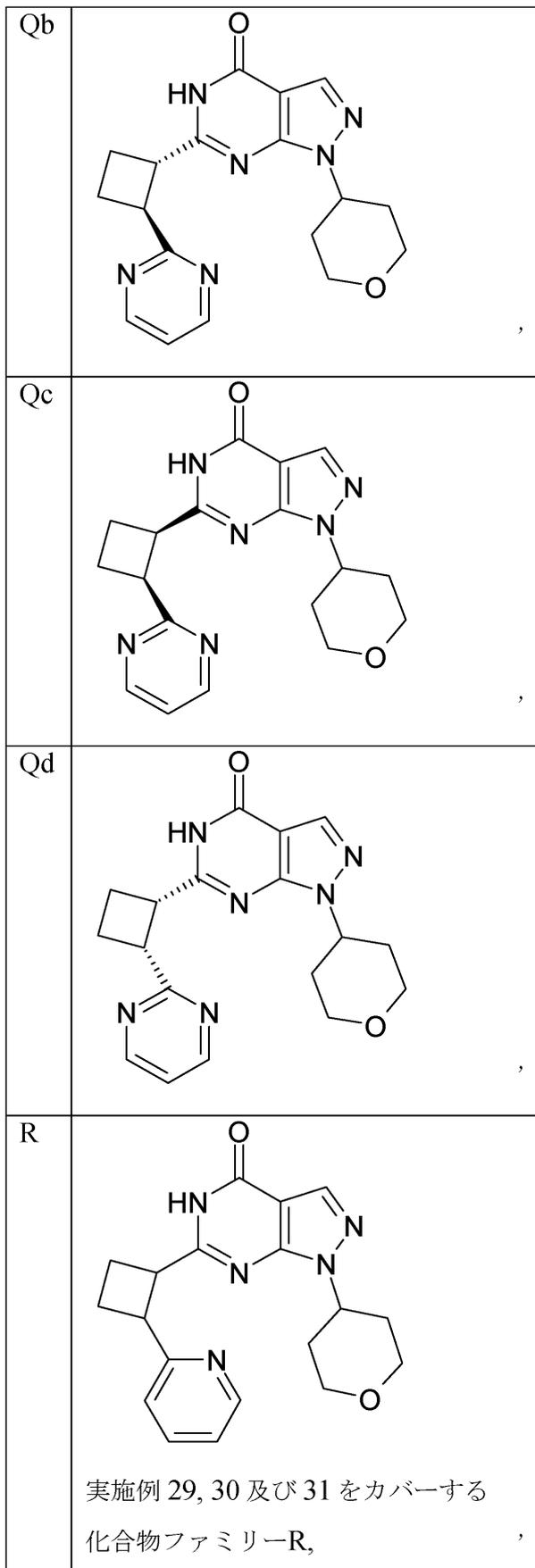
以下の表 1 は、上で挙げられた本発明の化合物についての概要を示し、ここで、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 及び D の同一の定義を有する化合物は、立体化学的特性が考慮されなければ、同一の一般化学構造式を有する化合物ファミリー群に配分される。これらの化合物ファミリーのメンバーは、例示的な実施態様のセクションで例示されている。

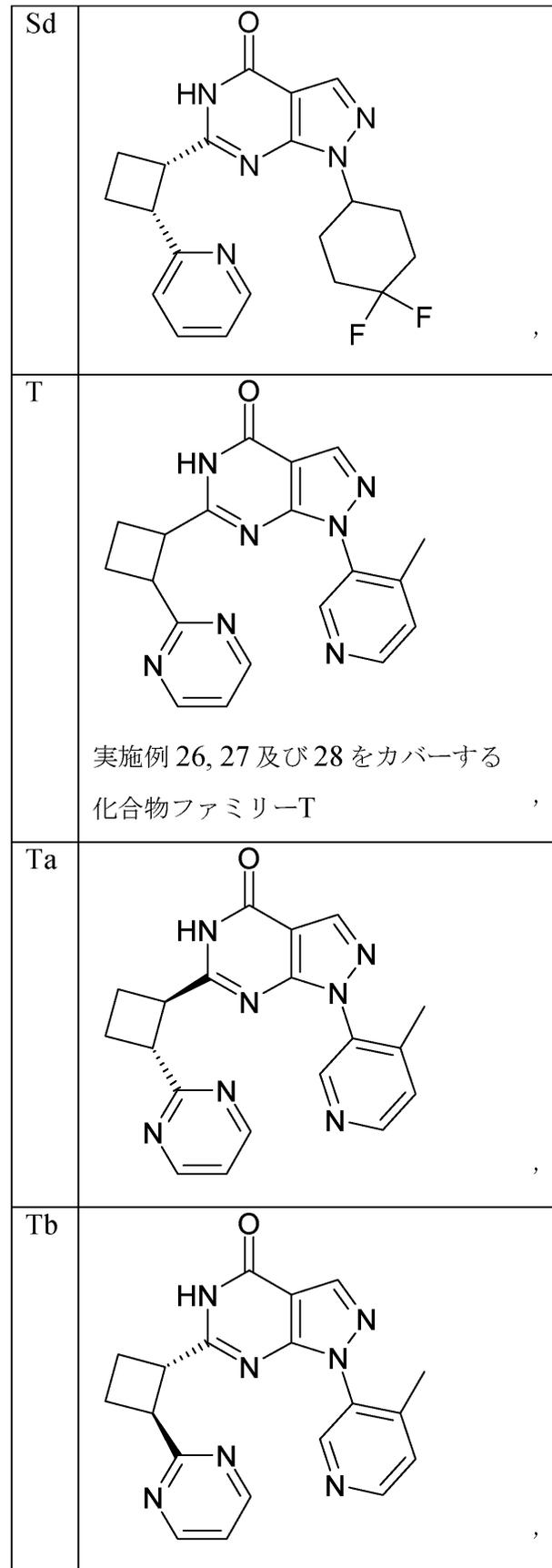
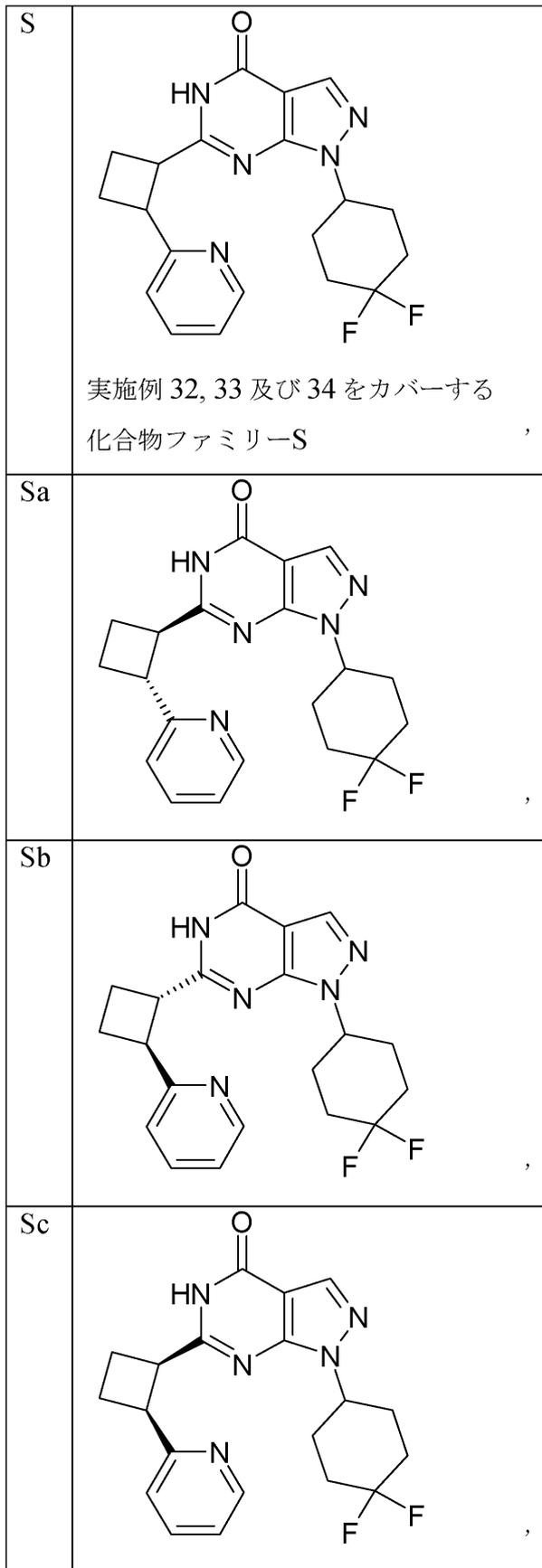
【0040】

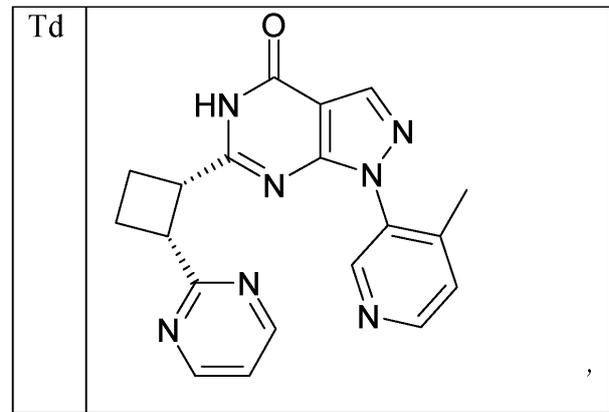
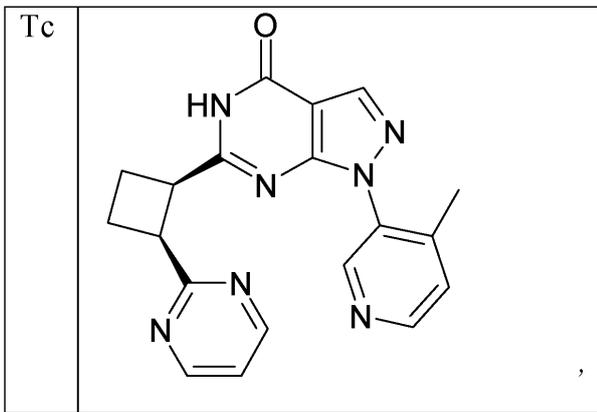
【表 3】

表 1:









10

及びその塩、好ましくは、薬学的に許容しうる塩、その溶媒和物及び上述の塩の溶媒和物。

【0041】

当該群の化合物のうち、シクロブチル基での置換に関してトランス配置を示す化合物が、シス配置を有する化合物より好ましい。可能性のあるトランス配置化合物の1つが、有効性において利点を示し得る。化合物が有効であればあるほど、それは好ましい化合物である。本発明による好ましい化合物を区別し得る別の基準は、有効性と安全性のバランス、例えば、選択性対他のPDEファミリーメンバー（例えば、PDE1C）である。

20

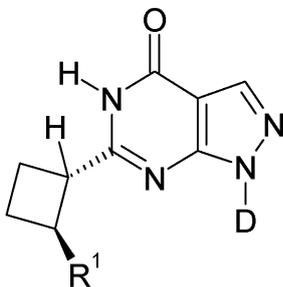
【0042】

実施例部分に記載のトランス配置化合物の1対について、単結晶X線構造分析により、エナンチオマーより低い有効性を示す化合物の絶対立体化学がR,Rであることが明らかになった。その結果として、より高い有効性を有する化合物の絶対立体化学はS,Sである。

【0043】

当該化合物について、S,S-配置は、以下の一般式(II d)：

【化3】



30

で示される構造により表される。

【0044】

同様に、本発明の化合物のうち、同一の絶対立体化学を示す化合物が、同一の化合物ファミリーの他のメンバーと比較してより活性なものであり得ると仮定してもよい。本発明により、同一の化合物ファミリーのうち、より活性な化合物が、活性の低い化合物より好ましい。化合物ファミリーは、化学構造において立体化学的特性に関してのみ異なる化合物群である。

40

【0045】

異なる立体異性体は、本発明による個々の実施態様の対象である：

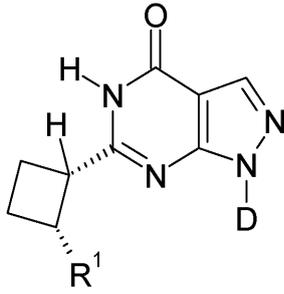
【0046】

本発明のさらなる実施態様：

本発明の実施態様2は、式(II a)

50

【化 4】



(IIa)

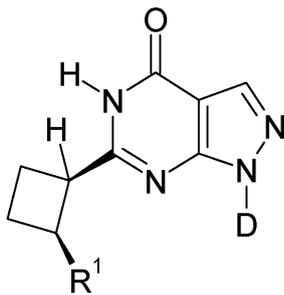
10

で示される上記立体化学的特性を示す、本発明の実施態様 1 に記載の化合物に関する。

【0047】

本発明の実施態様 3 は、式 (IIb)

【化 5】



(IIb)

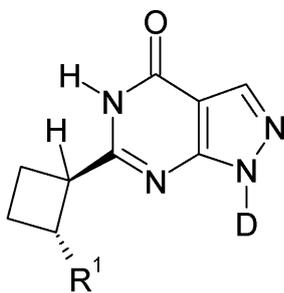
20

で示される上記立体化学的特性を示す、本発明の実施態様 1 に記載の化合物に関する。

【0048】

本発明の実施態様 4 は、式 (IIc)

【化 6】



(IIc)

30

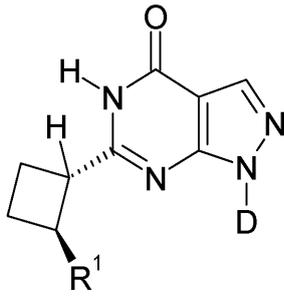
で示される上記立体化学的特性を示す、本発明の実施態様 1 に記載の化合物に関する。

40

【0049】

本発明の実施態様 5 は、式 (II d)

【化 7】



(IIId)

10

で示される上記立体化学的特性を示す、本発明の実施態様 1 に記載の化合物に関する。

【0050】

用語及び定義

本明細書において具体的に定義されない用語は、開示及び文脈に照らして、当業者によりそれらに与えられるであろう意味を与えられるべきである。例として、1 又は 2 文字コードで表される特定の置換基又は原子、例えば、水素について H、窒素について N、炭素について C、酸素について O、硫黄について S などを含む。本明細書において用いられるとおり、特に特定されない限り、以下の用語は示される意味を有し、以下の約束事が指示される。

20

【0051】

以下で別段特定されない限り、用語の通常の見解が支配し、通常の見解の安定な原子価が、全ての式及び基において推定され、得られる。

【0052】

一般に、用語は、与えられた文脈で具体的に定義されるなら、かかる具体的な定義は、この段落において概説されるより一般的な定義より優先される。

【0053】

一般に、全ての「互変異性体型及び異性体型、及び混合物」は、異性体型の具体的な立体化学又は異性体型が化合物名又は構造において示されない限り、化学構造又は化合物の個々の幾何異性体又は光学異性体、又は異性体のラセミ混合物又は非ラセミ化合物が意図される。具体的な定義が優先される。

30

【0054】

句「医薬的に許容される」は、聴診による医薬的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題又は合併症のない、合理的な利点/リスク比と見合った、ヒト（或は場合によっては、動物であってもよい）の組織と接触して用いるのに適した化合物、材料、組成物、及び/又は投与形態に言及するために本明細書において用いられる。

【0055】

本発明による化合物の「薬学的に許容しうる塩（複数を含む）」は、同様に本発明の目的である。用語「薬学的に許容しうる塩（複数を含む）」は、親化合物が、それらの酸性塩又は塩基性塩、好ましくは、付加塩を作ることにより修飾される開示の化合物の誘導体に言及する。薬学的に許容しうる塩の例は、本発明の化合物の塩基性残基/部分、例えば、アミノ官能基の鉱物塩又は有機酸塩を含むが、これらに限定されず；本発明の化合物の酸性残基/部分は、アルカリとの塩又は有機塩基を形成してもよい。薬学的に許容しうる塩は、例えば、非毒性無機酸又は有機酸から形成される親化合物の通常の見解の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩を含む。例えば、かかる通常の見解の非毒性塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などからもたらされるもの；及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキ

40

50

シ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などから調製される塩を含む。

【0056】

塩基との生理的に許容される塩は、通常の塩基との塩、例えば、好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム及びマグネシウム塩）、及びアンモニア、1～16個のC原子を有する有機アミン、例えば、好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチル-モルホリン、デヒドロアピエチルアミン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン及びメチルピペリジンなども含み得る。

10

【0057】

本発明の薬学的に許容しうる塩は、塩基性又は酸性特性を有する親化合物から通常の方法により合成することができる。一般に、かかる塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基型を、化学量論量の適当な塩基又は酸と、水又は有機溶媒、又は2種の混合物中で反応させることにより、調製することができる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性溶媒が好ましい。

【0058】

「プロドラッグ」は、哺乳類対象に投与されたときに、インビボで、本発明による生物学的に活性な化合物を放出するよう設計されている化合物であると考えられる。本発明による化合物のプロドラッグは、これらの修飾が、生理的条件下で本来の官能基に再変換されるように本発明の化合物に存在する官能基を修飾することにより、調製される。本発明による化合物のプロドラッグは、同様に本発明の対象である解されるであろう。

20

【0059】

「代謝産物」は、インビボで形成される本発明による化合物の誘導体と考えられる。活性な代謝産物は、薬理的効果を生じる代謝産物である。本発明による化合物の代謝産物、特に活性な代謝産物は、同様に本発明の対象であると解されるだろう。

【0060】

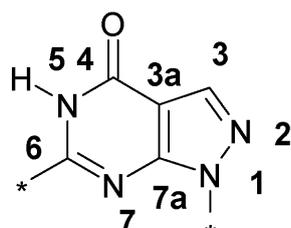
化合物の幾つかは、「溶媒和物」を形成してもよい。本発明の目的のため、用語「溶媒和物」は、固体又は液体状態で、溶媒分子との協調により、複合体を形成する化合物の形態に言及する。水和物は、協調が水と生じる、溶媒和物の特定の形態である。本発明によれば、用語好ましくは、固体溶媒和物、例えば、非結晶、又はより好ましくは、結晶溶媒和物について用いられる。

30

【0061】

「骨格」：本発明による化合物の骨格は、以下のコア構造により表される。環員原子の位置の数表現は、太字で示される：

【化8】

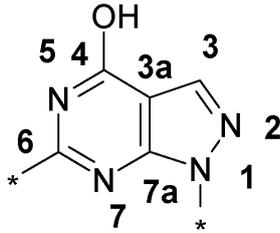


40

【0062】

当業者にとって、この骨格が、その互変異性「エノール」型により記載され得ることは、明らかであろう。

【化 9】



【0063】

本発明の関連で、たとえ2種の表現のうち1種のみが提示されていても、骨格の両方の構造表現が本発明の対象と考えられるだろう。制限又は限定の意図ではなく、周囲条件下、及び化合物を含む医薬組成物に関連する条件下での化合物の大部分について、互変異性型の平衡は、ピラゾロピリミジン-4-オン表現の側にあると信じられている。それ故、全ての実施態様は、ピラゾロピリミジン-4-オン-誘導体、又はより正確には、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン誘導体として表される。

10

【0064】

本明細書において用いられる「予防(prevention)」、「予防(prophylaxis)」、「予防的(prophylactic)処置」、又は「予防的(preventive)処置」の様な表現は、同義、かつ上述の状態を発症するリスクが、特に当該状態又は対応する既往歴に対して上昇したリスクを有する患者において低減されるという意味で理解されるべきである。従って、本明細書において用いられる表現「疾患の予防」は、疾患の臨床的発症前に疾患を発症するリスクのある個人の管理及びケアを意味する。予防の目的は、疾患、状態、又は障害の発症に対抗することであり、症状又は合併症の発症を予防するか又は遅延させる、或は関連する疾患、状態又は障害の発症を予防するか又は遅延させるための活性化化合物の投与を含む。当該予防的処置の成功は、予防的処置なしの同等患者集団と比較して、この状態に対してリスクのある患者集団内の当該状態の発生率を低減することにより、統計的に示される。

20

【0065】

表現「処置」又は「治療」は、好ましくは、その状態及び重篤度に依存して、可能である限り、具体的な適応症状を軽減するための対症療法、又は状態を逆転させる又は部分的に逆転させるため又は適応症の進行を遅延させるための原因治療を含む、明らかな急性又は慢性の形で既に発症した1種又は複数の当該状態を有する(例えば、好ましくは、ヒト)患者の治療的処置を意味する。従って、本明細書において用いられる表現「疾患の処置」は、疾患、状態又は障害を発症した患者の管理及びケアを意味する。処置の目的は、疾患、状態、障害又はその症状に対抗することである。処置は、疾患、状態又は障害を取り除くか又は制御するため、並びに疾患、状態又は障害と関連する症状又は合併症を軽減するための活性化化合物の投与を含む。

30

【0066】

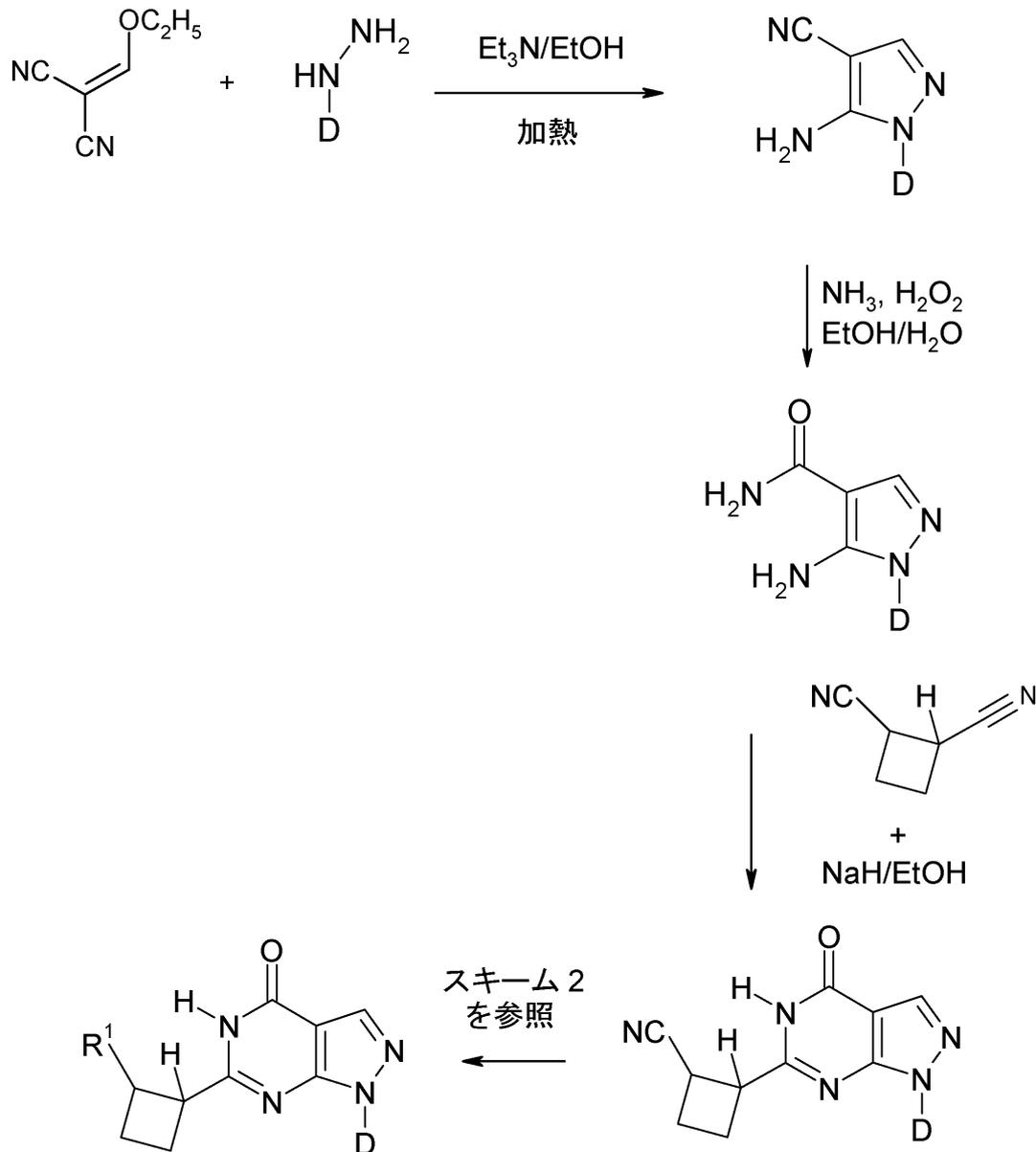
以下のスキームは、例として、本発明の化合物の製造の仕方を一般的に説明する。省略された置換基は、スキームの前後で別段定義されていないなら、式(I)の実施態様について定義されたとおりであり得る：

40

【0067】

【化 1 0】

スキーム 1



【 0 0 6 8】

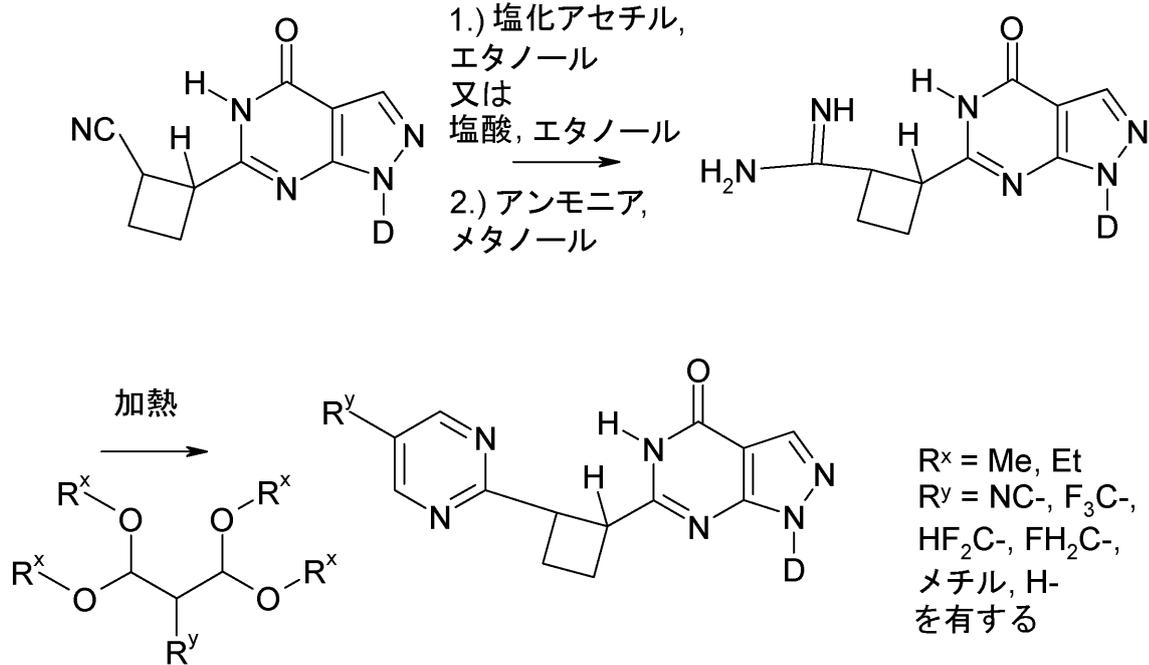
スキーム 1：第 1 の工程において、2 - エトキシメチレン - マロノニトリルを、エタノールのような適当な溶媒中、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で加熱することにより、一置換ヒドラジンで縮合し、対応する 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリルを形成する。第 2 の工程において、これらの化合物を、例えば、エタノール溶液をアンモニア（水中 2 5 %）及び過酸化水素（水中 3 5 %）で処理することにより、対応するアミドに変換する。第 3 の工程において、4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル置換ニトリルを、塩基性条件（例えば、エタノール中の水素化ナトリウム）下で加熱することにより、ジニトリルから合成することができる。スキーム 2 において記載のとおり、ニトリル官能基をさらに、ヘテロアリアル置換基に変換し、ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンを最終生成物として得る [例えば、A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ff を参照]。

40

【 0 0 6 9】

【化 1 1】

スキーム 2



10

20

【0070】

スキーム 2 : 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル置換ニトリルを、メタノールと混合し、塩化アセチルで処理するか、或は、エタノール中の飽和塩酸溶液と混合する。第 2 の工程において、中間体を、メタノール中のアンモニア溶液で処理し、対応するアミジンを形成する。1 , 1 , 3 , 3 - テトラアルコキシプロパンとの反応により、ピリミジン - 2 - イル置換ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンを最終生成物として得る。

【0071】

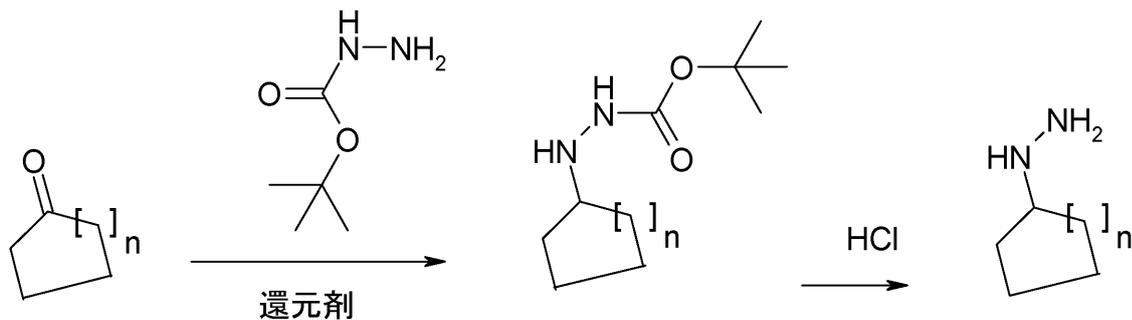
30

ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンを調製するさらに別の過程は、当該技術分野において知られており、同様に、本発明の化合物を合成するために利用され得る（例えば、: P. Schmidt et al., Helvetica Chimica Acta 1962, 189, 1620ff. を参照）。

【0072】

【化 1 2】

スキーム 3

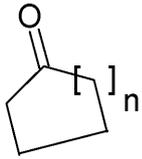


40

【0073】

ここで、

【化 1 3】



は、式 (I) において定義されるとおり、場合により置換されているシクロペンチル又はシクロヘキシルである。結果として、 $n = 1$ 又は 2 である。

【0074】

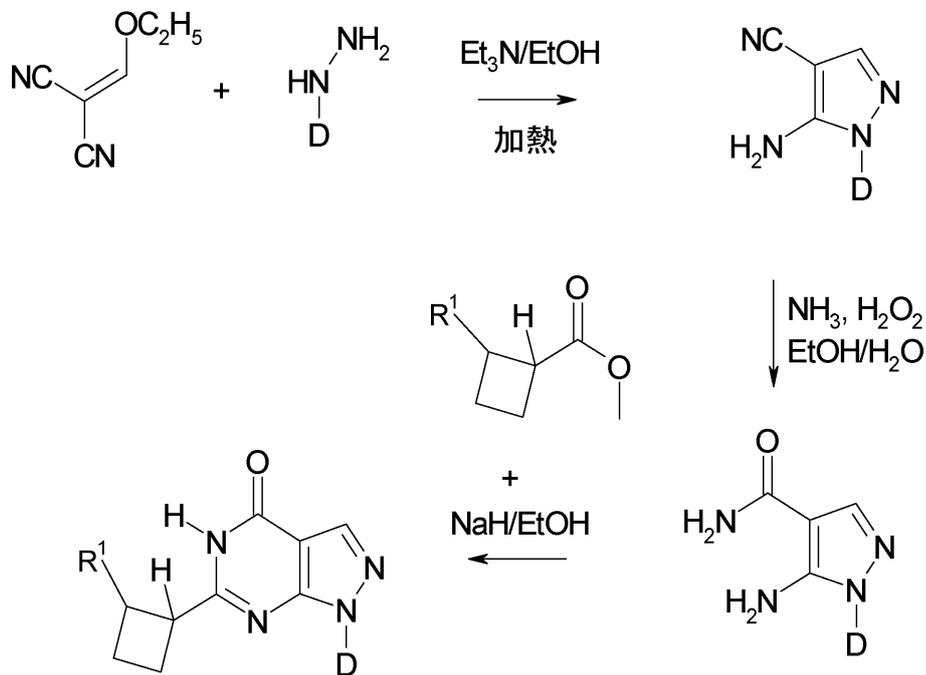
スキーム 3：スキーム 3 に示されるとおり、スキーム 1 の工程 1 において用いられる一置換ヒドラジン誘導体は、ケトンのヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステルでの還元的アミノ化、続いて、一般式 (I) において定義されるとおり、シクロペンチル又はシクロヘキシルである D に対する脱保護工程によって調製することができる [例えば、J.W. Timberlake et al., "Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Chapter 4; S. C. Hung et al., Journal of Organic Chemistry 1981, 46, 5413-5414を参照]。

10

【0075】

【化 1 4】

スキーム 4



20

30

【0076】

スキーム 4：スキーム 1 に記載されるとおり、第 1 工程において、2 - エトキシメチレン - マロノニトリルを、エタノールの様な適当な溶媒中、塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で加熱することにより一置換ヒドラジンと縮合させ、対応する 5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリルを形成する。第 2 工程において、これらの化合物を、例えば、エタノール溶液をアンモニア (水中 25%) 及び過酸化水素 (水中 35%) で処理することにより対応するアミドに変換する。第 3 工程において、 R^1 及び R^2 置換シクロブチル又はシクロペンチルカルボン酸エステルと、塩基性条件 (例えば、エタノール中の水素化ナトリウム) 下で加熱し、最終ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オンを最終生成物として得る [例えば、A. Miyashita et al., Heterocycles 1990, 31, 1309ffを参照]。この手法を、実施例のセクション (実施例 29 ~ 34) でピリジルである

40

50

R¹ についてより詳細に記載する。

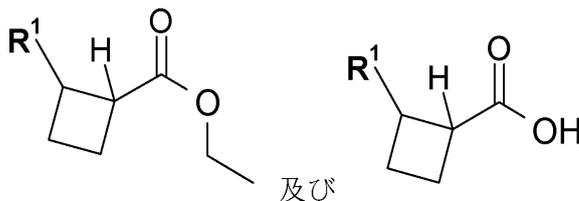
【0077】

さらなる情報を：

- 国際公開公報第2004/099210号(特に、9頁、最終段落~14頁、8行(引用により取り込まれる))において見ることができ、
- テトラヒドロピラニルであるDを有する化合物の一般的製造に関して、さらなる情報を、国際公開公報第2009/121919号、特に、120~125頁及びその実施例部分(引用により本明細書に取り込まれる)において見ることができ、
- 4,4-ジフルオロシクロヘキシルであるDに関して、さらなる情報を、国際公開公報第2010/026214号、具体的には、59~63頁及びその実施例部分(引用により本明細書に取り込まれる)において見ることができ、
- そして、本明細書の実施例部分(例示的实施態様)においても見ることができる。

特に、2つの構成要素：

【化15】



の製造に関する文書。

【0078】

処置方法

本発明は、疾患の処置に有効であると考えられる化合物に言及する。本発明による化合物は、ホスホジエステラーゼ9Aの有効かつ選択的阻害剤であり、医薬の開発のために用いることができる。かかる医薬は、好ましくは、疾患の処置のため用いられ、ここで、PDE9Aの阻害は、治療効果、予防効果、又は疾患修飾効果を提供することができる。好ましくは、そのような医薬は、特に、状況/疾患/症状、例えば：軽度認識障害、加齢に伴った学習及び記憶機能障害、加齢に伴った記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳損傷、脳卒中、脳卒中後に生じる認知症(脳卒中後認知症)、外傷後認知症、一般的な集中機能障害、学習及び記憶の問題を有する子供における集中機能障害、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、ピック症候群を含む前頭葉の変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核麻痺、大脳皮質基底核変性症を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ病認知症、HIV認知症、てんかん、側頭葉てんかん、統合失調症、統合失調症(認知症を伴う)、コルサコフ精神病、又はうつ病又は双極性障害を伴う認知障害において生じるものの様な、知覚、集中、認知、学習又は記憶を改善するために使われるであろう。

【0079】

本発明の別の態様は、PDE9A調節により到達可能な疾患、特に、不眠又はナルコレプシーの様な睡眠障害、双極性障害、メタボリックシンドローム、肥満、1型又は2型糖尿病を含む糖尿病、高血糖、異常脂質血症、低下した耐糖能、又は睾丸、脳、小腸、骨格筋、心臓、肺、胸腺又は脾臓の疾患の処置に関し得る。

【0080】

従って、本発明の医薬態様は、簡単に言うと、本明細書において定義される式(I)又は(II)で示される化合物、特に、具体的に定義される種化合物が医薬として用いられると考えられることである。

【0081】

かかる医薬は、好ましくは、CNS疾患の処置のための方法において用いるためのものである。

【 0 0 8 2 】

別の使用において、医薬は、CNS疾患の処置のための、PDE9の阻害により到達可能であるものの処置のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において用いるためのものである。

【 0 0 8 3 】

別の使用において、医薬は、PDE9、特にPDE9Aの阻害により到達可能である疾患の処置のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において用いるためのものである。

【 0 0 8 4 】

最も好ましい別の使用において、医薬は、好ましくは、認知障害が、このセクションにおいて記載される疾患又は状態と関連する、知覚、集中、認知、学習又は記憶に関連する認知障害の処置、改善及び/又は予防のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において使用するためのものである。

10

【 0 0 8 5 】

別の使用において、医薬は、加齢に伴った学習及び記憶機能障害、加齢に伴った記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳損傷、脳卒中、脳卒中の後に生じる認知症（脳卒中後認知症）、外傷後認知症、一般的な集中機能障害、学習及び記憶の問題を有する子供における集中機能障害、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、ピック症候群を含む前頭葉の変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核麻痺、大脳皮質基底核変性症を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ病認知症、HIV認知症、てんかん、側頭葉てんかん、統合失調症、統合失調症（認知症を伴う）、コルサコフ精神病、又はうつ病又は双極性障害を伴う認知障害に関連する認知障害の処置又は改善又は予防のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において用いるためのものである。

20

【 0 0 8 6 】

別の使用において、医薬は、アルツハイマー病、統合失調症、又はアルツハイマー病を伴う認知障害又は統合失調症と関連する認知障害の処置のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において使用するためのものである。

【 0 0 8 7 】

別の使用において、医薬は、睡眠障害、双極性障害、メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、高血糖、異常脂質血症、低下した耐糖能、又は睾丸、脳、小腸、骨格筋、心臓、肺、胸腺又は脾臓の疾患の処置のための、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において使用するためのものである。

30

【 0 0 8 8 】

本発明のさらなる態様において、本発明は、状態及び疾患の上で挙げられた群から選択される状態又は疾患の処置又は予防の方法に関し、ここで、方法は、治療上有効量の本発明による化合物を、それを必要とするヒトに投与することを含む。

【 0 0 8 9 】

本発明の別の態様は、治療又は予防方法、好ましくは、治療方法において医薬として使用するための本発明の化合物に関する。必要であれば、治療方法又は医薬は、好ましくは、「治療方法」と題されるセクションにおいて、上で概要が示された状態又は疾患の群から選択される状態又は疾患の処置のためのものである。

40

【 0 0 9 0 】

医薬組成物

本発明の対象でもある投与用医薬は、

- 治療上有効量の有効成分としての本発明による化合物、及び
- 医薬担体

を含む。

【 0 0 9 1 】

「治療上有効量」により、医薬が、患者の状態に適した適当な投薬計画を介して適用さ

50

れるなら、式(Ⅰ)の化合物の量は、対応する疾患の進行を効果的に処置、予防、又は遅延させるのに十分であるか、そうでなければ、かかる疾患に罹患した患者の状態を改善するのに十分であることが意味される。単一療法の「治療上有効量」は、別の医薬との併用療法における「治療上有効量」とは異なるということはある。

【0092】

1日当たり適用可能な一般式(Ⅰ)の化合物の用量範囲は、通常、0.1~5000mg、好ましくは、0.1~1000mg、好ましくは、2~500mg、より好ましくは、5~250mg、最も好ましくは、10~100mgであってもよい。投薬量単位(例えば、錠剤)は、好ましくは、本発明による化合物2~250mg、特に好ましくは、10~100mgを含有してもよい。

10

【0093】

実際の薬学的に有効量又は治療投与量は、当業者に既知の因子、例えば、患者の年齢、体重、性別又は他の状態、投与経路、疾患の重篤度などに依存するだろう。

【0094】

本発明による化合物は、経口、非経腸(静脈内、筋肉内など)、経鼻、舌下、吸入、くも膜下、局所、又は直腸経路により投与されてもよい。本発明による化合物の投与に適当な製剤は、例えば、パッチ、錠剤、カプセル剤、丸薬、小丸薬、糖衣錠、粉薬、トローチ、座薬、液体製剤、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、点滴薬、シロップ剤、エリキシル剤、又はガス状製剤、例えば、エアロゾル、スプレーなどを含む。薬学的に活性な化合物(複数を含む)の含有量は、全体として組成物の0.05~90重量%、好ましくは、0.1~50重量%の範囲内であるべきである。適当な錠剤は、例えば、活性物質(複数を含む)を既知の賦形剤、例えば、不活性な希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸、結合剤、例えば、スターチ又はゼラチン、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク、及び/又は放出を遅延させるための剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニルと混合することにより、得られてもよい。錠剤は、いくつかの層を含んでもよい。

20

【0095】

被覆錠剤は、錠剤と同様に作られたコーティングコアを錠剤コーティング用に通常用いられる物質、例えば、コリドン(collidone)又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることにより、それ相応に調製されてもよい。放出の遅延を達成するため、又は不適合性を防ぐために、コアは多数の層からなってもよい。同様に、錠剤コーティングは、可能であれば、錠剤について上述された賦形剤を用いて、放出の遅延を達成するために多数の層からなってもよい。

30

【0096】

本発明に記載の活性物質又はその組み合わせを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、さらに、甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖、及び風味増強剤、例えば、香料、例えば、バニラ又はオレンジ抽出物を含有してもよい。それらはまた、懸濁剤アジュバント又は増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、エチレンオキシドを有する脂肪アルコールの縮合生成物、又は保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸を含有してもよい。

40

【0097】

液剤は、通常の方法、例えば、場合により乳化剤及び/又は分散剤を用いて、等張剤、保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸、又は安定剤、例えば、エチレン-ジアミン-テトラ-酢酸のアルカリ金属塩を加えることにより調製されてもよく、水が希釈剤として用いられるなら、例えば、有機溶媒が溶解剤又は溶解補助剤として場合により用いられてもよく、液剤は注射バイアル剤又はアンプル剤又は点滴ボトルに移されてもよい。

【0098】

1種又は複数の活性物質、又は活性物質の組み合わせを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を不活性な担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼ

50

ラチンカプセル剤にパックすることにより調製されてもよい。

【0099】

適当な座薬は、例えば、この目的のため提供される担体、例えば、中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体と混合することにより、調製されてもよい。

【0100】

用いられ得る賦形剤は、例えば、水、医薬的に許容される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油フラクション）、植物油（例えば、ピーナッツ又はゴマ油）、単又は多官能価アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散したケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、スターチ及びポリビニルピロリドン）、及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）を含む。

10

【0101】

経口使用のため、錠剤は、特定の担体、添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを、種々のさらなる物質、例えば、スターチ、好ましくは、ジャガイモでんぷん、ゼラチンなどと共に、含有してもよい。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを用いて、錠剤を生成してもよい。水性懸濁剤の場合、活性物質は、上述の賦形剤に加えて、種々の風味増強剤又は着色剤と組み合わせられてもよい。

20

【0102】

本発明による化合物の投与量は、当然、処置される投与方法及び病状に強く依存する。

【0103】

他の活性物質との組み合わせ

別の態様において、本発明は、本発明による化合物が、別の活性化合物と一緒に投与される併用療法に関する。従って、本発明はまた、薬学的に活性な成分（そのうちの1つが本発明の化合物である）のかかる組み合わせを提供する医薬製剤にも関する。かかる組み合わせは、固定用量の組み合わせ（併用されるべきである薬学的に活性な成分が、同一の医薬製剤の対象である）、又はフリー用量の組み合わせ（薬学的に活性な成分が、別々の医薬製剤中に存在する）であってもよい。

30

【0104】

結果として、本発明のさらなる態様は、本発明の化合物のそれぞれ、好ましくは、少なくとも1種の本発明による化合物と、例として、セクレターゼ阻害剤；セクレターゼ阻害剤；セクレターゼ調節薬；アミロイド凝集阻害剤、例えば、アルツヘメド；直接又は間接的に作用する神経保護物質、及び/又は疾患修飾物質；酸化防止剤、例えば、ビタミンE、イチョウ葉（ginko biloba）又はギンコリド（ginkgolide）；抗炎症物質、例えば、COX阻害剤、追加又は排他的にA₂（Aベータ）の低下特性を有するNSAID；HMG-CoA還元酵素阻害剤、例えば、スタチン；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガラントミン；NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、メマンチン；AMPA受容体アゴニスト；AMPA受容体の正の修飾薬、AMPキナーゼ、グリシン輸送体1阻害剤；モノアミン受容体再取り込み阻害剤；神経伝達物質の濃度又は放出を調節する物質；成長ホルモンの分泌を誘導する物質、例えば、イブタモレンメシラート及びカプロモレリン；CB-1受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト；抗生物質、例えば、ミノサイクリン又はリファンピシン；PDE1、PDE2、PDE4、PDE5及び/又はPDE10阻害剤、GABAA受容体インバースアゴニスト；GABAA₅受容体インバースアゴニスト；GABAA受容体アンタゴニスト；ニコチン性受容体アゴニスト又は部分的アゴニスト又は正の修飾薬； α_2 ニコチン性受容体アゴニスト又は部分アゴニスト又は正の修飾薬； α_7 ニコチン性受容体アゴニスト又は部分的アゴニスト；ヒスタミン受容体H₃アンタゴニスト；5-HT₄受容体アゴニスト又は部分的アゴニスト；5-HT₆受容体アンタゴニスト； β_2 -アドレ

40

50

ナリン受容体アンタゴニスト、カルシウムアンタゴニスト；ムスカリン性受容体 M 1 アゴニスト又は部分的アゴニスト又は正の修飾薬；ムスカリン性受容体 M 2 アンタゴニスト；ムスカリン性受容体 M 4 アンタゴニスト；代謝型グルタミン酸受容体 5 正のアロステリックモジュレーター；代謝型グルタミン酸受容体 2 アンタゴニスト；代謝型グルタミン酸受容体 2 / 3 アゴニスト；代謝型グルタミン酸受容体 2 正のアロステリックモジュレーター、及び本発明による化合物の有効性及び / 又は安全性が増加される、及び / 又は望まれない副作用が低減されるような方法で受容体又は酵素を調節する他の物質の群から選択される別の化合物との組み合わせに言及する。

【 0 1 0 5 】

本発明はさらに、1種又は複数、好ましくは、1種の活性物質を含有する医薬組成物に関する。少なくとも1種の活性物質は、本発明による化合物及び / 又はその対応する塩から選択される。好ましくは、組成物は、1種のみのかかる活性化合物を含む。1種以上の活性化合物の場合、他の1種は、上述の群の組み合わせ相手、例えば、アルツヘメド、ビタミン E、ギンコリド (ginkgolide)、ドネペジル、リバスチグミン、タクリン、ガラントミン、メマンチン、イプタモレンメシラート、カプロモレリン、ミノサイクリン及び / 又はリファンピシンから選択され得る。場合により、組成物はさらに、不活性な担体及び / 又は希釈剤のような成分を含む。

10

【 0 1 0 6 】

本発明による化合物は、上述の疾患及び状態の処置のため、免疫療法、例えば、A 又はその部分を用いた活性免疫、ヒト化抗 A 抗体又は抗体フラグメントを用いた受動免疫との併用において用いられてもよい。

20

【 0 1 0 7 】

本発明による化合物は、Dimebon と併用されてもよい。

【 0 1 0 8 】

本発明による化合物は、アミトリチプリンイミプラミン塩酸塩 (TOFRANIL)、イミプラミンマレイン酸塩 (SURMONTIL)、ロフェプラミン、デシプラミン (NORPRAMIN)、ドキシピン (SINEQUAN, ZONALON)、トリミプラミン (SURMONTIL) の様な抗うつ剤と併用されてもよい。

【 0 1 0 9 】

或は、本発明による化合物は、セロトニン (5 - HT) 再取り込み阻害剤、例えば、アラプロクラート、シタロプラム (CELEXA, CIPRAMIL)、エスシタロプラム (LEXAPRO, CIPRALEX)、クロミプラミン (ANAFRANIL)、デュロキセチン (CYMBALTA)、フェモキセチン (MALEXIL)、フェンフルラミン (PONDIMIN)、ノルフェンフルラミン、フルオキセチン (PROZAC)、フルボキサミン (LUVOX)、インダルピン、ミルナシプラン (IXEL)、パロキセチン (PAXIL, SEROXAT)、セルトラリン (ZOLOFT, LUSTRAL)、トラゾドン (DESYREL, MOLIPAXIN)、ベンラファキシン (EFFEXOR)、ジメルジン (NORMUD, ZELMID)、ピシファジン、デスペンラファキシン (PRISTIQ)、ブラソフェンスム (brasofensme) 及びテソフェンシン (tesofensine) と併用されてもよい。

30

40

【 0 1 1 0 】

本発明による組み合わせは、同時に、1種及び同一の投与形態、すなわち、組み合わせ製剤の形 (例えば、2種の成分が、1つの錠剤、例えば、当該錠剤の異なる層に取り込まれてもよい) で同時に提供されてもよい。組み合わせは、制限されない組み合わせの形 (すなわち、本発明の化合物が、一つの投与形態で提供され、1種又は複数の上述の組み合わせ相手が、別の投与形態で提供される) で別々に提供されてもよい。これら2種の投与形態は、同等の投与形態、例えば、2つの錠剤 (治療上有効量の本発明の化合物を含有する1つと治療上有効量の上述の組み合わせ相手を含有する1つ) の同時投与であってもよい。必要であれば、異なる投与形態を組み合わせることも可能である。任意のタイプの適当な投与形態が提供され得る。

50

【0111】

別の活性物質と組み合わせた本発明による化合物、又はその生理的に許容される塩は、同時又は時間差だが時間内にほぼ一緒に用いられてもよい。同時に投与される場合、2つの活性物質は、患者と一緒に与えられ；時間差で投与される場合、2つの活性物質は、患者に、12時間以内、具体的には、6時間以内に連続して与えられる。

【0112】

投与又は投薬形態は制限されず、本発明との関連で、任意の適当な投与形態が用いられ得る。例えば、投与形態は、固形状の製剤、例えば、パッチ、錠剤、カプセル剤、丸薬、小丸薬、糖衣錠、粉薬、トローチ、座薬、液体製剤、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、点滴薬、シロップ剤、エリキシル剤、又はガス状製剤、例えば、エアロゾル、スプレーなどから選択されてもよい。

10

【0113】

投与形態は、有利には、投与量単位（それぞれの投与量単位は、存在するそれぞれの活性化合物の1回用量を供給するように適合されている）で製剤化される。投薬経路及び投与形態に依存して、成分はそれに依拠して選択される。

【0114】

上述の組み合わせ相手の投与量は、便宜上、通常推奨される最低容量の1/5～通常推奨される用量の1/1であり得る。

【0115】

投与形態は、製剤の性質に依存して、例えば、1日当たり1、2、3又は4回患者に投与される。遅延又は持続放出製剤、又は他の医薬製剤の場合、それは異なって適用される（例えば、1週間又は1ヶ月に1回など）。本発明の化合物は、1日当たり3回以内、より好ましくは1又は2回投与されるのが好ましい。

20

【0116】

実施例

医薬組成物

実施例は、制限する意図はなく、可能性のある医薬製剤を説明する：

【0117】

用語「活性物質」は、塩を含む本発明による1種又は複数の化合物を意味する。1種又は複数の他の活性物質との上述の組み合わせの1つの場合、用語「活性物質」は、さらなる活性物質も含有してもよい。

30

【0118】

実施例 A

活性物質 100 mg を含有する錠剤

組成物：錠剤

| | |
|--------------|------------|
| 活性物質 | 100 . 0 mg |
| ラクトース | 80 . 0 mg |
| コーンスターチ | 34 . 0 mg |
| ポリビニルピロリドン | 4 . 0 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 mg |
| | 220 . 0 mg |

40

【0119】

実施例 B

活性物質 150 mg を含有する錠剤

組成物：錠剤

| | |
|------------|------------|
| 活性物質 | 150 . 0 mg |
| 粉末状ラクトース | 89 . 0 mg |
| コーンスターチ | 40 . 0 mg |
| コロイドシリカ | 10 . 0 mg |
| ポリビニルピロリドン | 10 . 0 mg |

50

ステアリン酸マグネシウム 1.0 mg
300.0 mg

【0120】

実施例 C活性物質 150 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤

活性物質 150.0 mg
ラクトース 87.0 mg
コーンスターチ（乾燥） 80.0 mg
ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg
320.0 mg

10

【0121】

実施例 D

組成物：座剤

活性物質 150.0 mg
ポリエチレングリコール 1500 550.0 mg
ポリエチレングリコール 6000 460.0 mg
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン 840.0 mg
2000.0 mg

20

【0122】

実施例 E

組成物：活性物質 10 mg を含有するアンプル剤

活性物質 10.0 mg
0.01 N 塩酸 適量
再蒸留水 全量 2.0 mL

【0123】

実施例 F

組成物：活性物質 50 mg を含有するアンプル剤

活性物質 50.0 mg
0.01 N 塩酸 適量
再蒸留水 全量 10.0 mL

30

【0124】

任意の上述の製剤の調製は、以下の標準的手法で行われ得る。

【0125】

生物学的アッセイ

本発明の化合物のインビトロ効果は、以下の生物学的アッセイを用いて示すことができる。

【0126】

PDE9A2アッセイプロトコール：

PDE9A2 酵素活性アッセイを、シンチレーション近接アッセイ（SPA）として、一般に、製造元（GE Healthcare, 以前の Amersham Biosciences, 製品番号：TRKQ7100）のプロトコールに従い、実施した。

40

【0127】

酵素供給源として、ヒト PDE9A2 を発現する SF9 細胞の溶解物（プロテアーゼ阻害剤を添加した 1% Triton X-100 を含む PBS, 細胞片を 13,000 rpm で 30 分間の遠心分離により取り除いた）を用いた。アッセイに含まれる総タンパク質量は、SF9 細胞の感染及び産生の有効性に依りて変動し、0.1 ~ 100 ng の範囲にある。

【0128】

一般に、アッセイ条件は、以下のとおりである：

- ・ 総アッセイボリューム： 40 マイクロリター
- ・ タンパク質量： 0.1 ~ 50 ng

50

- ・ 物質濃度 (c G M P) : 20 ナノモラー ; ~ 1 mCi / l
- ・ インキュベーション時間 : 室温で 60 分間
- ・ 最終 D M S O 濃度 : 0 . 2 ~ 1 %

【 0 1 2 9 】

アッセイを 384 ウェルフォーマットで行った。試験試薬並びに酵素及び物質を、アッセイバッファーで希釈した。アッセイバッファーは、50mM Tris、8.3mM MgCl₂、1.7mM EGTA、0.1% BSA、0.05% Tween 20 を含有し ; アッセイバッファーの pH を 7.5 に調節した。過剰量の PDE9 特異的阻害剤 (例えば、国際公開公報第 2004 / 099210 号又は国際公開公報第 2004 / 099211 号に記載の化合物、実施例 37 のエナンチオマーの 1 つ、例えば、1 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 R) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - プロピル] - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンなど) を適用することにより、反応を停止させた。

10

【 0 1 3 0 】

【表 4】

参考文献:

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. 2005 Dec;68(6):1775-81.

20

van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann KG, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. 2008 Oct;55(5):908-18.

【 0 1 3 1 】

PDE1C アッセイプロトコール :

PDE9A2 アッセイと同様の方法 (相違点 : PDE9A2 の代わりに、PDE1C を使い、アッセイバッファーはさらに 50nM カルモジュリン、3mM CaCl₂ を含有していた) で、アッセイを行った。上で概説されるものと同一の阻害剤 (1 - (2 - クロロフェニル) - 6 - [(2 R) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - プロピル] - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン) を適用することにより、反応を停止させた。

30

【 0 1 3 2 】

IC₅₀ の決定 :

IC₅₀ を、Graph Pad Prism 又は他の適当なソフトウェアを用いて、ポジティブコントロールを 100 に、ネガティブコントロールを 0 に設定して、計算することができる。IC₅₀ を計算するため、試験すべき試験化合物 (物質) の希釈物を、上述のプロトコールに従い試験した。

40

【 0 1 3 3 】

データ

以下の PDE9A2 阻害についての IC₅₀ 値 [ナノモラー (nM)] において、本発明による化合物が PDE9、特に、PDE9A2 を阻害することを説明する。このことは、化合物が有用な薬理学的特性を提供することを証明する。実施例は、制限することを意図してはいない。

【 0 1 3 4 】

表は、PDE9A 対 PDE1C に対する化合物の能力を示す選択性の値 (選択性) も提

50

供する。選択性は、比（PDE1C阻害についての IC_{50} [ナノモラー (nM)]） / （PDE9A2阻害についての IC_{50} [ナノモラー (nM)]）である。

【0135】

実施例の数字は、例示的实施態様のセクションで概説され、上記化合物ファミリーの表（表2）により定義される最終実施例に言及している。

【0136】

全てのデータを、本明細書に記載される手法に従い測定することができる。エナンチオマー1又はエナンチオマー2の定義は、キラルSFC及びキラルHPLCにおけるエナンチオマーの溶出順序に関連する。

【0137】

【表5】

表2:

| 化合物ファミリー | 実施例番号 | IC_{50} PDE9A2 [ナノモラー] | 選択性 |
|----------|---------------|--------------------------|------|
| Q | 23* | 23 | 187 |
| Q | 24 (エナンチオマー1) | 218 | 8.9 |
| Q | 25 (エナンチオマー2) | 7 | 197 |
| R | 29* | 11 | 117 |
| R | 30 (エナンチオマー1) | 304 | 4.95 |
| R | 31 (エナンチオマー2) | 7 | 186 |
| S | 32* | 7 | 117 |
| S | 33 (エナンチオマー1) | 4 | 181 |
| S | 34 (エナンチオマー2) | 388 | 1.68 |
| T | 26* | 32 | >400 |
| T | 27 (エナンチオマー1) | 11 | 250 |
| T | 28 (エナンチオマー2) | 360 | 7 |

* trans ラセミ混合物

【0138】

インビボ効果：

本発明の化合物のポジティブなインビトロ有効性結果は、ポジティブなインビボ有効性に置き換えると考えられている。

【0139】

本発明の化合物のインビボ効果をPrickaerts等 (Neuroscience 2002, 113, 351-361) の手法に従ったNovel Object Recognition試験、社会認識試験、又はvan der Staay等 (Neuropharmacology 2008, 55, 908-918) により記載される手法に従ったT迷路自発的交互試験 (T-maze spontaneous alternation test) において、試験することができる。生物学的試験に関するさらなる情報のため、これら2つの引用文献にも言及する。

【0140】

標的PDE9に対する阻害特性の他に、本発明による化合物は、さらに有利な薬物動態特性を提供し得る。

【0141】

例えば、本発明による化合物は、安全性、バランスのとれた代謝、薬物と薬物の相互作用を引き起こすリスクの低さ、バランスのとれたクリアランスの点で1種又は複数の利点

10

20

30

40

50

を示し得る。

【0142】

化合物は、バイオアベイラビリティ、吸収された高分画、血液脳輸送特性、有益な（例えば、高い平均値の）残留時間（mrt）、効能部分における有益な暴露などの点で1種又は複数のさらなる利点又は別の利点も示し得る。

【0143】

化学的製造

以下で、本発明の対象であり、さらなる説明のためである化合物及びその製造のいくつかを提示する。化合物23～24は、本発明の対象である。

【0144】

略語：

Burges s 試薬 （メトキシカルボニルスルファモイル）- トリエチルアンモニウム
- N - ベタイン

ローソン試薬 2, 4 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - [1, 3, 2, 4] ジチ
アジホスフェタン 2, 4 - ジスルフィド

APCI 大気圧化学イオン化

ACN アセトニトリル

CDI 1, 1' - カルボニルジイミダゾール

DEA ジエチルアミン

DIPA ジイソプロピルエチルアミン

DME 1, 2 - ジメトキシエタン

DMF ジメチルホルムアミド

ESI エレクトロスプレーイオン化 (MS における)

EtOH エタノール

Exp . 実施例

h 時間 (複数を含む)

HATU O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N
- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスファート

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

HPLC - MS 結合型高速液体クロマトグラフィー - 質量分析

M モラー (mol / L)

MeOH メタノール

min 分

MS 質量分析

NMP 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

R_t 保持時間 (HPLC における)

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

TBTU O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラ
メチルウロニウムテトラフルオロボラート

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィー

【0145】

LC - MS 方法：

方法 1

MS 装置タイプ：Waters Micromass ZQ；HPLC 装置タイプ：W
aters Alliance 2695，Waters 2996 ダイオードアレイ検出器
；カラム：Varian Microsorb 100 C18，30×4.6mm，3.0
µm；溶出液 A：水 + 0.13% TFA，溶出液 B：ACN；勾配：0.0分5%B
0.18分5%B 2.0分98%B 2.2分98%B 2.3分5%B 2.5分5

10

20

30

40

50

% B ; 流速 : 3 . 5 mL / 分 ; UV 検出 : 2 1 0 ~ 3 8 0 nm .

【 0 1 4 6 】

方法 2

MS 装置タイプ : Waters Micromass ZQ ; HPLC 装置タイプ : Waters Alliance 2695 , Waters 2996 ダイオードアレイ検出器 ; カラム : Varian Microsorb 100 C18 , 30 x 4 . 6 mm , 3 . 0 μm ; 溶出液 A : 水 + 0 . 13 % TFA , 溶出液 B : MeOH ; 勾配 : 0 . 0 分 5 % B 0 . 35 分 5 % B 3 . 95 分 100 % B 4 . 45 分 100 % B 4 . 55 分 5 % B 4 . 9 分 5 % B ; 流速 : 2 . 4 mL / 分 ; UV 検出 : 2 1 0 ~ 3 8 0 nm .

【 0 1 4 7 】

方法 3

MS 装置タイプ : Waters Micromass ZQ ; HPLC 装置タイプ : Waters Alliance 2695 , Waters 2996 ダイオードアレイ検出器 ; カラム : Varian Microsorb C18 , 20 x 4 . 6 mm , 5 . 0 μm ; 溶出液 A : 水 + 0 . 15 % TFA , 溶出液 B : MeOH ; 勾配 : 0 . 0 分 5 % B 0 . 25 分 5 % B 1 . 90 分 100 % B 2 , 05 分 100 % B 2 . 15 分 5 % B 2 . 25 分 5 % B ; 流速 : 5 . 2 mL / 分 ; UV 検出 : 2 1 0 ~ 4 0 0 nm .

【 0 1 4 8 】

方法 1 E Hydro

機器 : LC / MS ThermoFinnigan . Hplc Surveyor D AD , MSQ Quadrupole ; カラム : Synergi Hydro - RP80 A , 4 μm , 4 . 60 x 100 mm ; 溶出液 A : 90 % 水 + 10 % アセトニトリル + ギ酸アンモニウム 10 mM ; 溶出液 B = ACN 90 % + 10 % H₂O + NH₄COOH 10 mM ; 勾配 : A (100) 1 . 5 分間、次に B (100) 10 分内に 1 . 5 分間 ; 流速 : 1 . 2 mL / 分 ; UV 検出 : 254 nm ; イオン供給源 : APCI .

【 0 1 4 9 】

キラル SFC 法 :

方法 4

SFC 装置タイプ : Berger 「Analytix」 ; カラム : Daicel IC , 250 mm x 4 . 6 mm , 5 . 0 μm ; 溶出 : CO₂ / 25 % MeOH / 0 . 2 % DEA (均一) ; 流速 : 4 . 0 mL / 分 , 10 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 210 / 220 / 254 nm .

【 0 1 5 0 】

方法 5

SFC 装置タイプ : Berger 「Analytix」 ; カラム : Daicel ADH , 250 mm x 4 . 6 mm , 5 . 0 μm ; 溶出 : CO₂ / 25 % MeOH / 0 . 2 % DEA (均一) ; 流速 : 4 . 0 mL / 分 , 10 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 210 / 220 / 254 nm .

【 0 1 5 1 】

キラル HPLC 法 :

方法 6 :

HPLC 装置タイプ : Agilent 1100 ; カラム : Daicel chiralcel OJ - H , 250 mm x 4 . 6 mm , 5 . 0 μm , ; 溶出 : ヘキサン / EtOH 80 : 20 ; 流速 : 1 mL / 分 , 温度 : 25 ; UV 検出 : 可変 (200 ~ 500 nm) .

【 0 1 5 2 】

方法 6 . 1 :

HPLC 装置タイプ : Agilent 1100 ; カラム : Daicel chiralcel OJ - H , 250 mm x 4 . 6 mm , 5 . 0 μm , ; 溶出 : ヘキサン / EtOH 85 : 15 ; 流速 : 1 mL / 分 , 温度 : 25 ; UV 検出 : 可変 (200 ~ 500 nm) .

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

50

方法 7 :

HPLC装置タイプ: Agilent 1100; カラム: Chiralpak AD-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm, ; 溶出: ヘキサン/イソプロパノール 80:20; 流速: 1mL/分, 温度: 25 ; UV検出: 可変(200~500nm) .

【0154】

HPLC装置タイプ: Agilent 1100; カラム: Chiralpak AD-H, 250mm x 4.6mm, 5.0 μm, ; 溶出: ヘキサン/イソプロパノール 80:20; 流速: 1mL/分, 温度: 25 ; UV検出: 可変(200~500nm) .

【0155】

マイクロ波加熱:

10

- ・ 10及び35mLの管を備えたDiscover (登録商標)CEM機器;
- ・ Biotage Initiator Sixty.

【0156】

構造の提示に関する一般的なコメント

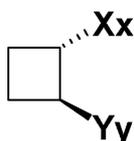
立体中心(複数を含む)を有する化合物: 以下の実施例のセクションにおいて示す構造は、必ずしも、化合物の全ての立体化学的可能性を示すわけではなく、たった1つのみを示すものである。しかしながら、かかる場合、「trans-ラセミ混合物」又は「cis-ラセミ混合物」の様な用語は、他の立体化学のオプションを示すために、示した構造の次に加えてある。

【0157】

20

例として、以下が与えられる。提示される構造式は、

【化16】



trans - ラセミ混合物

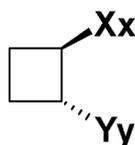
30

である。

【0158】

追記の用語「trans-ラセミ混合物」は、第2の立体化学のオプション:

【化17】



40

を指摘する。

【0159】

従って、製造される化合物は、

【化18】



50

の混合物である。

【0160】

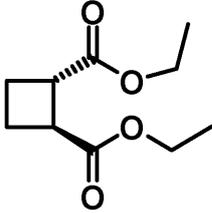
この原理は、同様に、他の示される構造に適用する。

【0161】

出発化合物：

実施例 1 A (trans - ラセミ混合物)

【化 19】



10

trans - ラセミ混合物

【0162】

trans - シクロブタン - 1, 2 - ジカルボン酸 2.00 g (13.9 mmol) を、EtOH 16 mL と 0 で混合し、塩化チオニル 2.21 mL (30.5 mmol) をゆっくり加えた。混合物を、室温までそのままにし、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、生成物を活性塩基性アルミナのパッドを通して濾取した。生成物 2.71 g (98%) を得た。

20

HPLC - MS (方法 1) : $R_t = 1.34$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 201 (M+H)^+$

【0163】

以下の実施例を、実施例 1 A の調製と同様に、対応する二酸を出発材料として用いて合成した。

【0164】

【表 6】

| 実施例 | 構造 | 出発材料 | R_t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|------------------------|----|------|----------------|------------------------|
| 実施例 1B cis - ラセミ混合物 | | | 1.12 (方法 3) | 201 (M+H) ⁺ |

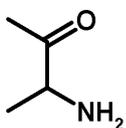
30

40

【0165】

実施例 2 A (ラセミ混合物)

【化 20】



【0166】

2 - アミノ - プロピオン酸 8.00 g (89.7 mol) を、無水酢酸 88.0 mL (0.93 mol) 及びピリジン 88.0 mL と混合した。反応混合物を 100 で 135 分間攪拌

50

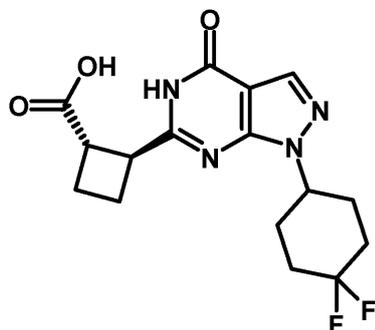
した。溶媒を減圧下で取り除いた。トルエンを残渣に加え、溶媒を減圧下で取り除き、次に、HCl (4 M 水溶液) 204 mL (816 mmol) を加え、混合物を3時間還流した。溶媒を減圧下で取り除いた。1-ブタノール (20 mL) を残渣に加え、溶媒を減圧下で取り除いた。表題化合物 11.6 g を塩酸塩として得た。

MS (ESIpos) : $m/z = 88 (M+H)^+$

【0167】

実施例 3 A (trans - ラセミ混合物)

【化 2 1】



10

trans - ラセミ混合物

【0168】

5 - アミノ - 1 - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド (PCT特許出願、国際公開公報第2010/026214号、実施例8Aを参照) 1.00 g (4.09 mmol) を、無水EtOH 15 mL と混合し、実施例1A 2.46 g (12.3 mmol) 及び水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液) 0.66 g (16.4 mmol) を加えた。反応混合物を、140 °C まで30分間、電子レンジにて加熱した。混合物を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム溶液 (4 M 水溶液) を加えた。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を、分取HPLC (溶出液A : 水 + 0.13% TFA、溶出液B : MeOH) により精製した。生成物 0.70 g (49%) を得た。

20

HPLC - MS (方法1) : $R_t = 1.24$ 分

MS (ESIpos) : $m/z = 353 (M+H)^+$

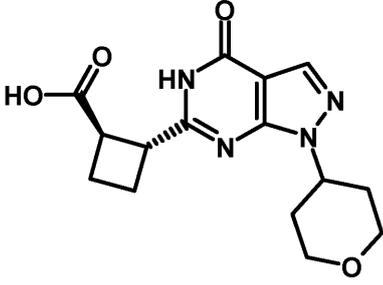
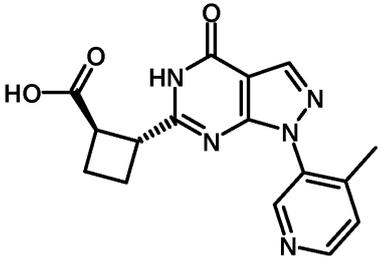
30

【0169】

以下の実施例を、実施例3Aの調製と同様に、対応するアミド及びエステルを出発材料として用いて合成した (出発材料については、PCT特許出願、国際公開公報第2010/026214号、国際公開公報第2009/121919号、及び国際公開公報第2004/09921号を参照)。

【0170】

【表 7】

| 実施例 | 構造 | 出発材料: アミド | 出発材料: エステル | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|-------------------------------------|--|---|---------------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 3B (trans- ラセミ 混合物) |  | 5-アミノ-1-(テ トラヒドロ-ピラ ン-4-イル)-1H- ピラゾール-4-カ ルボン酸アミド (WO2009/1219 19, 実施例11Bを 参照) | 実施例1B | 1.07 (方法3) | 319 (M+H) ⁺ |
| 実施例 3C (trans- ラセミ 混合物) |  | 5-アミノ-1-(4-メ チル-ピリジン- 3-イル)-1H-ピラ ゾール-4-カルボ ン酸アミド (WO2004/0992 11, 実施例35A を参照) | 実施例1A | 0.81 (方法1): | 326 (M+H) ⁺ |

10

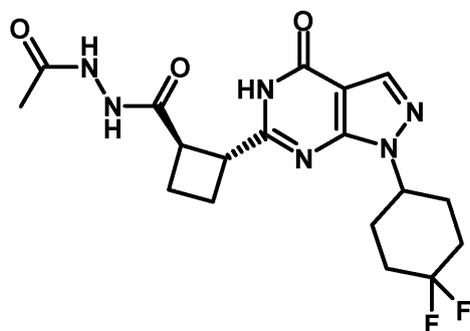
20

30

【 0 1 7 1 】

実施例 4 A (trans - ラセミ混合物)

【 化 2 2 】



trans - ラセミ混合物

40

【 0 1 7 2 】

実施例 3 A 0.200 g (0.568 mmol) を、トリエチルアミン 0.157 mL (1.14 mmol) 及び DMF 5 mL と混合した。混合物に、HATU 0.237 g (0.624 mmol) を加え、次に、反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物に、酢酸ヒドラジド 0.042 g (0.568 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製し

50

た。生成物 30 mg を得た。

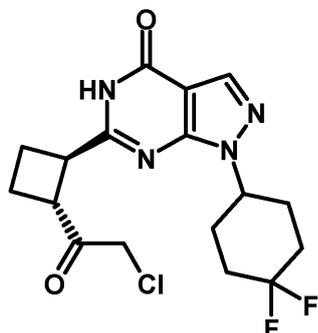
HPLC-MS (方法 1) : $R_t = 1.03$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 409 (M+H)^+$

【0173】

実施例 5 A (trans-ラセミ混合物)

【化 23】



trans-ラセミ混合物

10

【0174】

実施例 3 A 0.150 g (0.426 mmol) を、THF 2 mL と混合した。混合物を 0 まで冷却し、塩化オキサリル 0.036 mL (0.426 mmol) 及び DMF 1 滴を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物に、ACN 2 mL 及びトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M) 0.426 mL (0.851 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次に、HCl (ジオキサン中 4 M) 0.213 mL をゆっくり加えた。反応物を 3 時間攪拌した。混合物に、酢酸エチル及び飽和含水炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。有機相を、水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。体積が約 2 mL に達するまで、溶媒を一部蒸発させた。混合物を、さらに精製することなく、次の工程にかけた。

20

HPLC-MS (方法 1) : $R_t = 1.40$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 385 / 387 (Cl)$

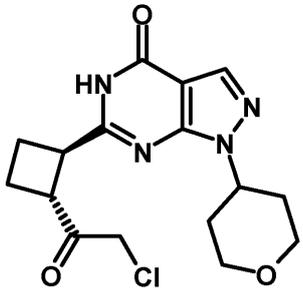
【0175】

以下の実施例を、実施例 5 A の調製と同様に、対応する酸を出発材料として用いて合成した。

30

【0176】

【表 8】

| 実施例 | 構造 | 出発材料 | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|---------------------------------------|---|--------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 5B trans- ラセミ 混合物 |  | 実施例 3B | 1.12 (方法 1) | 351/353 (CI) |

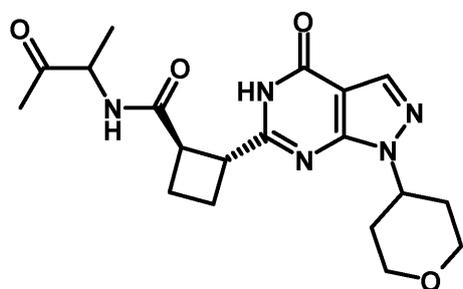
10

【0177】

20

実施例 6A (trans-立体異性体の混合物)

【化 24】



30

trans-立体異性体の混合物

【0178】

実施例 3B 0.200 g (0.628 mmol) を、DMF 1 mL と混合した。トリエチルアミン 0.261 mL (1.89 mmol) 及び TBTU 0.222 g (0.691 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 10 分間攪拌した。次に、実施例 2A 0.078 g (0.628 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 190 mg を得た。

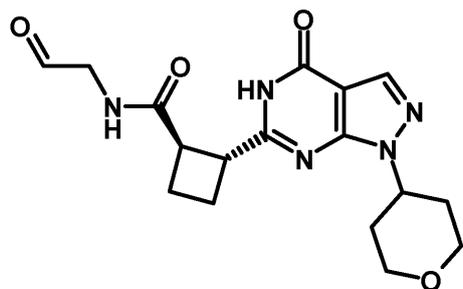
HPLC - MS (方法 3) : R_t = 1.03 分MS (ESI pos) : m/z = 388 (M + H)⁺

40

【0179】

実施例 7A (trans-ラセミ混合物)

【化25】



trans - ラセミ混合物

10

【0180】

実施例3B0.200g(0.628mmol)を、DMF 1mLと混合した。トリエチルアミン0.174mL(1.26mmol)及びTBTU0.222g(0.691mmol)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した。次に、2,2-ジメトキシ-エチルアミン0.066g(0.628mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、HCl(2M水溶液)を加え、混合物を、分取HPLC(溶出液A:水+0.13% TFA、溶出液B:MeOH)により精製した。残渣を、アセトン5mL及びHCl(2M水溶液)1mLと混合し、一晩窒素下で攪拌した。次に、混合物をDCMで抽出した。有機相を蒸発させ、分取HPLC(溶出液A:水+0.13% TFA、溶出液B:MeOH)により精製した。生成物170mgを得た。

20

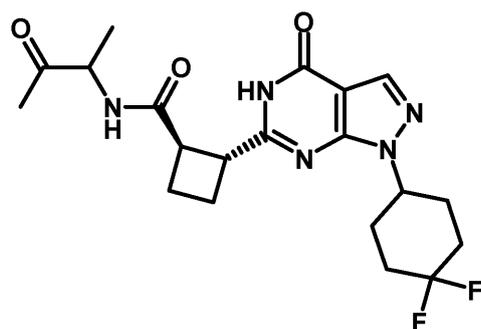
HPLC-MS(方法3): $R_t = 1.01$ 分

MS(ESIpos): $m/z = 360$ (M+H)⁺

【0181】

実施例8A(trans-立体異性体の混合物)

【化26】



trans - 立体異性体の混合物

30

【0182】

実施例3A0.200g(0.568mmol)を、DMF 1.0mLと混合した。DIPEA0.432mL(2.84mmol)及びTBTU0.200g(0.624mmol)を加えた。反応混合物を、室温で10分間攪拌した。次に、実施例2A0.140g(1.14mmol)を加え、混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、分取HPLC(溶出液A:水+0.13% TFA、溶出液B:MeOH)により精製した。生成物70mg(29%)を得た。

40

HPLC-MS(方法1): $R_t = 1.23$ 分

MS(ESIpos): $m/z = 422$ (M+H)⁺

【0183】

以下の実施例を、実施例8Aの調製と同様に、対応する求核試薬を出発材料として用いて合成した。

【0184】

50

【表 9】

| 実施例 | 構造 | 出発材料 | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|-----------------------------------|----|--------------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 8B trans-ラセミ 混合物 | | 塩酸塩 | 1.31 (方法 1) | 396 (M+H) ⁺ |
| 実施例 8C trans-立体異性体 の混合物 | | | | 410 (M+H) ⁺ |
| 実施例 8D trans-立体異性体 の混合物 | | | 1.12 (方法 1) | 410 (M+H) ⁺ |
| 実施例 8E trans-ラセミ 混合物 | | ヒドラジン 水和物 | 0.99 (方法 1) | 367 (M+H) ⁺ |

10

20

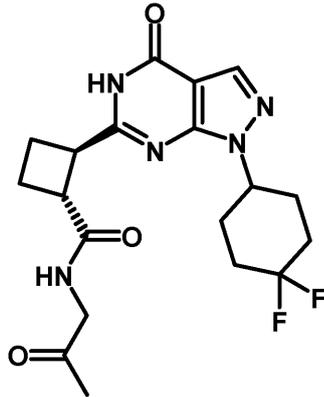
30

40

【 0 1 8 5 】

実施例 9 A (trans - ラセミ混合物)

【化 27】

**trans - ラセミ混合物**

【0186】

デス・マーチン・ペルヨージナン 0.182 g (0.430 mmol) を、DCM 2.5 mL と混合した。DCM 2.5 mL 中実施例 8D 0.160 g (0.391 mmol) を、室温で加えた。反応混合物を室温で 30 分間、次に、30 で 30 分間撹拌した。混合物に、チオ硫酸ナトリウム溶液（水中 10%）10 mL 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 10 mL を加え、混合物を 20 分間撹拌した。有機相を分離し、水相を DCM で抽出した。有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。生成物 93 mg (58%) を得た。

HPLC-MS (方法 1) : $R_t = 1.18$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 408$ (M+H)⁺

【0187】

以下の実施例を、実施例 9A の調製と同様に、対応するアルコールを出発材料として用いて合成した。

【0188】

【表 10】

| 実施例 | 構造 | 出発材料 |
|---------------------------------|----|--------|
| 実施例 9B trans - 立体 異性体の混合物 | | 実施例 8C |

【0189】

実施例 10A (trans - 立体異性体の混合物)

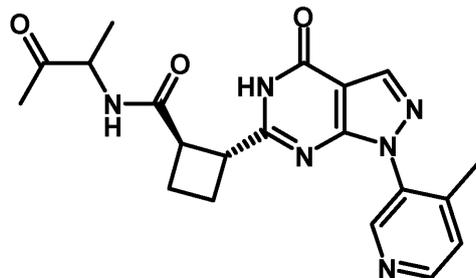
10

20

30

40

【化28】

**trans - 立体異性体の混合物**

10

【0190】

実施例3C0.450gを、DMF3.5mL及び実施例2A0.273g(2.21mmol)と混合した。DIPEA1.00mL(6.64mmol)及びTBTU0.390g(1.22mmol)を加え、混合物を1時間撹拌した。混合物を、分取HPLC(溶出液A:水+0.13% TFA、溶出液B:MeOH)により精製した。生成物360mg(83%)を得た。

HPLC-MS(方法1): $R_t = 0.85$ 分

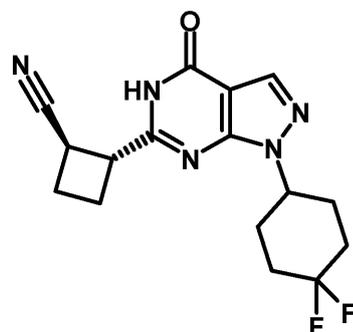
MS(ESIpos): $m/z = 395$ (M+H)⁺

【0191】

20

実施例11A(trans-ラセミ混合物)

【化29】

**trans - ラセミ混合物**

30

【0192】

5-アミノ-1-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸アミド(国際公開公報第2010/026214号、実施例8Aを参照)300mg(1.23mmol)を、無水EtOH4mL、trans-シクロブタン-1,2-ジカルボニトリル326mg(3.07mmol)及び水素化ナトリウム(鉱油中60%懸濁液)0.197g(4.91mmol)と窒素下で混合した。反応混合物を、140℃まで45分間電子レンジにて加熱した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を、分取HPLC(溶出液A:水+0.13% TFA、溶出液B:MeOH)により精製した。表題化合物210mg(51%)を得た。

40

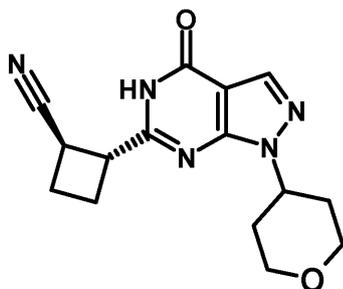
HPLC-MS(方法3): $R_t = 1.19$ 分

MS(ESIpos): $m/z = 334$ (M+H)⁺

【0193】

実施例11B(trans-ラセミ混合物)

【化30】

**trans - ラセミ混合物**

【0194】

無水EtOH 8 mL中の5 - アミノ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 - H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド (PCT特許出願、国際公開公報第2010/026214号を参照) 0.8 g (3.805 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液) 0.457 g (19.6 mmol) を、室温、窒素下で加えた。1時間攪拌後、trans - シクロブタン - 1, 2 - ジカルボニトリル 1.2 g (11.42 mmol) を加え、反応混合物を140 °Cまで45分間、電子レンジにて加熱した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣をDCMに溶解し、水を加え、相を分離させた。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Cy/OAc 80/20 ~ 100%) により精製し、表題化合物を黄色固形物として得た (0.64 g, 55%)。

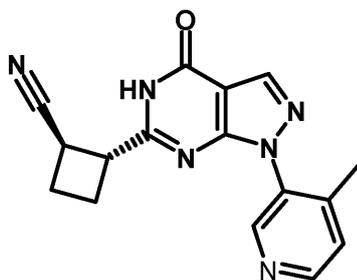
HPLC - MS (方法1Eh) : $R_t = 6.21$ 分

MS (APCI) : $m/z = 300$ (M + H)⁺

【0195】

実施例11C (trans - ラセミ混合物)

【化31】

**trans - ラセミ混合物**

【0196】

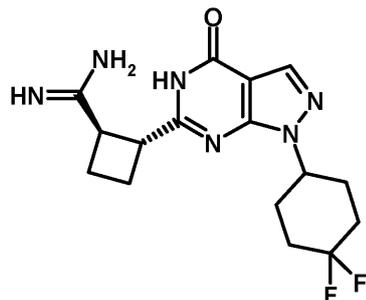
無水EtOH 10 mL中の5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド (PCT特許出願、国際公開公報第2004/09921号を参照) 0.85 g (3.91 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%懸濁液) 0.47 g (11.74 mmol) を、室温、窒素下で加えた。1時間攪拌後、trans - シクロブタン - 1, 2 - ジカルボニトリル 1.28 g (11.74 mmol) を加え、反応混合物を140 °Cまで45分間、電子レンジにて加熱した。次に、反応混合物をSCXカートリッジ上に充填し、アンモニア分画を集め、蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 90:10) により精製し、表題化合物を白色固形物として得た (0.63 g, 52%)。

HPLC - MS (方法1Eh) : $R_t = 5.92$ 分

MS (APCI pos) : $m/z = 307 (M + H)^+$
 【0197】

実施例 12 A (trans - ラセミ混合物)

【化 3 2】



trans - ラセミ混合物

【0198】

実施例 11 A 190 mg (0.570 mmol) を、トルエン 0.281 mL 及び無水 MeOH 0.093 mL (2.30 mmol) と混合した。塩化アセチル 0.103 mL (1.45 mmol) を、ゆっくり 0 で加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣に、MeOH 0.5 mL を加えた。次に、アンモニア (MeOH 中 7 M) 0.407 mL (2.85 mmol) を 0 で加え、混合物をそのまま室温まで温めた。30 分後、反応混合物を水で処理し、pH を pH = 1 まで、TFA を加えることにより調節した。混合物を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA, 溶出液 B : MeOH) により精製し、生成物 110 mg (42%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

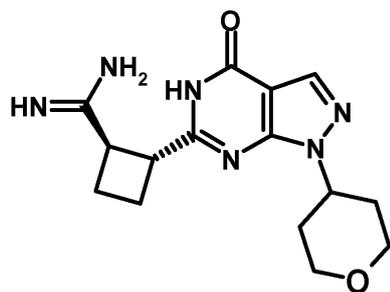
HPLC - MS (方法 3) : $R_t = 1.04$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 351 (M + H)^+$

【0199】

実施例 12 B (trans - ラセミ混合物)

【化 3 3】



trans - ラセミ混合物

【0200】

0 に冷却した乾燥 EtOH (5 mL) と乾燥 CHCl₃ (5 mL) の混合物に、塩化アセチル (2.27 mL, 30.82 mmol) をゆっくり加え、混合物を 20 分間、0 で攪拌した。乾燥 CHCl₃ (5 mL) 中実施例 11 B (0.410 g, 1.027 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を、減圧下で蒸発させ、残渣を乾燥 EtOH (5 mL) に溶解し、MeOH (30.82 mmol) 中 7.0 M アンモニア溶液 6.4 mL を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。最終生成物を塩酸塩として得、さらに精製することなく次の工程に用いた (0.37 g, HPLC - MS により推定される含有量 50%)。

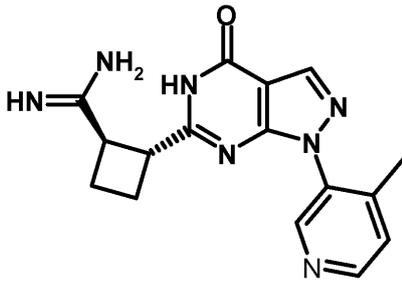
HPLC - MS (方法 1 E h) : $R_t = 5.38$ 分

MS (APCI pos) : $m/z = 317 (M + H)^+$

【 0 2 0 1 】

実施例 1 2 C (t r a n s - ラセミ混合物)

【 化 3 4 】



10

trans - ラセミ混合物

【 0 2 0 2 】

0 で冷却した乾燥 E t O H (4 mL) と乾燥 C H C l ₃ (1 0 mL) の混合物に、塩化アセチル (4 . 3 8 mL , 6 1 . 7 mmol) をゆっくり加え、混合物を 2 0 分間、0 で撹拌した。乾燥 C H C l ₃ (5 mL) 中の実施例 1 1 C (0 . 6 3 g , 2 . 0 5 7 mmol) の溶液を滴下し、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を乾燥 M e O H (1 0 mL) に溶解し、M e O H (7 2 mmol) 中の 7 . 0 M アンモニア溶液 1 0 . 3 mL を加えた。混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。塩酸塩として得た最終生成物自体を、さらに精製することなく次の工程に用いた (0 . 8 5 g , 含有量 8 4 % , ¹H - NMR により推定) 。

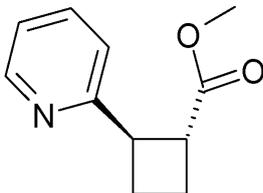
20

H P L C - M S (方法 1 E h) : R_t = 5 . 1 5 分M S (A P C I p o s) : m / z = 3 2 4 (M + H)⁺

【 0 2 0 3 】

実施例 1 3 A (t r a n s - ラセミ混合物)

【 化 3 5 】



30

【 0 2 0 4 】

乾燥 E t O H (1 2 mL) 中 2 - アセチル - シクロブタンカルボン酸メチルエステル (J . Med . Chem , 25 , 109 , 1982 に記載のとおり調製) 1 . 6 g (1 0 . 2 4 mmol) 溶液に、プロパルギルアミン (1 . 4 mL , 2 0 . 4 mmol) を加え、続いて、三塩化金ナトリウム 0 . 1 2 2 g (0 . 3 0 7 mmol) を加えた。反応混合物を 1 4 0 °C まで 4 5 分間、電子レンジにて加熱し、固形物を濾過し、有機相を蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (C y / E t O A c 7 0 : 3 0) により精製し、表題化合物を黄緑色の油状物 (0 . 1 8 g , 9 . 2 %) として得た。

40

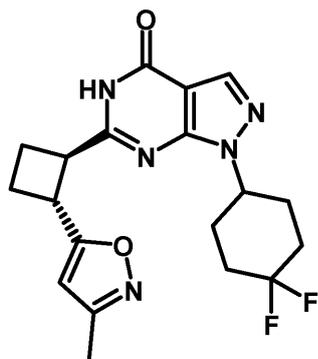
H P L C - M S (方法 1 E h) : R_t = 0 . 8 7 分M S (A P C I p o s) : m / z = 1 9 2 (M + H)⁺

【 0 2 0 5 】

例示的な実施態様

実施例 1 (t r a n s - ラセミ混合物)

【化36】

**trans - ラセミ混合物**

10

【0206】

プロパン - 2 - オンオキシム 22.0 mg (0.306 mmol) を、無水 THF 2 mL と混合し、*n* - ブチルリチウム (トルエン中 2.6 mol/L) 0.471 mL (1.22 mmol) を混合物に注意深く加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。無水 THF 1 mL 中実施例 8B0.110 g (0.278 mmol) を、10 分間注意深く加えた。30 分後、反応混合物を、H₂SO₄ 0.28 mL と THF / 水 (4 : 1) 4 mL の混合物に加えた。混合物を 1.5 時間還流した。飽和含水炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 8 mg (8%) を得た。

20

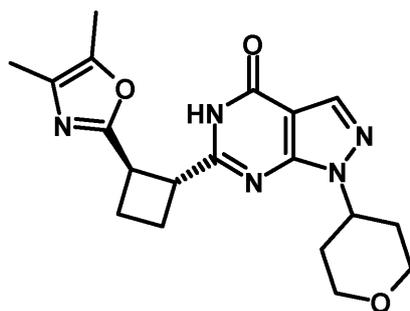
HPLC - MS (方法 1) : R_t = 1.40 分

MS (ESI pos) : m/z = 390 (M + H)⁺

【0207】

実施例 2 (trans - ラセミ混合物)

【化37】

**trans - ラセミ混合物**

30

【0208】

実施例 6A0.190 g を、DME 3 mL 及び Burgess 試薬 0.273 g (1.14 mmol) と混合した。反応混合物を 130 °C まで 1 時間電子レンジにて加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA, 溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 70 mg (55%) を得た。

40

HPLC - MS (方法 1) : R_t = 1.11 分

MS (ESI pos) : m/z = 370 (M + H)⁺

【0209】

以下の実施例を、実施例 2 の調製と同様に、対応するアミドを出発材料として用いて合成した。

【0210】

【表 1 1】

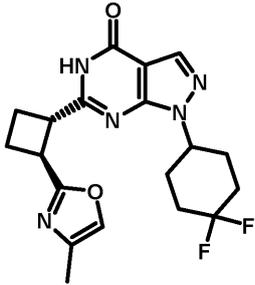
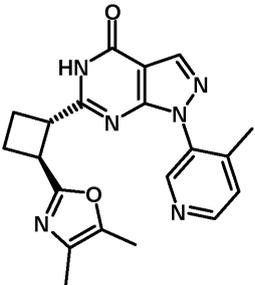
| 実施例 | 構造 | 出発材料 | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|-----------------------------------|----|--------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 3 trans- ラセミ 混合物 | | 実施例 7A | 1.17 (方法 3) | 342 (M+H) ⁺ |
| 実施例 4 trans- ラセミ 混合物 | | 実施例 4A | 1.20 (方法 1) | 391 (M+H) ⁺ |
| 実施例 5 trans- ラセミ 混合物 | | 実施例 8A | 1.38 (方法 1) | 404 (M+H) ⁺ |
| 実施例 6 trans- ラセミ 混合物 | | 実施例 9A | 1.37 (方法 1) | 390 (M+H) ⁺ |

10

20

30

40

| | | | | |
|------------------------------------|---|---------|--------------------|-------------------------------|
| 実施例 7 trans - ラセミ 混合物 |  | 実施例 9B | 1.42 (方法 3) | 390 (M+H) ⁺ |
| 実施例 8 trans - ラセミ 混合物 |  | 実施例 10A | 0.97 (方法 1) | 377 (M+H) ⁺ |

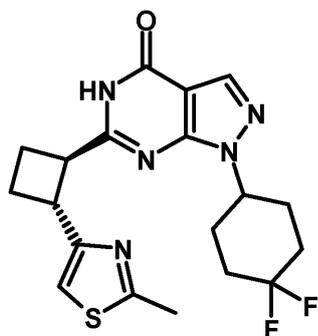
10

20

【 0 2 1 1 】

実施例 9 (trans - ラセミ混合物)

【 化 3 8 】



30

trans - ラセミ混合物

【 0 2 1 2 】

上述のとおり実施例 3 A 0 . 4 2 6 mmol から出発して合成した実施例 5 A の溶液に、EtOH 2 mL 中のチオアセトアミド 0 . 0 6 2 g (0 . 8 3 2 mmol) を滴下した。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0 . 1 3 % TFA , 溶出液 B : MeOH) により精製した。表題化合物 6 2 mg を得た。

40

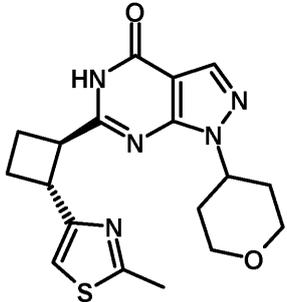
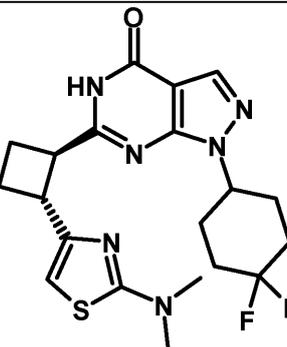
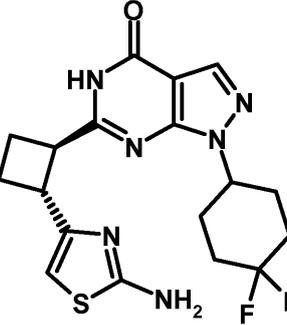
HPLC - MS (方法 1) : R_t = 1 . 3 7 分MS (ESIPos) : m / z = 4 0 6 (M + H)⁺

【 0 2 1 3 】

以下の実施例を、実施例 9 の調製と同様に、対応する出発材料を用いて合成した。

【 0 2 1 4 】

【表 1 2】

| 実施例 | 構造 | 出発材料: 求核試薬 | 出発材料: クロロケトン | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|---------------------------------------|---|-------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 10 trans- ラセミ 混合物 |  | チオアセト アミド | 実施例 5B | 1.21 (方法 3) | 372 (M+H) ⁺ |
| 実施例 11 trans- ラセミ 混合物 |  | 1,1-ジメチル- チオ尿素 | 実施例 5A | 1.15 (方法 3) | 435 (M+H) ⁺ |
| 実施例 12 trans- ラセミ 混合物 |  | チオ尿素 | 実施例 5A | 1.15 (方法 3) | 407 (M+H) ⁺ |

10

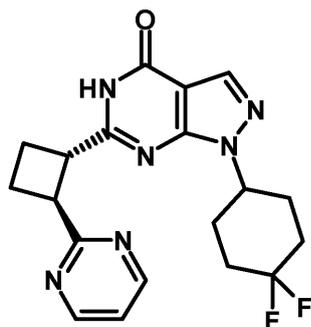
20

30

【 0 2 1 5 】

実施例 1 3 (t r a n s - ラセミ混合物)

【化 3 9】

**trans - ラセミ混合物**

10

【 0 2 1 6 】

実施例 1 2 A 1 0 0 mg (0 . 2 1 5 mmol) を、 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメトキシプロパン 1 . 0 0 mL (6 . 0 7 mmol) と混合した。反応混合物を、 1 7 5 °C まで 1 時間、電子レンジを用いて加熱した。反応混合物を、 D C M / M e O H 及びトリエチルアミン 1 滴で処理した。溶媒を減圧下で取り除いた。混合物を、分取 H P L C (溶出液 A : 水 + 0 . 1 3 % T F A , 溶出液 B : M e O H) により精製し、表題化合物 4 5 mg (5 4 %) を得た。

H P L C - M S (方法 3) : $R_t = 1 . 3 6$ 分

M S (E S I p o s) : $m / z = 3 8 7 (M + H) ^ +$

20

【 0 2 1 7 】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いた H P L C により分離した。

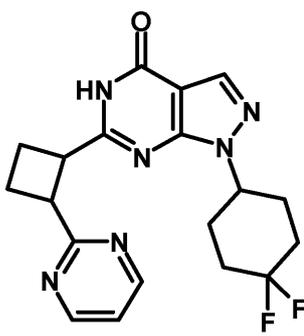
【 0 2 1 8 】

エナンチオ分離方法 :

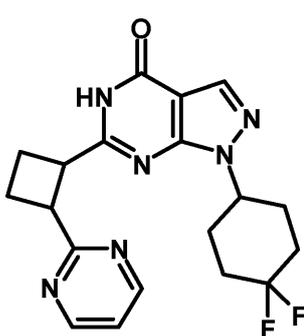
H P L C 装置タイプ : B e r g e r M i n i g r a m ; カラム : D a i c e l I C , 5 . 0 μ m , 2 5 0 m m × 1 0 m m ; 方法 : 溶出液 C O ₂ / 3 0 % M e O H / 0 . 2 % D E A (均一) ; 流速 : 1 0 mL / 分 , 温度 : 4 0 °C ; 圧力 : 1 0 0 bar ; U V 検出 : 2 1 0 nm

【 0 2 1 9 】

【表 1 3】

| 実施例 | 構造 | R _t [分] |
|-------------------------------|---|--------------------|
| 実施例 14 trans - エナンチオマー1 |  | 3.15 (方法 4) |

10

| | | |
|-------------------------------|--|----------------|
| 実施例 15 trans - エナンチオマー2 |  | 3.78 (方法 4) |
|-------------------------------|--|----------------|

20

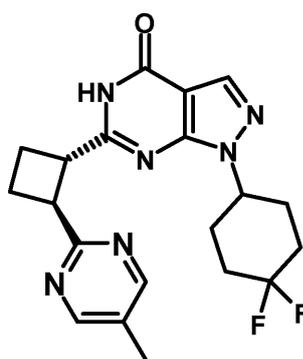
【 0 2 2 0 】

以下の実施例を、実施例 1 3 の調製と同様に、対応するジアルデヒドジアセタールを出発材料として用いて合成した。

30

【 0 2 2 1 】

【表 1 4】

| 実施例 | 構造 | 出発材料 | R _t [分] | MS (ESI pos, m/z) |
|---------------------------------|---|-------------------------------|--------------------|----------------------------|
| 実施例 16 trans - ラセミ 混合物 |  | 1,1,3,3-テトラエトキシ -2-メチルプロパン | 1.42 (方法 3) | 401 (M+H) ⁺ |

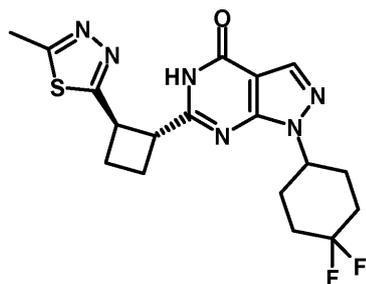
40

50

【 0 2 2 2 】

実施例 17 (*trans* - ラセミ混合物)

【 化 4 0 】

*trans* - ラセミ混合物

10

【 0 2 2 3 】

実施例 4 A 176 mg (0.431 mmol) を、THF 3 mL 及びローソン試薬 122 mg (0.302 mmol) と室温で混合した。次に、混合物を 6 時間 60 で攪拌した。反応混合物を水で処理し、DCM で希釈した。混合物を、塩基性アルミナにて濾過し、DCM 及び EtOH で溶出した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 45 mg (26%) を得た。

20

HPLC - MS (方法 3) : $R_t = 1.37$ 分MS (ESI pos) : $m/z = 407$ (M + H) ⁺

【 0 2 2 4 】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いた HPLC により分離した。

【 0 2 2 5 】

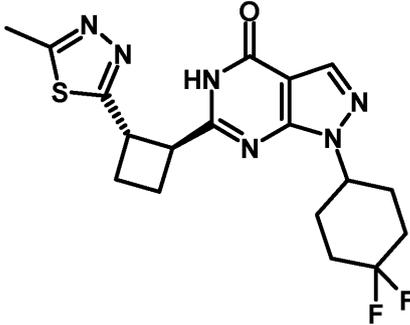
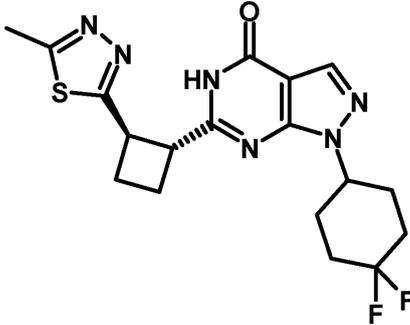
エナンチオ分離方法 :

HPLC 装置タイプ : Berger Minigram ; カラム : Daicel ADH, 5.0 μ m, 250 mm \times 10 mm ; 方法 : 溶出液 CO₂ / 30% MeOH / 0.2% DEA (均一) ; 流速 : 10 mL / 分, 温度 : 40 ; 圧力 : 100 bar ; UV 検出 : 210 nm

30

【 0 2 2 6 】

【表 15】

| 実施例 | 構造 | R _t [分] |
|--|--|--------------------|
| 実施例 18 trans - エナンチオマー1 (S,S) |  | 2.47 (方法 5) |
| 実施例 19 trans - エナンチオマー2 (R,R) |  | 2.96 (方法 5) |

10

20

【0227】

実施例 19 の単結晶を、再結晶化により、酢酸エチルから調製し、X - 線結晶分析の対象とした。データにより、実施例 19 の絶対配置が (R , R) であると決定することが可能である。

30

【0228】

実験：データ収集及び単純化：AFC11Kゴニオメーター上に取り付けられた Saturn 944 CCD上で収集したデータ，放射線：RU200回転陽極及びRIGAKU VARIMAX光学からCu K α ，温度：100K。

【0229】

データ収集統計の概要

| | |
|------------------------|--|
| 空間群 | P 2 ₁ |
| 単位細胞ディメンション | 8 . 5 6 0 (2) 6 . 8 4 4 (1) 1 5 . 6 0 3 (3) 9 0 . 0 0 9 8 . 8 2 (3) 9 0 . 0 0 |
| 分解範囲 | 1 5 . 4 2 ~ 0 . 8 5 (0 . 8 8 ~ 0 . 8 5) |
| 反射の総数 | 1 0 8 5 7 |
| 固有反射の総数 | 1 5 8 8 |
| 平均冗長性 | 6 . 8 4 (2 . 4 6) |
| %完全性 | 9 5 . 7 (7 9 . 1) |
| R マージ | 0 . 0 6 4 (0 . 1 1 8) |
| アウトプット < I / s i g I > | 2 7 . 7 (7 . 9) |

40

() 内の値は、最終分解シェルについてである。

精密化統計：

P 2₁における実施例 19 についての最終構造因子計算

l . s . パラメーターの総数 = 2 5 5

G o o F = S = 1 . 1 5 4

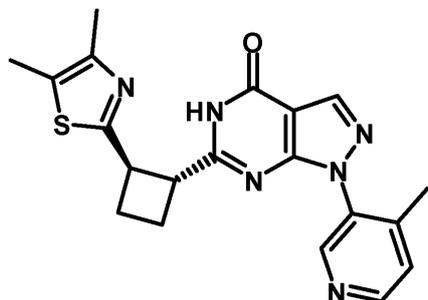
50

重量 = $1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0421 * P)^2 + 0.38 * P]$
 (ここで、 $P = (Max(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$)
 $R1 = 2207$ について 0.0695 $F_o > 4 \sigma(F_o)$ 及び全 2334 データに
 ついて 0.0829 , $wR2 = 0.1646$,
 $Flack$ x パラメーター = $0.09(3)$.

【0230】

実施例 20 (trans - ラセミ混合物)

【化 4 1】



10

trans - ラセミ混合物

【0231】

実施例 10 A 0.060 g を、無水ジオキサン 4 mL 及びローソン試薬 0.074 g (0.180 mmol) と混合した。反応混合物を、 120 °C まで 1 時間、電子レンジにて加熱した。混合物を塩基性アルミナにて濾過し、DCM 及び MeOH で溶出した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 2.2 mg を TFA との塩として得た。

20

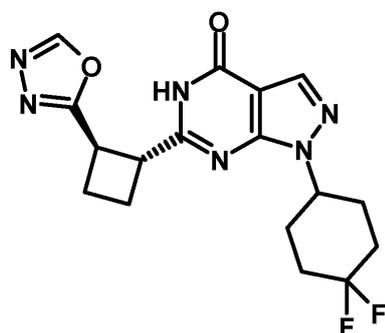
HPLC - MS (方法 1) : $R_t = 0.94$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 393 (M+H)^+$

【0232】

実施例 21 (trans - ラセミ混合物)

【化 4 2】



30

trans - ラセミ混合物

【0233】

実施例 8 E 0.190 g (0.519 mmol) を、トリエトキシメタン 1.38 mL (8.31 mmol) と混合した。混合物を 1.5 時間 150 °C で攪拌した。反応混合物をそのまま室温まで冷却させ、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製した。生成物 90 mg (46%) を得た。

40

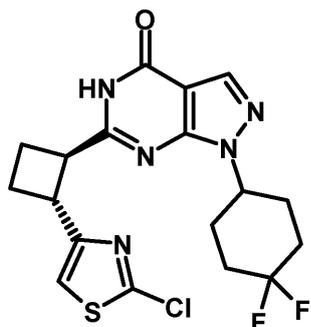
HPLC - MS (方法 1) : $R_t = 1.19$ 分

MS (ESI pos) : $m/z = 377 (M+H)^+$

【0234】

実施例 22 (trans - ラセミ混合物)

【化 4 3】



10

trans - ラセミ混合物

【 0 2 3 5 】

CuCl₂ 13 mg (0.10 mmol)、tert - ブチル - 亜硝酸塩 2.6 mL (0.22 mmol) を、ACNと混合した。ACN中実施例 1.2 2.2 mg (0.05 mmol) の混合物を、0 で注意深く加えた。混合物を 1 時間 25 で攪拌した。さらに、CuCl₂ 9 mg (0.07 mmol) 及び tert - ブチル - 亜硝酸塩 1.3 mL (0.11 mmol) を加え、さらに 20 分間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除いた。残渣を DCM にとり、HCl 及び水で抽出した。混合物を、分取 HPLC (溶出液 A : 水 + 0.13% TFA、溶出液 B : MeOH) により精製し、生成物 2.1 mg (9%) を得た。

20

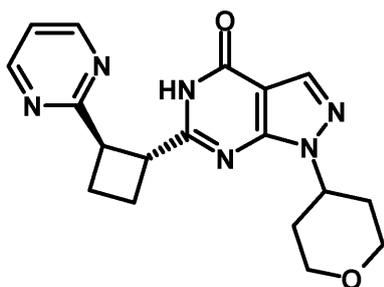
HPLC - MS : (方法 3) : R_t = 1.46 分

MS (ESI pos) : m/z = 426 / 428 (Cl) (M + H)⁺

【 0 2 3 6 】

実施例 2.3 (trans - ラセミ混合物)

【化 4 4】



30

trans - ラセミ混合物

【 0 2 3 7 】

実施例 1.2 b 1.80 mg (0.26 mmol, 含有量 50%, HPLC - MS により推定) を、1, 1, 3, 3 - テトラメトキシプロパン 1.00 mL (6.07 mmol) と混合した。反応混合物を、175 まで 1 時間、電子レンジを用いて加熱した。反応混合物を DCM で処理し、水で洗浄した。有機相を、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (Cy / EtOAc 80 / 20 ~ AcOEt / MeOH 96 / 4) により、次に、第 2 のフラッシュクロマトグラフィー (DCM 100% ~ DCM / EtOH 96 / 4) を用いて精製し、表題化合物をベージュ色の固形物 (0.034 g) として得た。

40

HPLC - MS (方法 1 E h) : R_t = 6.57 分

MS (APCI pos) : m/z = 353 (M + H)⁺

【 0 2 3 8 】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いた HPLC により分離した。

【 0 2 3 9 】

50

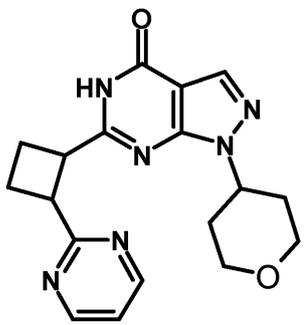
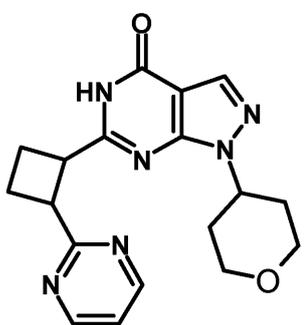
エナンチオ分離方法：

半分取条件：

HPLC半分取システム：Waters 600ポンプ；カラム：Daicel chiralcel OJ-H，250mm×20mm，5.0μm；溶出：ヘキサン/EtOH 80：20；流速：1.5mL/分，温度：25；UV検出：254nm

【0240】

【表16】

| 実施例 | 構造 | R _t [分] |
|-------------------------------|--|--------------------|
| 実施例 24 trans - エナンチオマー1 |  | 15.604 (方法6) |
| 実施例 25 trans - エナンチオマー2 |  | 20.119 (方法6) |

10

20

30

【0241】

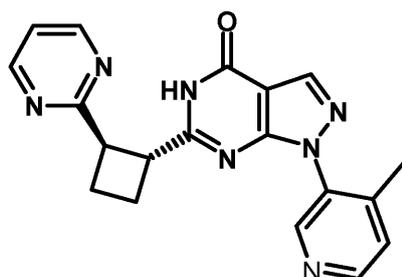
分析条件

HPLC装置タイプ：Agilent 1100；方法6；カラム：Daicel chiralcel OJ-H，250mm×4.6mm，5.0μm；溶出：ヘキサン/EtOH 80：20；流速：1mL/分，温度：25；UV検出：254nm

【0242】

実施例 26 (trans - ラセミ混合物)

【化45】



40

trans - ラセミ混合物

【0243】

50

実施例 12C140 mg (含有量 84%, 0.33 mmol) を、1,1,3,3-テトラメトキシプロパン 1.4 mL 及び NMP 1.4 mL と混合した。反応混合物を 175 °C まで 1 時間、電子レンジを用いて加熱した。次に、反応混合物を MeOH で希釈し、SCX カートリッジ上に充填した。アンモニア分画を回収し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Cy/EtOAc 90/10 ~ 100%) により精製し、表題化合物を白色固形物 (30 mg) として得た。

HPLC-MS (方法 1Eh) : $R_t = 6.72$ 分

MS (APCI pos) : $m/z = 370 (M+H)^+$

【0244】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いた HPLC により分離した。

10

【0245】

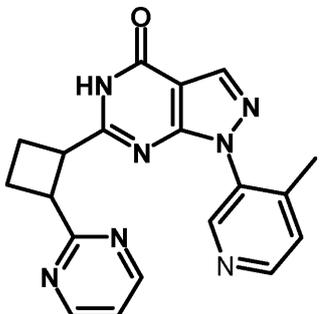
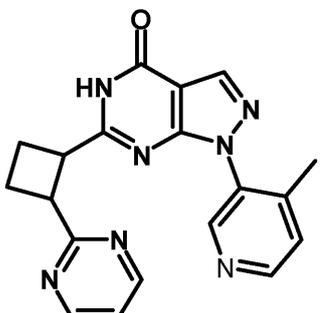
エナンチオ分離方法：

半分取条件：

HPLC 半分取システム：Waters 600 ポンプ；カラム：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5.0 μ m；溶出：ヘキサン/EtOH 80:20；流速：15 mL/分，温度：25 °C；UV 検出：230 nm

【0246】

【表 17】

| 実施例 | 構造 | R_t [分] |
|--------------------------------|---|------------------|
| 実施例 27 trans - エナンチオマー 1 |  | 17.748 (方法 6) |
| 実施例 28 trans - エナンチオマー 2 |  | 20.475 (方法 6) |

20

30

40

【0247】

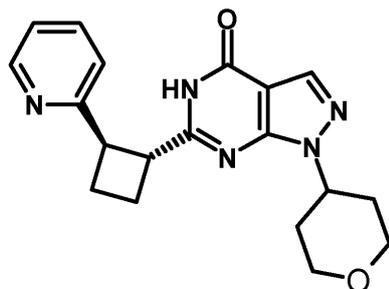
分析条件

HPLC 装置タイプ：Agilent 1100；方法 6；カラム：Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4.6 mm, 5.0 μ m；溶出：ヘキサン/EtOH 80:20；流速：1 mL/分，温度：25 °C；UV 検出：254 nm

【0248】

実施例 29 (trans-ラセミ混合物)

【化 4 6】

**trans - ラセミ混合物**

【 0 2 4 9 】

乾燥 EtOH (1.5 mL) 中 5 - アミノ - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 - H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド (PCT 特許出願、国際公開公報第 2010 / 026214 号を参照) 0.132 g (0.63 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 懸濁液) 0.066 g (1.66 mmol) を、室温、窒素下で加えた。10 分後、実施例 13A 0.181 mg (0.945 mmol) を加え、反応混合物を、140 まで 40 分間、電子レンジ (パワー 100 W) にて加熱した。次に、反応混合物を DCM で希釈し、水を加えて、有機体を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機体を減圧 20 下で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM / IPA 98 : 2) により精製し、表題化合物を白色固形物として得た (54 mg, 32%)。

HPLC - MS (方法 1Eh) : $R_t = 8.01$ 分MS (APCI pos) : $m/z = 352$ (M + H)⁺

【 0 2 5 0 】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いた HPLC により分離した。

【 0 2 5 1 】

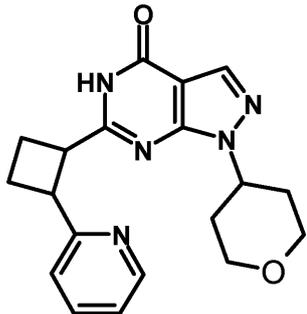
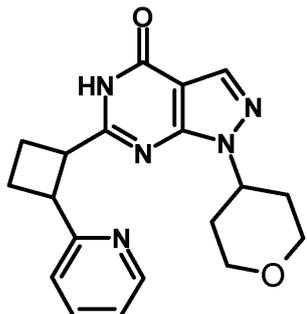
エナンチオ分離方法 :

半分取条件 :

HPLC 半分取システム : Waters 600 ポンプ ; カラム : Daicel chiralcel OJ - H , 250 mm x 20 mm , 5.0 μm ; 溶出 : ヘキサン / EtOH 30 85 : 15 ; 流速 : 1.5 mL / 分 , 温度 : 25 ; UV 検出 : 254 nm

【 0 2 5 2 】

【表 18】

| 実施例 | 構造 | R _t [分] |
|-------------------------------|--|--------------------|
| 実施例 30 trans - エナンチオマー1 |  | 14.754 (方法 6.1) |
| 実施例 31 trans - エナンチオマー2 |  | 16.834 (方法 6.1) |

10

20

【0253】

分析条件

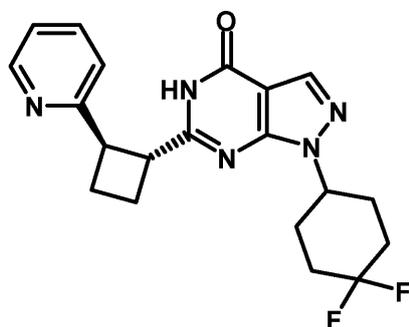
HPLC 装置タイプ: Agilent 1100; 方法 6.1; カラム: Daicel
 1 chiralcel OJ-H, 250nm x 4.6nm, 5.0 μm; 溶出: ヘキサン
 / EtOH 85:15; 流速: 1mL/分, 温度: 25; UV検出: 254nm

30

【0254】

実施例 32 (trans - ラセミ混合物)

【化 47】



40

trans - ラセミ混合物

【0255】

乾燥 EtOH (1.5 mL) 中 5 - アミノ - 1 - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル)
) - 1 - H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド (PCT特許出願、国際公開公報第 02
 010 / 026214号を参照) 0.135 g (0.553 mmol) 懸濁液に、水素化ナト
 リウム (鉱油中 60% 懸濁液) 0.066 g (1.66 mmol) を、室温にて窒素下で加え
 た。10分後、実施例 13A 0.161 mg (0.837 mmol) を加え、反応混合物を 14
 0 まで 40分間、電子レンジ (パワー 100W) にて加熱した。次に、反応混合物を D

50

CMで希釈し、水を加え、有機体を分離し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機体を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（Cy/E A 50 : 50 ~ 10 : 90）により精製し、表題化合物を白色固形物（54 mg, 25%）として得た。

HPLC-MS（方法1Eh）： $R_t = 9.63$ 分

MS（APCIpos）： $m/z = 386$ （M+H）⁺

【0256】

表題化合物のエナンチオマーを、キラル固定相を用いたHPLCにより分離した。

【0257】

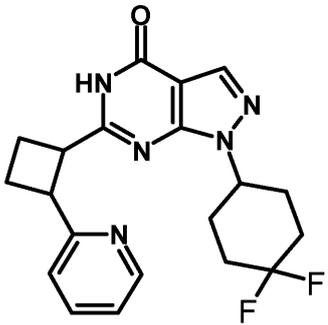
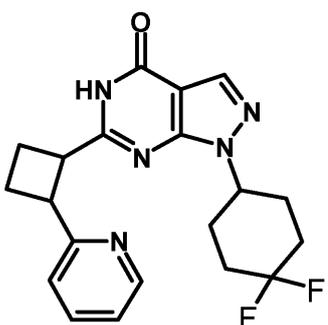
エナンチオ分離方法：

半分取条件：

HPLC半分取システム：Waters 600ポンプ；カラム：Daicel chiralpak AD-H, 250mm×20mm, 5.0μm；溶出：ヘキサン/イソプロパノール 80 : 20；流速：10mL/分，温度：25；UV検出：260nm

【0258】

【表19】

| 実施例 | 構造 | R_t [分] |
|-------------------------------|---|----------------|
| 実施例 33 trans - エナンチオマー1 |  | 14.80 (方法7) |
| 実施例 34 trans - エナンチオマー2 |  | 20.40 (方法7) |

【0259】

分析条件

HPLC装置タイプ：Agilent 1100；方法7；カラム：Daicel chiralcel AD-H, 250mm×4.6mm, 5.0μm；溶出：ヘキサン/イソプロパノール 80 : 20；流速：1mL/分，温度：25；UV検出：260nm.

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/052378

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P25/28 ADD. | | |
|---|---|---|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 2004/099211 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; BAERFACKER LARS [DE]; E) 18 November 2004 (2004-11-18) cited in the application the whole document ----- | 1-14 |
| A | WO 2009/121919 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; GIOVANNINI RICCARDO [DE]; DOERNER-CIOSS) 8 October 2009 (2009-10-08) cited in the application the whole document ----- | 1-14 |
| A | WO 2010/026214 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; FUCHS KLAUS [DE]; DORNER-CIOSSEK CORNEL) 11 March 2010 (2010-03-11) cited in the application the whole document ----- | 1-14 |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Further documents are listed in the continuation of Box C. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 27 April 2012 | | Date of mailing of the international search report 07/05/2012 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Von Daacke, Axel |

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2012/052378 |
|---|

| 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 | WO 2011/018495 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; HEINE NIKLAS [DE]; DORNER-CIOSSEK CORNE) 17 February 2011 (2011-02-17) claims 1-13,15-24; example 32 ----- | 1-14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/052378

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2004099211 A1 | 18-11-2004 | AU 2004235915 A1 | 18-11-2004 |
| | | CA 2524900 A1 | 18-11-2004 |
| | | EP 1626971 A1 | 22-02-2006 |
| | | JP 2006525966 A | 16-11-2006 |
| | | UY 28312 A1 | 31-12-2004 |
| | | WO 2004099211 A1 | 18-11-2004 |
| | | WO 2009121919 A1 | 08-10-2009 |
| AU 2009232017 A1 | 08-10-2009 | | |
| CA 2716410 A1 | 08-10-2009 | | |
| CN 101983199 A | 02-03-2011 | | |
| CO 6321264 A2 | 20-09-2011 | | |
| EA 201001518 A1 | 30-06-2011 | | |
| EC SP10010506 A | 30-10-2010 | | |
| EP 2300478 A1 | 30-03-2011 | | |
| JP 2011516454 A | 26-05-2011 | | |
| KR 20100138991 A | 31-12-2010 | | |
| PE 17562009 A1 | 14-12-2009 | | |
| TW 201002712 A | 16-01-2010 | | |
| US 2011184000 A1 | 28-07-2011 | | |
| UY 31748 A | 10-11-2009 | | |
| WO 2009121919 A1 | 08-10-2009 | | |
| WO 2010026214 A1 | 11-03-2010 | | |
| | | AU 2009289240 A1 | 11-03-2010 |
| | | CA 2736304 A1 | 11-03-2010 |
| | | CN 102143965 A | 03-08-2011 |
| | | CO 6351731 A2 | 20-12-2011 |
| | | EA 201100446 A1 | 31-10-2011 |
| | | EC SP11010866 A | 29-04-2011 |
| | | EP 2334684 A1 | 22-06-2011 |
| | | JP 2012502008 A | 26-01-2012 |
| | | KR 20110063447 A | 10-06-2011 |
| | | MA 32620 B1 | 01-09-2011 |
| | | PE 03832011 A1 | 15-07-2011 |
| | | TW 201014859 A | 16-04-2010 |
| | | UY 32092 A | 30-04-2010 |
| | | WO 2010026214 A1 | 11-03-2010 |
| WO 2011018495 A1 | 17-02-2011 | AR 077859 A1 | 28-09-2011 |
| | | TW 201118099 A | 01-06-2011 |
| | | US 2011212960 A1 | 01-09-2011 |
| | | WO 2011018495 A1 | 17-02-2011 |

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 | 25/16 (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 |
| A 6 1 P | 21/02 (2006.01) | A 6 1 P | 25/16 |
| A 6 1 P | 25/14 (2006.01) | A 6 1 P | 21/02 |
| A 6 1 P | 25/08 (2006.01) | A 6 1 P | 25/14 |
| A 6 1 P | 25/18 (2006.01) | A 6 1 P | 25/08 |
| A 6 1 P | 25/20 (2006.01) | A 6 1 P | 25/18 |
| A 6 1 P | 3/04 (2006.01) | A 6 1 P | 25/20 |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01) | A 6 1 P | 3/04 |
| A 6 1 P | 3/06 (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 |
| A 6 1 P | 15/00 (2006.01) | A 6 1 P | 3/06 |
| A 6 1 P | 1/00 (2006.01) | A 6 1 P | 15/00 |
| A 6 1 P | 21/00 (2006.01) | A 6 1 P | 1/00 |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01) | A 6 1 P | 21/00 |
| A 6 1 P | 11/00 (2006.01) | A 6 1 P | 9/00 |
| A 6 1 P | 5/00 (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 K | 45/00 (2006.01) | A 6 1 P | 5/00 |
| | | A 6 1 K | 45/00 |
| | | A 6 1 P | 43/00 1 2 1 |

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

(74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫

(74)代理人 100173912
弁理士 塩見 敦

(72)発明者 ハイネ, ニクラス
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント

(72)発明者 ジョバンニーニ, リカルド
ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベー
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント

(72)発明者 フェラーラ, マルコ

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、コーポレート・パテント

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF04 GG01 HH02 HH03 HH04
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZA36 ZA59 ZA66 ZA70 ZA81 ZA94 ZC33 ZC35 ZC75
ZC80
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02
ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA59 ZA66 ZA70
ZA81 ZA94 ZC33 ZC35 ZC75 ZC80