

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7021208号

(P7021208)

(45)発行日 令和4年2月16日(2022.2.16)

(24)登録日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 6
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

請求項の数 16 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-522863(P2019-522863)
(86)(22)出願日	平成29年10月31日(2017.10.31)
(65)公表番号	特表2019-532983(P2019-532983 A)
(43)公表日	令和1年11月14日(2019.11.14)
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/077920
(87)国際公開番号	WO2018/083103
(87)国際公開日	平成30年5月11日(2018.5.11)
審査請求日	令和2年10月30日(2020.10.30)
(31)優先権主張番号	16196943.1
(32)優先日	平成28年11月2日(2016.11.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)

(73)特許権者	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ . ペー . ベルギー国 ペー . - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(74)代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74)代理人	100186897 弁理士 平川 さやか

最終頁に続く

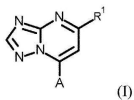
(54)【発明の名称】 P D E 2 阻害剤としての [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

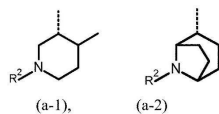


(式中、

R¹ は、C H F₂ または C H₃ であり；

A は、(a - 1) および (a - 2)

【化 2】



から選択される基であり、式中、

R² は、ハロ、O H、- C N；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシ；および 1 - モルホリニル

からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される 2 - ピリジル、1 - イソキノリニル、4 - キナゾリニル、1 H - ピロロ [3 , 2 - c] - ピリジン - 4 - イルおよびフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イルから選択される)

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

【請求項 2】

R² は、ハロ、OH、-CN；1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される 2 - ピリジルおよび 1 - イソキノリニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

R² は、ハロ、OH、-CN；1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換された 1 - イソキノリニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された 1 - イソキノリニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

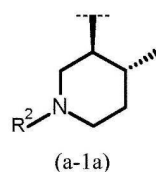
【請求項 5】

A は、(a - 1) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A は、式 (a - 1 a)

【化 3】



30

を有する基 (a - 1) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ は、CHF₂ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

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

【請求項 9】

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

40

【請求項 10】

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

【請求項 11】

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

50

ティ障害の群から選択され；

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

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

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

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

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

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

記憶の獲得および固定に関連する前記障害は、記憶障害から選択される、請求項10に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

【請求項12】

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

【請求項13】

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

【請求項14】

(a) 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物と、

(b) さらなる医薬品と

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

【請求項15】

精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および／または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；および自閉性障害の群から選択される障害を治療する方法に使用するための医薬組成物であって、

治療有効量の請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物または治療量の請求項8に記載の医薬組成物を含み、

前記方法が、それを必要とする対象に、治療有効量の前記化合物または治療量の前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項16】

以下の化合物1～42から選択される化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

化合物	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

化合物	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

10

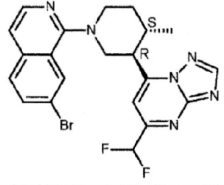
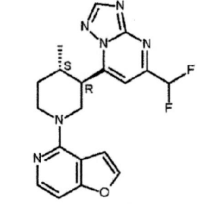
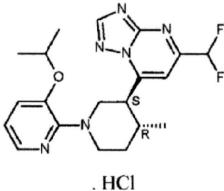
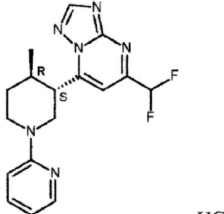
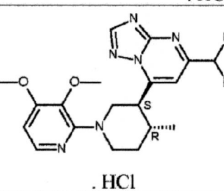
20

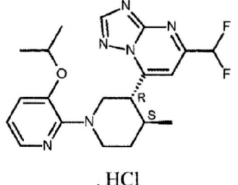
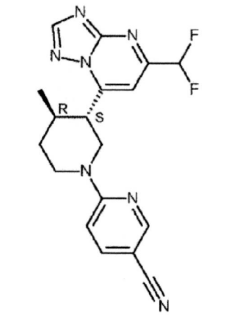
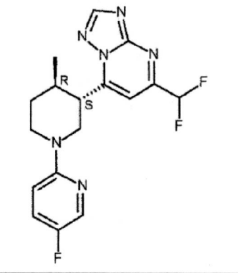
30

40

50

【表 3】

化合物	
29	
30	
31	 . HCl
32	 . HCl
33	 . HCl

化合物	
34	 . HCl
35	
36	

10

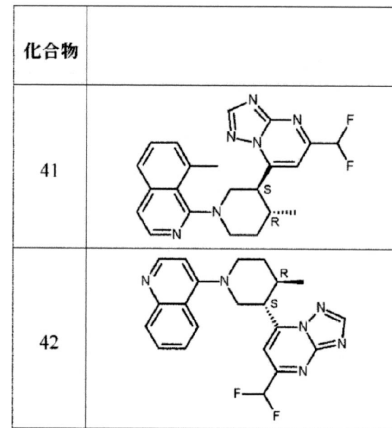
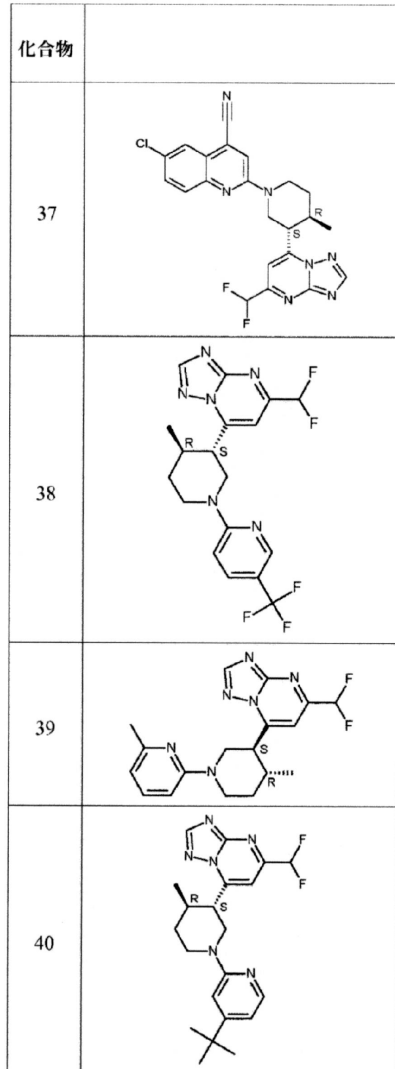
20

30

40

50

【表 4】



10

20

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ2 (PDE2) の阻害剤としての新規な [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン-イル誘導体に関する。本発明は、この化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製するためのプロセスならびに神経障害および精神障害など、PDE2 が関与する障害の予防および治療のためのこのような化合物および組成物の使用も対象とする。

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、21種の遺伝子によってコードされる酵素のファミリーであり、構造特性および機能特性に従って11個の別々のファミリーに細分化される。これらの酵素は、広く存在する細胞内セカンドメッセンジャー、3', 5'-環状アデノシン-リン酸 (cAMP) および3', 5'-環状グアノシン-リン酸 (cGMP) を代謝的に不活性化する。これらの2つのメッセンジャーは、炎症促進性メディエータの産生および作用、イオンチャネル機能、筋収縮、学習、分化、アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解および糖新生を含む多様な生物学的過程を調節する。これらのメッセンジャーは、プロテインキナーゼA (PKA) およびプロテインキナーゼG (PKG) を活性化することによってこれを行い、これは、したがって、無数の生理反応を調節する転写因子お

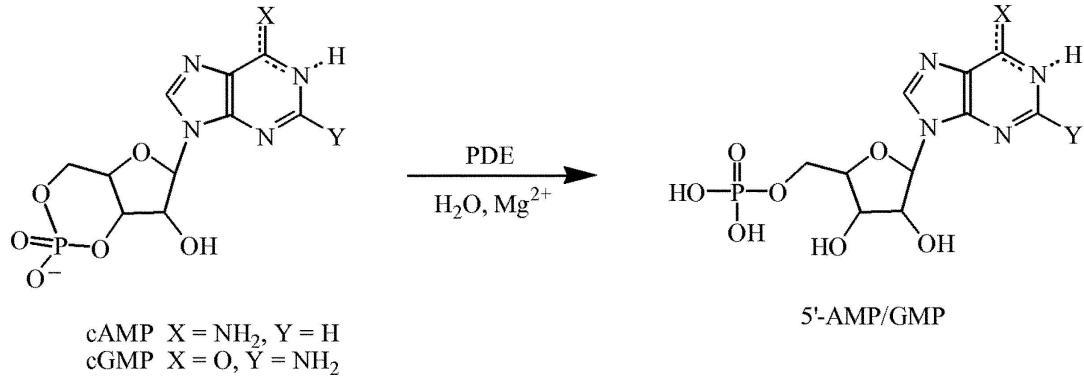
40

50

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

【化1】

スキームA



【0003】

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

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

【0007】

ホスホジエステラーゼ2A(PDE2A)は、末梢組織と比べて脳における発現が多い。大脳辺縁系(同皮質、海馬、扁桃核、手綱、基底核)においてPDE2の発現が高いことは、PDE2が、感情、知覚、集中、学習および記憶に關与する神経シグナル伝達を調節する可能性を示唆する。さらに、PDE2は、側坐核、嗅球、嗅結節および扁桃核でも発

10

20

30

40

50

現され、これは、PDE2が不安および鬱病にも関与する可能性があるという示唆を支持する。(例えば、Lakics, V. et al. (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacol.* 59, 367-374を参照されたい)。

【0008】

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

10

【0009】

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

【0010】

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

20

【0011】

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

【0012】

特性の有利なバランスを有するPDE2阻害剤化合物が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

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

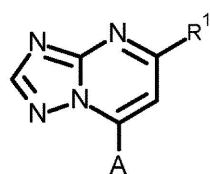
30

【課題を解決するための手段】

【0014】

したがって、本発明は、式(I)

【化2】



(I)

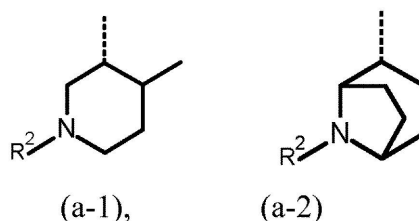
40

(式中、

R¹は、CHF₂またはCH₃であり；

Aは、(a-1)および(a-2)

【化3】



から選択される基であり、式中、

R² は、ハロ、OH、-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキル；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキルオキシ；および1-モルホリニルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される2-ピリジル、1-イソキノリニル、4-キナゾリニル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イルおよびフロ[3,2-c]ピリジン-4-イルから選択される)

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

【0015】

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

【0016】

本発明のさらなる実例は、神経可塑性を高めるための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

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

【0020】

本発明の一例は、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および/または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害から選択される神経障害

10

20

30

40

50

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

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

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

【 0 0 2 3 】

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

【 0 0 2 4 】

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

【 0 0 2 5 】

本発明の一例は、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および/または認知の不足を含む障害または病態；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害から選択される様々な障害のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための本発明に係る式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物である。

【 0 0 2 6 】

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

【 0 0 2 7 】

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

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 8 】

【 図 1 - 1 】 図 1 a および 1 b は、苔状線維シナプスにおける長期増強(L T P)の弱い H F S 誘導に対する化合物 1 の効果を示す。この化合物は、溶解性に乏しいことが報告さ

10

20

30

40

50

れ、組織への浸透によりLTPの誘導を促進しなかった。

【図1-2】(上記のとおり。)

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義

「C₁~4アルキル」は、単独でまたは別の基の一部として本明細書中で使用される場合、メチル、エチル、1-プロピル、1-メチル、ブチル、1-メチル-プロピル、2-メチル-1-プロピル、1,1-ジメチルエチルなど、1つ、2つ、3つまたは4つの炭素原子を有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基を定義する。「C₁~4アルキルオキシ」は、エーテル基を示すものとし、ここで、C₁~4アルキルは、本明細書中で定義されたとおりである。「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびブromoを示すものとする。「C₃~7シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを示すものとする。

10

【0030】

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

20

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

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

30

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

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

40

【0037】

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

【0038】

本発明に係る化合物において、平行線の楔型で示される結合

50

【化 4】

(⋯⋯)

は、図の平面の下方に突出した結合を示す一方、太い楔型で示される結合

【化 5】

(◄)

は、図の平面の上方に突出した結合を示す。

10

【0039】

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

【0040】

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

20

【0041】

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

【0042】

医薬で使用される場合、本発明の化合物の塩は、毒性のない「薬学的に許容される塩」を指す。しかしながら、他の塩が本発明による化合物またはその薬学的に許容される塩の調製に有用となることがある。本化合物の好適な薬学的に許容される塩として、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合、その好適な薬学的に許容される塩として、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩；および好適な有機配位子と形成される塩、例えば第四級アンモニウム塩を挙げ得る。

30

【0043】

薬学的に許容される塩の製造に使用され得る代表的な酸としては、以下に限定されるものではないが、2, 2-ジクロロ-酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-カンファー酸、カンファースルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキシ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ

40

50

メチルスルホン酸およびウンデシレン酸が挙げられる。薬学的に許容される塩の調製に使用することができる代表的な塩基として、以下に限定されるものではないが、アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレン-ジアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛が挙げられる。

【0044】

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

【0045】

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

【0046】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、R² は、ハロ、OH、-CN; 1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキル; および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される2-ピリジルおよび1-イソキノリニルから選択される) に係る化合物に関する。

【0047】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、R² は、ハロ、OH、-CN; 1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキル; および1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換された1-イソキノリニルである) に係る化合物に関する。

【0048】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、R² は、1つまたは2つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された1-イソキノリニルである) に係る化合物に関する。

【0049】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、R² は、非置換1-イソキノリニルまたはクロロもしくはプロモで置換された1-イソキノリニルである) に係る化合物に関する。

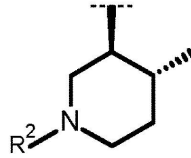
【0050】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、A は、本明細書に記載される基 (a-1) である) に係る化合物に関する。

【0051】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載される式 (I) (式中、 A は、式 (a - 1 a)

【化 6】



10

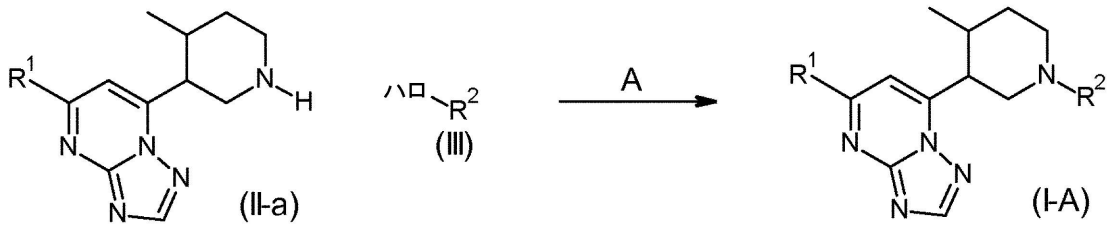
の基 (a - 1) である) に係る化合物に関する。

【 0 0 5 2】

化合物の調製

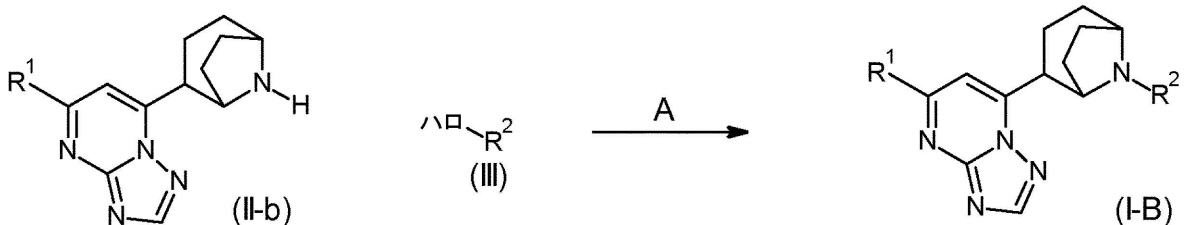
実験手順 1

【化 7】



20

反応スキーム 1a



30

反応スキーム 1b

本明細書では、それぞれ式 (I - A) および式 (I - B) (式中、 R^B は、式 (a) または (b) の基である) の化合物と称される最終化合物は、好都合には、当技術分野で知られる手順に従ってハロゲン化物 (I I I) との反応によって作製され得る (反応工程 A) 。前記変換は、好都合には、式 (I I - a) または (I I - b) の中間体におけるピペリジン型官能基を、 1 0 0 ~ 1 6 0 に加熱するなどの熱的条件下、 D C M または D M S O などの好適な溶媒の存在下、 D I P E A または K₂ C O₃ などの好適な塩基の存在下で (I I I) と共に処理することによって行われ得る。式 (I I I) の試薬は、市販されているか、または当技術分野で知られる手順によって作製することができる。

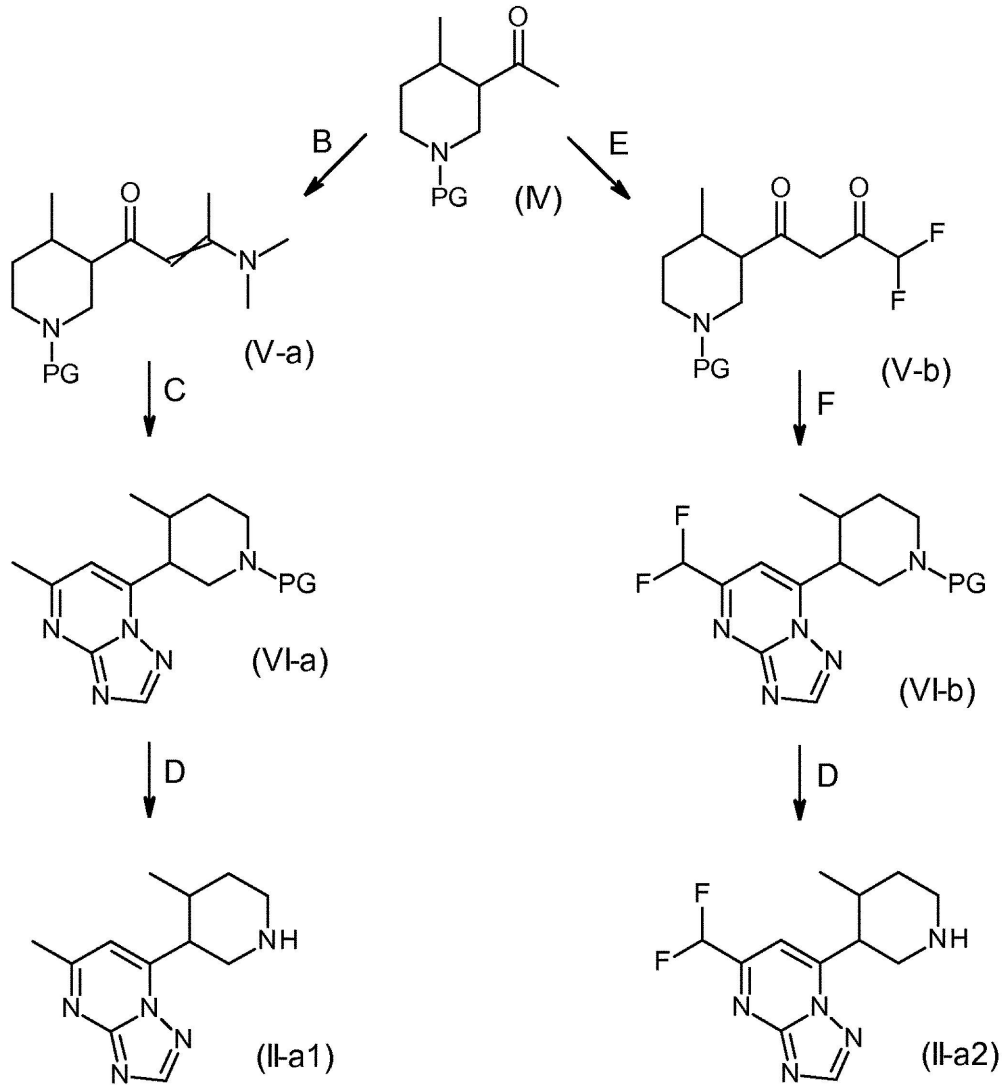
40

【 0 0 5 3】

実験手順 2

50

【化 8】



10

20

30

反応スキーム 2

B : N , N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタールとの反応

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

D : 保護基切断

E : 2 , 2 - ジフルオロ - 酢酸エチルエステルとの反応

【 0 0 5 4】

本明細書では、それぞれ式 (I I - a 1) および式 (I I - a 2) の中間体と称される式 (I I - a) (式中、R¹ は、メチルまたは C H F₂ である) の中間体の構造は、式 (I V - a) の中間体から作製することができ、式中、P G は、例えば、t e r t - プチルオキシカルボニル (B o c) などの好適なアミノ保護基である。

40

【 0 0 5 5】

N , N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタールとの反応は、例えば、1 0 0 ° で加熱するなどの適切な熱的条件下で行うことができる。

【 0 0 5 6】

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

【 0 0 5 7】

二環式コアは、例えば、D M F などの反応不活性溶媒中における、例えば 8 0 ° で加熱す

50

るなどの熱的条件下での中間体 (V - a) または (V - b) と 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩との反応により形成することができる。

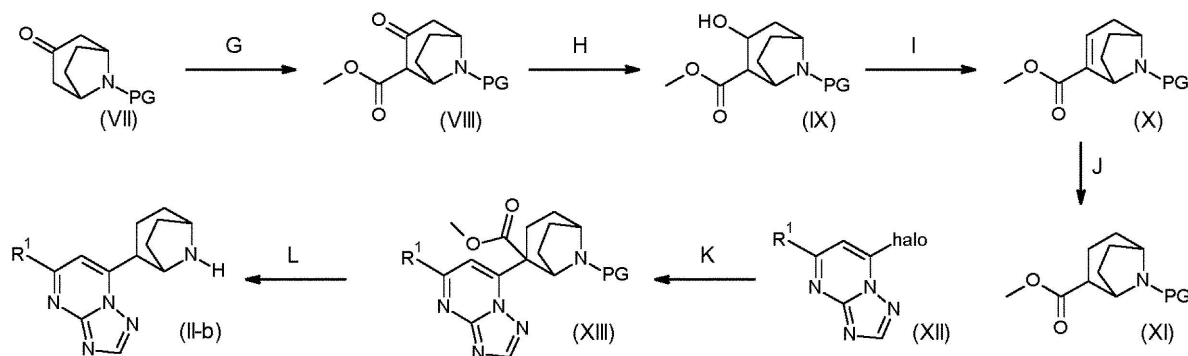
【0058】

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

【0059】

実験手順 3

【化 9】



反応スキーム 3

G : シアノギ酸メチルとの反応

H : 還元

I : 脱水

J : 水素化

K : カップリング

L : 脱炭酸反応および保護基切断

【0060】

式 (II - b) の中間体の構造は、本明細書中に記載されるように作製することができ、あるいは N - Boc - ノルトロピノン [185099 - 67 - 6] などの式 (VII) の市販の出発物質から開始される一連の合成工程により作製することができる。

【0061】

nBuLi および NH₂Pr₂ などの塩基の存在下、THF などの反応不活性溶媒中における -78 などの適切な温度でのシアノギ酸メチルとの反応により、ケト - エステル (VII) が得られ、続いて、これは、NaBH₄ と共に当技術分野で知られる条件、例えば約 0 で MeOH 中において還元され得、次にトリエチルアミンおよび DMAc などの塩基の存在下、DCM などの反応不活性溶媒中において、温度を 60 未満に保ちながら、例えばトリフルオロ酢酸無水物により脱水され得る。例えば、MeOH 中のパラジウム炭素触媒存在下などの当技術分野で知られる条件下での水素化により、中間体 (XI) が得られ、続いて、これは、例えば、LDA などの塩基の存在下、THF などの反応不活性溶媒中において、-78 ~ -60 の温度で、市販されているかまたは当技術分野で知られる手順で作製される式 (XII) の中間体と反応され得る。例えば、150 で加熱するなどの熱的条件下での濃 HCl との反応により、酸に不安定である場合、例えば Boc などの保護基の切断を伴って中間体 (II - b) が得られる。

【0062】

実験手順 4

10

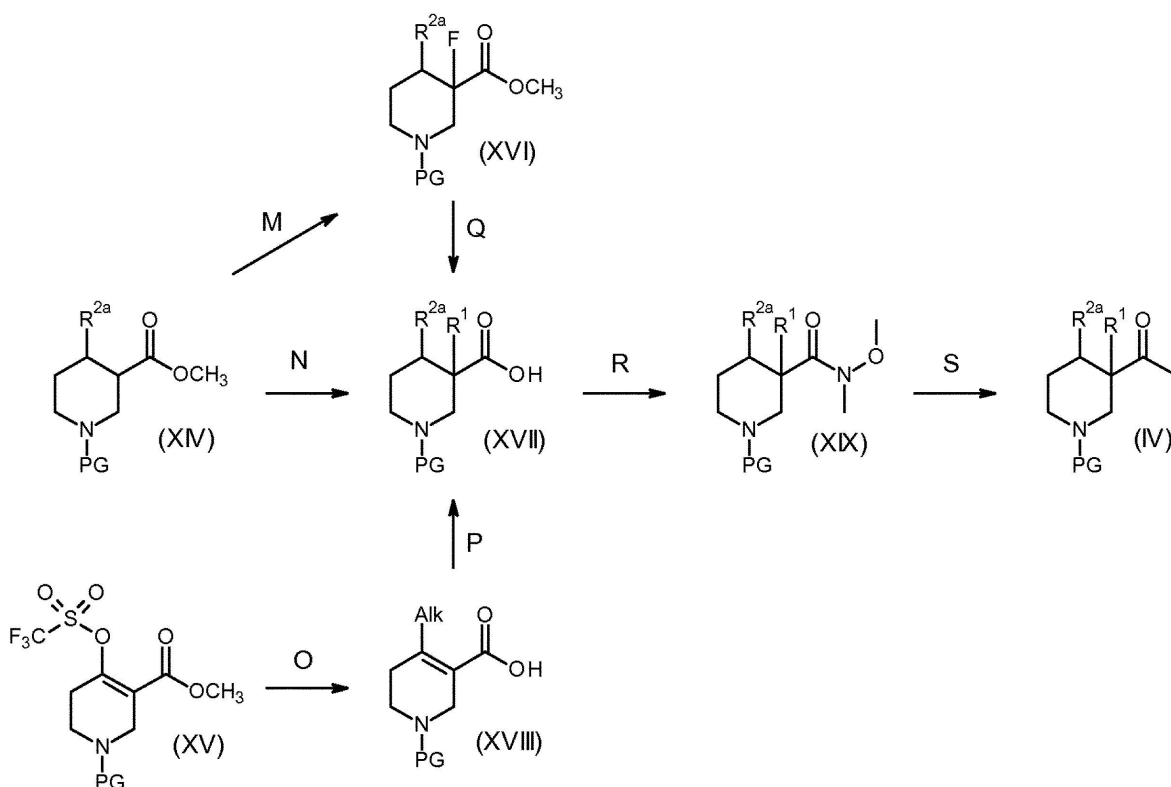
20

30

40

50

【化10】



10

20

反応スキーム4

M : フッ素化

N : メチル化および/または醜化

O : 鈴木(アルキル化)および醜化

P : 水素化

Q : 醜化

R : ワインレブアミド形成

S : アミドからケトンへの変換(例えば、グリニャール)

30

【0063】

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

【0064】

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

40

【0065】

式(XV)の化合物も当技術分野で知られており、Pd(PPh₃)₄などの触媒の存在下、1,4-ジオキサンなどの不活性溶媒中における加熱などの熱的条件下でのボロン酸/エステルの使用などの当業者に知られる条件を使用して、鈴木型手順によってアルキル化することができる。

【0066】

その後、本明細書に記載のものと同様の条件下での醜化および水素化により、式(XVI

50

I) の中間体を得る。

【0067】

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

【0068】

薬理学

本発明による化合物は、PDE2、特にPDE2Aの酵素活性を阻害し、その結果、PDE2を発現する細胞内のcAMPまたはcGMPのレベルを上昇させる。したがって、PDE2の酵素活性の阻害は、細胞内のcAMPまたはcGMPの量が不足することにより引き起こされる疾患の治療に有用であり得る。PDE2阻害剤は、正常レベルを超えてcAMPまたはcGMPの量を上昇させることが治療効果をもたらす場合にも有益であり得る。PDE2の阻害剤は、神経障害および精神障害を治療するために使用され得る。

10

【0069】

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

20

【0070】

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

30

【0071】

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

【0072】

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

40

【0073】

具体的には、PDE2阻害剤を単独でまたは他の薬物と組み合わせて用いて治療され得る適応症としては、これらに限定されないが、基底核、前頭前野皮質および海馬により部分的に媒介されると考えられる疾患が挙げられる。

【0074】

これらの適応症としては、精神病性障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性障害；症状として注意および/または認知の不足を含む障害または病態

50

；記憶の獲得および固定に関連する障害；脳卒中；ならびに自閉症性障害または自閉症から選択される神経障害および精神障害が挙げられる。

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

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

【 0 0 7 8 】

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

【 0 0 7 9 】

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

【 0 0 8 0 】

特に、神経変性障害としては、パーキンソン病；ハンチントン病；例えばアルツハイマー病などの認知症；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭型認知症が挙げられる。神経変性障害または病態は、線条体中型有棘ニューロン応答の機能不全を含む。

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

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

【 0 0 8 3 】

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

【 0 0 8 4 】

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

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

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

【 0 0 8 6 】

好ましくは、中枢神経系障害は、注意欠陥多動性障害である。

【 0 0 8 7 】

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

10

【 0 0 8 8 】

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

【 0 0 8 9 】

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

20

【 0 0 9 0 】

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

【 0 0 9 1 】

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

【 0 0 9 2 】

他の中枢神経系障害としては、統合失調症性不安障害（ s c h i z o a n x i e t y d i s o r d e r ）ならびに併存する鬱病および不安、特に併存する全般性不安障害、社会不安障害またはパニック障害を伴う大鬱病性障害が挙げられ、併存する鬱病および不安は、不安抑鬱、混合性不安抑鬱、混合性不安抑鬱障害または不安症状を伴う大鬱病性障害という用語（これらは、本明細書において区別なく使用される）によっても示され得ることが理解される。

30

【 0 0 9 3 】

現在、A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c i a t i o n の D i a g n o s t i c & S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s （ D S M - I V ）の第4版は、本明細書に記載の障害を特定するための診断ツールを記載している。本明細書に記載の神経障害および精神障害に関する代替の命名法、疾病分類および分類体系が存在し、これらが医学および科学の進歩と共に変化することは、当業者であれば分かるであろう。例えば、「A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c i a t i o n : D i a g n o s t i c a n d S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s , F i f t h E d i t i o n . A r l i n g t o n , V A , A m e r i c a n P s y c h i a t r i c A s s o c i a t i o n , 2 0 1 3」（D S M - 5（商標））は、抑鬱障害、特に大鬱病性障害、持続性抑鬱障害（気分変調症）、物質・医薬品誘発性抑鬱障害；神経認知障害（N C D）（認知症および軽度認知障害の両方）、特にアルツハイマー病による神経認知障害、血管性N C D（多発性梗塞を呈する血管性N C Dなど）、H I V 感染によるN C D、外傷性脳損傷（T B I）によるN C D、パーキンソン病によるN C D、ハンチントン病によるN C D、前頭側頭

40

50

型 N C D、プリオン病による N C D および物質・医薬品誘発性 N C D；神経発達症、特に知的障害、限局性学習症、神経発達運動障害、コミュニケーション症および注意欠陥多動性障害（A D H D）；物質関連障害および嗜癮障害、特にアルコール使用障害、アンフェタミン使用障害、大麻使用障害、コカイン使用障害、他の幻覚剤使用障害、タバコ使用障害、オピオイド使用障害およびフェンシクリジン使用障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害、特に統合失調症、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、物質・医薬品誘発性精神病性障害；および気分循環性障害（D S M - 5（商標）では、双極性障害および関連する障害のカテゴリーに入る）などの用語を用いる。このような用語は、本明細書で言及する疾患または病態のいくつかの代替の命名法として当業者により使用されることがある。さらなる神経発達症としては、自閉症スペクトラム症（A S D）が挙げられ、これは、D S M - 5（商標）によれば、早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー型自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、特定不能の広汎性発達障害、小児期崩壊性障害およびアスペルガー障害の用語で従来から知られている障害を包含する。

10

【0094】

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

【0095】

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

20

【0096】

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

【0097】

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

【0098】

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

30

【0099】

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

【0100】

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

40

【0101】

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

【0102】

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

【0103】

本明細書に記載される P D E 2 阻害剤は、単独で、組み合わせて、または統合失調症およ

50

び双極性障害、強迫性障害、パーキンソン病、認知機能障害および/または記憶喪失などの精神病の治療に使用される他の薬剤などの他の医薬品、例えばニコチン性 - 7 アゴニスト、PDE 4 阻害剤（ロリプラム、GEBR - 7 b、GSK 3 5 6 2 7 8、GSK 2 5 6 0 6 6、アプレミラスト、MK - 0 9 5 2、ロフルミラスト、AN 2 8 9 8、AN 2 7 2 8、アリフロ（シロミラスト）、ドトラベリン、ロノミラスト（エルビミラスト）、レバミラスト、テトミラスト、E 6 0 0 5、GDP - 1 1 1 6、HT 0 7 1 2、MK - 0 8 7 3）、PDE 5 阻害剤（シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ウデナフィル、アバナフィル、ミロденаフィル、ロデナフィル、ダサントフィル、PF - 0 0 4 8 9 7 9 1）、PDE 9（PF - 0 4 4 4 7 9 4 3）、他のPDE 2 阻害剤（Bay 6 0 - 7 5 5 0、PF - 9 9 9、ND - 7 0 0 1）、PDE 1 0 阻害剤（PF - 0 2 5 4 5 9 2 0、AMG 5 7 9）、PDE 2 および 1 0 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性 m 1 および m 2 調節剤、アデノシン受容体調節剤、アンパカイン、NMDA - R 調節剤、mGluR 調節剤、ドーパミン調節剤、セロトニン調節剤、カンナビノイド調節剤、HDAC 阻害剤（ポリノスタット SAHA、パノピノスタット、キシノスタット、バルブ口酸）およびコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネベジル、リバスチグミンおよびガラタミン）と組み合わせて使用され得る。このような組合せにおいて、本発明の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、式（I）の化合物または他の薬剤が有用性を有し得る疾患または病態のリスクの治療、予防、制御、改善または軽減において、1 つ以上の他の薬剤と組み合わせて用いられ得、これらの薬剤を合わせた組合せは、いずれかの単独の薬剤より安全であるかまたは有効である。

10

20

【0104】

当業者であれば、本発明の PDE 2 阻害剤の治療有効量が PDE 2 酵素を阻害するのに十分な量であることと、とりわけ疾患のタイプ、治療製剤中の化合物の濃度および患者の状態に応じてこの量が変動することとを認識するであろう。一般に、本明細書に記載の障害などの PDE 2 酵素の阻害が有益である疾患を治療するための治療用薬剤として投与される PDE 2 阻害剤の量は、症例毎に主治医が決定することになる。

【0105】

一般に、好適な用量は、治療部位における PDE 2 阻害剤の濃度が 0.5 nM ~ 200 μM、より一般的には 5 nM ~ 50 μM の範囲となる用量である。これらの治療濃度を得るために、治療を必要とする患者は、0.001 mg/kg ~ 15 mg/kg 体重、特に 0.01 mg/kg ~ 2.50 mg/kg 体重、特に 0.01 ~ 1.5 mg/kg 体重、特に 0.1 mg/kg ~ 0.50 mg/kg 体重で投与されることになるものと考えられる。治療効果を達成するのに必要である、本明細書で有効成分とも称される本発明の化合物の量は、当然のことながら、症例毎に変動し、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢および病態ならびに治療される特定の障害または疾患によって変動することになる。治療方法は、1 日に 1 ~ 4 回摂取する投薬計画で有効成分を投与することも含み得る。これらの治療方法では、本発明の化合物は、好ましくは、入院前に製剤化される。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、よく知られている容易に入手可能な成分を使用して既知の手順で調製される。

30

【0106】

医薬組成物

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

40

【0107】

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

【0108】

50

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

10

20

【0109】

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

【0110】

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

30

【0111】

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

【0112】

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

40

【0113】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる式(I)の化合物の量は、治療される疾患、哺乳動物種および特定の投与方法に応じて変動することになる。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物についての好適な単位用量は、例えば、好ましくは0.1mg～約1000mgの活性化化合物を含有し得る。好ましい単位用量は、1m

50

g ~ 約 500 mg である。より好ましい単位用量は、1 mg ~ 約 300 mg である。より一層好ましい単位用量は、1 mg ~ 約 100 mg である。このような単位用量は、70 kg の成人の総投与量が 1 回の投与につき対象の体重 1 kg 当たり 0.001 ~ 約 15 mg の範囲になるように、1日に1回超、例えば1日に2回、3回、4回、5回または6回投与することができるが、好ましくは1日に1回または2回である。好ましい用量は、1回の投与当たり対象の体重 1 kg 当たり 0.01 ~ 約 1.5 mg であり、そのような療方は数週間または数ヶ月間、場合により数年間にわたる可能性がある。しかし、当業者によく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、治療を受ける個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事、投与時間および投与経路、排泄率；以前投与された他の薬物ならびに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することが理解されるであろう。

10

【0114】

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

【0115】

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

20

【0116】

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

【実施例】

【0117】

本明細書において使用される場合、用語「ACN」は、アセトニトリルを意味し、「AcOH」は、酢酸を意味し、「DMAP」は、4-ジメチルアミノピリジンを意味し、「DSC」は、示差走査熱量測定を意味し、「LCMS」は、液体クロマトグラフィー/質量分析法を意味し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、「RP HPLC」は、逆相高速液体クロマトグラフィーを意味し、「aq.」は、水性を意味し、「DCM」は、ジクロロメタンを意味し、「DIPE」は、ジイソプロピルエーテルを意味し、「DIPEA」は、ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドを意味し、「EtOH」は、エタノールを意味し、「Et₂O」は、ジエチルエーテルを意味し、「EtOAc」は、酢酸エチルを意味し、「Et₃N」は、トリエチルアミンを意味し、「HBTU」は、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、「THF」は、テトラヒドロフランを意味し、「min」は、分を意味し、「h」は、時間を意味し、「MeOH」は、メタノールを意味し、「MTBE」は、メチル tert-ブチルエーテルを意味し、「iPrOH」は、2-プロパノールを意味し、「RM」は、反応混合物を意味し、「RT」は、室温を意味し、「OL」は、有機層を意味し、「R_t」は、保持時間(分)を意味し、「quant.」は、定量的を意味し、「sat.」は、飽和を意味し、「sol.」は、溶液を意味し、「m.p.」は、融点を意味し、「q.s.」は、適量を意味する。

30

40

【0118】

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲル 60 F254 プレート(Merck)で試薬グレード溶媒を使用して行った。オープンカラムクロマトグラフィーは、標準的な技術のもと、シリカゲル、メッシュ 230 ~ 400 粒径および 60 ポアサイズ(Merck)上で行った。自動化フラッシュカラムクロマトグラフィーは、破砕状シリカゲル

50

、粒径15～40 μm（順相使い捨てフラッシュカラム）上において、Armen InstrumentのSPOTまたはLAF LASHシステム上でMerckのそのまま接続できるカートリッジを用いて行った。

【0119】

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

10

【0120】

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

20

【0121】

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

30

【0122】

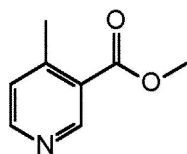
次の実施例は、説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。別段の断りがない限り、出発物質は、全て市販業者から入手し、さらに精製することなく使用した。

【0123】

A. 中間体の合成：

中間体 1

【化11】



40

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

50

【0124】

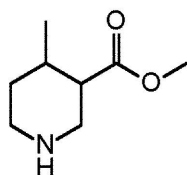
手順b：金属製の反応器に3-プロモ-4-メチル-ピリジン(200g、0.116mol)およびDMF/MeOH(1L/1L)の混合物を充填した。これにEt₃N(400g、0.395mol)、酢酸パラジウム(II)(8g、0.036mol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(16g、0.029mol)を加えた。反応器を閉め、COガス(3MPa)で加圧し、反応混合物を攪拌し、140で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(勾配溶離剤：EtOAc/石油エーテル 1/1~1/0)により精製した。生成物画分を回収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

10

【0125】

中間体2

【化12】



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

20

【0126】

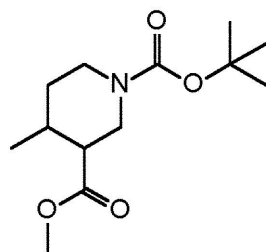
手順b：酸化白金(5g、0.022mol)を中間体1(90g、0.595mol)およびAcOH(1L)の溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、3.5kPaの圧力下において50で5日間水素化した。冷却された反応混合物を真空中で濃縮して、酢酸塩としての中間体2を得た(140g、97%、¹H-NMRによって決定される90%の純度)。

30

【0127】

中間体3

【化13】



40

手順a：DCM(869mL)中の中間体2(52g、330.8mmol)の溶液にDIPEA(85.5g、661.5mmol)およびDMAP(4.04g、33.08mmol)を加えた。次に、二炭酸ジ-tert-ブチル(72.19g、330.8mmol)を少しずつこの溶液に加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水および塩水で洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフ(シリカゲル、溶離剤：DCM、DCM中1%のMeOH、2%、4%)により精製した。所望の画分を蒸発させて、中間体3を得た(64.1g、75%)。

【0128】

手順b：DCM(1.5L)中の中間体2(140g、0.595mol)の攪拌および

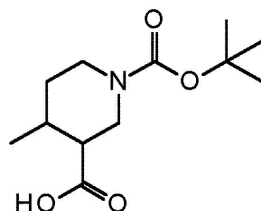
50

冷却された(0)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(130g、0.596mol)、Et₃N(225g、1.74mol)およびDMA P(10g、0.082mol)を連続して加え、攪拌を室温で2時間続けた。反応混合物をH₂O(500mL)に注ぎ、DCM(2×100mL)で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させて、粗中間体3(150g、90%、¹H-NMRによって決定される90%の純度)を得て、それを次の工程にそのまま使用した。

【0129】

中間体4

【化14】



10

手順a: 中間体3(64.1g、249.1mmol)をMeOH(500mL)中において室温で攪拌した。NaOH(2M、747.3mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を1NのHClで酸性化し、生成物をEt₂Oで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、白色固体として中間体4を得た(59.70g)。

20

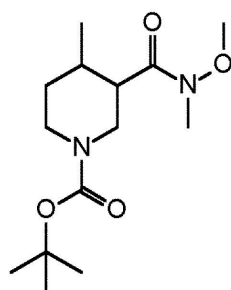
【0130】

手順b: MeOH(0.9L)中の中間体3(150g、90%純粋、0.524mol)の攪拌溶液に2MのNaOH溶液(1.8mol)の溶液を加えた。室温で14時間後、反応混合物をMTBE(2×0.8L)で抽出した。水層を10%のクエン酸で酸性化し、次にEtOAc(4×1L)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗中間体4(142g、¹H-NMRによって決定される90%の純度、100%)を得て、それを次の工程にそのまま使用した。

【0131】

中間体5

【化15】



30

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

40

50

マトグラフィー（シリカゲル、溶離剤：DCM中2%のMeOH、4%）により精製した。純粋な画分を蒸発させて、中間体5を得た（70g、定量的）。

【0132】

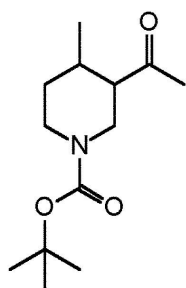
手順b：DCM（2L）中の中間体4（140g、0.518mol）の攪拌および氷冷された溶液にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン（113g、1.16mol）およびEt₃N（113g、1.79mol）を加えた。次に、HATU（235g、0.618mol）を加え、攪拌を14時間続けた。溶媒を蒸発させ、NaHCO₃溶液（0.5L）を加え、次にDCM（3×1L）で抽出した。合わせた有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中1~10%のEtOAcで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、中間体5を得た（152g、100%）。

10

【0133】

中間体6

【化16】



20

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

30

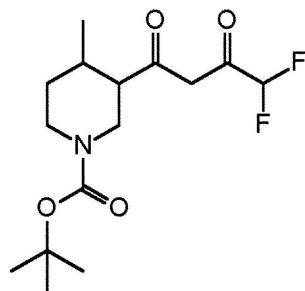
【0134】

手順b：THF（2L）中の中間体5（150g、0.524mol）の攪拌および冷却された溶液（0℃）にTHF（0.75L、2.25mol）中3Mのメチルマグネシウムブロミド溶液を滴下して加え、攪拌を室温で2時間続けた。反応混合物をNH₄Cl水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中1~5%のEtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、中間体6を得た（120g、95%）。

【0135】

中間体7

【化17】



40

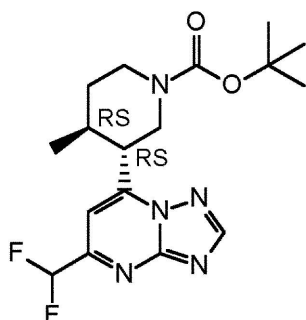
50

中間体 6 (53.35 g、0.22 mol) を、トルエン (1500 mL) 中において N_2 下 0 で撹拌した。カリウム *tert*-ブトキシド (34.14 g) を 0 ~ 5 で加え、2,2-ジフルオロ-酢酸エチルエステル (33.01 g、0.27 mol) を 0 ~ 5 で滴下して加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、次に水中 10% の H_2SO_4 で洗浄し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体 7 を得た (70.50 g、定量的)。

【 0136 】

中間体 8

【 化 18 】



10

中間体 7 (70.5 g、220.8 mmol)、1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン塩酸塩 (1 : 1) (53.22 g、441.52 mmol) および DMF (1500 mL) を 80 で 24 時間撹拌した。Et₃N (20 g) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (20 g) を加えた。混合物を 30 分間撹拌し、蒸発させ、次に EtOAc に溶解させ、水および塩水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。4つの異性体が観察された。第1の画分が Et₂O から結晶化された。結晶を濾別し、乾燥させて、中間体 8 を得た (24.60 g、30%)。母液は、化合物の第2の画分を生じた。結晶を濾別し、乾燥させて、中間体 8 を得た (2.53 g、3%)。

20

【 0137 】

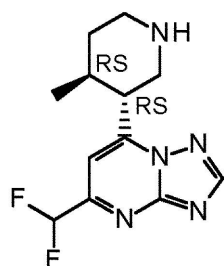
「RS」は、中間体がトランス相対配置の2つのエナンチオマーのラセミ混合物であることを意味することに注意されたい。

30

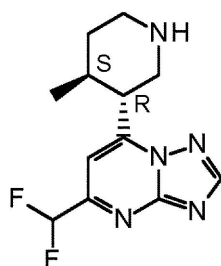
【 0138 】

中間体 9、9a および 9b

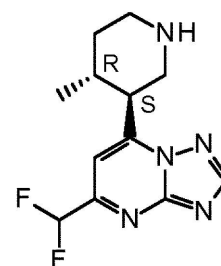
【 化 19 】



中間体 9



中間体 9a



中間体 9b

40

MeOH (350 mL) 中の中間体 8 (24.6 g、67 mmol) の溶液に HCl - *i*PrOH (350 mL) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、生成物が EtOH から結晶化された。結晶を濾別し、乾燥させ、20.33 g の粗製物を得て、それに水、 Na_2CO_3 および DCM を加えた。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、12.80 g の中間体 9 を得た。この遊離塩基を分取 SFC (固定相 : Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm ; 移動相 : CO_2 、(0.4% の *i*PrNH₂ と共に (MeOH - *i*PrOH 50 / 50))) による精製

50

によってエナンチオマー 9 a および 9 b へ分離して、中間体 9 a (5 g、19%、保持時間 = 7.57 分) および中間体 9 b (5.13 g、19%、保持時間 = 9.36 分) を得た。

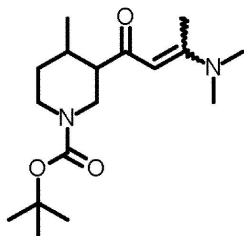
【0139】

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

【0140】

中間体 10

【化20】



10

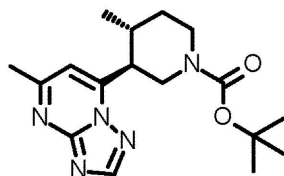
N, N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (20 mL、0.91 g / mL、0.14 mol) 中の I - 6 (7.3 g、0.03 mol) の攪拌混合物を 100 で 4 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、トルエン (2 x 20 mL) と共蒸発させて、茶色の残渣として I - 7 (9.4 g、収率 100.1%) を得て、これを次の工程にそのまま使用した。

20

【0141】

中間体 11 (I - 11)

【化21】



30

AcOH (50 mL、1.05 g / mL、1.75 mol) 中の I - 10 (9.4 g、0.03 mol) の混合物に HOAc (50 mL、1.05 g / mL、1.75 mol) 中の 3 - アミノ - 1, 2, 4 - トリアゾール (2.68 g、0.03 mol) の混合物を加え、結果として生じる反応混合物を Drysyn (登録商標) 金属製ヒーティングブロックにおいて 130 で 15 分間加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮し、DCM (0.2 L) で希釈し、1 NaOH により pH 約 8 まで処理した。層を分離し、水層を DCM (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、暗褐色の油を得て、これを、DCM 中の 0 ~ 3% の 7N NH₃ / MeOH の勾配で溶離する Redisep (登録商標) 120 g フラッシュカラムを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、約 1 : 4 = シス : トランス混合物の黄褐色の油として中間体 11 を得た (2.15 g、収率 21.42%) 。

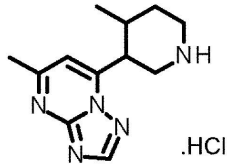
40

【0142】

中間体 12

50

【化22】



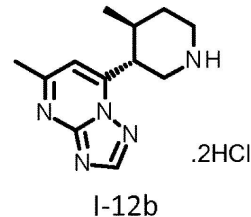
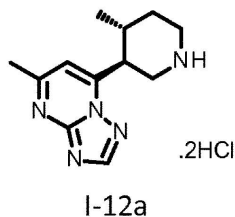
MeOH (50 mL、0.79 g/mL、1.23 mol) 中の I-11 (2.15 g、0.0065 mol) の攪拌混合物を HCl (iPrOH 中の 6 M) (50 mL、6 M、0.3 mol) で処理し、室温で 16 時間後、反応混合物を真空中で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。これを Et₂O (200 mL) と ACN (30 mL) との混合物で 16 時間トリチュレートした。この固体を濾過により回収し、乾燥させて、オフホワイト固体のシス/トランス混合物 (18% / 82%) として中間体 12 を得た (1.7 g、収率 97.87%)。

10

【0143】

中間体 12 A および 中間体 12 B

【化23】



20

MeOH (165 mL) 中の I-11 (23 g、0.0694 mol) の攪拌混合物を HCl (iPrOH 中の 6 M) (165 mL、6 M、0.986 mol) で処理し、室温で 16 時間後、反応混合物を真空中で濃縮して、オフホワイトの固体を得た。これを水および DCM で希釈し、Na₂CO₃ で処理した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得て、これを SCF (固定相: Chiralpak (登録商標) Diacel AD 20 x 250 mm、移動相: CO₂、MeOH - iPrOH (50 - 50) + 0.4% iPrNH₂) を用いて精製して、中間体 12 a および 12 b を得た。これを MeOH (100 mL) 中に溶解させ、HCl (iPrOH 中の 6 M) (100 mL) で 0 ° において 2 時間処理した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を Et₂O 中において 0 ° で攪拌して、中間体 12 a (9.25 g、43%) および 中間体 12 b (8.8 g、42%) を得た。これらを MeOH (100 mL) 中に溶解させ、HCl (iPrOH 中の 6 M) (100 mL) で 0 ° において 2 時間処理した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を Et₂O 中において 0 ° で攪拌して、中間体 12 a (9.25 g、43%、保持時間 = 3.54 分、[α]_D²⁰ = -17.47° (c 0.54、DMF)) および 中間体 12 b (8.8 g、42%、保持時間 = 3.24 分、[α]_D²⁰ = +16.5° (c 0.52、DMF)) を得た。

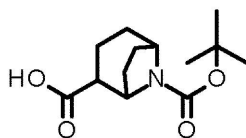
30

40

【0144】

中間体 13

【化24】



8 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 2, 8 - ジカルボン酸, 8 - (1, 1 - ジメチルエチル) 2 - メチルエステル [1033820 - 28 - 8] (4.77 g、17.7

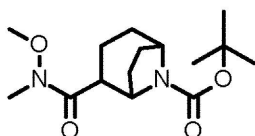
50

1 mmol) を MeOH (41.608 mL) 中において室温で撹拌した。NaOH (106 mL、1 M、106 mmol) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。MeOH を蒸発させた。反応混合物を 1 N の HCl で酸性化し、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体 13 を得た (4.52 g、100%)。

【0145】

中間体 14

【化25】



10

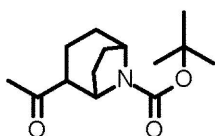
中間体 13 (4.52 g、17.704 mmol) を DCM (200 mL) に溶解させた。次に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.454 g、35.407 mmol) および Et₃N (5.37 g、53.1 mmol) を加えた。反応混合物を 0 に冷却した。次に、HATU (7.41 g、19.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) に注いだ。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM から DCM 中の 1% MeOH) により精製した。生成物画分を回収し、溶媒を蒸発させて、中間体 14 を得た (3.03 g、57%)。

20

【0146】

中間体 15

【化26】



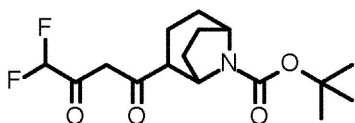
THF (50 mL) 中の中間体 14 (3.03 g、10.2 mmol) を N₂ 下でフラスコに移し、-15 に冷却した。メチルマグネシウムブロミド (12.7 mL、1.4 M、17.8 mmol) を、温度が 0 を超えないように滴下して加えた。添加後、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を AcOH (20 mL) と共に氷上に注いだ。生成物を Et₂O で抽出し、有機層を 5% の NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、シリカゲル (溶離液: DCM) 上で精製した。純粋な画分を蒸発させて、中間体 15 を得た (2.57 g、100%)。

30

【0147】

中間体 16

【化27】



40

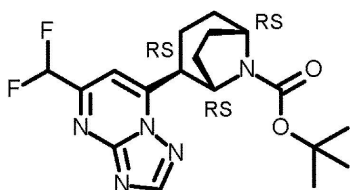
中間体 15 (2.57 g、0.0101 mol) をトルエン (150 mL) 中において N₂ 下 0 で撹拌した。カリウム tert.-ブトキシド (1.59 g、14.2 mmol) を 0 ~ 5 で加え、ジフルオロ酢酸エチル (1.52 g、0.0122 mol) を 0 ~ 5 で滴下して加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水中 10% の H₂SO₄ で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、中間体 16 を得た (3.34 g、99%)。

50

【 0 1 4 8 】

中間体 1 7

【 化 2 8 】

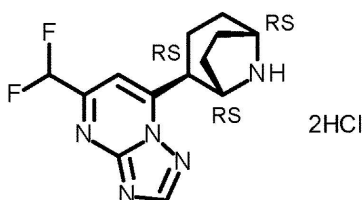


DMF (30 mL) 中の中間体 1 6 (3.34 g、10.1 mmol) および 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - アミン塩酸塩 (2.43 g、20.2 mmol) を 80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、DCM を加え、2 g の (Boc)₂O および Et₃N (2 mL) を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、水で洗浄し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。生成物 (4 種の異性体) をシリカゲル (溶離液: DCM から DCM 中の 2% MeOH) で精製した。その画分を蒸発させて、3.07 g の粗製物を得て、これを分取 HPLC (固定相: Uptisphere (登録商標) C18 ODB - 10 μm、200 g、内径 5 cm、移動相: 水中の 0.25% NH₄HCO₃ 溶液、MeOH) を介して精製して、中間体 1 7 を得た (1.07 g、28%)。

【 0 1 4 9 】

中間体 1 8

【 化 2 9 】

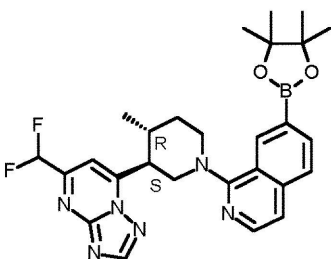


MeOH (30 mL) 中の中間体 1 7 (1.07 g、2.82 mmol) に HCl (iPrOH 中の 6 M 30 mL、6 M、1.79 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、生成物が EtOH から結晶化された。結晶を濾別し、乾燥させて、塩酸塩として中間体 1 8 を得た (1.12 g、112%)。

【 0 1 5 0 】

中間体 1 9

【 化 3 0 】



化合物 1 (213 mg、0.45 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン [73183 - 34 - 3] (120 mg、0.47 mmol)、KOAc [127 - 08 - 2] (132.5 mg、1.35 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 [95464 - 05 - 4] (18 mg、0.023 mmol) を無水 1,4 - ジオキサン [123 - 91 - 1] (4 mL、1.033 g/mL、46.898 mmol) 中に窒素雰囲気下で溶解させ、100

10

20

30

40

50

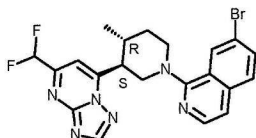
で6時間加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、10% KHSO₄水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。次に、有機相を合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して中間体19(138mg)を得、これを次の工程にそのまま使用した。

【0151】

B - 最終化合物の合成

化合物1

【化31】



10

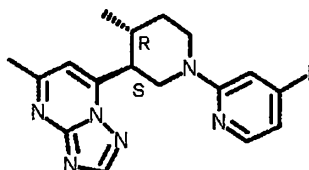
DIPEA [7087-68-5] (4.26 mL、24.7 mmol) および 7-ブロモ-1-クロロイソキノリン [215453-51-3] (2.4 g、9.88 mmol) を n-ブタノール [71-36-3] (8 mL) 中の中間体9b (1.5 g、4.94 mmol) の溶液に室温で加えた。次に、得られた混合物を160 のマイクロ波照射下で4時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残渣をDCM中に溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離液としてDCM-MeOH(9:1、v/v)/DCM、0/100~5/95の勾配を用いてシリカゲルで精製した。生成物画分を回収し、真空中で濃縮した。得られた残渣がヘプタンから結晶化され、化合物1を得た(1.02 g、43.6%)。

20

【0152】

化合物16x

【化32】



30

K₂CO₃ [584-08-7] (546 mg、3.95 mmol) を DMSO [67-68-5] (100 mL) 中の中間体12a (1.00 g、3.29 mmol) および 2-フルオロ-4-ヨードピリジン [22282-70-8] (734 mg、3.29 mmol) の溶液に室温で加えた。次に、得られた混合物を100 で14時間撹拌し、続いてそれを室温まで冷まし、水で処理した。水層をEtOAcで抽出し(3x)、合わせた有機層を塩水(1x)で洗浄し、続いて分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、溶離液としてDCM-MeOH(9:1、v/v)/DCM、0/100~1/99の勾配を用いてシリカゲルで精製して、化合物16xを得た(0.7 g、45.2%)。

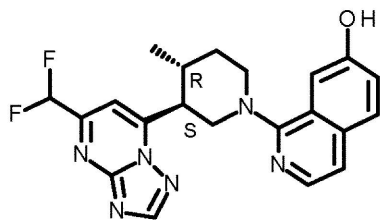
40

【0153】

化合物18

50

【化 3 3】



アセトン [6 7 - 6 4 - 1] (6 . 3 m L 、 0 . 7 8 6 g / m L 、 8 4 . 9 3 m m o l)
 中の中間体 1 9 (1 3 8 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の溶液に水 (1 . 2 5 5 m L 、 0 . 9
 9 8 g / m L 、 6 9 . 5 3 m m o l) 中のペルオキシ硫酸カリウム [1 0 0 5 8 - 2 3
 - 8] (3 1 8 m g 、 2 . 0 9 m m o l) 溶液を 2 分間にわたって滴下して加えた。反応
 混合物を 1 0 分間攪拌し、重硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、さらに 2 0 分間攪拌し、次
 に揮発物を減圧下で除去した。得られた水性残渣を濾過し、濾液の pH を 5 に調整した。
 水相を D C M で 3 回抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中
 で蒸発させた。得られた残渣を、溶離液として D C M から D C M 中の 1 . 5 % M e O H の
 勾配を用いてシリカゲルにより精製して、化合物 1 8 を得た (2 4 m g 、 収率 2 2 %) 。

【 0 1 5 4 】

化合物番号 1 (化合物 1 6 および 1 8 を除く) の調製と類似の手順を用いることにより、
 ピペリジン (中間体) 9 a 、 9 b 、 1 2 a または 1 8 および調製された対応する既知または
 は市販のピリジンまたはキノリンから出発して、以下の実例を得た。

【 0 1 5 5 】

10

20

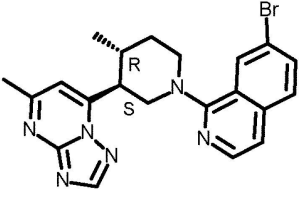
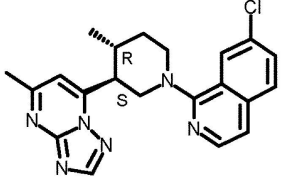
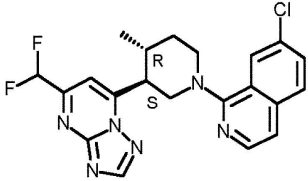
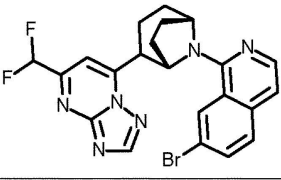
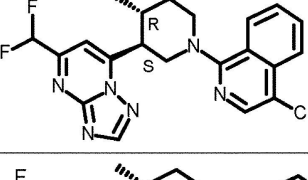
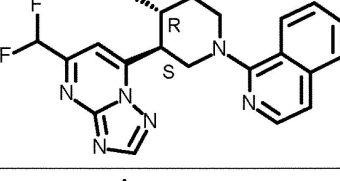
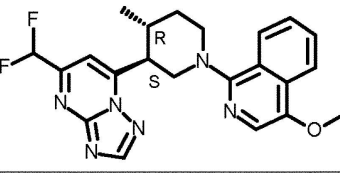
30

40

50

【表 1】

表 1

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
2		7-ブromo-1- クロロイソキノリン [215453-51-3]	56
3		1,7-ジクロロイソキノリン [70810-24-1]	31
4		1,7-ジクロロイソキノリン [70810-24-1]	26
5		7-ブromo-1- クロロイソキノリン [215453-51-3]	0.7
6		1,4-ジクロロイソキノリン [15298-58-5]	33
7		1-クロロイソキノリン [19493-44-8]	36
8		1-クロロ-4- メトキシイソキノリン [3336-60-5]	

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

50

【表 2】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
9		4-クロロ-1H- ピロロ[3,2-C]ピリジン [152170-30-4]	10
10		1-ブromo-5- メトキシイソキノリン [1207448-19-8] .HCl	51
11		4-ブトキシ-2- クロロピリジン [1098093-35-6]	4
12		4-クロロキナゾリン [5190-68-1]	48
13		4-ブromoフロ[3,2- c]ピリジン [76312-04-4]	37
14		1-クロロ-7- フルオロイソキノリン [630422-89-8]	7
15		1-クロロイソキノリン [19493-44-8]	26

【 0 1 5 7 】

10

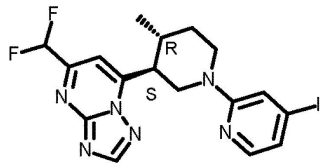
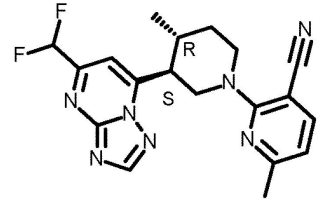
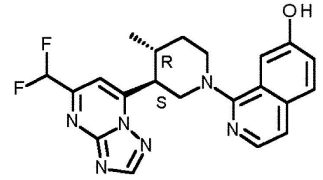
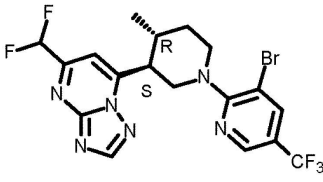
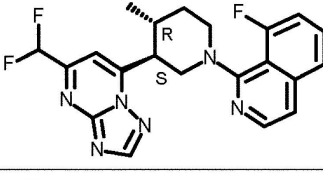
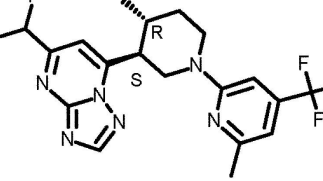
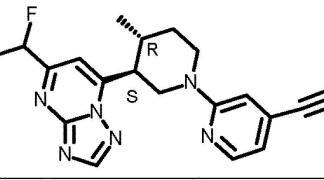
20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
16		上記手順を参照	45
17		2-クロロ-6-メチル-3- ピリジンカルボニトリル [28900-10-9]	37
18		化合物1からの 2工程において 上記手順を参照	22
19		3-ブromo-2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン [71701-92-3]	11%
20		2-クロロ-8- フルオロキノリン [124467-23-8]	35
21		2-クロロ-6-メチル-4- (トリフルオロメチル) ピリジン [22123-14-4]	22
22		2-クロロ-4- シアノピリジン [33252-30-1]	21

【 0 1 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
23		8-クロロ-1,7- ナフチリジン [13058-77-0]	44
24		6-クロロピリジン-2- カルボニトリル [33252-29-8]	31
25		2-フルオロ-5- クロロピリジン [1480-65-5]	52
26		2-クロロ-6- (トリフルオロメチル) ピリジン [39890-95-4]	32
27		2-クロロ-4- モルホリノピリジン [937202-67-0]	14
28		2,3-ジクロロピリジン [22245-83-6]	29

【 0 1 5 9 】

10

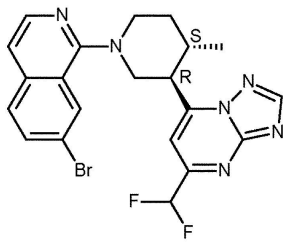
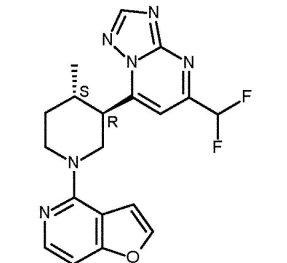
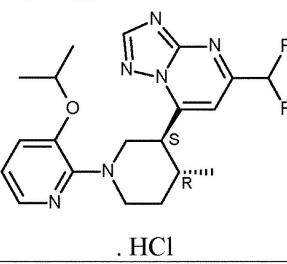
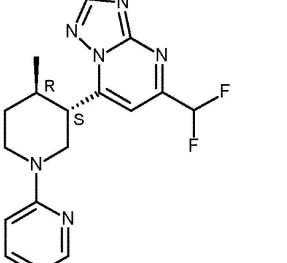
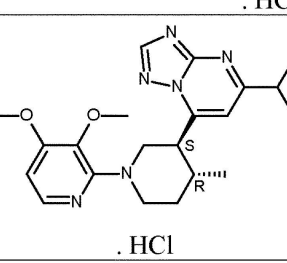
20

30

40

50

【表5】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
29		7-プロモ-1- ヨードイソキノリン [1203578-97-5]	25
30		4-プロモフロ[3,2-C] ピリジン [76312-04-4]	42
31		2-プロモ-3-(プロパン-2- イルオキシ)ピリジン [113503-65-4]	10
32		2-フルオロピリジン [372-48-5]	35
33		2-プロモ-3,4- ジメトキシピリジン [104819-52-5]	3

10

20

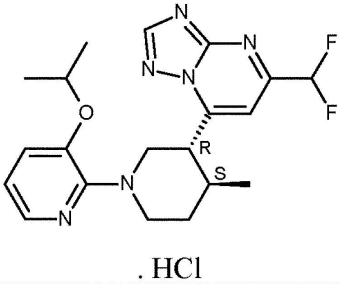
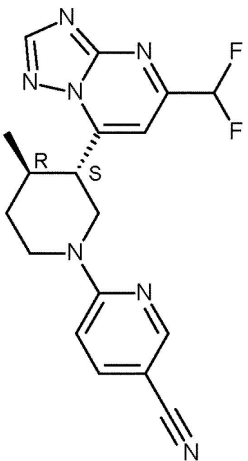
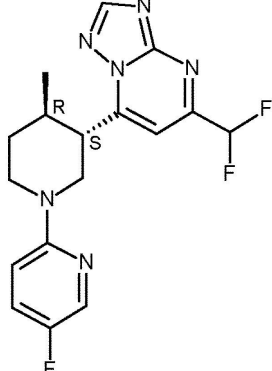
30

40

【0160】

50

【表 6】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
34	 <p style="text-align: center;">. HCl</p>	2-ブロモ-3-(プロパン-2- イルオキシ)ピリジン [113503-65-4]	9
35		2-クロロ-5- シアノピリジン [33252-28-7]	39
36		2-ブロモ-5- フルオロピリジン [41404-58-4]	13

【 0 1 6 1 】

10

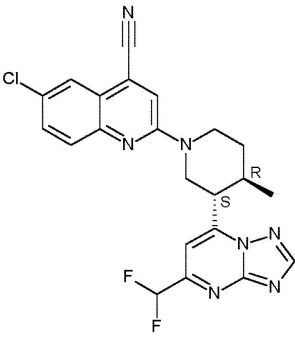
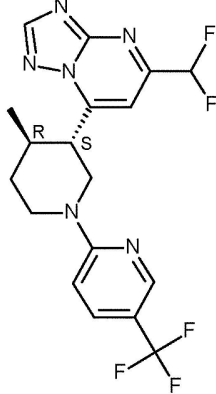
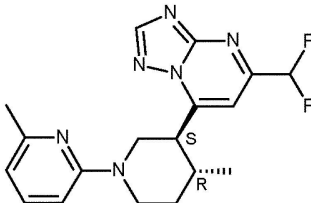
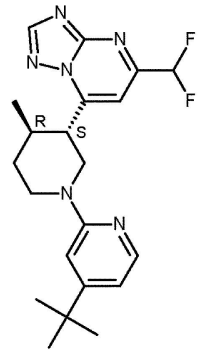
20

30

40

50

【表 7】

化合物 番号	構造	原料	収率 (%)
37		2,6-ジクロロキノリン-4- カルボニトリル [50504-14-8]	19
38		2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン [52334-81-3]	46
39		2-クロロ-6- メチルピリジン [18368-63-3]	9
40		4-tret-ブチル-2- クロロピリジン [81167-60-4]	18

【 0 1 6 2 】

10

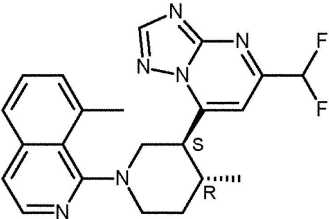
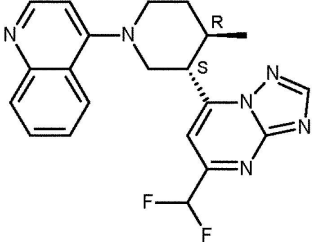
20

30

40

50

【表 8】

化合物番号	構造	原料	収率 (%)
41		1-クロロ-8- メチルイソキノリン [174873-81-5]	41
42		4-クロロキノリン [611-35-8]	28

10

20

【0163】

分析の部

融点

値は、ピーク値または融解範囲のいずれかであり、この分析方法に通常付随する実験上の不確実性を伴って得られる。

【0164】

DSC823e (Mettler-Toledo) で融点を測定した。融点は、10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は、300 であった。

【0165】

【表 9】

30

表 2

化合物番号	MP (°C)
1	129.91
4	135.42
13	182.59
20	179.73
21	124.81

化合物番号	MP
23	111.34
29	134.49
30	184.03
37	235.11

40

【0166】

LC / MS 法

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

【0167】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を装備した質量分析計 (MS) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (MW) の特定を可能にするイオンを得るために、調整

50

パラメータ（例えば、走査範囲、データ取込時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ取得は、適切なソフトウェアを用いて行った。

【 0 1 6 8 】

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

【 0 1 6 9 】

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

【 0 1 7 0 】

【表 1 0】

表 3A. LCMS 方法コード(mL/分で表される流速; カラム温度 (T)°C; 実行時間(分))

方法コード	機器	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム 温度	実行 時間 (分)
方法 A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD- SQD	Waters: BEH C18 (1.7µm, 2.1*50 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	1.3 分で 95% A から 5% A、0.7 分間保持。	0.8 ----- 55	2
方法 C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD および SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100 mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 の 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分で 100% A から 5% A、 0.90 分で 0% A、 0.5 分で 5% A	0.7 ----- 55	3.5

【 0 1 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 3B. 分析 LCMS データ - R_t は、保持時間(分)を意味し、 $[M+H]^+$ は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、(LC)MS 分析に使用される方法を指す。

化合物番号	R_t (分)	$[M+H]^+$	$[M+H]^-$	方法
1	1.23	473	471	A
2	2.2	437	495 $[M+CH_3COO]^-$	C
3	2.18	393	391	C
4	1.21	429	427	A
5	1.32	487	485	A
6	1.27	429	427	A
7	1.14	395	393	A
8	1.19	425	483	A
9	1.56	384	382	C
10	1.14	425	423	A
11	1.19	417	415	A

10

20

30

40

【 0 1 7 2】

50

【表 1 2】

化合物番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
12	0.89	396	394	A
13	1	385	383	A
14	2.16	413	411	C
15	1.96	359		C
16	1.15	471	469	A
17	2.03	384	382	C
18	1.78	411	409	C
19	2.34	491	489	C
20	2.15	413	411	C
21	2.3	427	425	C
22	1.92	370	368	C
23	1.95	396	394	C

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

50

【表 1 3】

化合物番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
24	0.99	370	368	A
25	2.11	379	377	C
26	2.16	413	411	C
27	1.7	430	428	C
28	2.08	379	377	C
29	1.27	473	-	A
30	1.04	385	-	A
31	1.13	403		A
32	0.99	345	343	A
33	0.97	405	403	A
34	1.1	403	461 [M+CH ₃ COO] ⁻	A
35	1.83	370	368	C

10

20

30

40

【 0 1 7 4 】

50

【表 1 4】

化合物番号	R _t (分)	[M+H] ⁺	[M+H] ⁻	方法
36	1.96	363	361	C
37	2.35	454	452	C
38	2.14	413	411	C
39	2.06	359	357	C
40	2.24	401	399	C
41	1.26	409	407	A
42	0.95	395	393	A

10

20

30

【0175】

核磁気共鳴 (NMR)

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

【0176】

化合物番号1 ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.91 (d, J = 6.59 Hz, 3H) 1.72 - 1.90 (m, 1H) 2.03 (br d, J = 10.25 Hz, 1H) 2.34 - 2.48 (m, 1H) 3.01 - 3.26 (m, 2H) 3.83 (br d, J = 12.81 Hz, 1H) 3.88 - 4.05 (m, 1H) 7.12 (t, J = 53.80 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 5.85 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.83 - 7.89 (m, 2H) 8.14 (d, J = 5.85 Hz, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.90 (s, 1H).

40

【0177】

化合物番号3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.92 (d, J = 6.60 Hz, 3H) 1.78 (qd, J = 12.43, 4.07 Hz, 1H) 2.02 (br dd, J = 13.20, 3.52 Hz, 1H) 2.26 - 2.46 (m,

50

^1H) 2.63 (s, 3H) 3.08 - 3.13 (m, 1H) 3.76 - 3.89 (m, 2H) 3.94 (br dd, $J = 12.43$, 2.31 Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.40 (d, $J = 5.72$ Hz, 1H) 7.70 (dd, $J = 8.69$, 2.09 Hz, 1H) 7.91 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H) 8.11 (d, $J = 5.72$ Hz, 1H) 8.17 - 8.23 (m, 1H) 8.55 (s, 1H).

【0178】

化合物番号4 ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.91 (d, $J = 6.22$ Hz, 3H) 1.73 - 1.86 (m, 1H) 1.99 - 2.07 (m, 1H) 2.30 - 2.46 (m, 1H) 3.00 - 3.25 (m, 2H) 3.79 - 3.88 (m, 1H) 3.88 - 4.02 (m, 2H) 7.12 (t, $J = 52.30$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 5.49$ Hz, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.74 (d, $J = 8.65$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H) 8.12 (d, $J = 5.85$ Hz, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.87 (s, 1H).

10

【0179】

化合物番号7 ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.88 (d, $J = 6.59$ Hz, 3H) 1.75 - 1.87 (m, 1H) 1.97 - 2.04 (m, 1H) 2.31 - 2.48 (m, 1H) 3.07 - 3.19 (m, 1H) 3.20 - 3.29 (m, 1H) 3.85 - 4.01 (m, 3H) 7.12 (t, $J = 54.20$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J = 5.85$ Hz, 1H) 7.61 - 7.73 (m, 2H) 7.74 - 7.76 (m, 1H) 7.88 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J = 5.85$ Hz, 1H) 8.19 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H) 8.86 (s, 1H).

20

【0180】

薬理学的実施例

本発明で提供される化合物は、PDE2、特にPDE2Aの阻害剤である。いくつかの薬理学的アッセイにおいて、化合物の試験結果が以下に示される。

【0181】

インビトロアッセイPDE2A

組み換えrPDE10Aバキュロウイルス構築物を用いて、ヒト組み換えPDE2A (hPDE2A) をSf9細胞中で発現させた。感染の48時間後に細胞を採取し、hPDE2Aタンパク質をNi-セファロース6FFにおける金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。試験される化合物を100%のDMSOに溶解させ、アッセイにおける最終濃度の100倍の濃度に希釈した。化合物の希釈物(0.4 μl)を384ウェルプレート中で20 μl のインキュベーション緩衝液(50 mMのTris (pH 7.8)、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA)に加えた。インキュベーション緩衝液中の10 μl のhPDE2A酵素を加え、10 μM のcGMPおよび0.01 μCi の³H-cGMPの最終濃度まで10 μl の基質を加えることにより、反応を開始させた。反応物を室温で45分間インキュベートした。インキュベーション後、200 mMのZnCl₂が補充された17.8 mg/mlのPDE SPAシンチレーション近接アッセイ) ビーズからなる20 μl の停止液を用いて、反応を停止させた。30分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcountシンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果をcpmとして表した。ブランク値のために酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに1%の最終濃度のDMSOを加えることにより、対照値を得た。最小平方和法により、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の%のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から半数阻害濃度(IC₅₀)値を導き出す。

30

40

【0182】

インビトロアッセイPDE3A

ヒト組み換えPDE3A (hPDE3A) は、Scottish Biomedicalによって部分的に精製された昆虫細胞溶解物として供給され、それをヒト脳からクローン化し、Sf9細胞中で発現させた。試験される化合物を100%のDMSOに溶解させ、

50

【表 1 5】

表 4

化合物 番号	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{最大}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{最大}	hPDE10A2 pIC ₅₀	hPDE10A2 E _{最大}
1	8.65	96	5.25	73	6.26	98
2	8.97	100	5.45	89	7.13	102
3	8.52	100	5.49	88	7.08	100
4	8.47	100	5.39	82	6.46	101
5	8.17	100	5.27	76	6.37	97
6	8.05	99	5.21	67	6.38	101
7	7.97	101	5.22	69	6.21	98
8	7.97	101	5.22	73	5.99	97
9	7.9	101	5.13	60	6.15	92
10	7.89	99	5.53	84	6.31	100
11	7.86	99	6.02	99	6.45	97
12	7.84	100	5.25	67	6.19	96
13	7.8	98	5.07	54	6.34	91
14	7.77	101	5.29	62	6.41	98
15	7.76	100	5.21	69	6.79	98
16	7.74	100	6.19	95	6.65	99
17	7.71	100	5.15	66	6.99	97
18	7.6	101	5.14	65	6.48	97
19	7.52	100	<5	38	6.38	96
20	7.43	100	5.41	81	6.57	97

10

20

30

【 0 1 8 5】

40

50

【表 1 6】

化合物 番号	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{最大}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{最大}	hPDE10A2 pIC ₅₀	hPDE10A2 E _{最大}
21	7.21	101	5.83	93	6.57	95
22	7.17	100	5.5	82	5.94	90
23	7.13	95	<5	54	6.18	93
24	7.1	100	5.17	68	6.24	94
25	7.08	101	<5	45	6.16	92
26	7.04	99	5.43	80	6.34	95
27	6.97	100	5.07	48	5.58	80
28	6.96	99	4.96	50	6.16	90
29	5.53	8	5.85	99	5.6	84
30	5.07	9	5.02	53	<5	41
31	6.59	81	<5	27	5.89	91
32	6.77	86	<5	38	5.78	87
33	6.78	89	<5	40	5.77	82
34	5.62	30	<5	2	<5	33
35	6.79	99	<5	31	5.86	85
36	6.61	100	5.01	56	5.82	84
37	6.89	102	5.17	70	6.44	96
38	6.77	99	<5	49	6.12	92
39	6.84	99	5.13	58	5.89	87
40	6.81	100	5.78	87	6.32	94
41	6.51	99	5.14	65	5.33	76
42	7.69	99	5.27	70	5.91	91

10

20

30

【 0 1 8 6 】

試験化合物による P D E 2 占有率

方法

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

40

50

まで - 20 で保存した。

【0187】

解凍後、切片を冷気流下で乾燥させ、0.3%のBSAを含有するTris-HCl(50mM、pH7.4)中の30nMの[³H]B-17aと共に1分間インキュベートした。薬剤投与動物および溶媒投与動物からの脳切片を並行してインキュベートした。非特異的な結合は、PDE2A酵素を含有しない脳領域である小脳切片において測定された。インキュベーション後、過剰な[³H]B-17aを氷冷緩衝液により10分間で2回洗い落としした後、蒸留水中に迅速に浸漬させた。次に、切片を冷気流下で乾燥させた。

【0188】

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

【0189】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 5. PO = 経口; SC = 皮下

化合物 番号	10 mg/kg での PDE2 占有率	10 mg/kg での PDE2 占有の経路	PDE 占有率 ED ₅₀	経路 占有率 ED ₅₀
1	94	PO	5.9 2.6 6.7	PO PO SC
2	96	PO	2.6	PO
3	90 89	PO PO	2.12	PO
4	93	PO	8.1	PO
6	3	PO		PO
7	81	SC	29	PO
9	36	SC		
10	53	SC	20	PO
12	1	PO		
13	41 67	SC SC		
16	-14	SC		
17	-18	PO		
18	-6	SC		
20	18	PO		
21	9	PO		
22	0	PO		
23	5	SC		
27	0	SC		
32	18	PO		
35	0	PO		
41	-8	SC		
42	-8	PO		

10

20

30

40

【0190】

シナプス伝達に対する試験化合物の効果

重要な試薬

スクロース解剖緩衝液は、(mM単位で)スクロース(150)、NaCl(40)、KCl(4)、NaH₂PO₄・H₂O(0.3)、MgCl₂・6H₂O(7)、NaHCO₃(26)、CaCl₂・2H₂O(0.5)、D-グルコース(10)を含有しており、これを95%のO₂および5%のCO₂ガス混合物で平衡化した。平衡化および記録中に使用される人工脳脊髄液(ACSF)は、(mM単位で):NaCl(124)、KCl(2.7)、NaH₂PO₄・H₂O(1.25)、MgSO₄・7H₂O(1.3)、NaHCO₃(26)、CaCl₂・2H₂O(2)、D-グルコース(10)、ア

50

スコルビン酸(2)を含有しており、これを95%のO₂および5%のCO₂ガス混合物で平衡化した。CNQXおよびキヌレン酸をそれぞれ50 μMおよび1 mMの濃度においてACSF中で調製した。試験化合物を、ACSF中でおよび0.1%を超えない最終DMSO濃度を有する原液(DMSOを含む)から新たに調製した。全ての試薬は、特に示されない限り、Sigma-Aldrich製であった。

【0191】

動物(種、体重および性別)

使用した動物は、Charles River Germanyによって提供される、145 ~ 200 gの体重範囲の雄スプライングドローラットであった。

【0192】

海馬切片の調製

標準的なプロトコルに従ってイソフルオランで麻酔した雄スプライングドローラットの間から腹側海馬から水平な脳切片(300 μm)を得た。0.1 mm/秒の速度において、低温(4 °C)スクロース解剖緩衝液中で振動組織スライサー(Leica VT1200S)を用いて切片を切断した。切断後、切片を35 °Cで20分間平衡化し、次に人工脳脊髄液(ACSF)中において室温で少なくとも1時間回復させた。3 ~ 4つの切片を1つの脳から調製した。

【0193】

試験系

全てのデータは、60チャンネルA/Dカードに連結された4チャンネル刺激発生器および60チャンネル増幅器ヘッドステージから構成されるMultiChannel Systems MCS GmbH(Reutlingen, Germany)から市販されているMEA設備を用いて記録された。刺激、記録および分析のためのソフトウェアは、それぞれMulti Channel Systems: MC Stim(II 2.0.0リリース)およびMC Rack(3.8.1.0リリース)から市販されているものである。全ての実験は、100 μm間隔を空けた60の先端形状および60 μm高さの電極からなる3次元MEA(Ayuda Biosystems, S.A., CH-1015 Lausanne, Switzerland)を用いて行った。MEA電極は、600 kΩ < インピーダンス < 900 kΩを有する白金で作製されている。

【0194】

実験計画

シナプス伝達に対する試験化合物の効果を、海馬切片における細胞外電場電位を記録することによって調べた。シナプス伝達が、記録電極を囲むニューロンの集団における同期されたシナプス活性を反映する細胞外電場電位の偏位を生じ得ることは十分に確立されている。

【0195】

細胞外電場電位の記録。回復後、脳切片を顕微鏡下でMEAチップに装着し、60の記録電極を海馬の苔状線維シナプス(歯状回-CA3)領域に配置した。ACSF溶液を2 mL/分の速度で間断なく灌流させた。MEAチャンバの温度を、MEA増幅器ヘッドステージに配置されたペルチェ素子を用いて32 ± 0.1 °Cに維持した。全てのデータは、MultiChannel Systems MCS GmbH(Reutlingen, Germany)から市販されているMEA設備を用いて記録した。チップの2つの隣接する電極を、歯状回の門部における苔状線維を刺激するように選択し、海馬のCA3領域の末端領域部位におけるfEPSPを記録した。電場細胞外シナプス後電位(fEPSP)を、30 msの間隔を空けて、60秒毎に繰り返される2つの連続する電気パルス(パルス幅100 μsおよび電流刺激強度(μA)40%の相対最大振幅)を有する苔状線維入力刺激によって誘起した。溶媒(DMSO)で処理されるように無作為に割り当てられた切片からの対照実験を同時に行った。Nは、切片の数を示し、1匹の動物につき通常3 ~ 4つの切片を使用した。シナプス後ニューロンレベル(fEPSP)で誘起された反応は、それらが、正確な位置、安定したベースライン(連続10分間で+/-10%以内の

10

20

30

40

50

変動、100 μ V 超の振幅を含む一定の品質基準を満たす場合に記録される。選択された電極からの fEPSP を 5 kHz でサンプリングし、オフライン分析のために PC のハードディスクに記録した。並行して、選択された電極の fEPSP 振幅を (MC Rack プログラムを用いて) オンラインでコンパイルして、実験の品質を監視し、追跡した。データは、オフライン分析のためにスプレッドシートファイルにおいてプロットされる。

【0196】

弱い長期増強 (LTP) を単一の高周波刺激 (HFS) によって誘起して、fEPSP の最大未満の増強をもたらした。

【0197】

この試験の結果は、化合物 1 の効果に関して図 1 に示される。この化合物は、溶解性に乏しいことが報告され、組織への浸透により LTP の誘導を促進しなかった。

10

【0198】

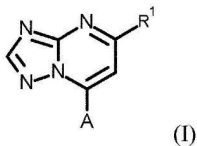
妥当な変形形態は、本発明の範囲から逸脱しているとみなすべきではない。このように記載される本発明は、当業者によって多くの方法で変更され得ることが明らかであろう。

本発明は、以下の態様を提供しうる。

[1]

式 (I)

【化 1】



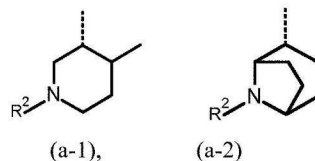
20

(式中、

R¹ は、CH₂ または CH₃ であり；

A は、(a-1) および (a-2)

【化 2】



30

から選択される基であり、式中、

R² は、ハロ、OH、-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシ；および 1 - モルホリニルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される 2 - ピリジル、1 - イソキノリニル、4 - キナゾリニル、1H - ピロロ [3, 2 - c] - ピリジン - 4 - イルおよびフロ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イルから選択される)

40

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

[2]

R² は、ハロ、OH、-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および 1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換される 2 - ピリジルおよび 1 - イソキノリニルから選択される、上記 [1] に記載の化合物。

[3]

R² は、ハロ、OH、-CN；1つ、2つまたは3つの独立して選択されるハロ置換基

50

で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される八口置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換された 1 - イソキノリニルである、上記 [1] または [2] に記載の化合物。

[4]

R₂ は、1 つまたは 2 つの独立して選択される八口置換基で任意選択的に置換された 1 - イソキノリニルである、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物。

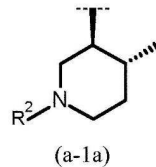
[5]

A は、(a - 1) である、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

[6]

A は、式 (a - 1 a)

【化 3】



を有する基 (a - 1) である、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

R₁ は、C H F₂ である、上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物。

[8]

治療有効量の上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

[9]

薬剤としての使用のための、上記 [8] に記載の医薬組成物の、上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物。

[10]

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

[11]

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

前記不安障害は、パニック障害；広場恐怖症；特定恐怖症；社交恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害の群から選択され；前記運動障害は、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群

および本態性振戦；トゥレット症候群ならびに他のチック障害の群から選択され；物質関連障害は、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択され；

前記気分障害は、鬱病；躁病；双極性 I 型障害、双極性 II 型障害；気分循環性障害；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療抵抗性鬱病；および物質誘発性気分障害から選択され；前記神経変性障害は、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症；アルツハイマー病；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭型認知症の群から選択され；

症状として注意および/または認知の不足を含む前記障害または病態は、アルツハイマー

10

20

30

40

50

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

[12]

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

[13]

上記[10]または[11]に記載の病態の治療または予防に使用するための、さらなる医薬品と組み合わせられた上記[1]~[7]のいずれかに記載の化合物。

[14]

(a) 上記[1]~[7]のいずれかに記載の化合物と、
 (b) さらなる医薬品と

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

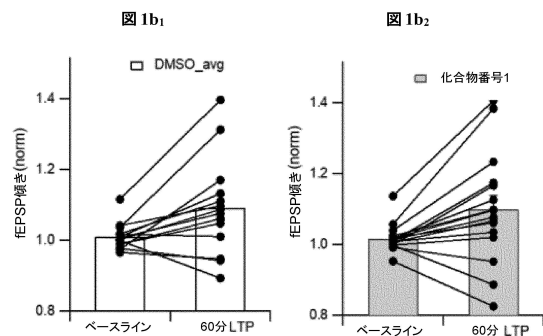
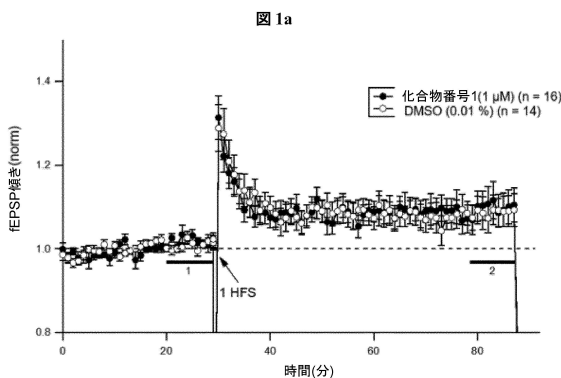
[15]

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

【図面】

【図1-1】

【図1-2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	C S P
			C 0 7 D	519/00	3 1 1

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ヴァン ロースブルーク, イヴ, エミール, マリア

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

(72)発明者 ブイジンスター, ピーター, ジェイコブス, ヨハネ, アントニウス

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

(72)発明者 トレサダーン, ゲリー ジョン

スペイン国 2 8 0 4 2 マドリード, キャンポ デ ラス ナシオネス, 5番 ブランタ, 5 - 7,
パセオ デ ラス ドセ エストレラス, エディフィシオ ジョンソン アンド ジョンソン, ヤンセン
- シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 ジャコビー, エドガー

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

(72)発明者 オーリッチ, ダニエル

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

(72)発明者 ヘイセン, ヘンリクス, ジェイコブス, マリア

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

審査官 阿久津 江梨子

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

特表 2 0 1 4 - 5 1 8 2 3 4 (J P , A)

特表 2 0 1 9 - 5 3 2 9 9 0 (J P , A)

特表 2 0 1 9 - 5 3 2 9 8 5 (J P , A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, Vol. 23, No. 24, pp. 6522-6527

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 0

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 5 / 3 0

A 6 1 P 2 5 / 3 2

A 6 1 P 2 5 / 3 4

A 6 1 P 2 5 / 3 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

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