

(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2017-536399

(P2017-536399A)

(43) 公表日 平成29年12月7日(2017.12.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 1	4 C O 5 0
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
<b>A61P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 6
<b>A61P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
<b>A61P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-529629 (P2017-529629)	(71) 出願人 397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー. ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86) (22) 出願日 平成27年12月2日 (2015.12.2)	
(85) 翻訳文提出日 平成29年6月2日 (2017.6.2)	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2015/078285	(74) 代理人 100092783 弁理士 小林 浩
(87) 国際公開番号 W02016/087487	(74) 代理人 100095360 弁理士 片山 英二
(87) 国際公開日 平成28年6月9日 (2016.6.9)	(74) 代理人 100093676 弁理士 小林 純子
(31) 優先権主張番号 14196082.3	(74) 代理人 100120134 弁理士 大森 規雄
(32) 優先日 平成26年12月3日 (2014.12.3)	(74) 代理人 100176094 弁理士 稲田 満
(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, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H) -オン化合物およびMGLUR 2受容体の負のアロステリック調節因子としてのそれらの使用

(57) 【要約】

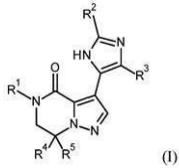
本発明は、代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプ2 (「mGluR2」) の負のアロステリック調節因子 (NAM) としての、新規の6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H) -オン誘導体に関する。本発明はまた、こうした化合物を含む医薬組成物、こうした化合物および組成物を調製するための方法、ならびに代謝調節型受容体のmGluR2サブタイプが関与する障害の予防または治療のためのこうした化合物および組成物の使用も対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物

## 【化 1】



10

またはその立体異性体もしくは互変異性体（式中、

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、ポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CN$ 、および  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、 $H$ ； $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル； $-CN$ ； $-NR^a R^b$ ； $-C(O)NR^c R^d$ ； $-C(O)C_{1-4}$  アルキル； $-C_{1-4}$  アルキル -  $OH$ ； $-C_{1-4}$  アルキル -  $O - C_{1-4}$  アルキル；アリーール； $Het$ ；ならびにハロおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  は、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

20

アリーールは、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

$Het$  は、(a) それぞれがハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、および  $-NR^e R^f$  からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換され得る、ピリジニルおよびピラジニルからなる群から選択される 6 員の芳香族ヘテロシクリル置換基；

または (b) それぞれがハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換され得る、チアゾリル、オキサゾリル、1H - ピラゾリル、および 1H - イミダゾリルからなる群から選択される 5 員の芳香族ヘテロシクリルであり；

30

$R^e$  および  $R^f$  は、水素および  $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

$R^3$  は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、および  $-OC_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^4$  は、水素および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R^5$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、および  $-C_{1-4}$  アルキル -  $O - C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される)

またはその N - オキシド、あるいは薬学的に許容し得るその塩または溶媒和化合物。

## 【請求項 2】

$R^1$  が、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、ポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキル、および  $-CN$  からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

40

$R^2$  が、 $H$ ； $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル； $-CN$ ； $-NR^a R^b$ ； $-C(O)NR^c R^d$ ； $-C_{1-4}$  アルキル -  $O - C_{1-4}$  アルキル；アリーール； $Het$ ；ならびにハロからそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  が、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

アリーールが、フェニルであり；

$Het$  が、(a)  $-NR^e R^f$  または  $C_{1-4}$  アルキル置換基で場合によっては置換され

50

たピリジニルであり；

R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> が、それぞれ水素であり；

R<sup>3</sup> が、水素、ハロ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、およびシアノの群から選択され；

R<sup>4</sup> が、水素であり；

R<sup>5</sup> が、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその N - オキシド、あるいは薬学的に許容し得るその塩または溶媒和化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、ハロ、モノ - ハロ C<sub>1</sub> - 4 アルキル、およびポリ - ハロ - C<sub>1</sub> - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

R<sup>2</sup> が、C<sub>1</sub> - 4 アルキル；C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル；ならびにハロからそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキルからなる群から選択され；

R<sup>3</sup> が、水素であり；

R<sup>4</sup> が、水素であり；

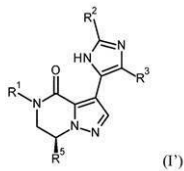
R<sup>5</sup> が、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または N - オキシド、あるいは薬学的に許容し得るその塩または溶媒和化合物。

【請求項 4】

式 (I')

【化 2】



(式中、6,7 - ジヒドロピラゾロ [ 1,5 - a ] ピラジン - 4 ( 5 H ) - オン・コア、R<sup>1</sup>、およびイミダゾール置換基は、図の平面上にあり、R<sup>4</sup> は、水素であり、R<sup>5</sup> は、図の平面上に突出し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項で定義した通りである)

を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物と、薬学的に許容し得る担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 6】

医薬品としての使用のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系の状態または疾患の治療における、または予防における使用のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連および嗜癖障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系の障害または状態の治療または予防における使用のための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

前記中枢神経系の状態が、認知症または神経認知障害、うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥/多動性障害、および統合失調症から選択される、請求項7または8に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

【請求項10】

薬学的に許容し得る担体が、請求項1～4のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物と、緊密に混合されることを特徴とする、請求項5に記載の医薬組成物を調製するための方法。

【請求項11】

気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系の障害または状態を治療または予防する方法であって、請求項1～4のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物または請求項5に記載の治療有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

10

【請求項12】

うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連および嗜癮障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系の障害または状態を治療または予防する方法であって、請求項1～4のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物または請求項5に記載の治療有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

20

【請求項13】

前記中枢神経系の状態または疾患が、認知症または神経認知障害、うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥/多動性障害、および統合失調症から選択される、請求項11または12に記載の方法。

【請求項14】

気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系の状態または疾患の治療または予防における、同時の、別々の、または連続的な使用のための併用製剤としての、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物と追加の医薬品とを含む製品。

30

【請求項15】

うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連および嗜癮障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系の状態または疾患の治療または予防における、同時の、別々の、または連続的な使用のための併用製剤としての、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物と追加の医薬品とを含む製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプ2（「mGluR2」）の負のアロステリック調節因子（NAM）としての新規な6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン誘導体に関する。本発明はまた、このような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の製造方法、ならびに代謝調節型受容体のmGluR2サブタイプが関与する障害を予防または治療するためのこのような化合物および組成物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

CNS中のグルタミン酸作動系は、いくつかの脳機能において重要な役割を果たす神経伝達物質系の1つである。代謝調節型グルタミン酸受容体（mGluR）は、Gタンパク質共役ファミリーに属しており、様々な脳領域に分布している8つの異なるサブタイプが

50

これまでに同定されている ( Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326: 483 - 504, 2006)。mGluRは、グルタミン酸の結合によりCNS中でのシナプス伝達および神経興奮性の調節に関与する。これにより受容体が活性化して細胞内シグナル伝達相手に結合し、細胞事象を引き起こす ( Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50: 295 - 322, 2010)。

#### 【0003】

mGluRは、それらの薬理学的特性および構造的特性に基づいて3つのサブグループ：I群 (mGluR1およびmGluR5)、II群 (mGluR2およびmGluR3) およびIII群 (mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8) に細分される。オルソステリック調節とアロステリック調節の両方を行うII群リガンドは、精神病、気分障害、アルツハイマー病、および認知障害または記憶障害を含む、様々な神経障害の治療に有用な可能性があると考えられる。これは、それらが主に皮質、海馬および線条体などの脳領域中に局在していることと一致する ( Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326: 483 - 504, 2006)。特に、アンタゴニストおよび負のアロステリック調節因子は、気分障害および認知機能障害または記憶機能障害を治療する可能性を有すると報告されている。これは、これらの臨床症候群に関連すると思われる様々な実験条件下での実験動物で試験したII群受容体アンタゴニストおよび負のアロステリック調節因子に関する知見に基づく ( Goeldner et al, Neuropharmacology 64: 337 - 346, 2013)。例えば、mGluR2/3アンタゴニスト、デコグルラント RO4995819 (F. Hoffmann - La Roche Ltd.) を用いた臨床試験が、現行の抗うつ剤治療に十分応答しない大抗うつ病性障害患者の補助療法において進行中である ( ClinicalTrials.gov Identifier NCT01457677, retrieved 19 February 2014)。

#### 【0004】

国際公開第2013066736号パンフレット (Merck Sharp & Dohme Corp.) は、mGluR2 NAMとしてのキノリンカルボキサミドおよびキノリンカルボニトリル化合物を記載している。国際公開第2013174822パンフレット (Domain Therapeutics) は、4H - ピラゾロ [1, 5 - a] キナゾリン - 5 - オンおよび4H - ピロロ [1, 2 - a] キナゾリン - 5 - オンと、それらのインピトロでのmGluR2 NAM活性とを記載している。国際公開第2014064028号パンフレット (F. Hoffmann - La Roche AG) は、様々なmGluR2/3の負のアロステリック調節因子および自閉症スペクトラム障害 (ASD) の治療におけるそれらの使用可能性を開示している。

#### 【0005】

II群受容体は主に、それらがシナプスへのグルタミン酸の放出に負のフィードバックループをかけるシナプス前神経終末に位置する ( Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13: 80 - 86, 2006)。したがって、アンタゴニストまたは負のアロステリック調節因子でこれらの受容体の機能を阻害すると、グルタミン酸放出に対するブレーキが外れ、グルタミン酸作動性シグナル伝達が亢進される。この作用は、II群受容体の阻害剤を有する前臨床種 (preclinical species) おいて観察される、抗うつ剤様作用および認知促進 (procognitive) 作用の基礎をなすと考えられる。さらに、II群のオルソステリックアンタゴニストを用いたマウスの治療は、脳由来神経栄養因子 (BDNF) などの成長因子によるシグナル伝達を亢進させることが分かった ( Koike et al, Behavioural Brain Research 238: 48 - 52, 2013)。BDNFおよび他の成長因子は、シナプス可塑性の媒介に決定的な関与をすることが分かったため、この機構はこれらの化合物の抗うつ性と認知促進性の両方に寄与する可能性がある。したがって、II群受容体ファミリーのmGluRの阻害は、うつ、および認知機能障害または記憶

10

20

30

40

50

機能障害を含む、神経障害の治療機構となり得ると考えられる。

【発明の概要】

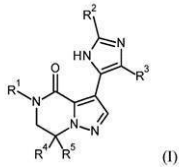
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、式(I)の6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)

-オン誘導体

【化1】



10

ならびにその立体異性体および互変異性体(式中、

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ-ハロ $C_{1-4}$  アルキル、ポリ-ハロ- $C_{1-4}$  アルキル、-CN、および $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、H； $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル；-CN；- $NR^a R^b$ ；- $C(O)NR^c R^d$ ；- $C(O)C_{1-4}$  アルキル；- $C_{1-4}$  アルキル-OH；- $C_{1-4}$  アルキル-O- $C_{1-4}$  アルキル；アリール；Het；ならびにハロおよび $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および $R^d$  は、Hおよび $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

アリールは、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ-ハロ $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ-ハロ- $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

Hetは、(a)それぞれがハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、および- $NR^e R^f$  からなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で場合によっては置換され得る、ピリジニルおよびピラジニルからなる群から選択される6員の芳香族ヘテロシクリル置換基；

または(b)それぞれがハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ-ハロ $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ-ハロ- $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で場合によっては置換され得る、チアゾリル、オキサゾリル、1H-ピラゾリル、および1H-イミダゾリルからなる群から選択される5員の芳香族ヘテロシクリルであり；

$R^e$  および $R^f$  は、水素および $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

$R^3$  は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、-CN、および- $O C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^4$  は、水素および $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R^5$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、および- $C_{1-4}$  アルキル-O- $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択される)

およびそのN-オキシド、ならびに薬学的に許容し得るその塩および溶媒和化合物を対象とする。

【0007】

本発明はまた、治療に有効な量の式(I)の化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0008】

さらに、本発明は、医薬として使用される式(I)の化合物、ならびに気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用さ

40

れる式 ( I ) の化合物に関する。

【 0 0 0 9 】

本発明はまた、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用される、式 ( I ) の化合物と追加の薬剤との併用に関する。

【 0 0 1 0 】

さらに、本発明は、本発明の医薬組成物を調製する方法であって、薬学的に許容される担体を、治療に有効な量の式 ( I ) の化合物と密に混合することを特徴とする方法に関する。

10

【 0 0 1 1 】

本発明はまた、治療に有効な量の式 ( I ) の化合物、または治療に有効な量の本発明の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系障害を治療または予防する方法に関する。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に、同時に、別々に、または順次使用される併用製剤として、式 ( I ) の化合物と追加の薬剤とを含む製品に関する。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 3 】

本発明は、詳細には、上で定義した通りの式 ( I ) の化合物、ならびにその立体異性体および互変異性体 ( 式中、

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、ポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキル、および - CN からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

30

$R^2$  は、H； $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル；- CN；-  $NR^aR^b$ ；-  $C(O)NR^cR^d$ ；-  $C_{1-4}$  アルキル - O -  $C_{1-4}$  アルキル；アリール；Het；ならびにハロからそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  は、H および  $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

アリールは、フェニルであり；

Het は、( a ) -  $NR^eR^f$  または  $C_{1-4}$  アルキル置換基で場合によっては置換されたピリジニルであり；

$R^e$  および  $R^f$  は、それぞれ水素であり；

40

$R^3$  は、水素、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、およびシアノの群から選択され；

$R^4$  は、水素であり；

$R^5$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである )

およびその N - オキシド、ならびに薬学的に許容し得るその塩および溶媒和化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

さらなる実施態様では、本発明は、上で定義した通りの式 ( I ) の化合物、およびその立体異性体 ( 式中、

$R^1$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、モノ - ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、ポリ - ハロ -  $C_{1-4}$  アルキル、および - CN からなる群からそれぞれ独立に選択される 1 つ以上の置換基で場

50

合によっては置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、H； $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル；-CN；-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；- $C_{1-4}$  アルキル-O- $C_{1-4}$  アルキル；アリール；Het；ならびに八口からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、および $R^d$  は、Hおよび $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択され；

アリールは、フェニルであり；

Het は、(a) - NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> または $C_{1-4}$  アルキル置換基で場合によっては置換されたピリジニルであり；

$R^e$  および $R^f$  は、それぞれ水素であり；

$R^3$  は、水素、八口、および $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^4$  は、水素であり；

$R^5$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである)

およびそのN-オキシド、ならびに薬学的に許容し得るその塩および溶媒和化合物に関する。

#### 【0015】

さらなる実施態様では、本発明は、上で定義した通りの式(I)の化合物、およびその立体異性体(式中、

$R^1$  は、八口、モノ-八口 $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ-八口- $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基で場合によっては置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、 $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル；ならびに八口からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は、水素であり；

$R^4$  は、水素であり；

$R^5$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである)

ならびにそのN-オキシド、およびその薬学的に許容し得る塩および溶媒和化合物に関する。

#### 【0016】

さらなる実施態様では、本発明は、上で定義した通りの式(I)の化合物、およびその立体異性体(式中、

$R^1$  は、八口、モノ-八口 $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ-八口- $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、 $C_{1-4}$  アルキル； $C_{3-7}$  シクロアルキル；ならびに八口からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は、水素であり；

$R^4$  は、水素であり；

$R^5$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである)

ならびにそのN-オキシド、およびその薬学的に許容し得る塩および溶媒和化合物に関する。

#### 【0017】

さらなる実施態様では、本発明は、上で定義した通りの式(I)の化合物、およびその立体異性体(式中、

$R^1$  は、八口、モノ-八口 $C_{1-4}$  アルキル、およびポリ-八口- $C_{1-4}$  アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択される1つまたは2つの置換基で置換されたフェニルであり；

$R^2$  は、 $C_{1-4}$  アルキル；ならびに八口からそれぞれ独立に選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50



R<sup>3</sup> は、水素であり；

R<sup>4</sup> は、水素であり；

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルである）

ならびにその N - オキシド、およびその薬学的に許容し得る塩および溶媒和化合物に関する。

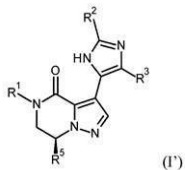
【0018】

さらなる実施態様では、本発明は、本明細書で定義した通りの式 (I) の化合物、およびその立体異性体に関する。式中、R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、残りの可変因子は、本明細書で定義した通りである。

【0019】

さらなる実施態様では、本発明は、本明細書で定義した通りの式 (I) の化合物に関する。式中、R<sup>4</sup> は、水素であり、R<sup>5</sup> は、下の式 (I') に描写した通りの立体配置を有する、水素とは異なる置換基であり、6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5H) - オン・コア、R<sup>1</sup>、およびイミダゾール置換基は、図の平面上にあり、R<sup>5</sup> は、図の平面より上に突出し (太字くさび形で示される結合)、残りの可変因子は、本明細書の式 (I) に定義した通りである。

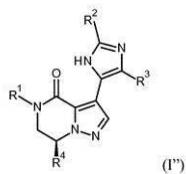
【化2】



【0020】

いっそうさらなる実施態様では、本発明は、本明細書で定義した通りの式 (I) の化合物に関する。式中、R<sup>5</sup> は、水素であり、R<sup>4</sup> は、水素とは異なる置換基、例えば、下の式 (I'') に描写した通りの立体配置を有する C<sub>1</sub> - 4 アルキル置換基であり、6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5H) - オン・コア、R<sup>1</sup>、およびイミダゾール置換基は、図の平面上にあり、R<sup>4</sup> は、図の平面より上に突出し (太字くさび形で示される結合)、残りの可変因子は、本明細書の式 (I) に定義した通りである。

【化3】



【0021】

本発明による具体的な化合物としては、以下が挙げられる：

(7S) - 7 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 7 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7S) - 3 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7S) - 3 - (5 - プロモ - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

10

20

30

40

50

(7S) - 3 - (2 - シクロプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - (2 - シクロプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - (2 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

(7S) - 3 - (2 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

10

4 - [(7S) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル;

4 - [(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル;

(7S) - 7 - メチル - 3 - [2 - (メチルアミノ) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

20

(7S) - 3 - [2 - (メトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

5 - [(7S) - 7 - メチル - 3 - (2 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 5 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

(7S) - 7 - メチル - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

30

4 - [(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド;

4 - [(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - N - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド;

4 - [(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 3 - イル] - N, N - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド;

(7S) - 7 - メチル - 3 - (2 - フェニル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

40

(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

(7S) - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3 - (2 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン;

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) - 5 - プロモ - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 6, 7 - ジ

50

- ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 5 - [ 3 - ( フルオロメチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7  
 - メチル - 3 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラ  
 ゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 3  
 - [ 5 - メチル - 2 - ( 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ]  
 - 7 - メチル - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ; 10  
 ( 7 S ) - 3 - ( 2 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) -  
 7 - メチル - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ  
 [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール  
 - 4 - イル ] - 7 - メチル - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール  
 - 4 - イル ] - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル  
 - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] 20  
 - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 5 - クロロ - 1 H - イミダゾール  
 - 4 - イル ] - 7 - メチル - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 7 - メチル - 3 - [ 5 - メチル - 2 - ( 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール  
 - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] 30  
 - 7 - メチル - 5 - [ 3 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 7 - メチル - 3 - [ 5 - メチル - 2 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール  
 - 4 - イル ] - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - [ 2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ]  
 - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5  
 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 3  
 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ; 40  
 ( 7 S ) - 7 - メチル - 5 - [ 3 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3  
 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾ  
 ロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 3  
 - [ 5 - メチル - 2 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジ  
 ヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 3 - ( 2 - シクロプロピル - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) -  
 7 - メチル - 5 - [ 3 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒ  
 ドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;  
 ( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 3 50

- [ 2 - ( 3 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

( 7 S ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 7 - メチル - 3 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

( 7 S ) - 7 - メチル - 3 - [ 2 - ( 2 - メチル - 4 - ピリジル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ] - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

( 7 S ) - 3 - ( 2 - シクロブチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 7 - メチル - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

2 - ( 6 - アミノ - 3 - ピリジル ) - 4 - [ ( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 4 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 3 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ;

( 7 S ) - 7 - メチル - 3 - ( 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 5 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 7 - メチル - 3 - ( 2 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - ( 2 - シクロブチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オン ;

およびその N - オキシド、ならびにこうした化合物の薬学的に許容し得る塩および溶媒和化合物。

#### 【 0 0 2 2 】

追加の実施態様では、該化合物は、

( 7 S ) - 5 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - オンまたはその塩酸塩である。

#### 【 0 0 2 3 】

本発明の化合物の名称は、国際純正応用化学連合 ( International Union of Pure and Applied Chemistry ) ( IUPAC ) 承認の命名規約にしたがい、Accelrys Direct, Revision 8.0 SP1 ( Microsoft Windows 64-bit Oracle 11 ) ( 8.0.100.4 ) , OpenEye : 1.2.0.により生成させた。互変異性体の場合、その構造の示される互変異性体型の名称を生成させた。しかし、示されていない他の互変異性体も本発明の範囲内に含まれることは明らかであろう。

#### 【 0 0 2 4 】

定義

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「C<sub>1-4</sub>アルキル」という表記は、特記しない限り、炭素数 1 ~ 4 の直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、1 - プロピル、1 - メチルエチル、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を定義する。単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「- C<sub>1-4</sub>アルキル - OH」という表記は、任意の可能な炭素原子の位置が 1 つの OH 基で置換された、上記で定義した C<sub>1-4</sub>アルキルを指す。単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という表記は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを指し、フルオロまたはクロロが好ましい。単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用される「モノ - ハロ C<sub>1-4</sub>アルキルおよびポリハロ C<sub>1-4</sub>アルキル」という表記は、1 個、2 個、3 個、または、

10

20

30

40

50

可能な場合、それより多くの上記で定義したハロ原子で置換された、上記で定義した  $C_{1-4}$  アルキルを指す。本明細書で使用される「 $C_{3-7}$  シクロアルキル」という表記は、炭素数 3 ~ 7 の環状飽和炭化水素基、例えば、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指す。特定の  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、シクロプロピルである。

#### 【0025】

N - オキシド型の式 ( I ) の化合物は、1 個またはいくつかの窒素原子がいわゆる N - オキシドに、特にピリジニル中の窒素原子が酸化されている N - オキシドに酸化されている式 ( I ) の化合物を含むものとする。N - オキシドは、当業者に既知の手順にしたがって生成することができる。N - 酸化反応は、一般に、式 ( I ) の出発物質を適切な有機または無機の過酸化物と反応させることにより行うことができる。適切な無機過酸化物としては、例えば、過酸化水素、アルカリ金属またはアルカリ金属過酸化物（例えば、過酸化ナトリウム、過酸化カリウム）が挙げられ、適切な有機過酸化物としては、例えば、ベンゼンカルボオキシ酸またはハロ置換ベンゼンカルボオキシ酸（例えば、3 - クロロペルオキシ安息香酸（もしくは 3 - クロロ過安息香酸））などのペルオキシ酸、過アルカン酸（例えば、過酢酸）、アルキルヒドロペルオキシド（例えば、tert - ブチルヒドロペルオキシド）などが挙げられ得る。例えば、好適な溶媒には、例えば、水、低級アルカノール（例えば、エタノールなど）、炭化水素（例えば、トルエン）、ケトン（例えば、2 - ブタノン）、ハロゲン化炭化水素（例えば、ジクロロメタン）、およびこのような溶媒の混合物がある。

10

20

#### 【0026】

「置換された」という用語を本発明で使用する場合は常に、それは、特記しない限り、または文脈から明らかでない限り、「置換された」を使用する表現で示した原子または基の 1 個以上の水素、好ましくは 1 ~ 3 個の水素、より好ましくは 1 ~ 2 個の水素、より好ましくは 1 個の水素が、示された群から選択されるもので置き換えられていることを示すものとするが、但し、通常原子価を超えず、置換の結果、化学的に安定な化合物、すなわち、反応混合物から有用な程度の純度に単離する工程、および治療剤に製剤化する工程に十分に耐え得る堅牢さを有する化合物が得られるものとする。

#### 【0027】

本明細書で使用する「対象」という用語は、治療、観察または実験の目的物となる、または目的物となった、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

30

#### 【0028】

「治療に有効な量」という用語は、本明細書で使用される場合、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家により求められている組織系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的反応を誘発する活性化合物または薬剤の量を意味する。

#### 【0029】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、所定量の特定成分を含む生成物、および所定量の特定成分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ことを意図する。

40

#### 【0030】

式 ( I ) の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される付加塩および溶媒和物のいくつかは、1 つ以上のキラ中心を含み、立体異性体形として存在し得ることは分かるであろう。本明細書で使用する「本発明の化合物」という用語は、式 ( I ) の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を含むものとする。本明細書で使用される場合、実線のくさび形結合または破線のくさび形結合としてではなく実線としてのみ示される結合を有する任意の化学式、あるいは 1 個または複数の原子の周りに特定の配置（例えば R、S）を有するものとして別の方法で示される化学式は、それぞれあり得る立体異性体、または 2 つ以上の立体異性体の混合物を考慮している。上記および下記で、「式 ( I ) の化合物」という用語は、その立体異性体、およびその互変異性体形を含むものとする。以上または以下の

50

記載において、「立体異性体」、「立体異性体形」または「立体化学的異性体型」という用語は、互換的に使用される。本発明は、純粋な立体異性体として、または2つ以上の立体異性体の混合物として、本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。鏡像異性体は、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。1対の鏡像異性体の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、鏡像異性体ではない立体異性体であり、すなわち、鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E配置またはZ配置となり得る。二価の環状（部分的）飽和基上の置換基は、シス配置またはトランス配置を有し得る。例えば、化合物が二置換のシクロアルキルを含有する場合、置換基はシス配置またはトランス配置であり得る。したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体、およびこれらの混合物を含む。こうした全ての用語、すなわち、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体およびこれらの混合物の意味は、当業者に知られている。

10

**【0031】**

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法にしたがって特定される。不斉原子における配置は、RまたはSによって特定される。絶対配置が不明の分割立体異性体は、これが平面偏光を回転させる方向に応じて(+)または(-)によって示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割鏡像異性体は、これが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。

20

**【0032】**

ある特定の立体異性体が特定される場合、前記立体異性体は実質的に他の異性体を含まない、すなわち、他の異性体が50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、より一層好ましくは5%未満、特に2%未満、そして最も好ましくは1%未満であることと関連する。したがって、式(I)の化合物が例えば(R)として特定化される場合、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し、式(I)の化合物が例えばEとして特定化される場合、これは、化合物がZ異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が例えば*cis*として特定化される場合、これは、化合物が*trans*異性体を実質的に含まないことを意味する。

30

**【0033】**

式(I)の化合物の一部はまた、その互変異性形態で存在する場合もある。このような形態は、上記式には明示されていなくても、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれるものとする。したがって、単一の化合物は立体異性体形と互変異性体型の両方で存在し得るということになる。

**【0034】**

治療用途では、式(I)の化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容できるものである。しかし、薬学的に許容されない酸塩および塩基塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製に用途がある場合がある。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩が本発明の範囲に含まれる。

**【0035】**

前述または後述の薬学的に許容される酸付加塩および塩基付加塩は、式(I)の化合物が生成し得る、治療活性を有する非毒性の酸付加塩および塩基付加塩の形態を含むものとする。塩基の形態をそのような適切な酸で処理することにより便利に得ることができる。適切な酸には、例えば、無機酸、例えば、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸；または有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわちエタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンシルホン酸、エタンシルホン酸、ベンゼンシルホン酸、p-トルエンシルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモン酸などの酸が含まれる。逆に、前記塩の形態は、適切な塩基で処理することにより遊離塩基形態に変換することができる。酸性プロ

40

50

トンを含む式 ( I ) の化合物はまた、適切な有機および無機塩基を用いた処理によって、それらの非毒性金属またはアミン付加塩形態に変換されてもよい。適切な塩基塩の形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、第一級、第二級および第三級の、脂肪族および芳香族アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4つのブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ - n - ブチルアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン；ベンザチン塩、N - メチル - D - グルカミン塩、ヒドラバミン塩、ならびにアミノ酸との塩、例えばアルギニン、リシンなどが含まれる。逆に、塩の形態は、酸で処理することにより遊離酸の形態に変換することができる。

#### 【 0 0 3 6 】

溶媒和物という用語は、式 ( I ) の化合物が形成することができる溶媒付加形態およびその塩を含む。このような溶媒付加形態の例としては、例えば、水和物、アルコールなどがある。

#### 【 0 0 3 7 】

本願の範囲内で、元素は、特に、式 ( I ) の化合物に関して記載する場合、天然のまたは合成により製造された、天然に多量に存在するまたは同位体濃縮された形態の、この元素の全ての同位体および同位体混合物、例えば、<sup>2</sup>Hを含む。放射標識された式 ( I ) の化合物は、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>122</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Brおよび<sup>82</sup>Brの群から選択される放射性同位体を含み得る。好ましくは、放射性同位体は、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>Cおよび<sup>18</sup>Fからなる群から選択される。

#### 【 0 0 3 8 】

##### 調製

本発明の化合物は、一般に、それぞれが当業者に知られている一連の工程により調製することができる。特に、化合物は、以下の合成方法にしたがって製造することができる。

#### 【 0 0 3 9 】

式 ( I ) の化合物は、当該技術分野で知られた分割法にしたがって互いに分離することができる鏡像異性体のラセミ混合物の形態で合成することができる。式 ( I ) のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩の形態に変換することができる。その後、前記ジアステレオマー塩の形態は、例えば、選択的または分別結晶化により分離され、それから鏡像異性体がアルカリで遊離される。前記の純粋な立体化学的異性体は、反応が立体特異的に起こるのであれば、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導することもできる。

#### 【 0 0 4 0 】

本明細書で報告する本発明の化合物の絶対配置は、超臨界流体クロマトグラフィー ( SFC ) を行い、続いて、不斉合成により得られた個別の鏡像異性体の SFC 比較を行い、続いて、特定の鏡像異性体の振動円二色性 ( VCD ) 分析を行うことによる、ラセミ混合物の分析により決定した。

#### 【 0 0 4 1 】

##### A . 最終化合物の製造

##### 実験手順 1

式 ( I ) に記載の最終化合物は、当業者に公知の反応条件に従って、パラジウム触媒の存在下で、式 ( I I ) の化合物 ( 式中、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキルからそれぞれ独立に選択することもできるし、R<sup>6a</sup>およびR<sup>7a</sup>は共に、例えば式 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、または - C ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>C ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - の二価のラジカルを形成することもできる ) と、式 ( I I I ) の好適なハロイミダゾール誘導体化合物 ( 式中 X は、ハロゲン、特にプロモまたはヨードである ) との鈴木型カップリング

10

20

30

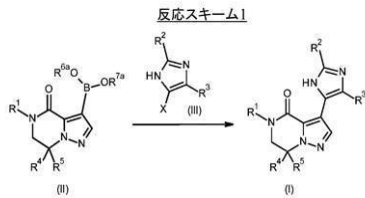
40

50

反応によって調製することができる。こうした反応条件としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒、またはPd(OAc)<sub>2</sub>およびPPh<sub>3</sub>から*in situ*調製された他の触媒系、好適な塩基、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOAc、NaHCO<sub>3</sub>、またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>など、および好適な溶媒、例えば1,4-ジオキサン、またはジメトキシエタン(DME)と水との混合物などの使用が挙げられる。反応混合物を、N<sub>2</sub>またはアルゴンなどの不活性ガスで脱気すること、および反応混合物を古典的加熱またはマイクロ波照射下で還流温度などの高温、特に80に加熱することによって、反応結果を高めることができる。式(III)の化合物は、市販品として得ることもできるし、当技術分野で公知の手順に従って作ることもできる。反応スキーム1では、すべての可変因子は、式(I)と同じように定義される。

10

【化4】



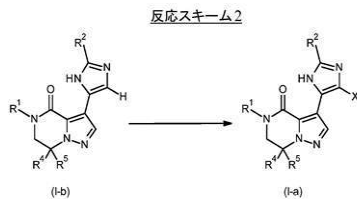
【0042】

実験手順2

あるいは、R<sup>3</sup>が本明細書により式(I-a)の化合物と称されるハロ(R<sup>3</sup> = X)である式(I)記載の最終化合物は、好適な反応条件下での、例えば、好都合な温度、一般的にrtでの、アセトニトリルなどの不活性溶媒中での、反応が確実に完了するまでの時間の、R<sup>3</sup>が本明細書により式(I-b)の化合物と称される水素(R<sup>3</sup> = H)である式(I)の化合物と、N-プロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬とのハロゲン化の反応を介して調製することができる。反応スキーム2では、Xはハロおよび他のすべての可変因子は、式(I)と同じように定義される。

20

【化5】



30

【0043】

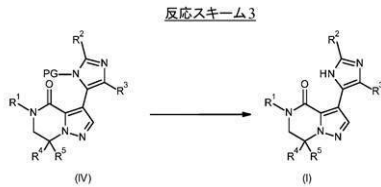
実験手順3

あるいは、式(I)に記載の最終化合物は、当業者に公知の条件に従う式(IV)の化合物の脱保護の反応によって調製することができる。式(I)の化合物は、例えば以下などの保護基の除去によって得ることができる：a) 反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に50 ~ 70の範囲、特に60などの好適な反応条件下での、2-プロパノールなどの不活性溶媒中の、塩酸などの酸性媒体の存在下での、式(IV)の化合物内のSEM(トリメチルシリル)エトキシメチル)保護基の除去。反応混合物をマイクロ波照射下で、特に100に加熱することによって、反応結果を高めることができる。b) 反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、特に90などの好適な反応条件下での、トルエンなどの不活性溶媒中の、三臭化ホウ素などのルイス酸の存在下での、ベンジルオキシメチル基の除去。c) 反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に90 ~ 110の範囲、特に100での、EtOH/酢酸の混合物などの不活性溶媒中の、水素雰囲気中の、水酸化パラジウムなどの適切な触媒の存在下での、触媒による水素化を用いるベンジル基の除去。反応スキーム3では、PGは保護基であり、他のすべての可変因子は、式(I)と同じように定義される。

40



## 【化6】



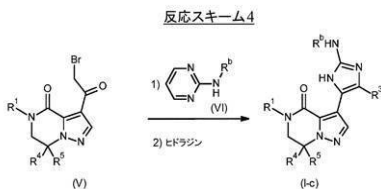
## 【0044】

## 実験手順4

あるいは、 $R^2$  が本明細書では式 (I - c) の化合物と称される  $NHR^b$  である式 (I) に記載の最終化合物は、D. S. Ermolat'ev and al. in Mol Divers., 2011, 15 (2), 491-6 に記載されている条件に従って、式 (V) の化合物から、ワンポット2ステッププロトコルによって調製することができる。このプロセスは、式 (V) の  $\alpha$ -プロモケトンおよび式 (VI) の化合物からの2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジニウム塩の連続的形成、それに続くヒドラジンでのピリミジン環の開裂を含む。式 (VI) の化合物は、市販品として得ることもできるし、当技術分野で公知の手順に従って作ることもできる。反応スキーム4では、すべての可変因子は、式 (I) と同じように定義される。

10

## 【化7】



20

## 【0045】

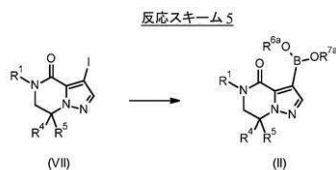
## B. 中間化合物の調製

## 実験手順5

式 (II) の中間化合物を、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に  $-25$  などの好適な反応条件下での、無水 THF などの不活性溶媒中での、例えば *n*BuLi またはグリニャール試薬などのトランスメタル化剤 (ある特定の試薬の例としては、塩化イソプロピルマグネシウム・塩化リチウム錯体溶液、および2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランなどのホウ素種が挙げられる) を用いる、式 (VII) の中間体から出発するボロン酸エステルまたはボロン酸形成の反応を介して調製することができる。反応条件に応じて、ボロン酸エステルおよび/またはボロン酸が得られる。反応スキーム5では、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、H もしくは  $C_{1-4}$  アルキルである、または、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は共に、例えば  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または  $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$  の二価のラジカルを形成し、他のすべての可変因子は、式 (I) と同じように定義される。

30

## 【化8】



40

## 【0046】

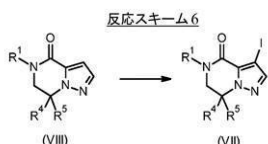
## 実験手順6

式 (VII) の中間化合物は、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に  $70$  などの好適な反応条件下での、硝酸アンモニウムセリウム (IV) の存在下かつアセトニトリルなどの不活性溶媒中での、ヨウ素などのハロゲン化試薬を用いる式 (

50

V I I I ) の中間体のハロゲン化の反応を介して調製することができる。反応スキーム 6 では、すべての可変因子は、式 ( I ) と同じように定義される。

【化 9】



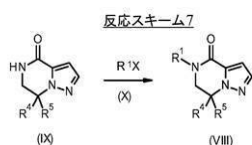
【 0 0 4 7】

実験手順 7

10

式 ( V I I I ) の中間化合物は、反応が確実に完了するまでの時間、好都合な温度、一般的に 100 ~ 140 の範囲などの好適な反応条件下で、トルエンなどの好適な溶媒中で、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  などの塩基の存在下で、N, N' - ジメチルエチレンジアミンなどの配位子の存在下で、ヨウ化銅 ( I ) などの好適な銅 ( I ) 触媒を用いて、式 ( I X ) の中間化合物と、式 ( X ) の適切なハロゲン化アリール / ヘテロアリール ( 式中、X は、ハロである ) とのカップリング反応によって調製することができる。式 ( X ) の中間化合物は、市販品として得ることができる。反応スキーム 7 では、すべての可変因子は、式 ( I ) と同じように定義される。

【化 1 0】



20

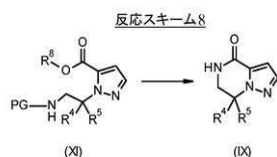
【 0 0 4 8】

実験手順 8

30

式 ( I X ) の中間化合物は、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に 80 などの好適な反応条件下での、1, 4 - ジオキサンなどの不活性溶媒中での、例えば塩酸などの酸性媒体の存在下での、式 ( X I ) の中間体における保護基の除去、それに続く、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に 0 ~ 40 の範囲などの好適な反応条件下での  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  または  $\text{NaHCO}_3$  などの塩基での処理によって調製することができる。反応スキーム 8 では、 $\text{R}^8$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、PG は保護基であり、他のすべての可変因子は、式 ( I ) と同じように定義される。

【化 1 1】



40

【 0 0 4 9】

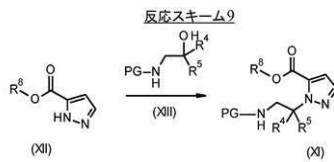
実験手順 9

50

$\text{R}^8$  が  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、かつ PG が保護基である、式 ( X I ) の中間化合物は、反応が確実に完了するまでの時間、好都合な温度、一般的に rt などの好適な反応条件下で、THF などの好適な不活性溶媒中で、好適なトリアリールホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン、または好適なトリアルキルホスフィン、および好適なアゾジカルボン酸ジアルキル試薬、例えばアゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチルの存在下で、式 ( X I I ) の化合物と式 ( X I I I ) の適切なアルコールとの光延型反応によって調製することができる。式 ( X I I ) または式 ( X I I I ) の中間化合物は、市販品として得ることも、文献の手順に従って合成することもできる。反応スキーム 9 では、 $\text{R}^8$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、PG は保護基であり、他のすべての可変因子は、式 ( I ) と同じように定

義される。

【化12】



【0050】

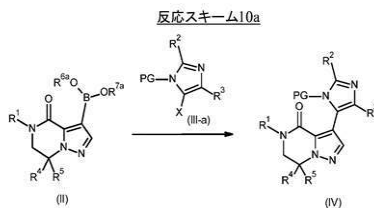
実験手順10

式 (IV) の中間化合物は、式 (II) の化合物 (式中、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキルからそれぞれ独立に選択することもできるし、 $R^{6a}$  および  $R^{7a}$  は共に、例えば式  $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または  $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$  の二価のラジカルを形成することもできる) と、式 (III-a) の好適な N 保護ハロイミダゾール誘導体化合物 (X は、ハロゲン、特にプロモまたはヨードである) との、当業者に公知の反応条件に従うパラジウム触媒の存在下での鈴木型カップリング反応によって調製することができる。こうした反応条件としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒、または  $Pd(OAc)_2$  および  $PPh_3$  から *in situ* 調製された他の触媒系、好適な塩基、例えば  $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 、 $NaOAc$ 、 $NaHCO_3$ 、または  $K_3PO_4$  など、および好適な溶媒、例えば 1,4-ジオキサン、またはジメトキシエタン (DME) と水との混合物などの使用が挙げられる。反応混合物を、 $N_2$  またはアルゴンなどの不活性ガスで脱気すること、および反応混合物を古典的加熱またはマイクロ波照射下で還流温度などの高温、特に 80 に加熱することによって、反応結果を高めることができる。式 (III-a) の化合物は、市販品として得ることもできるし、当技術分野で公知の手順に従って作ることもできる。反応スキーム 10a では、PG は保護基であり、他のすべての可変因子は、式 (I) と同じように定義される。

10

20

【化13】



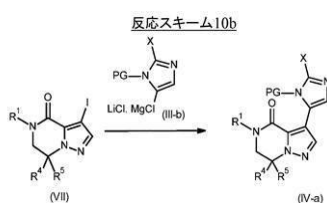
30

【0051】

具体的には、 $R^2 = X$  がハロ、特にクロロまたはプロモであり、かつ  $R^3 = H$  が本明細書により式 (IV-a) の化合物と称される式 (IV) の中間化合物は、THF などの好適な溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および亜鉛種、例えば塩化亜鉛などのパラジウム触媒の存在下で、式 (VII) の化合物と、式 (III-b) の塩化マグネシウム誘導体などの好適な N 保護ハロイミダゾール化合物との根岸型カップリング反応によって調製することができる。反応スキーム 10b では、X はハロ(プロモまたはクロロ)であり、PG は保護基であり、他のすべての可変因子は、式 (I) と同じように定義される。

40

【化14】



【0052】

50

## 実験手順 1 1

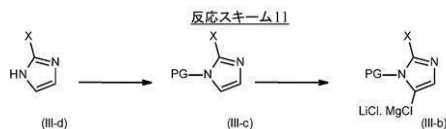
式 ( I I I - b ) の中間化合物は、T . P e t e r s e n a n d a l . i n A n g e w . C h e m . I n t . E d . 2 0 1 4 , 5 3 , 7 9 3 3 - 7 9 3 7 に記載されている条件に従って、式 ( I I I - c ) の化合物から、メタル化プロセスによって調製することができる。流動条件下で反応を実施することによって、反応結果を高めることができる。

## 【 0 0 5 3 】

式 ( I I I - c ) の中間化合物は、当業者に公知の条件に従って、式 ( I I I - d ) の化合物の保護の反応によって調製することができる。式 ( I I I - d ) の化合物は、市販品として得ることもできるし、当技術分野で公知の手順に従って作ることもできる。反応スキーム 1 1 では、X はハロ、特にクロロまたはプロモであり、P G は保護基である。

10

## 【化 1 5】



## 【 0 0 5 4 】

## 実験手順 1 2

式 ( I V ) の中間化合物は、当業者に公知の反応条件に従って、パラジウム触媒の存在下で、式 ( I V - a ) の化合物と、好適なボロン酸誘導体またはボロン酸との、鈴木型カップリング反応によって調製することができる。こうした反応条件としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 0 ) などのパラジウム触媒、または P d ( O A c )<sub>2</sub> および P P h<sub>3</sub> から i n s i t u 調製された他の触媒系、好適な塩基、例えば N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>、N a O A c、N a H C O<sub>3</sub>、または K<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> など、および好適な溶媒、例えば 1 , 4 - ジオキサン、またはジメトキシエタン ( D M E ) と水との混合物などの使用が挙げられる。反応混合物を、N<sub>2</sub> またはアルゴンなどの不活性ガスで脱気すること、および反応混合物を古典的加熱またはマイクロ波照射下で還流温度などの高温、特に 9 0 に加熱することによって、反応結果を高めることができる。

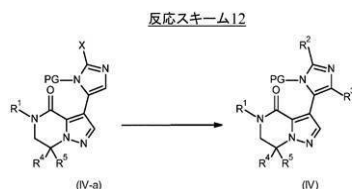
20

## 【 0 0 5 5 】

あるいは、式 ( I V ) の中間化合物は、当業者に公知の反応条件に従って、パラジウム触媒の存在下で、式 ( I V - a ) の化合物と、好適な亜鉛酸塩種との根岸型カップリング反応によって調製することができる。反応スキーム 1 2 では、P G は保護基であり、他のすべての可変因子は、式 ( I ) と同じように定義される。

30

## 【化 1 6】



40

## 【 0 0 5 6 】

## 実験手順 1 3

式 ( V ) の中間化合物は、反応が確実に完了するまでの時間、0 ~ 3 0 の範囲の好都合な温度などの好適な反応条件下で、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、例えばピリジニウムトリプロミドなどのハロゲン化試薬を用いて、式 ( X I V ) の中間体のハロゲン化の反応を介して調製することができる。

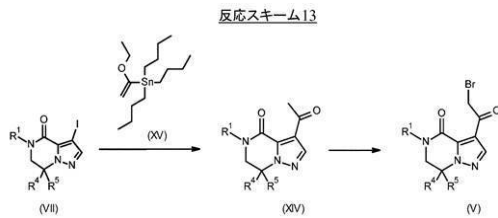
## 【 0 0 5 7 】

式 ( X I V ) の中間化合物は、ワンポット反応で調製することができる。最初は、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に 1 1 0 などの好適な反応条件下での、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( I I ) などのパラジウム触媒

50

、好適な塩基、例えば  $K_2CO_3$  など、および好適な溶媒、例えば 1,4-ジオキサンと水の混合物の存在下での、式 (VII) と、例えばトリブチル- (1-エトキシビニル) スズなどの式 (XV) の好適なスタナンニル (stannany l) 化合物との、化合物のスティル型カップリング反応である。それに続くのが、反応が確実に完了するまでの時間の、好都合な温度、一般的に 80 などの好適な反応条件下での、例えば塩酸の 2 M 水溶液を含む酸媒体中での加水分解である。反応スキーム 13 では、すべての可変因子は、式 (I) と同じように定義される。

【化 17】



10

【0058】

HCl 塩の形態の化合物を得るために、当業者に既知のいくつかの手順を使用することができる。典型的な手順では、例えば、遊離塩基を DIPE または  $Et_2O$  に溶解した後、HCl の 6 N 2-プロパノール溶液または HCl の 1 N  $Et_2O$  溶液を滴下することができる。通常、混合物を 10 分間攪拌した後、生成物を濾別することができる。HCl 塩は、通常、真空乾燥される。

20

【0059】

当業者には理解されるであろうが、上記の方法においては、中間体化合物の官能基を保護基で遮断する必要がある場合がある。中間体化合物の官能基を保護基で遮断した場合、それらを反応工程後に脱保護することができる。

【0060】

薬理学

本発明で提供される化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体の負のアロステリック調節因子 (NAM) であり、特に、mGluR2 の負のアロステリック調節因子である。本発明の化合物は、グルタミン酸認識部位、すなわち、オルトステリックリガンド部位に結合するのではなく、代わりにその受容体の 7 回膜貫通領域内のアロステリック部位に結合すると思われる。グルタミン酸の存在下で、本発明の化合物は mGluR2 の応答を低下させる。本発明で提供される化合物は、グルタミン酸に対するこのような受容体の応答を低下させるそれらの能力により mGluR2 でそれらの作用を及ぼし、その受容体の応答を減弱することが期待される。

30

【0061】

本明細書で使用する場合、「治療」という用語は、疾患の進行を遅延、中断、阻止または停止し得る全てのプロセス、または症状の軽減を指すものとするが、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではない。

【0062】

したがって、本発明は、一般式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N-オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、医薬として使用される式 (I) の化合物もしくは立体異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

40

【0063】

本発明はまた、一般式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N-オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用、特に、医薬を製造するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明の医薬組成物の使用に関する。

【0064】

本発明はまた、一般式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N-オキ

50

シド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、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、治療に使用される式 ( I ) の化合物もしくはその立体異性体、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明の医薬組成物に関し、その治療または予防は、m G l u R 2 のアロステリック調節因子、特にその負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受けるかまたは促進される。

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、ヒトを含む哺乳動物における病態を治療または予防する、特に、治療する医薬を製造するための、式 ( I ) の化合物もしくはその立体異性体、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明の医薬組成物の使用に関し、その治療または予防は、m G l u R 2 のアロステリック調節因子、特にその負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受けるかまたは促進される。

10

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、ヒトを含む哺乳動物におけるグルタミン酸機能障害に関連する様々な神経障害および精神障害の治療、予防、改善、管理もしくは危険性の低減に使用される、式 ( I ) の化合物もしくはその立体異性体、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明の医薬組成物に関し、その治療または予防は m G l u R 2 の負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受けるかまたは促進される。

20

【 0 0 6 7 】

また、本発明は、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、ヒトを含む哺乳動物におけるグルタミン酸機能障害に関連する様々な神経障害および精神障害を治療する、予防する、改善する、管理するもしくはその危険性を低減する医薬を製造するための、式 ( I ) の化合物もしくはその立体異性体、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明の医薬組成物の使用に関し、その治療または予防は m G l u R 2 の負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受けるかまたは促進される。

30

【 0 0 6 8 】

特に、グルタミン酸機能障害に関連する神経障害および精神障害としては、以下の中枢神経系状態または疾患：気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害の 1 つ以上が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

特に、中枢神経系障害は、統合失調症（特に、抗精神病薬で安定する患者におけるもの）、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神障害、および物質誘発性精神障害の群から選択される精神障害である。

【 0 0 7 0 】

特に、中枢神経系障害は、アルコール依存、アルコール乱用、アンフェタミン依存、アンフェタミン乱用、カフェイン依存、カフェイン乱用、カンナビス依存、カンナビス乱用、コカイン依存、コカイン乱用、幻覚剤依存、幻覚剤乱用、ニコチン依存、ニコチン乱用、オピオイド依存、オピオイド乱用、フェンシクリジン依存、およびフェンシクリジン乱用の群から選択される物質関連障害である。

40

【 0 0 7 1 】

特に、中枢神経系障害は、大抗うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害、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 7 2 】

特に、中枢神経系障害は、精神遅滞、学習障害、運動能力障害、コミュニケーション障害、注意欠陥および破壊的行動障害（注意欠陥 / 多動性障害 ( A D H D ) など）から選択

50

される、通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される障害である。通常、幼児期、小児期、または青年期に最初に診断される他の障害は、自閉性障害である。

【0073】

特に、中枢神経系障害は、認知症、特に、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、HIV疾患による認知症、頭部外傷による認知症、パーキンソン病による認知症、ハンチントン病による認知症、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、および物質誘発性の持続的認知症の群から選択される認知障害である。

【0074】

特に、中枢神経系障害は、物質誘発性の持続的健忘障害などの健忘障害である。

【0075】

本明細書中上記で既に言及したように、「治療」という用語は、必ずしも全ての症状の全体的な排除を示すものでは処置なく、上述した障害のいずれかにおける症状の治療も指し得る。特に、治療され得る症状としては、記憶障害、特に、認知症または大抗うつ病性障害における記憶障害、加齢に伴う認知機能低下、軽度認知障害、およびうつ病性症状が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0076】

上述の障害のうち、認知症、大抗うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥/多動性障害および統合失調症の治療、特に、抗精神病薬で安定する患者における障害の治療は、特に重要である。

【0077】

American Psychiatric AssociationのDiagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)の第4版には、本明細書に記載の障害を特定するための診断ツールが記載されている。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。

【0078】

当業者は、本明細書に記載する疾患または病態の別の命名法、疾病分類および分類体系に精通しているであろう。例えば、「American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013」(DSM-5<sup>TM</sup>)は、うつ病性障害、特に、大抗うつ病性障害、持続性うつ病性障害(気分変調症)、物質-薬剤-誘発性うつ病性障害;神経認知障害(NCD)(重度と軽度の両方)、特に、アルツハイマー病による神経認知障害、血管性NCD(多発性梗塞と併発している血管性NCDなど)、HIV感染によるNCD、外傷性脳障害(TBI)によるNCD、パーキンソン病によるNCD、ハンチントン病によるNCD、前頭側頭型NCD、プリオン病によるNCD、および物質/薬剤-誘発性NCD;神経発達障害、特に、知的障害、特異的学習障害、神経発達運動障害、コミュニケーション障害、および注意欠陥/多動性障害(ADHD);物質関連障害および嗜癖障害、特に、アルコール使用障害、アンフェタミン使用障害、カンナビス使用障害、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障害、特に、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神障害、物質/薬剤-誘発性精神障害;身体症状障害;過眠障害;ならびに気分循環性障害(DSM-5<sup>TM</sup>では、双極性障害および関連障害の分類に入る)などの用語を使用する。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。別の神経発達障害としては、DSM-5<sup>TM</sup>により、以前は、早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、他に規定されない限り広汎性発達障害、小児期崩壊性障害、およびアスペルガー障害の用語で知られていた障害を包含する自

10

20

30

40

50

閉症スペクトラム障害 ( A S D ) が挙げられる。特に、障害は自閉症である。A S D に関連する指定子としては、個体がレット症候群または脆弱 X 症候群などの遺伝障害を有するものが挙げられる。

【 0 0 7 9 】

したがって、発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、前述の疾患のいずれか 1 つの治療に使用される式 ( I ) の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に関する。

【 0 0 8 0 】

本発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、前述の疾患のいずれか 1 つの治療に使用される式 ( I ) の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に関する。

10

【 0 0 8 1 】

本発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、前述の疾患のいずれか 1 つを治療または予防するための、特に、治療するための式 ( I ) の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に関する。

【 0 0 8 2 】

本発明はまた、一般式 ( I ) の化合物、もしくはその立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用、特に、前述の疾患状態のいずれか 1 つを治療または予防する医薬を製造するための式 ( I ) の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の使用に関する。

20

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は、前述の疾患のいずれか 1 つを治療または予防するために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【 0 0 8 4 】

式 ( I ) の化合物の有用性に鑑みて、前述の疾患のいずれか 1 つに罹患している、ヒトを含む温血動物の治療方法、およびヒトを含む温血動物における前述の疾患のいずれか 1 つの予防方法を提供する。

30

【 0 0 8 5 】

前記方法は、治療に有効な量の式 ( I ) の化合物、その立体異性体、またはその N - オキシド、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、特に、式 ( I ) の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を、ヒトを含む温血動物に投与する工程、すなわち、全身投与または局所投与する工程、好ましくは経口投与する工程を含む。

【 0 0 8 6 】

したがって、本発明はまた、治療に有効な量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、前述の疾患のいずれか 1 つの予防および / または治療方法に関する。

40

【 0 0 8 7 】

治療に有効な量の本発明の N A M が、m G l u R 2 の活性を調節するのに十分な量であり、この量は、とりわけ、疾患の種類、治療用製剤中の化合物の濃度および患者の状態によって変わることは、当業者であれば分かるであろう。一般に、本明細書に記載の障害などの m G l u R 2 の調節が有効である疾患を治療する治療剤として投与される N A M の量は、症例毎に主治医が決定するであろう。

【 0 0 8 8 】

一般に、好適な用量は、治療部位における N A M の濃度が 0 . 5 n M ~ 2 0 0 μ M 、より一般的には 5 n M ~ 5 0 μ M の範囲となる用量である。これらの治療濃度を得るために、治療を必要とする患者は、有効治療 1 日量約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g (

50



体重)、好ましくは約0.01mg/kg(体重)~約25mg/kg(体重)、より好ましくは0.01mg/kg(体重)~約10mg/kg(体重)、より好ましくは0.01mg/kg(体重)~約2.5mg/kg(体重)、さらにより好ましくは約0.05mg/kg(体重)~約1mg/kg(体重)、より好ましくは約0.1~0.5mg/kg(体重)を投与される可能性がある。治療効果を達成するのに必要な、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、もちろん、症例毎に変わり、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わる。治療方法はまた、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を含み得る。これらの治療方法では、本発明の化合物は、好ましくは承認前に製剤化される。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、既知の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。

10

#### 【0089】

薬物を併用する方がどちらかの薬物を単独で用いる場合より安全性または有効性が高い場合、式(I)の化合物または他の薬物が有用となり得る疾患または病態の治療、予防、管理、改善、またはそのリスクの低減に、本発明の化合物を他の1種以上の薬物と併用することができる。このような組合せの例としては、本発明の化合物と抗精神病薬、NMDA受容体アンタゴニスト(例えば、メマンチン)、NR2Bアンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネペジル、ガラントミン、フィソスチグミン、およびリバスチグミン)および/または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤との組合せが挙げられる。特定の組合せとしては、本発明の化合物と抗精神病薬との組合せ、または本発明の化合物とメマンチンおよび/またはNR2Bアンタゴニストとの組合せが挙げられる。

20

#### 【0090】

##### 医薬組成物

本発明はまた、本明細書に記載の障害などのmGluR2の調節が有効である疾患を予防または治療するための組成物を提供する。有効成分を単独で投与することは可能であるが、医薬組成物としてそれを提供することが好ましい。したがって、本発明はまた、薬学的に許容される担体または希釈剤と、有効成分として、治療に有効な量の本発明の化合物、特に、式(I)の化合物、N-オキシド、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはその立体化学的異性体型、より特には、式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはその立体化学的異性体型とを含む医薬組成物に関する。担体または希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、かつ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。

30

#### 【0091】

本発明の化合物、特に、式(I)の化合物、そのN-オキシド、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびその立体化学的異性体型、より特には、式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびその立体化学的異性体型、またはそのいずれかのサブグループまたは組み合わせを、投与の目的で様々な医薬形態に製剤化することができる。適切な組成物として、全身投与薬物に通常使用される全ての組成物を挙げ得る。

#### 【0092】

本発明の医薬組成物は、薬学分野でよく知られた任意の方法で、例えば、Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990、特に、Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufactureを参照)に記載の方法などの方法を用いて調製することができる。本発明の医薬組成物を製造するために、有効成分として治療に有効な量の特定の化合物、任意選択的に塩の形態の化合物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と均質混合状態に混合するが、この担体または希釈剤は投与に望ましい製剤の形態に応じて様々な形態を取り得る。これらの医薬組成物は、好適な単位剤形、特に、経口投与、局所投与、直腸投与、または経皮投与、非経口注射による投与または吸入による投与に

40

50

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、例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、および溶液剤などの経口液体剤の場合、例えば、水、グリコール、油、およびアルコール等；または、散剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤の場合、固体担体、例えば、デンプン、糖類、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤などの、通常の任意の医薬媒体を使用することができる。投与が容易であるため、経口投与が好ましく、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、この場合、明らかに固体医薬担体が使用される。非経口組成物では、担体は、通常、少なくとも大部分、滅菌水を含むことになるが、例えば、溶解性を助ける他の成分、例えば、界面活性剤が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水溶液、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が調製され得る。注射用懸濁剤もまた製造することができ、この場合、適切な液体担体、および懸濁化剤等を使用することができる。使用直前に液体形態剤に変換することが意図される固体形態剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物において、担体は、任意の性質の好適な添加剤を低率で任意選択的に組み合わせ、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択的に含むが、これらの添加剤は、重大な有害作用を皮膚にもたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にすることができ、かつ/または所望の組成物の調製に有用となり得る。これらの組成物は様々な方法で、例えば、経皮パッチ剤として、スポットオン剤として、軟膏剤として投与することができる。

10

## 【0093】

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。本明細書で使用する単位剤形とは、単位投与量として好適な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を生じるよう計算された所定量の有効成分を含有する。このような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤およびコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末バケツ、カシェ剤、坐剤、および注射用溶液剤または懸濁剤など、これらの小さじ量、大きじ量、およびこれらの複数分割量（*segregated multiples*）がある。

20

## 【0094】

本発明の化合物は経口投与可能な化合物であるため、経口投与用の補助化合物を含む医薬組成物がとりわけ有利である。

## 【0095】

医薬組成物中の式（I）の化合物の溶解性および/または安定性を向上させるに、  
 -  
 - または -シクロデキストリンまたはそれらの誘導体、特にヒドロキシアルキル置換シクロデキストリン、例えば、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンまたはスルホブチル-シクロデキストリンを使用することが有利な可能性がある。アルコールなどの補助溶媒も、医薬組成物中の本発明による化合物の溶解性および/または安定性を改善する場合がある。

30

## 【0096】

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、使用される式（I）の特定の化合物、治療される特定の症状、治療される症状の重症度、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の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てもよいことが明らかである。

40

## 【0097】

投与方法に応じて、医薬組成物は、有効成分を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%、および薬学的に許容される担体を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%含むことになる（パーセンテージは全て組成物の全重量に基づく）。

## 【0098】

単回剤形を生成するために担体物質と組み合わせ得る式（I）の化合物の量は、治療す

50

る疾患、哺乳動物種および特定の投与方式に依存して変動するであろう。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物に対する適切な単位用量は、例えば、好ましくは0.1 mg ~ 約1000 mgの有効化合物を含有し得る。好ましい単位用量は1 mg ~ 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。好ましい投与量は、1回の投与につき、対象の体重1 kg当たり0.01 ~ 約1.5 mgであり、このような療法は数週間または数ヶ月間、場合により数年間にわたり得る。しかし、当業者には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は理解されよう。

10

20

30

40

50

#### 【0099】

通常の投与量は、1日1回もしくは1日複数回摂取の1 mg ~ 約100 mg錠または1 mg ~ 約300 mg錠、あるいは、1日1回の摂取で、かつ含有する有効成分が比例的に増加する徐放性カプセルまたは徐放性錠であり得る。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、または他の公知の任意の放出制御手段により得ることができる。

#### 【0100】

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

#### 【0101】

既述したように、本発明はまた、医薬として使用される、または式(I)の化合物もしくは他の薬物が有用となり得る疾患もしくは病態の治療、予防、管理、改善、もしくはそのリスクの低減に使用される、本発明の化合物と他の1種以上の薬物とを含む医薬組成物に関する。医薬を製造するためのこのような組成物の使用、および式(I)の化合物または他の薬物が有用となり得る疾患または病態の治療、予防、管理、改善、またはそのリスクの低減における医薬を製造するためのこのような組成物の使用も考えられる。本発明はまた、本発明の化合物と、抗精神病薬；NMDA受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）；NR2Bアンタゴニスト；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル、ガラタミン、フィソスチグミン、およびリバスチグミン）および/または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤の群から選択される別の薬物との組み合わせに関する。特に、本発明はまた、本発明の化合物と、抗精神病薬との組み合わせ、または本発明の化合物とメマンチンおよび/もしくはNR2Bアンタゴニストとの組み合わせに関する。本発明はまた、医薬として使用されるこのような組み合わせに関する。本発明はまた、(a)本発明の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒和物、特に、薬学的に許容されるその塩、またはその溶媒和物と、(b)ヒトを含む哺乳動物の病態の治療または予防に、同時に、別々に、または順次使用される併用製剤として、抗精神病薬、NMDA受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）、NR2Bアンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、および/または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤から選択される別の成分とを含む製品に関し、その治療または予防はmGluR2アロステリック調節因子、特に、負のmGluR2アロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受けるかまたは促進される。より特には、別の成分(b)は、抗精神病薬またはメマンチンおよび/またはNR2Bアンタゴニストから選択される。このような組み合わせまたは製品の異なる薬物は、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と一緒に単一の製剤として組み合わせてもよく、またはそれぞれ薬学的に許容され

る担体もしくは希釈剤と一緒に別々の製剤中に存在させてもよい。

【0102】

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。

【0103】

化学的性質

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を以下の実施例において説明する。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、さらなる精製を行わずに使用した。

【0104】

以下、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し；「THF」はテトラヒドロフランを意味し；「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味し；「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを意味し；「Et<sub>2</sub>O」はジエチルエーテルを意味し；「EtOAc」は酢酸エチルを意味し；「DCM」はジクロロメタンを意味し；「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し；「L」はリットルを意味し；「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーを意味し；「mL」または「ml」はミリリットルを意味し；「NH<sub>4</sub>Ac」は酢酸アンモニウムを意味し；「EtOH」はエタノールを意味し；「ES」はエレクトロスプレーを意味し；「iPrOH」はイソプロパノールを意味し；「MeOH」はメタノールを意味し；「eq」は当量を意味し；「RP」は逆相を意味し；「rt」は室温を意味し；「M.p.」は融点を意味し；「min」は分を意味し；「h」は時間を意味し；「s」は秒を意味し；「TOF」は飛行時間を意味し；「QTOF」は四重極-飛行時間を意味し；「sat.」は飽和を意味し；「sol.」は溶液を意味し；「RT」は滞留時間を意味し；「S-Phos」は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニルを意味する。

10

20

【0105】

マイクロ波補助反応は、単一モード反応器：Initiator (商標) Sixty EXPマイクロ波反応器 (Biotage AB)で、またはマルチモード型反応器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.)で実施した。

【0106】

フローケミストリー反応は、デュアルCHEMTRIX Labtrix Start シリンジポンプによって試薬を送り込み、かつ標準のDolomite PTFE管およびETFEコネクタを使用する、1mL Sigma-Aldrich Starter Kitマイクロリアクター内で実施した。この装置に関するさらなる情報については、ウェブを訪問されたい：ポンプについては<http://www.chemtrix.com/products/Labtrix-Start-1>、マイクロリアクターについては<http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/microreactor-explorer-kit.html>、また、管およびコネクタについては<http://www.upchurch.com/>。あるいは、LTFマイクロリアクターを使用することもできる。さらなる情報については、ウェブ：<http://www.ltf-gmbh.com/>を訪問されたい。

30

40

【0107】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、試薬等級溶媒を使用して、シリカゲル60 F 254プレート (Merck)で実施した。オープンカラムクロマトグラフィーは、標準の技術を用いて、シリカゲル、粒径60、メッシュ=230~400 (Merck)上で実施した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィーは、異なる供給業者からの、直ぐに接続できるカートリッジを使用して、不定形シリカゲル15~40µm (順相使い捨てフラッシュカラム)で、異なるフラッシュシステム：Armen InstrumentのSPOTもしくはLAF LASHシステム、またはInterchimのPuriFlash (登録商標) 430evoシステム、またはAgilentの971-FPシステ

50

△、または Biotage の Isolera 1SV システムのいずれかで実施した。

【0108】

核磁気共鳴 (NMR) : いくつかの化合物では、それぞれ 400 MHz および 500 MHz で動作する、標準パルス系列を用いる Bruker Avance III、Bruker DPX-400、または Bruker AV-500 分光計で、<sup>1</sup>H NMR スペクトルを記録した。化学シフト ( ) を、内部標準として使用したテトラメチルシラン (TMS) より低磁場側の百万分率 (ppm) で報告する。

【実施例】

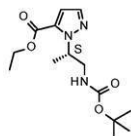
【0109】

中間化合物の合成

10

中間体 1 (I-1)

【化18】



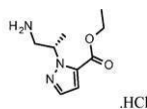
アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (765 g、3.32 mol) を、窒素下で、1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (310 g、2.21 mol)、(2R-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (582 g、3.32 mol) およびトリフェニルホスフィン (870 g、3.31 mol) を THF (4 L) に入れた攪拌溶液に添加した。混合物を rt で 24 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、I-1 (2000 g、91%) をもたらし、これを、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

20

【0110】

中間体 2 (I-2)

【化19】



30

中間体 I-1 (2000 g、2.02 mol) を、HCl を 1,4-ジオキサン (5 L) に入れた 4 M 溶液に溶解した。混合物を、80 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させて、I-2 (1500 g、23% 純度、87%) をもたらし、これを、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

【0111】

中間体 3 (I-3)

【化20】



40

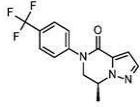
HCl 塩としての I-2 (1500 g、1.48 mol) を、NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液 (4 L) に溶解した。混合物を、rt で 24 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。次いで残渣を DCM から結晶化させて、I-3 (92 g、76% 純度、96%) をもたらし、これを、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

【0112】

中間体 4 (I-4)

50

## 【化 2 1】



I - 3 ( 5 g、33.01 mmol)、ヨウ化銅 ( I ) ( 3.78 g、19.85 mmol) および  $K_2CO_3$  ( 9.14 g、66.15 mmol) をトルエン ( 150 mL) に入れた混合物を、数分間窒素フラッシュした。次いで、4 - プロモベンゾトリフルオリド ( 9.3 mL、66.1 mmol) および  $N, N'$  - ジメチルエチレンジアミン ( 2.1 mL、19.8 mmol) を添加した。混合物を、窒素下で rt で 10 分間攪拌し、次いで、100 で 16 時間攪拌した。次いで、DMF ( 20 mL) を添加し、混合物を 100 で 8 時間攪拌した。次いで、水、濃アンモニア水、および DCM を添加した。有機層を分離し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ; EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 50 / 50 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、淡黄色のオイルとして I - 4 ( 9.6 g、98% ) をもたらした。

10

## 【 0 1 1 3】

中間体 I - 5 ~ I - 9

次の中間体を、中間体 4 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

20

## 【 0 1 1 4】

## 【表 1】

中間体	出発材料
 I-5	I-3 
 I-6	I-3 
 I-7	I-3 
 I-8	I-3 
 I-9	I-3 

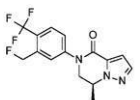
30

40

## 【 0 1 1 5】

中間体 10 ( I - 10 )

## 【化 2 2】



三フッ化ビス ( 2 - メトキシエチル ) アミノ - 硫黄 ( 1.83 mL、9.92 mmol) を、0 で窒素下で、I - 5 ( 646 mg、1.98 mmol) を DCM ( 12.5 mL)

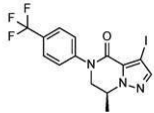
50

L) に入れた攪拌溶液に添加した。混合物を、rtになるまで置いておき、3日間攪拌した。次いで、0 の飽和NaHCO<sub>3</sub>で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ; EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 80 / 20)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、静置時に凝固する無色のオイルとしてI-10(345 mg、53%)をもたらした。

## 【0116】

中間体11(I-11)

## 【化23】



10

I-4(19.2 g、65.0 mmol)と硝酸アンモニウムセリウム(IV)(24.95 g、45.5 mmol)をアセトニトリル(350 mL)に入れた溶液に、ヨウ素(11.55 g、45.5 mmol)を添加した。混合物を70 で1時間攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をDIP Eを用いて沈殿させ、次いでショートカラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM)によって、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ; DCM / ヘプタン 50 / 50 ~ 100 / 0)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、固体としてI-11(24.8 g、90%)をもたらした。

20


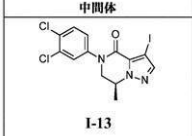
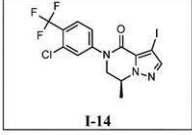
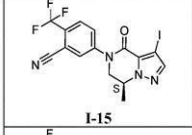
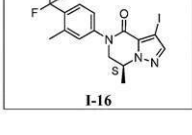
## 【0117】

中間体 I-12 ~ I-16

次の中間体を、I-16について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した(SMは、出発材料を意味する)。

## 【0118】

## 【表2】

中間体	SM	中間体	SM
 I-12	I-5	 I-13	I-6
 I-14	I-7	 I-15	I-8
		 I-16	I-9

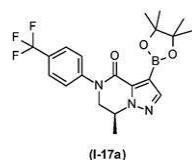
30

40

## 【0119】

中間体17a(I-17a)

## 【化24】



50

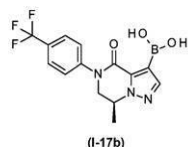
塩化イソプロピルマグネシウム・塩化リチウム錯体（1.3 M 溶液、32.9 mL、42.7 mmol）を、I-11（10 g、23.7 mmol）および2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（9.7 mL、47.5 mmol）を無水THF（100 mL）に入れた攪拌溶液に、窒素雰囲気中で-25で滴下した。混合物を、-25で30分間攪拌した。次いで、反応を、10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液で停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；MeOH/DCM 0/100~3/97）によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、DIPEで粉末化し、濾過し、乾燥させて、白色固体としてI-17a（6.4 g、64%）をもたらした。カラム精製による溶液と不純な分画とを合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc/ヘプタン 30/70~70/30）によって再精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物を、DIPE/ヘプタンで粉末化し、濾過し、乾燥させて、白色固体としてI-17a（1 g、10%）をもたらした。

10

【0120】

中間体17b（I-17b）

【化25】



20

塩化イソプロピルマグネシウム・塩化リチウム錯体（1.3 M 溶液、273 mL、354.9 mmol）を、I-11（100 g、237.4 mmol）および2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（20 mL、95 mmol）を無水THF（1 L）に入れた攪拌溶液に、窒素雰囲気中で-25で滴下した。混合物を-10で30分間攪拌した。次いで、反応を、NH<sub>4</sub>Cl飽和溶液で停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、I-17b（43 g、51%）をもたらした。

30

【0121】



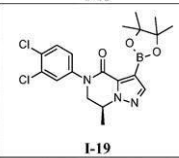
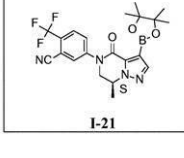
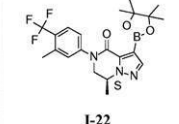
中間体I-18~I-22

次の中間体を、中間体I-17について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した（SMは、出発材料を意味する）。

【0122】



【表 3】

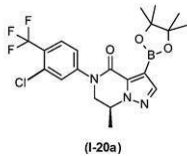
中間体	SM	中間体	SM
 I-18	I-12	 I-20b	I-14
 I-19	I-13	 I-21	I-15
 I-22	I-16		

10

## 【 0 1 2 3 】

中間体 2 0 a ( I - 2 0 a )

## 【 化 2 6 】



20

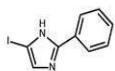
I - 1 1 ( 3 g 、 6 . 5 8 m m o l ) および 2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 2 . 6 9 m L 、 1 3 . 1 6 m m o l ) を T H F ( 6 4 . 5 m L ) に入れた溶液と、塩化イソプロピルマグネシウム・塩化リチウム錯体 ( 1 . 3 M 溶液、 7 . 5 9 m L 、 9 . 8 7 m m o l ) を T H F ( 3 0 m L ) に入れた溶液の 2 種の溶液を、 0 、 R t = 1 m i n で、 L T F ミキサーに送り込んだ ( 0 . 5 m L / m i n ) 。 排出口溶液を N H <sub>4</sub> C l 飽和溶液で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、 D I P E / ヘプタンで粉末化し、濾過し、乾燥させて、白色固体として I - 1 7 a ( 1 . 7 7 2 g 、 5 9 % ) をもたらした。濾液を真空中で蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; E t O A c / D C M 0 / 1 0 0 ~ 1 0 0 / 0 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮した。残渣を、 D I P E で粉末化し、濾過し、乾燥させて、白色固体として I - 1 7 a の他の分画 ( 0 . 4 0 6 g 、 1 3 % ) をもたらした。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を D I P E / ヘプタンで再び粉末化し、濾過し、乾燥させて、 I - 1 7 a の別の分画 ( 0 . 2 3 8 g 、 8 % ) をもたらした。

30

## 【 0 1 2 4 】

中間体 2 3 ( I - 2 3 )

## 【 化 2 7 】



40

4 , 5 - ジヨード - 2 - フェニル - 1 H - イミダゾール ( 0 . 5 9 g 、 1 . 4 9 m m o l ) を、亜硫酸ナトリウム ( 1 . 3 1 g 、 1 0 . 4 3 m m o l ) を水 ( 1 0 m L ) および E t O H ( 2 . 8 5 m L ) に入れた懸濁液に添加した。混合物を 1 8 時間、還流させて攪拌した。固体を濾過し、 H <sub>2</sub> O で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、ベージュ色の固

50

体として I - 23 (350 mg、87%) をもたらした。

【0125】

中間体 24 (I - 24)

【化28】



シクロプロパンカルボキシアリド (0.6 mL、8.03 mmol) の EtOH (4 mL) 溶液を、55 で 30 分間、アンモニア水溶液 (28% (水中)、4 mL) で処理した。ピルピナルデヒド (1.56 mL、10.12 mmol) を滴下し、混合物を 60 で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。混合物をブラインで処理し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、I - 24 (900 mg、92%) をもたらした。

【0126】

中間体 25 (I - 25)

【化29】

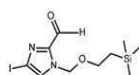


N - ヨードスクシンイミド (1.62 g、7.20 mmol) を、中間体 I - 24 (800 mg、6.54 mmol) をアセトニトリル (38 mL) に入れた攪拌溶液に、何度かに分けて添加し、混合物を、rt で 70 分間攪拌した。混合物を、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 飽和溶液で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 30 / 70) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、固体として I - 25 (1.345 g、83%) をもたらした。

【0127】

中間体 26 (I - 26)

【化30】

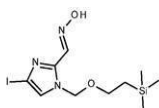


リチウムジイソプロピルアミド (2.38 mL、4.77 mmol) を、窒素下で -78 で、2 - [(4 - ヨードイミダゾール - 1 - イル)メトキシ]エチル - トリメチル - シラン (1.29 g、3.97 mmol) の乾燥 THF (29.5 mL) 溶液に滴下した。混合物を -78 で 10 分間攪拌し、次いで DMF (2.21 mL; 28.54 mmol) を添加した。混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次いで 2 時間、0 まで温めた。混合物に、水を慎重に添加し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / ヘプタン 0 / 100 ~ 10 / 90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、白色固体として I - 26 (856 mg、61%) をもたらした。

【0128】

中間体 27 (I - 27)

【化31】



10

20

30

40

50

炭酸ナトリウム (257 mg、2.43 mmol) を、I-26 (856 mg、2.43 mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (338 mg、4.86 mmol) の水 (4.86 mL) 溶液に添加した。混合物を 70 で 1 時間攪拌した。冷却後、沈殿が形成され、濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、白色固体として I-27 (884 mg、99%) をもたらした。

【0129】

中間体 28 (I-28)

【化32】



10

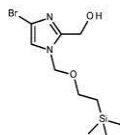
I-27 (884 mg、2.41 mmol) を、6 時間、無水酢酸 (8.86 mL) 中で 140 で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を EtOAc に溶解し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M (THF 中)、2.65 mL) 中で、65 で 4 時間攪拌した。この混合物を冷却し、EtOAc および K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> - KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 緩衝液 (水溶液) に注いだ。有機層を分離し、水層をもう一度 EtOAc で洗浄した。合わせた有機層を、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH/DCM 0/100 ~ 5/95) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、黄色がかった固体として I-28 (255 mg、48%) をもたらした。

20

【0130】

中間体 29 (I-29)

【化33】



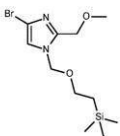
30

水素化ナトリウム (160 mg、4.24 mmol) を、4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル (988 mg、2.82 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、0 で何度かに分けて添加した。反応物を、rt で 16 時間攪拌した。次いで、水を添加し、混合物を DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、無色のオイルとして I-29 (840 mg、81% 純度、78%) をもたらし、これを、さらなる精製を行わずに次の反応ステップで使用した。

【0131】

中間体 30 (I-30)

【化34】



40

水素化ホウ素ナトリウム (102 mg、2.562 mmol) を、I-29 (820 mg、2.135 mmol) を THF (10 mL) に入れた攪拌溶液に、0 で何度かに分けて添加した。混合物を 0 で 10 分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (145 μL、

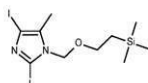
50

2.345 mmol) を添加し、混合物を r t で 16 時間攪拌した。次いで、さらなるヨードメタン (27  $\mu$ L、0.430 mmol) を添加し、混合物を r t で 4 時間攪拌した。次いで、水を添加し、混合物を、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 10 / 90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、無色のオイルとして I-30 (570 mg、83%) をもたらした。

【0132】

中間体 31 (I-31)

【化35】



水素化ナトリウム (60% (鉱油中)、155 mg、3.895 mmol) を、2,5-ジヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (867 mg、2.596 mmol) の THF (8.7 mL) 溶液に、0 で添加した。混合物を r t で 10 分間攪拌した。次いで、塩化 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (689  $\mu$ L、3.895 mmol) を 0 で添加し、混合物を 2 時間攪拌した。反応物を、NH<sub>4</sub>Cl で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / ヘプタン 0 / 100 ~ 15 / 85) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、固体として I-31 (823 mg、68%) をもたらした。

【0133】

中間体 I-81

次の中間体を、I-31 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【0134】

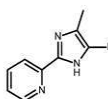
【表4】

中間体	出発材料
<p>I-81</p>	CAS: 1067894-54-5

【0135】

中間体 32 (I-32)

【化36】



N-ヨードスクシンイミド (2.48 g、11.056 mmol) を、2-(4-メチル-1h-イミダゾール-2-イル)-ピリジン (1.6 g、11.056 mmol) をアセトニトリル (58 mL) に入れた攪拌溶液に、何度かに分けて添加し、混合物を、r t で 70 分間攪拌した。混合物を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 30 / 70) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、固体として I-32 (1.55 g、54%) をもたらした。

【0136】

10

20

30

40

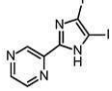
50

## 中間体 I - 8 2

次の中間体を、I - 3 2 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【 0 1 3 7 】

【 表 5 】

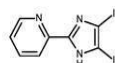
中間体	出発材料
 I-82	CAS: 119165-68-3

10

【 0 1 3 8 】

## 中間体 3 3 ( I - 3 3 )

【 化 3 7 】



ヨウ素 ( 6 . 9 9 g 、 2 7 . 5 5 5 m m o l ) の D C M ( 2 9 m L ) 溶液を、2 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピリジン ( 2 g 、 1 3 . 7 7 7 m m o l ) の N a O H ( 2 M ( 水中 ) 、 2 9 m L ) 懸濁液に滴下した。この二相性の混合物を、r t で 1 8 時間、勢いよく攪拌した。水性層を分離し、A c O H で中和し、次いで、溶液が無色のままであるまで N a <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 飽和溶液で洗浄した。この懸濁液を 1 0 分間攪拌し、沈殿を濾過し、真空中で乾燥させて、固体として I - 3 3 ( 4 . 4 5 g 、 8 1 % ) をもたらした。

20

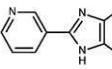
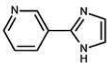
【 0 1 3 9 】

## 中間体 I - 3 4

次の中間体を、I - 3 3 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【 0 1 4 0 】

【 表 6 】

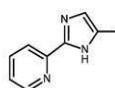
中間体	出発材料
 I-34	

30

【 0 1 4 1 】

## 中間体 3 5 ( I - 3 5 )

【 化 3 8 】



亜硫酸ナトリウム ( 4 . 8 9 g 、 3 8 . 7 9 m m o l ) を、I - 3 3 ( 4 . 4 g 、 1 1 . 0 8 m m o l ) を水 ( 1 7 7 m L ) および E t O H ( 9 0 m L ) に入れた懸濁液に添加した。混合物を 1 8 時間、還流させて攪拌した。溶媒を、真空中で部分的に蒸発させ、固体を濾過して取り除き、水で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、ベージュ色の固体として I - 3 5 ( 2 . 5 g 、 8 3 % ) をもたらした。

40

【 0 1 4 2 】

## 中間体 I - 8 3

次の中間体を、I - 3 5 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【 0 1 4 3 】

50

【表 7】

中間体	出発材料
 I-83	I-82

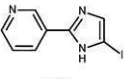
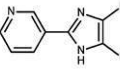
【0144】

中間体 I - 3 6

次の中間体を、I - 3 5 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【0145】

【表 8】

中間体	出発材料
 I-36	

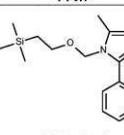
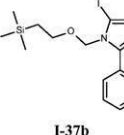
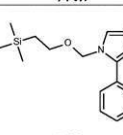
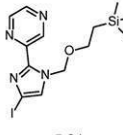
【0146】

中間体 I - 3 7 ~ I - 3 9 および I - 8 4

次の中間体を、I - 3 1 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した (SM は、出発材料を意味する)。

【0147】

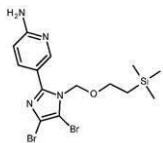
【表 9】

中間体	SM
 I-37a および I-37b	I-32
 I-38	I-36
 I-39	I-35
 I-84	I-83

【0148】

中間体 4 0 ( I - 4 0 )

【化 3 9】



Pd ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 9 9 m g 、 0 . 1 7 2 m m o l ) を、2 - アミノ - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン ( 7 5 9 m g 、 3 . 4 5 m m o l ) およびトリメチル - [ 2 - [ ( 2 , 4 , 5 - トリプロモイミダゾール - 1 - イル ) メトキシ ] エチル ] シラン ( 1 . 5 g 、 3 . 4 5 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L ) および N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 飽和溶液 ( 5 m L ) に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を、80 で 1 6 時間攪拌した。次いで、混合物を、水で希釈し、D

10

20

30

40

50

CMで抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、EtOAc/DCM 0/100~85/15) によって再び精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、静置時に凝固するオイルとして I-40 (1.1g、71%) をもたらした。

## 【0149】

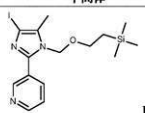

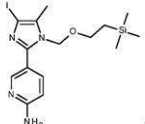
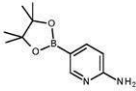
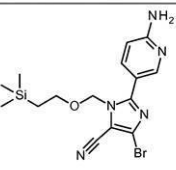
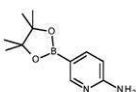
中間体 I-41 ~ I-42

次の中間体を、I-40 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

## 【0150】

10

## 【表10】

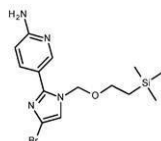
中間体	出発材料
 I-41	 I-31
 I-42	 I-31
 I-85	 I-31

20

## 【0151】

中間体 43 (I-43)

## 【化40】



30

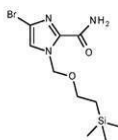
$n-BuLi$  (1.6M (ヘキサン中)、2.1mL、3.346mmol) を、I-40 (1g、2.231mmol) の THF (15mL) 溶液に、窒素下で  $-78^\circ C$  で添加し、混合物を、同じ温度で30分間攪拌した。次いで、 $-78^\circ C$  で水を添加し、混合物を  $rt$  になるまで置いておき、さらに1時間攪拌した。次いで、混合物を、 $NH_4Cl$  飽和溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、MeOH/DCM 0/100~10/90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、I-43 (500mg、60%) をもたらした。

40

## 【0152】

中間体 44 (I-44)

## 【化41】



4 - プロモ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - イミダゾ

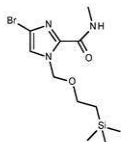
50

ール - 2 - カルボン酸エチル ( 1 . 5 g 、 4 . 2 9 m m o l ) を、 7 M アンモニアの MeOH ( 1 7 . 5 m L ) 溶液に溶解し、混合物を、封管内で、 7 0 ° で 1 6 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、 MeOH / DCM 0 / 1 0 0 ~ 1 0 / 9 0 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、 I - 4 4 ( 7 0 5 m g 、 5 1 % ) をもたらした。

【 0 1 5 3 】

中間体 4 5 ( I - 4 5 )

【 化 4 2 】



10

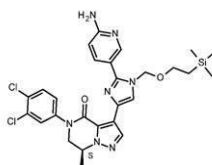
リチウムビス(トリメチルシリル)アミド ( 4 . 2 3 m L 、 4 . 2 3 m m o l ) を、 4 - ブロモ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル ( 5 9 1 m g 、 1 . 6 9 2 m m o l ) およびメチルアミン ( 3 3 % 溶液 ( EtOH 中 ) 、 3 1 8 μ L 、 2 . 5 3 8 m m o l ) を THF ( 5 . 7 m L ) に入れた攪拌溶液に、 0 ° で添加した。混合物を 0 ° で 1 時間攪拌した。混合物を、 0 ° の NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液で反応停止し、 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、 7 M アンモニア ( MeOH 中 ) / DCM 0 / 1 0 0 ~ 1 0 / 9 0 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、 I - 4 5 ( 3 8 0 m g 、 6 4 % ) をもたらした。

20

【 0 1 5 4 】

中間体 4 6 ( I - 4 6 )

【 化 4 3 】



30

Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 2 3 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l ) を、 I - 1 9 ( 1 8 9 m g 、 0 . 4 4 6 m m o l ) および I - 4 3 ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 0 6 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液 ( 1 m L ) に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を 9 0 ° で 1 6 時間攪拌した。次いで、混合物を、 H<sub>2</sub>O で希釈し、 DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ、 MeOH / DCM 0 / 1 0 0 ~ 1 0 / 9 0 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、オイルとして I - 4 6 ( 2 2 0 m g 、 9 3 % ) をもたらした。

40

【 0 1 5 5 】

中間体 I - 4 7 ~ I - 6 3

次の中間体を、中間体 I - 4 6 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

【 0 1 5 6 】



【表 1 1】

試薬	中間体
 <b>I-40</b>	 <b>I-47</b>
<b>I-17b</b>	
 <b>I-43</b>	 <b>I-48</b>
<b>I-17b</b>	

10

【 0 1 5 7】

【表 1 2】

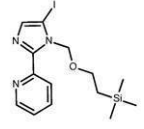
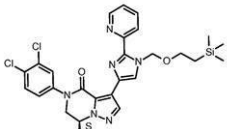
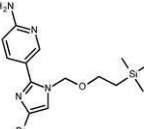
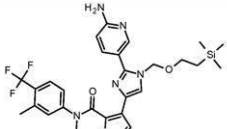
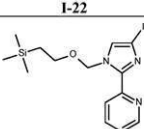
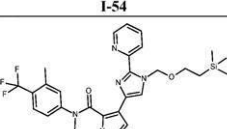
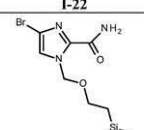
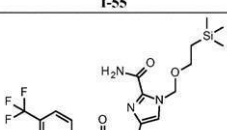
試薬	中間体
 <b>I-30</b>	 <b>I-49</b>
<b>I-17b</b>	
 <b>I-41</b>	 <b>I-50</b>
<b>I-17b</b>	
 <b>I-42</b>	 <b>I-51</b>
<b>I-17b</b>	
 <b>I-37a</b>	 <b>I-52</b>
<b>I-17b</b>	

20

30

【 0 1 5 8】

【表 1 3】

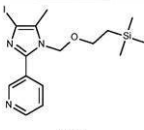
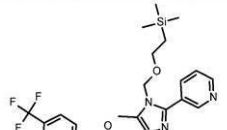
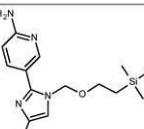
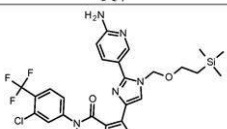
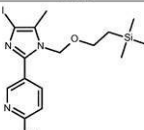
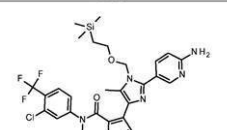
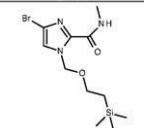
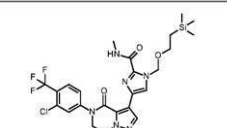
試薬	中間体
 I-39 I-19	 I-53
 I-43 I-22	 I-54
 I-39 I-22	 I-55
 I-44 I-20b	 I-56

10

20

【 0 1 5 9】

【表 1 4】

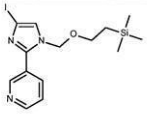
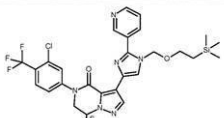
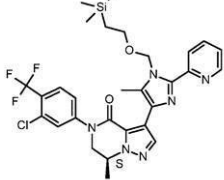
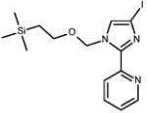
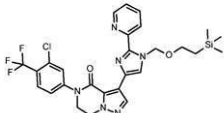
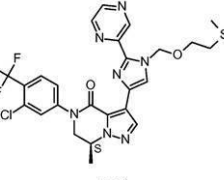
試薬	中間体
 I-41 I-20a	 I-57
 I-43 I-20a	 I-58
 I-42 I-20a	 I-59
 I-45 I-20b	 I-60

30

40

【 0 1 6 0】

【表 15】

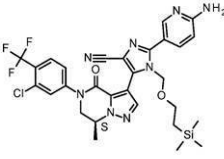
試薬	中間体
 <b>I-38</b> <b>I-20a</b>	 <b>I-61</b>
I-37aおよびI-37bの混合物  <b>I-20a</b>	 <b>I-62 (2種の位置異性体の混合物)</b>
 <b>I-39</b> <b>I-20a</b>	 <b>I-63</b>
<b>I-84</b>	 <b>I-86</b>
<b>I-20a</b>	

10

20

【 0 1 6 1 】

【表 16】

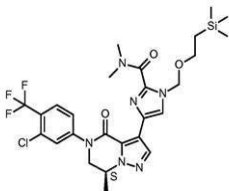
試薬	中間体
<b>I-85</b>	 <b>I-87</b>
<b>I-20a</b>	

30

【 0 1 6 2 】

中間体 64 ( I - 64 )

【化 44】



40

水素化ナトリウム (60% (鉱油中)、6 mg、0.291 mmol) を、I-60 (100 mg、0.171 mmol) の THF (0.3 mL) 溶液に、0 で添加した。混合物を 0 で 40 分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (18  $\mu$ L、0.291 mmol) を 0 で添加し、混合物を、0 で 10 分間、また rt で 2.5 時間攪拌した。反応物を、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH / DCM 0 / 100 ~ 10 / 90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、I-64 (50 mg、48%) をもたらした。

50

## 【0163】

中間体65 (I-65)

## 【化45】



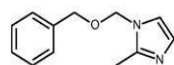
2,4-ジメチルイミダゾール(200mg、2.080mmol)をアセトニトリル(6mL)に入れた0の混合物に、N-ブロモスクシンイミド(444mg、2.496mmol)を何度かに分けて添加した。次いで、混合物をrtで1時間攪拌させておいた。次いで、水、希釈したNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液、および希釈したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液を添加し、DCMで抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、7Nアンモニア(MeOH中)/DCM 0/100~3/97)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、白色固体としてI-65(210mg、58%)をもたらした。

10

## 【0164】

中間体66 (I-66)

## 【化46】



20

2-メチルイミダゾール(821mg、10mmol)を、水素化ナトリウム(60%(鉱油中)、440mg、11mmol)をTHF(50mL)に入れた0の攪拌懸濁液に、何度かに分けて添加した。混合物を、rtで30分間攪拌した。次いで、ベンジルクロロメチルエーテル(1.39mL、10mmol)を添加し、混合物をrtで16時間攪拌した。混合物を水で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、アンモニアの7N溶液(MeOH中)/DCM 0/100~5/95)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、無色のオイルとしてI-66(1.68g、83%)をもたらした。

30

## 【0165】

次の中間体を、中間体I-66について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

## 【0166】

## 【表17】

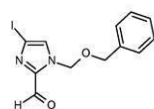
中間体	出発材料
 I-67	

40

## 【0167】

中間体68 (I-68)

## 【化47】



リチウムジイソプロピルアミド(993μL、1.986mmol)を、窒素下で-78で、I-67(520mg、1.655mmol)の乾燥THF(10mL)溶液に

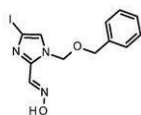
50

滴下した。混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で10分間攪拌し、次いでDMF ( $640\ \mu\text{L}$ 、 $8.277\ \text{mmol}$ )を添加した。混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌し、次いで18時間、 $rt$ になるまで置いておいた。水を慎重に添加し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ;  $\text{MeOH}/\text{DCM}$   $0/100\sim03/97$ ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、固体としてI-68 ( $267\ \text{mg}$ 、 $47\%$ ) をもたらした。

【0168】

中間体69 (I-69)

【化48】

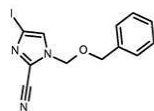


炭酸ナトリウム ( $165\ \text{mg}$ 、 $1.56\ \text{mmol}$ ) を、I-68 ( $267\ \text{mg}$ 、 $0.780\ \text{mmol}$ ) および塩酸ヒドロキシルアミン ( $108\ \text{mg}$ 、 $1.56\ \text{mmol}$ ) の水 ( $3.1\ \text{mL}$ ) 溶液に添加した。混合物を  $70^{\circ}\text{C}$  で90分間攪拌し、沈殿が形成された。 $rt$ まで冷却した後、懸濁液を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、白色固体としてI-69 ( $295\ \text{mg}$ 、定量的) をもたらした。

【0169】

中間体70 (I-70)

【化49】

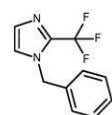


I-69 ( $278\ \text{mg}$ 、 $0.778\ \text{mmol}$ ) の無水酢酸 ( $3\ \text{mL}$ ) 溶液を、 $140^{\circ}\text{C}$  で20時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をEtOAcで希釈し、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ;  $\text{MeOH}/\text{DCM}$   $0/100\sim02/98$ ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、I-70 ( $280\ \text{mg}$ 、定量的) をもたらした。

【0170】

中間体71 (I-71)

【化50】



トリフルオロメタンスルホン酸ジフェニル (トリフルオロメチル) スルホニウム ( $626\ \text{mg}$ 、 $1.549\ \text{mmol}$ ) を、1-ベンジル-2-ヨードイミダゾール ( $220\ \text{mg}$ 、 $0.774\ \text{mmol}$ ) および銅 ( $147\ \text{mg}$ 、 $2.323\ \text{mmol}$ ) の、無水DMF ( $3\ \text{mL}$ ) 溶液に添加した。混合物を、 $65^{\circ}\text{C}$  で2.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、 $\text{NH}_3$  水溶液で反応停止させ、DCMで抽出した。有機層を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; 溶離液DCM  $100\%$ ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、オイルとしてI-71 ( $65\ \text{mg}$ 、 $37\%$ ) をもたらした。

【0171】

10

20

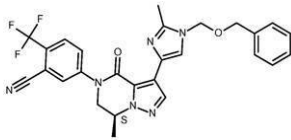
30

40

50

## 中間体 72 ( I - 72 )

## 【化 5 1】



酢酸パラジウム ( I I ) ( 5 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l ) およびブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン ( 1 2 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l ) を、封管内で、I - 6 6 ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 4 8 m m o l ) 、 I - 1 5 ( 1 0 9 m g 、 0 . 5 3 8 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 1 2 4 m g 、 0 . 8 9 6 m m o l ) を DMF ( 4 m L ) に入れた攪拌混合物 ( 窒素で 5 分間あらかじめフラッシュされている ) に添加した。混合物を 1 2 0 で 3 0 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカ ; MeOH / DCM 0 / 1 0 0 ~ 0 3 / 9 7 ) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、I - 7 2 ( 1 1 0 m g 、 4 7 % ) をもたらした。

## 【 0 1 7 2 】

次の中間体を、中間体 I - 7 2 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

## 【 0 1 7 3 】

## 【表 1 8】

試薬	中間体
I-71	 I-73
I-11	

## 【 0 1 7 4 】

次の中間体を、中間体 I - 4 6 について報告したのと同様の合成手順に従うことによって合成した。

## 【 0 1 7 5 】

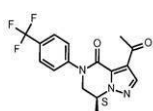
## 【表 1 9】

試薬	中間体
I-70	 I-74
I-20b	

## 【 0 1 7 6 】

## 中間体 75 ( I - 75 )

## 【化 5 2】



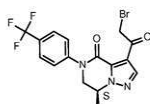
塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 0 . 2 5 g 、 0 . 3 5 6 m m o l ) を、封管内でかつ窒素下で、I - 1 1 ( 3 g 、 7 . 1 2 m m o l ) 、トリブチル - ( 1 - エトキシビニル ) スズ ( 2 . 8 8 g 、 8 . 5 4 8 m m o l ) および  $K_2CO_3$  (

1.969 g、14.245 mmol) を 1,4-ジオキサン (30 mL) と水 (6 mL) との脱気した混合物に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を 110 で 20 時間攪拌した。次いで、混合物を HCl 溶液 (2 M (H<sub>2</sub>O 中)、17.8 mL、35.6 mmol) で処理し、混合物を 80 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を 0 で NaOH 溶液 (2 M (H<sub>2</sub>O 中)) で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 30 / 70) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、淡黄色の固体として I-75 (1.84 g、76%) をもたらした。

【0177】

中間体 76 (I-76)

【化53】

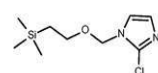


I-75 (1.84 g、5.455 mmol) を、ピリジニウムトリプロミド (1.22 g、3.818 mmol) を DCM (38 mL) に入れた攪拌溶液に 0 で添加した。混合物を 0 で 20 分間、次いで rt で 30 分間攪拌した。混合物を、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液で処理し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 10 / 90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、無色のオイルとして I-76 (850 mg、37%) をもたらした。

【0178】

中間体 77 (I-77)

【化54】

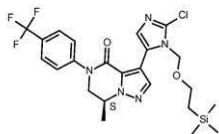


水素化ナトリウム (60% (鉱油中)、468 mg、11.7 mmol) を、2-クロロ-1H-イミダゾール (800 mg、7.8 mmol) の THF (24 mL) 溶液に、0 で添加した。混合物を rt で 10 分間攪拌した。次いで、塩化 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (2 mL、11.7 mmol) を 0 で添加し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を、NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc / ヘプタン 0 / 100 ~ 50 / 50) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、I-77 (1.52 g、89%) をもたらした。

【0179】

中間体 78 (I-78)

【化55】



I-77 (328 mg、1.41 mmol) を THF (1.8 mL) に入れた溶液と、塩化 2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルマグネシウム・塩化リチウム錯体 (0.9 M (THF 中)、1.77 mL、1.60 mmol) との 2 種の溶液を、それぞれ 0 .

10

20

30

40

50

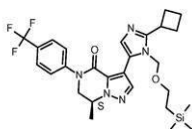
5 ml/min (RT = 1 min) および rt で、Sigma - Aldrich 反応器 (1 mL 体積) に送り込んだ。排出口溶液を、窒素雰囲気中で、密閉バイアルに収集した。この溶液に、二塩化亜鉛 (0.5 M (THF 中)、2 mL、1.03 mmol) を添加し、反応混合物を、rt で 15 分間攪拌した。次いで、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (54 mg、0.047 mmol) および I - 11 (400 mg、0.940 mmol) の THF (1 mL) 溶液を添加し、混合物を 50 で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / ヘプタン 0 / 100 ~ 40 / 60) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、白色固体として I - 78 (375 mg、75%) をもたらした。

10

【0180】

中間体 79 (I - 79)

【化56】



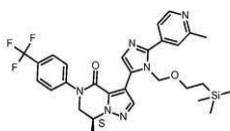
シクロブチル臭化亜鉛 (0.5 M (THF 中)、0.48 mL、0.242 mmol) を、I - 78 (85 mg、0.161 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7 mg、0.008 mmol)、および S - Phos (6 mg、0.016 mmol) を THF (0.44 mL) に入れた懸濁液に、窒素雰囲気中で添加した。混合物を、60 で 3 時間攪拌した。次いで、NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ、EtOAc / DCM 0 : 100 ~ 50 : 50) によって精製した。所望の分画を収集し、真空中で蒸発させて、黄色のオイルとして I - 79 (68 mg、77%) をもたらした。

20

【0181】

中間体 80 (I - 80)

【化57】



Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.014 mmol) を、I - 78 (150 mg、0.285 mmol) および 2 - メチルピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (75 mg、0.342 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (2 mL) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液 (1 mL) に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を、90 で 36 時間攪拌した。追加の Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg、0.014 mmol) を添加し、混合物を 100 で 6 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、珪藻土のパッドを通して濾過した。濾液を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ、EtOAc / DCM 0 / 100 ~ 100 / 0) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色のオイルとして I - 80 (60 mg、36%) をもたらした。

40

【0182】

最終化合物の調製

実施例 1 (E - 1、Co . No . 27)



## 【化 5 8】



Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (51 mg、0.044 mmol) を、I-20a (400 mg、0.877 mmol) および 4-プロモ-2-メチル-1H-イミダゾール (141 mg、0.877 mmol) を 1,4-ジオキサン (8 mL) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液 (4 mL) に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を窒素フラッシュし、次いで、マイクロ波照射下で 120 で 15 分間攪拌した。次いで、混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH/EtOAc 0/100 ~ 2/98) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物をヘプタンで粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させて、白色固体として最終化合物 Co. No. 27 (200 mg、56%) をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 2.29 (s, 2H) 2.31 (s, 1H) 3.99 - 4.13 (m, 1H) 4.27 - 4.40 (m, 1H) 4.68 - 4.81 (m, 1H) 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 0.25H) 7.61 - 7.68 (m, 1H) 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 0.75H) 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 0.75H) 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 0.25H) 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 0.75H) 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 0.25H) 7.98 (s, 0.75H) 8.04 (s, 0.25H) 11.73 (br. s., 0.75H) 11.88 (br. s., 0.25H) .

## 【0183】

E-1 について記載したのと同様の手順に従って、次の化合物も合成した：

## 【0184】

## 【表 20】


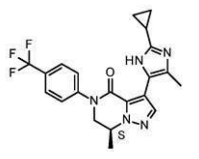

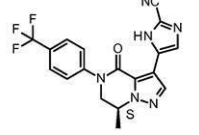



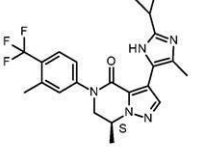
中間体	試薬	最終化合物
I-17a		 Co. No. 2
I-17a		 Co. No. 4
I-17b	 I-23	 Co. No. 5
I-17a		 Co. No. 6

## 【0185】

30

40

【表 2 1】


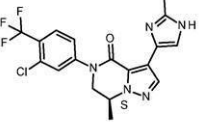

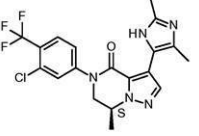

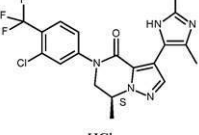

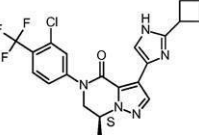
中間体	試薬	最終化合物
I-17b	 I-25 (国際公開 第2014/008197号 パンフレットに 記載されている 手順に従って作製)	 Co. No. 7
I-17a	 I-28	 Co. No. 10
I-17a		 Co. No. 12
I-22	 I-25	 Co. No. 21

10

20

【 0 1 8 6 】

【表 2 2】

中間体	試薬	最終化合物
I-20b	 I-20b	 Co. No. 26
I-20a	 I-25	 Co. No. 28
I-20a/I-20b	 I-65	 .HCl Co. No. 30
I-20a	 I-20a	 Co. No. 42

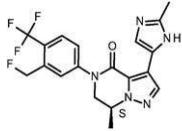
30

40

【 0 1 8 7 】

実施例 2 ( E - 2 、 C o . N o . 2 4 )

## 【化59】

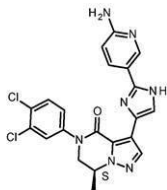


Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg、0.040 mmol) を、窒素下で、封管内で、I-18 (261 mg、0.576 mmol)、5-ブromo-2-メチル-1H-イミダゾール (463 mg、2.88 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (397 mg、2.88 mmol) を1,4-ジオキサン (7 mL) および水 (1.9 mL) に入れた酸素除去した攪拌混合物に添加した。混合物を、マイクロ波照射下で120 °Cで30分間攪拌した。次いで、混合物を水/ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、DCMで粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; EtOAc/DCM 0/100 ~ 100/0 および MeOH/EtOAc 0/100 ~ 4/96) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で濃縮して、シロップとして生成物をもたらし、これをDIPEで粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させて、白色固体としてCo.No.24 (116 mg、49%) をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 2.42 (s, 3H) 4.00 (dd, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H) 4.26 (dd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H) 4.69 - 4.80 (m, 1H) 5.68 (d, J = 46.7 Hz, 2H) 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H) 7.50 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 11.85 (br. s., 1H) .

## 【0188】

実施例3 (E-3、Co.No.19)

## 【化60】



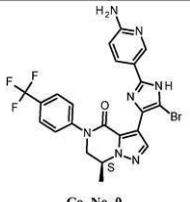

I-46 (220 mg、0.376 mmol) のHCl (6 M (iPrOH中)、6.3 mL) 溶液を、60 °Cで16時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で濃縮した。混合物を、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH/DCM 0/100 ~ 10/90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物を、Et<sub>2</sub>Oで粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させて、固体を与え、これをDCMで粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させて、固体としてCo.No.19 (125 mg、73%) (互変異性体90:10の混合物) をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 3.94 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 1H) 4.21 (dd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H) 4.57 (s, 2H) 4.68 - 4.81 (m, 1H) 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H) 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.93 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H) 12.70 (br. s., 0.9H) 12.79 (br. s., 0.1H) .

## 【 0 1 8 9 】

E - 3 について記載したのと同様の手順に従って、次の化合物も合成した（下の表では、I は、中間体を意味する）：

## 【 0 1 9 0 】

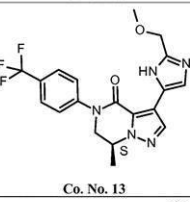
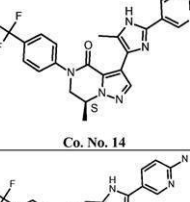
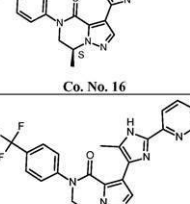
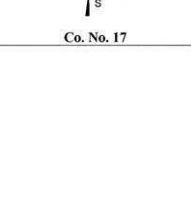
## 【 表 2 3 】

I	最終化合物
I-47	 Co. No. 9
I-48	 Co. No. 11

10

## 【 0 1 9 1 】

## 【 表 2 4 】

I	最終化合物
I-49	 Co. No. 13
I-50	 Co. No. 14
I-51	 Co. No. 16
I-52	 Co. No. 17

20

30

## 【 0 1 9 2 】

40

【表 2 5】

I	最終化合物
I-53	<p>Co. No. 18</p>
I-54	<p>Co. No. 20</p>
I-55	<p>Co. No. 22</p>
I-56	<p>Co. No. 31</p>

10

20

【 0 1 9 3 】

【表 2 6】

I	最終化合物
I-57	<p>Co. No. 32</p>
I-58	<p>Co. No. 33</p>
I-59	<p>Co. No. 34</p>
I-60	<p>Co. No. 35</p>

30

40

【 0 1 9 4 】

【表 27】

I	最終化合物
I-64	 Co. No. 36
I-61	 Co. No. 37
I-62	 Co. No. 38
I-63	 Co. No. 39

10

20

【 0 1 9 5 】

【表 28】

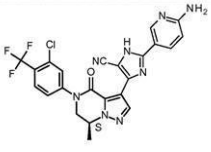
I	最終化合物
I-79	 Co. No. 40
I-80	 Co. No. 41
I-86	 Co. No. 43
I-86	 Co. No. 44

30

40

【 0 1 9 6 】

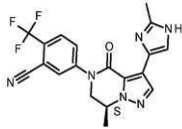
## 【表 29】

I	最終化合物
I-87	 Co. No. 45

## 【0197】

実施例 4 (E - 4、Co. No. 23)

## 【化 61】



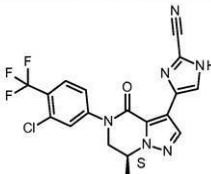
三臭化ホウ素 (1 M (DCM 中)、605  $\mu$ L、0.605 mmol) を、窒素下で、I - 72 (105 mg、0.202 mmol) のトルエン (2 mL) 懸濁液に添加した。混合物を、90 で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を、 $K_2CO_3$  10% 水溶液で反応停止させ、DCM で抽出した。有機層を、分離し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH / DCM 0 / 100 ~ 07 / 93) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物を、DIPE で粉末化し、濾過し、真空中で乾燥させて、固体として Co. No. 23 (42 mg、52%) をもたらした。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm 1.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) 2.45 (s, 3H) 4.03 (dd,  $J = 12.5, 7.6$  Hz, 1H) 4.27 (dd,  $J = 12.5, 4.2$  Hz, 1H) 4.72 - 4.82 (m, 1H) 7.33 (br. s., 1H) 7.77 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H) 7.87 - 7.94 (m, 2H) 7.95 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H) 11.72 (br. s., 1H).

## 【0198】

E - 4 について記載したのと同様の手順に従って、次の化合物も合成した：

## 【0199】

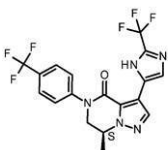
## 【表 30】

中間体	最終化合物
I-74	 Co. No. 29

## 【0200】

実施例 5 (E - 5、Co. No. 8)

## 【化 62】



I - 73 (62 mg、0.119 mmol) と酢酸 (0.05 mL) の EtOH (2 mL) 溶液を、H - cube 反応器 (1 mL / min、30 mm  $Pd(OH)_2$  20%

10

20

30

40

50

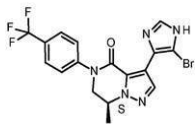
カートリッジ、フルH<sub>2</sub>モード、100、3サイクル)内で水素付加した。溶媒を、真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ; EtOAc/ヘプタン 0/100~60/40)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させた。生成物を、RP HPLC(固定相: C18 Sunfire 30×100mm 5μm、移動相: 勾配80% 10mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H (pH9)水溶液、20% CH<sub>3</sub>CNから、0% 10mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H (pH9)水溶液、100% CH<sub>3</sub>CNまで)によって精製して、固体としてCo.No.8(5mg、10%)をもたらした。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.75(d, J=6.4Hz, 3H) 4.02(dd, J=12.7, 7.5Hz, 1H) 4.29(dd, J=12.7, 4.0Hz, 1H) 4.75-4.83(m, 1H) 7.48(s, 1H) 7.54(d, J=8.4Hz, 2H) 7.78(d, J=8.7Hz, 2H) 7.98(s, 1H) 13.15(br.s., 1H).

10

## 【0201】

実施例6(E-6、Co.No.1)

## 【化63】



20

N-プロモスクシンイミド(386mg、2.167mmol)を、Co.No.12(712mg、1.9705mmol)をアセトニトリル(3.6mL)に入れた攪拌溶液に、0で添加した。混合物を、rtで1時間攪拌した。混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ; EtOAc/DCM 0/100~50/50)によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させ、白色固体としてCo.No.1(580mg、67%)をもたらした。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.75(d, J=6.4Hz, 3H) 4.01(dd, J=12.7, 7.5Hz, 1H) 4.29(dd, J=12.9, 4.2Hz, 1H) 4.76-4.84(m, 1H) 7.47(d, J=1.2Hz, 1H) 7.52(d, J=8.4Hz, 2H) 7.78(d, J=8.4Hz, 2H) 8.63(s, 1H) 12.98(br.s., 1H).

30

## 【0202】

E-6について記載したのと同様の手順に従って、次の化合物も合成した:

## 【0203】

## 【表31】

中間体	最終化合物
Co. No. 11 および N-クロロスクシンイミド	 Co. No. 3

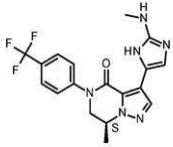
40

## 【0204】

実施例7(E-7、Co.No.15)



## 【化64】

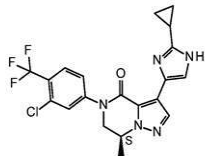


I - 76 (220 mg、0.528 mmol)、2 - メチルアミノピリミジン (58 mg、0.528 mmol)、および 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (0.6 mg、0.005 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に入れた混合物を、85 °C で16時間攪拌した。次いで、ヒドラジン水和物 (179 μL、3.7 mmol) を添加し、混合物を、  
 10  
 マイクロ波照射下で、100 °C で10分間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH / DCM 0 / 100 ~ 10 / 90) によって精製した。所望の分画を収集し、溶媒を真空中で蒸発させ、黄色固体として Co. No. 15 (135 mg、65%) をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 2.94 (s, 3H) 3.96 (dd, J = 12.6, 7.4 Hz, 1H) 4.23 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H) 4.26 (br. s., 1H) 4.66 - 4.75 (m, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.83 (s, 1H) 11.10 (br. s., 1H).

## 【0205】

実施例 8 (E - 8、Co. No. 25)

## 【化65】



Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23.2 mg、20.1 mmol) を、I - 20b (150 mg、0.40 mmol) および 2 - シクロプロピル - 5 - ヨード - 1H - イミダゾール (112.8 mg、0.48 mmol) を NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (2 mL) および 1,4 - ジオキサン (1 mL) に入れた攪拌懸濁液に添加した。混合物を、マイクロ波照射下で、120 °C で10分間攪拌した。混合物を、真空中で濃縮した。この未精製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; MeOH / DCM 0 / 100 ~ 6 / 94) によって精製した。所望の分画を収集し、真空中で蒸発させた。生成物を、RP HPLC (固定相: C18 X Bridge 30 x 100 mm 5 μm; 移動相: 勾配 60% 0.1% NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H / NH<sub>4</sub>OH (pH 9) 水溶液、40% CH<sub>3</sub>CN から、43% 0.1% NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H / NH<sub>4</sub>OH (pH 9) 水溶液、57% CH<sub>3</sub>CN まで) によって精製して、淡黄色のフワフワした (fluffy) 固体として Co. No. 25 (90 mg、51%) をもたらした。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 30  
 ppm 0.91 - 1.02 (m, 4H) 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 1.90 - 2.00 (m, 1H) 3.98 (dd, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H) 4.24 (dd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H) 4.68 - 4.79 (m, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.42 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 11.88 (br. s., 1H).

## 【0206】

10

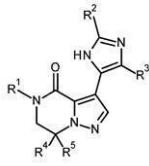
20

30

40

## 【表 3 2】

表1次の化合物を、実験部分(実施例番号)に例示した方法に従って調製した。  
 実験部分に例示および記載した化合物には、アスタリスクで印をつける。  
 iPrはイソプロピルを意味し、cBuはシクロブチルを意味する。



## 【 0 2 0 7 】

10

## 【表 3 3】

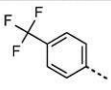
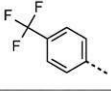
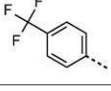

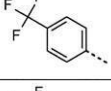
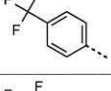

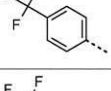
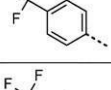
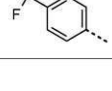

Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
1	E-6*		--H	--Br	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
2	E-1		--cPr	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
3	E-6			--Cl	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
4	E-1		--CH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
5	E-1			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
6	E-1		--iPr	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

20

## 【 0 2 0 8 】

30

【表 3 4】

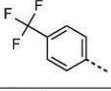
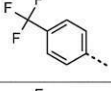

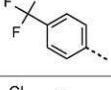

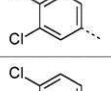

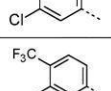

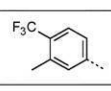

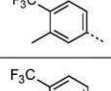
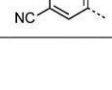


Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
7	E-1		--cPr	--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
8	E-5*		--CF <sub>3</sub>	-H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
9	E-3			-Br	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
10	E-1		--CN	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
11	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
12	E-1		--H	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
13	E-3		--CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
14	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

10

20

【0 2 0 9】

【表 3 5】

Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
15	E-7*		--NHCH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
16	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
17	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
18	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
19	E-3*			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
20	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
21	E-1		--cPr	--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
22	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
23	E-4*		--CH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

30

40

【0 2 1 0】

【表 3 6】

Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
24	E-2*		--CH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
25	E-1		--cPr	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
26	E-1		--iPr	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
27	E-1*		--CH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
28	E-1		--cPr	--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
29	E-4		--CN	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
30	E-1		--CH <sub>3</sub>	--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	. HCl
31	E-3		--CONH <sub>2</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
32	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
33	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

10

20

【 0 2 1 1 】

【表 3 7】

Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
34	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
35	E-3		--CONHCH <sub>3</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
36	E-3		--CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
37	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
38	E-3			--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
39	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
40	E-3		--cBu	--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
41	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
42	E-1			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
43	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

30

40

【 0 2 1 2 】

【表 3 8】

Co. No.	実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	>CR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	塩形態
44	E-3			--H	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	
45	E-3			--CN	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)	

## 【0213】

分析編

融点：

値はピーク値であり、この分析方法に通常伴われる、実験による不確定性を伴って得られる。

## 【0214】

DSC823e (A)

いくつかの化合物については、融点は、DSC823e (Mettler-Toledo) 装置を用いて決定した。融点は、10 / 分の温度勾配を用いて測定した。最大温度は、300 であった。値はピーク値である。

## 【0215】

Mettler Toledo Mettler FP 81HT / FP90 装置 (B)

いくつかの化合物については、融点は、Mettler FP 81HT / FP90 装置上で、オープンキャピラリーチューブで決定した。融点は、1、3、5、または10 / 分の温度勾配を用いて測定した。最大温度は、300 であった。融点は、デジタル表示装置から読み取った。

## 【0216】

LCMS

一般手順

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定は、それぞれの方法で指定した通りの、LCポンプ、ダイオード-アレイ (DAD) またはUV検出器、およびカラムを使用して実施した。必要な場合には、追加の検出器が含まれた (下の方法の表を参照のこと)。

## 【0217】

カラムからの流れは、大気圧イオン源が配置される質量分析計 (MS) に運ばれる。化合物の名目上のモノアイソトピック分子量 (MW) および / または厳密な質量モノアイソトピック分子量の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ (例えば、走査範囲、ドウェル時間 (dwell time) ...) を設定することは、当業者の知識の範囲内である。データ収集は、適切なソフトウェアを用いて実施した。

## 【0218】

化合物は、その実験による保持時間 (R<sub>t</sub>) およびイオンによって記載される。データの表において違うように明記されなければ、報告される分子イオンは、[M + H]<sup>+</sup> (プロトン化された分子) および / または [M - H]<sup>-</sup> (脱プロトン化された分子) に相当する。化合物が、直接的にイオン化可能ではない場合には、付加物の種類が明記される (すなわち、[M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>、[M + HCOO]<sup>-</sup>、[M + CH<sub>3</sub>COO]<sup>-</sup> など...)。複数の同位体パターンを有する分子 (Br、Cl...) については、報告される値は、最も小さい同位体質量について得られるものである。すべての結果は、使用される方法に通常伴われる、実験による不確定性を伴って得られた。

## 【0219】

以下、「SQD」シングル四重極検出器、「MSD」質量選択検出器、「QTOF」四重極-飛行時間型、「rt」室温、「BEH」架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッド、「CSH」表面チャージハイブリッド、「UPLC」超高性能液体クロマトグラフィー、「DAD」ダイオード-アレイ検出器。

## 【0220】

10

20

30

40

50

## 【表 3 9】

表2. LC-MS法(流量単位:mL/min; カラム温度(T)単位:℃; ランタイム単位:分)。

方法	装置	カラム	移動相	勾配	流量 ----- カラム 温度	ラン タイム
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18(1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	4.6minで、 95% Aから 5% Aへ、 0.4min 保持	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18(1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	4.6minで、 95% Aから 5% Aへ、 0.4min 保持	1 ----- 50	5
3	Agilent: HP1100- DAD, MSD G1956B	Waters: Xbridge™ C18 (5.0µm,4.6 x100mm)	A: HCO <sub>3</sub> NH <sub>4</sub> 10mM + NH <sub>4</sub> OH (pH=9.0) B: CH <sub>3</sub> CN	6.0minで90% Aから0% Aへ 、0.5min保持 、0.5minで 90% Aに戻し 、2.0min保持	1.2 ----- RT	9
4	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18(1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6.5mM + 5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	4.6minで95% Aから5% Aへ 、0.4min保持	1 ----- 50	5

(\*)低感度が原因の、異なるMS調整パラメータ

## 【 0 2 2 1】

## 【表 4 0】

表3. 分析データ-融点(M.p.)およびLCMS:[M+H]<sup>+</sup>は、化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し、[M-H]<sup>-</sup>は、化合物の遊離塩基の脱プロトン化された質量、または指定された付加物の種類([M+CH<sub>3</sub>COO])を意味する。R<sub>t</sub>は、保持時間(min)を意味する。いくつかの化合物については、厳密な質量が決定される。

Co. No.	M.p.(℃)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	LCMS 法
1	228.68(A)	440	2.26	1
2	n.d.	402	2.31	1
3	n.d.	488.1208(-0.5mDa)	2.29	2
4	167.9(B)	376	1.82	1
5	119.88(A)	438.1540(-0.1mDa)	2.63	2
6	156.03(A)	404	2.23	1
7	n.d.	416.1696(-0.2mDa)	2.3	2
8	n.d.	430	2.42	1
9	n.d.	532.0705(-0.3mDa)	2.35	2
10	219.19(A)	386	2.08	1
11	276.61(A)	454.1606(+0.3mDa)	1.94	2
12	176.92(A)	362	1.78	1
13	n.d.	406	1.91	1
14	244.74(A)	453.1653(+0.3mDa)	2.24	2
15	205.00(A)	391	5.02	3
16	215.62(A)	468.1758(-0.1mDa)	2.04	2
17	198.73(A)	453.1653(+0.3mDa)	2.53	2
18	278.31(A)	439.084(-0.1mDa)	2.55	2
19	n.d.	454.0957(+0.7mDa)	2.01	2

## 【 0 2 2 2】

10

20

30

40

【表 4 1】

Co. No.	M.p.(°C)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	LCMS 法
20	246.15および 275.27(A)	468.1764(+0.5mDa)	2.11	2
21	146.20(A)	430.1856(+0.2mDa)	2.5	2
22	140.50(A)	453.1651(+0.1mDa)	2.63	2
23	226.81(A)	401	1.74	1
24	174.28(A)	408.1447(0.0 mDa)	1.97	2
25	n.d.	436	2.53	1
26	160.38(A)	438	2.48	1
27	188.27(A)	410.0993(-0.2 mDa)	2.16	2
28	158.23(A)	450.1309(+0.1mDa)	2.55	2
29	212.06(A)	421	2.32	1
30	270.45(A)	424.1151(-0.1mDa)	2.24	2
31	269.95(A)	439	1.98	4
32	269.39(A)	487.1274(+1.3mDa)	2.44	2
33	267.48および 286.55(A)	488.1216(+0.3mDa)	2.12	2
34	280.85(A)	502	2.3	1
35	174.70(A)	453.1063(+1.0 mDa)	2.15	2
36	n.d.	467.1213(+0.3mDa)	2.31	2
37	131.60および 188.06(A)	473.111(+0.6mDa)	2.33	2
38	232.11(A)	487.1267(+0.6mDa)	2.74	2
39	n.d.	473.1128(+2.4mDa)	2.67	2
40	n.d.	416.1698(0.0 mDa)	2.36	2
41	n.d.	453.1661(+1.1mDa)	2.21	2
42	173.18(A)	450.1308(0.0mDa)	2.63	2
43	227.75(A)	474.1057(0.0mDa)	2.45	2
44	n.d.	440.1446(0.0mDa)	2.26	2
45	n.d.	513.1174(+0.8mDa)	2.40	2

n.d.は、決定されなかったことを意味する。

10

20

## 【 0 2 2 3 】

## 旋光度

旋光度は、ナトリウムランプを備えたPerkin-Elmer 341旋光計で測定し、次の通りに報告した：[ ]<sub>D</sub><sup>T</sup>(c, g/100ml, 溶媒, T)。

[ ]<sub>D</sub><sup>T</sup> = (100) / (l × c) : 式中、lは経路長(dm)であり、cは、ある温度T( )およびある波長(nm)における試料の濃度(g/100ml)である。使用する光の波長が589nm(ナトリウムD線)である場合、代わりに記号Dを使用することがある。旋光度の符号(+または-)は常に記載するものとする。この等式を使用する場合、回転の後に、括弧内に濃度と溶媒を常に記載する。旋光度は度を使用して報告し、濃度の単位は記載しない(それはg/100mlであるものとする)。

30

## 【 0 2 2 4 】

## 【表 4 2】

表4.旋光度データ。

Co. No.	α <sub>D</sub> (°)	波長(nm)	濃度 w/v %	溶媒	温度 (°C)
1	+28.0	589	0.53	DMF	25
2	+25.7	589	0.59	DMF	20
4	+26.7	589	0.52	DMF	20
5	+19.5	589	0.73	DMF	20
6	+20.6	589	0.56	DMF	20
7	+18.9	589	0.51	DMF	20
10	+24.7	589	0.5	DMF	20
11	+20.7	589	0.54	DMF	20
12	+24.3	589	0.55	DMF	20
13	+21.8	589	0.57	DMF	20
14	+10.8	589	0.51	DMF	20
15	+21.9	589	0.5	DMF	20
16	-0.1	589	0.5	DMF	20
17	+0.4	589	0.5	DMF	20
18	+19.6	589	0.76	DMF	20
20	+16.1	589	0.51	DMF	20
21	+18.4	589	0.51	DMF	20
22	+9.6	589	0.5	DMF	20
23	+24.6	589	0.5	DMF	20
24	+24.3	589	0.53	DMF	20

40

50

## 【 0 2 2 5 】

【表 4 3】

Co. No.	αD(°)	波長(nm)	濃度 w/v %	溶媒	温度 (°C)
25	+25.7	589	0.59	DMF	20
26	+26.1	589	0.57	DMF	20
27	+28.7	589	0.51	DMF	20
29	+29.9	589	0.46	DMF	20
30	+25.4	589	0.52	DMF	20
31	+27.3	589	0.55	DMF	20
32	+8.3	589	0.49	DMF	20
33	+26.6	589	0.48	DMF	20
34	+5.0	589	0.51	DMF	20
37	+19.6	589	0.76	DMF	20
38	+3.4	589	0.51	DMF	20
39	+14.7	589	0.5	DMF	20
40	+19.2	589	0.51	DMF	20
42	+25.0	589	0.53	DMF	20
43	+9.1	589	0.92	DMF	20
44	+1.0	589	0.30	DMF	20
45	n.d.*				

n.d.\*:溶解不良が原因の利用できないデータ

10

## 【 0 2 2 6 】

## 薬理学的実施例

## A) インビトロ薬理学

本発明で提供される化合物は、mGluR2の負のアロステリック調節因子である。これらの化合物は、グルタミン酸結合部位以外のアロステリック部位に結合することにより、グルタミン酸応答を阻害するものと考えられる。式(I)の化合物が存在すると、グルタミン酸の濃度に対するmGluR2の応答は低下する。式(I)の化合物は、受容体の機能を低下させることができるため、実質的にmGluR2でそれらの作用を及ぼすものと予測される。このような化合物、より詳細には式(I)の化合物の同定に好適な、後述の $[^3\ ^5\ S]$  GTP S結合アッセイ法を用いて、mGluR2で試験された負のアロステリック調節因子の作用を表7に示す。

20

## 【 0 2 2 7 】

## A) インビトロにおける薬理

1)  $[^3\ ^5\ S]$  GTP S結合アッセイ

$[^3\ ^5\ S]$  GTP S結合アッセイは、非加水分解型のGTPである、 $[^3\ ^5\ S]$  GTP S (ガンマ放出 $^3\ ^5\ S$ で標識されたグアノシン5'-三リン酸)の取り込みを測定する、Gタンパク質共役受容体(GPCR)機能を調べるために使用される機能性膜によるアッセイである。G-タンパク質サブユニットは、グアノシン三リン酸(GTP)によるグアノシン5'-二リン酸(GDP)の交換を触媒し、アゴニストである $[^3\ ^5\ S]$  GTP SによりGPCRが活性化されると、組み込まれるため、切断されて交換サイクルを継続することができない(Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。放射性 $[^3\ ^5\ S]$  GTP Sの取り込み量は、Gタンパク質の活性の直接的尺度であり、したがって、アンタゴニストの活性を求めることができる。mGlu2受容体はGタンパク質と選択的に結合(この方法では、選択的結合)することがわかっており、したがって、組換え細胞株および組織の両方のmGlu2受容体の受容体活性を調べるために広く使用されている。ここでは我々は、本発明の化合物の負のアロステリック調節(NAM)特性を検出するため、ヒトmGlu2受容体を導入した細胞の膜を使用した $[^3\ ^5\ S]$  GTP S結合アッセイの使用について記載するが、それは、Schaffhauser et al. (Molecular Pharmacology, 2003, 4: 798-810)からの引用である。

30

40

## 【 0 2 2 8 】

## 膜の製造

50



CHO細胞をプレコンフルエンスまで培養し、5 mM 酪酸塩で24時間刺激した。その後、PBS中でスクレープすることにより細胞を回収し、細胞懸濁液を遠心分離した(ベントップ遠心分離機において、4000RPMで10分)。上清を廃棄し、Ultra Turraxホモジナイザを用いて混合することによりペレットを50 mM Tris-HCl、pH 7.4に静かに再懸濁させた。懸濁液を12,400RPM(Sorvall F14S-6x250Y)で10分間遠心分離し、上清を廃棄した。再度、ultra-turraxホモジナイザを用いてペレットを5 mM Tris-HCl、pH 7.4でホモジナイズし、遠心分離した(13,000RPM、20分、4)。最終ペレットを50 mM Tris-HCl、pH 7.4に再懸濁させ、使用する前に、-80で適量ずつ保存した。標準物質としてウシ血清アルブミンを用いてブラッドフォード法(Bio-Rad、USA)でタンパク質濃度を求めた。

10

## 【0229】

[<sup>35</sup>S]GTP S結合アッセイ

被検化合物のmGluR2の負のアロステリック調節活性の測定を次のように行った。10 mM HEPES酸、10 mM HEPES塩、pH 7.4、100 mM NaCl、3 mM MgCl<sub>2</sub>および10 μM GDPを含有するアッセイバッファで被検化合物およびグルタミン酸を希釈した。ヒトmGlu2受容体含有膜を氷上で解凍し、18 μg/mlのサポニンを補ったアッセイバッファで希釈した。膜を、所定(約EC<sub>80</sub>)濃度のグルタミン酸(60 μM)と共に化合物と30で30分、予めインキュベートした。

[<sup>35</sup>S]GTPS(f.c.0.1 nM)を添加後、アッセイ混合物を僅かな時間振盪させ、[<sup>35</sup>S]GTP Sの導入を活性化させるため、さらにインキュベートした(30分、30)。最終アッセイ混合物は、10 mM HEPES酸、10 mM HEPES塩、pH 7.4、100 mM NaCl、3 mM MgCl<sub>2</sub>、10 μM GDPおよび10 μg/mlサポニン中に膜タンパク質7 μgを含有した。全反応体積は200 μlであった。96ウェルのfiltermateユニバーサルハーベスタを用いてUnifilter-96 GF/Bプレート(Perkin Elmer、Massachusetts、USA)で急速濾過することにより反応を終了させた。フィルタを氷冷10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4で6回洗滌した。次いで、フィルタを風乾し、液体シンチレーションカクテル(Microscint-O)30 μlを各ウェルに添加した。膜結合放射能はTopcountで計数した。

20

30

## 【0230】

## データ解析

本発明の代表的な化合物の濃度反応曲線を、Lexisソフトウェアインターフェース(J&Jで開発)を用いて作成した。データは、グルタミン酸のEC<sub>80</sub>相当濃度を添加すると発生する応答として定義される対照のグルタミン酸応答の%として算出した。非線形回帰分析を用いて、これらのパーセンテージ対被検化合物の対数濃度をプロットするシグモイド濃度反応曲線を解析した。半数阻害を生じさせる濃度を、IC<sub>50</sub>として算出した。

## 【0231】

IC<sub>50</sub>をMで表すとpIC<sub>50</sub>値は-log IC<sub>50</sub>として算出された。E<sub>max</sub>は相対最大効果(すなわち、対照のグルタミン酸応答に対する最大%阻害)と定義される。

40

## 【0232】

## 【表 4 4】

表 5. 本発明の化合物の薬理データ。

Co. No.	GTP <sub>7</sub> S - hmGluR2 anGT pIC <sub>50</sub>	GTP <sub>7</sub> S - hmGluR2 anGT Emax			
	1	7.94			
2	7.7	103.485	9	7.46	108.155
3	7.6	107.81	10	7.44	106.915
4	7.59	103.88	11	7.26	108.945
5	7.56	104.81	12	7.15	100.61
6	7.51	103.905	13	7.08	103.715
7	7.5	105.645	14	6.96	102.565
			15	6.77	102.105
			16	6.73	108.14
			17	6.84	106.335
			18	8.04	110.345
			19	7.3	107.82

10

## 【 0 2 3 3】

## 【表 4 5】

20	7.27	107.245	33	7.79	106.065
21	8.24	107.93	34	7.51	108.665
22	7.79	109.72	35	7.42	110.71
23	7.19	103.86	36	6.96	106.185
24	7.8	106.205	37	7.89	109.01
25	8.7	105.86	38	7.67	105.425
26	8.57	111.21	39	8.08	103.79
27	8.46	106.485	40	8.16	107.01
28	8.43	111.495	41	6.78	105.555
29	8.41	111.36	42	8.73	109.175
30	8.2	108.795	43	8.31	105.635
31	7.99	107.24	44	7.41	103.425
32	7.81	108.8	45	7.46	105.79

20

## 【 0 2 3 4】

## B) インピボにおける薬理

1) アポモルヒネ惹起投与したラットにおける L Y - 4 0 4 0 3 9 誘導眼瞼開放低下の逆転。

雄性 W i g a W i s t a r ラット ( C r l : W I ; C h a r l e s R i v e r G e r m a n y ; 2 2 0 ± 4 0 g ) を標準的な実験室条件下 ( 2 1 ± 2 ° C 、 相対湿度 5 0 ~ 6 5 % 、 1 2 時間 に 設定 された 明暗 サイクル 、 6 . 0 0 時 に 点 灯 ) で 飼 育 し 、 実 験 開 始 前 に 一 晩 絶 食 さ せ た ( 水 道 水 は 自 由 に 摂 取 で き る よ う に し た ) 。 試 験 期 間 中 、 ラ ッ ト は 個 々 の ケ ー ジ で 飼 育 し た 。 ア ポ モ ル ヒ ネ 注 射 の 1 時 間 前 に L Y - 4 0 4 0 3 9 ( 2 . 5 m g / k g 、 s . c . ) で 前 処 置 し た 、 ま た は 前 処 置 し な か っ た 動 物 に 、 ア ポ モ ル ヒ ネ ( 1 . 0 m g / k g 、 i . v . ) を 注 射 し た 後 、 最 初 の 1 時 間 に わ た り 、 5 分 毎 に 眼 瞼 開 放 を 評 価 し た 。 動 物 は ま た 、 ア ポ モ ル ヒ ネ 惹 起 投 与 前 に 所 定 の 間 隔 で 、 被 検 化 合 物 ま た は 溶 媒 で 前 処 置 し た 。 ス コ ア シ ス テ ム は 、 ( 5 ) 眼 球 突 出 、 ( 4 ) 完 全 に 開 っ て い る 、 ( 3 ) 4 分 の 3 開 っ て い る 、 ( 2 ) 半 分 開 っ て い る 、 ( 1 ) 4 分 の 1 開 っ て い る 、 ( 0 ) 閉 っ て い る 、 で あ っ た 。 眼 瞼 開 放 の ス コ ア を 6 0 分 の 観 察 期 間 に わ た っ て 累 積 し た 。 累 積 眼 瞼 開 放 ス コ ア > 2 6 を 、 L Y 4 0 4 0 3 9 誘 導 眼 瞼 開 放 低 下 の 薬 物 誘 導 逆 転 に 選 択 し た ( L Y 4 0 4 0 3 9 で 前 処 置 し た 対 照 動 物 の 3 . 2 % ( n = 1 5 4 ) に 起 こ っ た の に 対 し 、 L Y 4 0 4 0 3 9 で 前 処 置 し な か っ た 対 照 ラ ッ ト で は 9 9 . 5 % ( n = 6 3 3 5 ) に 起 こ っ た ) 。

30

## 【 0 2 3 5】

表 6 は 、 ア ポ モ ル ヒ ネ だ け を 投 与 し た 対 照 動 物 と 、 ア ポ モ ル ヒ ネ お よ び L Y - 4 0 4 0 3 9 を 投 与 し た 動 物 に お け る 眼 瞼 開 放 ス コ ア を 示 す 。 ア ポ モ ル ヒ ネ だ け を 投 与 し た 動 物 で は メ ジ ア ン 眼 瞼 開 放 は 4 3 で あ る が 、 ア ポ モ ル ヒ ネ お よ び L Y - 4 0 4 0 3 9 を 投 与 し た 動 物 で は メ ジ ア ン 眼 瞼 開 放 は 1 7 で あ る 。 ア ポ モ ル ヒ ネ だ け で 処 置 し た 動 物 で は 、 眼 瞼 開 放 ス コ ア は 、 ほ ぼ 常 に ( ラ ッ ト の 9 5 . 5 % ) 3 4 超 で あ る が 、 併 用 ( ア ポ モ ル ヒ ネ + L Y - 4 0 4 0 3 9 ) 処 置 し た 動 物 で は 、 2 6 超 の 眼 瞼 開 放 を 示 し た の は 動 物 の 3 . 2 % だ け で あ っ た 。

40

## 【 0 2 3 6】

## 【表 4 6】

表 6. 対照動物における眼瞼開放スコア。

測定	アボモルヒネ単独 (n = 6335)	アボモルヒネ + LY-404039 (n = 154)
眼瞼開放スコア		
メジアンスコア:	43	17
発生スコア > 26 (%):	99.5	3.2
発生スコア > 34 (%):	95.9	0.0

## 【0237】

2) スコポラミン誘導自発運動亢進に対する mGluR2 PAM JNJ 42153605 誘導阻害作用の逆転

10

## 装置

マイクロプロセッサによる運動活性領域 (高さ 39 cm、直径 31 cm の閉鎖した灰色の PVC シリンダ) で運動活性を測定した。各領域を赤外線 LED (8 x 8 LED) ライトボックス (白色の PVC 製の方形箱、40 x 40 cm<sup>2</sup>、高さ 12.5 cm。動物を追跡するため、赤外感光性チューブカメラおよび白色光源を観察チャンバー上の天井に取り付けた。Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 7.0.418; Noldus, Wageningen, The Netherlands) を用いて総移動距離 (cm) を記録し、分析した。活動ケージ内の光の強度 (床面の高さの中心で測定) は 4 ~ 8 LUX の範囲であった。

## 【0238】

20

## 一般的手順

ラットを、活動記録の開始 60 分前に被検化合物または溶媒で前処置し、個々のケージに入れた。活動測定の開始直前のスコポラミン (0.16 mg/kg, i.v.) と組み合わせ、記録する活動の開始 30 分前に、JNJ 42153605 (3 - (シクロプロピルメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン; WO 2010/130424; Cid et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8770 - 8789) (20 mg/kg, i.v.) をラットに惹起投与した。スコポラミンの注射直後に、ラットを活動モニタに入れ、最初の 30 分の総移動距離を測定した。

## 【0239】

30

溶媒で前処置した対照ラット。

溶媒で前処置した対照ラットの時系列で得られた頻度分布を下記の表 7 に記載する。JNJ - 42153605 とスコポラミンが併用投与された動物 (n = 433) は、ほぼ常に、移動距離が 1500 cm 未満 (< 1500 cm) であった (移動距離が 1500 cm 超 (> 1500 cm) の対照ラットは 2.5% だけであった)。他方、スコポラミンだけを惹起投与した動物 (n = 215) は常に、総移動距離が 1500 cm 超 (> 1500 cm) であり、ほぼ常に (ラットの 95.8% で) 移動距離が 4400 cm 超 (> 4400 cm) であった。何も惹起投与されなかったラットは、ほぼ常に、移動距離が 1500 cm 超 (> 1500 cm) (ラットの 93.3%)、4400 cm 未満 (< 4400 cm) (ラットの 98.9%) であった。スコポラミン誘導自発運動亢進に対する JNJ 42153605 の阻害作用の逆転について、以下の全か無の基準を採用した。(1) 逆転: 総距離 > 1500 cm。

40

## 【0240】

## 【表 4 7】

表 7. 溶媒で前処置した対照ラットの時系列で得られた頻度分布。N<sub>tested</sub> は試験した動物の数を意味する。

	メジアン(cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N <sub>tested</sub>
併用	480	2.5	0.0	433
惹起投与なし	2618	93.3	1.1	638
スコポラミン	7246	100	95.8	215

## 【0241】

50

3) 散瞳誘発

W i g a ラットの瞳孔径を微測顕微鏡で測定した(1単位 = 1 / 24 mm)。薬物誘導効果の基準：散瞳で瞳孔径 > 25 単位(対照：1.9%)、被験化合物投与1時間後(試験1)、または被験化合物投与1、2もしくは3時間後(試験2、3時間の全期間にわたって最大瞳孔径を測定する)。

【0242】

下記の表8は上記の試験1)~3)で得られたデータを示す。

【0243】

【表48】

表8.試験1)~3)のデータの総括。表中では:SCOP JNJ-42153605は、スコプラミン誘導性の自覚運動亢進に対するJNJ 42153605の効果の逆転を意味し、APO LY-404039は、アボメルヒネ負荷ラットにおける眼瞼開放のLY-404039誘導性の低下の逆転を意味し、MYDは、散瞳の誘発を意味し、ED50は、半有効量を意味し、POは、経口経路を意味する。

10

Co. No.	経路	ED50(mg/kg)			
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				試験1	試験2
4	PO	>2.5			
27	PO	>2.5(*)	0.2	>10	>40
25	PO	0.726	0.79		
26	PO	1.99			
29	PO	>2.5			
31	PO	>0.63			
30	PO	1.99			
28	PO	>0.63			
32	PO	>0.63			
11	PO	>0.63			
7	PO	>0.63			
16	PO	>0.63			
34	PO	>0.63			
33	PO	>0.63			
22	PO	>0.63			
21	PO	>0.63			
18	PO	>0.63			

20

(\*)ED50=1.25mg/kg(総距離 >1300cm の薬物誘導性の逆転(溶媒で前治療したラットの4.8%にのみ発生する)に対して、より高感度な基準を適用する場合)

【0244】

理論上の組成物実施例

これらの実施例全体を通して使用される「有効成分」は、式(I)の最終化合物、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、およびその立体化学的異性体およびその互変異性体に関する。

30

【0245】

本発明の製剤の処方代表例は以下の通りである。

1. 錠剤

有効成分 5 ~ 50 mg

ジ-リン酸カルシウム 20 mg

ラクトース 30 mg

タルク 10 mg

ステアリン酸マグネシウム 5 mg

ジャガイモデンプン 合計で200 mgになるまで

40

この例において、有効成分は、同量の本発明による化合物のいずれかに、特に同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。

【0246】

2. 懸濁剤

経口投与用の水性懸濁剤は、各1ミリリットルが、活性化合物の1種1~5 mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム50 mg、安息香酸ナトリウム1 mg、ソルビトール500 mg、および水1 mlまでの残部を含有するように調製される。

【0247】

3. 注射剤

非経口組成物は、10体積%のプロピレングリコール水溶液中の1.5重量%の本発明

50

の有効成分を攪拌することによって調製される。

【0248】

4. 軟膏剤

有効成分 5 ~ 1000 mg

ステアリルアルコール 3 g

ラノリン 5 g

白色ワセリン 15 g

水 合計で100gになるまで

【0249】

この例において、有効成分は、同量の本発明による化合物のいずれかに、特に同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。 10

【0250】

穏当な変動は、本発明の範囲から逸脱しているとみなすべきではない。以上のように記載された本発明が当業者によって多数の方法で変更されてよいことは明らかであろう。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2015/078285

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/066736 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BUNGARD CHRISTOPHER JAMES [US]; CONVERSO ANT) 10 May 2013 (2013-05-10) cited in the application claim 1 page 2, line 2 - line 14 -----	1-15
A	WO 2012/083224 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; CONN P JEFFREY [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; STAU) 21 June 2012 (2012-06-21) claim 1 page 2, paragraph [0007] -----	1-15
<input 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report
20 January 2016		01/02/2016
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  Beligny, Samuel

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/078285

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013066736 A1	10-05-2013	AR 088611 A1	25-06-2014
		AU 2012332895 A1	15-05-2014
		CA 2853923 A1	10-05-2013
		CN 104010504 A	27-08-2014
		CO 6950474 A2	20-05-2014
		EP 2775841 A1	17-09-2014
		JP 2015501783 A	19-01-2015
		KR 20140088887 A	11-07-2014
		RU 2014122335 A	10-12-2015
		TW 201321357 A	01-06-2013
		US 2014309227 A1	16-10-2014
		WO 2013066736 A1	10-05-2013
		WO 2012083224 A1	21-06-2012
CA 2821972 A1	21-06-2012		
EP 2651222 A1	23-10-2013		
JP 2013545822 A	26-12-2013		
US 2012225844 A1	06-09-2012		
US 2014057870 A1	27-02-2014		
WO 2012083224 A1	21-06-2012		

## 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 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/26	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 K 31/4985	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ヴァン ゴール, マイケル, ルク, マリア

スペイン国 マドリード 28042, キャンポ デ ラス ナシオネス, 5番 プランタ, 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 アルカサル - ヴァカ, マニユエル, ジーザス

スペイン国 マドリード 28042, キャンポ デ ラス ナシオネス, 5番 プランタ, 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 アロンソ - デ ディエゴ, セルジオ - アルバー

スペイン国 マドリード 28042, キャンポ デ ラス ナシオネス, 5番 プランタ, 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 デ ルーカス オリヴァレス, アナ, イサベル

スペイン国 マドリード 28042, キャンポ デ ラス ナシオネス, 5番 プランタ, 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

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF10 GG03 HH04

4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA111 ZA121 ZA151 ZA181 ZA221 ZC391 ZC411  
ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA02 MA03 MA05 NA14 ZA02  
ZA11 ZA12 ZA15 ZA18 ZA22 ZC39 ZC41 ZC75