

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535344
(P2009-535344A)

(43) 公表日 平成21年10月1日(2009.10.1)

| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| A61K 31/501 (2006.01) | A 61 K 31/501 | 4 C 06 3 |
| C07D 403/12 (2006.01) | C 07 D 403/12 | 4 C 08 6 |
| C07D 401/12 (2006.01) | C 07 D 401/12 | |
| C07D 401/14 (2006.01) | C 07 D 401/14 | |
| C07D 237/20 (2006.01) | C 07 D 237/20 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

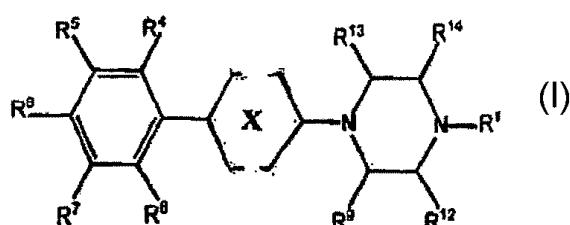
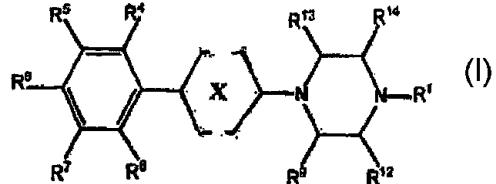
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2009-507823 (P2009-507823) | (71) 出願人 | 500041019 ノースウェスタン ユニバーシティ アメリカ合衆国 イリノイ州60208、 エバンストン、クラークストリート633 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年4月27日 (2007. 4. 27) | (74) 代理人 | 100078282 弁理士 山本 秀策 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成20年12月25日 (2008.12.25) | (74) 代理人 | 100062409 弁理士 安村 高明 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2007/010248 | (74) 代理人 | 100113413 弁理士 森下 夏樹 |
| (87) 國際公開番号 | W02007/127375 | | |
| (87) 國際公開日 | 平成19年11月8日 (2007.11.8) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/796,328 | | |
| (32) 優先日 | 平成18年4月28日 (2006. 4. 28) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経炎症性疾患の処置のためのピリダジン化合物を含む処方物

(57) 【要約】

本発明は、化合物、組成物ならびにその作製方法および使用方法に関する。特に、本発明は、式 I の化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体である。さらに、本発明は、細胞経路のモジュレーションのため、炎症性疾患の処置もしくは予防のため、研究、薬物スクリーニングおよび治療適用のための該化合物を含む組成物、ならびに該化合物および組成物の使用方法に関する。特に、本発明は、一般的に、特に神経炎症性疾患において、副作用のリスクの低下をもたらすため、および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすための投薬形態、製剤および方法を提供する。

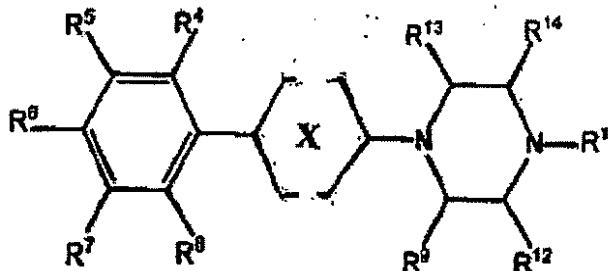


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の式 I :

【化 1】



I

(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、Xは、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである)

の化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体の処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロファイルをもたらすのに有効な組成物。

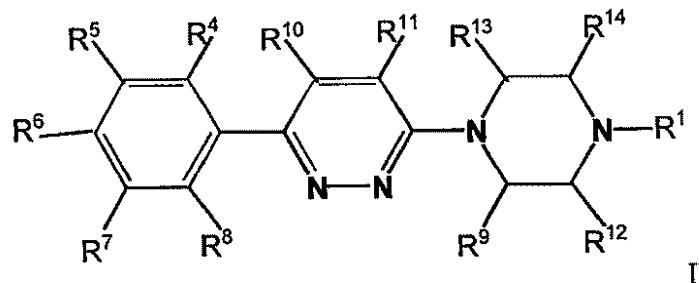
【請求項 2】

R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆アルコキシ、C₂~C₆アルケニルオキシ、C₃~C₁₀シクロアルキル、C₄~C₁₀シクロアルケニル、C₃~C₁₀シクロアルコキシ、C₆~C₁₀アリール、C₆~C₁₀アリールオキシ、C₆~C₁₀アリール-C₁~C₃アルコキシ、C₆~C₁₀アロイル、C₆~C₁₀ヘテロアリール、C₃~C₁₀複素環式基、C₁~C₆アシル、C₁~C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²⁸、-NR²⁸R²⁹、=NR²⁸、-S(O)₂R²⁸、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²⁸、-NHC(O)R²⁸、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²⁸、-C(O)NR²⁸R²⁹、-NHS(O)₂R²⁸ (式中、R²⁸およびR²⁹は、独立して、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₁₀シクロアルキル、C₄~C₁₀シクロアルケニル、C₆~C₁₀アリール、C₆~C₁₀アリール-C₁~C₃アルキル、C₆~C₁₀ヘテロアリールおよびC₃~C₁₀複素環式基から選択される)である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

式 I I :

【化2】



10

(式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、ヒドロキシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、硫酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシリル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

20

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール～C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²～R²、-NR²～R²、=NR²、-S(O)₂R²、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシリル、-CO₂H、-CO₂R²～R²、-NHC(O)R²～R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²～R²、-C(O)NR²～R²、-NHS(O)₂R²～R² (式中、R²～R²およびR²～R²は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールC₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される)から選択される、請求項3に記載の組成物。

30

【請求項5】

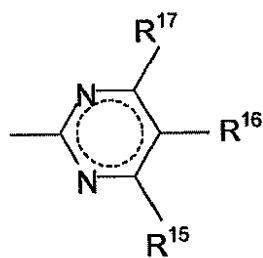
R¹が、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである、請求項1または2に記載の組成物。

40

【請求項6】

R¹が、

【化3】



(式中、R^{1~5}、R^{1~6}およびR^{1~7}は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

である、請求項1または2に記載の組成物。

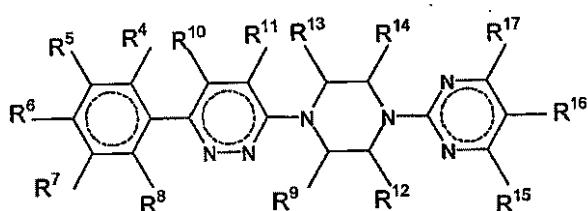
【請求項7】

R^{1~5}、R^{1~6}およびR^{1~7}が、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニルオキシ、C_{3~10}シクロアルキル、C_{4~10}シクロアルケニル、C_{3~10}シクロアルコキシ、C_{6~10}アリール、C_{6~10}アリールオキシ、C_{6~10}アリール-C_{1~3}アルコキシ、C_{6~10}アロイル、C_{6~10}ヘテロアリール、C_{3~10}複素環式基、C_{1~6}アシル、C_{1~6}アシルオキシ、-NH₂、-NHR^{2~8}、-NR^{2~8}R^{2~9}、=NR^{2~8}、-S(O)₂R^{2~8}、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-C(O₂R^{2~8})、-NHC(O)R^{2~8}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{2~8}、-C(O)NR^{2~8}R^{2~9}、-NHS(O)₂R^{2~8} (式中、R^{2~8}およびR^{2~9}は、独立して、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~10}シクロアルキル、C_{4~10}シクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{6~10}アリール-C_{1~3}アルキル、C_{6~10}ヘテロアリールおよびC_{3~10}複素環式基から選択される)から選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

式I I I :

【化4】



III

(式中、R^{4~6}、R^{5~7}、R^{6~8}、R^{7~8}、R^{9~10}、R^{10~11}、R^{11~12}、R^{12~13}、R^{13~14}、R^{14~15}、R^{15~16}およびR^{1~7}は独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリール

10

20

30

30

40

50

オキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、ただし、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷すべてが水素であることはあり得ないものとする)

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体、またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体において処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロファイルをもたらすのに有効な組成物。

【請求項 9】

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²～R²⁸、-NR²⁸R²⁹、=NR²⁸、-S(O)₂R²⁸、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²⁸、-NHC(O)R²⁸、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²⁸、-C(O)NR²⁸R²⁹、-NHS(O)₂R²⁸(式中、R²⁸およびR²⁹は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される)である、請求項8に記載の組成物。

【請求項 10】

式I I Iの化合物または異性体もしくはその薬学的に許容され得る塩において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷が、水素、ヒドロキシル、アルキルであり、R¹⁰およびR¹¹の一方または両方が、独立して、置換もしくは非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルアルキル、シリルオキシ、シリルチオ、=O、=S、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである、請求項8に記載の組成物。

【請求項 11】

式I I Iの化合物において、R¹⁰およびR¹¹の一方が、アルキル、特にC₁～C₆アルキルであり、R¹⁰およびR¹¹の他方が水素である、請求項8に記載の組成物。

【請求項 12】

式I I Iの化合物において、R¹⁰およびR¹¹の一方がアリールであり、R¹⁰およびR¹¹の他方が水素である、請求項8に記載の組成物。

【請求項 13】

式I I Iの化合物において、R¹⁰およびR¹¹の一方が、ヘテロアリール、特に、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基であり、R¹⁰およびR¹¹の他方が水素である、請求項8に記載の組成物。

【請求項 14】

式 I I I の化合物において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ および R¹⁷ が水素であり、そして R¹¹ が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、アリール、または 1 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 ~ 6 員の不飽和ヘテロモノシクリル基である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 15】

式 I I I の化合物において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ および R¹⁷ が水素であり、R¹¹ がアルキルまたはピリジニルである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 16】

式 I I I の化合物が 4 - メチル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジンである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 17】

IL - 1 および S 100B の上方調節を選択的に低減またはブロックする、ならびに / または PSD - 95 および / もしくはシナプトフィシンの減損を低減または抑制する化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

hERG カリウムチャネルにおける阻害活性を低下させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式 I 、 I I または I I I の化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

hERG 阻害を低減させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式 I 、 I I または I I I の化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記治療有効量が、投与期間中、IL - 1 および S 100B の上方調節を選択的に低減またはブロックするのに有効であり、PSD - 95 および / またはシナプトフィシンの減損を低減または抑制するのに有効なものである、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

式 I 、 I I または I I I の化合物の、使用環境における有効濃度、または本明細書に開示した疾患の症状の予防、処置もしくは制御において治療効果をもたらす有効用量を提供するための被験体への投与に適した該化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記疾患が神経炎症性疾患である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

約 0.1 ~ 100 mg / kg 、 0.1 ~ 50 mg / kg 、 0.1 ~ 25 mg / kg 、 0.1 ~ 20 mg / kg 、 0.1 ~ 15 mg / kg 、 0.1 ~ 10 mg / kg 、 0.1 ~ 5 mg / kg 、 0.1 ~ 4 mg / kg 、 0.1 ~ 3 mg / kg 、 0.1 ~ 2 mg / kg 、 または 0.1 ~ 1 mg / kg の用量の式 I 、 I I または I I I の化合物を含有する、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物を被験体に投与することを含む、被験体において神経炎症性疾患を処置する方法。

【請求項 25】

神経炎症性疾患の処置において副作用のリスクの低下および / または有益な薬物動態プロファイルをもたらすための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の式 I 、 I I または I I I の化合物の少なくとも 1 種類の使用。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物の 1 種類以上、容器、および使用説明書を

10

20

30

40

50

備えるキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、化合物、組成物ならびにその作製方法および使用方法に関する。特に、本発明は、選択されたピリダジン化合物、該化合物を含む組成物、ならびに細胞経路のモジュレーションのため、炎症性疾患の処置もしくは予防のため、神経系の病状 (neurological conditions) の処置もしくは予防のため、研究、薬物スクリーニングおよび治療適用のための該化合物および組成物の使用方法を提供する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

神経系の病状および障害の処置は医学において非常に重要であり、このような病状および障害の進行を抑制および逆転させるための新規な薬物および処置の必要性が存在する。神経炎症は、多くの神経系の病状および疾患の病態において顕著な特徴として認識される。神経炎症は、主に、グリア (小グリア細胞および星状細胞) の異常に高いまたは慢性的な活性化に起因する過程である。このグリア過剰活性状態により炎症性および酸化的ストレス分子のレベル上昇がもたらされ、それにより、ニューロンの損傷または死滅がもたらされ得る。また、ニューロンの損傷または死滅によりグリアの活性化が誘導され得、限局性の有害な神経炎症サイクルの伝播が促進され得る (非特許文献 1)。該炎症サイクルは、炎症性疾患を処置するための新規なアプローチの開発における潜在的な治療標的として提案されている。しかしながら、これまでに開発されたほとんどの抗炎症治療剤は、待機的であり、もたらされる症状の軽減は最小限で短期間であり、炎症性疾患の進行に対する効果は限定的である。したがって、疾患の進行または予防に影響を与える抗炎症治療剤の必要性が存在する。

20

【非特許文献 1】Griffiths, W S T ら、Brain Pathol 8: 65-72, 1998

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

30

【0003】

発明の概要

本発明は、ある種のピリダジン化合物、該化合物を含む組成物、ならびに細胞経路 (例えば、シグナル伝達経路) のモジュレーションのため、炎症性疾患の処置もしくは予防のため、神経系の疾患および病状の処置または予防のため、研究、薬物スクリーニングおよび治療適用のための該化合物および組成物の使用方法を提供する。特に、本発明は、一般的に、特に神経炎症性疾患において、副作用のリスクの低下をもたらすため、および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすための投薬形態、製剤および方法を提供する。

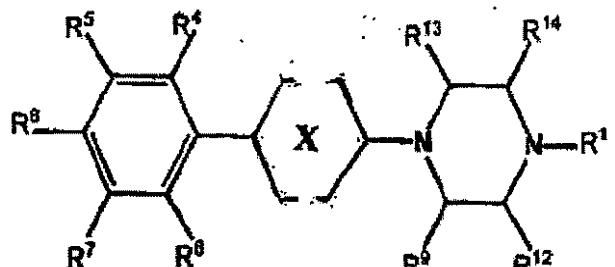
40

【0004】

本発明では、式 I :

【0005】

【化5】



I

10

(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²およびR¹³およびR¹⁴は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、Xは、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである)

20

の化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体を含む、処置後の副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な組成物、特に製剤または投薬形態が想定される。

【0006】

本発明のある態様において、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²およびR¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである；およびXがピリミジニルまたはピリダジニルである式Iの化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体が提供される。

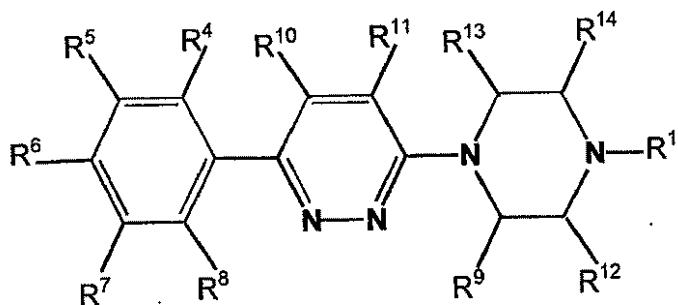
30

【0007】

一態様において、式II：

【0008】

【化6】



II

40

(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、Xは、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである)

50

および R^{1-4} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、硫酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体を含む、処置後の副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な組成物、製剤または投薬形態が提供される。

10

20

30

40

50

【0009】

本発明の一態様において、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} が、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである式IIの化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体が提供される。

【0010】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物の R^1 は、置換もしくは非置換のアルキル、シクロヘキシル、アリール、アリールアルコキシ、アロイル、またはヘテロアリールである。

【0011】

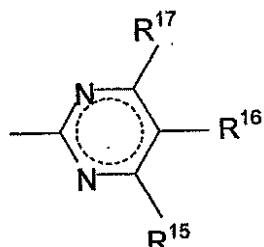
特別な一態様において、式IまたはIIの化合物の R^1 は、置換もしくは非置換のアリール、アリールアルコキシ、アロイル、またはヘテロアリールである。

【0012】

本発明の特定のある態様において、式IまたはIIの化合物の R^1 は、

【0013】

【化7】



(式中、 R^{1-5} 、 R^{1-6} および R^{1-7} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

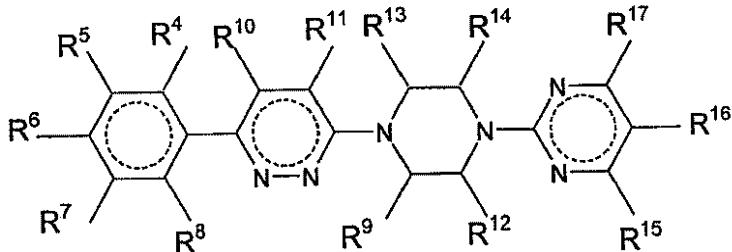
である。

【0014】

したがって、本発明の特定のある態様では、ある量の式III：

【0015】

【化8】



10

III

(式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、ヒドロキシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ウレイド、ホスホン酸基、カルボキシリル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

20

の化合物を含む、処置後の副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロファイルをもたらすのに有効な組成物、特に製剤または投薬形態が想定される。

【0016】

一般に、式IIIの化合物のR⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷すべてが水素であることはあり得ない。

30

【0017】

本発明は、本明細書に開示した式I、IIまたはIIIの化合物、特に、純粹または実質的に純粹な式I、IIまたはIIIの化合物に関する。

【0018】

また、本発明では、本発明の組成物および方法において、図1の化合物、特に、MW01-4-179 LKM、MW01-7-084 WH、MW01-7-085 WH、MW01-7-133 WH、MW01-2-151 SRM、MW01-5-188 WHもしくはMW01-7-057、またはその(thereo)異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体が想定される。

40

【0019】

本発明の組成物、特に製剤または投薬形態は、さらに、IL-1およびS100Bの上方調節を選択的に低減またはブロックする能力、および/またはPSD-95および/またはシナプトフィシンの減損を低減または抑制する能力を特徴とするものであり得る。

【0020】

ある態様において、本発明の組成物、特に製剤または投薬形態は、QT関連副作用リスクの低下をもたらすものであり得る。

【0021】

特別な態様において、本発明は、さらに、式I、IIまたはIIIの化合物を、hERGカリウムチャネルにおける阻害活性を低下させるとともに本明細書に開示した疾患を処置するための治療有効量で含む組成物、特に製剤または投薬形態を提供する。

50

【0022】

別の特別な態様において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物を、hERG阻害を低減させるとともに本明細書に開示した疾患を処置するための治療有効量で含む組成物、特に製剤または投薬形態を提供する。

【0023】

別の特別な態様において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物を、QT間隔を長くする治療剤または処置を受けている被験体において本明細書に開示した疾患を処置するための治療有効量で含む組成物、特に製剤または投薬形態を提供する。

【0024】

本発明では、有益な薬物動態プロフィール、特に、徐放性薬物動態学的プロフィールをもたらし、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクル中に存在させた式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量を含む本明細書に開示した疾患の処置のための製剤が想定される。一態様において、被験体に有益な薬物動態プロフィールをもたらして本明細書に開示した疾患を処置する投与形態であるか、または該投与に適合された式I、IIまたはIIIの化合物を含有する製剤が提供される。一実施形態において、該投薬形態を本明細書に開示した疾患に苦しむ被験体に投与することにより有益な薬物動態プロフィールがもたらされ、治療効果、例えば、投与期間中でのIL-1 およびS100Bの上方調節の選択的な低減またはブロック、および/またはPSD-95 および/またはシナプトフィシンの減損の低減または抑制がもたらされるような投薬形態が提供される。特に、該組成物は、被験体において投与期間中継続的に、IL-1 およびS100Bの上方調節の選択的な低減、および/またはPSD-95 および/またはシナプトフィシンの減損の低減の1つ以上がもたらされる有益な薬物動態プロフィールがもたらされるように適合された形態である。

10

20

30

【0025】

別の態様において、本発明は、使用環境に対する該化合物の有効濃度、または本明細書に開示した疾患の症状、特に神経炎症性疾患の予防、処置もしくは制御において治療効果をもたらす有効用量を提供するための被験体への投与に適した量の式I、IIまたはIIIの化合物を含有する投薬形態に関する。本発明のある態様において、使用環境は脳または血漿である。

【0026】

さらなる一態様において、本発明は、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を、投与期間中、副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な量で含む、本明細書に開示した疾患を処置するための1日1回、2回または3回の投与に適した製剤または投薬形態に関する。

30

【0027】

またさらなる態様において、本発明では、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を、被験体において該化合物が有効な血漿中および/または脳内薬物濃度に維持され、治療効果がもたらされるのに有効な量で含む投薬形態が想定される。

【0028】

本発明は、さらに、処置後、副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールがもたらされるように適合された式I、IIまたはIIIの化合物の安定な製剤または投薬形態の調製方法に関する。製剤は、適切な容器内に配置され得、適応疾患の処置に関してラベル表示され得る。本発明の製剤の投与では、かかるラベル表示としては、投与の量、頻度および方法が挙げられ得る。

40

【0029】

また、本発明は、本明細書に開示した疾患の処置において副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらす、式I、IIまたはIIIの化合物を含有する市販用製剤の作製方法を提供する。

【0030】

本発明は、本明細書に開示した疾患において副作用のリスクの低下および/または有益

50

な薬物動態プロフィールをもたらすための医薬の調製のための少なくとも1種類の式I、IIまたはIIIの化合物の使用に関する。本発明は、さらに、本明細書に開示した疾患の予防および/または処置において副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすための医薬の調製における本発明の医薬組成物の使用に関する。

【0031】

市販の製剤または医薬は、式I、IIまたはIIIの化合物を含有する丸剤、錠剤、カプレット剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、ベジキャップ剤(vegicap)、液滴剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エーロゾル剤(固体物として、もしくは液状媒体中)、坐剤、滅菌注射用液剤および/またはパッケージングされた滅菌粉剤であり得る。

10

【0032】

式I、IIまたはIIIの化合物および本発明の本発明の組成物は、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患を処置するために治療的または予防的に投与され得る。したがって、本発明は、治療有効量または予防有効量の式I、IIまたはIIIの化合物を投与することを含む、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法を提供する。一態様において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物を、副作用のリスクを低下させるのに有効な量および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な量で投与することを含む、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法を提供する。一態様において、式I、IIまたはIIIの化合物を、IL-1およびS100Bの上方調節を選択的に阻害するのに有効な量、PSD-95および/またはシナプトフィシンの減損を低減または抑制するのに有効な量、および/または行動欠陥を妨げるのに有効な量で投与することを含む、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法が提供される。

20

【0033】

本発明のある態様では、被験体に式I、IIまたはIIIの化合物を、該被験体においてQT関連副作用のリスクを低下させるのに有効な量で投与することを含む、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法が提供される。

30

【0034】

本発明の特定のある態様では、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法であって、hERGカリウムチャネルにおける阻害活性を低下させるとともに該疾患を処置するための式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量を被験体に投与することを含む処置方法が提供される。本発明の他の態様では、本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患の処置方法であって、hERG阻害を低減させるとともに該疾患を処置するための式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量を被験体に投与することを含む処置方法が提供される。本発明のさらなる態様では、本明細書に開示した疾患に苦しんでおり、QT間隔を長くする治療剤または処置を受けている被験体における、本明細書に開示した疾患の処置方法であって、被験体に、QT関連副作用が低減されるような式Iの化合物の治療有効量を投与することを含む処置方法が提供される。

【0035】

また、本発明は、被験体に1回以上、特に、2、3または4回の投薬で、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を、被験体において該化合物が有効な脳内および/または血漿中薬物濃度に維持され、治療効果がもたらされるのに有効な量で含む製剤を投与することを含む、被験体において本明細書に開示した疾患の処置および/または予防方法を提供する。

40

【0036】

本発明の特別な態様では、被験体において、炎症、特に、神経炎症を伴う、または該炎症を特徴とする疾患を処置するための方法であって、被験体に式I、IIまたはIIIの化合物を、有益な薬物動態プロフィールがもたらされるような治療有効量で、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクル中に存在させて投与することを含む方法が提供される。

50

【0037】

さらなる一態様において、本発明は、被験体に、式I、IIまたはIIIの治療用化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、または式I、IIもしくはIIIの化合物および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含有する組成物を投与することを伴う方法を提供し、ここで、これらは、神経炎症(neuroflammation)、グリアの活性化、星状細胞の活性化、小グリア細胞の活性化、炎症誘発性サイトカイン、酸化的ストレス関連酵素、急性期タンパク質および/または補体カスケードの成分を阻害または低減し、QT関連副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらす。

【0038】

また、本発明は、副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールがもたらされるように適合された1種類以上の式I、IIもしくはIIIの化合物または本発明の組成物を備えるキットを提供する。一態様において、本発明は、本発明の製剤または投薬形態、容器、および使用説明書を備える、本明細書に開示した障害および/または疾患を予防および/または処置するためのキットを提供する。

【0039】

本発明のこれらおよび他の態様、特徴および利点は、以下の図面および詳細説明から当業者に自明となろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

実施形態の詳細な説明
便宜上、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲で用いる一部の用語をここに集める。

【0041】

両端点によって本明細書に記載する数値範囲は、その範囲内に含まれるすべての数および分数を含む（例えば、1~5は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4および5を含む）。また、すべての数およびその分数は、用語「約」によって変更されることが想定されることを理解されたい。用語「約」は、言及されている数の±0.1~50%、5~50%、または10~40%、好ましくは10~20%、より好ましくは10%もしくは15%を意味する。さらに、「a」、「an」および「the」は、本文中にそうではないことが明白に示されていない限り、複数の指示対象物を含むことを理解されたい。したがって、例えば、「化合物(a compound)」を含む組成物に対する言及は、2つ以上の化合物の混合物を含む。

【0042】

本明細書で用いる場合、用語「投与する」および「投与」は、本明細書において想定される式I、IIもしくはIIIの化合物または組成物の治療有効量が被験体に、予防および/または処置目的で送達されるプロセスをいう。組成物は、被験体の臨床症状、投与の部位および方法、投薬量、患者の年齢、性別、体重、ならびに医師にはわかる他の要素を考慮して良好な医療行為に従って投与される。

【0043】

本明細書で用いる場合、用語「共投与」または(of)「共投与される」は、被験体への少なくとも2種類の化合物または薬剤または治療剤の投与をいう。一部のある実施形態において、2種類以上の薬剤/治療剤の共投与は同時である。他の実施形態では、第1の薬剤/治療剤が第2の薬剤/治療剤の前に投与される。この態様において、各成分は、別々であるが、所望の効果、特に、有益で付加的または相乗的な効果がもたらされるのに充分な程度近接した時点で投与され得る。当業者には、製剤および/または使用される種々の薬剤/治療剤の投与経路は種々であり得ることが理解されよう。共投与に適切な投薬量は、当業者によって容易に決定され得る。一部のある実施形態において、薬剤/治療剤が共投与される場合、それぞれの薬剤/治療剤は、その単独投与に適切な投薬量よりも低い投薬量で投与される。したがって、共投与は、薬剤/治療剤の共投与により、潜在的に有

害（例えば、毒性）であることがわかっている薬剤（1種類または複数種）の必要投薬量が少なくなる実施形態において特に望ましい。

【0044】

用語「処置する」は、かかる用語が適用される疾患またはかかる疾患の1つ以上の症状の進行の逆転、軽減または抑制をいう。被験体の病状にもよるが、該用語は、疾患の予防にも言及され、疾患の発症の予防または疾患に随伴する症状の予防を包含する。処置は、急性のまたは長期的な様式で行なわれ得る。該用語は、疾患に罹患する前における該疾患またはかかる疾患に随伴する症状の重症度の低減にも言及される。かかる予防または罹患前の疾患の重症度の低減は、疾患に罹患した時点の投与でない被験体への本発明の化合物または組成物の投与をいう。また、「予防する」は、疾患またはかかる疾患に随伴する1つ以上の症状の再発の予防をいう。「処置」および「治療的に」は、処置するという行為をいい、ここで、「処置する」は上記規定のとおりである。予防および介入の目的は、疾患、病状または障害に対処することであり、症状もしくは合併症の発症を予防もしくは遅延するため、または症状もしくは合併症を軽減するため、または疾患、病状もしくは障害を解消するための活性化合物の投与が挙げられる。

10

【0045】

用語「被験体」、「個体」または「患者」は、本明細書において互換的に使用され、動物、好ましくは哺乳動物などの温血動物をいう。哺乳動物としては、限定されないが、哺乳綱の任意の構成員が挙げられる。本開示における被験体または患者としての哺乳動物は、靈長目、食肉目、長鼻目(*Proboscidea*)、奇蹄目(*Perissodactyla*)、偶蹄目(*Artiodactyla*)、齧歯目、およびウサギ目の科のものであり得る。具体的な実施形態のうち、本発明の哺乳動物は、*Canis familiaris*(イヌ)、*Felis catus*(ネコ)、*Elephas maximus*(ゾウ)、*Equus caballus*(ウマ)、*Sus domesticus*(ブタ)、*Camelus dromedarius*(ラクダ)、*Cervus axis*(シカ)、*Giraffa camelopardalis*(キリン)、*Bos taurus*(畜牛/ウシ)、*Capra hircus*(ヤギ)、*Ovis aries*(ヒツジ)、*Mus musculus*(マウス)、*Lepus brachyurus*(ウサギ)、*Mesocricetus auratus*(hamster)、*Cavia porcellus*(モルモット)、*Meriones unguiculatus*(gerbil)、または*Homo sapiens*(ヒト)であり得る。特別な一実施形態において、哺乳動物はヒトである。他の実施形態において、動物は、処置された動物であり得る。動物は、脊椎動物であり得、鳥類および哺乳類の両方が含まれる。本発明のある態様において、該用語には、食用に繁殖させた、またはペットとしての飼育動物、例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、家禽、魚類、ブタ、イヌ、ネコ、ならびに動物園動物、ヤギ、サル(例えば、ゴリラもしくはチンパンジー)、ならびにラットおよびマウスなどの齧歯類が含まれる。

20

30

【0046】

処置対象の典型的な被験体としては、本明細書に開示した疾患に罹患しているか、もしくは該疾患を有することが疑われるか、もしくは該疾患に対する素因のある人、または本明細書に開示した疾患に対して易罹患性であるか、該疾患に苦しんでいるか、もしくは該疾患に苦しんだことのある人が挙げられる。被験体は、本明細書に開示した疾患に対して遺伝的素因を有する、または有しない被験体であり得る。本発明の特定のある態様との関連において、用語「被験体」は、一般的に、炎症、プロテインキナーゼ活性の調節不全および/またはアポトーシスプロセスの調節不全を特徴とする病状に対する処置(例えば、式I、IIまたはIIIの化合物、および任意で、1種類以上の他の薬剤の投与)を受ける、または受けたことがある個体をいう。特定のある態様において、被験体は健常被験体であり得る。

40

【0047】

特別な態様において、被験体は、認知欠落の徵候およびアルツハイマー病神経病態を示

50

す被験体である。本発明のある実施形態において、被験体は、アルツハイマー病に易罹患性であるか、またはアルツハイマー病に苦しんでいる被験体である。

【0048】

本明細書で用いる場合、用語「健常被験体」は、診断された疾患、障害、虚弱または病気をもたない、より詳しくは記憶を障害する、あるいは衰退させることわかっている疾患、障害、虚弱または病気をもたない被験体、特に哺乳動物を意味する。

【0049】

用語「診断された」は、本明細書で用いる場合、その徴候および症状（例えば、慣用的な治療剤に対する耐性）、または遺伝子解析、病理学的解析、組織学的解析などによる疾患の認識をいう。

10

【0050】

本明細書で用いる場合、用語「モジュレートする」は、化合物（例えば、式I、IIまたはIIIの化合物）が細胞機能の一側面、例えば、限定されないが、細胞の成長、増殖、アポトーシスなどに影響を及ぼす（例えば、促進または遅延する）活性をいう。

【0051】

「治療有効量」は、1つ以上の所望の効果、特に、1つ以上の治療効果または有益な薬物動態プロフィールがもたらされる式I、IIまたはIIIの活性化合物またはこれを含有する組成物の量または用量に関する。物質の治療有効量は、被験体の疾患の状態、年齢、性別および体重、ならびに物質が被験体において所望の応答を誘発する能力などの要素に応じて異なり得る。投薬レジメンは、最適な治療応答または薬物動態プロフィールがもたらされるように調整され得る。例えば、いくつかに分割した用量を毎日投与してもよく、該用量を、治療状況の要件によって示されたときに比例的に減少させてもよい。

20

【0052】

用語「予防有効量」は、投薬量において必要な期間、所望の予防成果が得られるのに有効な量をいう。典型的には、予防用量は被験体において、疾患前またはその早期段階で使用されるため、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

30

【0053】

用語「有益な薬物動態プロフィール」は、本明細書に開示した疾患の症状、特に神経炎性疾患、より詳しくは、アルツハイマー病の予防、処置または制御において治療効果がもたらされる血漿中および/または脳内レベルあるいは必要用量がもたらされる式I、IIまたはIIIの化合物の量または用量をいう。用語「徐放性薬物動態プロフィール」は、本明細書で用いる場合、有効レベルの生物学的に活性な式I、IIまたはIIIの化合物がその使用環境に存在する時間の長さをいう。徐放性薬物動態プロフィールは、1日1回または2回の投与で、本明細書に開示した疾患の症状が充分に予防、処置または制御されるようなものであり得る。有益な薬物動態プロフィールは、治療有効量の式I、IIまたはIIIの化合物を血漿中および/または脳内に、約12～約48時間、12時間～約36時間、または12時間～約24時間提供するものであり得る。

【0054】

「治療効果」は、本明細書に開示した組成物、特に製剤もしくは投薬形態、または方法の効果、例えば、生物学的活性、有効性の改善および/または副作用のリスクの低下（例えば、QT関連副作用のリスクの低下）をいう。治療効果は、投与期間中、特に持効的投与期間中、継続的な式I、IIまたはIIIの化合物の血漿濃度および/または脳内濃度と相關する持効的治療効果であり得る。治療効果は、式I、IIまたはIIIの化合物の効果対該化合物なしの効果の統計学的解析に関して、統計学的に有意な効果であり得る。

40

【0055】

「統計学的に有意な」または「有意に異なる」効果またはレベルは、標準より高いレベルまたは低いレベルを表し得る。本発明のある態様において、その差は、式I、IIまたはIIIの化合物なしで得られる効果と比べて、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25または50倍高いか、または低いものであり得る。

【0056】

50

一実施形態において、疾患がアルツハイマー病などの神経炎症性疾患である場合、本発明の化合物または組成物または処置の治療効果は、以下のうちの 1、2、3、4、5、6、7、8 つ、または全部、特に 5 つ以上、より特別には、以下のうちの 7 つ以上として顕現され得る。

【0057】

a) プロテインキナーゼ活性(例えば、DAPK)の低下、特に、プロテインキナーゼ活性の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99%減少。

【0058】

b) グリアの活性化応答の低減、特に、グリアの活性化応答の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

【0059】

c) 神経炎症性疾患症状を有する被験体において、式 I、II または III の化合物の非存在下で測定されたレベルと比べた脳内でのグリア活性の低下。特に、該化合物は、グリア活性の少なくとも約 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%もしくは 90% 減少を誘導する。

【0060】

d) 星状細胞活性化応答の低減、特に、星状細胞活性化応答の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

【0061】

e) 本発明による化合物もしくは処置の非存在下で測定されたレベルと比べた脳内での星状細胞活性の低下。特に、該化合物は、星状細胞活性の少なくとも約 2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%もしくは 90% 減少を誘導する。

【0062】

f) 小グリア細胞の活性化の低減、特に、小グリア細胞の活性化の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

【0063】

g) 小グリア細胞の活性化応答の低減、特に、小グリア細胞の活性化応答の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

【0064】

h) シナプトフィシンおよび/または PSD-95 の減損の低減、特に、シナプトフィシンおよび/または PSD-95 の減損の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

【0065】

i) 酸化的ストレス関連応答(例えば、一酸化窒素シンターゼ生成および/または一酸化窒素蓄積)の低減、特に、酸化的ストレス関連応答(一酸化窒素シンターゼ生成および一酸化窒素蓄積など)の少なくとも約 0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは 99% 低減。

10

20

30

40

50

【0066】

j) 細胞のアポトーシスおよび/または死滅に関連するプロテインキナーゼ活性の低減、特に、細胞のアポトーシスおよび/または死滅に関連するプロテインキナーゼ活性の0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは99%低減。

【0067】

k) 炎症誘発性サイトカイン応答の低減、特に、炎症誘発性サイトカイン応答の0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは99%低減。
10

【0068】

l) インターロイキン-1 および/または腫瘍壞死因子 の生成の低減、特に、インターロイキン-1 および/または腫瘍壞死因子 の生成の0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%もしくは99%低減。

【0069】

m) 神経炎症性疾患(例えば、アルツハイマー病)を有する被験体における疾患進行速度の遅滞

n) 神経炎症性疾患(例えば、アルツハイマー病)の症状を有する被験体の生存の増加。
20

【0070】

本発明の特別な態様において、本発明の化合物、組成物または処置の治療効果は、(a) および(b)；(a)、(b) および(c)；(a)～(d)；(a)～(e)；(a)～(f)；(a)～(g)；(a)～(h)；(a)～(i)、(a)～(j)、ならびに(a)～(k)、(a)～(l)、(a)～(m)または(a)～(n)として顕現され得る。

【0071】

用語「薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクル」は、活性成分の有効性または活性に干渉せず、投与対象の宿主に対して毒性でない媒体をいう。担体、賦形剤またはビヒクルとしては、希釈剤、結合剤、固結剤、滑沢剤、崩壊剤、增量剤、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および種々雑多の物質、例えば、ある特定の組成物を調製するために必要であり得る吸収剤などが挙げられる。担体などの例としては、限定されないが、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびその組合せが挙げられる。活性物質のためのかかる媒体および薬剤の使用は、当該技術分野でよく知られている。
30

【0072】

また、本明細書に開示した式I、IIまたはIIIの化合物には、「薬学的に許容され得る塩(1種類または複数種)」が含まれる。薬学的に許容され得る塩により、被験体または患者の組織との接触における使用に適して過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などがなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応する塩が意図される。薬学的に許容され得る塩は、例えば、S. M. Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1に記載されている。好適な塩としては、化合物中の酸性プロトンが無機または有機塩基を反応し得る場合に形成され得る塩が挙げられる。好適な無機塩としては、アルカリ金属、例えば、ナトリウムおよびカリウム、マグネシウム、カルシウム、ならびにアルミニウムと形成されるものが挙げられる。好適な有機塩としては、有機塩基、例えば、アミン塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどと形成されるものが挙げられる。また、好適な塩として、無機酸(例えば、塩酸および臭化水素酸)ならびに有機酸(例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、ならびにアルカン-およびアレーン-スル
40

ホン酸（メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸など）と形成される酸付加塩が挙げられる。酸性基が2つ存在する場合、薬学的に許容され得る塩は、一酸一塩または二塩であり得、同様に、2つより多くの酸性基が存在する場合、かかる基の一部または全部が塩形成され得る。

【0073】

式I、IIまたはIIIの化合物は、1つ以上の不斉中心を含むものであり得、エナンチオマー、ジアステレオマー、および立体化学的絶対配置に関して(R)-または(S)-で規定され得る他の立体異性形態がもたらされるものであり得る。したがって、式I、IIまたはIIIの化合物には、可能なあらゆるジアステレオマーおよびエナンチオマーならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態が含まれる。光学的に活性な(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製され得、または慣用的な手法を用いて分割され得る。式I、IIまたはIIIの化合物が幾何不斉中心を含む場合、特に記載のない限り、該化合物はEおよびA両方の幾何異性体を含むことが意図される。すべての互変異性形態もまた、式I、IIまたはIIIの化合物の範囲に含まれる。

10

【0074】

式I、IIまたはIIIの化合物は結晶性形態を包含し、該形態は多形として存在し得る。水または一般的な有機溶媒とともに形成される該化合物の溶媒和物もまた、該用語に包含されることが意図される。また、該化合物の水和物形態およびその塩も本発明に包含される。さらに、式I、IIまたはIIIの化合物のプロドラッグも該用語に包含される。

20

【0075】

用語「溶媒和物」は、化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合体、または溶質（例えば、本発明の化合物）と溶媒（例えば、水、エタノールまたは酢酸）によって形成される可変的化学量論の複合体を意味する。この物理的会合体は、種々の程度のイオン結合および共有結合（例えば、水素結合）を伴うものであり得る。場合によっては、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれている場合、単離能を有するものである。一般に、選択される溶媒は、溶質の生物学的活性に干渉しないものである。溶媒和物には、液相溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方が含まれる。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。本発明の化合物の脱水和物、共結晶、無水または非晶質形態もまた包含される。用語「水和物」は、溶媒分子（1つまたは複数）がH₂Oである溶媒和物を意味し、その一-、二-、および種々の多水和物を包含する。溶媒和物は、当該技術分野で知られた種々の方法を用いて形成され得る。

30

【0076】

結晶性の式I、IIまたはIIIの化合物は、遊離塩基、塩または共結晶の形態であり得る。遊離塩基化合物は、適切な溶媒の存在下で結晶化させ、溶媒和物を形成させるものであり得る。酸塩の式I、IIまたはIIIの化合物（例えば、HCl、HBr、安息香酸）もまた、溶媒和物の調製に使用され得る。例えば、溶媒和物は、酢酸または酢酸エチルの使用によって形成され得る。溶媒和物分子では、水素結合、ファン・デル・ワールス力もしくは分散力、または任意の2つの力もしくは3つすべての力の組合せによって結晶構造が構成され得る。

40

【0077】

溶媒和物を作製するために使用される溶媒の量は、常套的な試験によって決定され得る。例えば、式I、IIまたはIIIの化合物の一水和物は、各当量の本発明の化合物に対して約1当量の溶媒（H₂O）を有するものであり得る。しかしながら、所望される溶媒和物の選択に応じて、より多く、またはより少ない溶媒が使用され得る。

50

【0078】

式I、IIまたはIIIの化合物は、非晶質であってもよく、種々の結晶性多形（おそらく、種々の溶媒和もしくは水和状態で存在する）を有するものであってもよい。薬物の

形態を変化させることにより、その物性を変更することが可能である。例えば、結晶性多形は、典型的には、互いに異なる可溶性を有し、そのため、熱力学的安定性の高い多形は、熱力学的安定性の低い多形よりも可溶性が低い。また、医薬用多形も、貯蔵寿命、バイオアベイラビリティ、形態構造、蒸気圧、密度、色および圧縮性などの特性が異なり得る。

【0079】

用語「プロドラッグ」は、親化合物または活性薬物物質の共有結合誘導体または担体であって、少なくとも一部生体内変化を受けた後、その薬理学的效果（1つまたは複数）を発揮するものを意味する。一般に、かかるプロドラッグは、代謝により切断可能な基を有し、例えば、血中での加水分解によってインビボで急速に変換されて親化合物を生成するものであり、一般的に、親化合物のエステルおよびアミド類縁化合物が挙げられる。プロドラッグは、化学安定性の改善、患者の受容性やコンプライアンスの改善、バイオアベイラビリティの改善、作用持続期間の延長、器官選択性の改善、製剤の改善（例えば、水溶性の増大）および／または副作用（例えば、毒性）の低減の目的で製剤化される。一般に、プロドラッグそれ自体は、弱い生物学的活性を有するか、または全くもたないものであり、通常の条件下で安定である。プロドラッグは親化合物から、当該技術分野で知られた方法、例えば、A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-LarsenおよびH. Bundgaard（編）、Gordon & Breach、1991、特に第5章：「Design and Applications of Prodrugs」；Design of Prodrugs、H. Bundgaard（編）、Elsevier、1985；Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery、K. B. Sloan（編）、Marcel Dekker、1998；Methods in Enzymology、K. Widderら（編）、第42巻、Academic Press、1985、特にpp. 309-396；Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery、第5版、M. Wolff（編）、John Wiley & Sons、1995、特に第1巻ならびにpp. 172-178およびpp. 949-982；Pro-Drugs as Novel Delivery Systems、T. HiguchiおよびV. Stella（編）、Am. Chem. Soc、1975；ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、E. B. Roche（編）、Elsevier、1987に記載のものなどを用いて容易に調製され得る。

【0080】

プロドラッグの例としては、限定されないが、式I、IIまたはIIIの化合物のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体）、カルバメート（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）などが挙げられる。

【0081】

式I、IIまたはIIIの化合物には、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩が包含され得る。薬学的に許容され得る共結晶としては、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答のない被験体または患者の組織との接触における使用に適していて過度の毒性、刺激、アレルギー性応答がなく、所望の薬物動態学的特性を有する共結晶が挙げられる。

【0082】

用語「共結晶」は、本明細書で用いる場合、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、および融解熱など）をもつ、室温で特有の固体であるもの2つ以上で構成される結晶性物質を意味する。共結晶は、活性医薬成分（API）および共結晶形成体により、水素結合または他の非共有結合相互作用（例えば、積層およびファン・デル・ワールス相互作用など）のいずれかによって形成され得る。本発明の一態様は、共結晶形成体が第2のAPIである共結晶を提供する。別の態様において、共結晶形成体はAPIではない。別の態様において、共結晶は、1つより多くの共結晶形成体を含むものである。例えば、

10

20

30

40

50

2、3、4、5またはそれ以上の共結晶形成体が、APIとの共結晶中に組み込まれ得る。薬学的に許容され得る共結晶は、例えば、「Pharmaceutical co-crystals」、Journal of Pharmaceutical Sciences、第95(3)巻、第499~516頁、2006に記載されている。共結晶の作製方法は、米国特許出願公開公報第20070026078号で論じられている。

【0083】

共結晶形成体は、一般的には薬学的に許容され得る化合物であり、例えば、ベンゾキノン、テレフタルアルデヒド、サッカリン、ニコチンアミド、酢酸、ギ酸、酪酸、トリメシン酸、5-ニトロイソフタル酸、アダマンタン-1,3,5,7-テトラカルボン酸、ホルムアミド、コハク酸、フマル酸、酒石酸、リンゴ酸、酒石酸、マロン酸、ベンズアミド、マンデル酸、グリコール酸、フマル酸、マレイン酸、尿素、ニコチン酸、ピペラジン、p-フタルアルデヒド、2,6-ピリジンカルボン酸、5-ニトロイソフタル酸、クエン酸、ならびにアルカン-およびアレン-スルホン酸(メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸など)であり得る。

10

【0084】

一般に、式I、IIまたはIIIの化合物のあらゆる物理形態が本発明の範囲内であることが意図される。

【0085】

式I、IIまたはIIIの化合物は、純粋または実質的に純粋であり得る。本明細書で用いる場合、用語「純粋な」は、一般に、90%より良好、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%純粋であることを意味し、「実質的に純粋な」は、該化合物が、本明細書に記載の組成物または治療投薬量を考慮して作製されたとき、または利用可能なとき、慣用的な精製プロセスでは容易に除去され得ず、適度にも除去され得ない不純物のみが含まれるように合成された化合物を意味する。

20

【0086】

「任意に」または「任意で」は、統いて記載する事象または状況が起こり得るが、起こらなくてもよいこと、およびその記載が、該事象または状況が起こる場合と、起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「ハロ基で任意に置換されたアルキル基」は、ハロが存在し得るが、存在していないこと、およびこの記載が、アルキル基がハロ基で置換されている状況と、アルキル基がハロ基で置換されていない状況を含むことを意味する。

30

【0087】

式I、IIまたはIIIの化合物には、誘導体が包含される。本明細書で用いる場合、式I、IIまたはIIIの化合物の「誘導体」という用語は、該化合物の官能基または環のいずれかに化学修飾がなされた化学修飾された化合物をいう。式I、IIまたはIIIの化合物の誘導体の非限定的な例としては、該化合物内の利用可能な窒素のいずれかにおけるN-アセチル基、N-メチル基、N-ヒドロキシ基が挙げられ得る。式I、IIまたはIIIの化合物を修飾するのに使用され得る誘導体基は、米国特許出願公開公報第20030176437号(あらゆる目的のために、引用により本明細書にその全体が組み込まれる)をみるとよい。

40

【0088】

本発明のある態様において、式I、IIまたはIIIの化合物は、薬学的に機能的な誘導体である。「薬学的に機能的な誘導体」には、被験体に投与されると、式I、IIまたはIIIの化合物またはその活性代謝産物もしくは残基が(直接または間接的に)提供され得る式I、IIまたはIIIの化合物の任意の薬学的に許容され得る誘導体(例えば、エステルまたはアミド)が包含される。かかる誘導体は、過度に実験を行なうことなく当業者に認識可能である(例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery、第5版、第1巻:Principles and Practice(これには、薬学的に機能的な誘導体が例示されている)を参照のこと)。

50

【0089】

式I、IIまたはIIIの化合物には、担体が含まれ得る。好適な担体としては、ポリマー、炭水化物またはペプチドが挙げられる。

【0090】

「ポリマー」は、同一の反復サブユニットまたは異なる反復サブユニットであり得る2つ以上のモノマーサブユニットを含む分子をいう。モノマーは、一般的に、単純な構造の炭素含有低分子量分子で構成されたものである。ポリマーは、任意で置換されたものであってもよい。本発明において使用され得るポリマーとしては、限定されないが、ビニル、アクリル、スチレン、炭水化物由来ポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレン、ポリメチレングリコール、ポリ-トリメチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ならびにそのコポリマー、塩および誘導体が挙げられる。本発明のある態様において、ポリマーは、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸)；ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸-コ-アクリロニトリル)、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸-コ-スチレン)、ポリ(ビニルスルホン酸)；ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)；ならびにこれらから誘導される硫酸基およびスルホン酸基；ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ならびにポリ(ビニルアルコール)である。

10

【0091】

「炭水化物」は、本明細書で用いる場合、ポリヒドロキシアルデヒド、またはポリヒドロキシケトンおよびその誘導体をいう。該用語には、单糖類、例えば、エリトロース、アラビノース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、トレオース、キシロース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、アルドヘキソース、フルクトース、ケトヘキソース、リボース、およびアルドペントースなどが含まれる。該用語にはまた、单糖単位で構成される炭水化物、例えば、二糖類、オリゴ糖または多糖類も含まれる。二糖類の例は、スクロース、ラクトースおよびマルトースである。オリゴ糖は、一般的に、3～9個の单糖単位を含むものであり、多糖類は、10個より多くの单糖単位を含むものである。炭水化物基は、式I、IIまたはIIIの化合物との結合位置以外の1、2、3または4つの位置が置換されたものであり得る、例えば、炭水化物は、1つ以上のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロ、チオール、カルボキシルまたはヒドロキシル基(これらは、任意で置換されたものであってもよい)で置換されたものであり得る。例示的な置換炭水化物は、グルコサミンまたはガラクトサミンである。本発明のある態様において、炭水化物は、糖、特に、六炭糖または五炭糖であり、アルドースまたはケトースであり得る。糖は、DまたはL系列の一構成員であり得、アミノ糖、デオキシ糖、およびそのウロン酸誘導体が挙げられ得る。本発明のある実施形態において、炭水化物が六炭糖である場合、六炭糖は、グルコース、ガラクトースもしくはマンノース、または置換六炭糖残基、例えばヘキソサミン、ガラクトサミン、グルコサミン、特に、D-グルコサミン(2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコース)もしくはD-ガラクトサミン(2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトース)等のアミノ糖残基である。例示的な五炭糖としては、アラビノース、フコースおよびリボースが挙げられる。

20

30

【0092】

糖残基は、式I、IIまたはIIIの化合物に、1,1結合、1,2結合、1,3結合、1,4結合、1,5結合、または1,6結合によって連結され得る。連結は、式I、IIまたはIIIの化合物の酸素原子によるものであり得る。酸素原子は、-CH₂-または-S-基によって1回以上置換されたものであってもよい。

40

【0093】

また、用語「炭水化物」には、糖タンパク質、例えば、レクチン(例えば、コンカナバリンA、コムギ胚芽凝集素、ピーナツ凝集素(peanut agglutinin)、血清ムコイドおよびオロソムコイド)ならびに糖脂質(例えば、セレブロシドおよびガングリオシド)などが含まれる。

50

【0094】

本発明の実施における使用のための「ペプチド」担体は、ペプチド結合によって共有結合により連結された1、2、3、4もしくは5個またはそれ以上のアミノ酸を含むものである。ペプチドは、1つ以上の天然に存在するアミノ酸、ならびにその類縁体、誘導体および同族体を含むものあり得る。ペプチドは、その安定性、バイオアベイラビリティ、可溶性などが増大するように修飾されたものであってもよい。「ペプチドアナログ」および「ペプチド誘導体」は、本明細書で用いる場合、ペプチドの化学構造を模倣し、該ペプチドの機能的特性を保持している分子を包含する。本発明における使用のための担体は、アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、プロリン、メチオニン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、アスパラギン、アラニル-アラニル、プロリル-メチオニル、またはグリル-グリシルなどあり得る。担体は、ポリペプチド、例えば、
アルブミン、抗トリプシン、マクログロブリン、ハプトグロビン、セルロプラスミン(*c a e r u l o p l a s m*)、トランスフェリン(*t r a n s f e r r i n g*)、-もしくは-リボタンパク質、-もしくは-グロブリンまたはフィブリノゲンなどであってもよい。

【0095】

ペプチドアナログ、誘導体および模倣物の設計のためのアプローチは、当該技術分野で知られている。例えば、*Farmer, P. S. in Drug Design (E. J. Ariens編) Academic Press, New York, 1980*、第10巻、pp. 119-143; *Ball, J. B. および Alewood, P. F. (1990) J. Mol. Recognition 3: 55; Morgan, B. A. および Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24: 243*; ならびに *Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10: 270* を参照のこと。また、*Sawyer, T. K. (1995) 「Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism」、Taylor, M. D. および Amidon, G. L. (編) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism*, 第17章; *Smith, A. B. 3rdら (1995) J. Am. Chem. Soc. 117: 11113-11123; Smith, A. B. 3rdら (1994) J. Am. Chem. Soc. 116: 9947-9962*; ならびに *Hirschman, R. 3rdら (1993) J. Am. Chem. Soc. 115: 12550-12568* も参照のこと。

【0096】

ペプチドは式I、IIまたはIIIの化合物に、特定のアミノ酸(例えば、セリン)の側鎖上の官能基または他の適当な官能基によって結合され得る。担体は、4つ以上のアミノ酸を含むものであって、その基が該アミノ酸の3つ以上に側鎖上の官能基によって結合されたものであってもよい。一態様において、担体は、1つのアミノ酸、特に、アミノ酸のスルホン酸誘導体、例えば、システイン酸である。

【0097】

用語「アルキル」は、単独または「チオアルキル」および「アリールアルキル」などの他の用語内において、一価の飽和炭化水素残基を意味し、これは直鎖(すなわち、線状)または分枝鎖であり得る。本発明における使用のためのアルキル残基は、一般的に、約1~20個の炭素原子、特に約1~10、1~8または1~7個、より特別には約1~6または3~6個の炭素原子を含む。例示的なアルキル残基としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-ペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、ウンデシル、n-ドデシル、n-テトラデシル、ペンタデシル、n-ヘキサデシル、ヘptaデシル、n-オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ドシル、n-テトラコシルなど、ならびにその分枝鎖異形が挙げられる

。本発明の特定のある態様において、アルキル残基は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、トリブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-ペンチル、およびn-ヘキシルを含む、またはこれらからなる群より選択されるC₁～C₆低級アルキルである。アルキル残基は、式I、IIまたはIIIの化合物の調製に有意に干渉せず、かつ該化合物の有効性を有意に低下させない位置が、本明細書で規定した置換基で任意に置換されたものであってもよい。本発明の特定のある態様において、アルキル残基は、1～5個の置換基、例えば、ハロ、低級アルコキシ、低級脂肪族、置換低級脂肪族、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、ケト、アルデヒド、エステル、アミド、置換アミノ、カルボキシル、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、硫酸基、スルホキシド、置換カルボキシル、ハロゲン化低級アルキル（例えば、CF₃）、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、脂環式、置換脂環式、またはアリール（例えば、フェニルメチル（すなわち、ベンジル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル）、および複素環式基（例えば、ペリジニル、モルホリニル）で置換されたものである。アルキル基上の置換基は、それ自体が置換されたものであってもよい。

10

【0098】

本発明のある態様において、「置換アルキル」としては、例えば、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基、例えば、アルキル、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、アシリル、アミノ、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシアミノ、アラルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバミル、カルボキシルアルキル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオール、アリールチオ、アラルキルチオ、スルホンアミド、チオアルコキシ、およびニトロなどで置換されたアルキル基が挙げられる。

20

【0099】

本発明の特定のある態様に関して、用語「置換脂肪族」は、10個未満の炭素を有するアルキルまたはアルカンをいう。用語「置換脂肪族」は、10個未満の炭素を有するアルキルまたはアルカンであって、該脂肪族の水素原子の少なくとも1個が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式もしくは置換脂環式など）で置き換えられたものをいう。かかる基の例としては、限定されないが、1-クロロエチルなどが挙げられる。

30

【0100】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「低級アルキル置換アミノ」は、8個（を含む）の炭素原子を含有し、その脂肪族の水素原子の1個がアミノ基で置き換えられた任意のアルキル単位をいう。かかるものの例としては、限定されないが、エチルアミノなどが挙げられる。

40

【0101】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「低級アルキル置換ハロゲン」は、8個（を含む）の炭素原子を含有し、その脂肪族の水素原子の1個がハロゲンで置き換えられた任意のアルキル鎖をいう。かかるものの例としては、限定されないが、クロルエチルなどが挙げられる。

【0102】

本明細書で用いる場合、用語「アセチルアミノ」は、アセチル化された任意の第1級または第2級アミノを意味するものとする。かかるものの例としては、限定されないが、アセトアミドなどが挙げられる。

【0103】

本明細書で用いる場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む不飽和で非環式の分枝鎖または直鎖炭化水素残基をいう。アルケニル残基は、約2～24また

50

は2～10個の炭素原子、特に約3～8個の炭素原子、より特別には約3～6または2～6個の炭素原子を含有するものであり得る。好適なアルケニル残基としては、限定されないが、エテニル、プロペニル（例えば、プロブ-1-エン-1-イル、プロブ-1-エン-2-イル、プロブ-2-エン-1-イル（アリル）、およびプロブ-2-エン-2-イル）、ブテン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、2-メチル-プロブ-1-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、ヘキセン-1-イル、3-ヒドロキシヘキセン-1-イル、ヘブテン-1-イル、およびオクテン-1-イルなどが挙げられる。アルケニル残基は、アルキルと同様に任意で置換されたものであってもよい。

【0104】

10

本発明のある態様において、「置換アルケニル」としては、例えば、1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルバミル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、チオアルコキシ、アリール、ニトロなどで置換されたアルケニル基が挙げられる。

【0105】

20

本明細書で用いる場合、用語「アルキニル」は、1個以上の三重結合を含む不飽和の分枝鎖または直鎖炭化水素残基をいう。アルキニル残基は、約1～20、1～15または2～10個の炭素原子、特に、約3～8個の炭素原子、より特別には約3～6個の炭素原子を含有するものであり得る。好適なアルキニル残基としては、限定されないが、エチニル（プロブ-1-イン-1-イルおよびプロブ-2-イン-1-イルなど）、ブチニル（ブト-1-イン-1-イル、ブト-1-イン-3-イルおよびブト-3-イン-1-イルなど）、ペンチニル（ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イルおよび3-メチルブチン-1-イルなど）、ヘキシニル（ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、ヘキシン-3-イルおよび3,3-ジメチルブチン-1-イルなど）などの残基が挙げられる。本発明のある態様において、アルケニル基として、エテニル（-CH=CH₂）、n-プロペニル（-CH₂CH=CH₂）、イソプロペニル（-C(CH₃)=CH₂）などが挙げられる。アルキニルは、アルキルと同様に任意で置換されたものであってもよい。用語「シクロアルキニル」は、環式のアルキニル基をいう。

30

【0106】

30

本発明のある態様において、「置換アルキレン」としては、例えば、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルバミル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、チオアルコキシ、アリール、ニトロなどの置換基で置換されたアルキニル基が挙げられる。

40

【0107】

本明細書で用いる場合、用語「アルキレン」は、約1～10、1～8、1～6または2～6個の炭素原子を有し、2つ以上の共有結合のための結合点を有する線状または分枝鎖の残基をいう。かかる残基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、エチリデン、メチルエチレン、およびイソプロピリデンである。アルケニレン残基が別の残基上の置換基として存在する場合、これは、典型的には、2つの置換基によって形成された残基ではなく単一の置換基とみなされる。

【0108】

本明細書で用いる場合、用語「アルケニレン」は、約2～10、2～8または2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合を有し、2つ以上の共有結合のための結合点を有

50

する線状または分枝鎖の残基をいう。アルケニレン残基の例としては、1, 1-ビニリデン(-CH₂=C-)、1, 2-ビニリデン(-CH=CH-)、および1, 4-ブタジエニル(-CH=CH-CH=CH-)が挙げられる。

【0109】

本明細書で用いる場合、用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲンをいう。

【0110】

本明細書で用いる場合、用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、-OH基をいう。

本明細書で用いる場合、用語「シアノ」は、窒素原子によって共有される4つの共有結合のうち3つを有する炭素残基、特に、-C≡Nをいう。シアノ基は、本明細書に記載の置換基で置換されたものであってもよい。

10

【0111】

本明細書で用いる場合、用語「アルコキシ」は、置換されたものであってもよい炭素数が1以上約10以下であるアルキル部分を有する線状または分枝鎖のオキシ含有残基（例えば、メトキシ残基など）をいう。本発明のある態様において、アルコキシ残基は、約1～10、1～8、1～6または1～3個の炭素原子を含むものであり得る。本発明のある実施形態において、アルコキシ残基は約1～6個の炭素原子を含むものであり、C₁～C₆アルキル-O-残基（式中、C₁～C₆アルキルは、本明細書に示した意味を有する）が挙げられる。アルコキシ残基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシアルキルが挙げられる。

20

「アルコキシ」残基は、任意で、本明細書に開示した1つ以上の置換基（substituent）で置換されたものであってもよく、例えば、アルキル原子で置換して「アルキルアルコキシ」残基としたもの、ハロ原子（フルオロ、クロロまたはブロモなど）で置換して「ハロアルコキシ」残基（例えば、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシ（propoxy））ならびに「ハロアルコキシアルキル」残基（例えば、フルオロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシエチル、およびトリフルオロエトキシメチル）としたものでもあり得る。

30

【0112】

本明細書で用いる場合、用語「アルケニルオキシ」は、炭素数が約2～10のアルケニル部分、例えば、エテニルオキシまたはプロペニルオキシ残基などを有する線状または分枝鎖のオキシ含有残基をいう。アルケニルオキシ残基は、約2～6個の炭素原子を有する「低級アルケニルオキシ」残基であり得る。アルケニルオキシ残基の例としては、限定されないが、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシおよびイソプロペニルオキシアルキルが挙げられる。「アルケニルオキシ」残基は、本明細書に開示した1つ以上の置換基で置換されたものであってもよく、例えば、ハロ原子（フルオロ、クロロまたはブロモなど）で置換して「ハロアルケニルオキシ」残基（例えば、トリフルオロエテニルオキシ、フルオロエテニルオキシ、ジフルオロエテニルオキシ、およびフルオロプロペニルオキシ）としたものでもあり得る。

40

【0113】

「炭素環式（carbocyclic）」には、環形成原子（水素以外）が炭素のみである飽和または不飽和の置換または非置換の5～14員環の有機核に由来する残基が含まれる。炭素環式残基の例は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、特に、フェニル、ナフチル、ノルボルナニル（norbornanyl）、ビシクロヘプタジエニル、トルリル、キシレニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、ジフェニルエチレン、フェニルシクロヘキシル、アセナフチレニル、アントラセニル、ビフェニル、ビベンジリル、および関連ビベンジリルホモログ、オクタヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、オクタヒドロキノリニル、ジメトキシテトラヒドロナフチルなどである。

50

【0114】

本明細書で用いる場合、用語「シクロアルキル」は、約3～15、3～10、3～8または3～6個の炭素原子を有し、懸垂様式で結合されたもの、または縮合したものであり得る1、2、3または4個の環を含む残基をいう。本発明のある態様において、「シクロアルキル」は、任意に置換された飽和炭化水素環系であって、1～2個の環を含み、環1つあたり3～7個の炭素を含有し、さらに不飽和C₃～C₇炭素環式環と縮合したものであってもよい飽和炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の例としては、単環構造（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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロドデシルなど）、または多環構造（例えば、アダマンタニルなど）が挙げられる。本発明の特定のある態様において、シクロアルキル残基は、約3～10、3～8、3～6または3～4個の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」残基、特に、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である。用語「シクロアルキル」にはまた、シクロアルキル残基がアリール残基またはヘテロシクリル残基と縮合した残基が包含される。シクロアルキル残基は、本明細書に開示した基で任意に置換されたものであってもよい。

10

【0115】

本発明のある態様において、「置換シクロアルキル」としては、1～5（特に、1～3）個の置換基、例えば、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アミノ、アミノアシリル、アミノアシリルオキシ、オキシアシリルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、ケト、チオケト、チオール、チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、およびニトロを有するシクロアルキル基が挙げられる。

20

【0116】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「脂環式」は、8個未満の炭素を有するシクロアルカンまたは3個以下の縮合脂環式環からなる縮合環系をいう。かかる基の例としては、限定されないが、デカリンなどが挙げられる。

20

【0117】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「置換脂環式」は、8個未満の炭素を有するシクロアルカンまたは3個以下の縮合環からなる縮合環系であって、その脂肪族水素原子の少なくとも1個が、ハロゲン、ニトロ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、脂環式もしくは置換脂環式）で置き換えられたものをいう。かかる基の例としては、限定されないが、1-クロロデカリルなどが挙げられる。

30

【0118】

本明細書で用いる場合（A used herein）、用語「シクロアルケニル」は、約4～16、2～15、2～10、2～8、4～10、3～8、3～7、3～6または4～6個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素二重結合、および懸垂様式で結合されたもの、または縮合したものであり得る1、2、3または4個の環を含む残基をいう。本発明の特定のある態様において、シクロアルケニル残基は、3～7個の個の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」残基である。シクロアルケニル残基の例としては、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが挙げられる。シクロアルケニル残基は、本明細書に開示した基、特に、同じであっても異なっていてもよい1、2または3個の置換基で任意に置換されたものであってもよい。

40

【0119】

本明細書で用いる場合、用語「シクロアルコキシ」は、オキシ残基に結合されたシクロアルキル残基（特に、3～15、3～8または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル残基）をいう。シクロアルコキシ残基の例としては、シクロヘキソキシおよびシクロペントキシが挙げられる。シクロアルコキシ残基は、本明細書に開示した基で任意に置換されたものであってもよい。

50

【0120】

本明細書で用いる場合、用語「アリール」は、単独または組合せで、懸垂様式でともに結合されたもの、または縮合したものであり得る1、2または3個の環を含む炭素環式芳香族系をいう。本発明のある態様において、アリール残基は、4～24個の炭素原子、特に、4～10、4～8または4～6個の炭素原子を含むものである。例示的な「アリール」残基としては、限定されないが、芳香族残基、例えば、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、ベンゾシクロオクテニル、ベンゾシクロヘプテニル、ペンタレニル、アズレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、アセフチレニル(acephthylene)、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニル、およびアントラセニルなどが挙げられ、好ましくはフェニルである。

10

【0121】

アリール残基は、本明細書に開示した基、特に、ヒドロキシル、アルキル、カルボニル、カルボキシル、チオール、アミノおよび/またはハロで任意に置換されたものであってもよく、特に、置換アリールとしては、限定されないが、アリールアミンおよびアリールアルキルアミンが挙げられる。

【0122】

本発明の特定のある態様に関する本明細書で用いる場合、用語「置換アリール」としては、環内炭素上の水素原子の少なくとも1個がハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、アルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環(アリール、置換アリール、脂環式もしくは置換脂環式)で置き換えられた芳香族環、または少なくとも1つが芳香族である3個以下の縮合環からなる縮合芳香族環系が挙げられる。かかるものの例としては、限定されないが、ヒドロキシフェニル、クロロフェニルなどが挙げられる。

20

【0123】

本発明のある態様において、アリール残基は、1～4個の置換基、例えば、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アラルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキル(alky)スルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなどで任意に置換されたものであってもよい。置換基は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキルでさらに置換されたものであってもよい。本発明のある態様において、アリール残基は、ヒドロキシル、アルキル、カルボニル、カルボキシル、チオール、アミノおよび/またはハロで置換されたものである。用語「アラルキル」は、アルキル基を介して直接結合されたアリールまたは置換アリール基、例えば、ベンジルなどをいう。置換アリール残基の他の具体例としては、クロロベンジル(benzyl)およびアミノベンジルが挙げられる。

30

【0124】

本明細書で用いる場合、用語「アリールオキシ」は、酸素原子に結合された上記規定のアリール残基をいう。例示的なアリールオキシ基としては、ナフチル(naphthyl)オキシ、キノリルオキシ、イソキノリジニルオキシなどが挙げられる。

40

【0125】

本明細書で用いる場合、用語「アリールアルコキシ」は、アルコキシ基に結合されたアリール基をいう。アリールアルコキシ基の代表例としては、限定されないが、2-フェニルエトキシ、3-ナフト-2-イルプロポキシ、および5-フェニルペンチルオキシが挙げられる。

【0126】

50

本明細書で用いる場合、用語「アロイル」は、本明細書に規定のカルボニル残基に結合された上記規定のアリール残基、例えば、限定されないが、ベンゾイルおよびトルオイルをいう。アロイル残基は、本明細書に開示した基で任意に置換されたものであってもよい。

【0127】

本明細書で用いる場合、用語「ヘテロアリール」は、炭素、窒素、イオウおよび酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する完全に不飽和のヘテロ原子含有環形状芳香族残基をいう。ヘテロアリール残基は1、2または3個の環を含むものであり得、該環は、懸垂様式で結合されたもの、または縮合したものであり得る。本発明のある態様において、該用語は、炭素、窒素、イオウおよび酸素から選択される3~15、3~10、3~8、5~15、5~10、または5~8個の環構成員を有し、少なくとも1個の環内原子がヘテロ原子である、完全に不飽和のヘテロ原子含有環形状芳香族残基をいう。「ヘテロアリール」残基の例としては、限定されないが、1~4個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなど；1~5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、特に、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、キナゾリニル、ブテリジニル、キノリジジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、カルバゾリル、ブリニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニルなど；酸素原子を含有する3~6員環の不飽和ヘテロ单環式基、特に、2-フリル、3-フリル、ピラニルなど；イオウ原子を含有する不飽和5~6員のヘテロ单環式基、特に、チエニル、2-チエニル、3-チエニルなど；1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の5~6員のヘテロ单環式基、特に、フラザニル、ベンゾフラザニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびオキサジアゾリル；1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、特に、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど；1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和5~6員のヘテロ单環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなどが挙げられる。また、該用語には、複素環式残基がアリール残基と縮合した残基、特に、二環式残基、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フタラジニル、クロメニル、キサンテニルなどが含まれる。ヘテロアリール残基は、本明細書に開示した基、例えば、アルキル、アミノ、ハロゲンなど、特に、ヘテロアリールアミンで任意に置換されたものであってもよい。

【0128】

本発明のある態様において、該用語は、1~4個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどをいう。

【0129】

ヘテロアリール残基は、本明細書に開示した基、例えば、アルキル、アミノ、ハロゲンなどで任意に置換されたものであってもよく、特に、置換ヘテロアリール残基はヘテロアリールアミンである。

【0130】

用語「複素環式基」は、炭素、窒素、イオウおよび酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する飽和および部分飽和ヘテロ原子含有環形状残基をいう。複素環式残基は1、2または3個の環を含むものであり得、かかる環は、懸垂様式で結合されたもの、または縮合したものであり得る。一態様において、該用語は、炭素、窒素、イオウおよ

10

20

30

40

50

び酸素から選択される約 3 ~ 15、3 ~ 10、5 ~ 15、5 ~ 10、または 3 ~ 8 個の環構成員を有し、少なくとも 1 個の環内原子がヘテロ原子である飽和および部分飽和ヘテロ原子含有環形状残基をいう。例示的な飽和複素環式残基としては、限定されないが、1 ~ 4 個の窒素原子を含有する 3 ~ 6 員環の飽和ヘテロ单環式 (monocyclic) 基 [例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、およびピペラジニル] ; 1 ~ 2 個の酸素原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する 3 ~ 6 員環の飽和ヘテロ单環式基 [例えば、モルホリニル ; シドノニル (sydnonyl)] ; ならびに 1 ~ 2 個のイオウ原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する 3 ~ 6 員環の飽和ヘテロ单環式基 [例えば、チアゾリジニル] などが挙げられる。部分飽和ヘテロシクリル残基の例としては、限定されないが、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニルおよびジヒドロチアゾリルが挙げられる。例示的な複素環式残基としては、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピロリジニル、アゼピニル、1, 3 - ジオキソラニル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ピペリジニル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリニル、ピラゾリニル、1, 4 - ジチアニル、チオモルホリニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオキサニル、インドリニル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3H - インドリル、キナクリジニル、キノリジニルなどが挙げられる。一部の式 I I の化合物において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ および R¹⁷ が水素である場合、R¹¹ がピペリジニルであることはあり得ない。

【0131】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「複素環式基」は、環内炭素原子の少なくとも 1 個が酸素、窒素またはイオウで置き換えられた、8 個未満の炭素を有するシクロアルカンおよび / またはアリール環系、または 3 個以下の縮合環からなる縮合環系をいう。かかる基の例としては、限定されないが、モルホリノなどが挙げられる。

【0132】

本発明の特定のある態様に関して本明細書で用いる場合、用語「置換複素環式基」は、環内炭素原子の少なくとも 1 個が酸素、窒素またはイオウで置き換えられ、かつその脂肪族水素原子の少なくとも 1 個が、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、アミノ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環 (アリール、置換アリール、脂環式もしくは置換脂環式) で置き換えられた、8 個未満の炭素を有するシクロアルカンおよび / またはアリール環系、または 3 個以下の縮合環からなる縮合環系をいう。かかる基の例としては、限定されないが、2 - クロロピラニルが挙げられる。

【0133】

前述のヘテロアリールおよび複素環式基は、C 結合型またはN 結合型 (それが可能な場合) であり得る。

【0134】

本明細書で用いる場合、用語「スルホニル」は、単独または他の用語と連結して (アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルなど) 使用され、二価の残基 - SO₂⁻ をいう。本発明のある態様において、スルホニル基は、置換もしくは非置換のヒドロキシリ、アルキル基、エーテル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、複素環式基、炭水化物、ペプチド、またはペプチド誘導体に結合されたものであり得る。

【0135】

用語「スルフィニル」は、単独または他の用語と連結して (アルキルスルフィニル、すなわち、S (O) - アルキル、もしくはアリールスルフィニルなど) 使用され、二価の残基 - S (O) - をいう。

10

20

30

40

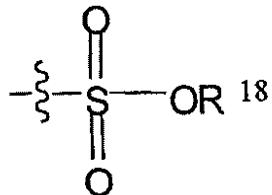
50

【0136】

用語「スルホン酸基」は、当該技術分野で認知されており、式：

【0137】

【化9】



10

(式中、R¹⁸は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、複素環式基、炭水化物、ペプチドまたはペプチド誘導体である)
で表される基が挙げられる。

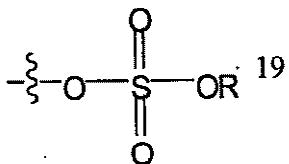
【0138】

用語「硫酸基」は、単独または他の用語と連結して使用され、当該技術分野で認知されており、式：

【0139】

【化10】

20



(式中、R¹⁹は、電子対、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環式基、炭水化物、ペプチドまたはペプチド誘導体である)
で表され得る基が挙げられる。

【0140】

30

用語「スルホキシド」は、残基-S=Oをいう。

【0141】

本明細書で用いる場合、用語「アミノ」は、単独または組合せで、窒素原子(N)が、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シリル、複素環式基またはヘテロアリール(置換されたものであってもそうでなくともよい)の任意の組合せである3つの置換基に結合された残基をいう。一般的に、「アミノ基」は、一般化学式-NR²⁰R²¹(式中、R²⁰およびR²¹は、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボニル、カルボキシル、アミノ、シリル、ヘテロアリールまたは複素環式基(置換されたものであってもそうでなくともよい)の任意の組合せであり得る)を有する。任意で、窒素原子上の1つの置換基をヒドロキシル基(-OH)とし、ヒドロキシルアミンとして知られるアミンとしてもよい。アミノ基の実例は、アミノ(-NH₂)、アルキルアミノ、シリルアミノ、シクロアミノ、アシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、および低級アルキルシリルアミノ、特に、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、2-プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、シクロプロピルアミノ、ベンジルアミノ、アリルアミノ、ヒドロキシルアミノ、シクロヘキシリルアミノ、ペリジニル、ヒドラジニル、ベンジルアミノ、ジフェニルメチルアミノ、トリチルアミノ、トリメチルシリルアミノ、ならびにジメチル-tert-ブチルシリルアミノ(置換されたものであってもそうでなくともよい)である。

40

【0142】

50

本明細書で用いる場合、用語「チオール」は、-SHを意味する。チオールは、本明細書に開示した置換基、特に、アルキル(チオアルキル)、アリール(チオアリール)、アルコキシ(チオアルコキシ)またはカルボキシルで置換されたのもあってもよい。

【0143】

用語「スルフェニルは、単独または他の用語と連結して(アルキルスルフェニルなど)使用され、残基-SR²⁻²(式中、R²⁻²は水素ではない)をいう。本発明のある態様において、R²⁻²は、置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シリル、シリルアルキル、複素環式基、ヘテロアリール、カルボニル、カルバモイル、アルコキシ、またはカルボキシルである。

【0144】

本明細書で用いる場合、用語「チオアルキル」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)がアルキル(これは、置換されたものであってもよい)に結合された化学官能基をいう。チオアルキル基の例は、チオメチル、チオエチル、およびチオプロピルである。チオアルキルは、置換もしくは非置換のカルボキシル、アリール、複素環式、カルボニル、または複素環式基で置換されたものであってもよい。

【0145】

本明細書で用いる場合、用語「チオアリール」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)が、一般化学式-SR²⁻³(式中、R²⁻³はアリールである)を有するアリール基(これは、置換されたものであってもよい)に結合された化学官能基をいう。チオアリール基および置換チオアリール基の実例は、チオフェニル、クロロチオフェニル、パラ-クロロチオフェニル、チオベンジル、4-メトキシ-チオフェニル、4-ニトロ-チオフェニル、およびパラ-ニトロチオベンジルである。

【0146】

本明細書で用いる場合、用語「チオアルコキシ」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)が、一般化学式-SR²⁻⁴(式中、R²⁻⁴はアルコキシ基である)を有するアルコキシ基(これは、置換されたものであってもよい)に結合された化学官能基をいう。「チオアルコキシ基」は、1~6個の炭素原子を有するもの、すなわち、-S-(O)-C₁~C₆アルキル基(式中、C₁~C₆アルキルは、上記規定の意味を有する)であり得る。1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のチオアルコキシ基または残基(C₁~C₆チオアルコキシとしても知られる)の実例としては、チオメトキシおよびチオエトキシが挙げられる。

【0147】

チオールは、置換または非置換のヘテロアリールまたは複素環式基で置換されたもの、特に、1~4個の窒素原子を含有する置換もしくは非置換の3~6員環の飽和ヘテロ单環式基[例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル]または1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する3~6員環の飽和ヘテロ单環式基[例えば、モルホリニル；シドノニル]、特に、置換モルホリニルまたはピペリジニルで置換されたものであってもよい。

【0148】

本明細書で用いる場合、用語「カルボニル」は、酸素原子によって共有される2~4つの共有結合を有する炭素残基をいう。

【0149】

本明細書で用いる場合、用語「カルボキシル」は、単独または組合せで、-C(O)OR²⁻⁵-または-C(=O)OR²⁻⁵(式中、R²⁻⁵は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシ、ヘテロアリール、または複素環式基(これは、任意で置換されたものであってもよい)である)をいう。本発明のある態様において、カルボキシル基は、エステル化された形態であり、エステル形成基として低級アルキル基を含むものであり得る。本発明の特別な態様において、-C(O)OR²⁻⁵により、エステルまたはアミノ酸誘導体がもたらされる。また、エステル化形態を、本

10

20

30

40

50

明細書では特に「カルボン酸エステル」という。本発明のある態様において、「カルボキシル」は、置換されたものであってもよく、特に、アルキル（これは、任意で、アミノ、アミン、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシルまたは複素環式基の1つ以上で置換されたものである）で置換されたものであり得る。カルボキシル基の例は、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-アルコキシカルボニル（tert-ブトキシなど）、カルボニル、1つもしくは2つのアリール残基（限定されないが、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロおよび/またはニトロで任意に置換されたフェニルなど）を有するアリールメトキシカルボニル、例えば、ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2-ブロモエトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニルtert-ブチルカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、ベンズヒドロキシカルボニル、ジ-（4-メトキシフェニル-メトキシカルボニル、2-ブロモエトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、または2-トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。エステル化形態のさらなるカルボキシル基は、シリルオキシカルボニル基、例えば、有機シリルオキシカルボニルである。かかる化合物内のケイ素置換基は、低級アルキル（例えば、メチル）、アルコキシ（例えば、メトキシ）および/またはハロ（例えば、塩素）で置換されたものであってもよい。ケイ素置換基の例としては、トリメチルシリルおよびジメチルtert-ブチルシリルが挙げられる。本発明のある態様において、カルボキシル基は、アルコキシカルボニル、特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、またはヘプチルオキシカルボニル、特にメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルであり得る。

10

20

30

40

50

【0150】

本明細書で用いる場合、用語「カルバモイル」は、単独または組合せで、カルボニル基の2つの非共有結合の一方に結合されたアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、アルキルシクロアルキルアミノおよびジシクロアルキルアミノ残基をいう。

【0151】

本明細書で用いる場合、用語「カルボキサミド」は、基-C(=O)-NH-をいう。

【0152】

本明細書で用いる場合、用語「ニトロ」は、-NO₂-を意味する。

【0153】

本明細書で用いる場合、用語「アシル」は、単独または組合せで、例えば、任意に置換された、ヒドリド、アルキル（例えば、ハロアルキル）、アルケニル、アルキニル、アルコキシ（「アシルオキシ」、例えば、アセチルオキシ、ブチリルオキシ、イソバレリルオキシ、フェニルアセチルオキシ、ベンゾイルオキシ、p-メトキシベンゾイルオキシ、および置換アシルオキシ、例えば、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシなど）、アリール、ハロ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、スルフィニル（例えば、アルキルスルフィニルアルキル）、スルホニル（例えば、アルキルスルホニルアルキル）、シクロアルキル、シクロアルケニル、チオアルキル、チオアリール、アミノ（例えば、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ）、ならびにアラルコキシから選択される残基に結合されたカルボニルまたはチオカルボニル基を意味する。「アシル」残基の実例は、ホルミル、アセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、フタロイル、マロニル、ニコチニルなどである。

【0154】

本発明のある態様において、「アシル」は、基-C(=O)R²⁻⁶（式中、R²⁻⁶は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである）をいう。例としては、限定されないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられる。

【0155】

本明細書で用いる場合、用語「ホスホン酸基」は、C - PO(OH)₂ または C - PO(OR²⁻⁷)₂ 基（式中、R²⁻⁷ はアルキルまたはアリール（これは、置換されたものであってもよい）である）をいう。

【0156】

本明細書で用いる場合、「ウレイド」は、基「-NHCONH-」をいう。ウレイド残基としては、ウレイド基の末端窒素に結合されたアルキル（特に、低級アルキル）で置換されたウレイドを含むアルキルウレイドが挙げられる。アルキルウレイドの例としては、限定されないが、N'-メチルウレイド、N'-エチルウレイド、N'-n-プロピルウレイド、N'-i-プロピルウレイドなどが挙げられる。また、ウレイド残基として、残基-NHCONを含み、末端窒素が、2つの任意に置換された残基、例えば、アルキル、アリール、複素環式およびヘテロアリールに結合されたN',N'-ジアルキルレイド基が挙げられる。

10

【0157】

「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヒドロキシル」などの残基に対して本明細書で用いる用語は、非置換残基および置換残基の両方をいう。用語「置換され」は、本明細書で用いる場合、表示した原子（例えば、水素）上の任意の1つ以上の部分が、本明細書に開示した群からの選択肢で置き換えられていることを意味するが、該表示した原子の通常の原子価を超えないものとし、該置換により安定な化合物がもたらされるものとする。置換基および/または残基の組合せは、かかる組合せによって安定な化合物がもたらされる場合のみ許容され得る。「安定な化合物」は、反応混合物から有用な純度に単離すること、および有効な治療用薬剤に製剤化することに耐えるのに充分に強固な化合物をいう。

20

【0158】

当業者に自明な1つ以上の基または置換基によって、式I、IIもしくはIIIの化合物の官能基もしくは環が修飾されてもよく、あるいは式I、IIもしくはIIIの化合物内の残基が置換されてもよい。基または置換基の例としては、限定されないが、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、アルキレン、アルケニレン、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキレン、ハロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルケニルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、アルキルアリール、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、複素環式基、ヘテロアリール、アルキルスルホニル、スルフィニル、スルホニル、スルフェニル、アルキルスルフィニル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アミノ、オキシ、ハロ、アジド、チオ、=O、=S、シアノ、ヒドロキシル、ホスホナト、ホスフィナト、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールスルホニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシルアルキル、アリールアセトアミドイル、アリールオキシ、アロイル、アラルカノイル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、ハロアリールオキシアルキル、ヘテロアロイル、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルコキシアルキル、チオアリール、アリールチオアルキル、アルコキシアルキル、ならびにアシル基が挙げられる。これらの基または置換基は、それ自体が置換されたものであってもよい。また、式Iの化合物を修飾するのに使用され得る誘導体基は、米国特許出願公開公報第20030176437号を見るとよい。

30

【0159】

化学置換基は、残基の1つの原子に結合している場合、該残基から「懸垂」している。これに関連して、置換基は、残基の1つの炭素原子、残基の1つの炭素原子に鎖伸長部によって連結された1つの炭素原子、または残基のヘテロ原子から懸垂したものであり得る。用語「縮合した」は、第1の環と共通の、または共有された隣接する2つの原子を有することにより第2の環が存在する（すなわち、結合または形成されている）ことを意味す

40

50

る。

【0160】

「投薬形態」は、式I、IIまたはIIIの化合物ならびに任意で、薬学的に許容され得る担体（1種類もしくは複数種）、賦形剤（1種類もしくは複数種）またはビヒクルを含む組成物またはデバイスをいう。投薬形態は、速放投薬形態または徐放投薬形態であり得る。

【0161】

「速放投薬形態」は、徐放のための成分、すなわち、活性化合物の崩壊または溶解を遅延させるための成分を含まない投薬形態をいう。このような投薬形態は、一般的に、活性成分である薬剤の速放をもたらす薬物マトリックスの組成に依存する。

10

【0162】

「徐放投薬形態」により、活性化合物が長時間放出される投薬形態が意図される。一態様において、持効的投薬形態は、活性化合物の崩壊または溶解を遅延させるための成分を含むものである。投薬形態は、初期遅滞期間を有するように操作された、または該期間のない徐放製剤であり得る。徐放投薬形態は、少なくとも約4時間以上、約6時間以上、約8時間以上、約12時間以上、約15時間以上、または約20時間～24時間の徐放期間、薬物を継続的に放出するものであり得る。徐放投薬形態は、さまざまな形態、例えば、錠剤、ロゼンジ剤、ジェルキャップ剤（gel cap）、口内貼付剤、懸濁剤、液剤、ゲル剤などに製剤化され得る。本発明のある態様において、徐放形態により、投与は、1日あたりの投与回数が最小となる。

20

【0163】

本発明の化合物、組成物または方法を用いて処置および／または予防され得る「疾患」としては、炎症（例えば、神経炎症）；炎症（例えば、神経炎症）に関するシグナル伝達経路；細胞シグナル伝達分子の生成；グリア活性化またはグリア活性化の経路および応答；炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（IL）、特に、IL-1）または腫瘍壞死因子（TNF、特にTNF）；星状細胞活性化または星状細胞活性化の経路および応答；小グリア細胞活性化または小グリア細胞活性化の経路および応答；酸化的ストレス関連応答（一酸化窒素シンターゼ生成および一酸化窒素蓄積など）；急性期タンパク質；シナプトフィシンおよび／または95の減損；補体力スケードの成分；シナプス機能の減損または低減；プロテインキナーゼ活性（例えば、死関連プロテインキナーゼ活性）；細胞損傷（例えば、ニューロン細胞損傷）；細胞死（例えば、ニューロン細胞死）；アミロイド斑のアミロイド沈着；ならびに行動欠陥の1つ以上に関連する、またはそのモジュレーションを必要とする状態が挙げられる。

30

【0164】

特に、疾患は、神経系の疾患または病状、例えば、限定されないが、痴呆性障害、神経変性障害、CNS脱髓性障害、疼痛性障害、自己免疫障害、または末梢炎症性疾患である。

【0165】

疾患は、アミロイド形成性のタンパク質またはペプチドによって活性化されたマクロファージの存在による炎症過程を特徴とするものであり得る。したがって、本発明の方法は、マクロファージ活性化の阻害および／または炎症過程の阻害を伴うものであり得る。該方法は、患者においてマクロファージ浸潤または炎症の過程または程度を低減、遅延、改善または逆転することを含むものであり得る。

40

【0166】

本発明の化合物、組成物および方法を用いて処置および／または予防され得る疾患の例としては、アルツハイマー病および関連障害、初老期および老人性形態；アミロイド血管症；軽度の認知障害；アルツハイマー病関連痴呆（例えば、血管性痴呆もしくはアルツハイマー痴呆）；AIDS関連痴呆、タウパチー（tauopathy）（例えば、嗜銀性顆粒痴呆、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、カルシウム沈着を伴うびまん性神経細線維もつれ、振せん麻痺を伴う前頭側頭型痴呆、プリオントン関連疾患、ハレルフォルデン

50

シユパツツ病、筋緊張性ジストロフィ、ニーマン ピック病C型、神経細線維もつれを伴う非グアム型運動ニューロン疾患、ピック病、脳炎後振せん麻痺、脳のアミロイドアンギオパチー、進行性皮質下膠症、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性汎脳炎、およびもつれ単独痴呆 (tangle only dementia))、アルファ-サイヌクレインopathy (例えれば、レビー小体を伴う痴呆、グリア細胞質内封入体を伴う多系統萎縮症)、多系統萎縮症、シャイ ドレーガー症候群、脊髄小脳性運動失調 (例えれば、DRPLA もしくはマチャド ジョセフ病)；線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳萎縮、脳内鉄分蓄積を伴う神経変性I型、嗅覚機能不全、および筋萎縮性側索硬化症)；パーキンソン病 (例えれば、家族性もしくは非家族性)；筋萎縮性側索硬化症；痙性対麻痺 (例えれば、シャペロンおよび / またはトリプレットAタンパク質機能の欠陥に関連)；ハンティングトン病、脊髄小脳性運動失調、フリートライヒ運動失調 (Freidrich's Ataxia)；脳血管の疾患 (例えれば、脳卒中、低酸素症、虚血、梗塞、脳内出血)；外傷性脳損傷；ダウン症候群；アミロイド ペプチドの外傷後蓄積を伴う頭部外傷；家族性英國型痴呆；家族性デンマーク型痴呆；痙攣性運動失調を伴う初老期痴呆；脳のアミロイドアンギオパチー、英國型；痙攣性運動失調を伴う初老期痴呆

脳のアミロイドアンギオパチー、デンマーク型；ニューロセルピン封入体 (FENIB) を伴う家族性脳症；アミロイド多発性ニューロパシー (例えれば、老人性アミロイド多発性ニューロパシーもしくは全身性アミロイドーシス)；アミロイド ペプチドによる封入体筋炎；家族性およびフィンランド型アミロイドーシス；多発性骨髄腫に伴う全身性アミロイドーシス；家族性地中海熱；多発性硬化症、視神經炎；ギヤン バレー症候群；慢性炎症性脱髓性多発性ニューロパシー；慢性の感染症および炎症；急性播種性脳脊髄炎 (ADEM)；自己免疫内耳疾患 (AIED)；糖尿病；心筋虚血および他の心血管障害；膵炎；痛風；炎症性腸疾患；潰瘍性大腸炎、クローン疾患、慢性関節リウマチ、変形性関節症；動脈硬化 (arteriosclerosis)、炎症性大動脈瘤；喘息；成人呼吸促進症候群；再狭窄；虚血 / 再灌流障害；糸球体腎炎；サルコイドーシス (sarcoidosis) 瘤；再狭窄；リウマチ熱；全身性全身性エリテマトーデス；ライター病；乾癬性関節炎；強直性脊椎炎；変形性股関節症 (coxarthrits)；骨盤内炎症性疾患；骨髄炎；癒着性関節包炎；少関節炎 (oligoarthritis)；関節周囲炎；多発性関節炎；乾癬；スタイル病；滑膜炎；炎症性皮膚疾患；ならびに創傷治癒が挙げられる。

【 0167 】

本発明のある態様において、疾患は、アルツハイマー病、血管性痴呆、パーキンソン病に関する痴呆、空間視覚欠陥、ウィリアムズ症候群、脳炎、髄膜炎、胎児アルコール症候群、コルサコフ症候群、無酸素性脳損傷、心肺蘇生術による損傷、糖尿病、シェーグレン症候群、脳卒中、眼疾患 (白内障および黄斑変性など)、睡眠障害、および高コレステロールレベルによって引き起こされる認知障害である。

【 0168 】

本発明のある態様において、本明細書に開示する化合物、組成物または方法は、神経炎症 (すなわち、神経炎症性疾患) を伴う疾患を予防および / または処置するために使用される。神経炎症は、社会的影響が増大している一連の多様な神経変性障害の疾患病態および進行の特徴的な特性である (最近の概説については、例えれば、Prusiner, S. B. (2001) New Engl. J. Med. 344, 1516 - 1526 を参照のこと)。これらの神経変性関連障害としては、アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症、自己免疫障害、プリオン (prion) 疾患、脳卒中および外傷性脳損傷が挙げられる。神経炎症は、グリア細胞 (例えれば、星状細胞および小グリア細胞) の活性化によって引き起こされるが、この活性化は、通常は、損傷または発育上の変化に対する生物体の恒常性応答の一部として有益な役割を果たす。しかしながら、慢性または過剰なグリア活性化によるこのプロセスの調節不全は、炎症誘発性サイトカインおよびケモカイン、酸化的ストレス関連酵素、急性期タンパク質、および種々の補体カスケードの成分の生成の増大により、疾患過程に寄与する (例えれば、Akikyamaら、(2000) Neur 50

10

20

30

40

obiol. Aging 21, 383-421を参照のこと)。グリア活性化と疾患の顕著な特徴である病態との直接的な関連により、このような不可欠なグリア細胞応答を媒介するシグナル伝達経路を理解すること、およびこのような疾患関連経路をモジュレートし得る細胞透過性リガンドを見い出すことの重要性が強調される。

【0169】

本発明の選択された特定のある態様において、疾患は、神経変性疾患または神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、痴呆、MCI、ハンティングトン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ならびに本明細書に開示した他の同様の疾患および障害などの疾患および障害である。

【0170】

特にアルツハイマー病(AD)では、-アミロイド(A)の沈着および神経細線維もつれが、グリア活性化、ニューロン減損および認知低下と関連している。分子レベルでは、アルツハイマー病は、アミロイド斑周囲のグリア細胞における一酸化窒素シンターゼ(NOS)の発現の増大;ペルオキシ亞硝酸塩媒介性ニューロン損傷の神経病理学的証拠;およびA誘導型脳機能不全に関する一酸化窒素(NO)過剰生成を特徴とする。NOSH(iNOS)は、グリア活性化応答の一部として誘導され、酸化的ストレス関連酵素であり、NOを生成させる。NOがスーパーオキシドとともに高レベルで存在すると、反応性の高いNO由来分子であるペルオキシ亞硝酸塩が生成され、ニューロン細胞死がもたらされる。また、炎症誘発性サイトカインIL-1も、AD脳内の活性化されたグリアにおいて過剰発現され、IL-1遺伝子の多型性は、散発性AD早期発症のリスクの増大と関連する(例えば、Duら、(2000)Neurology 55, 480-483を参照のこと)。IL-1はまた、アミロイド斑出現にも影響を及ぼし得、さらなるグリアの炎症応答およびニューロン機能不全応答に関する(例えば、Griffinら、(1998)Brain Pathol. 8, 65-72;およびShengら、(1996)Neurobiol. Aging 17, 761-766を参照のこと)。したがって、グリア活性化および特異的グリア産生物が神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)と関連しているため、細胞シグナル伝達経路(例えば、グリア活性化経路)をモジュレートし得る本明細書に開示した化合物および組成物は、炎症性疾患の処置および予防において特別な適用用途を有する。

【0171】

本発明のある態様において、本明細書に開示する化合物、組成物または方法は、プロテインキナーゼシグナル伝達の調節不全が関与している疾患を予防および/または処置するために使用され得る。プロテインキナーゼシグナル伝達の調節不全は、多くの場合、細胞シグナル伝達経路(例えば、グリア細胞活性化経路)の調節不全を伴う。プロテインキナーゼは、いくつかの細胞機能(例えば、細胞の最長、分化および死滅)の調節に中心的な役割を果たすタンパク質の大ファミリーの1つである。500を超えるプロテインキナーゼおよび130を超えるタンパク質ホスファターゼが、タンパク質のリン酸化に対して厳格な制御を行なっていると考えられている。各プロテインキナーゼは、ATPの-リン酸塩をタンパク質基質の特定の残基(1つまたは複数)に転移させる。プロテインキナーゼは、さらに、受容残基に基づいて、チロシン、セリン/トレオニンまたは二重特異性に分類され得る。セリン/トレオニンキナーゼの例としては、MAPキナーゼ、MAPKキナーゼ(MEK)、Akt/PKB、Junキナーゼ(INK)、CDK、プロテインキナーゼA(PRA)、プロテインキナーゼC(PKC)、およびカルモジュリン(CaM)依存性キナーゼ(CaMK)が挙げられる。プロテインキナーゼ活性の調節不全(例えば、活性過剰または活性低下)により、非常に多数の疾患、例えば、糖尿病、慢性関節リウマチ、炎症、高血圧、および増殖性疾患(癌など)の原因となる異常なタンパク質リン酸化がもたらされる。したがって、異常なキナーゼ活性が炎症性疾患(例えば、アルツハイマー病などの神経変性障害)と関連しているため、細胞シグナル伝達経路に関与しているキナーゼをモジュレートし得る本明細書に開示した化合物および組成物は、炎症性疾患の処置および予防のための特別な適用用途を有する。

10

20

30

40

50

【0172】

同様に本発明に従って処置および／または予防され得る疾患としては、脱髓性疾患が挙げられる。「脱髓性疾患」は、ミエリンが一次標的である疾患をいう。このような疾患は、2つの群：後天性疾患と遺伝性代謝障害に大別され得る。後天性脱髓性疾患としては、多発性硬化症（M S）（その再発／寛解反復期を含む）が挙げられる。遺伝性代謝障害としては、白質萎縮症、例えば、異染性白質萎縮症、レフサム病、副腎脳白質ジストロフィ、クラッベ病、フェニルフェニルケトン尿症、キャナヴァン病、ペリツェーウス メルツバッヒャー病およびアレクサンダー病が挙げられる。

【0173】

同様に本発明に従って処置および／または予防され得る疾患としては、「脱髓状態」が挙げられる。この用語は、髓鞘形成の欠陥がもたらされる病状をいう。かかる病状としては、限定されないが、脊髓損傷、外傷性脳損傷および脳卒中が挙げられる。

10

【0174】

用語「脊髓損傷（S C I）」は、運動性または感情などの機能の低下がもたらされる脊髓に対する損傷をいう。

【0175】

用語「外傷性脳損傷（T B I）」は、脳への損傷がもたらされる損傷をいう。頭部外傷は、閉鎖性頭部外傷または貫通性頭部外傷であり得る。閉鎖性頭部外傷は、頭部に鈍器が当たり、頭蓋内部で脳が硬い骨表面と相互接触された場合に生じ得る。また、閉鎖性頭部外傷は、頭部に対して直接的な外部からの外傷がなくても、脳が急速な前後移動を受けた場合（例えば、むち打ち）にも生じ得る。貫通性頭部外傷は、高速で移動する物体（銃弾など）が頭蓋を貫通した場合に生じ得る。閉鎖性または貫通性の頭部外傷により、脳に対して限局的で広汎性またはびまん性の損傷がもたらされ得、これは、記憶喪失、情緒障害、運動困難（例えば、麻痺）、知覚に対する損傷、および死亡として顕現され得る。該用語にはまた、損傷後に起こる二次的損傷、例えば、腫脹および液体貯留ならびに周囲のニューロンに毒性の物質（神経伝達物質グルタメートなど）の蓄積も含まれる。

20

【0176】

用語「脳卒中」は、脳への血流の遮断（虚血性脳卒中）または脳内血管の破裂（出血性脳卒中）によって引き起こされる突然の脳機能低下をいう。血流の遮断または血管の破裂により、罹患領域においてニューロン死が引き起こされる。該用語にはまた、脳卒中のリハビリテーションも含まれ、これは、脳卒中により低下した機能の完全または一部回復がもたらされる介入をいう。

30

【0177】

疼痛性障害もまた、本発明に従って処置および／または予防され得る。「疼痛性障害」は、痛みを伴う障害または病状をいい、限定されないが、急性の痛み、持続性の痛み、慢性の痛み、炎症性痛覚、神経因性の痛み、神経性の痛み、およびケモカイン誘導型痛覚が挙げられる。本発明のある態様において、疼痛性障害としては、限定されないが、軟組織および末梢損傷（例えば、急性外傷など）に起因する痛み、例えば、複合性限局性疼痛症候群（反射性交感神経性ジストロフィともよばれる）；ヘルペス後神経痛、後頭神経痛、三叉神経痛、分節性または肋間神経痛および他の神経痛；変形性関節症および慢性関節リウマチに伴う痛み；筋骨格の痛み（緊張、捻挫および外傷（骨折など）に伴う痛みなど）；脊椎の痛み、中枢神経系の痛み（脊髓もしくは脳幹損傷による痛みなど）；腰痛、坐骨神経痛、歯痛、筋筋膜疼痛症候群、会陰切開術による痛み、痛風の痛み、ならびに火傷に起因する痛み；深部内臓痛（心臓の痛みなど）；筋肉痛、目の痛み、炎症性痛覚、口腔顔面痛、例えば、歯痛；腹痛、ならびに婦人科系の痛み、例えば、月経困難症（d y s m e n o r r h o e a）、陣痛および子宮内膜症に伴う痛み；成長痛；神経および根損傷に伴う痛み（末梢ニューロパシー、例えば、神経絞扼、腕神経叢捻除、および末梢ニューロパシーに伴う痛みなど）；肢部切断、疼痛性チック、神経腫、または脈管炎に伴う痛み；糖尿病性ニューロパシー、化学療法誘導型ニューロパシー、急性の疱疹性およびヘルペス後神経痛；異型顔面痛、神経根損傷、神経因性腰痛、H I V関連神経因性の痛み、癌関連神

40

50

経因性の痛み、糖尿病関連の神経因性の痛みおよびクモ膜炎、三叉神経痛、後頭神経痛、分節性または肋間神経痛、HIV関連神経痛および AIDS 関連神経痛ならびに他の神経痛；異痛症、痛覚過敏、特発性の痛み、化学療法によって引き起こされる痛み；後頭神経痛、心因性疼痛、腕神経叢捻除、不穏下肢症候群に伴う痛み；胆石に伴う痛み；慢性アルコール依存症または甲状腺機能低下症または尿毒症またはビタミン欠乏症によって引き起こされる痛み；癌腫に伴う神経因性および非神経因性の痛み（しばしば、癌性疼痛とよばれる）、幻想肢痛、機能性腹痛、頭痛（自覚症状（aura）のある片頭痛、自覚症状のない片頭痛および他の血管性頭痛を含む）、急性または慢性の緊張性頭痛、鼻風邪に伴う頭痛および群発性頭痛；側頭下頸の（temporomandibular）痛みおよび上顎洞の痛み；強直性脊椎炎および痛風に起因する痛み；膀胱収縮の増大によって引き起こされる痛み；胃腸（GI）障害、ヘルコバクターピロリによって引き起こされる障害および GI 管の疾患（胃炎、直腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、消化不良など）、ニューロンによる内臓制御と関連する障害、潰瘍性大腸炎、慢性膵炎、クローン疾患および嘔吐に伴う痛み；術後の痛み、瘢痕の痛み、ならびに慢性の非神経因性の痛み（HIV、アントラルジア（anthralgia）および筋肉痛、脈管炎および線維筋痛症に伴う痛みなど）が挙げられる。

10

【0178】

用語「神経因性の痛み」は、神経系の一次病変または機能不全によって開始される、または引き起こされる痛みをいう。本発明の目的のためにこの用語に含まれるか、または同義語として扱われるものは、「神経性の痛み」であり、これは、末梢または中枢神経系の一次病変、機能不全または一過性の攪乱によって開始される、または引き起こされる痛みと定義する。ある態様において、本発明の用途としては、中枢もしくは末梢神経因性の痛みまたは神経性の痛みが挙げられる。他の態様において、神経因性の痛みとしては、モノニューロパシーまたは多発性ニューロパシーのいずれかによって引き起こされる痛みが挙げられる。また、神経因性の痛みには、ケモカイン誘導型痛覚も含まれる。

20

【0179】

「末梢神経因性の痛み」は、末梢神経系の一次病変または機能不全によって開始される、または引き起こされる痛みをいい、「末梢神経性の痛み」は、末梢神経系の一次病変、機能不全または一過性の攪乱によって開始される、または引き起こされる痛みをいう。末梢神経因性の痛みは、異痛症（すなわち、通常は痛みを誘発しない刺激による痛み）；カウザルギー（すなわち、外傷性神経病変後の持続性鈍痛症候群、異痛症および痛覚過敏、しばしば、血管運動および汗腺運動の機能不全ならびに後に栄養変化を合併）；痛覚過敏（すなわち、通常有痛である刺激に対する応答の増大）；知覚過敏（すなわち、刺激感受性の増大、知覚を除く）；痛覚過敏（すなわち、刺激（特に反復性の刺激）に対する異常に有痛性の反応ならびに閾値の増大を特徴とする有痛症候群）；神経炎（すなわち、神経（1つまたは複数）の炎症）；あるいはニューロパシー（すなわち、神経の機能攪乱または病理学的变化）であり得る〔神経因性の痛みおよび神経性の痛みこれらのカテゴリーの詳細な定義については、IASP、Classification of chronic pain, 第2版、IASP Press (2002)を参照のこと〕。

30

【0180】

神経因性の痛みの例示的な型としては、感染性（例えば、ヘルペス後神経痛およびHIVニューロパシー）、代謝性（例えば、糖尿病性ニューロパシーおよびファブリー病）、毒性（例えば、鉛または化学療法による）、外傷性／伸張障害（例えば、切開後、外傷、幻想肢痛、および反射性交感神経性ジストロフィ／複合性限局性疼痛症候群／カウザルギー）、ならびに特発性（例えば、三叉神経痛／疼痛性チック）が挙げられる。

40

【0181】

神経因性の痛みの具体例としては、ヘルペス後神経痛、有痛性糖尿病性ニューロパシー、幻想肢痛、脳卒中後の中枢系の痛み、HIVニューロパシー、ファブリー病、末梢ニューロパシー、三叉神経痛、切開後の神経因性の痛み、幻想肢痛、反射性交感神経性ジストロフィ、カウザルギー、有痛性知覚麻痺、肋間（intercostal）神経痛、外

50

傷後限局的な痛み、抜歯などの後の異型顔面神経痛痛み、複合性限局性疼痛症候群、外傷、鉛または化学療法によって引き起こされる神経因性の痛み、麻薬性鎮痛薬（モルヒネなど）に耐性の癌性疼痛が挙げられる。

【0182】

神経因性の痛みの処置は、神経損傷に起因する痛みを低減する（好ましくは、解消する）ための治療用量の式I、IIまたはIIIの化合物の投与と定義され得る。神経損傷の処置は、損傷を改善するため、および回復速度を増大させるための治療用量の式I、IIまたはIIIの化合物の投与と定義され得る。回復速度の増大は、薬理学的または他の医学的介入なしで達成されるものよりも速やかな、末梢神経損傷による痛みの適応症（温熱性痛覚過敏および機械的異痛症など）の低減と定義する。

10

【0183】

「ケモカイン誘導型痛覚」は、ケモカイン、特に、炎症誘発性サイトカイン（例えば、フラクタルカイン、CCL2およびCCL5）に一部または完全に応答して生じる痛みをいう。ケモカイン誘導型痛覚の一例は、関節炎の痛みである。

【0184】

化合物および方法

本発明では、式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドであり、Xが、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである、単離された純粋な、特に実質的に純粋な式Iの化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体の使用が想定される。

20

【0185】

また、本発明では、式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²、-NHR²、-NR²、=NR²、-S(O)₂R²、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²、-NHC(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²、-C(O)NR²、R²、-NHS(O)₂R²であり、ここで、R²およびR²は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択され、Xがピリミジニルまたはピリダジニルである、単離された純粋な、特に実質的に純粋な、式Iの化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体の使用が想定される。

40

【0186】

さらに、本発明では、式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シク

50

ロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基；スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである、単離された純粋な、特に実質的に純粋な式IIの化合物、またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の使用が想定される。

【0187】

またさらに、本発明では、式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴が、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシリル、C₁～C₆アシリルオキシ、-NH₂、-NHR²、-N(R²)₂、=NR²、-S(O)₂R²、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²、-NHC(O)R²、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²、-C(O)NR²、-NHS(O)₂R²から選択され、ここで、R²およびR²は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される、単離された純粋な、特に実質的に純粋な式IIの化合物、またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の使用が想定される。

【0188】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、またはシクロアルキルである。本発明の特定のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、またはC₃～C₁₀シクロアルキルである。ある実施形態において、R¹は低級アルキルである。別の実施形態において、R¹はシクロヘキシルである。

【0189】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アリール、特に、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、ベンゾシクロオクテニル、ベンゾシクロヘプテニル、ベンタレニル、アズレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、アセフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニル、およびアントラセニルである。本発明のある態様において、R¹は、ヒドロキシル、アルキル、カルボニル、カルボキシル、チオール、アミノ、ニトロ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、アリール、シクロアルキル、およびハロの1つ以上で置換されたアリールである。本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、2つの縮合芳香族環を含むものである。

【0190】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アリールオキシ、特に、C₆～C₁₀アリールオキシである。本発明のある実施形態において、式IまたはIIの化合物のR¹は、ナフチルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリジニルオキシなどである。

【0191】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アリールアルコキシ、

特に、C₆～C₁₀アリールオキシまたはC₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシである。ある実施形態において、式IまたはIIの化合物のR¹は、2-フェニルエトキシ、3-ナフト-2-イルプロポキシ、および5-フェニルペンチルオキシである。

【0192】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アロイル、特にC₆～C₁₀アロイルである。本発明のある実施形態において、式IまたはIIの化合物のR¹は、ベンゾイルまたはトルオイルである。

【0193】

本発明のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、ヘテロアリール、特にC₆～C₁₀ヘテロアリールである。ある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、懸垂様式で結合された、または縮合した1つまたは2つの環を含むものである。本発明の特定のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、(a)1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、最も特別には、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなど；(b)1～5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、特に、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キナゾリニル、ブテリジニル、キノリジジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、カルバゾリル、ブリニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニルなど；(c)酸素原子を含有する3～6員環の不飽和ヘテロ单環式基、特に、2-フリル、3-フリル、ピラニルなど；(d)イオウ原子を含有する不飽和5～6員のヘテロ单環式基、特に、チエニル、2-チエニル、3-チエニルなど；(e)1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和5～6員のヘテロ单環式基、特に、フラザニル、ベンゾフラザニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびオキサジアゾリル；(f)1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、特に、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリルなど；(g)1～2個のイオウ原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和5～6員のヘテロ单環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルなど；あるいは(h)1～2個のイオウ原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなどである。

【0194】

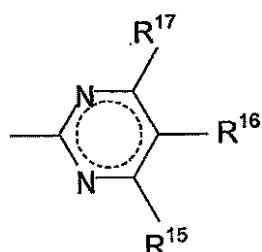
本発明の特定のある態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、アリール、特に、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フタラジニル、クロメニル、キサンテニルなどと縮合した複素環式基である。

【0195】

本発明の特別な態様において、式IまたはIIの化合物のR¹は、

【0196】

【化11】



(式中、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、ア

10

20

30

40

50

リールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである)

である。

【0197】

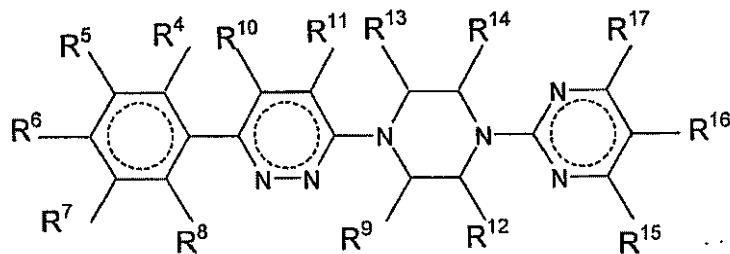
本発明のある実施形態において、R^{1~5}、R^{1~6}およびR^{1~7}は、独立して、水素、ヒドロキシル、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニルオキシ、C_{3~10}シクロアルキル、C_{4~10}シクロアルケニル、C_{3~10}シクロアルコキシ、C_{6~10}アリール、C_{6~10}アリールオキシ、C_{6~10}アリール-C_{1~3}アルコキシ、C_{6~10}アロイル、C_{6~10}ヘテロアリール、C_{3~10}複素環式基、C_{1~6}アシル、C_{1~6}アシルオキシ、-NH₂、-NHR^{2~8}、-NR^{2~8}R^{2~9}、=NR^{2~8}、=O、=S、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R^{2~8}、-NHC(O)R^{2~8}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{2~8}、-C(O)NR^{2~8}R^{2~9}、-NHS(O)₂R^{2~8}であり、ここで、R^{2~8}およびR^{2~9}は、独立して、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~10}シクロアルキル、C_{4~10}シクロアルケニル、C_{6~10}アリール、C_{6~10}アリール-C_{1~3}アルキル、C_{6~10}ヘテロアリールおよびC_{3~10}複素環式基から選択される。

【0198】

本発明の他の特別な態様において、式IIIの化合物が使用される。

【0199】

【化12】



(式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、=O、=S、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである)

本発明のある態様において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{1~6}アルコキシ、C_{2~6}アルケニルオキシ、C_{3~10}シクロアルキル、C_{4~10}シクロアルケニル、C_{3~10}シクロアルコキシ、C_{6~10}アリール、C_{6~10}アリールオキシ

10

20

30

40

50

、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール - $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 - NH_2 、 - $NHR^{2,8}$ 、 - $NR^{2,8}R^{2,9}$ 、 = $NR^{2,8}$ 、 - $S(O)_2R^{2,8}$ 、 - SH 、 - SO_3H 、 ニトロ、 シアノ、 ハロ、 ハロアルキル、 ハロアルコキシ、 ヒドロキシアルキル、 - CO_2H 、 - $CO_2R^{2,8}$ 、 - $NHC(O)R^{2,8}$ 、 - $C(O)NH_2$ 、 - $C(O)NHR^{2,8}$ 、 - $C(O)NR^{2,8}R^{2,9}$ 、 - $NHS(O)_2R^{2,8}$ から選択され、 ここで、 $R^{2,8}$ および $R^{2,9}$ は、 独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される。 10

【0200】

一般に、 式 I II の化合物の $R^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}$ および $R^{1,7}$ すべてが水素であることはあり得ない。本発明のある態様において、 $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ の両方が水素でない式 I II の化合物が提供される。本発明の他の態様において、 $R^{1,1}$ が水素でない式 I II の化合物が提供される。

【0201】

本発明のさらなる態様において、 $R^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}$ および $R^{1,7}$ が、 独立して、 水素、 ヒドロキシリル、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルキレン、 アルケニレン、 アルコキシ、 アルケニルオキシ、 シクロアルキル、 シクロアルケニル、 アリール、 アリールオキシ、 アリールアルコキシ、 アロイル、 ヘテロアリール、 複素環式基、 アシル、 アシルオキシ、 アミノ、 イミノ、 アジド、 チオール、 チオアルキル、 チオアルコキシ、 チオアリール、 ニトロ、 シアノ、 ハロ、 シリル、 シリルオキシ、 シリルアルキル、 シリルチオ、 = O 、 = S 、 カルボキシリル、 カルボニル、 カルバモイル、 またはカルボキサミドであり、 $R^{1,1}$ が、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アルキレン、 アルケニレン、 アルコキシ、 アルケニルオキシ、 シクロアルキル、 シクロアルケニル、 アリール、 アリールオキシ、 アリールアルコキシ、 アロイル、 ヘテロアリール、 アシル、 アシルオキシ、 アミノ、 イミノ、 アジド、 チオール、 チオアルキル、 チオアルコキシ、 チオアリール、 ニトロ、 シアノ、 ハロ、 シリル、 シリルオキシ、 シリルアルキル、 シリルチオ、 = O 、 = S 、 カルボキシリル、 カルボニル、 カルバモイル、 またはカルボキサミドである純粋な、 特に、 実質的に純粋な、 式 I II の化合物； またはその異性体、 薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体が使用される。本発明のある態様において、 $R^{1,1}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール - $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 - NH_2 、 - $NHR^{2,8}$ 、 - $NR^{2,8}R^{2,9}$ 、 = $NR^{2,8}$ 、 - $S(O)_2R^{2,8}$ 、 - SH 、 - SO_3H 、 ニトロ、 シアノ、 ハロ、 ハロアルキル、 ハロアルコキシ、 ヒドロキシリル、 - CO_2H 、 - $CO_2R^{2,8}$ 、 - NH_2 、 - $C(O)NH_2$ 、 - $C(O)NHR^{2,8}$ 、 - $C(O)NR^{2,8}R^{2,9}$ 、 - $NHS(O)_2R^{2,8}$ であり、 ここで、 $R^{2,8}$ および $R^{2,9}$ は、 独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される。 20 30 40

【0202】

特定のある態様において、 $R^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16}$ および $R^{1,7}$ が、 水素、 ヒドロキシリル、 アルキルであり、 $R^{1,0}$ および $R^{1,1}$ の一方または両方が、 独立して、 置換もしくは非置換の、 水素、 ヒドロキシリル

、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルアルキル、シリルオキシ、シリルチオ、=O、=S、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである式I I Iの化合物、または異性体もしくはその薬学的に許容され得る塩が使用される。本発明のある態様において、R¹～R¹⁰およびR¹¹の一方または両方は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²～R⁸、-NR²～R⁹、=NR²～R⁸、-S(O)～R²～R⁸、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²～R⁸、-NHC(O)R²～R⁸、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²～R⁸、-C(O)NR²～R⁸～R⁹、-NHS(O)～R²～R⁸であり、ここで、R²～R⁸およびR²～R⁹は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される。

[0 2 0 3]

特定のある態様において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁻²、R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶およびR¹⁻⁷が水素である、およびR¹⁻⁰が、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₃～C₁₀シクロアルコキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールオキシ、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルコキシ、C₆～C₁₀アロイル、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₃～C₁₀複素環式基、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²⁻⁸、-NRR²⁻⁸R²⁻⁹、=NRR²⁻⁸、-S(O)₂R²⁻⁸、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO₂H、-CO₂R²⁻⁸、-NHC(O)R²⁻⁸、-C(O)NH₂、-C(O)NR²⁻⁸、-C(O)NR²⁻⁸R²⁻⁹、-NHS(O)₂R²⁻⁸であり、ここで、R²⁻⁸およびR²⁻⁹は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリール-C₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される式IIIの化合物が使用される。

【 0 2 0 4 】

特定のある態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1\sim 2}$ 、 $R^{1\sim 3}$ 、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{1\sim 5}$ 、 $R^{1\sim 6}$ および $R^{1\sim 7}$ が水素である； $R^{1\sim 0}$ が、水素、ヒドロキシリ、アルキル（例えば、 $C_1\sim C_6$ アルキル）、アリール[例えば、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、特に、フェニル（これは、任意に置換されたもの（例えば、ハライドで）である]、 $C_3\sim C_{10}$ 複素環式基（例えば、ピペラジニル（これは、置換されたものであってもよく、例えばピリミジニルで置換されたものであり得る）；もしくはモルホリニル（これは、置換されたものであってもよい）]、 $-NR^{3\sim 0}R^{3\sim 1}$ （式中、 $R^{3\sim 0}$ は水素もしくはアルキルであり、 $R^{3\sim 1}$ はフェニル（これは、置換されたものであってもよい）もしくはアルキル（例えば、 $C_1\sim C_6$ アルキル）（これは、置換されたものであってもよい）[例えば、アミノで、特に、 $-CH_2CH_2NH_2$ ； $CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$]、または $-SR^{3\sim 2}$ （式中、 $R^{3\sim 2}$ は、フェニル（これは、置換されたものであってもよい）である；ならびに $R^{1\sim 1}$ が、水素、アルキルまたはアリール（例えば、 $C_6\sim C_{10}$ ア

リール、特に、例えば、フェニル）（これは、置換されたものであってもよい）である式 I I I の化合物が使用される。

【0205】

本発明のある態様において、R¹⁻¹は、アルキル、ハロ、アリール、置換アリール（例えば、アルキルアリール）、または1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基である。一実施形態において、R¹⁻¹は、低級アルキル（例えば、C₁～C₆アルキル）または分枝鎖アルキルである。別の実施形態において、R¹⁻¹は、C₆～C₁₀アリール、特に、フェニルである。別の実施形態において、R¹⁻¹はハロである。またさらなる実施形態において、R¹⁻¹は、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどである。特別な一実施形態において、R¹⁻¹は、ピリジニルである。

10

【0206】

本発明の特定のある態様において、R¹⁻⁰が、水素、ハロ、任意に置換されたヒドロキシル、アルキル、ピリジニル、フェニル、ベンジル、ピペラジニル、アミノ、モルホリニル、または-SR³⁻³（式中、R³⁻³は、アルキルまたはアリールである）である式 I I I の化合物が使用される。一実施形態において、R¹⁻⁰は、-NH[CH₂]_mNR³⁻⁴R³⁻⁵式中、mは、1～6、特に、2～4であり、R³⁻⁴は水素であり、R³⁻⁵は、カルボキシル、特に、-COOC(CH₃)₃である。

20

【0207】

本発明の特別な実施形態において、式 I I I の化合物のR¹⁻⁰およびR¹⁻¹の一方は、ヘテロアリール、特に、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、より特別には、ピリジニルであり、R¹⁻⁰およびR¹⁻¹の他方は、水素である。

【0208】

本発明の一態様において、R¹⁻¹が、水素、ハロ、任意に置換されたアルキル、ピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはフェニルである式 I I I の化合物が使用される。

【0209】

本発明のある態様において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁻⁰、R¹⁻²、R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶およびR¹⁻⁷が、水素、アルキル、アルコキシ、スルホニル、スルフィニル、ハロ、チオール、またはカルボキシルであり、R¹⁻¹が、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アリール、ヘテロアリール、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、シリル、=O、=S、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである式 I I I の化合物；または異性体もしくはその薬学的に許容され得る塩が使用される。特別な態様において、R¹⁻¹は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀ヘテロアリール、C₁～C₆アシル、C₁～C₆アシルオキシ、-NH₂、-NHR²⁻⁸、-NR²⁻⁸R²⁻⁹、=NR²⁻⁸、-S(O)₂R²⁻⁸、-SH、-SO₃H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-CO₂H、-CO₂R²⁻⁸、-NHC(O)R²⁻⁸、-C(O)NH₂、-C(O)NHR²⁻⁸、-C(O)NR²⁻⁸R²⁻⁹、-NHS(O)₂R²⁻⁸であり、ここで、R²⁻⁸およびR²⁻⁹は、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₄～C₁₀シクロアルケニル、C₆～C₁₀アリール、C₆～C₁₀アリールC₁～C₃アルキル、C₆～C₁₀ヘテロアリールおよびC₃～C₁₀複素環式基から選択される。

40

【0210】

本発明のある態様において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁻⁰、R¹⁻²、R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶およびR¹⁻⁷が水素であり、R¹⁻¹が、アルキル、アル

50

ケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、アリール、または1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基である式I IIの化合物が使用される。特別な態様において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は水素であり、R¹¹はアルキルまたはピリジニルであり、より特別には、R¹¹はアルキルである。

【0211】

本発明の他の態様において、式I IIの化合物のR¹⁰およびR¹¹の一方はアルキル、特に、C₁～C₆アルキルであり、R¹⁰およびR¹¹の他方は水素である。

【0212】

本発明の特別な実施形態において、式I IIの化合物のR¹⁰およびR¹¹の一方はアリール、特に、C₆～C₁₀アリール、より詳しくは、フェニルまたはベンジルであり、R¹⁰およびR¹¹の他方は水素である。 10

【0213】

本発明のある実施形態において、式I IIの化合物は、表1または2の化合物である。

【0214】

本発明の特別な実施形態において、式I IIの化合物は、MW01-6-189WH、MW01-5-188WH、もしくはMW01-2-151SRM、および/またはその塩もしくは誘導体である。

【0215】

より特別な実施形態において、式I IIの化合物は、4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン(MW01-2-151SRM)および/またはその塩もしくは誘導体である。 20

【0216】

より特別な実施形態において、式I IIの化合物は、4,6-ジフェニル3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン(MW01-5-188WH)および/またはその塩もしくは誘導体である。

【0217】

式I、IIまたはIIIの化合物は、インビボで活性化合物に変換されるプロドラッグの形態であり得る。例えば、式I IIの化合物において、R¹⁰およびR¹¹の1つ以上は、被験体に投与後に切斷され、活性な(例えば、治療的に活性な)化合物、またはその後に活性化合物を生成する中間体化合物をもたらす切斷可能な基を含むものであり得る。切斷可能な基は、酵素的または非酵素的のいずれかで除去されるエステルであり得る。 30

【0218】

式I、IIまたはIIIの化合物は、担体、例えば、該化合物に直接または間接的に共有結合されたものであり得るポリマー、炭水化物、ペプチドまたはその誘導体の1種類以上を含むものであり得る。担体は、本明細書に記載の置換基、例えば、限定されないが、1つ以上のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、チオール、チオアルキル、硫酸基、スルホニル、スルフィニル、スルホキシド、ヒドロキシル基で置換されたものであってもよい。本発明のある態様において、担体は、アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、ブラン(p r a l i n e)、メチオニン、セリン、トレオニン、アスパラギン、アラニル-アラニル、プロリル-メチオニル、またはグリシル-グリシルである。また、担体として、式I、IIまたはIIIの化合物を特定の組織または器官に標的化させる分子が挙げられ得る。したがって、担体により、脳への式I、IIまたはIIIの化合物の輸送が助長または促進され得る。 40

【0219】

式I、IIまたはIIIの化合物は、当業者に一般的に知られた反応および方法を用いて、実施例を含む本出願の知識および開示を考慮して調製され得る。反応は、使用される試薬および材料に適し、かつ実施される反応に適した溶媒中で行なわれる。有機合成分野の当業者には、化合物上に存在する官能基は、提案された反応工程と整合するものでなければならないことが理解されよう。これにより、場合によっては、本発明の所望の化合物 50

を得るために、合成工程の順序の変形または別のものに対する特定の1つのプロセススキームの選択が必要とされる。また、合成経路の開発における別の主な考慮事項は、本発明に記載の化合物内に存在する反応性官能基の保護に使用される保護基の選択であることは認識されよう。当業者に多くの折一法を示す権威ある説明書は、GreeneおよびWuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) である。

【0220】

本発明の(*or the invention*)化合物の調製に使用される出発材料および試薬は、市販供給元から入手可能なもの、または当業者によく知られた方法によって、FieserおよびFieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1~17巻, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1~5巻および増刊号, Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, 第1~40巻, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 第4版, John Wiley and Sons, New York, N.Y.; ならびにLarock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989などの参考文献に記載の手順に従って調製されるもののいずれかである。

10

20

30

40

【0221】

出発材料、中間体および式I、IIまたはIIIの化合物は、慣用的な手法、例えば、沈殿、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを用いて単離および精製され得る。式I、IIまたはIIIの化合物は、慣用的な方法、例えば、物理定数および分光分析法、特に、HPLCを用いてキャラクタライズされ得る。

【0222】

天然状態で塩基性の式I、IIまたはIIIの化合物は、種々の無機酸および有機酸と多種多様な種々の塩を形成し得る。実際には、最初に式I、IIまたはIIIの化合物を反応混合物から薬学的に許容され得ない塩として単離し、次いで、後者を、アルカリ性試薬での処理によって遊離塩基化合物に変換し、続いて、該遊離塩基を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することが望ましい。塩基である式I、IIまたはIIIの化合物の酸付加塩は、該塩基化合物を、実質的に当量の選択した無機化合物もしくは無機酸または有機酸で、水性溶媒媒体または適当な有機溶媒(例えば、メタノールもしくはエタノールなど)中で処理することにより、容易に調製される。溶媒を注意深くエバボレーションすると、所望の固体塩が得られる。

30

【0223】

天然状態で酸性の式I、IIまたはIIIの化合物は、種々の薬理学的に許容され得るカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩は、慣用的な手法によって、対応する酸性化合物を、所望の薬理学的に許容され得るカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を好ましくは減圧下で蒸発乾固することにより調製され得る。あるいはまた、該塩は、酸性の該化合物の低級アルカノール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、得られた溶液を、先と同様にして蒸発乾固することにより調製され得る。いずれの場合も、典型的には、反応の完結および最大生成物収量を確実とするように化学量論量の試薬が使用される。

40

【0224】

特別な態様において、本発明は、記載の工程(例えば、図面および実施例)を含む、本明細書に開示した化合物の作製方法を提供する。

一態様において、本発明は、R¹⁻¹が水素であり、R¹⁻⁰が、1~4個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニ

50

ル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{10} がハロ、特にクロロであり、 R^{11} が水素である式ⅠⅠⅠの化合物を、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル（より特別には、ピリジニル）で置換されたボロン酸と、 R^{11} が水素であり、 R^{10} が、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅠの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。
10

【0225】

別の態様において、本発明は、 R^{11} が水素であり、 R^{10} が置換アリールである式ⅠⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{10} がハロ、特にクロロであり、 R^{11} が水素である式ⅠⅠⅠの化合物を、置換アリールボロン酸と、 R^{11} が水素であり、 R^{10} が置換アリールである式ⅠⅠⅠの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。

【0226】

別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアルキルである式ⅠⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{11} がハロ、特にクロロであり、 R^{10} が水素である式ⅠⅠⅠの化合物を、アルキルボロン酸と、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアルキルである式ⅠⅠⅠの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。一実施形態において、 R^{11} は、低級アルキル、特にメチルまたはエチルであり、 R^{11} がクロロである式ⅠⅠⅠの化合物を、低級アルキルボロン酸、特にメチルまたはエチルボロン酸と、適当な条件下で反応させる。
20

【0227】

別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアリールである式ⅠⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がハロ（例えば、クロロ）である式ⅠⅠⅠの化合物を、C3位がハロ（例えば、クロロ）で、C4位がアリールで、およびC6位がフェニルで置換されたピリダジンと、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンと、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアリールである式ⅠⅠⅠの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。一実施形態において、 R^{11} はフェニルである。
30

【0228】

別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{11} がハロ、特にクロロであり、 R^{10} が水素である式ⅠⅠⅠの化合物を、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルで置換されたボロン酸と、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅠの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。
40

【0229】

一実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピリジニルである式ⅠⅠの化合物の調製方法であって、 R^{11} がハロ、特にクロロであり、 R^{10} が水素である式ⅠⅠⅠの化合物を、ピリジニルボロン酸と、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピリジニルである式ⅠⅠⅡの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。

【0230】

別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅢの化合物の調製方法であって、C3位がハロで、C4位が1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルで、およびC6位がフェニルで置換されたピリダジンを、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンと、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、より特別にはピリジニルである式ⅠⅠⅢの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。

【0231】

一実施形態において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピリジニルである式ⅠⅠの化合物の調製方法であって、C3位がハロで、C4位がピリジニルで、およびC6位がフェニルで置換されたピリダジンを、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンと、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピリジニルである式ⅠⅠⅢの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。

【0232】

別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピペリジニルまたは置換ピペリジニルである式ⅠⅠⅣの化合物の調製方法であって、 R^{11} がハロ、特にクロロであり、 R^{10} が水素である式ⅠⅣの化合物を、ピペラジニルまたは置換ピペラジニルと、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がピペリジニルまたは置換ピペリジニルである式ⅠⅣの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。

【0233】

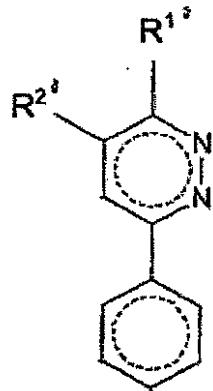
別の態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアルキルである式ⅠⅣの化合物の調製方法であって、C3位がハロ(例えば、クロロ)で、C4位がアルキルで、およびC6位がフェニルで置換されたピリダジンを、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジンと、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアルキルである式ⅠⅣⅢの化合物が調製されるのに適当な条件下で反応させることを含む方法を提供する。一実施形態において、 R^{11} は、メチルまたはエチルである。

【0234】

特別な一態様において、本発明は、 R^{10} が水素であり、 R^{11} がアルキルである式ⅠⅣの化合物の調製方法であって、式Ⅴ

【0235】

【化13】



IV

10

(式中、R¹は、ハロ、特にクロロまたはブロモ、より特別には、クロロであり、R²はアルキルである)の化合物を、2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジンと、適当な条件下で、特に、還流条件下で反応させ、R¹が水素であり、R¹がアルキルである式I-Iの化合物を得ることを含む方法を提供する。

【0236】

20

本発明の化合物、組成物および方法の治療有効性および毒性は、標準的な製薬手順によって、細胞培養物において、または実験動物を用いて、統計学的パラメータ、例えば、ED₅₀ (集団の50%において治療的に有効な用量)またはLD₅₀ (集団の50%に対して致死性である用量)統計を計算することなどにより測定され得る。治療指数は、毒性効果に対する治療効果の用量比であり、ED₅₀ / LD₅₀ 比で示され得る。大きな治療指数を示す医薬組成物が好ましい。一例として、1つ以上の治療効果が、被験体または疾患モデル、例えば、アルツハイマー病の症状を有するTgCRND8マウスにおいて示され得る。

【0237】

30

HPLC/MS解析により測定したとき、>95%相同である本明細書に開示した化合物を用いて生物学的研究を行なった。階層的(hierarchical)細胞系スクリーニングプロトコルの一部として、該化合物を、LPSで刺激されたBV-2マウス小グリア細胞によるIL-1^αおよびTNF^α生成をブロックする能力についてスクリーニングした。

【0238】

30

組成物、方法およびキット

本発明は、利点をもたらす投薬形態、製剤および方法、特に、副作用のリスクの低下(例えば、QT関連副作用のリスクの低下)および/または有益な薬物動態プロフィール、より詳しくは、徐放性薬物動態プロフィールをもたらす投薬形態、製剤および方法を提供する。式I、IIまたはIIIの化合物は、純粋または実質的に純粋な形態、その薬学的に許容され得る塩の形態、また、無水形態または水和物形態などの他の形態の投薬形態で利用され得る。

40

【0239】

有益な薬物動態プロフィールは、1日1回2回、または1日3回以上の投与に適し、かつ本明細書に開示した疾患、特に神経炎症性疾患を処置するために必要とされる濃度または用量が使用環境に提供されるのに充分な量で存在する1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含む製剤または投薬形態を投与することにより得ることができる。一態様において、使用環境は脳および/または血漿である。

【0240】

50

本発明のある実施形態は、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含み、約0.001~2mg/ml、0.001~1mg/ml、0.002~2mg/ml、0.

0.05 ~ 2 mg / ml、0.01 ~ 2 mg / ml、0.05 ~ 2 mg / ml、0.1 ~ 2 mg / ml、0.001 ~ 0.5 mg / ml、0.002 ~ 1 mg / ml、0.005 ~ 1 mg / ml、0.01 ~ 1 mg / ml、0.05 ~ 1 mg / ml、または0.1 ~ 1 mg / mlの該化合物のピーク血漿濃度 C_{max} をもたらす投薬形態に関する。

【0241】

さらなる態様において、本発明は、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含み、0.5 ~ 20時間、0.5 ~ 15時間、0.5 ~ 10時間、0.5 ~ 6時間、1 ~ 20時間、1 ~ 15時間、1 ~ 10時間、または1 ~ 6時間の排除 $t_{1/2}$ をもたらす製剤または投薬形態を提供する。

【0242】

本発明のさらなる態様は、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含み、約3 ~ 2000 ng · h / ml、3 ~ 3000 ng · h / ml、3 ~ 4000 ng · h / ml、2 ~ 2000 ng · h / ml、2 ~ 3000 ng · h / ml、2 ~ 4000 ng · h / ml、1 ~ 2000 ng · h / ml、1 ~ 3000 ng · h / ml、1 ~ 4000 ng · h / ml、1、特に3 ~ 3000 ng · h / mlの血漿のAUCをもたらす製剤または投薬形態に関する。

【0243】

被験体は、式I、IIまたはIIIの化合物またはその組成物もしくは単位投薬で、実質的に任意の所望のスケジュールで処置され得る。これらは、1日1回以上、特に、1日1回または2回、1週間に1回、1ヶ月に1回または継続的に投与され得る。しかしながら、被験体は、より低頻度（例えば、1日おき、もしくは1週間に1回など）またはより高頻度で処置されることもあり得る。化合物または組成物は被験体に、約または少なくとも約24時間、2日間、3日間、1週間、2週間 ~ 4週間、2週間 ~ 6週間、2週間 ~ 8週間、2週間 ~ 10週間、2週間 ~ 12週間、2週間 ~ 14週間、2週間 ~ 16週間、2週間 ~ 6ヶ月、2週間 ~ 12ヶ月、2週間 ~ 18ヶ月、2週間 ~ 24ヶ月、または24ヶ月より長く、定期的または継続的に投与され得る。

【0244】

一態様において、有益な薬物動態プロフィールは、1日1回、2回または3回投与、好ましくは1日2回の投与に適し、必要とされる用量が提供されるのに充分な量で存在する1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含む製剤または投薬形態の投与によって得ることができる。一態様において、1日1回、2回、3回またはそれ以上投与される式I、IIまたはIIIの化合物の必要とされる用量は、約0.01 ~ 3000 mg / kg、0.01 ~ 2000 mg / kg、0.5 ~ 2000 mg / kg、約0.5 ~ 1000 mg / kg、0.1 ~ 1000 mg / kg、0.1 ~ 500 mg / kg、0.1 ~ 400 mg / kg、0.1 ~ 300 mg / kg、0.1 ~ 200 mg / kg、0.1 ~ 100 mg / kg、0.1 ~ 50 mg / kg、0.1 ~ 20 mg / kg、0.1 ~ 10 mg / kg、0.1 ~ 6 mg / kg、0.1 ~ 5 mg / kg、0.1 ~ 3 mg / kg、0.1 ~ 2 mg / kg、0.1 ~ 1 mg / kg、1 ~ 1000 mg / kg、1 ~ 500 mg / kg、1 ~ 400 mg / kg、1 ~ 300 mg / kg、1 ~ 200 mg / kg、1 ~ 100 mg / kg、1 ~ 50 mg / kg、1 ~ 20 mg / kg、1 ~ 10 mg / kg、1 ~ 6 mg / kg、1 ~ 5 mg / kg、または1 ~ 3 mg / kg、または1 ~ 2.5 mg / kg、または約1.0 mg / kg以下、5 mg / kg、2.5 mg / kg、1 mg / kg、または0.5 mg / kgを1日2回以下である。

【0245】

ある種の投薬形態および製剤は、式I、IIまたはIIIの化合物ピークとトラフ間の血漿および/または脳レベルのばらつきを最小限にするもの、特に、持効的治療有効量の該化合物を提供するものであり得る。

【0246】

また、本発明では、投与期間中、特に、24時間の投与期間、治療有効量の化合物がもたらされる量の1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物を含む製剤または投薬形態

10

20

30

30

40

50

が想定される。本発明のある態様において、式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量は、約0.1~1000mg/kg、0.1~500mg/kg、0.1~400mg/kg、0.1~300mg/kg、0.1~200mg/kg、0.1~100mg/kg、0.1~75mg/kg、0.1~50mg/kg、0.1~25mg/kg、0.1~20mg/kg、0.1~15mg/kg、0.1~10mg/kg、0.1~9mg/kg、0.1~8mg/kg、0.1~7mg/kg、0.1~6mg/kg、0.1~5mg/kg、0.1~4mg/kg、0.1~3mg/kg、0.1~2mg/kg、または0.1~1mg/kgである。

【0247】

本発明の医薬または処置は、治療効果をもたらす少なくとも1種類の式I、IIまたはIIIの化合物の単位投薬を含むものであり得る。「単位投薬」または「投薬単位」は、患者に投与可能であり、かつ、取扱いおよびパッケージングが容易なものであり得、活性薬剤をそのまま、または1種類以上の固形もしくは液状の医薬用賦形剤、担体もしくはビヒクルとの混合物のいずれかとして含む物理的および化学的に安定な単位用量として維持される一単位、すなわち単回用量をいう。

【0248】

本発明の製剤または投薬形態は、速放投薬形態または非速放送達系（例えば、限定されないが、遅延放出もしくは徐放投薬形態）であり得る。

【0249】

ある態様において、本発明は、より徐放性の薬物の血漿レベルおよび/または脳レベル応答が好都合に得られるとともに、経時的に該化合物の実質的に定常的な放出が提供されることにより薬物濃度の急上昇が緩和または解消される式I、IIまたはIIIの化合物の徐放投薬形態を提供する。実質的に一定の血漿濃度は、好ましくは、本明細書に開示した1つ以上の治療効果と相関する。ある実施形態において、徐放投薬形態は、経口投与用である。

【0250】

組成物、特に投薬形態または製剤は、被験体への投与に適した任意の形態、例えば、限定されないが、経口、非経口、静脈内（ボーラスもしくは注入）、腹腔内、皮下または筋肉内投与に適した形態であり得る。投薬形態または製剤は、丸剤、錠剤、カプレット剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、ベジキャップ剤、液滴剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ剤、エーロゾル剤（固形物として、もしくは液状媒体中）、坐剤、滅菌注射用液剤および/または滅菌パッケージ粉剤であり得る。

【0251】

本発明の一態様において、投薬形態または製剤は、経口投薬形態または製剤、例えば、錠剤、カプレット剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、丸剤、粉剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤、および乳剤などである。別の態様において、投薬形態または製剤は、非経口投薬形態、例えば、活性物質が滅菌水性または非水性溶媒中（水、等張生理食塩水、等張グルコース溶液、バッファー溶液、もしくは非経口投与に慣用的に使用されている他の溶媒など）に含まれたものなどである。

【0252】

本発明の式I、IIまたはIIIの化合物は、当該技術分野で知られた適切な方法により被験体への投与のための医薬組成物に製剤化され得る。本発明の医薬組成物またはその一部には、意図される投与形態に基づいて選択され、かつ慣用的な医薬実務に整合する適当な薬学的に許容され得る担体、賦形剤およびビヒクルが含まれる。好適な医薬用の担体、賦形剤およびビヒクルは、標準的な教科書であるRemington: The Science and Practice of Pharmacy (第21版. 2005, University of the Sciences in Philadelphia (編), Mack Publishing Company)、およびThe United States Pharmacopeia: The National Fo

10

20

30

40

50

rmulary (U.S.P. 24 N.F. 19) (1999年出版) に記載されている。カプセル剤または錠剤の形態の経口投与の一例として、活性成分を、経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、グルコース、硫酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと合わせることができる。液状形態の経口投与では、薬物成分は、任意の経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと合わされ得る。適当な結合剤（例えば、ゼラチン、デンプン、コーン甘味料、天然の糖（グルコースなど）；天然および合成ガムならびにワックス）、滑沢剤（例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム）、崩壊剤（例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイトおよびキサンタンガム）、フレーバー剤、ならびに着色剤もまた、該組成物またはその成分と合わされ得る。本明細書に記載の組成物は、さらに、湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含むものであってもよい。

10

【0253】

本発明の組成物は、液状の液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、徐放製剤、または粉剤であり得る。該組成物は、従来の結合剤および担体、例えばトリグリセリドなどを用いて坐剤として製剤化され得る。経口製剤には、標準的な担体、例えば、医薬等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどが含まれ得る。種々の送達系が知られており、本発明の組成物を投与するために使用され得、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルなどに封入したものが挙げられる。

20

【0254】

非経口投与のための製剤は、水溶液、シロップ剤、水性もしくは油性も懸濁剤および乳剤を、食用油、例えば、綿実油、ココナッツ油またはピーナッツ油などとともに含むものであり得る。水性懸濁剤に使用され得る分散剤または懸濁剤としては、合成または天然のガム、例えば、トラガカント、アルギネット、アカシア、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、およびポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

30

【0255】

非経口投与のための組成物には、滅菌された水性もしくは非水性溶媒（水、等張生理食塩水、等張グルコース溶液、バッファー溶液など）、または治療活性薬剤の非経口投与に慣用的に使用されている他の溶媒が含まれ得る。また、非経口投与が意図される組成物には、慣用的な添加剤、例えば、安定剤、緩衝剤、もしくは保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルなどの抗酸化剤など、または同様の添加剤が含まれ得る。

【0256】

本発明の組成物は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過、組成物への殺菌剤の添加、組成物への照射殺菌、または組成物の加熱によって滅菌されたものであり得る。あるいはまた、本発明の化合物または組成物は、滅菌固体調製物として、例えば、凍結乾燥粉剤（これは、使用直前に滅菌溶媒に容易に溶解される）として提供され得る。

40

【0257】

医薬組成物は、調製された後、適切な容器内に入れ、適応症状の処置に関してラベル表示され得る。本発明の組成物の投与のため、かかるラベル表示には、投与の量、頻度および方法が含まれ得る。

【0258】

本発明によれば、キットが提供される。一態様において、キットには、本発明の式I、IIもしくはIIIの化合物または製剤がキットの形態で含まれる。キットは、本発明の式I、IIもしくはIIIの化合物または製剤を内包した容器を収容し、また、該化合物または製剤を被験体に投与するための使用説明書を収容したパッケージであり得る。本発明は、さらに、本発明の式I、IIもしくはIIIの化合物または製剤を、同時、個別ま

50

たは逐次使用のための使用説明書とともに含む市販用パッケージに関する。特に、ラベルは、投与の量、頻度および方法を含むものあり得る。

【0259】

また、本発明は、治療効果をもたらす本発明の組成物の成分の1種類以上が充填された1つ以上の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。かかる容器(1つまたは複数)は、種々の書面資料(使用説明書など)または医薬品もしくは生物製剤のラベル表示、製造、使用もしくは販売を規制する政府機関によって指示される書式の警告(この警告は、ヒトへの投与のための製造、使用もしくは販売の該機関による承認を反映する)を伴うものあり得る。

【0260】

また、本発明は、本明細書に開示した疾患の処置に有用な物質を内包する製品およびキットに関する。製品は、ラベルを有する容器を備えたものあり得る。適当な容器の例としては、瓶、バイアルおよび試験管が挙げられ、これらは、さまざまな材質(例えば、ガラスおよびプラスチック)で形成されたものあり得る。容器には、本明細書に開示した疾患の処置に有効な本発明の式I、IIもしくはIIIの化合物または製剤が収容される。容器上のラベルには、本発明の式I、IIもしくはIIIの化合物または製剤が、本明細書に開示した疾患の処置に使用されるものであることが表示され、また、使用説明が表示されることもあり得る。本発明のある態様において、容器内の医薬または製剤は、本明細書に開示した任意の医薬または製剤を含むものあり得る。

【0261】

また、本発明では、1種類以上の式I、IIまたはIIIの化合物が含まれたキットが想定される。本発明のある態様において、本発明のキットには、本明細書に記載の容器が含まれる。特別な態様において、本発明のキットには、本明細書に記載の容器と、バッファーを含む第2の容器が含まれる。キットには、さらに、市販およびユーザーの見地から望ましい他の物質、例えば、限定されないが、緩衝剤、希釈剤、充填剤、針、シリンジおよび添付文書が、本明細書に開示した任意の方法(例えば、本明細書に開示した疾患の処置方法)を実施するための使用説明書とともに含まれ得る。本発明のキット内の医薬または製剤は、本明細書に開示した任意の製剤または組成物を含むものあり得る。

【0262】

本発明のある態様において、キットは、本明細書に開示した任意の方法、例えば、限定されないが、アルツハイマー病に苦しむ被験体の処置に有用であり得る。本発明のキットには、本明細書に記載の任意の方法を実施するための使用説明書が含まれ得る。

【0263】

本明細書に記載の組成物および方法は、治療用の薬剤または方法として、単独または他の治療用薬剤もしくは他の処置形態との併用いずれかで適応され得る。これらは、本明細書に病状を処置するために使用される1種類以上の治療剤または薬剤と共に投与、併用または製剤化され得る。本発明の組成物は、他の治療用薬剤または治療剤と同時に、個別または逐次投与され得る。したがって、式I、IIまたはIIIの化合物は、本明細書に開示した疾患を処置するための1種類以上のさらなる治療用薬剤、例えば、限定されないが、-セクレターゼインヒビター、-セクレターゼインヒビター、および-セクレターゼインヒビター、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、本明細書に開示した疾患に起因もしくは随伴する合併症の処置に使用される薬剤、または副作用を処置もしくは予防するための汎用薬と共に投与され得る。

【0264】

本発明を具体例によって、より詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的のために示し、本発明をなんら限定することは意図されない。

【実施例】

【0265】

(実施例1)

ピリダジン化合物の合成

10

20

30

40

50

M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M 、 M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H 、 M W 0 1 - 7 - 1 0 7 W H 、 M W 0 1 - 4 - 1 7 9 L K M 、 W M 0 1 - 7 - 0 8 4 W H 、 M H 0 1 - 7 - 0 8 5 W H 、 M W 0 1 - 7 - 1 3 3 W H 、 および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 の構造を図 1 に示し、該化合物作製のための合成スキームを以下に記載する。

【 0 2 6 6 】

A . 2 - (4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (M W 0 1 - 3 - 1 8 3 W H) の調製。

【 0 2 6 7 】

図 2 は、 2 - (4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン (M W 0 1 - 3 - 1 8 3 W H) の調製のための合成スキームを示す。試薬および条件 : (a) 1 - B u O H 、 N H 4 C l および 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン。約 0 . 0 1 m o l の 3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジンと (b y) 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン、約 0 . 0 5 m o l の 2 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリミジンおよび約 0 . 0 1 m o l の塩酸アンモニウムを含む典型的な反応混合物を、約 1 5 m l の 1 - B u O H 中で調製した。混合物を、約 1 3 0 ° で約 4 8 時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧除去した。次いで、残留した残渣を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 上で乾燥させた。溶媒を除去した後、9 5 % エタノールから再結晶させると、淡黄色結晶が得られた。収率 9 6 . 4 % ; H P L C : 9 7 . 4 % 純度 ; H R M S 計算値 3 1 8 . 1 5 8 7 、実測値 3 1 8 . 1 5 7 9 ;

【 0 2 6 8 】

【 化 1 4 】

1 H N M R (C D C l 3) : δ 8.356 (d, J=4.5, 2 H), 8.011 (d, J=7.5, 11 2 H), 7.692 (d, J=9.5, 1 H), 7.468 (t, J=6.0, 2 H), 7.417 (d, J=7.5, 1 H), 7.047 (d, J=9.5, 1 H), 6.546 (t, J=4.5, 1 H), 4.013 (t, J=5.0, 4 H), 3.826 (t, J=5.0, 4 H).

【 0 2 6 9 】

B . 4 - メチル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M) の調製

4 - メチル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M) を、図 3 (スキーム 1) 、図 4 (スキーム 2) 、図 5 (スキーム 3) および図 6 (スキーム 4) に示すいくつかの合成スキームによって調製し、本明細書に詳細に記載しているようにして行なった。種々の反応スキーム (スキーム 1 、 2 および 3) が本発明の化合物に一般的に適用可能であり、使用は M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M の調製のみに限定されない。

【 0 2 7 0 】

スキーム 1 (図 3)

4 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2 H) - オン (2) 温度プローブおよび冷却器を取り付けた 2 5 0 m L 容の三ツ口丸底フラスコに、7 . 7 g (4 0 m m o l) の 2 - メチル - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 1 および 2 0 m l のエタノール (9 5 %) を仕込む。懸濁液を 1 0 ° 未満まで冷却し、2 . 2 m l (4 2 m o l 、 1 . 0 5 当量) のヒドラジン - 水和物を含有する 1 0 m L のエタノールを、溶液が 2 0 ° 未満の温度に維持される速度で滴下する。添加すると、懸濁液は、薄黄色溶液に変化する。添加後、反応混合物を還流加熱し、2 時間攪拌し、2 0 分間の加熱後、固体物が混合物中に見られる。反応が修了したら、フラスコを油浴から取り出し、周囲温度まで冷却すると、フラスコ内で白色結晶が形成され、これを、濾過によって回収する。固体物を、最初に 3 0 m L の 2 N N a H C O 3 で洗浄した後、6 0 m L の M i l l i - Q 水で 3 回洗浄し、中 (m e d i u m) フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物 2 が 9 6 . 1 % 収率で得られた [H a n s e n , K B ら O r g a n i c p r o c e s s r e s e a r c h & d e v e l o p m e n t , 2 0 0 5 , 9

10

20

30

40

50

, 634-639; Nelson, D A. U S 20050137397A1. Coudert, Pら Journal of Heterocyclic Chemistry, 1988, 25(3), 799-802を参照のこと]。

【0271】

4-メチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン(3)

7.0g(35mmol)の2を250mL容ーツロ丸底フラスコに入れた後、30mLのアセトニトリルを入れる。混合物を攪拌して2を溶解させる。11.3g(84mmol、2.4当量)の無水塩化銅(I)をこの溶液に添加すると、黄緑色の懸濁液が得られる。還流冷却器をフラスコに接続し、無水CaCl₂を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付ける。反応過程で形成されるHClガスを制御するため、NaOH溶液を用いて、乾燥チューブから放出されるHClを吸収させる。反応混合物を還流加熱し、加熱すると、反応懸濁液の色が暗緑色に変化する。反応が終了したとき(2時間還流後)、フラスコを油浴から取り出し、周囲温度まで冷却させる。反応物は氷水浴中で冷却させ、150mLの氷水を添加して反応をクエンチする。混合物を10分間激しく攪拌すると、灰色沈殿物と、塩化銅(I)を含有する青色の液体とが得られる。沈殿物を濾過によって回収し(濾液のpHは0~1である)、100mLの1N HCl溶液で洗浄し、次いで、100mLの水で5回洗浄する。固体物内に取り込まれた残留銅副生成物を除去するため、濾過ケーキを150mLの1N HCl溶液中で0.5時間攪拌し、濾過する。続いて、濾過ケーキを、濾液がpH7になるまでMili-Q水で洗浄する(だいたい7回洗浄)。固体物を中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、3が淡灰色粉末として93.8%収率で得られる[Eddy, Sら Synthetic Communications, 2000, 30(1), 1-7. Csende, Fら Synthetic, 1995, 1240-1242を参照のこと]。

【0272】

3-クロロ-4-メチル-6-フェニルピリダジン(4)

6.0g(32mmol)の3を250mL容ーツロ丸底フラスコに入れ、30mLのアセトニトリルを添加して、薄黄色スラリーを生成させる。6.0mL(64mmol、2当量)のオキシ塩化リンを添加すると、スラリーがより暗色に変化する。フラスコに還流冷却器を取り付け、無水CaCl₂を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付ける。反応混合物を還流加熱すると、暗赤色液体となる。反応終了後(2.5時間)、混合物を周囲温度まで冷却させ、氷水浴中に入れる。氷水(150mL)を、攪拌下の反応混合物中にゆっくりと注入してオキシ塩化リンをHClとH₃PO₄に分解させると、ピンク色の固体物の形成がもたらされる。固体物を濾過によって回収し、50mLのMili-Q水で3回洗浄する。固体物を250mL容ビーカーに移した後、100mLの水を添加して懸濁液を形成する。続いて、この水性懸濁液がpH=8になるまで1N NaOH添加し、混合物を5分間攪拌してあらゆる微量の出発材料混入物質を除去する。固体物を濾過し、100mLの水で3回洗浄して過剰の塩基を洗い流す。固体物を中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、4が淡いピンク色粉末として96%収率で得られる[Contreras, J Mら Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44(17), 2707-2718; Nelson, D A. U S 20050137397A1を参照のこと]。

【0273】

2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン(5)

7.5g(36.6mmol)の4を250mL容ーツロ丸底フラスコに入れ、125mLの水中に懸濁させる。60.17g(366.0mmol、10当量)の2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジンを添加し、フラスコに冷却器を取り付ける。反応混合物を高速攪拌下で60時間還流加熱し、連続的にアミンを添加すると、反応速度を促進することが可能である。終了したら、反応混合物を周囲温度まで冷却させ、橙色水層およびフラスコ底面に沈降した褐色油状物からなる2層がフラスコ内に観察される。水をデカンテー

10

20

30

40

50

ションすると、油状物が残り、これは生成物 5 である。次いで、油状物を最少容量のイソプロパノールに溶解し、還流加熱する。10分間の還流後、溶液を周囲温度まで冷却し、0℃まで冷却して結晶化を誘導する。薄黄色結晶をイソプロパノールから濾過し、最少の冷エーテルでリーン処理し、5を得る。結晶の回収は 50 % であるが、化合物の反復結晶化により増加させ得る [Contreras, J M ら Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42 (4), 730-741. Chayer, S ら Tetrahedron Letters, 1998, 39, 841-844]。

【0274】

スキーム 2 (図 4)

3-クロロ-6-フェニルピリダジン-4-オールを、Coudert, P. ら (前掲) に記載の手順に従って合成した。

【0275】

6-フェニル-3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-4-オール (MW 01-7-121WH)

この化合物を、3-クロロ-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリダジン (1.4 g, 6.8 mmol) から、以下に記載のようにして調製し、白色固体 (2.2.1 g, 6.6 mmol, 97.3%) を得た。ESI-MS: m/z 335.2 (M+H⁺)。

【0276】

【化15】

1H NMR (DMSO): 1H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, J=4.4, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H).

。

【0277】

4-クロロ-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-6-127WH)

6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン-4-オール (2.2.0 g, 6.6 mmol) を 7.5 mL のオキシ塩化リン中に懸濁し、攪拌しながら 100℃で 3 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を粉碎氷上に注入した。次いで、混合物を NaOH 溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥させると、白色固体が得られた (2.1.3 g, 6.0.3 mmol, 91.4%)。ESI-MS: m/z 353.4 (M+H⁺)。

【0278】

【化16】

1H NMR (CDCl₃): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H).

。

【0279】

4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-2-151SRM)

反応チューブ内に、MW 01-6-127WH (1.4 g, 4.0 mmol)、K₂CO₃ 粉末 (1.7 g, 12.4 mmol)、Pd (dppf)Cl₂ (326 mg, 0.4 mmol)、酸化銀 (2.3 g, 10 mmol)、メチルボロン酸 (324 mg, 5.4 mmol) および 2.0 mL の THF を添加した。次いで、チューブ内をアルゴンで 3 分間フラッシュ洗浄した。次いで、チューブをしっかりと密封し、攪拌しながら 80 度で 12 時間加熱した。冷却後、混合物を 10% NaOH 溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出

10

20

30

40

50

した。有機相を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した(1:4, 酢酸エチル:石油エーテルで溶出)。白色粉末固形物が得られた(0.60g, 1.8mmol、収率45.2%)。ESI-MS: m/z 333.4 (M+H⁺)。

【0280】

【化17】

¹H NMR (CDCl₃): d

8.380 (d, J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H), 4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H).

10

。

【0281】

スキーム3(図5)

反応チューブ内に、MW01-6-127WH (1.4g, 4.0mmol)、K₂C₂O₄粉末 (1.7g, 12.4mmol)、Pd (PPh₃)₄ (240mg, 0.2mmol)、酸化銀 (2.3g, 10mmol)、メチルボロン酸 (324mg, 5.4mmol) および 20ml の DME を添加した。次いで、チューブ内をアルゴンで 3 分間フラッシュ洗浄した。次いで、チューブをしっかりと密封し、攪拌しながら 120 で 24 時間加熱した。冷却後、混合物をアセライト土 (acelite earth) に通して濾過 (was filter) し、次いで、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した(1:4, 酢酸エチル:石油エーテルで溶出)。白色粉末固形物が得られた(0.64g, 1.93mmol、収率48.1%)。ESI-MS: m/z 333.4 (M+H⁺)。

20

【0282】

【化18】

¹H NMR (CDCl₃): d 8.380 (d, J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H), 4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H).

30

。

【0283】

スキーム4(図6)

4.5-ジヒドロ-4-メチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン (MW01-8-004WH)

7.7g (40mmol) の 2-メチル-4-オキソ-4-フェニルブタン酸を、100ml 容ーツ口丸底フラスコに添加した後、3.0ml (60mmol) のヒドラジン-水和物、次いで、20ml の試薬等級エタノール (100%、95% のエタノールでもよい) を添加した。フラスコに還流冷却器を取り付け、反応混合物を、110 (油浴の温度) の油浴中で還流加熱し、2 時間攪拌した。次いで、フラスコを油浴から取り出し、反応混合物周囲温度まで冷却させた。攪拌バーを取りだし、溶媒を 45 の水浴中で真空蒸発させた。次いで、残渣を 50ml の MiliQ 水で処理し、10 分間攪拌して懸濁液を得た。沈殿物を濾過によって回収し、100ml の 2N NaHCO₃ で洗浄し、次いで、60ml の MiliQ 水で 3 回洗浄し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、7.15g の白色結晶が得られた (Syn. ID, WH-8-004)。収率 95% (ESI-MS によって確認)、ESI-MS: m/z 189.2 (M+H⁺)。

40

【0284】

4-メチル-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン (MW01-8-008WH)

7.0g (35mmol) の MW01-8-004WH を、100ml 容のツ口丸底

50

フラスコ内に入れた後、9.4 g (70 mmol) の無水塩化銅 (II) 、次いで、30 ml のアセトニトリルを入れ、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、CaCl₂ を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた。反応混合物を油浴 (110) 中で3時間還流加熱した。還流を開始すると、反応懸濁液の色が暗黄色に変化した。反応終了後 (HPLC によってモニター) 、フラスコを油浴から取り出し、周囲温度まで冷却させた。混合物を、300 g の粉碎氷上に注入し、10分間激しく攪拌すると、灰色沈殿物および青色の液体が得られた。次いで、沈殿物を濾過によって回収し (濾液のpHは1.5~2.0であった) 、100 ml の1N HCl 溶液で洗浄し、残留 (あれば) 銅副生成物である固体物を除去した。この後、100 ml のMili-Q水で洗浄して固体物中の酸を除去し、濾液のpH値を確認することによりモニターする。固体物を、濾液がpH 7を示すまで洗浄した (だいたい5回洗浄後)。固体物を、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、6.3 g の青灰色固体物が得られた。収率は96.7%であった (ESI-MS によって確認)。ESI-MS : m/z 187.3 (M + H⁺)。

10

【0285】

3-クロロ-4-メチル-6-フェニルピリダジン (MW 01-8-012WH)
6.0 g (32 mmol) のMW 01-8-008WH および30 ml (320 mmol) のオキシ塩化リンを100 ml 容の一口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、無水CaCl₂ を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた (反応中にHClガスが形成されるため、大規模合成ではHClを吸収させるために、NaOHなどの塩基性溶液が必要とされ得る)。反応混合物を油浴 (90) 中で2時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、粉碎氷上に注入した (オキシ塩化リンは水によって分解され、HClおよびH₃PO₄ が生成され得る)。次いで、混合物を10分間激しく攪拌し、白色懸濁液を得た。懸濁液を2N NaOH 溶液で、懸濁液のpHがpH = 7になるまで中和した。沈殿物を濾過し、100 ml のMili-Q水で3回洗浄し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、5.9 g の淡いピンク色粉末が得られた (Syn. ID, WH-8-012)。収率は89.4%であった (ESI-MS によって確認)。ESI-MS : m/z 205.4 (M + H⁺)。

20

【0286】

2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (MW 01-2-151SRM)
0.82 g (4.0 mmol) のWH-8-012を30 ml 容の加圧容器内に入れた後、2.6 g (16.0 mmol) の1-(2-ピリミジル)ピペラジンを添加し、次いで、15 ml の1-BuOHを添加した。容器をしっかりと密封し、油浴中に入れ、130 (油浴の温度) で2.5日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、一口フランスコに移し、減圧下でエバボレーションした。溶媒の除去により赤褐色の残渣が得られ、これを30 ml の水で処理すると、褐色の粘性の油状物が得られた。混合物を一晩周囲温度に維持し、その間、油状物は徐々に固化した。次いで、形成された固体物をスチール製のスパチュラで小片に粉碎した。固体物を濾過によって回収し、50 ml のMili-Q水で3回洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、1.25 g の淡黄色固体物が得られた (Syn. ID, WH-8-020)。収率は94%であった (択一的な分離は、固化プロセスの代わりに沈殿手順を使用することである。固化は、簡単で廉価な操作であるが、時間がかかる。沈殿は、時間効率はよいが、前者よりも高価である。そのため、どの手順を製造に採用するかの判断は、プロセス化学者次第である。沈殿プロセスは以下のとおりである。油状生成物を10 ml の試薬等級エタノールまたはアセトンに完全に溶解させ、溶液を形成した。次いで、この溶液を、激しく攪拌しながら150 ml の氷水に滴下した。すると、淡黄色懸濁液が徐々に形成された。固体物を濾過によって回収し、Mili-Q水で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物が得られた)。最終化合物は、ESI-MS およびNMR によって確認した。ESI-MS : m/z 333.8 (M + H⁺)。

30

40

50

【0287】

【化19】

¹H NMR (CDCl₃): d 8.380 (d,J=5.0, 2H), 7.065 (d, J=7.0, 2H), 7.626 (s, 1H), 7.473 (m, 3H), 6.567 (t, J=4.5, J=5.0, 1H),
4.056 (t, J=5.0, 4H), 3.475 (t, J=5.0, 4H), 2.456 (s, 3H).

。

【0288】

C. 4, 6 - ジフェニル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (MW 01 - 5 - 188 WH) の調製。 10

【0289】

4, 6 - ジフェニル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (MW 01 - 5 - 188 WH) を、図7 (スキーム1)、図8 (スキーム2)、および図9 (スキーム3) に示すいくつかの合成スキームによって調製し、本明細書に詳細に記載しているようにして行なった。種々の反応スキーム (スキーム1、2 および 3) が本発明の化合物に一般的に適用可能であり、使用は MW 01 - 2 - 188 WH の調製のみに限定されない。

【0290】

スキーム1 (図7)

3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジン - 4 - オールを、Coudert, P. ら (前掲) に記載の手順に従って合成した。 20

【0291】

6 - フェニル 3 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - オール (MW 01 - 7 - 121 WH)

該化合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルピリダジン (14 g、68 mmol) から調製した。3 - クロロ - 4, 6 - ジフェニルピリダジン (267 mg、1.0 mmol)、1 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (656 mg、4.0 mmol) の混合物を含む3 ml の 1 - BuOH を、攪拌しながら 130 度で 3 日間加熱した。溶媒をエバボレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固形物を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、淡いピンク色の固形物が得られた。白色固形物を得た (22.1 g、66 mmol、97.3%)。ESI-MS: m/z 335.2 (M + H⁺)。 30

【0292】

【化20】

¹H NMR (DMSO): 1H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, J=4.4, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H).

。

【0293】

4 - クロロ - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (MW 01 - 6 - 127 WH)

6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - オール (22.0 g、66 mmol) を 75 ml のオキシ塩化リンに懸濁し、攪拌しながら 100 度で 3 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を粉碎氷上に注入した。次いで、混合物を NaOH 溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥させると、白色固形物が得られた (21.3 g、60.3 mmol、91.4%)。ESI-MS: m/z 353.4 (M + H⁺)。 40

50

【0294】

【化21】

1H NMR (CDCl₃): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H).

。

【0295】

4, 6-ジフェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-5-188WH)

3-クロロ-4, 6-ジフェニルピリダジン (267mg, 1.0mmol)、1-(2-ピリミジル)ピペラジン (656mg, 4.0mmol) の混合物を含む3mlの1-BuOHを、攪拌しながら130℃で3日間加熱した。溶媒をエバボレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体物を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、淡いピンク色の固体物が得られた (320mg, 0.81mmol、収率81.1%)。ESI-MS: m/z 395.5 (M+H⁺)。HRMS計算値 395.1979、実測値 395.1973；

【0296】

【化22】

1H NMR (CDCl₃): d 8.329 (d, J=5.0, 2H), 8.101 (d, J=7.5, 2H), 7.734 (d, J=7.5, 2H), 7.655 (s, 1H), 7.509 (m, 6H), 6.530 (t, J=4.5, 1H), 3.836 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.394 (t, J=5.0, J=4.5, 4H).

。

【0297】

スキーム2(図8)

4, 5-ジヒドロ-6-フェニル-4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン 135ml (135mmol) の臭化フェニルマグネシウム (1M) のTHF溶液を、6-フェニルピリダジノン化合物 7.8g (45mmol) を含む乾燥トルエン (50ml) の高温懸濁液に添加した。混合物を8時間還流し、周囲温度で一晩放置し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液で分解した。有機層を分離し、水層を100mlの酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、残渣をエタノールから結晶化させた。結晶を濾過によって回収し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、5.6gの白色結晶が得られた。収率は50%であった (ESI-MSによって確認)。ESI-MS: m/z 250.1 (M+H⁺)。

【0298】

6-フェニル-4-フェニルピリダジン-3(2H)-オン

上記で得られた4.4g (17.5mmol) の6-ピリダジノンを、50ml容の一口丸底フラスコ内に入れた後、4.7g (35mmol) の無水塩化銅 (II)を入れ、次いで20mlのアセトニトリルを入れ、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、CaCl₂を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた。反応混合物を油浴 (110℃) 中で3時間還流加熱した。還流を開始すると、反応懸濁液の色が暗黄色に変化した。反応終了後 (HPLCによってモニター)、フラスコを油浴から取り出し、周囲温度まで冷却させた。混合物を200gの粉碎氷上に注入し、10分間激しく攪拌すると、灰色沈殿物および青色の液体が得られた。次いで、沈殿物を濾過によって回収し (濾液のpHは1.5~2.0であった)、50mlの1N HCl溶液で洗浄して残留 (あれば) 銅副生成物である固体物を除去した。この後、100mlのMili-Q水で洗浄して固体物中の酸を除去し、濾液のpH値を確認することによりモニターする。固体物を、濾液がpH7を示すまで洗浄した (だいたい5回洗浄後)。固体物を、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、3.9gの青灰色固体物が得られた。収率は95%

10

20

30

40

50

0 % であった (E S I - M S によって確認)。 E S I - M S : m / z 2 4 8 . 1 (M + H +)。

【 0 2 9 9 】

3 - クロロ - 6 - フェニル - 4 - フェニルピリダジン

上記で得られた 2 . 0 g (8 m m o l) の 6 - フェニルピリダジノンおよび 1 0 m l (5 4 m m o l) のオキシ塩化リン (試薬等級、 A l d r i c h) を 5 0 m l 容の一ツ口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、 C a C l 2 を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた (反応中に H C l ガスが形成されるため、大規模合成では H C l を吸収させるために、 N a O H などの塩基性溶液が必要とされ得る)。反応混合物を油浴 (9 0) 中で 2 時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、粉碎氷上に注入した (オキシ塩化リンは水によって分解され、 H C l および H 3 P O 4 が生成され得る)。次いで、混合物を 1 0 分間激しく攪拌し、白色懸濁液を得た。懸濁液を 2 N N a O H 溶液で、懸濁液の p H が p H = 7 になるまで中和した。沈殿物を濾過し、 1 0 0 m l の水で 3 回洗浄し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、 1 . 8 g の淡いピンク色粉末が得られた。収率は 8 5 % であった (E S I - M S によって確認)。 E S I - M S : m / z 2 6 6 . 4 (M + H +)。

【 0 3 0 0 】

2 - (4 - (6 - フェニル - 4 - フェニルピリダジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン

上記で得られた 1 . 1 g (4 . 0 m m o l) の 3 - クロロピリダジンを、 3 0 m l 容の加圧容器内に入れた後、 2 . 6 g (1 6 . 0 m m o l) の 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジンを添加し、次いで、 1 5 m l の 1 - B u O H (試薬等級) を添加した。容器をしっかりと密封し、油浴中に入れ、 1 3 0 (油浴の温度) で 3 日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、一ツ口フラスコに移し、減圧下でエバボレーションした。溶媒の除去により赤褐色の残渣が得られ、これを 3 0 m l の水で処理し、褐色の懸濁液を得た。固体物を濾過によって回収し、 5 0 m L の水で 3 回洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、 0 . 9 6 g の淡黄色固体物が得られた。収率は 9 0 % であった。 E S I - M S : m / z 3 9 5 . 5 (M + H +)。 H R M S 計算値 3 9 5 . 1 9 7 9 、実測値 3 9 5 . 1 9 7 3 ;

【 0 3 0 1 】

【 化 2 3 】

1 H N M R (C D C l 3) : d 8.329 (d, J = 5.0, 2 H), 8.101 (d, J = 7.5, 2 H), 7.734 (d, J = 7.5, 2 H), 7.655 (s, 1 H), 7.509 (m, 6 H), 6.530 (t, J = 4.5, 1 H), 3.836 (t, J = 4.5, J = 5.0, 4 H), 3.394 (t, J = 5.0, J = 4.5, 4 H).

。

【 0 3 0 2 】

スキーム 3 (図 9)

3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジン - 4 - オールを、 C o u d e r t , P . ら、 (前掲) に記載の手順に従って合成した。

【 0 3 0 3 】

4 , 6 - ジフェニル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 5 - 1 8 8 W H)

3 - クロロ - 4 , 6 - ジフェニルピリダジン (2 6 7 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (6 5 6 m g 、 4 . 0 m m o l) の混合物を含む 3 m l の 1 - B u O H を、攪拌しながら 1 3 0 で 3 日間加熱した。溶媒をエバボレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体物を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、淡いピンク色の固体物が得られた (3 2 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l 、収率 8 1 . 1 %)。 E S I - M S : m / z 3 9 5 . 5 (M + H +)。 H

10

20

30

40

50

R M S 計算値 3 9 5 . 1 9 7 9 、 実測値 3 9 5 . 1 9 7 3 ;

【 0 3 0 4 】

【 化 2 4 】

1H NMR (CDCl₃): d 8.329 (d, J=5.0, 2H), 8.101 (d, J=7.5, 2H), 7.734 (d, J=7.5, 2H), 7.655 (s, 1H), 7.509 (m, 6H), 6.530 (t, J=4.5, 1H), 3.836 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.394 (t, J=5.0, J=4.5, 4H).

。

【 0 3 0 5 】

D . 4 - ピリジル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H) の調製
4 - ピリジル - 6 - フェニル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H) を、図 1 0 A および 1 0 B に示す 2 つの合成スキームによって調製し、本明細書に詳細に記載しているようにして行なった。種々の反応スキーム (スキーム 1 および 2) が本発明の化合物に一般的に適用可能であり、使用は M W 0 1 - 2 - 1 8 9 W H の調製のみに限定されない。

【 0 3 0 6 】

スキーム 1

3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジン - 4 - オールを、 C o u d e r t , P . ら (前掲) に記載の手順に従って合成した。

【 0 3 0 7 】

6 - フェニル 3 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - オール (M W 0 1 - 7 - 1 2 1 W H)

この化合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルピリダジン (1 4 g 、 6 8 mmol) から調製した。3 - クロロ - 4 , 6 - ジフェニルピリダジン (2 6 7 mg 、 1 . 0 mmol) 、 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジン (6 5 6 mg 、 4 . 0 mmol) の混合物を含む 3 ml の 1 - BuOH を、攪拌しながら 1 3 0 ° で 3 日間加熱した。溶媒をエバボレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体物を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、淡いピンク色の固体物が得られた。白色固体物を得た (2 2 . 1 g 、 6 6 mmol 、 9 7 . 3 %) 。 E S I - M S : m / z 3 3 5 . 2 (M + H +) 。

【 0 3 0 8 】

【 化 2 5 】

1H NMR (DMSO): 1H NMR (DMSO): d 8.406 (d, J=6.5, 2H), 7.740 (d, J=4.0, 2H), 7.558 (s, 3H), 6.686 (t, J=4.8, 1H), 6.841 (s, 1H), 3.881 (s, 4H), 3.620 (s, 4H), 3.776 (s, 4H).

4 - クロロ - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン (M W 0 1 - 6 - 1 2 7 W H)

6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジン - 4 - オール 1 h (2 2 . 0 g 、 6 6 mmol) を、 7 5 ml のオキシ塩化リンに懸濁させ、攪拌しながら 1 0 0 ° で 3 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を粉碎氷上に注入した。次いで、混合物を NaOH 溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥させると、白色固体物が得られた (2 1 . 3 g 、 6 0 . 3 mmol 、 9 1 . 4 %) 。 E S I - M S : m / z 3 5 3 . 4 (M + H +) 。

【 0 3 0 9 】

10

20

30

40

【化26】

1H NMR (CDCl₃): d 8.377 (d, J=4.5, 2H), 8.036 (d, J=7.5, 2H), 7.833 (s, 1H), 7.508 (m, 3H), 6.564 (t, J=4.5, 1H), 4.073 (t, J=4.0, J=4.5, 4H), 3.672 (t, J=4.0, J=4.5, 4H).

【0310】

4 - ピリジル - 6 - フェニル 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル)
ピリダジン (M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H)

反応チューブ内に、W H - 6 - 1 2 7 (1 . 4 g, 4 . 0 m m o l)、K₂CO₃粉末 (1 . 7 g, 1 2 . 4 m m o l)、Pd (P P h₃)₄ (2 4 0 m g, 0 . 2 m m o l)、4 - ピリジンボロン酸 (6 6 4 m g, 5 . 4 m m o l) および 2 0 m l の D M E を添加した。次いで、チューブ内をアルゴンで 3 分間フラッシュ洗浄した。次いで、チューブをしっかりと密封し、攪拌しながら 1 2 0 度で 2 4 時間加熱した。冷却後、混合物をセライト土に通して濾過し、次いで、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (1 : 4 , 酢酸エチル : 石油エーテルで溶出)。淡黄色針状結晶が得られた (0 . 6 5 g, 1 . 6 5 m m o l 、収率 4 1 . 2 %)。E S I - M S および N M R によって確認。E S I - M S : m / z 3 9 6 . 2 (M + H⁺)。

【0311】

【化27】

1H NMR (CDCl₃): d 8.809 (d, J=6.0, 2H), 8.335 (d, J=5.0, 2H), 8.090 (d, J=7.5, 2H), 7.750 (m, 6H), 6.543 (t, J=4.5, 1H), 3.868 (t, J=5.0, 4H), 3.404 (t, J=5.0, 4H).

【0312】

スキーム2

4 , 5 - ジヒドロ - 6 - フェニル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン

磁気攪拌バー、1 5 0 m l 容の均圧滴下漏斗、還流冷却器およびガラス栓を備えた 2 0 0 m l 容の三ツ口丸底フラスコに、2 1 g (1 3 5 m m o l) の 4 - ブロモピリジンおよび 7 0 の無水 T H F を添加した。使用前に、系をオープン乾燥させ、アルゴンでフラッシュ洗浄した。臭化フェニルマグネシウム (1 M) の 1 3 5 m l (1 3 5 m m o l) の T H F 溶液を均圧滴下漏斗に入れた。次いで、グリニヤール溶液を 1 0 分間にわたって滴下した。滴下後、1 5 分間攪拌して反応を終了させた。これにより、グリニヤール試薬の溶液が得られた。上記で得られた臭化 4 - ピリジルマグネシウムの溶液を、6 - フェニルピリダジノン化合物 7 . 8 g (4 5 m m o l) の乾燥トルエン (5 0 m l) 高温懸濁液に添加した。混合物を 8 時間還流し、周囲温度で一晩放置し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液で分解した。有機層を分離し、水層を 1 0 0 m l の酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、残渣をエタノールから結晶化させた。結晶を濾過によって回収し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、5 . 6 g の白色結晶が得られた。収率は 5 0 % であった (E S I - M S によって確認)。E S I - M S : m / z 2 5 2 . 1 (M + H⁺)。

【0313】

6 - フェニル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン

上記で得られた 4 . 4 g (1 7 . 5 m m o l) の 6 - ピリダジノンを、5 0 m l 容の一つ口丸底フラスコ内に入れた後、4 . 7 g (3 5 m m o l) の無水塩化銅 (I I)を入れ、次いで、2 0 m l のアセトニトリルを入れ、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、C a C l₂ を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた。反応混合

10

20

30

40

50

物を油浴 (110) 中で 3 時間還流加熱した。還流を開始すると、反応懸濁液の色が暗黄色に変化した。反応終了後 (HPLC によってモニター)、フラスコを油浴から取り出し、周囲温度まで冷却させた。混合物を 200 g の粉碎氷上に注入し、10 分間激しく攪拌すると、灰色沈殿物および青色の液体が得られた。次いで、沈殿物を濾過によって回収し (濾液の pH は 1.5 ~ 2.0 であった)、50 mL の 1 N HCl 溶液で洗浄して残留 (あれば) 銅副生成物である固体物を除去した。この後、100 mL の Milli-Q 水で洗浄して固体物中の酸を除去し、濾液の pH 値を確認することによりモニターする。固体物を、濾液が pH 7 を示すまで洗浄した (だいたい 5 回洗浄後)。固体物を、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、3.9 g の青灰色固体物が得られた。収率は 90 % であった (ESI-MS によって確認)。ESI-MS: m/z 250.1 (M + H⁺)。

10

【0314】

3-クロロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン

上記で得られた 2.0 g (8 mmol) の 6-フェニルピリダジノンおよび 10 mL (54 mmol) のオキシ塩化リン (試薬等級、Aldrich) を 50 mL 容の一口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、CaCl₂ を充填した乾燥チューブを冷却器の上部に取り付けた (反応中に HCl ガスが形成されるため、大規模合成では HCl を吸収させるために、NaOH などの塩基性溶液が必要とされ得る)。反応混合物を油浴 (90) 中で 2 時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、粉碎氷上に注入した (オキシ塩化リンは水によって分解され、HCl および H₃PO₄ が生成され得る)。次いで、混合物を 10 分間激しく攪拌し、白色懸濁液を得た。懸濁液を 2 N NaOH 溶液で、懸濁液の pH が pH = 7 になるまで中和した。沈殿物を濾過し、100 mL の水で 3 回洗浄し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、1.8 g の淡いピンク色粉末が得られた。収率は 85 % であった (ESI-MS によって確認)。ESI-MS: m/z 268.4 (M + H⁺)。

20

【0315】

4-ピリジル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-6-189 WH)

上記で得られた 1.1 g (4.0 mmol) の 3-クロロピリダジンを、30 mL 容の加圧容器内に入れた後、2.6 g (16.0 mmol) の 1-(2-ピリミジル)ピペラジンを添加し、次いで、15 mL の 1-BuOH (試薬等級) を添加した。容器をしっかりと密封し、油浴中に入れ、130 (油浴の温度) で 3 日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、一口丸底フラスコに移し、減圧下でエバボレーションした。溶媒の除去により赤褐色の残渣が得られ、これを 30 mL の水で処理すると、褐色の懸濁液が得られた。固体物を濾過によって回収しし、50 mL の水で 3 回洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、0.96 g の淡黄色固体物が得られた。収率は 90 % であった (ESI-MS および NMR によって確認) ESI-MS: m/z 396.2 (M + H⁺)。

30

【0316】

【化28】

1H

40

NMR (CDCl₃): δ 8.809 (d, J=6.0, 2H), 8.335 (d, J=5.0, 2H), 8.090 (d, J=7.5, 2H), 7.750 (m, 6H), 6.543 (t, J=4.5, 1H), 3.868 (t, J=5.0, 4H), 3.404 (t, J=5.0, 4H).

。

【0317】

E. N-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (MW 01-7-084 WH) の調製。

【0318】

N-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジ

50

ン-3-アミン (MW 01-7-084WH) の調製のための合成スキームを図11に示す。合成は、本明細書に記載のようにして行なった。

【0319】

4-クロロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン (MW 01-6-093WH)
)

4-クロロ-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オンを、Coudert, P. [18] に記載の手順に従って合成した。

【0320】

4-クロロ-2-(メトキシメチル)-6-フェニルピリダジン-3(2H)-オン (MW 01-7-053WH) 10

クロロピリダジノン1 (25.5g、0.12mol)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (0.20g) およびi-Pr₂NEt (26.7g、0.21mol) の混合物を含む無水CH₂Cl₂ (300mL) を、0 (氷浴) で30分間攪拌した。塩化メトキシメチル (25g、0.31mol) を添加し、混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させた。反応が終了するまで室温で攪拌した。次いで、溶媒を真空除去し、残渣を水で処理し、希Na₂CO₃ 溶液で洗浄し、EtOAcで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、エバポレーションした。次いで、残渣を95%エタノールからの再結晶によって精製すると、20.1の淡黄色固体が得られた。収率66.9%。

【0321】 20

6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3(2H)-オン (MW 01-7-069WH)

保護ピリダジノンMW 01-7-053WH (1.0当量) を、アリールボロン酸 (1.37当量)、Pd (PPh₃)₄ (0.05当量) およびK₂CO₃ (3.1当量) ならびに200mLのDMEと、350mLの加圧容器内で混合し、アルゴンで3分間フラッシュ洗浄し、次いで、出発材料が消失するまで混合物を攪拌および還流した (油浴、120)。冷却後、溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を水で処理し、濾別した。濾過ケークを濾過漏斗において水で洗浄し、次いで、次の工程に直接使用した。上記で得られた残渣を200mLのEtOHに溶解し、6N HCl (200mL) を添加し、反応混合物を6時間還流し (油浴、120)、次いで室温まで放冷し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を希NaOH溶液で中和した。次いで、懸濁液を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥させた。90%エタノールからの再結晶により、黄褐色固体が得られた。収率80.4%。ESI-MS: m/z 294.3 (M+H⁺)

3-クロロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン (MW 01-7-076WH)

3-クロロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン (MW 01-7-076WH) (66mmol) を、75mLのオキシ塩化リンに懸濁させ、攪拌しながら100 で3時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を粉碎氷上に注入した。次いで、混合物をNaOH溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾別し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥させると、淡黄色固体が得られた。ESI-MS: m/z 268.4 (M+H⁺)。 40

【0322】

N-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (MW 01-7-084WH)

N-(シクロプロピルメチル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-アミン (MW 01-7-084WH) (0.5mmol)、C-シクロプロピル-メチルアミン (2.0mmol) の混合物を含む3mLの1-BuOHを、攪拌しながら130 で7日間加熱した。溶媒をエバポレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾別し、水で洗浄し、次いで1:3の酢酸エチル:石油エーテルで洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、灰色固体が得られた。 50

E S I - M S : m / z 330.4 (M + H⁺)。

【0323】

F. 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン (MW 01-7-085 WH) の調製。

【0324】

3-クロロ-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン (MW 01-7-076 WH) (0.5 mmol)、1-メチル-ピペラジン (2.0 mmol) の混合物を含む 3 mL の 1-BuOH を、攪拌しながら 130°で約 7 日間加熱した。溶媒をエバポレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体物を濾別し、水で洗浄し、次いで 1:3 の酢酸エチル:石油エーテルで洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、褐色固体物が得られた。E S I - M S : m / z 332.2 (M + H⁺)。3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)ピリダジン (MW 01-7-085 WH) の調製のための合成反応を図 12 に示す。

【0325】

G. 4,6-ジフェニル-3-ピペラジニルピリダジン (MW 01-7-133 WH) の調製

4,6-ジフェニル-3-ピペラジニルピリダジン (MW 01-7-133 WH) の調製のための合成反応を図 13 に示す。合成は、本明細書に記載のようにして行なった。該化合物を 3-クロロ-4,6-ジフェニルピリダジン (533 mg, 2.0 mmol) から、MW 01-7-057 WH について記載したのと同様にして調製し、淡黄色固体物を得た (550 mg, 17.4 mmol、収率 86.9%)。E S I - M S : m / z 317.3 (M + H⁺)。

【0326】

【化29】

1H NMR (CDCl₃): δ 8.086

(d, J=7.5, 2H), 7.705 (d, J=7.5, 2H), 7.619 (s, 1H), 7.498 (m, 6H), 3.318 (d, J=4.0, 4H), 2.932 (d, J=4.0, 4H) 1.896 (s, 1H).

10

20

30

40

50

【0327】

H. 2-(4-(6-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (MW 01-7-107 WH) の調製

2-(4-(6-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (MW 01-7-107 WH) の調製のための合成反応を図 14 に示す。合成は、本明細書に記載のようにして行なった。該化合物を MW 01-6-127 WH (200 mg, 0.57 mmol) から、MW 01-7-057 WH について記載したのと同様にして調製し、淡黄色固体物を得た (220 mg, 0.55 mmol、収率 96.3%)。E S I - M S : m / z 402.5 (M + H⁺)。

【0328】

I. 6-メチル-4-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-7-057) の調製

6-メチル-4-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW 01-7-057) の調製のための合成反応を図 15 に示す。合成は、本明細書に記載のようにして行なった。3-クロロ-6-メチル-4-フェニルピリダジン (100 mg, 0.5 mmol)、1-(2-ピリミジル)ピペラジン (400 mg, 2.0 mmol) の混合物を含む 3 mL の 1-BuOH を、攪拌しながら 130°で 7 日間加熱した。溶媒をエバポレーションによって真空除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体物を濾別し、水で洗浄し、次いで 1:3 の酢酸エチル:石油エーテル

で洗浄し、濾過漏斗上で真空乾燥させると、淡黄色固形物が得られた (68 mg, 0.20 mmol、収率 41.7%)。純度 > 95% ; ESI-MS : m/z 333.1 (M + H⁺)。

【0329】

【化30】

1H

NMR (CDCl₃): δ 8.310 (d, J=5.0, 2H), 7.678 (d, J=7.5, 2H), 7.476 (m, 3H), 7.119 (s, H), 6.509 (t, J=4.5, 1H), 3.785 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 3.277 (t, J=4.5, J=5.0, 4H), 2.669 (s, 3H).

10

。

【0330】

(実施例2)

ピリダジン化合物の活性を確認するためのアッセイ

以下のアッセイは、ピリダジン化合物の活性を確認するために使用され得る。

【0331】

細胞培養アッセイ。本発明の化合物の濃度依存性活性の細胞系アッセイは、既報の方法 (Mirzoevaら、J Med Chem 45: 563-566, 2002) を用いて行なわれる。BV-2マウス小グリア細胞 (48ウェルプレートにおいて 1.25 × 10⁴ 細胞 / ウェル) を 1 日間、10% ウシ胎仔血清 (FBS) を含有する MEM 培地中で培養し、次いで、無血清培地中で 16 時間、対照バッファーまたは標準的なグリア活性化刺激剤であるリポ多糖 (LPS、ネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium) 由来; 100 ng / ml 終濃度) のいずれかで、希釈剤または化合物の存在下にて処理する。化合物のストック溶液 (20 mM) を、ジメチルスルホキシド (DMSO) で調製する。細胞処理用の溶液は、細胞を添加する直前に、ストック溶液を無血清培地で希釈することによって調製する。対照ウェルには、化合物含有ウェルと同じ終濃度の DMSO を含める。以前に、この濃度の DMSO は、細胞に対して毒性でないことが測定されている (Mirzoevaら、Brain Res. 844: 126-134, 1999)。一酸化窒素 (NO) の安定な代謝産物である亜硝酸塩の蓄積を、BV-2 馴化培地中で、既報のグリースアッセイ (Mirzoevaら、Brain Res. 844: 126-134, 1999; Mirzoevaら、J Med Chem 45: 563-566, 2002) によって測定する。細胞ライセート中の IL-1 のレベルおよび馴化培地中の TNF のレベルを ELISA (Biosource International) によって、製造業者の使用説明書のとおりに測定する。細胞ライセートをウエスタンプロットによって既報のとおりに (Mirzoevaら、J Med Chem, 2002) 解析し、誘導一酸化窒素シンターゼ (iNOS)、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) およびアポリポタンパク質 E (apoE) のレベルを測定する。apoE の測定では、ラットの初代混合グリアを調製し、ヒトオリゴマー A₁₋₄₂ (10 μM) により、既報のようにして (Mirzoevaら、2002 (前掲)) 刺激する。ウエスタンプロットに用いた抗体および希釈度は、以下のとおり：抗 COX-2 (1:1000, Santa Cruz)、抗 iNOS (1:1000, Transduction Laboratories)、抗 apoE (1:1000) である。- アクチンに対する抗体 (1:500, 000 希釈度、Sigma) を使用し、試料間でタンパク質負荷量が等しいことを確認する。

【0332】

マウスにおけるインビボ有効性試験。マウス内へのヒトオリゴマー A₁₋₄₂ の脳室内 (ICV) 注入のための試験計画および処置パラダイムは、化合物投与が経口であること以外は、既報のとおり (Craftsら、Neurobiology Aging 25: 1283-1292, 2004b) である。雌 C57BL/6 マウス (Harlan) (体重 20 ~ 25 g、3 ~ 4 ヶ月齢) をほぼ 12 時間 / 12 時間の明暗サイクル下で無菌施設内

20

30

40

50

に収容し、飼料および水を随意に摂取させる。

【0333】

マウスに、試験化合物(2.5mg/kg/日)または溶媒対照(10%DMSO)のいずれかを、0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロース懸濁液にて経口強制投与によって投与する。1日1回の処置を、AICV注入の開始後、第21日に開始し、14日間継続する。AICV注入の開始後、第50日の開始で、自発的替行動(s spontaneous alternation)のY字型迷路試験を使用し、海馬依存性空間学習を、既報のとおりに(Craftら、J Mol Neurosci 24:115-122, 2004a)評価する。簡単には、各マウスを「開始」アームに置き、次いで解放して他の2つのアームの一方を選択させる。マウスを30秒間、選択したアームから出られないようにブロックし、次いで開始アームに戻し、再度、解放して他の2つのアームの一方を選択させる。2回目の選択が最初のものと異なる場合、マウスを替行動と記録する。マウスを1日1回の試行で10日間試験し、各マウスについて替行動の平均パーセントを計算する。AICV注入の開始後、第60日に、マウスをペントバルビタール(50mg/kg)で麻酔し、プロテアーゼインヒビターカクテル(1μg/mlロイペプチド、1μMジチオトレイトール、2mMバナジウム酸ナトリウム、1μMフェニルメチルスルホニルフルオリド)を含有するHEPESバッファー(10mM、pH7.2)で灌流する。既報のとおりに(Craftら、Neurobiology Aging 25:1283-1292, 2004b)、脳を取り出し、縦方向に両断する。組織学検査のため、脳の右半分を4%(v/v)パラホルムアルデヒド中で固定し、パラフィン包埋する。海馬を脳の左半分から切除し、その後の生化学的評価のためにスナップ凍結する。海馬抽出物の上清みを、既報のようにして(Craftら、2004b(前掲))、プロテアーゼインヒビターカクテルを含有するHEPESバッファー中のダウヌス(dounce)および超音波処理、続いて遠心分離によって調製する。

10

20

30

40

50

【0334】

海馬上清み中のIL-1およびTNFのレベルは、ELISA(Biosource International)によって、製造業者の使用説明書のとおりに測定する。海馬上清み中のS100Bレベルは、ユーロピウム系ELISAによって、本質的に既報のとおりに(Van ElddikおよびGriffin, Biochem Biophys Acta 1223:398-403, 1994)測定する。海馬上清み中のシナプトフィシンのレベルはELISAによって、既報(Craftら, 2004b(前掲))の手順に従って定量される。PSD-95のレベルは、既報のようにして(Craftら、2004b)、抗PSD-95抗体(1:100,000希釈度; Upstate Biotechnology)を使用するウエスタンプロットによって測定される。

【0335】

活性化された星状細胞および小グリア細胞の免疫組織化学的検出は、10μm切片において、既報のようにして(Craftら, 2004b(前掲))、それぞれ、抗GFAP(1:1500; Sigma)および抗F4/80(1:100; Serotek)抗体を用い、マウスを使用し、マウスまたはVectastain Universal Elite ABC免疫検出キット(Vector/Novocastria)において行なわれ、ジアミノベンジジン(DAB)基質を用いて発色(development)させる。海馬のブレグマから-1.8、-2.1および-2.3mmの位置の3つのGFAPおよびF4/80標識切片において、細胞体を手動で計数する。A免疫組織化学検査を、ウサギ抗ヒトA抗体を用い、既報のようにして(Craftら、2004b(前掲))行なう。細胞計数およびアミロイド斑計数は、既報のようにして(Craftら、2004b(前掲))2名の盲検観察者が測定し、アミロイド斑面積を測定する。ペルオキシ亞硝酸塩媒介性ニューロン損傷を、抗ニトロチロシン抗体(1:125; Chemicon)を使用し、Vectastain Rabbit Elite ABCキットを用いて測定する。ニトロチロシン細胞計数では、海馬および鉤状回のニューロン層内の全てのDAB染色細胞体を、3つの切片において、F4/80およびGFAP解析で使用し

たものとほぼ同様にして、既報のようにして (Craftら、2004b(前掲)) 計数する。

【0336】

インビトロ安定性、経口バイオアベイラビリティおよび脳内取込み。

【0337】

ラット肝臓ミクロソーム (BD Biosciences) との標準的なインキュベーションおよびNADPH再生系における化合物 ($1 \mu M$) の安定を、37、30分間および120分間で行なう。反応をアセトニトリルによって停止し、反応混合物を $16000 \times g$ で10分間遠心分離する。 $10 \mu l$ の上清みを較正HPLCによって解析し、インキュベーション後に残留する化合物の初期量に対するパーセントを定量する。HPLC系 (Dionex Corp., Sunnyvale, CA) は、Dionex P480ポンプ、ガードカラム (Phenomenex, Torrance, CA) を有する Phenomenex Luna C18カラム ($250 \times 2.0 \text{ mm}$ 、 $5 \mu \text{m}$) および Dionex UVD340U Ultraviolet (UV) 検出器を含む。移動相は、試薬Aとしての0.1%ギ酸および試薬Bとしての0.08%ギ酸 / 水含有80%アセトニトリルからなり、 $0.2 \text{ ml}/\text{分}$ の流速である。勾配は、以下の試薬Bにおける線形および定組成勾配溶出変化からなる。すなわち、0~5分で60%の定組成、5~39分で60%~90%、44分まで90%で定組成、である。ピーク定量は、化合物の連続希釈を用いて得られた標準曲線に関して 260 nm で測定した吸光度に基づいて行なう。

10

20

30

40

【0338】

経口バイオアベイラビリティ (経口投与後の時間の関数としての血中の化合物の濃度) を評価するため、および潜在的な脳内取込みにおける見識を得るために、化合物 ($2.5 \text{ mg}/\text{kg}$) を $0.5\%(\text{w}/\text{v})$ カルボキシメチルセルロース懸濁液にて、マウスに経口強制投与によって投与する。化合物投与の5、15、60および120分後、動物をペントバルビタール ($50 \text{ mg}/\text{kg}$) で麻酔する。心臓内穿刺によって採血し、ヘパリン加チューブ内に回収し、血漿を遠心分離によって得る。マウスを、プロテアーゼインヒビター-カクテル ($1 \mu \text{g}/\text{ml}$ ロイペプチド、 $1 \mu \text{M}$ デチオトレイトール、 2 mM バナジウム酸ナトリウム、 $1 \mu \text{M}$ フェニルメチルスルホニルフルオリド) を含有する HEPES バッファー (10 mM 、pH 7.2) で灌流し、脳を取り出し、計量する。脳ホモジネートを、プロテアーゼインヒビター-カクテルを含有する HEPES バッファー中のダウスおよび超音波処理によって調製する。脳ホモジネートを $12000 \times g$ で10分間遠心分離し、上清みを $0.1\% \text{ギ酸}$ (Fluka) で $1:3$ に希釈することにより酸性化する。固相抽出の後 HPLC 解析を使用し、脳上清み中の化合物の量を定量する。簡単には、カートリッジ (Sep-Pak (登録商標) C18, Waters) を、 1 ml のアセトニトリル (HPLC等級、EMD Biosciences) で条件設定し、 1 ml の水で平衡化する。該化合物の構造類縁化合物を内部標準として使用する。酸性化した脳上清みをカートリッジに添加した後、30%アセトニトリルを含む 1 ml の洗浄液を添加する。化合物をカートリッジから、80%アセトニトリルを用いて溶出する。溶出液を蒸発乾固し、 $0.08\% \text{ギ酸}$ / 水含有80%アセトニトリル中で再構成し、HPLCによって解析する (以下; 試薬Bにおいて勾配: 2~5分で0%~60%、7分まで65%の定組成、7~12分で65%~80%、15分まで80%の定組成、15~18分で89%~100%、および23分まで100%の定組成を使用)。血漿試料を、 0.1 M 過塩素酸中でタンパク除去し、 $12000 \times g$ で10分間遠心分離する。上清みを 1 M NaOH で中和し、次いで、ジクロロメタンで抽出し、 $3000 \times g$ で5分間層分離させる。3回の連続抽出による有機相をプールし、次いで、減圧下で蒸発乾固する。乾燥残渣を $50 \mu \text{l}$ の試薬B中で再構成し、 $10 \mu \text{l}$ のこの再構成物質を、HPLCによって解析する (脳上清みについて上記の勾配を使用)。

【0339】

CNS 対末梢の炎症の抑制。マウスに、化合物 ($2.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) または希釈剤

50

(10% DMSO) を 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース懸濁液にて 1 日 1 回 2 週間経口強制投与によって投与する。最後の投与後、マウスに 10 mg / kg の LPS を腹腔内 (i.p.) 注射する。対照マウスには生理食塩水を注射する。LPS 抗原刺激の 6 時間後、マウスをペントバルビタール (50 mg / kg) で麻酔し、心臓内穿刺によって採血し、凝血させ、遠心分離して血清を調製する。上記のようにして、脳を取り出し、加工処理する。脳上清みおよび血清中の IL-1 および TNF のレベルを、MSD マルチプレックスアッセイを、製造業者の使用説明書 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) のとおりに用いて測定する。

【0340】

化合物の慢性的インビボ投与後の肝臓毒性。マウスに、試験化合物 (2.5 mg / kg / 日) または希釈剤 (10% DMSO) のいずれかを 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース懸濁液にて 1 日 1 回 2 週間経口強制投与によって投与する。マウスを、上記のようにして麻酔し、致死させる。肝臓を取り出し、組織学検査のために、4% (v/v) パラホルムアルデヒド中で固定し、パラフィン包埋する。組織学的毒性を評価するため、4 μm の肝臓切片をヘマトキシリンおよびエオシンで染色する。処置群について知られていらない 2 名の独立した観察者が、組織の損傷について鏡検評価を行なう。

【0341】

Morris Water 迷路。この試験は、空間記憶の水泳迷路試験に基づき (Morris, Learn Mot 12:239-260, 1981; J Neurosci Methods 11:47-60, 1984)、齧歯類の自然な水泳能力および迷路周りのキューリの操作の容易性を利用するものである。この課題 (task) では、マウスを無毒性のテンペラ粉体塗料の添加によって不透明にした液体のプール内に入れる。次いで、マウスを避難平坦部 (水面直下に隠す)を見つけるまで泳がせる。平坦部を見つけることにより、マウスは水から避難することが可能になり、したがって、満足な刺激となる (positively reinforced)。平坦部を同じ位置に維持すると、動物 (マウス) は、プール内の異なるスタート位置に置いた場合であっても、平坦部の位置を特定するための遠位 (distal) キューの使用をすばやく学習する。Morris 迷路試験の実験プロトコルは、Ohnoら (Eur. J. Neurosci. 2006, 23(8):2235-40; Learn Mem 2005, 12(3):211-5) に記載されている。簡単には、プールは、直径 1.2 m であり、白色金属製である。水を 25 ± 1 に維持し、無毒性の白色塗料で不透明にし、四角形の白色避難平坦部 (10 cm × 10 cm) を隠す。訓練 (training) 中、平坦部を水面下 (1 cm) に浸漬し、同じ位置に維持してクアンドラントバイアス (quadrant biases) を回避する。マウスに 1 日 6 回の試行を 4 日間与える (2 回の試行を 3 ブロック; 1 分間隔、ブロック間は 1 時間あける)。マウスをプールの壁面に対抗する水中に入れ、平坦部を探させる。開始位置は、試行ごとに、4 つの位置間で擬似ランダム様式に変える。試行は、動物が平坦部に登ったとき、または最大 60 秒間が経過したときに終了する。マウスは、各試行の前後に平坦部に 60 秒間置く。試行終了時、すべてのマウスにプローブ試験 (probe test) を行ない、平坦部をプールから取り出す。マウスの行動をビデオカメラによって記録し、いくつかのパラメータ (平坦部を見つけるまでの潜伏時間、全移動距離、および目標四分円内に居た時間のパーセントなど) についてコンピュータ解析する。

【0342】

作業 60 日後のマウスに麻酔し、プロテアーゼインヒビタークテルを含有する Heps バッファーを灌流する。次いで、脳を取り出し、縦方向に両断する。組織学的検査のため、脳の右半分をパラホルムアルデヒド / リン酸バッファー溶液中に固定し、パラフィンに包埋し、一方、海馬を左半球から単離し、生化学的評価の評価項目 (endpoint) のためにスナップ凍結する。

【0343】

(実施例 3)

10

20

30

40

50

T g 6 7 9 9 5 X F A D マウスモデルにおける有効性

M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M を 5, 1 0 および 2 5 m g / k g で、 T g 6 7 9 9 マウスにおいて試験する。上記のように、神経炎症およびシナプス機能障害の生化学的評価項目および Y 字型迷路行動評価項目を調べる。緊張の特徴に基づいてすでに病態の徴候を示す動物への投与の開始に基づいて、高容量が提案される。注入モデルと比べた有意性には、採血によるコロニーの拡大培養が必要とされるため、より多くの動物およびより長期間が必要とされる。

【 0 3 4 4 】

(実施例 4)

薬物リード化合物の選択

10

以下の 8 種類の化合物： M W 0 1 - 4 - 1 7 9 L K M ; M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ; M W 0 1 - 7 - 1 0 7 W H ; M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H 7) M W 0 1 - 7 - 1 3 3 W H ; および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H を合成した (図 1 ~ 1 5 および 実施例 1 を参照) 。

【 0 3 4 5 】

A . 化合物を、グリア細胞系アッセイにおいて、神経炎症の評価項目である濃度依存性抑制について試験した (一酸化窒素、 I L - 1) 。 8 種類の化合物はすべて、 B V 2 小グリア細胞において、濃度依存的に L P S 誘導型 I L - 1 生成を阻害した。また、ほとんどの化合物は、一酸化窒素 (N O) の生成を阻害しないという点で、選択的であった。 N O 生成に対して効果がないことは、 i N O S レベルの上方調節に対して効果がないことを示すことによりさらに確認された。同じ濃度範囲において、 C O X - 2 の上方調節に対する効果は見られなかった。

20

以下のもの： M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ; M W 0 1 - 4 - 1 7 9 L K M ; M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H ; M W 0 1 - 7 - 1 3 3 W H ; および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H は、選択的な化合物であった。

1 つの化合物 M W 0 1 - 7 - 1 0 7 W H は、同じ濃度範囲において、 N O 、 i N O S および C O X - 2 の生成も阻害したため、非選択的であった (B V 2 小グリア細胞における M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ; M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H ; M W 0 1 - 4 - 1 0 7 W H ; M W 0 1 - 4 - 1 7 9 L K M ; M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H ; M W 0 1 - 7 - 1 3 3 W H ; および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H の細胞の活性の結果を示す図 1 6 ~ 2 3 を参照) 。

30

【 0 3 4 6 】

B . ヒト A 注入マウスモデルにおいて、化合物を、神経炎症およびニューロン機能不全の抑制の生化学的評価項目 (I L - 1 、 S 1 0 0 B 、シナプトフィシン) について試験。具体的には、以下の 5 種類の活性化合物： M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ; M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H ; および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H . をインビボで試験した。インビボで最良の化合物は、 M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M および M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H であった。これらの 2 つの化合物は、 I L - 1 および S 1 0 0 B の上方調節をブロックし、 P S D - 9 5 の減損を抑制した。また、 M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M は、シナプトフィシンの減損を抑制した。 M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H は、シナプトフィシン減損を抑制する傾向を示した。しかしながら、試料サイズの限界のため、統計学的有意には達しなかった。 M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H および M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H は、 I L - 1 および S 1 0 0 B の上方調節をブロックし、 P S D - 9 5 の減損を抑制した。これらは、シナプトフィシン減損において、 M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ほど有効ではなかった。 M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H は、 S 1 0 0 B の上方調節およびシナプトフィシンの減損をブロックしたが、 I L - 1 の上方調節または P S D - 9 5 の減損はブロックしなかった。 (A 注入マウスモデルにおける M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ; M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 4 W H ; M W 0 1 - 7 - 0 8 5 W H ; および M W 0 1 - 7 - 0 5 7 W H のインビボ活性の結果を示す図 2 4 ~ 2 8 を参照) 。

40

50

【0347】

C. これらのリード化合物を、ヒトA注入マウスモデルにおいてY字型迷路行動アッセイを使用し、1.25、2.5、5および10mg/kgで試験した。神経炎症の生化学的評価項目(IL-1, TNFの海馬レベル)は、提案された作用機序に基づき、シナプス機能障害の生化学的評価項目(シナプトフィシンの海馬レベル)を、Y字型迷路行動評価項目とともに使用する。MW01-2-151SRM、MW01-6-189WHおよびMW01-7-057WHは、ヒトA注入によってもたらされるY字型迷路行動欠陥の予防に有意に有効であった。MW01-7-084WHおよびMW01-7-085WHは、Y字型迷路行動欠陥を予防する傾向を示した。

【0348】

(実施例5)

hERGチャネル阻害アッセイおよび心臓QT間隔アッセイ

所望でない(off-target)毒性のために後の試験で心臓QT間隔の延長を誘導する可能性の高い化合物(あれば)をプロセスの初期において排除するため、化合物をhERG(ヒトエーテル-a-g-o-g-o)カリウムイオンチャネルの結合および阻害についてスクリーニングした。hERGチャネルは、心臓再分極に決定的に寄与する整流体であるカリウムの流れの遅滞の活性化を速やかに行なう。hERGチャネル遺伝子における変異および該流れの薬物誘導型ブロックは、QT間隔の延長をもたらす活動電位の再分極の遅滞と関連している(Finlaysonら、2004; Recanatiniら、2005; Roden, 2004)。QT延長は、新規な薬物の心臓安定性の重要なリスクファクターとみなされている。したがって、hERGチャネル阻害について試験することによる開発プロセスの早期での心臓安定性の考慮により、潜在的な化合物心臓安定性に対する障害を評価するための効率的で予測的な手段が提供される。また、FDA(USA)は、これを、将来的な承認基準とみなしており、特に推奨している。これまでに行なわれたアッセイは、商業施設(MDS Pharma Service)によるものである。

【0349】

初期アッセイは、放射性リガンド結合アッセイであり、試験化合物が³H-アステミゾール(hERGチャネルにnM親和性で結合する参照標準)と、ヒトHEK-293細胞上に安定に発現された組換えhERGチャネルに対する結合について競合する能力を試験するものである。この細胞株は、ヒト起源のものであるため選択され、hERGの電気生理学および薬理学に関して充分に特性評価されたものであり、予測されるI_{Kr}電流特性とともに予測される薬理学的感受性を示し、培養状態で維持するのが容易である(Showら、J. Gen. Physiol. 1998, 111(6): 781-94)。単一の濃度(10μM)の試験化合物をアッセイし、³H-アステミゾール結合の阻害%を算出する。一般的に、>50阻害%を示す任意の化合物を、hERGチャネル活性アッセイにおいて、さらに試験する。これは、媒体を介するスクリーニングでは通常であるが、FDA文書では推奨されておらず、以下に報告する結果によって示されるように偽陽性が示される傾向にある。

【0350】

hERGチャネル活性阻害アッセイにより、hERG K⁺チャネル機能に対する化合物の効果に関する細胞全体の電気生理学的データが提供される。細胞全体のパッチクランプ方法論は、一般的に、単にチャネル結合を測定するよりも優れたイオンチャネル活性の標準的測定法とみなされている。標準的な試験手順は、3~5つの濃度の化合物を10g希釈で使用し、各濃度を3連(3つの細胞)で試験することである。これにより、広い濃度範囲にわたって合理的に正確なIC₅₀の測定値を得ることと、より長期の実験期間中に生じ得る細胞の漸減を低減することを均衡させることが可能になる。化合物用量応答手順の終了後、既知のhERGチャネルインヒビター(例えば、アステミゾールなど)を陽性対照として適用する。

【0351】

hERGチャネル活性の阻害を示す化合物を、心臓QT間隔の延長についてインビボで

10

20

30

40

50

試験することにより、陽性と確認する（h E R G チャネル活性アッセイでは、偽陽性および偽陰性が示され得る）。Q T 間隔試験は、麻酔したモルモット（F D A 白書で推奨された種の1つである）において測定したリードI I の心電図におけるQ T 間隔に対する効果について、化合物を評価することにより行なう（H i r o h a s h i r a, 1 9 9 1, A r z n e i m . - F o r s c h . / D r u g R e s 4 1 : 9 - 1 8）。ビヒクルまたは化合物を1 5 m g / k g（投薬容量1 0 m l / k g）で、雄モルモットの群（体重3 3 0 ~ 3 5 0 g、1群あたり5匹の動物）に経口投与する。この用量は、動物の体表面積を考慮すると、治療用量のだいたい2 0 倍に相当する。心拍数、動脈血圧およびQ T 間隔を、ベースラインならびに化合物投与の1 5、3 0、4 5 および6 0 分後に測定する。0 . 3 m g / k g でi v 投与するソタロールを陽性対照化合物とする。Q T 間隔を、バゼット式およびフリデリシア（F r i d e r i c i a）の式の両方を用いて心拍数の変化で補正する。ビヒクル処理対照群において、2つの連続する観察時間の対応する時間点で平均変化の9 5 % 信頼上限を超えるベースライン値より上のQ T 間隔値の増加（あれば）は、個々に処置した動物における有意なQ T 間隔延長を示す。発見初期におけるこの機能試験により、ヒトにおいてQ T を有害に延長する可能性を有するものであり得る化合物をより良好に予測し、排除するためのための迅速でコスト効率のよい方法が提供される。

10

【0 3 5 2】

化合物の必要量の計算：

競合結合アッセイ：1 ~ 2 m g

20

パッチクランプアッセイ：1 ~ 2 m g

Q T 間隔アッセイ：5 m g / 動物 / 用量 = 2 5 m g / アッセイ、1 5 m g / k g 用量

エキソビボ活性アッセイは、偽陽性および偽陰性を示し易いため、F D A 方針書のガイドラインに従ってインビボQ T 間隔アッセイ試験を終了するほうがよいと考えられる。

【0 3 5 3】

結果：

競合阻害アッセイ：

M W 0 1 - 5 - 1 8 8 W H、M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M , およびM W 0 1 - 6 - 1 2 7 W H は、1 0 μ M 濃度で試験した。

【0 3 5 4】

M W 0 1 - 5 - 1 8 8 W H は、1 0 μ M で9 1 阻害%を示した。M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M およびM W 0 1 - 6 - 1 2 7 W H は陰性であり、それぞれ、わずか8 % および1 9 % の阻害を示した。

30

【0 3 5 5】

パッチクランプ阻害アッセイ：

M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M およびM W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H を、3つの濃度（0 . 1、1、1 0 μ M）で試験した。これらの化合物は最小の阻害を示し、I C ₅₀ 値は、M W 0 1 - 6 - 1 8 9 W H で4 . 8 1 μ M およびM W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M で9 . 2 1 μ M であった。

【0 3 5 6】

心臓Q T 間隔延長アッセイ

40

結果ならびに材料および方法の概要を、以下に示す。

【0 3 5 7】

概要

試験物質（例えば、M W 0 1 - 2 - 1 5 1 S R M ）は、麻酔モルモットで測定したリードI I の心電図のQ T 間隔に対してもたらされ得る効果について評価した。Q T 間隔（Q T c）は、バゼット式およびフリデリシアの式の両方を用いて心拍数の変化で補正した。ビヒクル処理対照群において、2つの連続する観察時間の対応する時間点で変化の9 5 % 信頼上限を超えるベースライン値より上のQ T c 値の増加（あれば）は、個々に処置した動物における有意なQ T c 延長を示す。1 5 m g / k g P O の試験物質では、投与後6 0 分の間、5匹の処置動物すべてにおいて、Q T c 間隔有意な延長はなんら引き起こされ

50

なかった(図29および31)。他方、0.3mg/kgでのソタロールの静脈内投与では、すべての(5.5)動物において、QTc間隔の有意な延長が引き起こされた(図30および32)。QT補正にバゼット式またはフリデリシアの式のいずれかを使用することにより、結果は同様の結論にに達した。

【0358】

MW01-5-188WHおよびMW01-2-151SRMを15mg/kgで、5匹のモルモット(体重330~350g)にPO投与した。QT間隔は、ベースラインならびに化合物投与15分、30分、45分および60分後に得た。いずれの化合物でも、ビヒクル対照群では、心臓QT間隔は対応する値の平均+2SDより上に増加しなかった。また、化合物投与後、平均血圧または心拍数に対して有意な効果はみられなかった。

10

【0359】

MW01-5-188WHの実施例データを図33に示す。

陽性対照化合物であるソタロールは、心臓QTc間隔の有意な増加を誘導する。

【0360】

材料および方法

試験物質を2%Tween 80に溶解し、経口投与によって投与した。該物質は15mg/kgで処置し、投薬容量は10ml/kgとし、投薬容量は10ml/kgとした。MDS Pharma Services-Taiwan Ltdから得たDuncan Hartley系モルモットを使用した。ソタロールはSigma, USAから入手した。

20

【0361】

1群あたり5匹のモルモット(体重330~350g)の群を使用した。動物をウレタン(1500mg/kg、IVボーラス注射、5ml/kgの容量)で麻酔し、自発呼吸させた。皮下針状電極およびECGシグナルコンディショナを用いてリードIIのECGを得た。心拍数は、脈拍数タコメータを用いて測定した。頸動脈に、圧力変換器および動脈血圧(BP)測定のための圧力処理装置に接続したカテーテルを用いてカニューレを挿入した。5つのパラメータ[HR、Q-T間隔、QTc(バゼット)、QTc(フリデリシア(Fredericia))、BP]を記録し、Digital Acquisition Analysis and Archive System(PO-NE-MAH, Inc. USA)上に表示した。QTc間隔は、バゼット式およびフリデリシアの式を用いて心拍数の変化での補正によって得た。ビヒクル処理群について、2つの連続する時間の対応する時間点で変化の95%信頼限界(平均±SD)の上限の外側である個々の処置モルモットにおけるQTc間隔の増加を有意とみなす。

30

【0362】

(実施例6)

急性および慢性毒性アッセイ

肝臓毒性は、肝臓が初期薬物代謝の主要な部位であり、動物の代謝全体およびホメオスタシスに不可欠であるため、経口投与される化合物に関する特に重要な初期考慮事項である。また、肝臓障害は、ある種の長期投与薬物で見られる特発性組織障害の要素である。したがって、マウスへの化合物の経口投与後に肝臓毒性の初期評価を行なうことは重要である。

40

【0363】

方法:

標準的なアプローチは、化合物を2つの初期インビボ毒性アッセイ: 短期間漸増用量パラダイムおよび長期間治療用量レジメンで試験することである。漸増用量短期間毒性アッセイでは、マウス(5匹/実験群)に、化合物またはビヒクルのいずれかを0.5%カルボキシメチルセルロースにて(あるいはまた、ヒマシ油もしくはゴマ油が使用され得る)、経口強制投与によって1日1回3日間投与する。標準的な化合物の用量は、3.1、1.2、5.0mg/kgであり、最大用量は、治療用量の20倍である。第4日に、マウスを致死させ、肝臓を採取し、組織学検査のために固定する。パラフィン包埋し、ヘ

50

マトキシリン&エオシン(H & E)染色した肝臓組織切片を、損傷について、処置群について知らされていない2名の個人が顕微鏡により解析する。0(最良)~9(最低)の半定量的組織学的スコア化システムを適用し、これは、構造的特徴(正常から広範な線維化)、細胞の特徴(正常から広範な浮腫および広範な壊死)、ならびに炎症性浸潤の程度(正常から広範な浸潤)を考慮したものである。各短期間の毒性アッセイに対し、15mgの化合物が必要である。

【0364】

治療用量の長期間毒性アッセイでは、マウス(5匹/実験群)に、化合物またはビヒクルのいずれかを0.5%カルボキシメチルセルロースにて、経口強制投与によって1日1回2週間、2.5mg/kg/日の治療用量で投与する。処置の2週間後のマウスを致死させ、肝臓毒性を上記のようにして解析する。各長期間毒性アッセイに対し、5mgの化合物が必要である。

10

【0365】

結果:

毒性試験の結果を図34に示す。

【0366】

MW01-5-188WHは、短期間の漸増用量アッセイおよび長期間の治療用量アッセイにおいて試験した。低用量では組織毒性の組織学的証拠は見られなかつたが、50mg/kg用量では、一部空胞形成が観察された。

20

【0367】

MW01-2-151SRMは、長期間の治療用量アッセイにおいて試験した。組織毒性の組織学的証拠は見られず、組織学検査では肝臓において、ビヒクルまたは化合物で処置したマウスに差は見られなかつた。

【0368】

MW01-6-189WHは、長期間の治療用量アッセイにおいて試験した。組織毒性の組織学的証拠は見られず、組織学検査では肝臓において、ビヒクルまたは化合物で処置したマウスに差は見られなかつた。

【0369】

MW01-5-188WHは、長期間の治療用量アッセイにおいて試験した。特に、マウスには、MW01-5-188WH(2.5mg/kg)または希釈剤(10%DMSO)のいずれかを0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロース懸濁液にて1日1回2週間経口強制投与によって投与した。マウスは、上記のようにして麻酔し、致死させた。肝臓を取り出し、組織学検査のため、4%(v/v)パラホルムアルデヒド中に固定し、パラフィン包埋した。組織学的毒性を評価するため、4μmの肝臓切片をヘマトキシリンとエオシンで染色した。処置群について知らされていない2名の独立した観察者が、組織の損傷について鏡検評価を行なつた。肝臓組織の組織学的評価により、2.5mg/kgで毎日2週間のMW01-5-188WHの経口投与において、希釈剤で処置したマウスと比べて、肝毒性組織障害の徴候はなんら誘導されないことが示された。

30

【0370】

(実施例7)

インビトロ安定性、経口バイオアベイラビリティおよび脳内取込み。ラット肝臓ミクロソーム(BD Biosciences, Bedford, MA)との標準的なインキュベーションおよびNADPH再生系におけるMW01-5-188WH(1μM)の安定を、37℃で30分間および120分間行なつた。反応をアセトニトリルによって停止させ、反応混合物を16,000μgで10分間遠心分離した。10マイクロリットルの上清みを較正HPLCによって解析し、インキュベーション後に残留するMW01-5-188WH初期量に対するパーセントを定量した。HPLC系(Dionex, Sunnyvale, CA)は、Dionex P680ポンプ、ガードカラムを有するPhenomenex(Torrance, CA) Luna C18カラム(250×2.0mm; 5μm)およびDionex UVD340U紫外線検出器を含む。移動相は、試薬Aとし

40

50

ての 0.1% ギ酸および試薬 B としての 0.08% ギ酸 / 水含有 80% アセトニトリルからなるものとし、0.2 ml / 分の流速とした。勾配は、以下の試薬 B における線形および定組成勾配溶出変化からなるものとした。すなわち、0 ~ 5 分で 60% の定組成、5 ~ 39 分で 60 ~ 90%、44 分まで 90% の定組成である。ピーク定量は、MW01-5-188WH の連続希釈を用いて得られた標準曲線に関して 260 nm で測定した吸光度に基づいて行なった。経口バイオアベイラビリティ（経口投与後の時間の関数としての血中の化合物の濃度）を評価するため、および潜在的な脳内取込みにおける見識を得るために、MW01-5-188WH (2.5 mg / kg) を 0.5% (w / v) カルボキシメチルセルロース懸濁液にて、マウスに経口強制投与によって投与した。化合物投与の 5、15、60 および 120 分後、動物をペントバルビタール (50 mg / kg) で麻酔した。
 心臓内穿刺によって採血し、ヘパリン加チューブ内に回収し、遠心分離によって血漿を得た。マウスに PBS を灌流した。脳モジネートを 12,000 µg で 10 分間遠心分離し、上清みを 0.1% ギ酸 (Fluka, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) で 1:3 に希釈することにより酸性化した。固相抽出の後 HPLC 解析を使用し、脳上清み中の化合物の量を定量した。簡単には、カートリッジ (Sep-Pak C18; Waters Associates, Milford, MA) を、1 ml のアセトニトリル (HPLC grade; EMD Biosciences, San Diego, CA) で条件設定し、1 ml の水で平衡化した。MW01-5-188WH の構造類縁化合物を内部標準として使用した。酸性化した脳上清みを、カートリッジに添加した後、30% アセトニトリルを含む 1 ml の洗浄液を添加した。MW01-5-188WH をカートリッジから、80% アセトニトリルを用いて溶出した。溶出液を蒸発乾固し、0.08% ギ酸 / 水含有 80% アセトニトリル中で再構成し、HPLC によって解析した（試薬 B において以下の勾配、すなわち 2 ~ 5 分で 0 ~ 60%、7 分まで 65% の定組成、7 ~ 12 分で 65 ~ 80%、15 分まで 80% の定組成、15 ~ 18 分で 89 ~ 100%、および 23 分まで 100% の定組成を使用）。血漿試料を 0.1 M の過塩素酸中でタンパク除去し、12,000 µg で 10 分間遠心分離した。上清みを 1 M NaOH で中和し、次いで、ジクロロメタンで抽出し、3000 µg で 5 分間層分離させた。3 回の連続抽出による有機相をプールし、次いで、減圧下で蒸発乾固した。乾燥残渣を 50 µl の試薬 B 中で再構成し、10 µl のこの再構成物質を HPLC によって解析した（脳上清みについて上記の勾配を使用）。

【0371】

結果：

MW01-5-188WH の経口バイオアベイラビリティおよび脳内取込み

神経科学のための統合 (integrative) 生物化学的ツールおよび CNS 標的化薬物は、適切なバイオアベイラビリティおよび脳内取込みまたは血液脳関門の通過を示すものであるのがよい。毎日の経口投与は、動物モデルを用いた長期間および時限的インビオ試験のための投与の好ましい方法であり、さまざまな理由（例えば、より良好な患者コンプライアンス）で薬物開発の好ましい様式である。これに関連して、インヒビターのバイオアベイラビリティおよび適切な初期脳内取込み割合を実証し、インビオ試験の結果を充分に解釈することは重要である。したがって、経口投与後の血中の MW01-5-188WH 濃度の変化の割合（経口バイオアベイラビリティ）およびその脳内での変化の割合を調べた。生物学的試料から抽出した MW01-5-188WH の定量的解析で上記のプロトコルを使用し、マウスへの低用量経口投与 (2.5 mg / kg) 後の血中および脳内の出現割合を調べた。血中の MW01-5-188WH の出現（図 35A）は、可能な最も早い時間点（5 分）以内に容易に検出され、15 分以内にピーク濃度に達し、大量クリアランスは経口投与後 120 分以内に起こる。これは、MW01-5-188WH が、良好な経口バイオアベイラビリティ特性を有することを示す。同様の時間依存性濃度変化パターンが脳でも見られ（図 35B）、MW01-5-188WH の初期脳内取込みが血中のものを反映することを示す。しかしながら、MW01-5-188WH のピーク脳内 / 血中濃度比は、> 3.3 であり、臨床使用における CNS 薬物のものと同等である。例

えば、ミナブリン（6-フェニルアミノピリダジン CNS 薬物）の脳内 / 血中比は、約 2 である（Cacciaら、1985 Xenobiotica, 15 (12) : 1111-9）。この結果は、MW01-5-188WH が、細胞培養物において活性な多くの化合物はインビボ研究での使用から典型的に排除されるという基準を満たすことを示し、経口投与後、ヒト A I C V 注入モデルによって課される実験の制約内でインビボで作用する可能性を示す。

【0372】

MW01-5-188WH の投与は、CNS 炎症に対して選択的である
 選択されたグリア活性化経路の抑制への新たな着目および経口投与された MW01-5-188WH の優れた脳内取込み特性により、該化合物が末梢組織による炎症誘発性サイトカイン生成抑制に対する CNS 炎症誘発性サイトカイン抑制に関して選択性を示すかも知れないという可能性が生じた。この可能性を調べるため、MW01-5-188WH を標準的な治療用量（2.5 mg / kg）で、経口強制投与によって 2 週間毎日投与し、次いで、マウスに細菌 LPS の腹腔内注射で抗原刺激した。LPS 刺激の 6 時間後、IL-1 および TNF- の血清および脳レベルを測定した。予測どおり、LPS 刺激により、生理食塩水を注射した対照マウスと比べて、血清（図 35C、D）および脳（図 35E、F）において、IL-1 および TNF- のレベルの増加が誘導された。興味深い所見は、MW01-5-188WH での 2 週間の処置により、脳内では IL-1 および TNF- 生成の LPS 誘導型上方調節が抑制されるが（図 35E、F）、血清応答は抑制されないことであった（図 35C、D）。MW01-5-188WH による脳サイトカイン応答の抑制は、活性化グリアにより炎症誘発性サイトカイン生成を抑制するその能力、ならびに上述したその経口バイオアベイラビリティおよび脳内取込み特性と整合する。

【0373】

（実施例 8）

薬物動態試験

イヌおよび / またはラットにおける血漿薬物動態および絶対バイオアベイラビリティ 2 つの群（1 群あたり 3 匹の動物；雄動物）に、PO 投与および IV 投与する。用量レベルは 1 つとし（2.5 mg / kg）、クロスオーバー計画を使用し、投薬期間毎に 1 週間の洗い流しを行なう。血漿薬物濃度は、投与後 24 時間を超えない 8 回以上の時点（例えば、単回用量の投与の 15、30、60、90、120、240 および 480 分後ならびに 24 時間後）で測定する。誘導される PK パラメータとしては、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、AUC、C_{I/F}、V_d および MRT が挙げられる。投与製剤：経口強制投与 / CMC 溶液。

【0374】

イヌおよび / またはラットにおける物質収支試験

試験は、¹⁴C 標識ミノザック（minozac）（MW01-2-151SRM）を用いて行ない、排泄（尿、便）および血漿分布が解析され得る。

【0375】

ラットにおける用量範囲の確認試験

試験のフェーズ A は、単回用量 MTD である（各用量レベルについて 3M / 3F、n = 測定される MTD または MFD まで）。利用可能なデータ（あれば）に基づいて設計される用量レベル；以下に示す用量は、例示の目的のためだけに使用され得る。投与は、CMC 溶液での経口強制投与によるものである。

用量レベル 1 : 10 mg / kg；用量レベル 2 : 100 mg / kg；用量レベル 3 : 500 mg / kg；用量レベル 4 : 1000 mg / kg；用量レベル 5 : 3000 mg / kg；

結果：推定単回用量 MTD / MFD (s d MTD)

試験のフェーズ B が行なわれ得る。このフェーズは、7 日間の用量範囲確認試験（各群において 3M / 3F、n = 24）を含む。対照 + 1 つの用量レベル（s d MTD の一部）を存在させ、さらなる用量レベル（1 つまたは複数）を、初期 7 日間の用量範囲確認試験

10

20

30

40

50

の結果で必要に応じて組み込む。

【0376】

結果：ラットにおける推定反復用量 MTD

イヌにおける用量範囲確認試験

この試験では、単回用量 MTD (5Mクロスオーバー試験、n = 測定される MTD または MFD まで) を用いる。用量レベルは、利用可能なデータに基づいて設計する。用量の例を以下に示す。投与は、CMC 溶液での経口強制投与によるものであるのが好ましい。あるいはまた、充填ゼラチンカプセル剤を使用する。

【0377】

経口用量レベル 1 : 30 mg / kg ; 経口用量レベル 2 : 100 mg / kg ; 経口用量レベル 3 : 300 mg / kg

IV 用量 1 : 100 mg / kg ; IV 用量 2 : 300 mg / kg ; 経口用量レベル 4 : 1000 mg / kg ; 経口用量レベル 5 : 3000 mg / kg

その後の各投与は、適切な洗い流し期間後 (IV 曝露の 2 日後または 5 日後) に行なう。薬物動態および絶対バイオアベイラビリティは、用量レベル 1 および 2 に対して測定する。血漿薬物濃度は、投与後 24 時間を超えない 8 回の時点 (例えば、単回経口用量の投与の 15、30、60、120、240 および 480 分後) で測定する。誘導される PK パラメータとしては、 C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 $C_{I/F}$ 、 V_d および MRT が挙げられる。

【0378】

ラットにおける 28 日間反復用量毒性試験

主な試験は、各処置群 n = 80 において 10M / 10F を伴う。投与は、CMC 溶液での経口強制投与によるものである。対照、低用量、中用量および高用量を存在させる。結果：PK (血漿および CSF 薬物レベル) を第 1 日および第 28 日に測定する。処置終了後に剖検を行なう。死亡率、臨床観察、体重、食物消費量、臨床病態、検眼鏡検査、肉眼病理検査および臓器重量を調べる。組織病理学検査を、対照および高用量群において行なう。

【0379】

各処置群 n = 20 で 5M / 5F で回復試験を行なう。対照および高用量を存在させる。結果：剖検を、28 日間のさらなる追跡期間後に行なう。また、死亡率、臨床観察、体重、食物消費量、臨床病態、検眼鏡検査、肉眼病理検査および臓器重量を調べる。処置効果の観察結果で必要に応じて組織病理学検査を行なう。

【0380】

イヌにおける 28 日間反復用量毒性試験

各処置群 n = 24 で 3M / 3F を用いる主な試験を行なう。投与は、CMC 溶液での経口強制投与によるものが好ましい。あるいはまた、必要に応じて充填ゼラチンカプセル剤を使用する。対照、低用量、中用量および高用量を存在させる。結果：PK (血漿および CSF 薬物レベル) を第 1 日および第 28 日に測定する。処置終了後に剖検を行なう。死亡率、臨床観察、体重、食物消費量、臨床病態、肉眼病理検査および臓器重量を調べる。組織病理学検査を、すべての用量群において行なう。

【0381】

また、各処置群 n = 12 で 3M / 3F を用いた回復試験を行なう。試験では、対照および高用量を使用する。結果：剖検を、28 日間のさらなる追跡期間後に行なう。死亡率、臨床観察、体重、食物消費量、臨床病態、検眼鏡検査、肉眼病理検査および臓器重量を調べる。処置効果の観察結果で必要に応じて組織病理学検査を行なう。

【0382】

(実施例 9)

一般的な方法：

科学薬品は、おおむね、Aldrich (Milwaukee, WI) または VWR International から購入し、受領したまま使用した。すべての溶媒は、

10

20

30

40

50

本文中で特に記載のない限り、受領したまま使用した。すべての有機溶液は、最終のエバポレーション前に硫酸マグネシウムで乾燥させた。マイクロ波照射は、CEM-Disc overマイクロ波合成システム (Matthews, NC) を用いて行なった。

【0383】

すべての中間体は、MS (ESI) およびHPLCによって特性評価し、場合によっては、¹H-NMRによって特性評価した。最終化合物は、HRMS、HPLCおよび¹H-NMRによって特性評価し、場合によっては、元素分析によって特性評価した。NMRスペクトルは、室温で、Varian Inova 500 MHz 分光計において取得した。電子スプレー質量スペクトル (EI-MS) は、Micromass Quattro II Triple Quadrupole HPLC/MS/MS Mass Spectrometerにおいて得た。高解像質量スペクトル (HR-MS) は、VG 70-250 SE 質量分析計において得た。

【0384】

すべての合成は、分析用HPLCによってモニターした。HPLCトレースは、市販の SUPELCO C18 逆相カラム (25 × 4.6 mm, 5 μm) にて Rainin Instruments HPLCにおいて得た。移動相は、試薬Aとしての0.1%ギ酸含有 Milli-Q水および試薬Bとしての0.08%ギ酸/Milli-Q水含有80%アセトニトリルからなるものとした。1.5 ml / 分の流速を、22分間にわたる試薬Bの0~100%の勾配で使用した。HPLCトレースは、260 nmにおけるUV吸光度によって追跡した。

【0385】

別のHPLC系を用いて最終化合物の純度を得た。HPLCシステム (Dionex, Sunnyvale, CA) は、以下の要素、すなわち Dionex P680ポンプ、DionexASI-100自動試料採取装置、ガードカラムを有する Phenomenex (Torrance, CA) Luna C18カラム (250 × 2.0 mm; 5 μm)、および Dionex UVD1700紫外線検出器からなるものとした。移動相は、試薬Aとしての0.1%ギ酸含有 Milli-Q水および試薬Bとしての0.08%ギ酸/Milli-Q水含有80%アセトニトリルからなるものとした。本文中で特に記載のない限り、0.2 ml / 分の流速を使用した。化合物の純度の測定には、勾配を、30分間にわたる試薬Bの0~100%の線形変化からなるものとした。UV吸光度は、4つの波長 (215、230、260 および 300 nm) においてモニターし、260 nmでのトレースを報告する。化合物は、装置の検出下限よりも100倍大きい濃度で注射した (500 ng 注射)。

【0386】

元素解析は、Quantitative Technologies, Inc. (QTI, Whitehouse, NJ) によって行なった。ジクロロ一水和物塩26の融点データ (234.1~234.7) および化合物16の融点データ (> 215、黒色固体物に分解する) は、Buechi Melting Point B-540 (Flawil, Switzerland) において取得した。

【0387】

R4類縁化合物の合成 (図37))

2-ベンジル-6-フェニル-4,5-ジヒドロピリダジン-3(2H)-オン (18)

3-ベンゾイルプロピオン酸17 (17.8 g, 0.1 mol)、ベンジルヒドラジンジヒドロクロリド (19.5 g, 0.1 mol) および酢酸ナトリウム (74.9 g, 0.55 mol) を 500 mL のエタノール (95%) に懸濁した。白色懸濁液を、29時間還流加熱した。エタノールを減圧除去し、残渣を水 (300 mL) で処理した。水層のpHを炭酸ナトリウムの濃縮溶液でpH = 8に調整し、酢酸エチルで抽出した (1 × 200 mL)。有機層をブライൻで洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。生成物18が黄色油状物として78%収率で得られ、さらなる精製をせずに次の工程で使用した。HPLC (t_r

10

20

30

40

50

/ 純度) : 23.4 分、 80%.

3,4-ジクロロ-6-フェニルピリダジン (19)。

【0388】

化合物18 (2.6 g、0.079 mol - 80% 純度と推定)、オキシ塩化リン (5.9 mL、0.64 mol、6.5 当量) および五塩化リン (133.2 g、0.64 mol、6.5 当量) を、120 で 12 時間加熱した。反応過程中に形成される HC1 ガスを制御するため、NaOH 溶液を用いて酸を吸収させた。塩化ホスホリルの大部分を、減圧下で蒸留し、氷水を残渣に添加し、30 分間攪拌した。冷却すると分離された黄色結晶性固体を濾過し、水 (3 × 100 mL) で洗浄し、無水エタノールから再結晶化させると、所望の生成物 19 が黄色針状物として 44% 収率で得られた。

10

【0389】

【化31】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.06 (dd, ³J = 6.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (t, ³J = 6.5 Hz, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 23.6 分、 > 95%.

【0390】

3-クロロ-6-フェニルピリダジン-4-オール (20)

19 (1.58 g、0.7 mol) および酢酸 (700 mL) の混合物を 5 時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾過し、明黄色濾過ケーキを水 (5 × 500 mL) で洗浄した。濾過ケーキを酢酸エチル (200 mL) から再結晶化させ、濾過し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物 20 が 32% 収率で得られた。HPLC (t_r / 純度) : 15.37 分、 > 95%. ESI m/z (MeOH) : 207.3 (MH⁺).

20

【0391】

6-フェニル-3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン-4-オール (21)

化合物20 (1.4 g、0.068 mol) を、反応チューブ内に、1-ブタノール (30 mL) および 4 当量の 1-(2-ピリミジル)ピペラジン (4.5 g、0.27 mol、4 当量) とともに入れた。フラスコにキャップをし、130 で 41 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、1-ブタノールを減圧除去すると、暗色油状残渣が得られた。この油状物を水で処理して懸濁液を得、次いで、これを濾過し、水で洗浄する。濾過ケーキを、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物 21 が 97% 収率で得られた。HPLC (t_r / 純度) : 17.30 分、 > 99%. ESI m/z (MeOH) : 334.38 (MH⁺).

30

【0392】

4-クロロ-6-フェニル-3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン (6)

化合物21 (2.2 g、0.066 mol) を、オキシ塩化リン (80 mL) に懸濁させた。反応混合物を 100 で 3 時間加熱し、室温まで冷却し、粉碎氷 (2 kg) 上で精製した。水性混合物を NaOH 溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿物を濾過し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物 6 が 91% 収率 (2.1 g) で得られた。

40

【0393】

【化32】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 4.6

Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H).

50

HPLC (tr / 純度) : 22.4分、>99% ; C₁₈H₁₇ClN₆ のHRMS 計算値 352.1198、実測値 352.1201。

【0394】

4-ベンジル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(2)

Zouら(Jet Lett. 2001 42: 7213-7215)の手順に従い、化合物6(100mg、0.28mmol)を、1.37当量のベンジルボロン酸(42mg、0.31mmol)、0.2当量のPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(23mg、0.02mmol)、2.5当量の酸化銀(164mg、0.71mmol)および3当量の炭酸カリウム(117mg、0.85mmol)を含むTHFに懸濁させた。混合物にアルゴンをバージし、密封チューブ内で120で16時間加熱した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、33%過酸化水素または10%水酸化ナトリウムのいずれかでクエンチした。水層をエーテルで抽出し(3×30mL)、エーテル層を合わせ、減圧下でエバボレーションした。粗製混合物をシリカゲルカラムに供し、ヘキサン：酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出する。生成物2が、薄ピンク色の固体として45%収率で得られる。

【0395】

【化33】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.94

(d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.44 (s, 4H).

HPLC (tr / 純度) : 30.32分、>95% ; C₂₅H₂₄N₆ のHRMS 計算値 408.2057、実測値 408.2066。

【0396】

6-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-3-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(3)

化合物6(700mg、2.0mmol)を反応容器内に、3.1当量の炭酸カリウム(851mg、6.2mmol)、1.37当量(330mg、2.7mmol)の4-ピリジニルボロン酸および0.05当量のPd(PPh₃)₄(120mg、0.1mmol)とともに入れた。DME(10mL)を添加し、混合物にアルゴンをバージした。反応混合物を密封し、110で20時間加熱した。溶液を周囲温度まで冷却し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチル(30mL)に溶解し、2N HCl(50mL)で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、酢酸エチル/石油エーテル混合物で再結晶させると、生成物3が淡黄色針状物として41%収率で得られた。

【0397】

【化34】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.79 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.07 (d, J =

7.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 5.0 Hz, 4H).

HPLC (tr / 純度) : 21.61分、>95% ; C₂₃H₂₁N₇ のHRMS 計算値 3095.1853、実測値 3095.1852。

【0398】

4-イソブチル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(4)

Zouら(前掲)の手順に従い、化合物6(200mg、0.56mmol)を、1.

10

20

30

40

50

3.7 当量の(2-メチルプロピル)ボロン酸(79 mg、0.77 mmol)、0.2 当量のPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(92.5 mg、0.11 mmol)、2.5 当量の酸化銀(328 mg、1.41 mmol)および3 当量の炭酸カリウム(234 mg、1.7 mmol)を含むTHFに懸濁させた。混合物にアルゴンをバージし、密封チューブ内で120 °Cで42時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、反応を水酸化ナトリウム水溶液(10%)でクエンチし、エーテルで抽出した(3 × 50 ml)。エーテル層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバボレーションすると、粘性固体が残留した。粗製混合物をカラムクロマトグラフィーで精製し、40%酢酸エチル含有ヘキサンを用いて溶出すると、4が白色粉末として52.5%収率で得られた。

【0399】

10

【化35】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 2.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (sp, J = 6.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

HPLC (t_r / 純度) : 29.5分、>95% ; C₂₂H₂₆N₆ のHRMS 計算値 374.2213、実測値 374.2208。

【0400】

20

4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(5)

Zouら(前掲)の手順に従い、化合物6(250 mg、0.71 mmol)を、1.37 当量のメチルボロン酸(59 mg、0.97 mmol)、0.25 当量のPd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(144 mg、0.18 mmol)、2.5 当量の酸化銀(410 mg、1.78 mmol)および3 当量の炭酸(carbonate)カリウム(294 mg、2.1 mmol)を含むTHFに懸濁させた。混合物にアルゴンをバージし、密封チューブ内で120 °Cで18.5時間加熱した。周囲温度まで冷却後、反応を水性水酸化ナトリウム(10%)でクエンチし、エーテルで抽出した(3 × 75 ml)。化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルヘキサン(1:3 v/v)の混合物を用いて溶出した。化合物5は、白色の結晶化固体であり、45.8%収率で得られた。

30

【0401】

【化36】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 24.91分、>95% ; C₁₉H₂₀N₆ のHRMS 計算値 332.1744、実測値 332.1740。C₁₉H₂₀N₆ の元素分析計算値 C, 68.65; H, 6.06; N, 25.28、実測値 C, 68.73; H, 5.97; N, 25.22。

40

【0402】

R3類縁化合物の合成(図38)

4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(7)

化合物15(500 mg、2.4 mmol)をキャップ付きフラスコに入れ、20 mL の水に懸濁した。2.5 当量(1 g、6 mmol)の1-(2-ピラジニル)ピペラジンおよび5 当量(1.69 mL、12 mmol)のトリエチルアミンを添加し、フラスコに

50

キャップをし、130まで160時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却すると、暗褐色油状物がフラスコの底に得られた。水をデカンテーションして油状物を分離し、油状物を最少のイソプロパノールに溶解し、70まで加熱した。冷却すると、褐色固体物が形成され、焼結ガラス漏斗において濾過し、ヘキサンでリーン処理すると、生成物7が褐色粉末として28.8%収率で得られた。

【0403】

【化37】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.25 (bs, 1H), 8.16 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.93 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.57 (bs, 4H), 2.48 (s, 3H).

10

HPLC (t_r / 純度) : C₁₉H₂₀N₆ の HRMS 計算値、実測値。4/21/0 6 に得られた。

【0404】

4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(8)

化合物15 (190mg、0.93mmol) を反応チューブ内に、1-ブタノールおよび4当量の1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (605mg、3.7mmol) とともに入れ、キャップをし、140で48時間加熱した。

反応混合物を周囲温度まで冷却し、1-ブタノールを減圧除去すると、暗油状残渣が得られた。油状物を水で処理して懸濁液を得、これを、濾過し、まず水で、次いで、酢酸エチル:ヘキサン (1:6 v/v) の混合物で洗浄すると、生成物8が黄褐色粉末として54.5%収率で得られる。

【0405】

【化38】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.51 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H).

20

30

HPLC (t_r / 純度) : 15.66分、>95% ; C₂₀H₂₁N₅ の HRMS 計算値 331.1791、実測値 331.1800。

【0406】

4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン(9)

化合物15 (190mg、0.93mmol) を反応チューブ内に、1-ブタノールおよび4当量の4-ピペラジン-1-ピリダジン (605mg、3.7mmol) とともに入れた。フラスコにキャップをし、140で72時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、1-ブタノールを減圧除去すると、暗赤色油状残渣が得られた。油状物を20mLの水で処理し、次いで10mLの酢酸エチルで抽出した。褐色の懸濁液が有機層に形成された。沈殿物を濾過によって回収し、10mLの水で次いで10mLの酢酸エチルで洗浄すると、生成物9が黄褐色粉末として34.1%収率で得られた。

40

【0407】

【化39】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).

50

HPLC (t_r / 純度) : 14.95 分、> 95% ; C₂₀H₂₁N₅ の HRMS 計算値 331.1791、実測値 331.1799。

【 0 4 0 8 】

3 - (4 - シクロヘキシリピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - 6 - フェニルピリダジン (10)

化合物15(200mg、0.96mmol)を、10mL容マイクロ波用ガラス容器内で4当量のシクロヘキシリピペラジン(651.5mg、3.87mmol)を含む5mLの水に懸濁させ、栓でキャップをした。75Wのマイクロ波を使用し、温度は、室温から175まで傾斜をつけた。175に達したら、反応混合物をこの温度に3時間保持した。反応混合物を室温まで放冷し、暗褐色溶液を水上に注入して懸濁液を得、これを濾過するとベージュ色の固体物が得られた。この固体物を20mLの飽和重炭酸ナトリウムで洗浄すると、10が95%収率で得られた。

〔 0 4 0 9 〕

【化 4 0】

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.44 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 8H).

HPLC (t_r / 純度) : 保留分、 > 95 % 、 $C_{21}H_{28}N_4$ の HRMS 計算値、実測値。4 / 21 / 06 に得られた。

〔 0 4 1 0 〕

4 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - フェニルピリダジン (1)

化合物 15 (500 mg, 2.4 mmol) を、キャップ付きフラスコ内で、4当量の 1-メチル-ピペラジン (961 mg, 9.6 mmol) を含む 20 mL の水に懸濁させた。容器にキャップをし、終了まで 120 度 120 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却すると、白色固体物沈殿物を有する薄黄色溶液が得られた。反応物を濾過し、水性濾液をエーテルで洗浄して微量の出発材料を除去し、次いで、酢酸エチルで抽出した (5 x 10 mL)。有機洗浄席を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、酢酸エチルを減圧除去する。残留した油状物をエーテルで処理し、冷却すると、生成物 11 が黄色針状物として 38.7 % 収率で得られた。

[0 4 1 1]

【化 4 1】

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 3.41 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 保留分、95%、 $C_{16}H_{20}N_4$ の HRMS 計算値。4 / 21 / 06 に得られた。

[0 4 1 2]

ピラジン類縁化合物の合成(図39)

3 - メチル - 5 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン (24)

この化合物は、Jones (J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71, 788-81) の手順に従って調製した。簡単には、市販のフェニルグリオキサル 22 (1.02 g, 7.62 mmol) をメタノールに溶解し、-41°まで冷却した。市販のアラニンアミド 23 (672 mg, 7.62 mmol) を 25 mL のメタノールに溶解し、反応混合物に添加した。12.5 N NaOH (0.760 mL, 9.53 mmol) 溶液を攪拌下に滴下し、その間、反応温度は -10° 未満に維持した。滴下終了時、反応物を -5° で 2 時間置いた。次いで、反応物を室温まで昇温させ、12 N HCl 溶液 (0.7

6 mL) でクエンチした後、重炭酸ナトリウムで溶液を中和した。メタノールを減圧除去し、残渣をクロロホルムで抽出し、酢酸エチルで沈殿させた。化合物を白色粉末として単離し、24が18%収率で得られた。HPLC (t_r / 純度) : 15.91分、>97%。
ESI m/z (MeOH) : 187.35 (MH⁺)。

【0413】

2-(4-(3-メチル-5-フェニルピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン(25)

この化合物は、ピラジントリフレートを経由し、1-(2-ピリミジル)ピペラジンをアミンとして使用し、Adamsら (Synlett 2004, 11, 2031-2033) の手順に従って調製した。ピリジンは、確実な密封瓶 (Aldrich) 内でアルゴン下に維持した無水試薬として使用した。化合物24 (100mg, 0.52mmol) およびDMAp (65.7, 0.52mmol) をピリジンと塩化メチレン (0.5:4mL v/v) に溶解し、0まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸 (0.8mmol, 135.5μL) を滴下し、0で15分間、次いで室温で3時間攪拌した。トリフレートは、ESI (363.7 (MH⁺)) およびHPLC (t_r = 25.33分) によって確認した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、20mLの水、重炭酸ナトリウムおよびブラインで1回ずつ洗浄した。ジクロロメタンを減圧除去し、残留残渣をDMSOに直接溶解させた。1-(2-ピリミジル)ピペラジン (5.3mmol, 750μL) を添加し、反応物を60まで加熱し、2時間攪拌した。終了したら、反応物を酢酸エチルで希釈し、1N HClで洗浄し、ブラインおよび水で洗浄した後、残留ピリジンは除去された。次いで、有機物を乾燥させ、真空蒸発させると、25が黄色固体として得られた (63%収率)。HPLC (t_r / 純度) : 24.74分、>98%。
ESI m/z (CH₂Cl₂) 333.29 (MH⁺)。

【0414】

【化42】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (s, 1H); 8.36 (d, J = 4 Hz, 2H); 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 7.48-7.40 (m, 3H); 6.54 (bs, 1H); 4.03 (bs, 4H), 3.42 (bs, 4H); 2.62 (s, 6H).

HRMS 計算値。4/21/06 に得られた。

【0415】

26の合成

4,6-ジフェニル3-(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジンジクロロ水和物塩(26)。

【0416】

700mg (1.77mmol) の1を10mLの無水イソプロパノールに懸濁させ、70まで加熱した。2.5当量 (0.375mL, 4.4mmol) の濃HClを一度にこの溶液に添加した。懸濁液を70で10分間攪拌し、周囲温度まで冷却し、氷上で1時間冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、冷イソプロパノール (5mL) で1回洗浄すると、生成物26が明黄色粉末として55%収率で得られた。

【0417】

【化43】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.55 (s, 2H); 8.16 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.58 (s, 6H), 6.84 (s, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.57 (s, 4H).

HPLC (t_r / 純度) : 保留分、>98% ; C₂₄H₂₆Cl₂N₆O の元素分析計算値 C, 59.38; H, 5.40; N, 17.31、実測値 C, 59.38; H, 5.4

10

20

20

30

40

50

0 ; N , 1 7 . 3 1 。

【 0 4 1 8 】

ピラジン類縁化合物の作製スキーム

4 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2 H) - オン (1 3) (Hansen , K B ら、 Org . Process Res . Dev . , 2 0 0 5 , 9 , 6 3 4 - 6 3 9 , Nelson , D A . U S 2 0 0 5 0 1 3 7 3 9 7 A 1)。温度プローブおよび冷却器を取り付けた 2 5 0 m l 容の三ツ口丸底フラスコに、 7 . 7 g (4 0 m m o l) の 2 - メチル - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタン酸 1 2 および 2 0 m l のエタノール (9 5 %) を仕込んだ。懸濁液を 1 0 未満に冷却し、 2 . 2 m l (4 2 m m o l 、 1 . 0 5 当量) のヒドラジン - 水和物を含有する 1 0 m l のエタノールを滴下した。滴下後、反応混合物を還流加熱し、 2 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、形成された白色結晶を濾過によって回収した。次いで、固体物を 2 N NaHCO₃ (1 × 3 0 m L) 、 Milli - Q 水 (3 × 6 0 m L) で洗浄し、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、所望の生成物 1 3 が 9 6 . 1 % 収率で得られた。

【 0 4 1 9 】

【 化 4 4 】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.84 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7 Hz, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 保留分、 > 9 5 % ; ESI m / z (MeOH) : 1 8 9 . 0 8 (MH⁺)。

【 0 4 2 0 】

4 - メチル - 6 - フェニルピリダジン - 3 (2 H) - オン (1 4) (Csende , F ら Synthesis , 1 9 9 5 , 1 2 4 0 - 1 2 4 2)

7 . 0 g (3 5 m m o l) の 1 3 を、 2 5 0 m l 容一ツ口丸底フラスコ内で 3 0 m l のアセトニトリルに溶解した。 1 1 . 3 g (8 4 m m o l 、 2 . 4 当量) の無水塩化銅 (I I) をこの溶液に添加し、反応混合物を 2 時間還流加熱した。反応過程中に形成されるHC1ガスを制御するため、 NaOH 溶液を用い、乾燥チューブから放出されるHC1を吸収させた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、氷水浴中に入れた。 1 5 0 m L の氷水を添加して反応をクエンチした。混合物を 1 0 分間激しく攪拌すると、灰色沈殿物および青色の塩化銅 (I) 含有液が得られた。次いで、沈殿物を濾過によって回収し (濾液の pH は 0 ~ 1 である) 、まず 1 N HCl (1 0 0 m L) で、次いで Milli - Q 水 (5 × 1 0 0 m L) で洗浄した。残留銅副生成物を除去するため、濾過ケークを 1 N HCl (1 5 0 m L) 中で 0 . 5 時間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケークを、濾液が pH 7 になるまで (だいたい 7 回洗浄) Milli - Q 水で洗浄した。固体物を、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、 1 4 が淡灰色粉末として 9 3 . 8 % 収率で得られた。

【 0 4 2 1 】

【 化 4 5 】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 2.13 (s, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 2 1 . 4 8 分、 > 9 7 % ; ESI m / z (MeOH) : 1 8 7 . 3 6 (MH⁺)。

【 0 4 2 2 】

3 - クロロ - 4 - メチル - 6 - フェニルピリダジン (1 5)。

【 0 4 2 3 】

6 . 0 g (3 2 m m o l) の 1 4 を、 2 5 0 m L 容一ツ口丸底フラスコ内に入れ、 3 0 m l のアセトニトリルを添加して薄黄色スラリーを作製した。 6 . 0 m l (6 4 m m o l 、 2 当量) のオキシ塩化リンを添加し、反応混合物を 2 . 5 時間還流加熱した。反応終了

10

20

30

40

50

後、混合物を周囲温度まで冷却し、氷水浴中に入れた。氷水(150mL)をゆっくりと攪拌下の反応混合物に注入し、オキシ塩化リンをHClとH₃PO₄に分解させた。次いで、固体物を濾過によって回収し、Mili-Q水で洗浄した(3×50mL)。固体物を100mLの水に懸濁させ、1N NaOHを、水性懸濁液がpH=8になるまで添加した。混合物を5分間攪拌してすべての微量の出発材料混入物質を除去した。固体物を濾過し、Mili-Q水で洗浄した(3×100mL)。生成物を、中フリット焼結ガラス漏斗上で真空乾燥させると、15が淡いピンク色粉末として96%収率で得られた。

【0424】

【化46】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 2.41 (s, 3H),

10

HPLC (t_r / 純度) : 2888.98分、>94% ; ESI m/z (MeOH) : 205.49 (MH⁺)。

【0425】

2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン(5)

7.5g(36.6mmol)の15を、125mLのMili-Q水に懸濁させた。60.17g(366.0mmol、10当量)の1-(2-ピリミジル)ピペラジンを添加し、反応混合物を高速攪拌下で60時間、還流加熱した。終了したら、反応混合物を周囲温度まで冷却すると、フラスコ内に、橙色水層とフラスコ底面に沈降した褐色油状物からなる2層が観察された。

水をデカンテーションし、油状物を最少容量のイソプロパノールに溶解し、還流加熱した。10分間の還流後、溶液をゆっくりと0まで冷却して結晶化を誘導した。薄黄色結晶をイソプロパノールから濾過し、最少の冷エーテルでリノス処理すると、5が54%収率で得られた。

【0426】

【化47】

¹H

NMR (CDCl₃): δ 8.36 (d, J=4.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.55 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.04 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.46 (t, J=4.5 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H).

30

HPLC (t_r / 純度) : 24.91分、>95% ; C₁₉H₂₀N₆のHRMS計算値332.1744、実測値332.1740。C₁₉H₂₀N₆の元素分析計算値C, 68.65; H, 6.06; N, 25.28、実測値C, 68.73; H, 5.97; N, 25.22。

【0427】

2-(4-(4-メチル-6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジンジヒドロクロリド-水和物塩(16)(Wermuth CG, Stahl PH. Selected Procedures for the Preparation of Pharmaceutically Acceptable Salts, in Stahl PH., Wermuth CG. (編). Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, p249-264)。6.3g(19.0mmol)の5を、50mLの無水イソプロパノールに懸濁させ、70まで加熱した。2.5当量(4.0mL)の濃HClをこの溶液に一度に添加した。懸濁液を70で10分間攪拌し、周囲温度まで冷却し、氷上で0.5時間冷却した。沈殿物を濾過によって回収し、冷イソプロパノール(30mL)で1回洗浄すると、生成物16が黄色粉末として93.3%収率で得られる。

40

【0428】

50

【化48】

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.47 (s, 3H), 8.07 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 3H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.60 (s, 4H), 2.59 (s, 3H).

HPLC (t_r / 純度) : 25.06分、99% ; C₁₉H₂₀N₆ のHRMS 計算値 332.1744、実測値 332.1744。C₁₉H₂₂Cl₂N₆ の元素分析計算値 C, 53.91; H, 5.71; N, 19.85; Cl, 16.75; O, 3.78、実測値 C, 53.66; H, 5.52; N, 19.67; Cl, 16.86; O, 4.12。銅が 2 ppm で見られた。

【0429】

10

(実施例10)

物理化学的特性

材料 / 方法 :

HPLC 系 (Dionex Corp., Sunnyvale, CA) は、以下の要素 : Dionex P680 Pump、Dionex ASI-100 自動試料採取装置、ガードカラムを有する Phenomenex (Torrance, CA) Luna C 18 カラム (250 × 2.0 mm; 5 μm)、および Dionex UVD 170U 検出器からなるものとした。移動相は、溶媒 A として 0.1% ギ酸 (Fluka) 含有 Milli-Q 水および溶媒 B として 80% アセトニトリル (Burdick & Jackson) とともに 0.08% ギ酸含有 Milli-Q 水からなるものとした。ピーク定量は、化合物の連続希釈によって得られた標準曲線に関して 254 nm における吸光度に基づいて行なった。

20

【0430】

マクロ規模の水性可溶性測定に使用した毛細管は、Buechi (イス) から購入した。化合物の計量は、Sartorius AG (ドイツ) 製の化学天秤で行なった。Milli-Q 水は、Millipore System (Bedford, MA) を用いて得た。回転式攪拌器 / インキュベータは、Barnstead International (Melrose Park, IL) から購入した。

【0431】

30

マクロ規模の水性可溶性測定

乾燥させた清浄なホウケイ酸塩製毛細管を、化学天秤を用いて計量した。17 ~ 30 mg の 16 を秤量し、チューブに添加した。蒸留精製 Milli-Q 水をチューブに添加し、1 ~ 2 g / ml の範囲の濃度を有する溶液を作製した。試験チューブを手動で混合し、充分な濡れを確実にし、37℃ に設定したインキュベータ内に一晩入れた。試料を各チューブから回収し、10,000 rpm で 10 分間遠心分離し、逆相 HPLC にインジェクトした。

【0432】

40

マクロ規模の水性可溶性測定

乾燥させた清浄なガラス製三角フラスコを、化学天秤を用いて計量した。30 mg までの 26 をフラスコに添加した。蒸留精製水をフラスコに添加し、飽和溶液を作製した。フラスコを回転式攪拌器 / インキュベータ (37℃, 175 rpm) 内に 72 時間入れた。試料を 24 時間間隔で取り出し、10,000 rpm で 10 分間遠心分離して粒状物を除去し、逆相 HPLC システムにインジェクトした。

【0433】

50

分配係数の決定

16 および 26 の分配係数を、1-オクタノール (Sigma) および水を用いて決定した。0.5 ~ 1 mg / ml の各化合物を Milli-Q 水に溶解し、事前に飽和させた (presaturated) オクタノールに分配させた。試料を回転式攪拌器 / インキュベータ (37℃) 内に 1 時間、水平に置いた。1 時間後、試料を 1500 rpm で 5 分間遠心分離し、水相を分離した。水相とオクタノール相両方の化合物の濃度を測定した。

【0434】

活性のアッセイ

細胞培養アッセイ。化合物の濃度依存性活性のグリア細胞系アッセイを、既報のようにして行なった (Hu W, Ralay Ranaivoら、Current Alzheimer's Research 2005, 2: 197-205; Mirzoeva Sら、J Med Chem 2002, 45: 563-566; Ralay Ranaivo Hら、J Neurosci 2006, 26: 662-670)。BV-2マウス小グリア細胞を、マルチウェルプレート内で1日培養し、次いで、無血清培地内で16時間、希釈剤または種々の濃度の化合物の存在下、対照バッファーまたは標準的なグリア活性化刺激剤であるリポ多糖 (LPS、ネズミチフス菌由来; 100ng/ml) のいずれかで処理した。既報 (Hu W, Ralay Ranaivoら、Current Alzheimer's Research 2005, 2: 197-205; Mirzoeva Sら、J Med Chem 2002, 45: 563-566; Mirzoeva Sら、Brain Res 1999, 844: 126-134) のグリースアッセイでは、一酸化窒素 (NO) の安定な代謝産物である亜硝酸塩の蓄積がBV-2馴化培地において測定された。細胞ライセート中のIL-1、TNF、MCP-1およびIL-10のレベルを、Mesoscale Discoveryシステムにより、製造業者の使用説明書のとおりに測定した。細胞ライセートを、ウエスタンプロットによって既報のとおりに解析し (Mirzoeva Sら、J Med Chem 2002, 45: 563-566; Ralay Ranaivo Hら、J Neurosci 2006, 26: 662-670)、誘導一酸化窒素シンターゼ (iNOS) およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) のレベルを測定した。本発明の化合物の結果を表1に示す。

【0435】

経口バイオアベイラビリティおよび脳内取込み

経口バイオアベイラビリティ (経口投与後の時間の関数としての血中の濃度) を推定するため、および潜在的な脳内取込みにおける見識を得るために、化合物5 (2.5mg/kg) を0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース懸濁液にて、マウスに経口強制投与によって投与した (Ralay Ranaivo Hら、J Neurosci 2006, 26: 662-670)。経口投与の5、15、30、60および120分後、マウスを致死させ、灌流し、その血液および脳を回収した。脳をアセトニトリル中でホモジナイズし、次いで、12000×gで10分間遠心分離した。次に、血漿および脳上清みを、0.1% ギ酸 (Fuka) で、それぞれ、1:1および1:3に希釈することによって酸性化した。固相抽出の後HPLC解析を使用し、血漿脳上清み中の化合物の量を定量した。簡単には、カートリッジ (Sep-Pak (登録商標) C18、Waters) を1mlのアセトニトリル (HPLC等級、EMD Biosciences) で条件設定し、1mlの水で平衡化した。構造類縁化合物である6-メチル-4-フェニル-3-(4(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ピリダジン (MW01-7-057WH) を、回収内部標準として使用した。酸性化した試料をカートリッジに負荷した後、10%アセトニトリルを含む1mlの洗浄液を負荷した。化合物5をカートリッジから、80%アセトニトリルを用いて溶出した。溶出液を蒸発乾固し、0.08%ギ酸/水含有80%アセトニトリル中で再構成し、HPLCによって解析した (試薬Aとして0.1%ギ酸含有水および試薬Bとして0.1%ギ酸含有アセトニトリルを使用し、試薬Bにおける以下の勾配を用いた。すなわち、3分まで0%~50%、6分まで50%の定組成、6~10分で50%~70%、13分まで70%の定組成、13~18分で70%~80%、21分まで80%の定組成、21~23分で80%~70%を使用し、最後に23~28分で70%~0%に戻した)。

【0436】

マウスにおけるインビボ有効性試験。マウスへのヒトオリゴマーA₁₋₄₂の脳室内 (ICV) 注入のための試験計画および処置パラダイムは、化合物投与が経口であること

10

20

30

30

40

50

(R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0) 以外は、既報のとおりとした (C r a f t J M ら、 N e u r o b i o l A g i n g 2 0 0 4 , 2 5 , : 1 2 8 3 - 1 2 9 2) 。以前に、 A 誘導型神経炎症は、病態の発症および進行に関連する初期事象であり、グリア活性化のインヒビターによって抑制され得ることが示された。雌 C 5 7 B 1 / 6 マウス (H a r l a n) (体重 2 0 ~ 2 5 g 、 3 ~ 4 ヶ月齢) を、ほぼ 1 2 時間 / 1 2 時間の明暗サイクル下で無菌施設内に収容し、飼料および水を随意に摂取させた。すべての動物手順は、実験動物飼育公認協会 (N o r t h w e s t e r n A n i m a l C a r e a n d U s e C o m m i t t e e) に承認されたものであった。

【 0 4 3 7 】

マウスに、化合物 5 (2 . 5 m g / k g / 日) または溶媒対照 (1 0 % D M S O) のいずれかを 0 . 5 % (w / v) カルボキシメチルセルロース懸濁液にて、1日1回、経口強制投与によって投与し、処置は、A I C V 注入の開始後、第 2 1 日に開始し、1 4 日間継続した (R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0) 。 A I C V 注入の開始後、第 5 0 日の開始で、自発的替行動の Y 字型迷路試験を使用し、海馬依存性空間学習を、既報のとおりに (R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0) 評価した。 A I C V 注入の開始後、第 6 0 日に、マウスを致死させ、プロテアーゼインヒビター カクテルを含有する H E P E S バッファー (1 0 m M 、 p H 7 . 2) で灌流し、脳を、既報のとおりに回収および切除した (R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0) 。 I L - I および T N F 、 S 1 0 0 B 、シナプトフィシン、 P S D - 9 5 のレベル、海馬上清み中のレベルを、既報のようにして測定した (R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0 ; C r a f t J M ら、 N e u r o b i o l A g i n g 2 0 0 4 , 2 5 , : 1 2 8 3 - 1 2 9 2 ; E l d i k , L J , 1 9 9 4) 。

【 0 4 3 8 】

G F A P 陽性の活性化星状細胞および F 4 / 8 0 陽性の小グリア細胞の免疫組織化学的検出を、 1 0 μ m 切片において、既報のとおりに行なった (R a l a y R a n a i v o H ら、 J N e u r o s c i 2 0 0 6 , 2 6 : 6 6 2 - 6 7 0 ; C r a f t J M ら、 N e u r o b i o l A g i n g 2 0 0 4 , 2 5 , : 1 2 8 3 - 1 2 9 2) 。

【 0 4 3 9 】

統計学的解析。一元配置 A N O V A を事後のノイマン - ケウルス検定 (N e w m a n - K e u l s p o s t - h o c) とともに使用し、統計学的ソフトウェアパッケージ (G r a p h P a d P r i s m v e r s i o n 4 . 0 0 , G r a p h P a d S o f t w a r e , S a n D i e g o C A) を用いて実験群と対照群を比較した。 p < 0 . 0 5 の場合を統計学的有意性とみなした。

【 0 4 4 0 】

本発明は、本明細書に記載の具体的な実施形態による範囲に限定されない。それは、かかる実施形態が、本発明の一態様の単なる例示を意図したものであるためである。機能的に等価な任意の実施形態が、本発明の範囲に含まれる。実際、本明細書に表示および記載したものに加え、当業者には、前述の説明および添付の図面から、本発明の種々の変形例が自明となろう。かかる変形例は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【 0 4 4 1 】

本明細書で言及したすべての刊行物、特許および特許出願は、引用によって、個々の各刊行物、特許および特許出願が具体的かつ個々に本明細書に組み込まれているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に挙げたすべての刊行物、特許および特許出願は、本発明との関連において使用され得る本明細書において報告した方法などを記載および開示する目的のために、引用により本明細書に組み込まれる。これらはいずれも、本発明が権利付与に適格でなく、かかる開示は先願発明によって予測されるというは認と解釈されるべきでない。

10

20

30

40

50

【0442】

【表1】

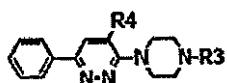


表1 医薬品化学精製

| | R ₄ | R ₃ | MW* | log S* | log P* | IL 10 ⁴ | NO [†] |
|----|-----------------|-----------------|--------|--------|--------|-----------------------|-----------------|
| 1 | | | 394.47 | -5.40 | 2.83 | 2.5 ±1.6 | >25 |
| 2 | | | 408.50 | -5.33 | 3.82 | 5.3 ±0.6 | >25 |
| 3 | | | 395.46 | -4.41 | 2.49 | 25.8 ±7.0 | >25 |
| 4 | | | 374.48 | -4.89 | 3.71 | 6.1 ±2.5 | 22 ±3 |
| 5 | CH ₃ | | 332.40 | -4.03 | 2.29 | 8.3 ±5.8 | >25 |
| 6 | Cl | | 352.82 | -4.64 | 2.76 | 9.5 ±4.0 | 19 ±8 |
| 7 | CH ₃ | | 332.40 | -1.43 | 2.01 | 46.1 ±23.3 | |
| 8 | CH ₃ | | 331.41 | -2.11 | 2.45 | 7.6 ±2.9 | >25 |
| 9 | CH ₃ | | 331.41 | -2.09 | 2.38 | 17.7 ±7.2 | >25 |
| 10 | CH ₃ | | 336.47 | -2.80 | 3.88 | 31.4 ±19 | |
| 11 | CH ₃ | CH ₃ | 266.36 | -1.22 | 1.83 | 48.9 ±22.2 | |

10

20

30

* A C D / 溶解度 D B 9 . 0 3 を使用して計算

log S は化合物の中性型の固有溶解度

P S A : 1 , 2 , 4 - 7 = 5 8 . 0 3 = 7 0 . 9 3 ; 8 , 9 = 4 5 . 1 5 ; 1 0 , 1 1

= 3 2 . 2 6

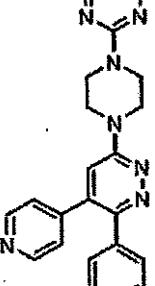
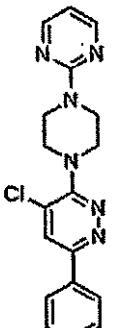
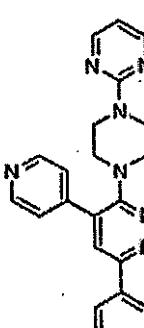
5 0 % の阻害に必要な濃度 (μ M)

I L - I = インターロイキン - I ; N O = - 酸化窒素。

【0443】

【表 2 - 1】

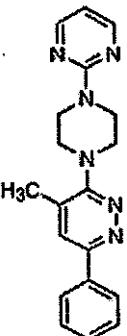
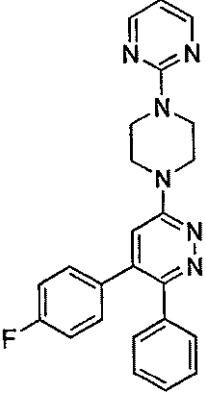
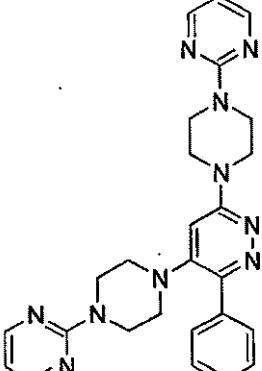
表2
式IIの化合物

| 化合物 | 最終コード |
|---|-----------------|
|  | MW01-2-069A-SRM |
|  | MW01-6-127WH |
|  | MW01-6-189WH |

【 0 4 4 4 】

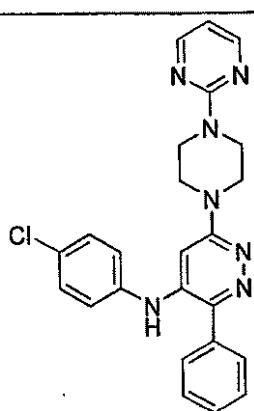
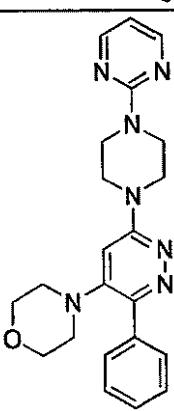
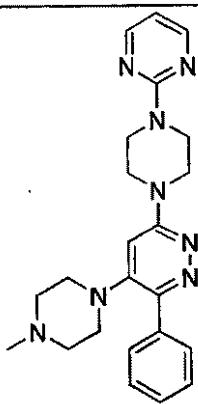
40

【表 2 - 2】

| | |
|---|-----------------------|
|  | WH 151SRM 10 |
|  | MW01-2-069A-SRM 20 |
|  | MW01-1-030A-LKM 30 |

【0 4 4 5】

【表 2 - 3】

| | |
|---|---------------------|
|  | MW01-2-127LKM 10 |
|  | MW01-2-134LKM 20 |
|  | MW01-2-146LKM 30 |

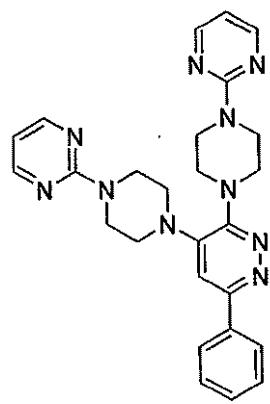
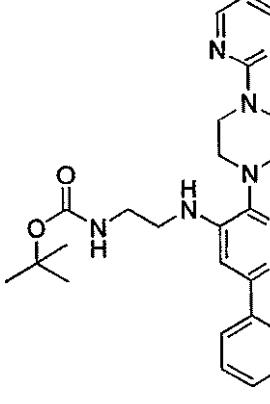
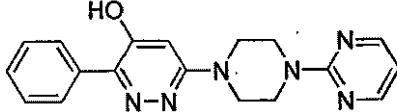
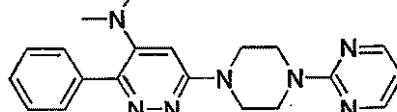
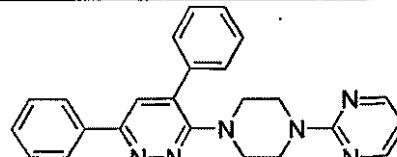
【0 4 4 6】

【表 2 - 4】

| | | |
|--|---------------|----|
| | MW01-2-147LKM | 10 |
| | MW01-1-045MAS | 20 |
| | MW01-2-023SRM | 30 |

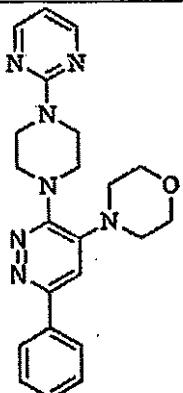
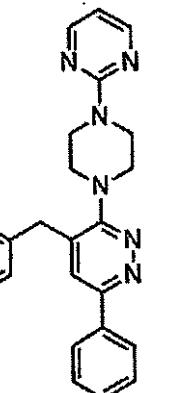
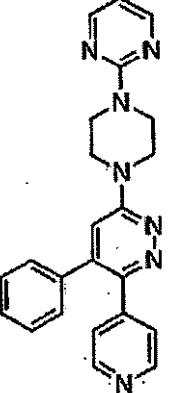
【0 4 4 7】

【表 2 - 5】

| | | |
|---|----------------|----|
|  | MW01-2-177A-WH | 10 |
|  | MW01-2-191A-WH | 20 |
|  | MW01-3-003WH | 30 |
|  | MW01-3-019A-WH | |
|  | MW01-5-188WH | 40 |

【0 4 4 8】

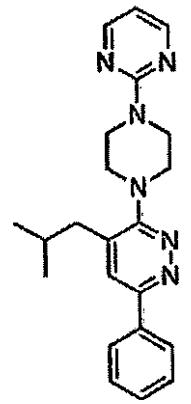
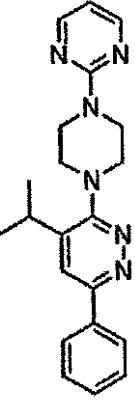
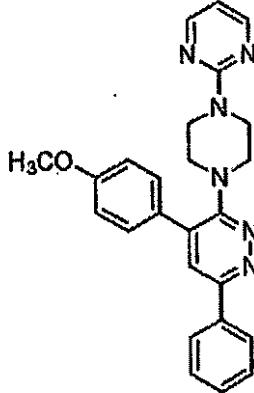
【表 2 - 6】

| | |
|---|---|
|  | MW01-2-023SRM 10 |
|  | MW01-2-141SRM 20 |
|  | MW01-2-163MAS 30 |

40

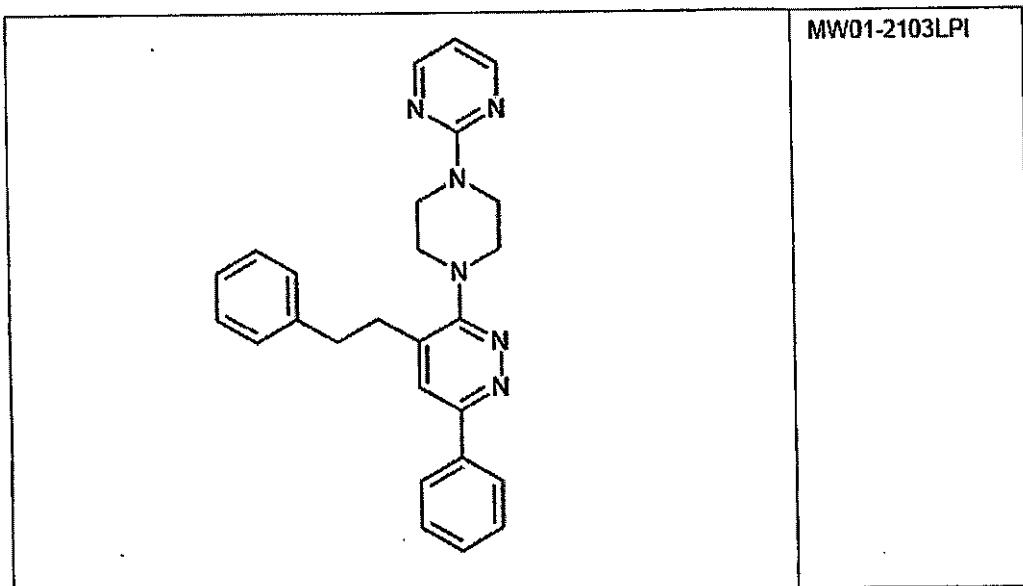
【0449】

【表 2 - 7】

| | |
|---|---|
|  | MW01-3-024SRM 10 |
|  | MW01-3-027SRM 20 |
|  | MW01-7-100WH 30 |

【0 4 5 0】

【表2-8】



10

20

【図面の簡単な説明】

【0451】

【図1】図1は、MW01-2-151SRM、MW01-6-189WH、MW01-7-107WH、MW01-4-179LKM、MW01-7-084WH、MW01-7-085WH、MW01-7-133WHおよびMW01-7-057の構造を示す。

【図2】図2は、MW01-3-183WHの合成スキームを示す。

【図3】図3は、MW01-2-151SRMの合成スキームを示す。

【図4】図4は、MW01-2-151SRMの合成スキームを示す。

【図5】図5は、MW01-2-151SRMの合成スキームを示す。

【図6】図6は、MW01-2-151SRMの合成スキームを示す。

【図7】図7は、MW01-5-188WHの合成スキームを示す。

【図8】図8は、MW01-5-188WHの合成スキームを示す。

【図9】図9は、MW01-5-188WHの合成スキームを示す。

【図10A】図10Aは、MW01-6-189WHの合成スキームを示す。

【図10B】図10Bは、MW01-6-189WHの合成スキームを示す。

【図11】図11は、MW01-7-084WHの合成スキームを示す。

【図12】図12は、MW01-7-085WHの合成スキームを示す。

【図13】図13は、MW01-7-133WHの合成スキームを示す。

【図14】図14は、MW01-7-107WHの合成スキームを示す。

【図15】図15は、MW01-7-057の合成スキームを示す。

【図16】図16は、MW01-5-151SRMによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-151SRMによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-1151SRMでは阻害されなかった。(C) MW01-5-1151SRMは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図17】図17は、MW01-5-189WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-189WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-189WH

30

40

50

では阻害されなかった。(C) MW01-5-189WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図18】図18は、MW01-5-107WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-107WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、MW01-5-107WHによって阻害された。(C) MW01-5-107WHはまた、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成も阻害した。

【図19】図19は、MW01-5-179WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-179WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-179WHでは阻害されなかった。(C) MW01-5-179WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図20】図20は、MW01-5-084WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-084WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-084WHでは阻害されなかった。(C) MW01-5-084WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図21】図21は、MW01-5-085WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-085WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-085WHでは阻害されなかった。(C) MW01-5-085WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図22】図22は、MW01-5-0133WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-133WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-133WHでは阻害されなかった。(C) MW01-5-133WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図23】図23は、MW01-5-057WHによる炎症誘発性サイトカイン生成を示すグラフおよび顕微鏡写真を示す。(A) BV2小グリア細胞株におけるIL-1のLPS誘導型増加のMW01-5-057WHによる濃度依存性阻害。(B) NO代謝産物である亜硝酸塩のLPS刺激型蓄積は、33μMまでの濃度のMW01-5-057WHでは阻害されなかった。(C) MW01-5-057WHは、活性化BV-2細胞においてiNOSまたはCOX-2のLPS誘導型生成を抑制しない。

【図24】図24A~Hは、A注入マウスモデルにおけるMW01-2-151SRMのインビボ活性を示すグラフを示す。グラフは、A誘導型神経炎症およびシナプス損傷のMW01-2-151SRM抑制ならびにY字型迷路における活動のものである。ビヒクル注入マウス(対照)、溶媒を注射したA注入マウス、およびMW01-2-151SRMを注射したA注入マウスの海馬の切片または抽出物を、神経炎症について、炎症誘発性サイトカインIL-1(A)、TNF(B)およびS100B(C)のレベル、ならびにGFP陽性星状細胞(D)、F4/80(E)、シナプス前部マーカーであるシナプトフィシン(F)の数の測定によって評価し、シナプス損傷について、シナプス後肥厚部(post-synaptic density)タンパク質95(PSD-95)(G)およびY字型迷路(H)の解析によって評価した。データは、2つの独立した実験のうちの一方のものであり、4~5匹マウス/実験群の平均+SEMである。

【図25】図25A~Eは、A注入マウスモデルにおけるMW01-2-189SRM

10

20

30

40

50

のインビオ活性を示すグラフを示す。グラフは、A 誘導型神経炎症およびシナプス損傷のMW01-2-189SRM抑制ならびにY字型迷路における活動のものである。ビヒクル注入マウス(対照)、溶媒を注射したA注入マウス、およびMW01-2-189SRMを注射したA注入マウスの海馬の切片または抽出物を、神経炎症について、炎症誘発性サイトカインIL-1(A)およびS100B(B)、シナプス前部マーカーであるシナプトフィシン(C)のレベルの測定によって評価し、シナプス損傷について、シナプス後肥厚部タンパク質95(PSD-95)のレベル(D)およびY字型迷路(E)の解析によって評価した。データは、解析した(were analyzed)MW01-2-189SRMの3つの試料のものである。

【図26】図26A~Eは、A注入マウスモデルにおけるMW01-2-084SRMのインビオ活性を示すグラフを示す。グラフは、A誘導型神経炎症およびシナプス損傷のMW01-2-084SRM抑制ならびにY字型迷路における活動のものである。ビヒクル注入マウス(対照)、溶媒を注射したA注入マウス、およびMW01-2-084SRMを注射したA注入マウスの海馬の切片または抽出物を、神経炎症について、炎症誘発性サイトカインIL-1(A)およびS100B(B)、シナプス前部マーカーであるシナプトフィシン(C)のレベルの測定によって評価し、シナプス損傷について、シナプス後肥厚部タンパク質95(PSD-95)のレベル(D)およびY字型迷路(E)の解析によって評価した。データは、解析した群あたり5つの試料のものである。

【図27】図27A~Eは、A注入マウスモデルにおけるMW01-2-085SRMのインビオ活性を示すグラフを示す。グラフは、A誘導型神経炎症およびシナプス損傷のMW01-2-085SRM抑制ならびにY字型迷路における活動のものである。ビヒクル注入マウス(対照)、溶媒を注射したA注入マウス、およびMW01-2-085SRMを注射したA注入マウスの海馬の切片または抽出物を、神経炎症について、炎症誘発性サイトカインIL-1(A)およびS100B(B)、シナプス前部マーカーであるシナプトフィシン(C)のレベルの測定によって評価し、シナプス損傷について、シナプス後肥厚部タンパク質95(PSD-95)のレベル(D)およびY字型迷路(E)の解析によって評価した。データは、解析したMW01-2-085SRMの3つの試料のものである。

【図28】図28A~Eは、A注入マウスモデルにおけるMW01-2-057WHのインビオ活性を示すグラフを示す。グラフは、A誘導型神経炎症およびシナプス損傷のMW01-2-057WH抑制ならびにY字型迷路における活動のものである。ビヒクル注入マウス(対照)、溶媒を注射したA注入マウス、およびMW01-2-057WHを注射したA注入マウスの海馬の切片または抽出物を、神経炎症について、炎症誘発性サイトカインIL-1(A)およびS100B(B)、シナプス前部マーカーであるシナプトフィシン(C)のレベルの測定によって評価し、シナプス損傷について、シナプス後肥厚部タンパク質95(PSD-95)のレベル(D)およびY字型迷路(E)の解析によって評価した。データは、解析したMW01-2-057SRMの3つの試料のものである。PSD-95に対して有意な効果はなかった。

【図29】図29は、MW01-2-151SRM(15mg/10ml/kg/po)のQTc間隔を示すグラフである(バゼット)。モルモットにおける15mg/kgのMW01-2-151SRMの経口投与後のQTcの変化。QT間隔を、バゼットの式を用いて心拍数の変化で補正した。破線は、ビヒクル(蒸留水中2%Tween-80)処理対照におけるQTc変化の95%信頼限界(平均±2SD)を示す。5匹の処理動物を個々の記号で示す。

【図30】図30は、ソタロール(0.3mg/kg/iv)(バゼット)のQTc間隔を示すグラフである。モルモットにおける0.3mg/kgのソタロールの静脈内投与後のQTcの変化。QT間隔を、バゼットの式を用いて心拍数の変化で補正した。破線は、ビヒクル(0.9%NaCl)処理対照におけるQTc変化の95%信頼限界(平均±2SD)を示す。5匹の処理動物を個々の記号で示す。

【図31】図31は、MW01-2-151SRM(15mg/10ml/kg/po)

10

20

30

40

50

の QTc 間隔を示すグラフである（フレデリシア）。モルモットにおける 15 mg / kg の MW01-2-151SRM の経口投与後の QTc の変化。QT 間隔を、フレデリシア（Federicia）の式を用いて心拍数の変化で補正した。破線は、ビヒクル（蒸留水中 2% Tween 80）処理対照における QTc 変化 95% 信頼限界（平均 ± 2 SD）を示す。5 匹の処理動物を個々の記号で示す。

【図 32】図 32 は、ソタロール（0.3 mg / kg / i.v.）の QTc 間隔を示すグラフである（フレデリシア）。モルモットにおける 0.3 mg / kg のソタロールの静脈内投与後の QTc の変化。QT 間隔を、フレデリシアの式を用いて心拍数の変化で補正した。破線は、ビヒクル（0.9% NaCl）処理対照における QTc 変化の 95% 信頼限界（平均 ± 2 SD）を示す。5 匹の処理動物を個々の記号で示す。10

【図 33】図 33 は、モルモットにおける MW01-5-188WH（15 mg / kg p.o.）の経口投与の QTc 間隔を示すグラフである。

【図 34】図 34 は、MW01-5-188WH、MW01-2-151SRM、および MW01-6-189WH に関する肝臓毒性試験の結果のグラフである。化合物は、C57BL/6 マウスに経口強制投与（2.5 mg / kg / 日、1 日 1 回 2 週間）によって投与した。組織学的肝臓毒性を、組織構造、細胞壊死、および炎症性浸潤の検査によって評価した。スコア化の段階は、0（最高）から 9（最低）までの範囲である。MW01-5-188WH、MW01-2-151SRM、および MW01-6-189 では、肝臓毒性スコアにおいて、強制投与なし、またはビヒクル強制投与を受けたいずれかの対照マウスとの有意差は示されていない。20

【図 35】図 35 は、経口単回用量投与後、血漿中および脳内で MW01-5-188WH が容易に検出されるが、末梢組織炎症性応答を抑制しないか、または慢性的経口投与後に肝臓障害を引き起こさないことを示す。C57BL/6 マウスに、MW01-5-188WH（2.5 mg / kg）を経口強制投与によって投与し、投与後、血液と脳では異なる時点で処理し、血漿中および脳内の化合物レベルは、本明細書に記載のようにして測定した。MW01-5-188WH は、血漿中（A）および脳内に（B）速やかに出現し、15 分間でピークに達し、次いで、ゆっくりと 120 分までに基底レベルまで減少する。データは、各時間点における 3 ~ 6 匹のマウスの平均 ± SEM である。MW01-5-188WH は、血清中では、IL-1（C）および TNF-（D）生成の増加を阻害しないが、同じマウスの脳内でサイトカイン応答を抑制する（E、F）。マウス（n = 3 ~ 6 / 群）に、希釈剤または MW01-5-188WH（2.5 mg / kg）のいずれかを 1 日 1 回 2 週間、経口強制投与によって投与し、次いで、LPS で 6 時間抗原刺激した（10 mg / kg、i.p.）。対照マウスには生理食塩水を注射した。血清中および脳上清み中の IL-1 および TNF- レベルを測定した。データは平均 ± SEM を示す。** p < 0.001、希釈剤と有意に異なる。希釈剤（G）または MW01-5-188WH（H）（2.5 mg / kg）の毎日の経口投与では、組織学的肝臓毒性はなんらもたらされない。C-F の場合のように処置したマウス由来の代表的な肝臓切片をヘマトキシリンとエオシンで染色した。スケールバー、125 μm、188 をヘマトキシリンとエオシンで染色した。スケールバー、125 μm。188、MW01-5-188WH。30

【図 36-1】図 36 は、ヒト（A、B）およびラット（C、D）ミクロソームを用いた、2 つの期間における 2 つの異なる量の MW01-2-151SRM での安定性データのグラフである。E および F は、ミナブリンと比較した異なる期間での MW01-2-151SRM 安定性に関するヒト（E）および（F）ラットミクロソームを示す。40

【図 36-2】図 36 は、ヒト（A、B）およびラット（C、D）ミクロソームを用いた、2 つの期間における 2 つの異なる量の MW01-2-151SRM での安定性データのグラフである。E および F は、ミナブリンと比較した異なる期間での MW01-2-151SRM 安定性に関するヒト（E）および（F）ラットミクロソームを示す。

【図 37】図 37 は、R¹¹ が、ベンジル、4-ピリジル、イソブチルまたはメチルである式 I の化合物の合成の合成スキームを示す。試薬および条件：a) PhCH₂NH₂ NH₂、CH₃COONa、エタノール、還流、29 時間；b) POCl₃、PCl₅、150

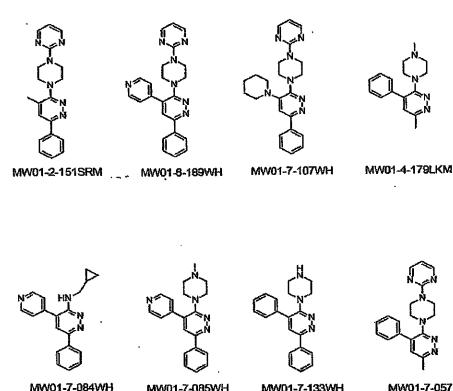
20、12時間；c) CH_3COOH_3 還流、5時間；d) 1-(2-ピリミジル)ピペラジン、1-ブタノール、130、41時間；e) POCl_3 、100、3時間；f) ボロン酸、 $\text{Pd}(\text{O})$ 。2 R = ベンジル；3 R = 4-ピリジル；4 R = イソブチル；5 R = メチル。

【図38】図38は、R¹がメチルである式Iの化合物の合成スキームを示す。

【図39】図39は、本発明のピラジン類縁化合物の合成スキームを示す。a) NaOH 、41、 MeOH ；b) Tf_2O 、DMAAP、ピリジン、室温；c) 1-(2-ピリミジル)ピペラジン、 DMSO 、60。

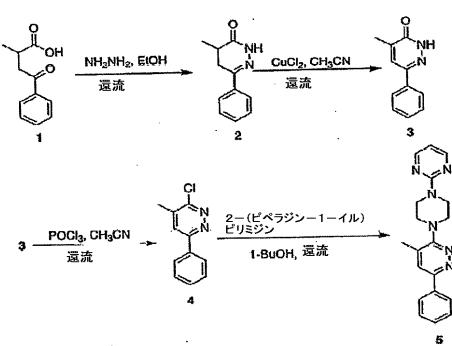
【図1】

Figure 1



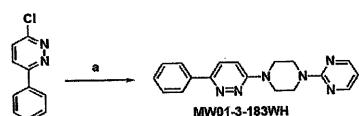
【図3】

Figure 3



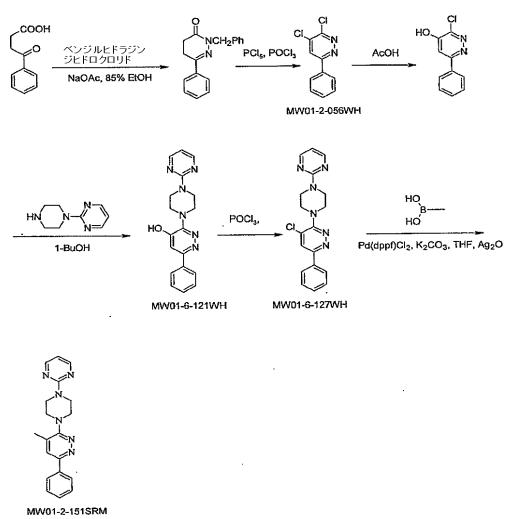
【図2】

Figure 2



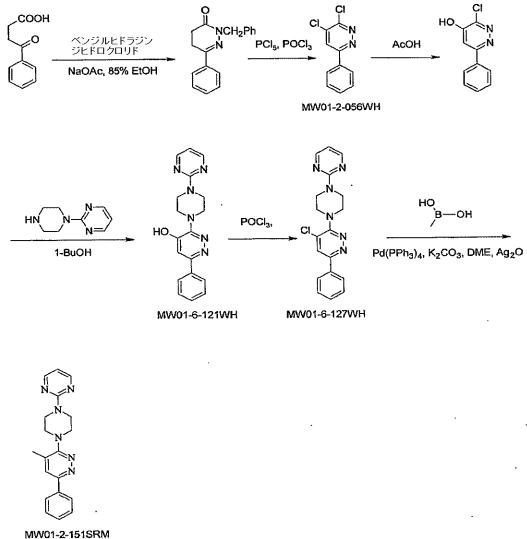
【図4】

Figure 4



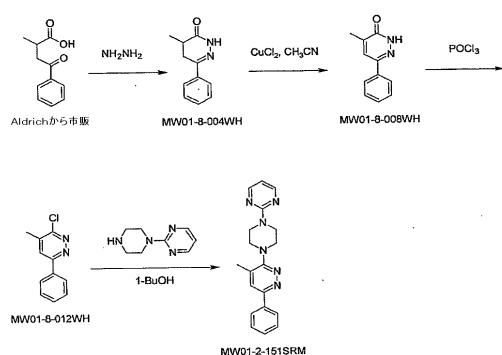
【図5】

Figure 5



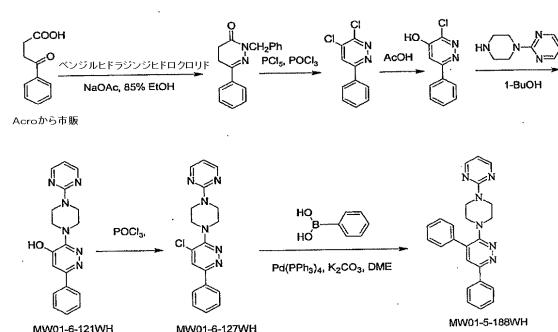
【図6】

Figure 6



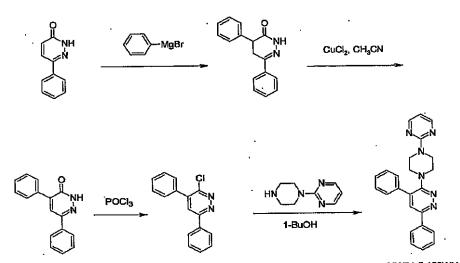
【図7】

Figure 7



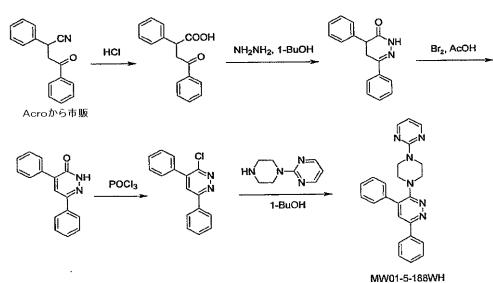
【図8】

Figure 8



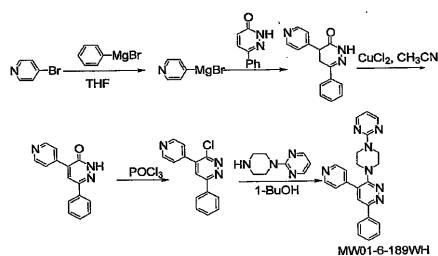
【図9】

Figure 9



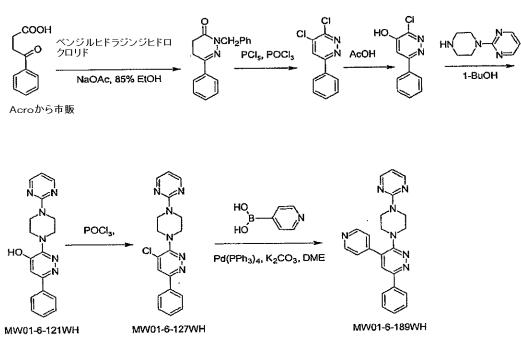
【図10B】

Figure 10B



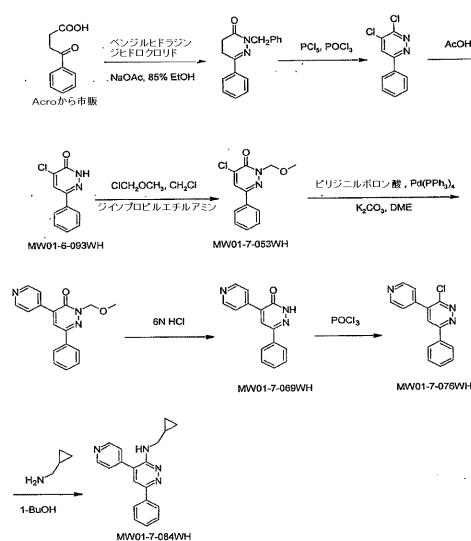
【図10A】

Figure 10A



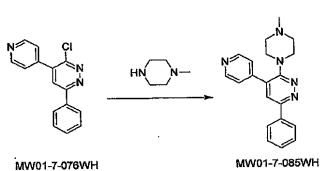
【図11】

Figure 11



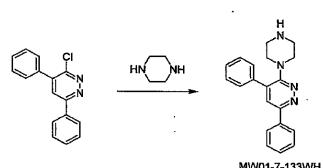
【図12】

Figure 12



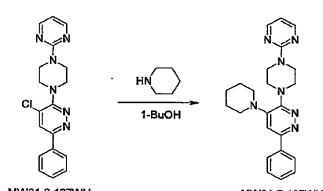
【図13】

Figure 13



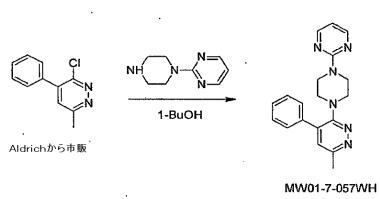
【図14】

Figure 14



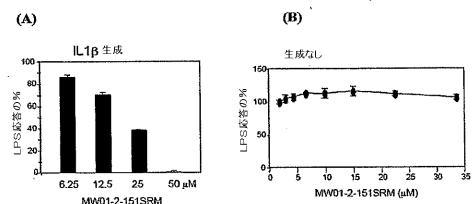
【図15】

Figure 15



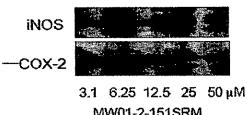
【図16】

Figure 16



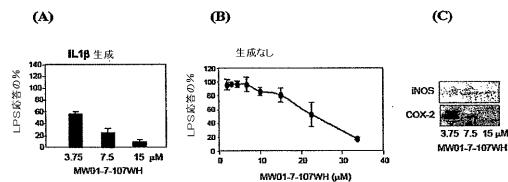
【図17】

Figure 17



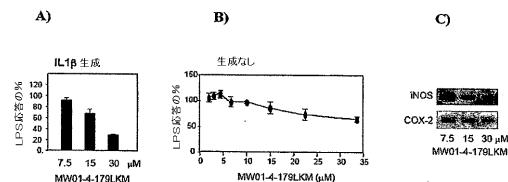
【図18】

Figure 18



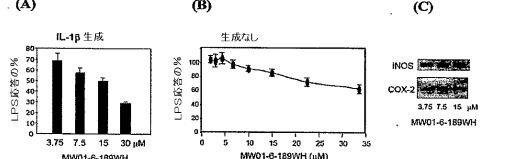
【図19】

Figure 19



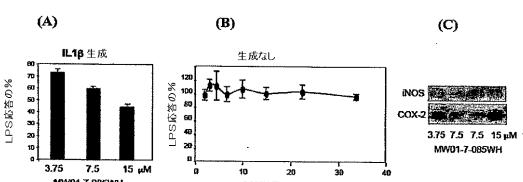
【図20】

Figure 20



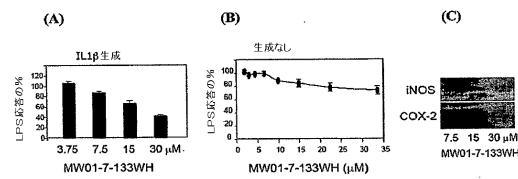
【図21】

Figure 21



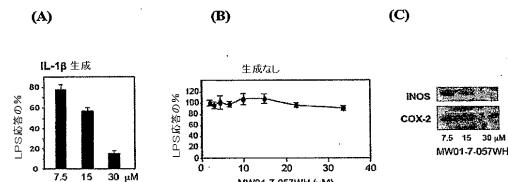
【図22】

Figure 22

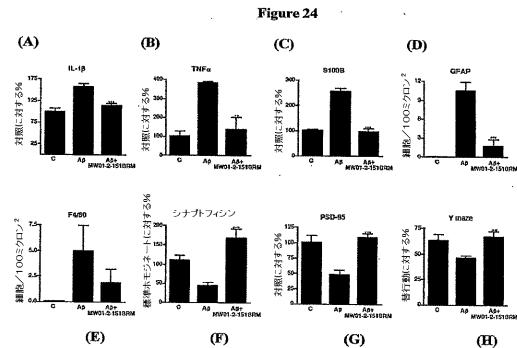


【図23】

Figure 23

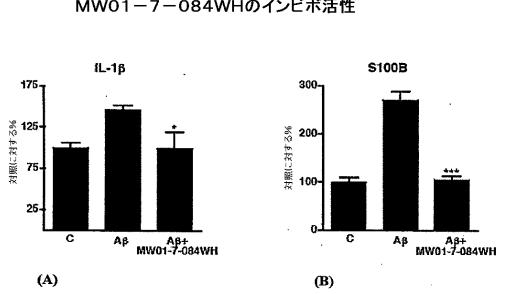


【図24】

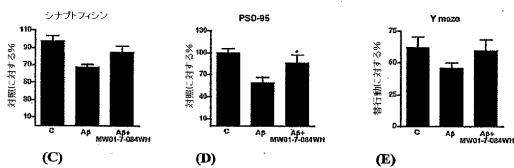
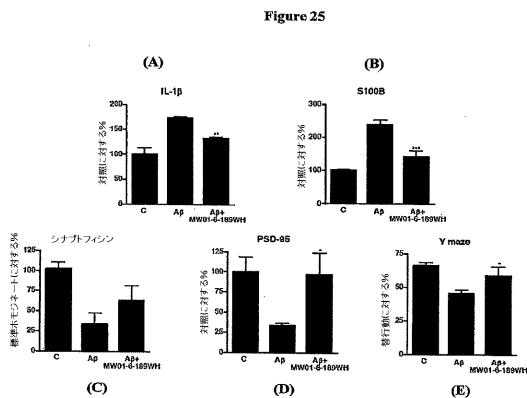


【図26】

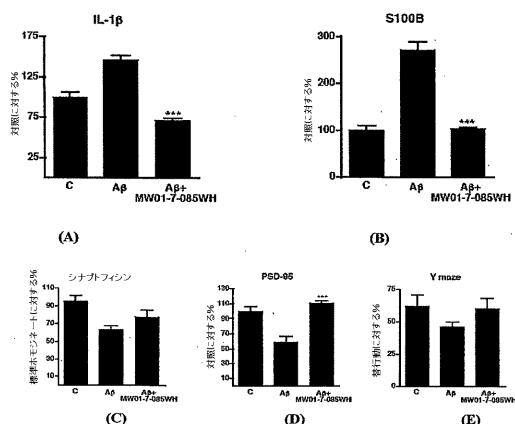
MW01-7-084WHのインビボ活性



【図25】

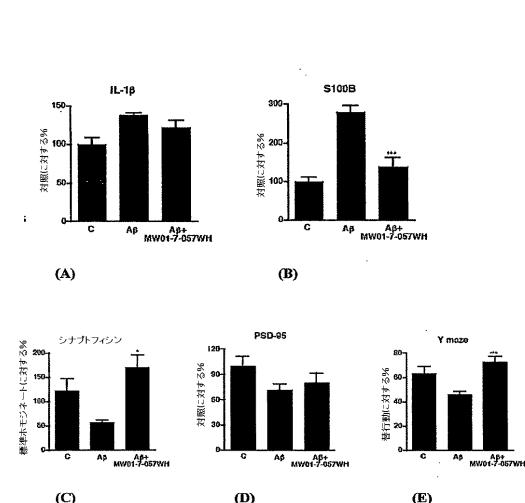


【図27】

Figure 27
MW01-7-085WHのインビボ活性

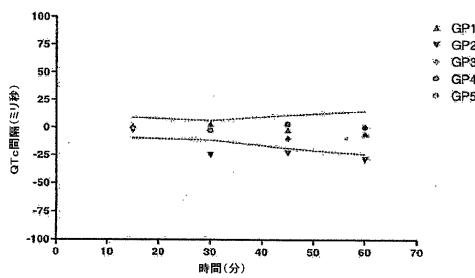
【図28】

Figure 28



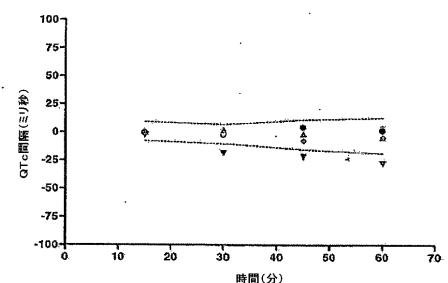
【図 29】

Figure 29



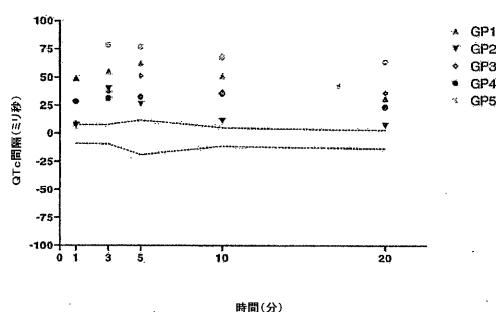
【図 31】

Figure 31



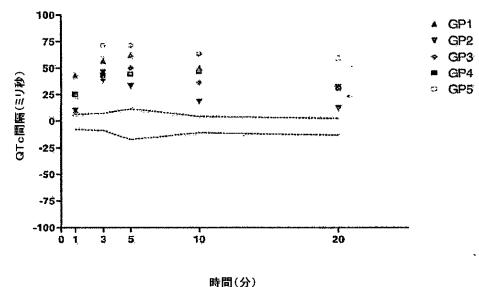
【図 30】

Figure 30



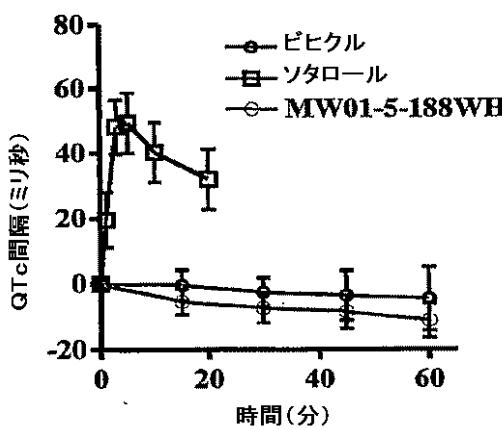
【図 32】

Figure 32



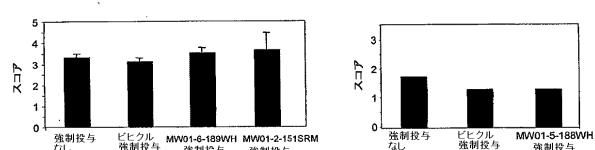
【図 33】

Figure 33

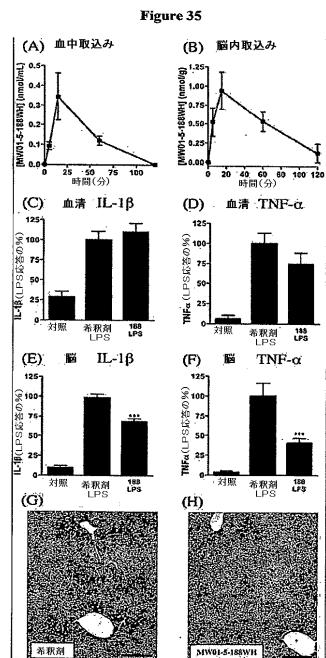


【図 34】

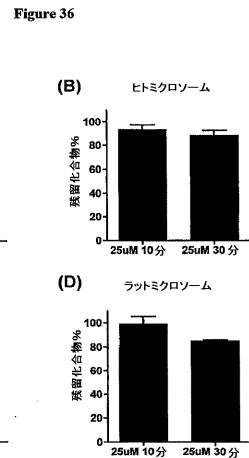
Figure 34



【図 3 5】

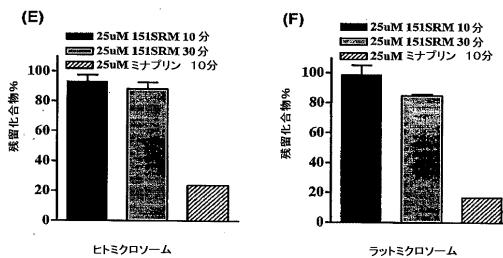


【図 3 6 - 1】

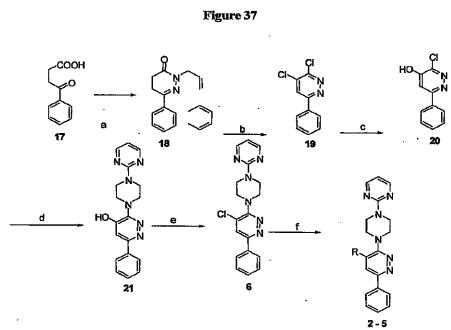


【図 3 6 - 2】

Figure 36 続き

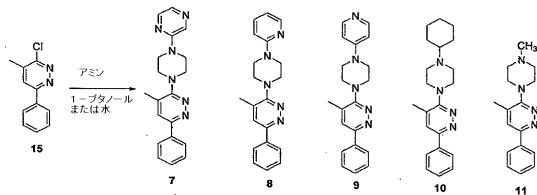


【図 3 7】



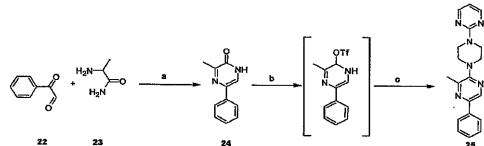
【図 3 8】

Figure 38



【図 3 9】

Figure 39



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|--|---|--|
| | | International application No PCT/US2007/010248 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/501 A61K31/506 C07D403/04 A61P25/28 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P, X | WO 2006/050389 A (UNIV NORTHWESTERN [US]; UNIV LOUIS PASTEUR DE STRASBOU [FR]; WATTERSON) 11 May 2006 (2006-05-11) page 1, line 13 - line 19 page 7, paragraph 1; figure II page 8, line 21 - line 22 page 12, line 16 - page 13, line 2 page 62, line 12 - line 15; tables 1-5 -/- | 1-26 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | | |
| 'E' earlier document but published on or after the International filing date | | |
| 'L' document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | | |
| 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | |
| 'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed | | |
| 'T' later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | | |
| 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | | |
| 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art | | |
| 'Z' document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the International search | Date of mailing of the International search report | |
| 5 November 2007 | 04/12/2007 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Bendl, Ernst | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/US2007/010248 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | HU ET AL: "Development of a novel therapeutic suppressor of brain proinflammatory cytokine up-regulation that attenuates synaptic dysfunction and behavioral deficits" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 17, no. 2, 11 January 2007 (2007-01-11), pages 414-418, XP005827244 ISSN: 0960-894X abstract page 412, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1; table 1 | 1-26 |
| X | HU WENHUI ET AL: "Validation of the neuroinflammation cycle as a drug discovery target using integrative chemical biology and lead compound development with an Alzheimer's disease-related mouse model" CURRENT ALZHEIMER RESEARCH, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 2, no. 2, 2005, pages 197-205, XP008084805 ISSN: 1567-2050 abstract; figures 1-3 page 201, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 1 | 1-26 |
| X | RANAIKO H R ET AL: "Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid-beta-induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration" THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 26, no. 2, 11 January 2006 (2006-01-11), pages 662-670, XP002457580 abstract page 665, left-hand column, paragraph 2 - page 666, right-hand column, paragraph 1 page 668, right-hand column, paragraph 2 page 669, left-hand column, paragraph 3 | 1-26 |
| X | NELSON ET AL: "Compound holds promise for neurodegenerative diseases" LANCET NEUROLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 5, no. 3, March 2006 (2006-03), page 210, XP005295761 ISSN: 1474-4422 the whole document | 1-26 |
| 2 | | -/- |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/US2007/010248 |

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | WO 2006/050359 A (UNIV NORTHWESTERN [US]; UNIV LOUIS PASTEUR DE STRASBOU [FR]; WATTERSON) 11 May 2006 (2006-05-11) page 1, paragraph 2; table 2 ----- | 1-26 |
| X | US 2 857 384 A (JEAN DRUEY ET AL) 21 October 1958 (1958-10-21) column 1, line 30; examples 1-9 ----- | 1-26 |
| X | WO 2006/026135 A (NEUROGEN CORP [US]; BLUM CHARLES A [US]; BRIELMANN HARRY [US]; CHENARD) 9 March 2006 (2006-03-09) examples 1-3 ----- | 1-26 |

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/010248

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/010248

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|---|------------------|--|---|--|--|
| WO 2006050389 | A | 11-05-2006 | AU CA EP | 2005302225 A1 2589106 A1 1812408 A2 | | 11-05-2006 11-05-2006 01-08-2007 |
| WO 2006050359 | A | 11-05-2006 | CA EP | 2589102 A1 1812007 A2 | | 11-05-2006 01-08-2007 |
| US 2857384 | A | 21-10-1958 | BE CH CH CH DE FR GB GB NL | 550427 A 340237 A 341164 A 346888 A 1023039 B 1173169 A 826640 A 826641 A 92451 C | | 15-08-1959 30-09-1959 15-06-1960 23-01-1958 20-02-1959 13-01-1960 13-01-1960 |
| WO 2006026135 | A | 09-03-2006 | AR AU CA EP KR | 050194 A1 2005280366 A1 2577301 A1 1786800 A2 20070046924 A | | 04-10-2006 09-03-2006 09-03-2006 23-05-2007 03-05-2007 |

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 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 11/02 (2006.01) | A 6 1 P 11/02 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01) | A 6 1 P 25/14 | |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 1/18 (2006.01) | A 6 1 P 1/18 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 25/04 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 17/00 | |
| A 6 1 P 27/12 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 P 25/02 (2006.01) | A 6 1 P 27/12 | |
| A 6 1 P 5/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/02 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 25/06 (2006.01) | A 6 1 P 5/24 | |
| | A 6 1 P 25/06 | |

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

(72)発明者 ワッターソン, マーティン

アメリカ合衆国 イリノイ 60611, シカゴ, イー. シカゴ アベニュー 303,
メール コード ダブリュー896, ノースウェスタン ユニバーシティー, センター フォー ドラッグ ディスカバリー アンド ケミカル バイオロジー

(72)発明者 バン エルディク, リンダ

アメリカ合衆国 イリノイ 60611, シカゴ, イー. シカゴ アベニュー 303,
メール コード ダブリュー 896, ノースウェスタン ユニバーシティー, センター フォー ドラッグ ディスカバリー アンド ケミカル バイオロジー

(72)発明者 フー, ウエンホイ

中華人民共和国 5100663, クワンチョウ サイエンス パーク, クワンチョウ インターナショナル ビジネス インキュベーター, チャイニーズ アカデミー オブ サイエンシーズ, クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC28 CC29 CC34 DD12 DD28 EE01
4C086 AA01 AA02 BC47 BC73 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 MA13
MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56
MA60 MA66 NA14 ZA02 ZA08 ZA14 ZA16 ZA20 ZA33 ZA34

ZA36 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB35 ZC03