

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5612860号
(P5612860)

(45) 発行日 平成26年10月22日 (2014. 10. 22)

(24) 登録日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 X

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/20 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 29 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-552218 (P2009-552218)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月10日 (2008. 3. 10)
 (65) 公表番号 特表2010-520869 (P2010-520869A)
 (43) 公表日 平成22年6月17日 (2010. 6. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/052799
 (87) 国際公開番号 W02008/110523
 (87) 国際公開日 平成20年9月18日 (2008. 9. 18)
 審査請求日 平成23年3月8日 (2011. 3. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/893, 903
 (32) 優先日 平成19年3月9日 (2007. 3. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505403119
 プロビオドルグ エーゲー
 ドイツ連邦共和国 O 6 1 2 0 ハルレ/
 サアレ ウェインベルグウエグ 2 2
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ミルコ ブクフホルズ
 ドイツ連邦共和国 O 6 1 1 4 ハルレ/
 サアレ ブランデンブルゲル ストラスセ
 6
 (72) 発明者 ウルリクフ ハイセル
 ドイツ連邦共和国 O 6 1 0 8 ハルレ/
 サアレ フランツ - シューベルト - ストラ
 スセ 5

最終頁に続く

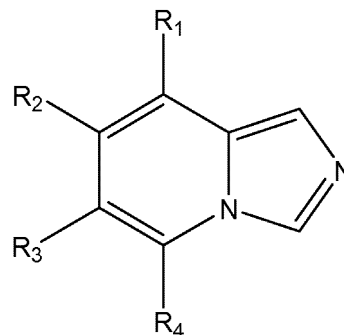
(54) 【発明の名称】 グルタミンシルクラーゼ阻害剤としてのイミダゾ [1, 5-a] ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、又はその全ての互変異性体、立体異性体若しくは多形体、又は、それらの医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物：

【化 1】



(I)

(式中、R¹は、C₂₋₈アルキル；C₂₋₈アルケニル；-(C₁₋₆アルキル)-アリール；-(C₁₋₆アルキル)-ヘテロアリール；-(C₁₋₆アルキル)-カルボシクリル；-(C₁₋₆アルキル)-ヘテロシクリル；-アリール；-ヘテロアリール；-カルボシクリル又は-ヘテロシクリルを表し；ここ

で、前記アリール基又はヘテロアリール基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-SOC_{1-4}$ アルキル、 $-SOC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

並びに、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン及びオキソから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

R^2 は、H； C_{1-4} アルキル又はハロゲンを表し；

R^3 は、H； C_{1-4} アルキル又はハロゲンを表し；並びに

R^4 は、H； C_{1-4} アルキル又はハロゲンを表す。）。 10

【請求項 2】

前記 R^1 が、 C_{2-8} アルキル； C_{2-8} アルケニル； $-(C_{1-6}$ アルキル)-アリール； $-(C_{1-6}$ アルキル)-ヘテロアリール； $-(C_{1-6}$ アルキル)-カルボシクリル； $-(C_{1-6}$ アルキル)-ヘテロシクリル；-アリール；-ヘテロアリール；-カルボシクリル又は-ヘテロシクリルを表し；

ここで、前記アリール基又はヘテロアリール基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

並びに、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ヒドロキシル及びハロゲンから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ、請求項1記載の化合物。 20

【請求項 3】

前記 R^1 が、 C_{2-8} アルキル、 $-(C_{1-6}$ アルキル)-アリール、ヘテロアリール又はアリールを表す、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項 4】

前記 R^1 が、アリールが任意に置換されてよい、-アルキル-アリールを表す、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 5】

前記 R^1 が、アリールが任意に置換されてよい、アリールを表す、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。 30

【請求項 6】

前記 R^1 が、任意に置換されたフェニルを表す、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

前記 R^2 が、Hを表す、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 8】

前記 R^3 が、Hを表す、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

前記 R^4 が、Hを表す、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 10】

- (1)8-ブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (2)8-ベンジルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (3)8-イソブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (4)8-フェニルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (5)8-(2-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (6)8-(3-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (7)8-(3-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (8)8-(2-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (9)8-(3-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
- (10)8-(4-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、

(11)8-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (12)8-(2-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (13)8-(3-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (14)8-(4-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (15)8-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (16)8-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (17)8-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (18)8-(ピフェン-2-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (19)8-(ピフェン-3-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (20)8-(ピフェン-4-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (21)8-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (22)8-(4-エトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (23)8-(ペンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (24)8-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (25)8-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (26)8-(3,4-ジメトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、及び
 (27)8-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、又は
 それらのいずれかひとつの医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物である、請求項1
 記載の化合物。

10

【請求項 1 1】

20

(1)8-ブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (2)8-ベンジルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (3)8-イソブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (4)8-フェニルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (6)8-(3-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (7)8-(3-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (9)8-(3-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (10)8-(4-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (12)8-(2-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (13)8-(3-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (14)8-(4-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (16)8-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (19)8-(ピフェン-3-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (22)8-(4-エトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 (25)8-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、
 及び
 (26)8-(3,4-ジメトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン、又は
 それらのいずれかひとつの医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物である、請求項 1
 記載の化合物。

30

【請求項 1 2】

40

医薬品として使用するための、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 1 3】

任意に1種以上の治療的に許容し得る希釈剤又は担体と組合せて、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 1 4】

神経保護薬、抗パーキンソン薬、アミロイドタンパク質沈着阻害薬、アミロイド合成阻害薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬及び多発性硬化症治療薬からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を追加的に含有する、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

PEP-阻害剤、LiCl、DP IV酵素又はDP IV-様酵素の阻害剤、アセチルコリンエステラー

50

ゼ(ACE)阻害剤、PIMTエンハンサー、セクレターゼ阻害剤、セクレターゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の阻害剤、TNF 阻害剤、ムスカリン性M1受容体アンタゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、シグマ-1受容体阻害剤、ヒスタミンH3アンタゴニスト、免疫調節薬、免疫抑制薬、又はナタリズマブ、アレムツズマブ、チブリモチド、バクリタキセル、アダパレン、インターロイキン-4、マトリックスメタロプロテイナーゼ-阻害剤、及びインターフェロン- からなる群から選択される作用物質からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を追加的に含有する、請求項13又は14記載の医薬組成物。

【請求項 16】

ケネディ病、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~11のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項 17】

軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群の神経変性及びハンチントン舞蹈病からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~11のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項 18】

関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎及び再狭窄からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項1~11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 19】

ケネディ病、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項13~15のいずれか1項記載の医薬組成物。

30

【請求項 20】

軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群の神経変性及びハンチントン舞蹈病からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項13~15のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎及び再狭窄からなる群から選択される疾患の治療に使用するための、請求項13~15のいずれか1項記載の医薬組成物。

40

【請求項 22】

ケネディ病、潰瘍疾患、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1~11のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 23】

50

アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群の神経変性及びハンチントン舞踏病からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物の使用。

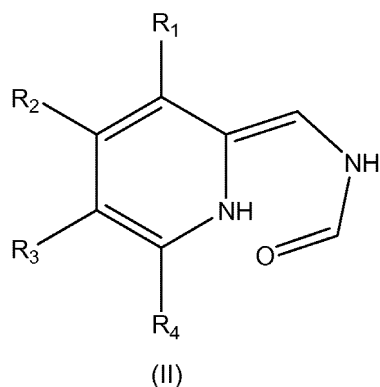
【請求項24】

関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎及び再狭窄からなる群から選択される疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項1～11のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項25】

式(II)の化合物：

【化2】



10

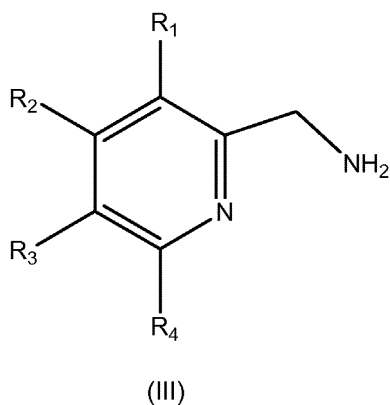
20

(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、請求項1～11のいずれか1項に記載されている。)の閉環反応を含む、請求項1～11のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項26】

前記式(II)の化合物が、式(III)の化合物：

【化3】



30

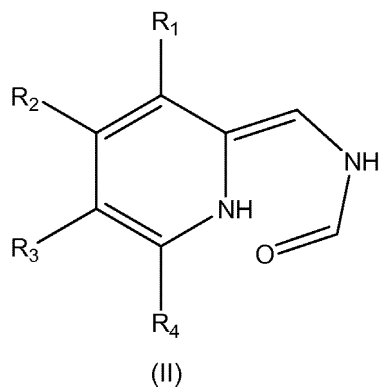
(式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、請求項1～11のいずれか1項に記載されている。)の、メタン酸又はその無水物若しくはハロゲン化アシルとの反応により、その場で得られる、請求項25記載の方法。

40

【請求項27】

式(II)の化合物：

【化 4】



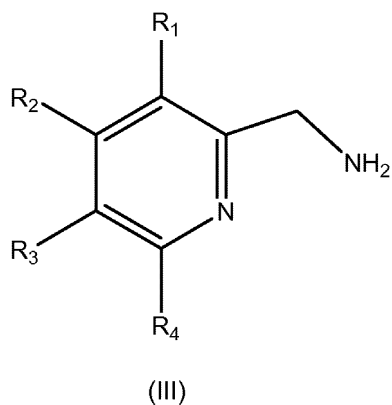
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1～11のいずれか1項に記載されている。)の閉環反応を含む、請求項1～11のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項 28】

前記式(II)の化合物が、式(III)の化合物：

【化 5】



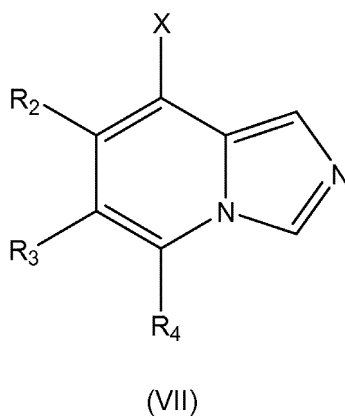
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1～11のいずれか1項に記載されている。)の、メタン酸又はその無水物若しくはハロゲン化アシルとの反応により、その場で得られる、請求項27記載の方法。

【請求項 29】

式(VII)の化合物：

【化 6】



40

(式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項1及び7～11のいずれか1項記載のものであり、かつXは、ハロゲン又はOTfを表す。)の、式(VIII)の化合物：

50

R¹-Y (VIII)

(式中、R¹は、任意に置換されたアリール又はヘテロアリールを表し、かつYは、ホウ素又はスズ誘導体を表す。)との交差カップリング反応を含む、R¹が、任意に置換されたアリール又はヘテロアリールを表す、請求項1、2、3及び5～11のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、グルタミニルシクラーゼ(QC、EC 2.3.2.5)の新規阻害剤に関する。QCは、アンモニアを遊離しながらのN-末端グルタミン残基のピログルタミン酸(5-オキソ-プロリル、pGlu^{*})への分子内環化、及び水を遊離しながらのN-末端グルタミン酸残基のピログルタミン酸への分子内環化を触媒する。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

グルタミニルシクラーゼ(QC、EC 2.3.2.5)は、アンモニアを遊離しながらの、N-末端グルタミン残基のピログルタミン酸(pGlu^{*})への分子内環化を触媒する。QCは、1963年にMesserにより熱帯植物カリカ・パパイヤ(*Carica papaya*)のラテックスから最初に単離された(Messer, M.の論文、1963 Nature 4874, 1299)。24年後、対応する酵素活性が、動物の下垂体で発見された(Busby, W. H. J.らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H.及びSpiess, J.の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。哺乳動物のQCに関して、QCによるGlnのpGluへの転換が、TRH及びGnRHの前駆体について示されている(Busby, W. H. J.らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-8536; Fischer, W. H.及びSpiess, J.の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。加えて、最初のQC局在化実験は、ウシ下垂体におけるその触媒の推定生成物との同時局在を明らかにし、ペプチドホルモン合成において示唆された機能を更に強化した(Bockers, T. M.らの論文、1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453)。対照的に、植物のQCの生理機能は、余り明確ではない。C.パパイヤ由来の酵素の場合、病原性微生物に対する植物防御における役割が示唆された(El Moussaoui, A.らの論文、2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570)。他の植物に由来する推定上のQCが、最近の配列比較により同定された(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。しかしこれらの酵素の生理機能は依然曖昧である。

20

30

【0003】

植物及び動物由来の公知のQCは、それらの基質のN-末端位置でのL-グルタミンに対する厳密な特異性を示し、かつそれらの反応速度論的挙動は、ミカエリス-メンテン式に従うことがわかった(Pohl, T.らの論文、1991 Proc Natl Acad Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A. P.らの論文、1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M. Y.らの論文、1996 Biol Chem Hoppe Seyler 377, 395-398)。しかしC.パパイヤ由来のQCの一次構造と哺乳動物由来の高度に保存されたQCの一次構造との比較は、いかなる配列相同性も明らかにしなかった(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。植物QCは新たな酵素ファミリーに属するよう見える(Dahl, S. W.らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)のに対し、哺乳動物のQCは、細菌のアミノペプチダーゼと顕著な配列相同性を有することがわかり(Bateman, R. C.らの論文、2001 Biochemistry 40, 11246-11250)、このことは植物及び動物に由来するQCは、進化の起源が異なるという結論に繋がっている。

40

【0004】

最近、組み換えヒトQCに加え、脳抽出物由来のQC活性は、N-末端グルタミニルに加えグルタミン酸の両方の環化を触媒することが示された。シクラーゼが触媒したGlu₁-転換は、およそpH6.0で好ましいのに対し、pGlu-誘導体へのGln₁-転換は、最適pH約8.0で生じるという知見は、最も特筆すべきことである。pGlu-A -関連ペプチドの形成は、組み換え

50

ヒトQCの阻害及びブタ下垂体抽出物由来のQC-活性の阻害により抑制することができるので、酵素QCは、アルツハイマー病治療のための薬物開発の標的である。

【0005】

最初のQC阻害剤は、WO 2004/098625、WO 2004/098591、WO 2005/039548及びWO 2005/075436に開示されている。

EP 02 011 349.4は、昆虫グルタミニルシクラーゼをコードしているポリヌクレオチドに加え、これらによりコードされたポリペプチド、及びグルタミニルシクラーゼ活性を低下する作用物質のスクリーニング法におけるそれらの使用を開示している。このような作用物質は、殺虫剤として有用である。

【発明の概要】

10

【0006】

(定義)

用語「 k_i 」又は「 K_i 」及び「 K_D 」は、結合定数であり、これは阻害剤の酵素への結合及び引き続きの酵素からの放出を説明している。別の測定値は、「 IC_{50} 」値であり、これは、所定の基質濃度で、50%の酵素活性を生じる阻害剤濃度を反映している。

【0007】

用語「DP IV-阻害剤」又は「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤」は、当業者に一般に公知であり、DP IV又はDP IV-様酵素の触媒活性を阻害する酵素阻害剤を意味する。

【0008】

「DP IV-活性」は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP IV)及びDP IV-様酵素の触媒活性として定義される。これらの酵素は、腎臓、肝臓及び小腸を含む哺乳動物の体の様々な組織において見つかったポスト-プロリン(より少ない程度にポスト-アラニン、ポスト-セリン又はポスト-グリシン)開裂セリンプロテアーゼであり、それらの組織でこれらは、プロリン又はアラニンがそれらの配列のN-末端アミノ酸に隣接している残基を形成する場合に、高い特異性で生物学的活性ペプチドのN-末端からジペプチドを除去する。

20

【0009】

用語「PEP-阻害剤」又は「プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤」は、一般に当業者に公知であり、かつプロリルエンドペプチダーゼ(PEP, プロリルオリゴペプチダーゼ, POP)の触媒活性を阻害する、酵素阻害剤を意味する。

【0010】

30

「PEP-活性」は、ペプチド又はタンパク質内のポストプロリン結合を加水分解することが可能であるエンドプロテアーゼの触媒活性として定義され、このプロリンは、ペプチド又はタンパク質基質のN-末端から数えて、3位又はより高い位置のアミノ酸である。

【0011】

本明細書において使用される用語「QC」は、グルタミニルシクラーゼ(QC)及びQC-様酵素を含む。QC及びQC-様酵素は、更にQC活性として定義される、同じ又は類似した酵素活性を有する。これに関して、QC-様酵素は、基本的にそれらの分子構造がQCとは異なる。QC-様酵素の例は、ヒト(GenBank NM_017659)、マウス(GenBank BC058181)、カニクイザル(GenBank AB168255)、アカゲザル(GenBank XM_001110995)、イヌ(GenBank XM_541552)、ラット(GenBank XM_001066591)、マウス(GenBank BC058181)及びウシ(GenBank BT026254)由来の、グルタミニル-ペプチドシクロトランスフェラーゼ-様タンパク質(QPCTL)類がある。

40

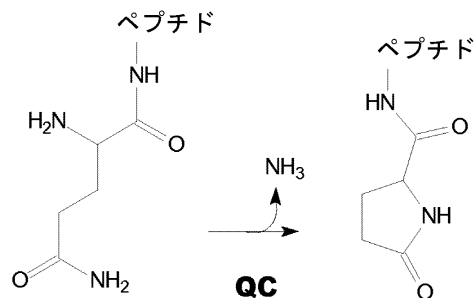
【0012】

本明細書において使用される用語「QC活性」は、N-末端グルタミン残基のピログルタミン酸($pGlu^+$)への、又はN-末端L-ホモグルタミン若しくはL- -ホモグルタミンの環状ピロ-ホモグルタミン誘導体への、アンモニアを遊離しながらの分子内環化として定義される。従ってスキーム1及び2を参照されたい。

【0013】

【化 1】

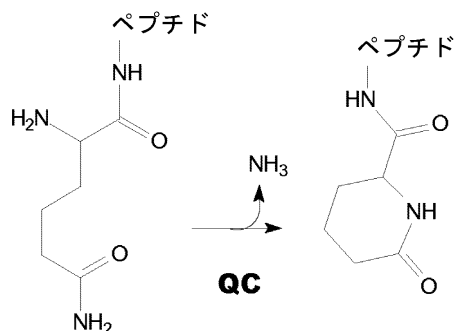
スキーム1：QCによるグルタミンの環化



10

【化 2】

スキーム2：QCによるL-ホモグルタミンの環化



20

【0014】

本明細書において使用される用語「EC」は、更にEC活性として定義される、グルタミルシクラーゼ(EC)としてのQC及びQC-様酵素の活性を含む。

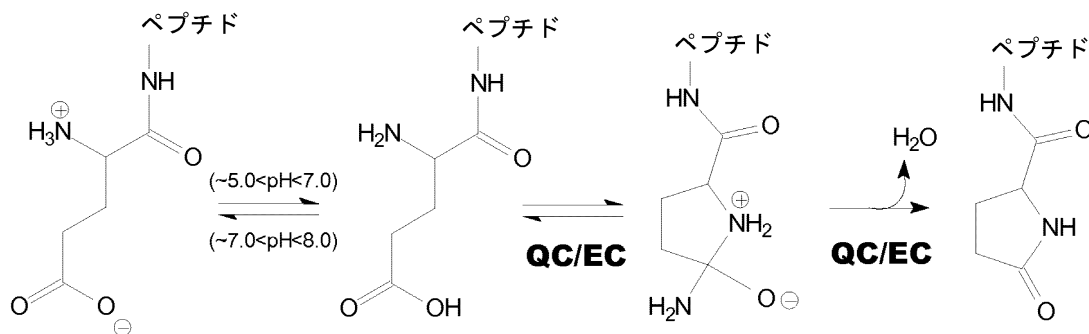
本明細書において使用される用語「EC活性」は、QCによるN-末端グルタミン酸残基のピログルタミン酸(pGlu^+)への分子内環化として定義される。従ってスキーム3を参照されたい。

30

【0015】

【化 3】

スキーム3：QC(EC)による非帯電のグルタミルペプチドのN-末端環化



40

用語「QC阻害剤」、「グルタミルシクラーゼ阻害剤」は、一般に当業者に公知であり、かつグルタミルシクラーゼ(QC)の触媒活性又はそのグルタミルシクラーゼ(EC)活性を阻害する酵素阻害剤を意味する。

50

【0016】

(QC阻害の効能)

好ましい実施態様において、QC阻害との相関関係を考慮し、本対象となる方法及び医学的用途は、QC阻害の IC_{50} が $10\mu M$ 以下、より好ましくは $1\mu M$ 以下、更により好ましくは $0.1\mu M$ 以下若しくは $0.01\mu M$ 以下、又は最も好ましくは $0.001\mu M$ 以下である作用物質を利用する。実際、 K_i 値が低いマイクロモル、好ましくはナノモル、更により好ましくはピコモルの範囲である阻害剤が意図されている。従って本明細書においては便宜上「QC阻害剤」として本活性作用物質が説明されているが、そのような命名は、本発明の対象を特定の作用機構に制限することを意図するものではないことは理解されるであろう。

【0017】

(QC阻害剤の分子量)

一般に、目的の方法又は医学的用途のQC阻害剤は、例えば、 $500g/\text{モル}$ 以下、 $400g/\text{モル}$ 以下、好ましくは $350g/\text{モル}$ 以下、更により好ましくは $300g/\text{モル}$ 以下、及び更には $250g/\text{モル}$ 以下である分子量を伴う小型分子であろう。

【0018】

本明細書において使用される用語「対象」は、治療、観察又は実験の対象である、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトをいう。

本明細書において使用される用語「治療の有効量」は、治療される疾患又は障害の症状を緩和することを含む、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医により探求される、組織システム、動物又はヒトにおいて生物学的反応又は医学的反応を誘起する活性化合物又は医薬物質の量を意味する。

【0019】

本明細書において使用される用語「医薬として許容し得る」は、臨床及び獣医学の両方の用途を包含しており：例えば、用語「医薬として許容し得る」は、獣医学的に許容し得る化合物又は臨床薬及び保健医療において許容し得る化合物を包含している。

【0020】

本説明及び「特許請求の範囲」を通じて、表現「アルキル」は、特に限定しない限りは、 C_{1-8} アルキル基、好適には C_{1-6} アルキル基、例えば C_{1-4} アルキル基を意味する。アルキル基は、直鎖又は分枝してよい。好適なアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル(例えばn-プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えばn-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル)、ペンチル(例えばn-ペンチル)、ヘキシル(例えばn-ヘキシル)、ヘプチル(例えばn-ヘプチル)及びオクチル(例えばn-オクチル)を含む。例えば、「アルコキシ」、「フルオロアルキル」及び「チオアルキル」の表現において、表現「アルキ(alk)」は、「アルキル」の定義に従い解釈されなければならない。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えばn-プロポキシ)、ブトキシ(例えばn-ブトキシ)、ペントキシ(例えばn-ペントキシ)、ヘキソキシ(例えばn-ヘキソキシ)、ヘプトキシ(例えばn-ヘプトキシ)及びオクトキシ(例えばn-オクトキシ)を含む。チオアルキル基の例は、メチルチオ-を含む。典型的なフルオロアルキル基は、 CF_3 を含む。

【0021】

用語「アルケニル」は、アルケニル基が、少なくとも1個(例えば1又は2個、特に1個)の二重結合を含むことは別として、表現「アルキル」と同様に解釈されてよい。アルケニル基の例は、エテニルである。

【0022】

表現「シクロアルキル」は、特に限定しない限りは、 C_{3-10} シクロアルキル基(すなわち、3~10個の環炭素原子)、より好適には C_{3-8} シクロアルキル基、例えば C_{3-6} シクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。環炭素原子の最も好適な数は、3~6個である。

【0023】

表現「シクロアルケニル」は、特に限定しない限りは、 C_{5-10} シクロアルケニル基(すな

10

20

30

40

50

わち5~10個の環炭素原子)、より好適には C_{5-8} シクロアルケニル基、例えば C_{5-6} シクロアルケニル基を意味する。シクロアルケニル基の例は、シクロプロペニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルを含む。環炭素原子の最も好適な数は、5~6個である。

【0024】

表現「カルボシクリル」は、特に限定しない限りは、全ての環原子が炭素であり、かつ3~10個の炭素原子を、より好適には3~8個の炭素原子を含む、任意の環システムを意味する。カルボシクリル基は、飽和又は部分的に不飽和であってよいが、芳香環は含まない。カルボシクリル基の例は、単環式、二環式、及び三環式の環システムを含み、特に単環式及び二環式の環システムである。他のカルボシクリル基は、架橋した環システム(例えばピシクロ[2.2.1]ヘプテニル)を含む。カルボシクリル基の具体例は、シクロアルキル基である。カルボシクリル基の更なる例は、シクロアルケニル基である。

10

【0025】

表現「ヘテロシクリル」は、特に限定しない限りは、1個以上(例えば1、2又は3個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているカルボシクリル基をいう。ヘテロシクリル基の具体例は、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S又はOから選択されるヘテロ原子により交換されているシクロアルキル基(例えばシクロペンチル、より特定するとシクロヘキシル)である。1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、ピロリジン、テトラヒドロフラン及びピペリジンを含み、並びに2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、モルホリン及びピペラジンを含む。ヘテロシクリル基の更なる具体例は、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているシクロアルケニル基(例えばシクロヘキセニル基)である。このような基の例は、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル-)である。

20

【0026】

表現「アリール」は、特に限定しない限りは、 C_{6-12} アリール基、好適には C_{6-10} アリール基、より好適には C_{6-8} アリール基を意味する。アリール基は、少なくとも1個の芳香環(例えば1又は2又は3個の環)を含むが、部分的又は完全に不飽和の環も含んでよい。1個の芳香環を伴う典型的アリール基の例は、フェニルである。2個の芳香環を伴う芳香族基の例は、ナフチルを含む。部分的又は完全に不飽和の環を含むアリール基の例は、ペンタレン、インデン及びインダンを含む。典型的には、アリール基は、フェニルである。

30

【0027】

表現「ヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているアリール残基か、若しくはさもなければN、S及びOから選択される1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子を含む5-員の芳香環を意味する。単環式ヘテロアリール基の例は、ピリジン(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イル)、ピリミジン、ピロール、フラン、チオフェン、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール(例えば、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル又はイミダゾール-4-イル)、チアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール(例えば、ピラゾール-3-イル)、トリアゾール(例えば、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾール)、テトラゾール、ピリダジン、ピラジン及びイソチアゾールを含む。二環式ヘテロアリール基の例は、キノリン、ベンゾチオフェン、インドール(例えば1H-インドール-6-イル)、ベンズイミダゾール、インダゾール、プリン、クロメン、ベンゾジオキサラン(例えばベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)、ベンゾジオキサン(例えば2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)及びベンゾジオキセピンを含む。

40

【0028】

表現「-アルキルアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えば C_{1-4} アルキレン部分を介して結合されているアリール残基を意味する。-アルキルアリールの例は、-メチルアリール(例えばベンジル)及び-エチルアリールを含む。

50

【0029】

表現「-アルキルヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えば C_{1-4} アルキレン部分を介して結合されているヘテロアリール残基を意味する。-アルキルヘテロアリールの例は、-メチルヘテロアリール及び-エチルヘテロアリール(例えば1-ヘテロアリールエチル-及び2-ヘテロアリールエチル-)を含む。

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)及びヨウ素(I)、より典型的にはF、Cl又はBrを含む。

【0030】

(立体異性体)

主張された化合物の全ての可能性のある立体異性体が、本発明には含まれる。

10

本発明の化合物が少なくとも1個のキラル中心を有する場合、それに応じてこれらはエナンチオマーとして存在し得る。本化合物が2個以上のキラル中心を有する場合、これらは加えてジアステレオマーとして存在し得る。全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含されることは理解されるべきである。

【0031】

(立体異性体の調製及び分離)

本発明の化合物の調製プロセスが立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの通常の技術により分離されてよい。本化合物は、ラセミ体の形状で調製されるか、又は個別のエナンチオマーが、エナンチオ特異的合成によるか若しくは分割によるかのいずれかにより、調製されてよい。本化合物は、例えば、(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸のような光学活性のある酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに続く分別結晶及び遊離塩基の再生などの、標準技術により、それらの成分エナンチオマーに分割されてよい。本化合物は、ジアステレオマー的エステル又はアミドの形成、それに続くクロマトグラフィーによる分離及びキラル補助基の除去により、分割されてもよい。或いは本化合物は、キラルHPLCカラムを用い、分割されてよい。

20

【0032】

(医薬として許容し得る塩)

遊離化合物とそれらの塩又は溶媒和物の形の化合物の間の密接な関係を考慮し、化合物がこの文脈において言及される限りは、対応する塩又は溶媒和物も、但しその状況下で可能又は適切であることを条件とし、意図されている。

30

【0033】

医薬品中での使用に適している式(I)の化合物の塩及び溶媒和物並びにそれらの生理的に機能する誘導体は、対イオン又は会合した溶媒が医薬として許容し得るようなものである。しかし医薬として許容し得ない対イオン又は会合した溶媒を有する塩及び溶媒和物は、例えば、他の化合物並びにそれらの医薬として許容し得る塩及び溶媒和物の調製における中間体として使用するために、本発明の範囲内である。

【0034】

本発明に適した塩は、有機及び無機の両方の酸又は塩基で形成されたものを含む。医薬として許容し得る酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、オキサロ酢酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、アリールサルホン酸(例えばp-トルエンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、ナフタレンサルホン酸又はナフタレンジスルホン酸)、サリチル酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、ケイヒ酸、置換ケイヒ酸(例えば、フェニル、メチル、メトキシ又はハロ置換されたケイヒ酸、4-メチル及び4-メトキシケイ皮酸を含む)、アスコルビン酸、オレイン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸(例えば、1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、ナフタレンアクリル酸(例えば、ナフタレン-2-アクリル酸)、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-若しくは4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-フェニル安息香酸、ペ

40

50

ンゼンアクリル酸(例えば、1,4-ベンゼンジアクリル酸)、イセチオン酸、過塩素酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、パモ酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸及びトリフルオロ酢酸から形成されたものを含む。医薬として許容し得る塩基付加塩は、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウムのもなどのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウムのもなどのアルカリ土類金属塩、並びにジシクロヘキシルアミン及びN-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基との塩を含む。本発明の化合物の医薬として許容し得る酸付加塩の形は全て、本発明の範囲により包含されることが意図されている。

【0035】

(多形結晶形)

更に本化合物の結晶形の一部は、多形体として存在してよく、かつそのようなものは、本発明に含まれることが意図されている。加えて一部の化合物は、水と(すなわち水和物)又は一般的有機溶媒と溶媒和物を形成することができ、そのような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。それらの塩を含む本化合物は同じく、それらの水和物の形で得られるか、又はそれらの結晶化に使用された他の溶媒を含むことができる。

【0036】

(プロドラッグ)

本発明は更に、その範囲内に、本発明の化合物のプロドラッグを含む。概してそのようなプロドラッグは、所望の治療的活性化合物ヘインビボにおいて容易に転換可能である化合物の官能基誘導体(functional derivative)であろう。従ってこれらの場合、本発明の治療法で、用語「投与する」は、1種以上の主張された化合物のプロドラッグ型であるが、対象への投与後に先に特定された化合物ヘインビボで転換する型による、説明された様々な障害の治療を包含している。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製の通常の手順は、例えば、H. Bundgaard編集の文献「プロドラッグデザイン(Design of Prodrugs)」(Elsevier、1985年)に説明されている。

【0037】

(保護基)

本発明の化合物の調製プロセスの間に、関心のある任意の分子上の感応性のある基又は反応基を保護することが必要及び/又は望ましいことがある。これは、J.F.W. McOmie編集の文献「有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)」(Plenum Press、1973年)；並びに、T.W. Greene及びP. G. M. Wutsの文献「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons、1991年)に説明されているもののような、通常の保護基により実現することができ、これらの文献は引用により本明細書中に完全に組み込まれている。これらの保護基は、都合の良い引き続きの工程において、当該技術分野において公知の方法を用い除去することができる。

【0038】

本明細書において使用される用語「組成物」は、主張される化合物を治療的有效量含有する製品に加え、主張される化合物の組合せから直接又は間接に生じた任意の製品を包含することが意図されている。

【0039】

(ガレン製剤のための担体及び添加剤)

従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、好適な担体及び添加剤は、有利なことに、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固形経口調製物に関しては、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含んでよい。

前述の混合物へ添加することができる担体は、好適な結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香味料、甘味料、保存剤、コーティング、崩壊剤、色素及び着色剤を含むが、これらに限定されるものではない、必要かつ不活性の医薬賦形剤を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に、本発明の化合物は、薬物の制御放出を実行する上で有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸(polyactic acid)、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組合せることができる。

【 0 0 4 1 】

10

好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムの天然及び合成ゴム、又は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、塩化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

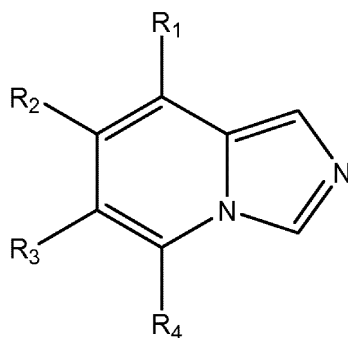
【 0 0 4 2 】

(発明の概要)

本発明に従い、式(I)の化合物又は、それらの全ての互変異性体、立体異性体及び多形を含む、それらの医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物が提供される：

20

【化 4】



30

(I)

(式中、R¹は、C₂₋₈アルキル；C₂₋₈アルケニル；-(C₁₋₆アルキル)-アリール；-(C₁₋₆アルキル)-ヘテロアリール；-(C₁₋₆アルキル)-カルボシクリル；-(C₁₋₆アルキル)-ヘテロシクリル；-アリール；ヘテロアリール；-カルボシクリル又は-ヘテロシクリルを表し；ここで、前記アリール基又はヘテロアリール基は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄フルオロアルコキシ、ヒドロキシ、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-SOC₁₋₄アルキル、-SOC₃₋₆シクロアルキル、-C(O)O(C₁₋₄アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；並びに、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基は、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルコキシ、ヒドロシクリル、ハロゲン及びオキソから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

40

R²は、H；C₁₋₄アルキル又はハロゲンを表し；

R³は、H；C₁₋₄アルキル又はハロゲンを表し；並びに

R⁴は、H；C₁₋₄アルキル又はハロゲンを表す。)

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 3 】

50

(発明の詳細な説明)

定義 R^1 の中のアリーール又はヘテロアリーールは、1個以上の置換基、例えば1、2又は3個の置換基、例えば1又は2個の置換基を任意に持つことができる。置換基は、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモを含む)、 C_{1-4} アルキル(例えばメチル)、 C_{1-4} フルオロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ)、 C_{1-4} フルオロアルコキシ(トリフルオロメトキシなどの)、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)(例えば $-SO_2Me$)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)(例えば $-SO_2NMe_2$)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)(例えば $-C(O)OMe$)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択され；例えば、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} アルコキシから選択される。更に適切な例は、 $-SOC_{1-4}$ アルキル(例えば $SOMe$)、そして、 $-SOC_{3-6}$ シクロアルキル(例えば $-SO$ -シクロプロピル)である。

10

【0044】

定義 R^1 の中のカルボシクリル及びヘテロシクリル基は、1個以上の置換基、例えば1、2又は3個の置換基、例えば1又は2個の置換基を任意に持つことができる。典型的置換基は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ヒドロシクリル及びハロゲンから選択される。より典型的には、置換基は、メチル及びハロゲンから選択される。置換ヘテロシクリル基の例は、*N*-メチル-ピペラジンである。更に置換ヘテロシクリル基の例は、メチル-テトラヒドロフラニル-、メチル-モルホリニル-及びメチル-ピロリジニル-を含む。

【0045】

R^1 がアルキルを表す場合、例は C_{2-8} アルキルを含み、これはエチル、プロピル(例えば*n*-プロピル、イソプロピル)、ブチル(例えば*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル)、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルを含み、特にイソブチル又は*n*-ブチルなどの C_{4-8} アルキルを含む。

20

【0046】

R^1 が任意に置換されたアリーールを表す場合、例は、任意に置換されたフェニル、例えばフェニル、2-フルオロ-フェニル-、3-フルオロ-フェニル-、4-フルオロ-フェニル-、2-クロロ-フェニル-、3-クロロ-フェニル-、4-クロロ-フェニル-、2-トリフルオロメチル-フェニル-、2-メトキシ-フェニル-、3-メトキシ-フェニル-、4-メトキシ-フェニル-、2-ベンジルオキシ-フェニル-、3-ベンジルオキシ-フェニル、4-ベンジルオキシ-フェニル、2-フェニル-フェニル、3-フェニル-フェニル、4-フェニル-フェニル、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、4-エトキシ-フェニル、4-メトキシ-3-メチル-フェニル、3,4-ジメトキシ-フェニル、そして、4-メトキシ-3,5-ジメチル-フェニル-を含む。

30

【0047】

R^1 が、-アリーールが任意に置換されることができ C_{1-6} アルキル-アリーールを表す場合、例は、-メチルフェニル(すなわちベンジル)、-メチル-トリル、-エチルフェニル、特にベンジルを含む。

R^1 が任意に置換されたヘテロアリーールを表す場合、例はベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル及び2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルなどの二環式ヘテロアリーールを含む。

一実施態様において、 R^2 、 R^3 及び R^4 がそれからHである場合に、 R^1 は C_{2-5} アルキルでない。

40

【0048】

好適には、 R^1 は、 C_{2-8} アルキル； C_{2-8} アルケニル； $-(C_{1-6}$ アルキル)-アリーール； $-(C_{1-6}$ アルキル)-ヘテロアリーール； $-(C_{1-6}$ アルキル)-カルボシクリル； $-(C_{1-6}$ アルキル)-ヘテロシクリル；-アリーール；-ヘテロアリーール；-カルボシクリル又は-ヘテロシクリルを表し、ここで前記アリーール又はヘテロアリーール基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；並びに、そこにおいて前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基は、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、ヒド

50

ロキシル及びハロゲンから選択された1個以上の置換基によって任意に置換されることができる。

【0049】

好適には、 R^1 は、 C_{2-8} アルキル、 $-(C_{1-6}$ アルキル)-アリール、ヘテロアリール又は-アリールを表し；そこにおいて、前記ヘテロアリール基又はアリール基は、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモなどの)、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブチル、*t*-ブチル)、 C_{1-4} フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができる。

10

例えば、 R^1 は、 $-(C_{1-6}$ アルキル)-アリール、ヘテロアリール又は-アリールを表し；そこにおいて、前記ヘテロアリール基又はアリール基は、ハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモなどの)、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブチル、*t*-ブチル)、 C_{1-4} フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、ヒドロキシ、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択された1個以上の置換基によって任意に置換されることができる。

【0050】

20

より好適には、 R^1 は、ヘテロアリール基又はアリール基がハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモなどの)、 C_{1-4} アルキル(例えばメチル)、 C_{1-4} フルオロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブチル、*t*-ブチル)、 C_{1-4} フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されてもよい、 C_{2-8} アルキル、ヘテロアリール、アリール(例えばフェニル)又は C_{1-4} アルキルアリール(例えば C_{1-4} アルキルフェニル)を表す。

例えば、 R^1 は、ヘテロアリール基又はアリール基がハロゲン(フルオロ、クロロ、ブロモなどの)、 C_{1-4} アルキル(例えばメチル)、 C_{1-4} フルオロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブチル、*t*-ブチル)、 C_{1-4} フルオロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、ベンジルオキシ及びフェニルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されてもよい、ヘテロアリール、アリール(例えばフェニル)又は C_{1-4} アルキルアリール(例えば C_{1-4} アルキルフェニル)を表す。

30

【0051】

より好適には、 R^1 は、4-メトキシ-フェニル-、4-クロロ-フェニル-、3-メトキシ-フェニル-、3-ベンジルオキシ-フェニル-、フェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル、3-フルオロ-フェニル-、4-フルオロ-フェニル-、3-フェニル-フェニル-、2-メトキシ-フェニル-、4-エトキシ-フェニル-、3,4-ジメトキシ-フェニル-、3-クロロ-フェニル-、ベンジル、*n*-ブチル又はイソブチルを表す。

40

例えば、 R^1 は、4-メトキシ-フェニル-、4-クロロ-フェニル-、3-メトキシ-フェニル-、3-ベンジルオキシ-フェニル-、フェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル、3-フルオロ-フェニル-、4-フルオロ-フェニル-、3-フェニル-フェニル-、2-メトキシ-フェニル-、4-エトキシ-フェニル-、3,4-ジメトキシ-フェニル-、3-クロロ-フェニル-又はベンジルを表す。

【0052】

最も好適には、 R^1 は、任意に置換された(例えば置換された)アリール(例えばフェニル)を表す。

好適には、 R^2 は、Hを表す。

好適には、 R^3 は、Hを表す。

50

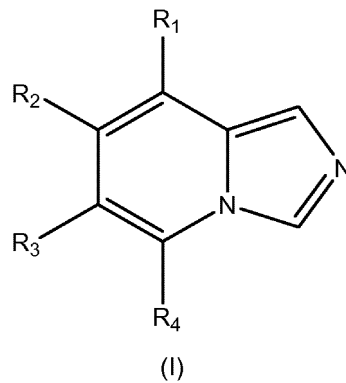
好適には、 R^4 は、Hを表す。

【 0 0 5 3 】

(製法)

式(I)の化合物：

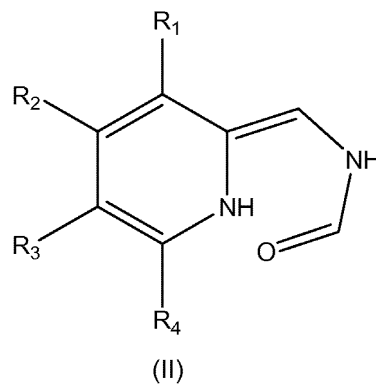
【化 5】



10

の調製は、式(II)の化合物：

【化 6】



20

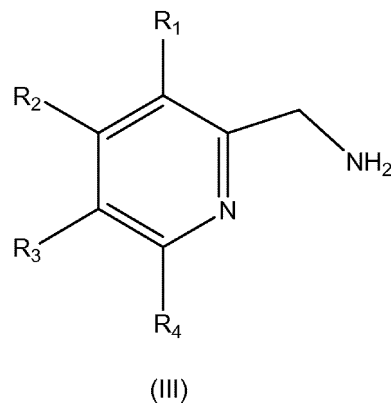
の閉環反応によって成し遂げられることができる。式(II)の化合物の閉環は、適切な試薬 (例えば POCl_3) の使用によって遂行することができる。この反応は、還流温度でアプロテ ィック溶媒 (例えばトルエン) などの、有機溶剤において好適に実施することができる。

30

【 0 0 5 4 】

式(II)の化合物は、式(III)の化合物：

【化 7】



40

の、メタン酸又は対応する無水物又はハロゲン化アシル (例えばアシルクロリド) などのそ の活性誘導体との反応により調製することができる。

【 0 0 5 5 】

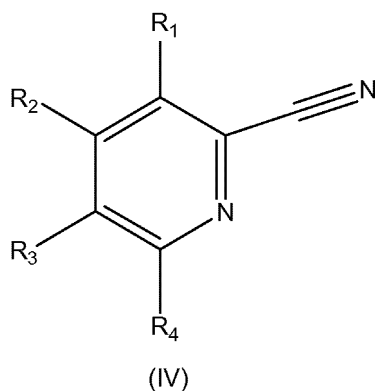
50

式(II)の化合物は、その場(in situ)において形成することができ、すなわち式(II)の化合物は、式(I)の化合物への次の反応の前に、反応混合物から単離される必要はない。

【0056】

式(III)の化合物は、式(IV)の化合物：

【化8】



10

の還元によって調製することができる。

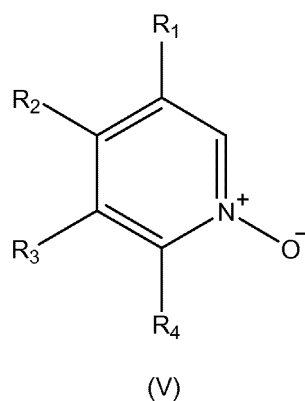
例えば、還元は、好適な触媒の存在下での水素化、或いは、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ などの BH_3 錯体を有する式(IV)の化合物の反応によって、遂行することができる。

20

【0057】

式(IV)の化合物は、式(V)の化合物から調製することができる。例えばこの変換は、塩化ジメチルカルバモイル及びトリメチルシリルシアニドを用いて、又は、シアン化カリ及び硫酸ジメチルを用いて行うことができる。

【化9】



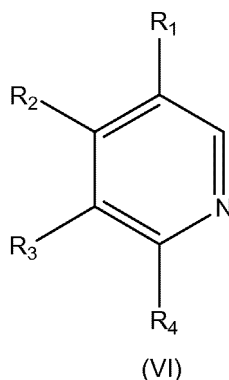
30

【0058】

式(V)の化合物は、式(VI)の化合物：

40

【化 1 0】



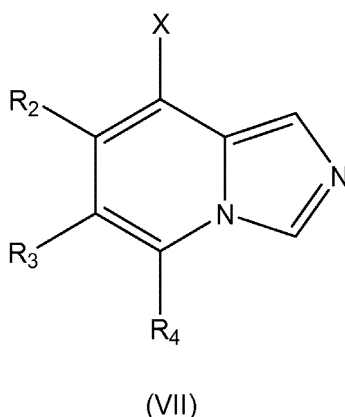
10

の、ペルオキシ酸との反応により調製してよく、ペルオキシ酸はそれ自身その場(in situ)形成され(例えば過酸化水素のエタン酸との反応によって)、かつこの反応は高温で実施することができる。

【0059】

或いは、式(I)の化合物(R^1 がアリール又はヘテロアリールを表す)は、式(VII)の化合物：

【化 1 1】



20

30

(式中、Xは、交差カップリング反応への参加に適した置換基(例えば、Br若しくはIなどのハロゲン、又は例えばOTfを表す)の、式(VIII)の、好適なアリール又はヘテロアリールカップリングパートナー：



(式中、 R^1 は、アリール又はヘテロアリールを表し、かつYは、ホウ素又はスズ誘導体を表し、例えばその結果の R^1-Y は、例えば Ar-B(OH)_2 などのアリールポロン酸又は例えば Ar-Sn(アルキル)_3 のようなトリアルキルスズ化合物を表す。)との反応による、交差カップリング反応(例えばスズキ交差カップリング又はシュティレ結合)により調製することができる。

40

【0060】

式(VII)の化合物は、 R^1 がXを表す化合物(II)から(VI)に相当する中間体を介して、式(I)の化合物に、類似した方法で製造することができる。

式(VI)及び(VIII)の化合物は、公知であるか、又はそれ自体公知の従来の方法によって調製することもできる。

要求されるか若しくは必要である場合、式(II)から(VIII)の化合物は、保護された誘導体の形態で使用することができる。保護基及びそれらを除去する手段は当業者にとって周知である(例えば、Theodora W. Greene及びPeter G.M. Wutsの文献、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons社刊行、第4改

50

訂版、2006、ISBN-10:0471697540を参照されたい)。

【 0 0 6 1 】

(治療的用途)

哺乳動物におけるQC(EC)の生理的基質は、例えば、アミロイド - ペプチド(3-40)、(3-42)、(11-40及び(11-42)、ABri、ADan、ガストリン、ニューロテンシン、FPP、CCL2、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18、フラクタルキン、オレキシンA、[Gln³]-グルカゴン(3-29)、[Gln⁵]-サブスタンスP(5-11)及びペプチドQYNADである。更なる詳細については、表1を参照されたい。本発明の化合物及び/又は組合せ及び少なくとも1種のQC(EC)阻害剤を含有する医薬組成物は、QC活性の調節により治療することができる状態の治療に有用である。

【 0 0 6 2 】

【表 1】

表1：最終pGluへ環化される傾向があるN-末端グルタミン残基を持つ
生理活性ペプチドのアミノ酸配列

ペプチド	アミノ酸配列	機能
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:1)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:2)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:3)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:4)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:16)	神経変性、例えば アルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症候群において役割を果たす

10

20

30

40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:17)	神経変性、例えばアルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群において役割を果たす
Abri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIIEEN (配列番号:18)	ピログルタミン酸塩型は、家族性英国型認知症において役割を果たす
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY (配列番号:19)	ピログルタミン酸塩型は、家族性デンマーク型認知症において役割を果たす
ガストリン17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (アミド) (配列番号:5)	ガストリンは、胃粘膜を刺激し、塩酸を生成及び分泌し、かつ膵臓を刺激し、その消化酵素を分泌する。これは、平滑筋収縮も刺激し、胃及び小腸内での血液循環及び水分分泌を増大する。
ニューロテンシン Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL (配列番号:6)	ニューロテンシンは、脂肪代謝の調節において、内分泌又は傍分泌の役割を果たす。これは、平滑筋の収縮を引き起こす。
FPP	QEP アミド	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)に関連したトリペプチドは、精漿中に認められる。インビトロ及びインビボにおいて得られた最近の証拠は、FPPは、精子受精能の調節において重要な役割を果たすことを示した。

10

20

30

40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP アミド	TRHは、脳下垂体前葉におけるTSH生合成の調節因子として、並びに中枢及び末梢神経系における神経伝達物質/神経修飾物質として、機能する。
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) アミド (配列番号:7)	ゴナドトロピンの分泌を刺激する；これは黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの両方の分泌を刺激する。
CCL16 (小型の誘導性サイトカインA16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPTCCCLK YYEKVLPRRL VGYRKALNC HLPALFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLSQ (配列番号:8)	リンパ球及び単球に関する走化性を示すが、好中球に関しては示さない。同じく強力な骨髄抑制活性を示し、骨髄前駆細胞の増殖を抑制する。組み換えSCYA16Iは、単球及びTHP-1単球に関する走化性を示すが、休止期のリンパ球及び好中球に関しては示さない。THP-1細胞内のカルシウム流出の誘導は、RANTESへの先行する発現により脱感作された。
CCL8 (小型誘導性サイトカインA8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP (配列番号:9)	単球、リンパ球、好塩基球及び好酸球を誘引する化学走化性因子。新生物形成及び炎症性宿主反応において役割を果たすことができる。このタンパク質は、ヘパリンへ結合することができる。

10

20

30

40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
CCL2 (小型誘導性 サイトカインA2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT (配列番号:10)	単球及び好塩基球を誘引するが、好中球又は好酸球はしない走化性因子。 単球抗-腫瘍活性は増大する。 乾癬、関節リウマチ又はアテローム性動脈硬化症などの、単球浸潤を特徴とする疾患の病因に関連している。恐らくアテローム性動脈硬化症の疾患進行時の動脈壁への単球の動員にも関連している。CCR2及びCCR4へ結合する。
CCL18 (小型誘導性 サイトカインA18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA (配列番号:11)	リンパ球を誘引するが、単球又は顆粒球はしない、走化性因子。恐らくリンパ節内のB細胞濾胞へのB細胞移動に関連している。未変性のTリンパ球は、リンパ節内の樹状細胞及び活性化されたマクロファージへ誘引され、未変性のT細胞、CD4+及びCD8+ T細胞に関する走化性を有し、その結果体液性及び細胞性の両免疫反応において役割を果たす。

10

20

30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
フラクタルキン (ニューロタクチン) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVVP VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATTR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPR KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV (配列番号:12)	可溶性型は、T細胞及び単球 に関して走化性であるが、 好中球に関してはそう ではない。膜結合型は、 これらの白血球の内皮細胞 への接着を促進する。 白血球接着及び内皮での 移動プロセスを調節する上で 役割を果たすことができる。 CX3CR1へ結合する。
CCL7 (小型誘導性 サイトカインA7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KVVQDFMKHL DKKTQTPKL (配列番号:13)	単球及び好酸球を誘引する が、好中球はしない、 化学走化性因子。 単球抗-腫瘍活性を増強する。 同じくゼラチナーゼBの放出 を誘導する。このタンパク質 は、ヘパリンへ結合する ことができる。CCR1、CCR2 及びCCR3へ結合する。

10

20

30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
オレキシンA (ヒポクレチン-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL (配列番号:14)	恐らくこれらの 相補的恒常性維持機能の 複雑な行動的及び生理的反応 を調節することにより、 食物摂取及び睡眠覚醒の 調節において重要な役割を 果たす神経ペプチド。 これは、エネルギー代謝の 恒常性調節、自律神経機能、 ホルモン平衡及び体液の 調節においてより広い役割も 果たす。オレキシン-Aは、 高親和性で、OX1R及びOX2Rの 両方へ結合する。
サブスタンスP	RPK PQQFFGLM (配列番号:15)	タキキニンに属する。 タキキニンは、ニューロンを 興奮させ、行動的反応を 喚起し、強力な血管拡張物質 及び分泌促進物質であり、 かつ多くの平滑筋を (直接又は間接に)収縮する 活性ペプチドである。
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (配列番号:20)	電位依存性ナトリウム チャンネルに作用する。

10

20

30

【 0 0 6 3 】

グルタミン酸は、アミロイド - ペプチドの3、11及び22位に認められる。それらの中で、22位のグルタミン酸(E)からグルタミン(Q)への変異(アミロイド前駆体タンパク質APP 693、Swissprot P05067に対応)は、いわゆるオランダ型脳動脈アミロイドーシス変異として説明されている。

3、11及び/又は22位にピログルタミン酸残基を伴う - アミロイドペプチドは、アミロイド - ペプチド1-40(42/43)よりも、より細胞毒性があり、かつより疎水性であることが説明されている(Saido T.C.の論文、Medical Hypotheses, 54(3): 427-429 (2000))。

40

【 0 0 6 4 】

複数のN-末端変種、例えばA (3-40)、A (3-42)、A (11-40)及びA (11-42)は、 - セクレターゼ酵素である異なる部位での - 位アミロイド前駆体タンパク質-切断酵素(BACE)によるか(Huse J.T.らの論文、J. Biol. Chem. 277(18): 16278-16284 (2002))、及び/又は完全長ペプチドA (1-40)及びA (1-42)からのアミノペプチダーゼ若しくはジペプチジルアミノペプチダーゼプロセッシングにより、作製することができる。全ての場合において、その後N-末端に生じるグルタミン酸残基の環化は、QCにより触媒される。

【 0 0 6 5 】

経上皮輸送細胞(trans epithelial transducing cell)、特にガストリン(G)細胞は、胃

50

酸分泌を、胃内の食品到達と連係させる。最近の研究は、複数の活性生成物が、ガストリン前駆体から形成されること、及びガストリン生成において複数の制御ポイントが存在することを示した。生合成前駆体及び中間体(プロガストリン及びGly-ガストリン)は、成長因子と推定され;それらの生成物であるアミド化されたガストリンは、上皮細胞増殖、酸生成する壁細胞及びヒスタミン分泌するエンテロクロマフィン様(ECL)細胞の分化、並びにECL細胞におけるヒスタミン合成及び貯蔵に関連した遺伝子の発現、更には酸分泌の急性の刺激を調節する。ガストリンは同じく、上皮増殖因子(EGF)ファミリーの一員の生成を刺激し、これは次に壁細胞機能を阻害するが、表面上皮細胞の成長は刺激する。十二指腸潰瘍疾患及び胃癌のリスクが高いことがわかっているヘリコバクターピロリに感染した対象において、血漿ガストリン濃度は上昇する(Dockray, G.J.の論文、J Physiol, 15 315-324 (1999))。

10

【 0 0 6 6 】

ペプチドホルモンガストリンは、幽門洞G細胞から放出され、CCK-2受容体を介し、酸分泌粘膜中のECL細胞からのヒスタミンの合成及び放出を刺激することがわかっている。動員されたヒスタミンは、壁細胞上に局在したH(2)受容体に結合することにより、酸分泌を誘導する。最近の研究は、ガストリンは、その完全にアミド化された型又はより少なくプロセシングされた型(プロガストリン及びグリシル化ガストリン(glycine-extended gastrin))の両方とも胃腸管の成長因子であることを示唆している。アミド化されたガストリンの主要な栄養作用は、胃の酸分泌粘膜に関してであり、ここでこれは胃幹細胞及びECL細胞の増殖の増加を引き起こし、結果的に壁細胞及びECL細胞の体積の増加を生じることは確立されている。他方で、より少なくプロセシングされたガストリン(例えばグリシル化ガストリン)の主要な栄養標的は、結腸粘膜であるように見える(Koh, T.J. 及びChen, D. の論文、Regul Pept, 9337-44 (2000))。

20

【 0 0 6 7 】

ニューロテンシン(NT)は、精神分裂病において誤調節されることが先に明らかにされた、神経伝達物質系を特異的に調節する精神分裂病の病態生理に関与した神経ペプチドである。脳脊髄液(CSF)NT濃度が測定された臨床試験は、分裂病患者のサブセットのCSF NT濃度の低下が、有効な抗精神病薬治療により回復したことを明らかにした。抗精神病薬の作用機序におけるNTシステムの関与と調和した考えられ得る証拠も存在する。中枢性に投与されたNTの行動的作用及び生化学的作用は、全身性に投与された抗精神病薬の作用に極めて類似しており、かつ抗精神病薬は、NT神経伝達を増強した。この知見の結びつけは、NTは内在性抗精神病薬として機能するという仮説に繋がる。更に定型又は非定型抗精神病薬は、黒質線条体及び中脳辺縁系ドパミン末端領域におけるNT神経伝達を示差的に変更し、かつこれらの作用は、各々の副作用の易罹病性及び有効性を予測する(Binder, E. B.らの論文、Biol Psychiatry, 50 856-872 (2001))。

30

【 0 0 6 8 】

受精促進ペプチド(FPP)は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)に関連したトリペプチドであり、これは精漿中に認められる。最近インビトロ及びインビボにおいて得られた証拠は、FPPは、精子受精能の調節において重要な役割を果たすことを示した。詳細には、FPPは最初に、受精していない(受精能未獲得の)精子を「スイッチを入れる」よう刺激し、より迅速に受精するようにするが、その後受精能獲得を停止し、その結果精子は、自発的な先体喪失を受けず、従って受精能を失わない。これらの反応は、アデニリルシクラーゼ(AC)/cAMPシグナル伝達経路を調節することがわかっているアデノシンにより模倣され及び事実上増強される。FPP及びアデノシンの両方は、受精能未獲得の細胞においてはcAMP生成を刺激するが、受精能獲得細胞においてはこれを阻害することが示されており、FPP受容体は何らかの形でアデノシン受容体及びGタンパク質と相互作用し、ACの調節を実現している。これらの事象は、一部は最初の「スイッチを入れる」際に重要であり、その他は恐らく先体反応それ自身に関与しているような、様々なタンパク質のチロシンリン酸化状態に影響を及ぼす。カルシトニン及びアンジオテンシンIIも精漿中に認められるが、これらはインビトロにおいて受精能未獲得の精子に対し類似した作用を有し、かつFPPに

40

50

に対する反応を増強することができる。これらの分子は、インビボにおいて同様の作用を有し、受精能を刺激しかつその後維持することにより、受胎率に影響を及ぼす。FPP、アデノシン、カルシトニン、及びアンジオテンシンIIの利用可能性の低下又はそれらの受容体の欠損のいずれかが、男性不妊の一因となっている(Fraser, L. R.及びAdeoya-Osiguwa, S. A.の論文、Vitam Horm, 63, 1-28(2001))。

【 0 0 6 9 】

CCL2(MCP-1)、CCL7、CCL8、CCL16、CCL18及びフラクタルキンは、骨髄前駆細胞の増殖の抑制、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、血管炎、液性及び細胞性免疫反応、内皮での白血球接着及び遊走プロセス、炎症性腸疾患、再狭窄、肺線維症、肺高血圧症、肝線維症、肝硬変、腎硬化症、心室リモデリング、心不全、臓器移植後の動脈疾患及び静脈移植血管の不全などの病態生理学的状態において、重要な役割を果たす。

【 0 0 7 0 】

多くの研究が、特に下記疾患の発症に関するMCP-1の重要な役割を強調している：アテローム性動脈硬化症(Gu, L.らの論文、Mol.Cell, 2, 275-281 (1998) ; Gosling, J.らの論文、J Clin.Invest, 103, 773-778 (1999)) ; 関節リウマチ(Gong, J. H.らの論文、J Exp.Med, 186, 131-137 (1997) ; Ogata, H.らの論文、J Pathol, 182: 106-114 (1997)) ; 膵炎(Bhatia, M.らの論文、Am.J Physiol Gastrointest.Liver Physiol, 288, G1259-G1265 (2005)) ; アルツハイマー病(Yamamoto, M.らの論文、Am.J Pathol., 166, 1475-1485 (2005)) ; 肺線維症(Inoshima, I.らの論文、Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol, 286, L1038-L1044 (2004)) ; 腎線維症(Wada, T.らの論文、J Am.Soc.Nephrol. 15, 940-948 (2004)) ; 及び、移植拒絶反応(Saiura, A.らの論文、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1886-1890 (2004))。更にまた、MCP-1は、妊娠中毒症(Katabuchi, H.らの論文、Med Electron Microsc, 36, 253-262 (2003)、腫瘍発生における傍分泌因子として(Ohta, M.らの論文、Int.J Oncol, 22, 773-778 ; (2003) ; Li, S.らの論文、J Exp.Med 202, 617-624 (2005))、神経因性疼痛(White, F. A.らの論文、Proc. Natl. Acad.Sci.U.S.A, (2005))、及びAIDS(Park, I. W.、Wang, J. F.、及びGroopman, J. E.の論文、Blood 97, 352-358 (2001) ; Coll, B.らの論文、Cytokine, 34, 51-55 (2006))においても重要な役割を果たす。

【 0 0 7 1 】

MCP-1レベルは、AD患者及び軽度認知障害(MCI)を示している患者のCSFにおいて増加する(Galimberti, D.らの論文、Arch.Neurol. 63, 538-543 (2006))。更にまたMCP-1は、MCI及び初期のADの患者の血清中において増加したレベルを示す(Clerici, F.らの論文、Neurobiol.Aging, 27, 1763-1768 (2006))。

【 0 0 7 2 】

最近B型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス及びメラノーマに対する細胞傷害性Tリンパ球ペプチド-ベースのワクチンがいくつか、臨床試験において研究された。単独で又は他の腫瘍抗原と組合せた、ひとつの興味深いメラノーマワクチン候補は、デカペプチドELAである。このペプチドは、N-末端グルタミン酸を伴う、Melan-A/MART-1抗原免疫優性ペプチドアナログである。グルタミン酸のアミノ基及び γ -カルボキシル基に加え、グルタミンのアミノ基及び γ -カルボキシアミド基は、容易に縮合し、ピログルタミン酸誘導体を形成することが報告されている。この安定性の問題点を克服するために、薬理学的特性を失うことなく、N-末端グルタミン又はグルタミン酸の代わりにピログルタミン酸を持つ、医薬として興味深いいくつかのペプチドが、開発されている。残念ながらELAと比べ、ピログルタミン酸誘導体(PyrELA)及び同じくN-末端にアセチル-キャップが付いた誘導体(AcELA)は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)活性を誘起することに失敗した。PyrELA及びAcELAには明らかに小さい修飾が導入されたにもかかわらず、これらふたつの誘導体は、恐らく、特異的主要組織適合遺伝子複合体クラスIに関して、ELAよりもより低い親和性を有するであろう。結果的に、ELAの完全な活性を保存するためには、PyrELAの形成は避けなければならない(Beck A.らの論文、J Pept Res 57(6):528-38 (2001))。

【 0 0 7 3 】

オレキシンAは、恐らくこれらの補完的な恒常性維持機能の複雑な行動反応及び生理反応を調和させることにより、食物摂取及び睡眠-覚醒の調節において重要な役割を果たす神経ペプチドである。これは、エネルギー代謝、自律神経機能、ホルモン平衡の恒常性調節、及び体液の調節においても役割を果たす。

【 0 0 7 4 】

最近、多発性硬化症又はギラン・バレー症候群に罹患した患者の脳脊髄液(CSF)中で、健常者と比べ、上昇したレベルのペントペプチドQYNADが同定された(Brinkmeier H.らの論文、Nature Medicine 6, 808-811 (2000))。ペントペプチドGln-Tyr-Asn-Ala-Asp(QYNAD) (配列番号:20)の作用機序に関する文献においては、特に中枢神経系の炎症性自己免疫疾患に関連している、軸索機能障害の促進を生じるナトリウムチャンネルとの相互作用及びそのブロックにおけるQYNADの有効性において、大きな矛盾が存在する。しかし最近になって、QYNADではなく、その環化されたピログルタミン酸型pEYNAD (配列番号:21)が活性型であり、これがナトリウムチャンネルをブロックし、その結果軸索機能障害の促進をもたらすことが明らかにされた。ナトリウムチャンネルは、髄鞘形成された軸索において高密度で発現し、哺乳動物の脳及び脊髄内で軸索に沿った活動電位の伝達という必須の(obligatory)役割を果たす。従ってこれらは、炎症性自己免疫疾患、特に多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害の病態生理のいくつかの面に関与していることが、推測される。

【 0 0 7 5 】

更にQYNADは、酵素グルタミニルシクラーゼ(QC, EC 2.3.2.5)の基質であり、これは同じく哺乳動物の脳、特にヒト脳内に存在する。グルタミニルシクラーゼは、pEYNADのその前駆体QYNADからの形成を効果的に触媒する。

【 0 0 7 6 】

従って本発明は、下記からなる群から選択される疾患を予防又は緩和又は治療するための医薬品の調製のための式(1)の化合物の使用を提供する：軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群の神経変性、ハンチントン舞踏病、ケネディ病、潰瘍疾患、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない十二指腸癌、結腸直腸癌、ゾリンジャー-エリソン症候群、ヘリコバクターピロリ感染を伴う又は伴わない胃癌、病的精神病的状态、精神分裂病、不妊、新生物形成、炎症性宿主反応、癌、悪性転移、メラノーマ、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎、再狭窄、液性及び細胞性免疫反応障害、内皮内の白血球接着及び遊走プロセス、摂食障害、睡眠-覚醒障害、エネルギー代謝の恒常性制御障害、自律神経機能障害、ホルモン平衡障害又は体液の調節障害、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経根障害。

【 0 0 7 7 】

更に、本発明の化合物を哺乳動物へ投与することにより、骨髄前駆細胞の増殖を刺激することが可能である。

加えて、本発明のQC阻害剤の投与は、男性不妊の抑制を導くことができる。

好ましい実施態様において、本発明は、特にニューロン疾患、アテローム性動脈硬化症及び多発性硬化症を治療するための、他の作用物質と併用する、QC(EC)活性の阻害剤の使用を提供する。

【 0 0 7 8 】

本発明は、少なくとも1種の式(1)の化合物の治療的有效量を、哺乳動物、好ましくはヒトへ投与することを含む、前述の疾患を治療する方法も提供する。

最も好ましくは、前記方法及び対応する使用は、少なくとも1種の式(1)の化合物の治療的有效量を、哺乳動物、好ましくはヒトへ投与することを含む、軽度認識障害、アルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症候群における神経変性、パーキンソン病及びハンチントン舞踏病からなる群から選択される疾患の治療のためである。

【0079】

更に好ましくは、本発明は、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、膵炎及び再狭窄の治療のための、治療法及び対応する使用を提供する。

【0080】

(医薬併用)

好ましい実施態様において、本発明は、少なくとも1種のQC阻害剤を、向知性薬、神経保護薬、抗パーキンソン薬、アミロイドタンパク質沈着阻害薬、アミロイド合成阻害薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬及び多発性硬化症治療薬からなる群から選択される少なくとも1種の他の作用物質と任意に組合せて含有する、組成物、好ましくは医薬組成物を提供する。

10

最も好ましくは、前記QC阻害剤は、本発明の式(I)の化合物である。

【0081】

より詳細には、前述の他の作用物質は、下記からなる群から選択される：アミロイド抗体、システインプロテアーゼ阻害剤、PEP-阻害剤、LiCl、アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤、PIMTエンハンサー、セクレターゼの阻害剤、セクレターゼの阻害剤、アミノペプチダーゼの阻害剤、好ましくはジペプチジルペプチダーゼの阻害剤、最も好ましくはDP-IV阻害剤；中性エンドペプチダーゼの阻害剤、ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の阻害剤、TNF阻害剤、ムスカリン性M1受容体アンタゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、シグマ-1受容体阻害剤、ヒスタミンH3アンタゴニスト、免疫調節薬、免疫抑制薬、MCP-1アンタゴニスト、又はアンテグレン(ナタリズマブ)、Neurelan(ファムプリジン-SR)、カンパス(アレムツズマブ)、IR 208、NBI 5788/MSP 771(チプリモチド)、パクリタキセル、Anergix.MS(AG 284)、SH636、ディフリン(CD 271, アダパレン)、BAY 361677(インターロイキン-4)、マトリックスメタロプロテインナーゼ-阻害剤(例えば、BB 76163)、インターフェロン-(トロホラスチン)及びSAIK-MS。

20

【0082】

更に他の作用物質は、例えば、以下からなる群から選択される、抗不安薬又は抗うつ薬であってよい：

(a)ベンゾジアゼピン、例えば、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼブ酸、ジアゼパム、フルジアゼパム、ロフラゼブ酸、ロラゼパム、メタカロン、オキサゼパム、プラゼパム、トランゼン、

30

(b)選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、

(c)三環系抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシセピン、イミプラミン、

(d)モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤、

(e)アザピロン系薬、例えば、ブスピロン、タンドスピロン(tandospirone)、

(f)セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、例えば、ペンラファキシン、デュロキセチン、

(g)ミルタザピン、

(h)ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)、例えば、レボキセチン、

40

(i)ブプロピオン、

(j)ネファゾドン、

(k) -遮断薬、

(l)NPY-受容体リガンド：NPYアゴニスト又はアンタゴニスト。

【0083】

更なる実施態様において、他の作用物質は、例えば、以下からなる群から選択される、多発性硬化症治療薬である：

a)ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、例えば、SC-12267、テリフルノミド、MNA-715、HMR-1279(HMR-1715、MNA-279と同義)、

b)自己免疫抑制薬、例えば、ラキニモド、

50

- c) パクリタキセル、
- d) 抗体、例えば、AGT-1、抗-顆粒球-マクロファージコロニー-刺激因子(GM-CSF)モノクローナル抗体、Nogo受容体モジュレーター、ABT-874、アレムツズマブ(CAMPATH)、抗-OX40抗体、CNT0-1275、DN-1921、ナタリズマブ(AN-100226、Antegren、VLA-4 Mabと同義)、ダクリツマブ(Zenepax、Ro-34-7375、SMART抗-Tacと同義)、J-695、ブリリキシマブ(Centara、CEN-000029、cM-T412と同義)、MRA、Dantes、抗-IL-12-抗体、
- e) ペプチド核酸(PNA)調製物、例えば、レチキュロース(reticulose)、
- f) インターフェロン、例えば、アルファフェロン(Alfaferone)、ヒトインターフェロン(Omniferon、Alpha Leukoferonと同義)、
- g) インターフェロン、例えば、Frone、インターフェロン-1a様アボネックス(Avone 10
x)、ベトロン(Betron)(レピフ)、インターフェロンアナログ、インターフェロン-トランスフェリン融合タンパク質、組み換えインターフェロン-1b様ベタセロン、
- h) インターフェロン、
- i) ペプチド、例えば、AT-008、AnergiX.MS、イムノカイン(Immunokine)(-イムノカイン-NNS03)、環状ペプチド様ZD-7349、
- j) 治療的酵素、例えば、可溶性CD8(sCD8)、
- k) 多発性硬化症-特異的自己抗原をコードしているプラスミド及びサイトカインをコードしているプラスミド、例えば、BHT-3009；
- l) TNF-の阻害剤、例えば、BLX-1002、サリドマイド、SH-636、
- m) TNFアンタゴニスト、例えば、ソリマスタット、レネルセプト(R0-45-2081、Tenefuse 20
と同義)、オネルセプト(sTNFR1)、CC-1069、
- n) TNF、例えば、エタネルセプト(エンブレル、TNR-001と同義)、
- o) CD28アンタゴニスト、例えば、アバタセプト、
- p) Lckチロシンキナーゼ阻害剤、
- q) カテプシンK阻害剤、
- r) ニューロン-ターゲティング膜輸送体タンパク質タウリンのアナログ及び植物由来のカルパイン阻害剤ロイペプチン、例えば、Neurodur、
- s) ケモカイン受容体-1(CCR1)アンタゴニスト、例えば、BX-471、
- t) CCR2アンタゴニスト、
- u) AMPA受容体アンタゴニスト、例えば、ER-167288-01及びER-099487、E-2007、タラン 30
パネル、
- v) カリウムチャネル遮断薬、例えば、ファムプリジン、
- w) VLA-4A/VCAM相互作用のトシル-プロリン-フェニルアラニン小型-分子アンタゴニスト、例えば、TBC-3342、
- x) 細胞接着分子阻害剤、例えば、TBC-772、
- y) アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、EN-101、
- z) マスト細胞受容体へ結合する遊離免疫グロブリン軽鎖(IgLC)のアンタゴニスト、例えば、F-991、
- aa) アポトーシス誘導性抗原、例えば、Apogen MS、
- bb) アドレナリン-2受容体アゴニスト、例えば、チザニジン(ザナフレックス、テルネ 40
リン、Sirdalvo、シルダルド、Mionidineと同義)、
- cc) L-チロシン、L-リシン、L-グルタミン酸及びL-アラニンのコポリマー、例えば、酢酸ガラティラメル(コパクソン、COP-1、コポリマー-1と同義)、
- dd) トポイソメラーゼIIモジュレーター、例えば、塩酸ミトキサントロン、
- ee) アデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えば、クラドリピン(ロイスタチン、Mylinax、R WJ-26251と同義)、
- ff) インターロイキン-10、例えば、イロデカキン(テノビル、Sch-52000、CSIFと同義)、
- gg) インターロイキン-12アンタゴニスト、例えば、リソフィリン(CT-1501 R、LSF、リソフィリンと同義)、

- hh)エタナミナム、例えば、SRI-62-834(CRC-8605、NSC-614383と同義)、
 ii)免疫調節物質、例えば、SAIK-MS、PNU-156804、
 -フェトプロテインペプチド(AFP)、
 IPDS、
 jj)レチノイド受容体アゴニスト、例えば、アダパレン(ディフリン、CD-271と同義)、
 kk)TGF- α 、例えば、GDF-1(増殖及び分化因子1)、
 ll)TGF- β -2、例えば、ベタカイン、
 mm)MMP阻害剤、例えば、グリコメド(glycomed)、
 nn)ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤、例えば、RPR-122818、
 oo)プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、例えば、9-(3-ピリジルメチル)-9-デア
 ザグアニン、ペルデシン(BCX-34、TO-200と同義)、
 pp) α -4/ β -1インテグリンアンタゴニスト、例えば、ISIS-104278、
 qq)アンチセンス α 4インテグリン(CD49d)、例えば、ISIS-17044、ISIS-27104、
 rr)サイトカイン-誘導性物質、例えば、ヌクレオシド、ICN-17261、
 ss)サイトカイン阻害剤、
 tt)熱ショックタンパク質ワクチン、例えば、HSPPC-96、
 uu)ニューレグリン増殖因子、例えば、GGF-2(ニューレグリン、グリア成長因子2と同義
)、
 vv)カテプシンS-阻害剤、
 ww)プロピリミンアナログ、例えば、PNU-56169、PNU-63693、
 xx)単球走化性タンパク質-1阻害剤、例えば、ベンズイミダゾール様MCP-1阻害剤、LKS-
 1456、PD-064036、PD-064126、PD-084486、PD-172084、PD-172386。

10

20

【0084】

更に、本発明は、少なくとも1種のQC阻害剤を、少なくとも1種の他の前述の作用物質と任意に組合せて含有する、例えば、非経口、経腸又は経口投与のための、医薬組成物を提供する。

これらの組合せは、特に恩恵のある作用を提供する。従ってこのような組合せは、前述の疾患の治療に効果がありかつ有用であることが示されている。従って、本発明は、これらの状態を治療する方法を提供する。

【0085】

本方法は、少なくとも1種のQC阻害剤及び少なくとも1種の他の作用物質の同時投与、又はそれらの連続投与のいずれかを含む。

30

同時投与は、少なくとも1種のQC阻害剤及び少なくとも1種の他の作用物質を含有する製剤の投与、又は各作用物質の個別の製剤の本質的に同時の投与を含む。

【0086】

-アミロイド抗体及びそれを含有する組成物は、例えば、

【数 1】

WO

2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

10

20

に開示されている。

【0087】

-アミロイド抗体は、例えばポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体から選択されてよい。更に前記抗体は、能動的及び受動的免疫療法、すなわちワクチン及びモノクローナル抗体の開発に役立つ。好適な -アミロイド抗体の例は、ACU-5A5、huC091(Acumen/メルク社)；PF-4360365、RI-1014、RI-1219、RI-409、RN-1219(Rinat Neuroscience Corp (ファイザー社))；アブリンクス社/ベーリンガーインゲルハイム社のナノボディ治療薬；Intellect Neurosciences/IBL社の -アミロイド-特異的ヒト化モノクローナル抗体；m266、m266.2(イーライリリー社)；AAB-02(エラン社)；パピネオズマブ(エラン社)；BAN-2401(Bioarctic Neuroscience AB社)；ABP-102(Abiogen Pharma社)；BA-27、BC-05(武田薬品工業)；R-1450(ロシェ社)；ESBA-212(ESBATech社)；AZD-3102(アストラゼネカ社)、及びMindset BioPharmaceuticals社の -アミロイド抗体である。

30

【0088】

特に好ましいのは、A ペプチドのN末端を認識する抗体である。A -N末端を認識する好適な抗体は、例えばAcl-24(AC Immune SA)である。アミロイドペプチドに対するモノクローナル抗体は、WO 2007/068412において開示されている。キメラ抗体及びヒト化抗体はそれぞれ、WO 2008/011348において開示されている。アミロイド関連疾患を治療するためのワクチン組成物を製造する方法は、WO 2007/068411において開示されている。

40

【0089】

好適なシステインプロテアーゼ阻害剤は、カテプシンBの阻害剤であり、かつそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数 2】

WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

に開示されている。

【0090】

好適なPIMTエンハンサーの例は、WO 98/15647及びWO 03/057204に各々開示された、10-アミノアリファチル-ジベンズ[b,f]オキセピンである。本発明に従い更に有用であるのは、WO 2004/039773に開示されたPIMT活性のモジュレーターである。

10

【0091】

セクレターゼの阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数 3】

WO03/059346, WO2006/099352, WO2006/078576, WO2006/060109, WO2006/057983, WO2006/057945, WO2006/055434, WO2006/044497, WO2006/034296, WO2006/034277, WO2006/029850, WO2006/026204, WO2006/014944, WO2006/014762, WO2006/002004, US 7,109,217, WO2005/113484, WO2005/103043, WO2005/103020, WO2005/065195, WO2005/051914, WO2005/044830, WO2005/032471, WO2005/018545, WO2005/004803, WO2005/004802, WO2004/062625, WO2004/043916, WO2004/013098, WO03/099202, WO03/043987, WO03/039454, US 6,562,783, WO02/098849及びWO02/096897.

20

に開示されている。

【0092】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害剤の例は、WY-25105(Wyeth社) ; Posiphen、(+)-フェンセリン(TorreyPines/NIH) ; LSN-2434074、LY-2070275、LY-2070273、LY-2070102(イーライリリー社) ; PNU-159775A、PNU-178025A、PNU-17820A、PNU-33312、PNU-38773、PNU-90530(エラン社/ファイザー社) ; KMI-370、KMI-358、kmi-008(京都大学) ; OM-99-2、OM-003(Athenagen社) ; AZ-12304146(アストラゼネカ社/Astex社) ; GW-840736X(グラクソスミスクライン社)、DNP-004089(De Novo Pharmaceuticals社)、及びCT-21166(Comentis社)である。

30

【0093】

セクレターゼ阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数 4】

WO 2005/008250, WO 2006/004880, US 7,122,675, US 7,030,239, US 6,992,081, US 6,982,264, WO 2005/097768, WO 2005/028440, WO 2004/101562, US 6,756,511, US 6,683,091, WO 03/066592, WO 03/014075, WO 03/013527, WO 02/36555, WO 01/53255, US 7,109,217, US 7,101,895, US 7,049,296, US 7,034,182, US 6,984,626, WO 2005/040126, WO 2005/030731, WO 2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO 2004/101538, WO 2004/00958, WO 2004/089911, WO 2004/073630, WO 2004/069826, WO 2004/039370, WO 2004/031139, WO 2004/031137, US 6,713,276, US 6,686,449, WO 03/091278, US 6,649,196, US 6,448,229, WO 01/77144及びWO 01/66564.

40

に開示されている。

【0094】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害剤は、GSI-953、WAY-GSI-A、WAY-GSI-B(Wyet

50

h社) ; MK-0752、MRK-560、L-852505、L-685-458、L-852631、L-852646(メルク社) ; LY-45 0139、LY-411575、AN-37124(イーライリリー社) ; BMS-299897、BMS-433796(プリストルマイヤーズスクイブ社) ; E-2012(エーザイ社) ; EHT-0206、EHT-206(ExonHit Therapeutics SA社) ; 及び、NGX-555(TorreyPines Therapeutics社)である。

【 0 0 9 5 】

DP IV-阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【 数 5 】

US6,011,155; US6,107,317; US6,110,949; US6,124,305; US6,172,081; WO 99/61431, WO 99/67278, WO 99/67279, DE 19834591, WO 97/40832, WO 95/15309, WO 98/19998, WO 10 00/07617, WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/38501, WO 01/68603, WO 01/40180, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/55105, WO 02/02560, WO 01/34594, WO 02/38541, WO 02/083128, WO 03/072556, WO 03/002593, WO 03/000250, WO 03/000180, WO 03/000181, EP1258476, WO 03/002553, WO 03/002531, WO 03/002530, WO 03/004496, WO 03/004498, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/035057, WO 03/035067, WO 03/037327, WO 03/040174, WO 03/045977, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/057666, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 03/082817, WO 03/101449, WO 03/101958, WO 03/104229, WO 03/74500, WO 2004/007446, WO 2004/007468, WO 2004/018467, WO 20 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/026822, WO 2004/032836, WO 2004/033455, WO 2004/037169, WO 2004/041795, WO 2004/043940, WO 2004/048352, WO 2004/050022, WO 2004/052850, WO 2004/058266, WO 2004/064778, WO 2004/069162, WO 2004/071454, WO 2004/076433, WO 2004/076434, WO 2004/087053, WO 2004/089362, WO 2004/099185, WO 2004/103276, WO 2004/103993, WO 2004/108730, WO 2004/110436, WO 2004/111041, WO 2004/112701, WO 2005/000846, WO 2005/000848, WO 2005/011581, WO 2005/016911, WO 2005/023762, WO 2005/025554, WO 2005/026148, WO 2005/030751, WO 2005/033106, WO 2005/037828, WO 2005/040095, WO 2005/044195, WO 2005/047297, WO 2005/051950, WO 30 2005/056003, WO 2005/056013, WO 2005/058849, WO 2005/075426, WO 2005/082348, WO 2005/085246, WO 2005/087235, WO 2005/095339, WO 2005/095343, WO 2005/095381, WO 2005/108382, WO 2005/113510, WO 2005/116014, WO 2005/116029, WO 2005/118555, WO 2005/120494, WO 2005/121089, WO 2005/121131, WO 2005/123685, WO 2006/995613; WO 2006/009886; WO 2006/013104; WO 2006/017292; WO 2006/019965; WO 2006/020017; WO 2006/023750; WO 2006/039325; WO 2006/041976; WO 2006/047248; WO 2006/058064; WO 2006/058628; WO 2006/066747; WO 2006/066770 及び WO 2006/068978.

に開示されている。

【 0 0 9 6 】

本発明の目的に適したDP IV-阻害剤は、例えば、シタグリブチン、デス-フルオロ-シタグリブチン(メルク社) ; ビルダグリブチン、DPP-728、SDZ-272-070(ノバルティス社) ; AB T-279、ABT-341(Abbott Laboratories社) ; デナグリブチン、TA-6666(グラクソスミスクライン社) ; SYR-322(Takeda San Diego社) ; タラボスタット(Point Therapeutics社) ; Ro -0730699、R-1499、R-1438(ロシェ・ホールディング社) ; FE-999011(Ferring Pharmaceuticals社) ; TS-021(大正製薬) ; GRC-8200(Glenmark Pharmaceuticals社) ; ALS-2-0426(Alantos Pharmaceuticals・ホールディング社) ; ARI-2243(Arisaph Pharmaceuticals社) ; S SR-162369(Sanofi-Synthelabo社) ; MP-513(三菱ウェルファーマ) ; DP-893、CP-867534-01 (ファイザー社) ; TSL-225、TMC-2A(田辺製薬) ; PHX-1149(Phenomenix社) ; サクサグリブ 50

チン(ブリストルマイヤーズスクイブ社); PSN-9301((OSI) Prosidion)、S-40755(Servier); KRP-104(ActivX Biosciences社); スルフォスチン(Zaidan Hojin); KR-62436(Korea Research Institute of Chemical Technology); P32/98(Probiobdrug社); BI-A、BI-B(ベーリンガーインゲルハイム社); SK-0403(三和化学研究所); 及び、NNC-72-2138(ノボノルディスク社)である。

【0097】

他の好ましいDP IV-阻害剤は、以下である：

(i)WO 99/61431に開示されたジペプチド-様化合物、例えば、N-バリルプロリル、O-ベンゾイルヒドロキシルアミン、アラニルピロリジン、イソロイシルチアゾリジン様L-アロ-イソロイシルチアゾリジン、L-トレオ-イソロイシルピロリジン及びそれらの塩、特にフマル酸塩、並びにL-アロ-イソロイシルピロリジン及びそれらの塩；

(ii)WO 03/002593に開示されたペプチド構造、例えばトリペプチド；

(iii)WO 03/033524に開示されたペプチジルケトン；

(vi)WO 03/040174に開示された置換アミノケトン；

(v)WO 01/14318に開示された局所的活性DP IV-阻害剤；

(vi)WO 99/67278及びWO 99/67279に開示されたDP IV-阻害剤プロドラッグ；並びに

(v)WO 03/072556及びWO 2004/099134に開示されたグルタミニルベースのDP IV-阻害剤

。

【0098】

本発明の目的に適した アミロイド合成阻害薬は、例えば、Bisnorcymserine(Axonyx社); (R)-フルルビプロフェン(MCP-7869; フルリザン)(Myriad Genetics社); ニトロフルルビプロフェン(NicOx); BGC-20-0406(三共製薬)、及びBGC-20-0466(BTG社)である。

【0099】

本発明の目的に適したアミロイドタンパク質沈着阻害薬は、例えば、SP-233(Samaritan Pharmaceuticals社); AZD-103(Ellipsis Neurotherapeutics社); AAB-001(バピネオズマブ)、AAB-002、ACC-001(エラン社); Colostriatin (ReGen Therapeutics社); Tramiprosate(Neurochem); AdPEDI-(アミロイド- 1-6)11(Vaxin社); MPI-127585、MPI-423948(メイヨー財団); SP-08(ジョージタウン大学); ACU-5A5(Acumen社/メルク社); Transthyretin(ニューヨーク州立大学); PTI-777、DP-74、DP 68、Exebryl(ProteoTech社); m266(イーライリリー社); EGb-761(Dr. Willmar Schwabe社); SPI-014(Satori Pharmaceuticals社); ALS-633、ALS-499(Advanced Life Sciences社); AGT-160(ArmaGen Technologies社); TAK-070(武田薬品工業); CHF-5022、CHF-5074、CHF-5096及びCHF-5105(Chiesi Farmaceutici社)がある。

【0100】

本発明の目的に適したPDE-4阻害剤は、例えば、ドキシフィリン(Instituto Biologico Chemioterapica ABC社); イズジラスト(idudilast)点眼薬、チベルカスト(tipelukast)、イブジラスト(杏林製薬); テオフィリン(エラン社); シロミラスト(グラクソスミスクライン社); Atopik(Barrier Therapeutics社); トフィミラスト、CI-1044、PD-189659、CP-220629、PDE 4d阻害薬BHN(ファイザー社); アロフィリン、LAS-37779(Almirall Prodesfarma社); ロフルミラスト、ヒドロキシプマフェントリン(Altana社)、テトミラスト(大塚製薬); tipelukast、イブジラスト(杏林製薬)、CC-10004(セルジーン社); HT-0712、IPL-4088(Inflazyme Pharmaceuticals社); MEM-1414、MEM-1917(Memory Pharmaceuticals社); オグレミラスト、GRC-4039(Glenmark Pharmaceuticals社); AWD-12-281、ELB-353、ELB-526(Elbion社); EHT-0202(ExonHit Therapeutics社); ND-1251(Neuro3d社); 4AZA-PDE4(4 AZA Bioscience社); AVE-8112(サノフィアベンティス社); CR-3465(Rottapharm社); GP-0203、NCS-613(Centre National de la Recherche Scientifique社); KF-19514(協和醗酵工業); ONO-6126(小野薬品工業); OS-0217(大日本製薬); IBFB-130011、IBFB-150007、IBFB-130020、IBFB-140301(IBFB Pharma社); IC-485(ICOS社); RBx-14016、及びRBx-11082(Ranbaxy Laboratories社)である。好ましいPDE-4-阻害剤は、ロリプラムである。

【0101】

MAO阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数 6】

WO2006/091988, WO2005/007614, WO2004/089351, WO01/26656, WO01/12176, WO99/57120, WO99/57119, WO99/13878, WO98/40102, WO98/01157, WO96/20946, WO94/07890及びWO92/21333.

に開示されている。

【 0 1 0 2 】

本発明の目的に適したMAO阻害剤は、例えば、リネゾリド(ファルマシア社); RWJ-41645 7(RW Johnson Pharmaceutical Research Institute); プジピン(Altana社); GPX-325(Bio Research Ireland社); イソカルボキサジド; フェネルジン; トラニルシプロミン; イン
10 ダントドール(indantadol)(Chiesi Farmaceutici社); モクロベミド(ロシェ・ホールディング社); SL-25.1131(Sanofi-Synthelabo社); CX-1370(Burroughs Wellcome社); CX-157(Krenitsky Pharmaceuticals社); デソキシベガニン(desoxypeganine)(HF Arzneimittelforschung社); ピフェメラン(三菱東京製薬); RS-1636(三共製薬); エスプロロン(BASF社); ラサジリン(Teva Pharmaceutical Industries社); ラドスチギル(エルサレムヘブライ大学); サフィナミド(ファイザー社)、及びNW-1048(Newron Pharmaceuticals社)である。

【 0 1 0 3 】

本発明の目的に適したヒスタミンH3アンタゴニストは、例えば、ABT-239、ABT-834(ア
20 ボット・ラボラトリーズ); 3874-H1(Aventis Pharma社); UCL-2173(ベルリン自由大学)、UCL-1470(BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302(Daewoong Pharmaceutical社); GSK-189254A、GSK-207040A(グラクソスミスクライン社); シブラリサント、GT-220 3(Gliatech社); Ciproxifan(INSERM)、(1S,2S)-2-(2-アミノエチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパン(北海道大学); JNJ-17216498、JNJ-5207852(ジョンソン&ジョンソン社); NNC-0038-0000-1049(ノボノルディスク社); 及び、Sch-79687(Schering-Plough社)がある。

【 0 1 0 4 】

PEP阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数 7】

JP 01042465,
JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155; JP 09040693, JP 10077300, JP
05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP
01068396, EP 0709373, US 5,965,556, US 5,756,763, US 6,121,311, JP 63264454, JP
64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977,180, US
5,091,406, US 4,983,624, US 5,112,847, US 5,100,904, US 5,254,550, US 5,262,431, US
5,340,832, US 4,956,380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956,
US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP
0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5,118,811, JP 05025125, WO 9313065, JP
05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5,073,549, US
4,999,349, EP 0268281, US 4,743,616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957,
US 4,757,083, US 4,810,721, US 5,198,458, US 4,826,870, EP 0201742, EP 0201741, US
4,873,342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4,772,587, EP 0372484, US
5,028,604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5,407,950, WO 95/01352, JP
01250370, JP 02207070, US 5,221,752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO
2006/058720及びPCT/EP2006/061428.

30

40

50

である。

【 0 1 0 5 】

本発明の目的に適したプロリルエンドペプチダーゼ阻害剤は、例えば、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-ベンゾチアゾール(Probiobdrug)、Z-321(ゼリア新薬工業)；ONO-1603(小野薬品工業)；JTP-4819(日本タバコ産業)、及びS-17092(Servier社)である。

【 0 1 0 6 】

QC阻害剤と組合せて本発明に従い使用することができる他の好適な化合物は、NPY、NPY模倣物又はNPYアゴニスト若しくはアンタゴニスト又はNPY受容体のリガンドである。

本発明に好ましいのは、NPY受容体のアンタゴニストである。

好適なNPY受容体のリガンド又はアンタゴニストは、WO 00/68197に開示されたような、3a,4,5,9b-テトラヒドロ-1h-ベンズ[e]インドール-2-イルアミン-誘導体化された化合物である。

【 0 1 0 7 】

言及され得るNPY受容体アンタゴニストは、

【 数 8 】

欧州特許出願EP 0 614 911, EP 0 747 357, EP 0 747 356 及び EP 0 747 378; 国際特許出願 WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 及び WO 98/07420; WO 00/30674, 米国特許 5,663,192 及び 5,567,714; 6,114,336, 日本国特許出願 JP 09157253; 国際特許出願 WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 及び WO 99/15498; 米国特許 5,328,899; 独国特許出願 DE 393 97 97; 欧州特許出願 EP 355 794 及び EP 355 793; 及び 日本国特許出願 JP 06116284 及び JP 07267988.

に開示されたものを含む。好ましいNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。より好ましい化合物は、アミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストを含む。言及され得るアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、

【 数 9 】

欧州特許出願EP 0 614 911, EP 0747 357, EP 0 747 356 及び EP 0 747 378; 国際特許出願 WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 及び WO 99/15498; 米国特許 5,552,411, 5,663,192 及び 5,567,714; 及び 日本国特許出願 JP 09157253.

に開示されたものを含んでよい。好ましいアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。

【 0 1 0 8 】

特に好ましい化合物は、アミノ酸-ベースのNPYアンタゴニストを含む。言及され得るアミノ酸-ベースの化合物は、国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 97/19914、又は好ましくはWO 99/15498に開示されているものである。好ましいアミノ酸-ベースのNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたものを含み、例えば、BIBP3226であり、特に(R)-N2-(ジフェニルアセチル)-(R)-N-[1-(4-ヒドロキシ-フェニル)エチル]アルギニンアミド(国際特許出願WO 99/15498の実施例4)である。

【 0 1 0 9 】

M1受容体アゴニスト及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、WO 2004/087158、WO 91/10664に開示されている。

本発明の目的に適したM1受容体アンタゴニストは、例えば、CDD-0102(Cognitive Pharmaceuticals社)；セピメリン(Evoxac)(雪印乳業)；NGX-267(TorreyPines Therapeutics社)；サブコメリン(グラクソスミスクライン社)；アルバメリン(H Lundbeck社)；LY-593093(イーライリリー社)；VRTX-3(Vertex Pharmaceuticals社)；WAY-132983(Wyeth社)、及びCI-1017/(PD-151832)(ファイザー社)である。

【 0 1 1 0 】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【 数 1 0 】

WO2006/071274, WO2006/070394, WO2006/040688, WO2005/092009, WO2005/079789, WO2005/039580, WO2005/027975, WO2004/084884, WO2004/037234, WO2004/032929, WO03/101458, WO03/091220, WO03/082820, WO03/020289, WO02/32412, WO01/85145, WO01/78728, WO01/66096, WO00/02549, WO01/00215, WO00/15205, WO00/23057, WO00/33840, WO00/30446, WO00/23057, WO00/15205, WO00/09483, WO00/07600, WO00/02549, WO99/47131, WO99/07359, WO98/30243, WO97/38993, WO97/13754, WO94/29255, WO94/20476, WO94/19356, WO93/03034 及び WO92/19238.

に開示されている。

【 0 1 1 1 】

本発明の目的に適したアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、例えば、ドネペジル(エーザイ社)；リバスチグミン(ノバルティス AG社)；(-)-フェンセリン(TorreyPines Therapeutics社)；ラドスチギル(エルサレムヘブライ大学)；ヒューベルジンA(メイヨー財団)；ガラントミン(ジョンソン&ジョンソン社)；Memoquin(Universita di Bologna)；SP-004(Samaritan Pharmaceuticals社)；BGC-20-1259(三共製薬)；フィゾスチグミン(Forest Laboratories社)；NP-0361(Neuropharma社)；ZT-1(Debiopharm)；タクリン(ワーナーランバート社)；メトリホナート(バイエル社)、及びINM-176(WhanIn社)である。

【 0 1 1 2 】

NMDA受容体アンタゴニスト及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【 数 1 1 】

WO2006/094674, WO2006/058236, WO2006/058059, WO2006/010965, WO2005/000216, WO2005/102390, WO2005/079779, WO2005/079756, WO2005/072705, WO2005/070429, WO2005/055996, WO2005/035522, WO2005/009421, WO2005/000216, WO2004/092189, WO2004/039371, WO2004/028522, WO2004/009062, WO03/010159, WO02/072542, WO02/34718, WO01/98262, WO01/94321, WO01/92204, WO01/81295, WO01/32640, WO01/10833, WO01/10831, WO00/56711, WO00/29023, WO00/00197, WO99/53922, WO99/48891, WO99/45963, WO99/01416, WO99/07413, WO99/01416, WO98/50075, WO98/50044, WO98/10757, WO98/05337, WO97/32873, WO97/23216, WO97/23215, WO97/23214, WO96/14318, WO96/08485, WO95/31986, WO95/26352, WO95/26350, WO95/26349, WO95/26342, WO95/12594, WO95/02602, WO95/02601, WO94/20109, WO94/13641, WO94/09016 及び WO93/25534.

に開示されている。

【 0 1 1 3 】

本発明の目的に適したNMDA受容体アンタゴニストは、例えば、メマンチン(Merz社)；トピラマート(ジョンソン&ジョンソン社)；AVP-923(Neurodex)(Center for Neurologic Study)；EN-3231(Endo Pharmaceuticals Holdings社)；ネラメキサン(MRZ-2/579)(Merz and Forest社)；CNS-5161(CeNeS Pharmaceuticals社)；デキサナビノール(HU-211；Sinnabido

10

20

30

40

50

I ; PA-50211)(Pharmos社) ; EpiCept NP-1(ダルハウジー大学) ; インダントロール(V-3381 ; CNP-3381)(Vernalis社) ; ペルジンフォテル(EAA-090, WAY-126090, EAA-129)(Wyeth社) ; RGH-896(Gedeon Richter社) ; トラキソプロジル(CP-101606)、ベソンプロジル(besonprodil)(PD-196860, CI-1041)(ファイザー社) ; CGX-1007(Cognetix社) ; デルセミン(NPS-1506)(NPS Pharmaceuticals社) ; EVT-101(ロシェ・ホールディング社) ; アカンプロサート(Synchroneuron社) ; CR-3991、CR-2249、CR-3394(Rottapharm社) ; AV-101(4-Cl-キヌレニン(4-Cl-KYN))、7-クロロ-キヌレン酸(7-Cl-KYNA)(VistaGen社) ; NPS-1407(NPS Pharmaceuticals社) ; YT-1006(Yaupon Therapeutics社) ; ED-1812(Sosei社) ; ヒマンタン(himantane)(塩酸N-2-(アダマンチル)-ヘキサメチレン-イミン)(RAMS) ; Lancicemine(AR-R-15896)(アストラゼネカ社) ; EVT-102、Ro-25-6981及びRo-63-1908(Hoffmann-La Roche社/Evotec社)である。

10

【0114】

更にまた、本発明は、QC阻害剤を、下記からなる群から選択される別の治療薬と組合せて投与し、各々の単剤療法単独よりも有益な又は相乗的治療作用を提供する、アテローム性動脈硬化症、再狭窄又は関節炎の治療に役立つ併用療法に関する：アンジオテンシン変換酵素(ACE)の阻害薬；アンジオテンシンII受容体遮断薬；利尿薬；カルシウムチャネル遮断薬(CCB)；受容体遮断薬；血小板凝集阻害薬；コレステロール吸収モジュレーター；HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；高密度リポタンパク質(HDL)を増加させる化合物；レニン阻害薬；IL-6阻害薬；抗炎症コルチコステロイド；抗増殖薬；一酸化窒素ドナー；細胞外マトリックス合成の阻害薬；成長因子又はサイトカインのシグナル伝達阻害薬；MCP-1アンタゴニスト及びチロシンキナーゼ阻害薬。

20

【0115】

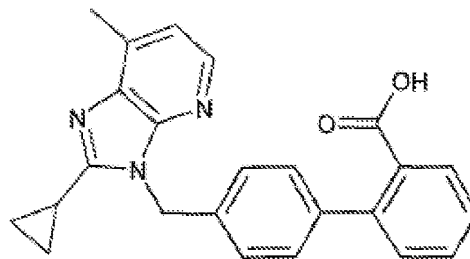
アンジオテンシンII受容体遮断薬は、アンジオテンシンII受容体のAT1受容体亜型と結合するが、その受容体の活性化は生じない、それらの活性物質であると理解される。AT1受容体の遮断の結果として、これらのアンタゴニストは、例えば血圧降下薬として使用することができる。

【0116】

本発明の組合せで使用することができる好適なアンジオテンシンII受容体遮断薬は、様々な構造特徴を有するAT₁受容体アンタゴニストを含み、非ペプチド性構造を有するものが好ましい。例えば、バルサルタン(EP 443983)、ロサルタン(EP 253310)、カンデサルタン(EP 459136)、エプロサルタン(EP 403159)、イルベサルタン(EP 454511)、オルメサルタン(EP 503785)、タソサルタン(EP 539086)、テルミサルタン(EP 522314)、下記式のE-4177と指定された化合物：

30

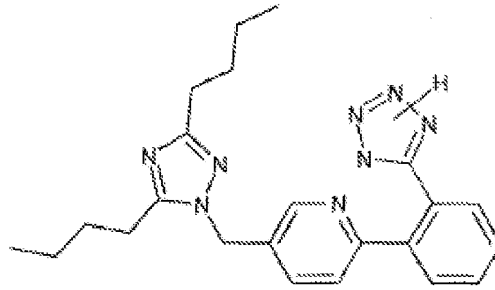
【化12】



40

下記式のSC-52458と指定された化合物：

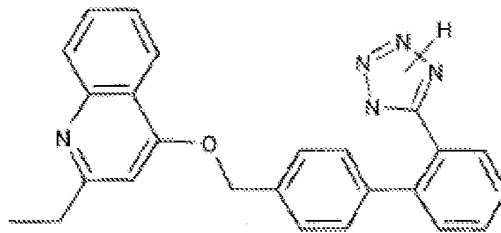
【化 1 3】



10

下記式のZD-8731と指定された化合物：

【化 1 4】



20

からなる群から選択される化合物、又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を挙げることができる。

好ましいAT1-受容体アンタゴニストは、承認されかつ市販されているそのような薬物であり、最も好ましいのは、バルサルタン又はその医薬として許容し得る塩である。

【0 1 1 7】

ACE阻害薬によるアンジオテンシンIIへのアンジオテンシンの酵素的分解の妨害は、血圧調節の成功する変形であり、従って高血圧症の治療のための治療法も利用可能とする。

本発明の組合せで使用される好適なACE阻害薬は、例えばアラセプリル、ペナゼプリル、ペナゼプリラット；カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナプリラット、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル及びトランドラプリルからなる群から選択された化合物又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩である。

30

好ましいACE阻害薬は、市販されているそのような薬物であり、最も好ましいのは、ペナゼプリル及びエナラプリルである。

【0 1 1 8】

利尿薬は、例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、メチルクロロチアジド及びクロロサリドンからなる群から選択されるチアジド誘導体である。最も好ましい利尿薬は、ヒドロクロロチアジドである。利尿薬は、カリウム保持性利尿薬、例えばアミロライド若しくはトリウムテレン又はそれらの医薬として許容し得る塩を更に含む。

40

【0 1 1 9】

CCBのクラスは、ジヒドロピリジン(DHP)及び非DHP、例えばジルチアゼム型CCB及びベラパミル型CCBを本質的に含む。

前述の組合せに役立つCCBは、好ましくは、アムロジピン、フェロジピン、リオシジン、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン及びニバルジピンからなる群から選択される代表的DHPであり、並びに好ましくは、フルナリジン、プレニラミン、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、アニパミル、チアパミル及びベラパミルから

50

なる群から選択される代表的非DHPであり、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を含む。これらのCCB類は全て、例えば高血圧治療薬、狭心症治療薬又は抗不整脈薬として、治療的に使われる。

【0120】

好ましいCCBは、アムロジピン、ジルチアゼム、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン及びベラパミル、又は例えば特定のCCBに依存するもの、それらの医薬として許容し得る塩を含む。DHPとして特に好ましいのは、アムロジピン又はその医薬として許容し得る塩、特にベシル酸塩である。非DHPの特に好ましい代表は、ベラパミル又はその医薬として許容し得る塩、特にその塩酸塩である。

10

【0121】

本発明での使用に適している遮断薬は、 α -アドレナリン作動性遮断剤(受容体遮断薬)を含み、これはエピネフリンとアドレナリン作動性受容体を競合し、エピネフリンの作用を妨げる。好ましくは、遮断薬は、アドレナリン作動性受容体と比較して、アドレナリン作動性受容体について選択的であり、有意な α -遮断作用を有しない。適切な遮断薬は、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロブラノロール、ソタロール及びチモロールから選択される化合物を含む。遮断薬が酸若しくは塩基であるか又はそうでなければ医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグを形成することが可能である場合、これらの形は本明細書中に包含されと考えられ、そして、本化合物は、遊離形において、又は生理的に加水分解可能で許容し得るエステルなどの、医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグの形において、投与されることができると理解される。例えば、メトプロロールはその酒石酸塩として適切に投与され、プロブラノロールは塩酸塩として適切に投与されるなどである。

20

【0122】

血小板凝集阻害薬は、PLAVIX(登録商標)(クロピドグレル重硫酸塩)、PLETAL(登録商標)(シロスタゾール)、及びアスピリンを含む。

コレステロール吸収モジュレーターは、ZETIA(登録商標)(エゼチミブ)、及びKT6-971(Kotobuki Pharmaceutical社、日本)を含む。

30

【0123】

HMG-CoAレダクターゼ阻害薬(α -ヒドロキシ- β -メチルグルタリル-補酵素Aレダクターゼ阻害薬又はスタチンとも称される)は、血液中のコレステロールなどの脂質レベルを低下させるために用いることができるそれらの活性作用物質であると理解される。

【0124】

HMG-CoAレダクターゼ阻害薬のクラスは、様々な構造特徴を有する化合物を含む。例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンからなる群から選択される化合物、又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を挙げることができる。

40

好ましいHMG-CoAAレダクターゼ阻害薬は、市販されたそれらの薬剤であり、最も好ましいのは、アトルバスタチン、ピバスタチン又はシンバスタチン又はそれらの医薬として許容し得る塩である。

【0125】

HDLを増加させる化合物は、コレステロールエステル転移タンパク質(CETP)阻害薬を含むが、これに限定されるものではない。CETP阻害薬の例は、2002年7月30日に発行された米国特許第6,426,365号の実施例26において開示されたJTT705及びその医薬として許容し得る塩を含む。

【0126】

インターロイキン-6媒介型炎症の抑制は、内因性コレステロール合成の調節及びイソプ

50

レノイド枯渴により間接的に、又は、インターロイキン-6阻害剤/抗体、インターロイキン-6受容体阻害剤/抗体、インターロイキン-6アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASON)、gp130タンパク質阻害剤/抗体、チロシンキナーゼ阻害剤/抗体、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤/抗体、マイトジェン活性タンパク質(MAP)キナーゼ阻害剤/抗体、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)阻害剤/抗体、核因子 B(NF- B)阻害剤/抗体、I Bキナーゼ(IKK)阻害剤/抗体、活性化タンパク質-1(AP-1)阻害剤/抗体、STAT転写因子阻害剤/抗体、変更されたIL-6、IL-6若しくはIL-6受容体の部分ペプチド、又はSOCS(サイトカインシグナル伝達の抑制因子)タンパク質、PPAR 及び/又はPPAR / 活性化因子/リガンド、又はそれらの機能断片を利用するシグナル伝達経路の直接の抑制により、成し遂げられる。

10

【 0 1 2 7 】

適切な抗炎症コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。

適切な抗増殖薬は、クラドリピン、ラパマイシン、ビンクリスチン及びタキソールである。

適切な細胞外マトリックス合成阻害薬は、ハロフギノンである。

【 0 1 2 8 】

適切な成長因子又はサイトカインのシグナル伝達阻害剤は、例えばras阻害剤R115777である。

適切なチロシンキナーゼ阻害薬は、チルホスチンである。

適切なレニン阻害薬は、例えばWO 2006/116435に開示されている。好ましいレニン阻害薬は、アリスキレン、好ましくはそのヘミフマル酸塩の形である。

20

【 0 1 2 9 】

MCP-1アンタゴニストは、例えば、抗-MCP-1抗体、好ましくはモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体、MCP-1発現阻害剤、CCR2-アンタゴニスト、TNF- 阻害剤、VCAM-1遺伝子発現阻害剤、及び抗-C5aモノクローナル抗体から選択されてよい。

【 0 1 3 0 】

MCP-1アンタゴニスト及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【 数 1 2 】

WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265.

30

に開示されている。

【 0 1 3 1 】

好適なMCP-1アンタゴニストは、例えば、C-243(Telik社) ; NOX-E36(Noxxon Pharma社) ; AP-761(Actimis Pharmaceuticals社) ; ABN-912、NIBR-177(ノバルティス社) ; CC-11006(セルジーン社) ; SSR-150106(サノフィアベンティス社) ; MLN-1202(Millennium Pharmaceuticals社) ; AGI-1067、AGIX-4207、AGI-1096(AtherioGenics社) ; PRS-211095、PRS-211092(Pharmos社) ; 抗-C5aモノクローナル抗体、例えば、ニュートラツマブ(neutralumab)(G2 Therapies社) ; AZD-6942(アストラゼネカ社) ; 2-メルカプトイミダゾール(ジョンソン&ジョンソン社) ; TEI-E00526、TEI-6122(Deltagen社) ; RS-504393(ロシェ・ホールディング社) ; SB-282241、SB-380732、ADR-7(グラクソスミスクライン社) ; 抗-MCP-1モノクローナル抗体(ジョンソン&ジョンソン社)がある。

40

【 0 1 3 2 】

QC阻害剤のMCP-1アンタゴニストとの組合せは、概して神経変性疾患を含む炎症疾患の治療に有用であってよい。

50

QC阻害剤のMCP-1アンタゴニストとの組合せは、アルツハイマー病の治療に好ましい。

【0133】

最も好ましくは、QC阻害剤は、下記群から選択される1種以上の化合物と組合せられる：

PF-4360365、m266、バピネオズマブ、R-1450、Posiphen、(+)-フェンセリン、MK-0752、LY-450139、E-2012、(R)-フルルビプロフェン、AZD-103、AAB-001(バピネオズマブ)、トラミプロセート、EGb-761、TAK-070、ドキシフィリン、テオフィリン、シロミラスト、トフィミラスト、ロフルミラスト、テトミラスト、チペルカスト、イブジラスト、HT-0712、MEM-1414、オグレミラスト、リネゾリド、ブジピン、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、インダントドール、モクロベミド、ラサジリン、ラドスチギル、サフィナミド、ABT-239、ABT-834、GSK-189254A、シプロキシファン、JNJ-17216498、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-ベンゾチアゾール、Z-321、ONO-1603、JTP-4819、S-17092、BIBP3226；(R)-N2-(ジフェニルアセチル)-(R)-N-[1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アルギニンアミド、セピメリン、サブコメリン、(PD-151832)、ドネベジル、リバスチグミン、(-)-フェンセリン、ラドスチギル、ガラントミン、タクリン、メトリホナート、メマンチン、トピラマート、AVP-923、EN-3231、ネラメキサン、バルサルタン、ベナゼプリル、エナラプリル、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、ジルチアゼム、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベラパミル、アムロジピン、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスモロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、PLAVIX(登録商標)(クロピドグレル重硫酸塩)、PLETAL(登録商標)(シロスタゾール)、アスピリン、ZETIA(登録商標)(エゼチミブ)及びKT6-971、スタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン又はシムバスタチン；デキサメタゾン、クラドリピン、ラパマイシン、ピンクリスチン、タキソール、アリスキレン、C-243、ABN-912、SSR-150106、MLN-1202及びベタフェロン。

【0134】

特に下記の組合せが考えられる：

- アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、アトルバスタチンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、免疫抑制薬、好ましくはラパマイシンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、免疫抑制薬、好ましくはパクリタキセルの組合せ
- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、AChE阻害剤、好ましくはドネベジルの組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、インターフェロン、好ましくはアロネックス(Aronex)の組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、インターフェロン、好ましくはベタフェロンの組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、インターフェロン、好ましくはレビフの組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、コバクソンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ
- アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ
- 関節リウマチの予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(I)のQC阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ

- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される

- アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される

- 関節リウマチの予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される

- 軽度認知障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、アミロイド- 抗体の組合せ、ここでアミロイド- 抗体はAcI-24である

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、アミロイド- 抗体の組合せ、ここでアミロイド- 抗体はAcI-24である

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、アミロイド- 抗体の組合せ、ここでアミロイド- 抗体はAcI-24である

- 軽度認知障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- 軽度認知障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、特に式(1)のQC阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される。

【0135】

このような併用療法は、特にAD、FAD、FDD及びダウン症候群の神経変性、更にはアテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、再狭窄及び肺炎に対して有用である。

【0136】

そのような併用療法は、いずれかの薬剤単独で生じるものよりも、より良い治療作用(より少ない増殖、更にはより少ない炎症、増殖の刺激)を生じる。

QC阻害剤及び更なる化合物の特定の組合せに関して、特にWO 2004/098625を参照し、この特許は引用により本明細書中に組み込まれている。

【0137】

(医薬組成物)

本発明の医薬組成物を調製するために、式(1)の化合物の少なくとも1種を、他の前述の薬剤の少なくとも1種と任意に組合せて、活性成分(類)として使用することができる。この活性成分(類)は、通常の医薬配合技術に従い、医薬担体と密に混合され、この担体は、例えば経口投与又は筋肉内などの非経口投与に望ましい調製物の形に応じ多種多様な形を

10

20

30

40

50

とることができる。経口剤形での組成物の調製において、通常の医薬媒体のいずれかを使用してよい。従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、好適な担体及び添加剤は、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固形経口調製物に関しては、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。錠剤及びカプセル剤が、それらの投与の容易さのために、最も有利な経口単位剤形であり、この場合固形医薬担体が明らかに使用される。望ましいならば、錠剤は、標準の技術により、糖衣されるか、又は腸溶性にコーティングされてよい。非経口に関して、担体は通常、滅菌水を含むが、例えば溶解を補助するか又は保存のためなどの他の成分を含んでよい。

10

【0138】

注射用懸濁剤も調製されてよく、この場合、適当な液体担体、懸濁化剤などが使用されてよい。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ量などの単位用量あたり、先に説明したような有効量を送達するために必要な活性成分(類)の量を含むであろう。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤、茶さじ量などの単位用量あたり、約0.03mg~100mg/kg(好ましくは0.1~30mg/kg)を含むし、かつ各活性成分又はそれらの組合せが約0.1~300mg/kg/日(好ましくは1~50mg/kg/日)の用量で与えられてよい。しかしこれらの用量は、患者の必要要件、治療される状態の重症度及び使用される化合物に応じて変動してよい。毎日の投与又は定期的(post-periodic)投薬のいずれかの使用を、利用することができる。

20

【0139】

好ましくはこれらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下若しくは直腸投与に関して、又は吸入若しくは吸引による投与に関して：錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、無菌の非経口液剤又は懸濁剤、計量式エアロゾル又は液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動噴霧装置又は坐剤などの、単位剤形である。或いは、本組成物は、毎週1回又は毎月1回の投与に適した形で提供されてよく；例えば、デカン酸塩などの活性化化合物の不溶性塩は、筋肉内注射のためのデポ剤を提供するために適合している。錠剤などの固形組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬担体、例えば通常の打錠成分、例えばトウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム又はガム類など、並びに他の医薬希釈剤、例えば水と混合され、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩の均質な混合物を含む、固形の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物に関して均質であるという場合、これは、活性成分が、組成物全体に均等に分散され、その結果組成物は、同等の有効な剤形、例えば錠剤、丸剤及びカプセル剤などに、容易に分割することができることを意味する。この固形予備製剤組成物は次に、本発明の各活性成分又はそれらの組合せを0.1~約500mg含有する、先に説明された種類の単位剤形に再分割される。

30

【0140】

本発明の組成物の錠剤又は丸剤は、延長された作用の利点をもたらす剤形を提供するように、コーティングされるか、又はそうでなければ配合され得る。例えばこの錠剤又は丸剤は、内側用量構成要素及び外側用量構成要素を含むことができ、外側用量構成要素は、内側用量構成要素の周りを包む形である。これら2つの構成要素は、胃内での崩壊に抵抗し、かつ内側構成要素が無傷のまま十二指腸へ通過することを可能にし、放出を遅延するような、腸溶性の層により分離することができる。そのような腸溶性の層又はコーティングのために、様々な材料を使用することができ、そのような材料は、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなど多くのポリマー酸を含む。

40

【0141】

本発明の組成物が経口投与又は注射のために混合されているこの液体剤形は、水性溶液、好適には香味シロップ剤、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油若しくはピーナツ油などの食用油による香味乳剤、更にはエリキシル剤及び同様の医薬溶媒を含む。水性懸濁剤のための好適な分散剤又は懸濁化剤は、合成及び天然のゴム、例えば

50

トラガカントゴム、アカシアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンを含む。

【0142】

本医薬組成物は、各化合物を約0.01mg～100mg、好ましくは約5～50mg含有してよく、かつ選択された投与様式に適した任意の剤形に構成されてよい。担体は、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香味料、甘味料、保存剤、色素、及びコーティングを含むが、これらに限定されるものではない、必要かつ不活性の医薬賦形剤を含む。経口投与に適した組成物は、丸剤、錠剤、カプレット、カプセル剤(各々、即時放出製剤、間欠放出製剤及び持続放出製剤を含む)、顆粒剤、及び散剤などの固形剤形、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤などの液体剤形を含む。非経口的投与に有用な剤形は、無菌の液剤、乳剤及び懸濁剤を含む。

10

【0143】

有利なことに、本発明の化合物は、1日1回投与量で投与することができるか、又は総1日量を、1日2、3又は4回の分割量にわけて投与することができる。更に本発明の化合物は、好適な鼻腔内溶媒の局所的使用による鼻腔内剤形か、又は当業者に周知の経皮的皮膚貼付剤により、投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与されるためには、この用量投与は当然、その投薬計画を通じて間欠的であるよりもむしろ連続的であろう。

【0144】

例えば錠剤又はカプセル剤の剤形での経口投与に関して、活性薬物構成要素は、経口用の無毒の医薬として許容し得る不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと組合せることができる。更に望ましいか若しくは必要な場合は、好適な結合剤；滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も、この混合物へ混合することができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、又は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、塩化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0145】

好適な香味懸濁剤又は分散剤の液体剤形は、例えばトラガカントゴム、アカシアゴムのような天然及び合成のゴム、メチル-セルロースなどを含む。非経口的投与に関して、無菌の懸濁剤及び液剤が望ましい。静脈内投与が望ましい場合は、一般に好適な保存剤を含有する等張調製物が利用される。

30

【0146】

本発明の化合物又は組み合わせは同じく、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、及び多層ベシクルなどの、リポソーム送達システムの剤形においても投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン又はホスファチジルコリンなどの、様々なリン脂質から形成することができる。

【0147】

本発明の化合物又は組み合わせは、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達されてもよい。本発明の化合物は、ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと組合せられてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に本発明の化合物は、薬物の制御放出の実行に有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸(polylactic acid)、ポリε-プロピオンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組合せることができる。

40

【0148】

50

本発明の化合物又は組合せは、前述の組成物のいずれかにおいて、及び対処される障害の治療に必要な限りは、当該技術分野において確立された投薬計画に従い、投与することができる。

【0149】

本製品の1日量は、哺乳動物1匹あたり1日に0.01～1.000mgの広範な範囲にわたり変動してよい。経口投与に関して、本組成物は好ましくは、治療される患者への症状による用量調節のために、各活性成分又はそれらの組合せを0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250及び500mgを含有する錠剤の剤形で提供される。この薬物の有効量は、約0.1mg/kg～約300mg/kg体重/日の用量レベルで通常供給される。好ましくは、この範囲は、約1～約50mg/kg体重/日である。本化合物又は組み合わせは、1日1～4回の投薬計画で投与されてよい。

10

【0150】

投与されるべき適量は、当業者により容易に決定され、かつ使用される特定の化合物、その投与様式、調製物の強度、その投与様式、及び病態の進行度により変動するであろう。加えて、患者の年齢、体重、食事及び投与回数を含む治療される特定の患者に関連した要因は、用量調節を必要とするであろう。

【0151】

更なる態様において、本発明は、式(I)の化合物の少なくとも1種を、少なくとも1種のその他の前述の作用物質及び医薬として許容し得る担体と任意に組合せて含有する医薬組成物の調製プロセスも提供する。

20

本組成物は好ましくは、関連する1日用量に適した量の単位剤形である。

【0152】

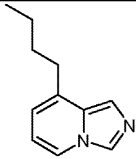
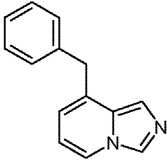
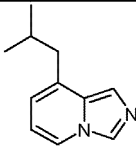
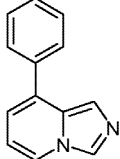
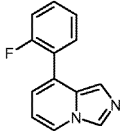
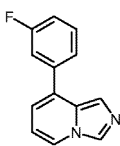
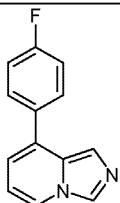
特に単位用量を含む、本発明の化合物の、好適な用量は、「英国及び米国薬局方(British and US Pharmacopoeias)」、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(Mack Publishing社)、「マルチンダーレ薬局方(Martindale The Extra Pharmacopoeia)」(ロンドン、The Pharmaceutical Press社)(例えば、第31版の341頁及びそこに引用された頁を参照されたい)又は前述の刊行物などの参考文献に説明又は言及されたこれらの化合物に関する単位用量を含む、既知の用量を含む。

【実施例】

【0153】

30

【表 2】

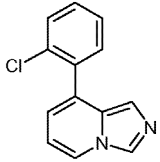
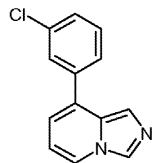
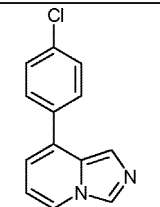
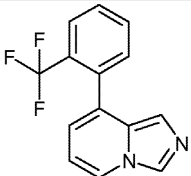
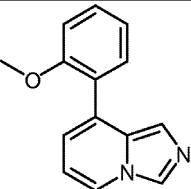
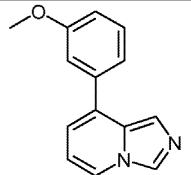
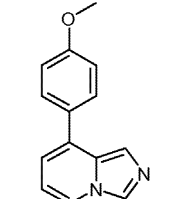
実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i	IC ₅₀
1	8-ブチル-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		174.24226	175.1	3.7	13.2
2	8-ベンジル-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		208.25848	209.1	5.5	18.9
3	8-イソブチル-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		174.24226	175.1	3.7	20
4	8-フェニル-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		194.23	195.1	1.3	8.22
5	8-(2-フルオロ フェニル)-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		212.22236	213.2	3.14	20.6
6	8-(3-フルオロ フェニル)-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		212.22236	213.2	2.02	9.71
7	8-(3-フルオロ フェニル)-H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		212.22236	213.2	1.87	10.6

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i	IC ₅₀
8	8-(2-クロロ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		228.67696	229.4; 231.3 (同位体)	15.2	47.7
9	8-(3-クロロ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		228.67696	229.4; 231.4 (同位体)	2.25	17.2
10	8-(4-クロロ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		228.67696	229.4; 231.4 (同位体)	1.11	5.51
11	8-(2-(トリフルオロ メチル)フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		262.22986	263.2		
12	8-(2-メトキシ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		224.25788	225.3	3.98	13.6
13	8-(3-メトキシ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		224.25788	225.3	1.1	6.19
14	8-(4-メトキシ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		224.25788	225.3	0.83	4.1

10

20

30

40

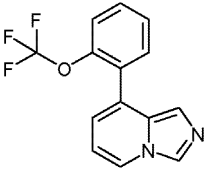
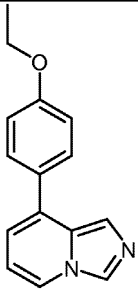
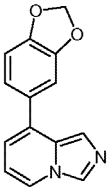
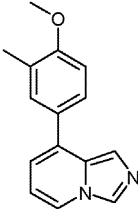
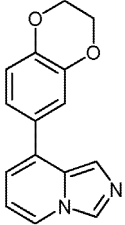
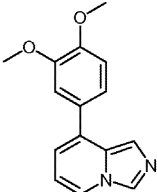
実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i	IC ₅₀
15	8-(2-(ベンジル オキシ)フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		300.35384	301.5; 210.3 [M- C ₇ H ₇]	5.38	23.6
16	8-(3-(ベンジル オキシ)フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		300.35384	301.5	1.48	7.81
17	8-(4-(ベンジル オキシ)フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		300.35384	301.5	0.75	4.36
18	8-(ビフェン- 2-イル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		270.32786	271.6	11	36.5
19	8-(ビフェン- 3-イル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		270.32786	271.6	2.51	10.9
20	8-(ビフェン- 4-イル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		270.32786	271.6	2.13	20.6

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i	IC ₅₀
21	8-(2-(トリフルオロ メトキシ) フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		278.22926	279.4	14.5	36.5
22	8-(4-エトキシ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		238.28446	239.2	1.89	14.3
23	8-(ベンゾ[d][1,3] ジオキサール- 6-イル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		238.2414	239.2	3.46	29.2
24	8-(4-メトキシ-3- メチルフェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		238.28446	239.2	2.66	26.37
25	8-(2,3-ジヒドロ ベンゾ[b][1,4] ジオキシン-7- イル)H-イミダゾ [1,5-a]ピリジン		252.26798	253.3	1.19	9.17
26	8-(3,4-ジメトキシ フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		254.28386	255.4	9.38	15.4

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i	IC ₅₀
27	8-(4-メトキシ- 3,5-ジメチル フェニル)H- イミダゾ[1,5-a] ピリジン		252.31104	253.3	4.92	27.4

10

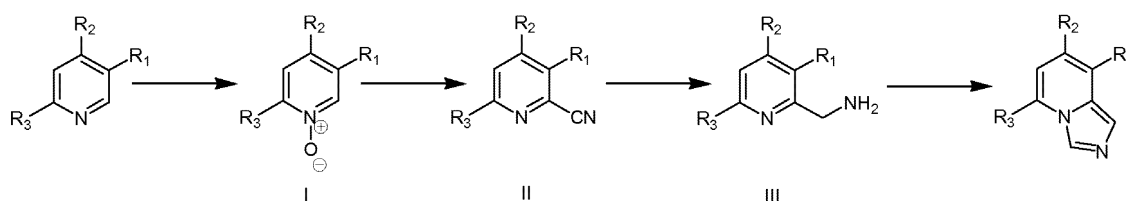
K_i 及び IC₅₀ 値は、μMで示す。

【0154】

(合成実施例)

【化15】

実施例1-4の合成



20

(ピリジン-N-オキシド(I))

対応するピリジン誘導体の1等量(すなわち80mmol)を、氷酢酸100mLに溶解し、かつH₂O₂(水中30%、9.2mL、80mmol、1eq)を添加した。この混合液を、一晚、還流下で加熱維持した。その後、溶媒を除去した。残留する油状物を、CH₂Cl₂ 80mLに溶解し、Na₂SO₄により乾燥した。この生成物は、更に精製することなく使用した。

【0155】

(2-シアノピリジン(II))

トリメチルシリルシアニド(10g、0.1モル、1.25eq)を、CH₂Cl₂ 80mL中のI(80 mmol, 1eq)溶液に添加した。その後、無水CH₂Cl₂ 20mL中に溶解されたジメチルカルバモイルクロリド(10.8g、0.1mol、1.25eq)の溶液を、攪拌溶液に滴下した。この混合液を、室温で一晩攪拌した。K₂CO₃水溶液(80mL、10%)を添加し、この混合液を更に10分間攪拌した。有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂ 30mLにより2回再抽出した。有機相を一緒にし、Na₂SO₄により乾燥した。この生成物は、更に精製することなく使用した。

【0156】

(2-アミノメチルピリジン(III))

方法A:

II(2mmol)を、MeOH 40mLに溶解し、濃HCl 1mLを添加した。パラジウム触媒(catalysator)(チャコール上に担持された10%Pd(Pd/C))の添加後、この混合物を、オートクレーブに適用し、水素圧4barで6時間水素添加した。得られた混合物を、セライトパッチを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた生成物は、更に精製することなく使用した。

【0157】

方法B:

3-プロモ-ピリジン-2-ニトリル(50mmol)を、無水THF 100mLに溶解した。攪拌しながら、BH₃-THF錯体(1M)の溶液250mLを滴下した。次にこの混合物を一晩攪拌し、2M HCl 250mLを添加し、この溶液を更に30分間還流した。その後、2M NaOH水溶液(pH値=8.0)を添加した。この混合液を、NaClの添加により飽和した。有機層を分離し、その水溶液をTHF 100mLによって3回再抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄上で乾燥した。その後溶媒を除去し、残存する油状物は更に精製することなく使用した。

50

【0158】

(イミダゾ[1.5-a]ピリジン1-4)

III (5mmol, 1eq) をギ酸4mLに溶解し、還流下で3時間加熱した。ギ酸を除去し、残留物を、飽和NaHCO₃溶液100mLに溶解した。その後この溶液を、CHCl₃ 10mLにより3回抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を除去した後、残留物を、トルエン20mL及びPOCl₃ (10mmol, 2eq)に溶解した。この混合物を還流下で4時間維持し、その後溶媒を除去し、残留物を水20mLに溶解した。この溶液のpH値を1N NaOHの添加により10とした後、水相をCHCl₃ 30mLによって3回抽出した。有機層を乾燥した後、溶媒を蒸発させ、残存する油状物を、CHCl₃/MeOH勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0159】

(8-プロモH-イミダゾ[1.5-a]ピリジンの合成)

(3-プロモ-ピリジン-N-オキシド)

3-プロモピリジン (12.6g, 80.0mmol) を、氷酢酸100mLに溶解し、H₂O₂ (水中30%、9.2mL、80mmol, 1eq) を添加した。この混合物を、一晚還流下で加熱維持した。その後溶媒を除去した。残存する油状物を、CH₂Cl₂ 80mLに溶解し、Na₂SO₄により乾燥した。この生成物は、更に精製することなく使用した。

【0160】

(3-プロモ-ピリジン-2-ニトリル)

トリメチルシリルシアニド (10g, 0.1mol, 1.25eq) をCH₂Cl₂ 80mL中の3-プロモ-ピリジン-N-オキシド (80mmol, 1eq) の溶液へ添加した。その後、無水CH₂Cl₂ 20mL中に溶解されたジメチルカルバモイルクロリド (10.8g, 0.1mol, 1.25eq) の溶液を、攪拌溶液に滴下した。この混合液を、室温で一晩攪拌した。K₂CO₃水溶液 (80mL, 10%) を添加し、混合液を更に10分間攪拌した。有機層を分離し、水性層をCH₂Cl₂ 30mLにより2回再抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄により乾燥した。この生成物は、更に精製することなく使用した。

【0161】

(2-アミノメチル-3-プロモピリジン)

3-プロモ-ピリジン-2-ニトリル (14.3g, 78.0 mmol) を、無水THF 200mLに溶解した。この溶液を攪拌しながら、BH₃-THF錯体 (1M) (5eq) 100mLを滴下した。次にこの混合物を一晚攪拌し、4N HCl 250mLを添加し、この溶液を更に30分間還流した。その後、2M NaOH水溶液 (pH値 = 8.0) を添加した。この混合液を、NaClの添加により飽和した。有機層を分離し、その水溶液をTHF 100mLによって3回再抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄上で乾燥した。その後溶媒を除去し、残存する油状物は更に精製することなく使用した。

【0162】

(8-プロモH-イミダゾ[1.5-a]ピリジン)

2-アミノメチル-3-プロモピリジン (14.6g, 78.0mmol, 1eq) を、ギ酸20mLに溶解し、3時間還流下で加熱した。ギ酸を除去し、残留物を、飽和NaHCO₃溶液100mLに溶解した。その後この溶液を、CHCl₃ 30mLにより3回抽出した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を除去した後、残留物を、トルエン40mL及びPOCl₃ (12g, 10mmol, 1eq)に溶解した。この混合物を還流下で4時間維持し、その後溶媒を除去し、残留物を水30mLに溶解した。この溶液のpH値を1N NaOHの添加により10とした後、水相をCHCl₃ 30mLによって3回抽出した。有機層を乾燥した後、溶媒を蒸発させ、残存する油状物を、CHCl₃/MeOH勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0163】

全行程の収量：2.0g (13.3%)、MS：m/z 196.2[M+H]⁺, 198.2[M+H、同位元素]⁺；HPLC：方法[A]、(214nm)、rt：7.99分 (80.8%)。

【0164】

10

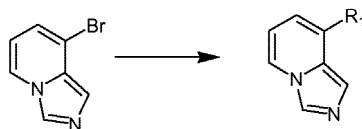
20

30

40

【化 1 6】

実施例5-27の合成



(イミダゾ[1.5-a]ピリジン5-27)

8-ブromo-H-イミダゾ[1.5-a]ピリジン(0.5mmol、1eq)をDME 10mLに溶解し、アルゴン雰囲気下に維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol、0.05eq)、対応するボロン酸(0.75mmol、1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M、5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。CHCl₃/MeOHにより溶出する、中性アルミナ上のカラムクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0 1 6 5】

(半分取的HPLC法)

本システムは、SP250/21 Luna(登録商標) 100-7 C18半分取的カラム(Phenomenex.長さ: 250mm、直径: 21mm)を装着した、メルク-日立装置(モデルLaChrom)から構成された。これらの化合物は、流速6mL/分で、勾配を用いて精製し; これにより、溶出液(A)はアセトニトリルであり、溶出液(B)は水であり、両方とも0.1%(v/v)トリフルオロ酢酸を含有し、以下の勾配を適用した: 0分-40分40-95%の(A)。

【0 1 6 6】

(本発明の実施例)

(詳細な合成の説明)

(実施例1: 8-ブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

本化合物は、3-ブチル-ピリジン(0.675g、5mmol)から出発し、前述のように、合成した。

【化 1 7】

全行程の収量: 15.0 mg (2.0%), ¹H-NMR, 400 MHz, CDCl₃: δ=0.92-0.96 (m, 3H); 1.35-1.44 (m, 2H); 1.67-1.74 (m, 2H); 2.72-2.76 (m, 2H); 6.47-6.48 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.77-7.79 (m, 1H); 8.07 (s, 1H), MS: m/z 175.1 [M+H]⁺; HPLC: 方法 [A], (214 nm). rt: 22.45 分 (100%)

【0 1 6 7】

(実施例2: 8-ベンジルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

本化合物は、3-ベンジル-ピリジン(0.846g、5mmol)から出発し、前述のように、合成した。

【化 1 8】

全行程の収量: 29.0 mg (3.0%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 4.08 (s, 2H); 6.55 (d, 1H); 6.64 (t, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H); 7.41 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.72 (s, 1H), MS: m/z 209.1 [M+H]⁺; HPLC: 方法 [A], (214 nm), rt: 22.25 分 (100%)

【0 1 6 8】

(実施例3: 8-イソブチルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

本化合物は、3-イソブチル-ピリジン(0.675g、5mmol)から出発し、前述のように、合成した。

【化 1 9】

全行程の収量: 130.0 mg (15.0%), $^1\text{H-NMR}$, 400MHz, CDCl_3 : δ 0.94 (d, 6H); 2.03-2.15 (m, 1H); 2.59 (d, 2H); 6.43-6.50 (m, 2H); 7.38 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.07 (1H)
MS: m/z 175.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 3.89 分(89.9%)

【 0 1 6 9】

(実施例4: 8-フェニルH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

本化合物は、3-フェニル-ピリジン(0.775g、5mmol)から出発し、前述のように、合成した。

10

【化 2 0】

全行程の収量: 0.023 g (2.4%), $^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, CDCl_3 : δ 6.64 (t, 1H, $J=7.06$); 6.72-6.74 (m, 1H); 7.42-7.53 (m 4H); 7.66-7.68 (m, 2H); 7.90-7.91 (m, 1H); 8.17 (s, 1H), MS: m/z 196.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 22.16 分(80.8%).

【 0 1 7 0】

(実施例5: 8-(2-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5 mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、2-フルオロフェニルボロン酸(0.105g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

20

【 0 1 7 1】

【化 2 1】

収量: 0.031 g (30%), $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3 : δ 6.95-6.97 (m, 1H); 7.01-7.02 (m, 1H); 7.18-7.26 (m, 2H); 7.41-7.47 (m, 2H); 7.508-7.511 (m, 1H); 8.12-8.14 (m, 1H); 0.01 (s, 1H)
MS: m/z 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 4.21 分(94.3%)

30

【 0 1 7 2】

(実施例6: 8-(3-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、3-フルオロフェニルボロン酸(0.105g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【 0 1 7 3】

【化 2 2】

収量: 0.026 g (24%), $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3 : δ 6.98-7.04 (m, 2H); 7.18-7.22 (m, 1H); 7.29-7.32 (m, 1H); 7.40-7.42 (m, 1H); 7.48-7.52 (m, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.16 (d, 1H); 9.05 (s, 1H), MS: m/z 213.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 4.54 分(94.5%)

【 0 1 7 4】

(実施例7: 8-(4-フルオロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、4-フル

50

オロフェニルボロン酸(0.105g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取のHPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0175】

【化23】

収量: 0.023 g (22%), ¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃: δ 6.97-6.98 (m, 2H); 7.20-7.24 (m, 2H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.70 (s, 1H); 8.11-8.14 (m, 1H); 9.0 (s, 1H), MS: m/z 213.2 [M+H]⁺; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 4.53 分 (93.4%)

10

【0176】

(実施例8: 8-(2-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、2-クロロフェニルボロン酸(0.117g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取のHPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0177】

【化24】

収量: 0.034 g (30%), ¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃: δ 6.93-6.98 (m, 2H); 7.33-7.39 (m, 4H); 7.49-7.51 (m, 1H); 8.14-8.16 (m, 1H); 9.04 (s, 1H), MS: m/z 229.4 [M+H]⁺ 231.3 [M+H]⁺(同位体), HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 5.49 分 (93.6%)

20

【0178】

(実施例9: 8-(3-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、3-クロロフェニルボロン酸(0.117g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取のHPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0179】

【化25】

収量: 0.026 g (24%), ¹H-NMR, 500 MHz, CDCl₃: δ 6.92-6.97 (m, 2H); 7.39-7.47 (m, 3H); 7.53-7.54 (m, 1H); 7.663 (s, 1H); 8.10-8.12 (m, 1H); 8.99 (s, 1H), MS: m/z 229.4 [M+H]⁺ 231.3 [M+H]⁺(同位体); HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 6.36 分 (93.5%)

30

40

【0180】

(実施例10: 8-(4-クロロフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、4-クロロフェニルボロン酸(0.117g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取のHPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0181】

50

【化 2 6】

収量: 0.008 g (7%), $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3 : δ 6.93-6.95 (m, 2H); 7.44-7.46 (m, 2H); 7.49-7.51 (m, 2H); 7.66 (s, 1H); 8.09-8.10 (m, 1H); 9.00 (s, 1H), MS: m/z 229.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (同位体); HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 6.61分 (94.6%)

【0 1 8 2】

(実施例11: 8-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(実施例12)(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.142g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

10

【0 1 8 3】

【化 2 7】

収量: 0.009 g (7%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 6.97-6.98 (m, 1H); 7.05 (bs, 1H); 7.27 (bs, 1H); 7.41-7.42 (m, 1H); 7.61-7.67 (2H); 7.84-7.85 (m, 1H) 8.41 (bs, 1H); 9.55 (bs, 1H)
MS: m/z 263.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 6.80 分 (86.6%)

20

【0 1 8 4】

(実施例12: 8-(2-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、2-メトキシフェニルボロン酸(0.114g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

30

【0 1 8 5】

【化 2 8】

収量: 0.061 g (55%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 3.73 (s, 3H); 6.95-7.04 (m, 4H); 7.28-7.30 (m, 1H); 7.38-7.43 (m, 2H); 8.10-8.12 (m, 1H); 9.07 (s, 1H), MS: m/z 225.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 4.24分 (97%)

【0 1 8 6】

(実施例13: 8-(3-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、3-メトキシフェニルボロン酸(0.114g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【0 1 8 7】

【化 2 9】

収量: 0.011 g (11%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 3.86 (s, 3H); 6.99-7.05 (m, 3H); 7.11-7.12 (m, 1H); 7.17-7.19 (m, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.76 (s, 1H), 8.15 (d, 1H); 9.10 (s, 1H), MS: m/z 225.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 4.77 分(97.7%)

【0 1 8 8】

(実施例14: 8-(4-メトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、4-メトキシフェニルボロン酸(0.114g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

10

【0 1 8 9】

【化 3 0】

収量: 0.026 g (24%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 3.88 (s, 3H), 6.99-7.00 (m, 2H); 7.03-7.05 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.11-8.13 (m, 1H); 9.10 (s, 1H), MS: m/z 225.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 4.63 分(91.6%)

20

【0 1 9 0】

(実施例15: 8-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、2-(ベンジルオキシ)フェニルボロン酸(0.171g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0 1 9 1】

30

【化 3 1】

収量: 0.054 g (37%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 5.07 (s, 2H); 7.02-7.17 (m, 7H); 7.23-7.26 (m, 2H); 7.35-7.37 (m, 1H); 7.42-7.46 (m, 1H); 7.51 (s, 1H); 8.12-8.13 (m, 1H); 9.16 (s, 1H), MS: m/z 301.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 9.73 分(94.9%)

【0 1 9 2】

(実施例16: 8-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、3-(ベンジルオキシ)フェニルボロン酸(0.171g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【0 1 9 3】

【化 3 2】

収量: 0.021 g (14%). $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 5.09 (s, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H); 7.06-7.12 (m, 3H); 7.31-7.40 (6H); 7.49 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 9.19 (s, 1H), MS: m/z 301.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 10.19 分(92.9%)

【 0 1 9 4 】

(実施例17: 8-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(実施例12)(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、4-(ベンジルオキシ)フェニルボロン酸(0.171g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

10

【 0 1 9 5 】

【化 3 3】

収量: 0.044 g (30%), $^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3 : δ 5.09 (2H); 6.93-6.95 (m, 2H); 7.01-7.07 (m, 2H); 7.28-7.41 (m, 5H); 7.48-7.50 (m, 2H); 7.71 (s, 1H); 8.01-8.03 (m, 1H); 8.96 (s, 1H) MS: m/z 301.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 10.65 分(100%)

20

【 0 1 9 6 】

(実施例18: 8-(ピフェン-2-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、ピフェン-2-イルボロン酸(0.149g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

30

【 0 1 9 7 】

【化 3 4】

収量: 0.018 g (13%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 6.76 (dd, 1H); 6.85 (t, 1H); 7.06-7.13 (m, 5H); 7.24-7.25 (m, 1H), 7.39-7.53 (m, 4H); 8.02 (td, 1H); 9.13 (d, 1H), MS: m/z 271.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B]. (214 nm), rt: 8.99 分(99.7%)

【 0 1 9 8 】

(実施例19: 8-(ピフェン-3-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、ピフェン-3-イルボロン酸(0.149g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【 0 1 9 9 】

【化 3 5】

収量: 0.015 g (12%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 7.11 (t, 1H); 7.16 (dd, 1H); 7.38-7.41 (m, 1H); 7.46-7.49 (m, 2H); 7.56-7.63 (m, 4H); 7.73 (td, 1H) 7.78-7.79 (m, 1H); 7.84-7.85 (m, 1H); 8.17-8.18 (m, 1H); 9.29 (d, 1H), MS: m/z 271.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 9.97 分 (86.4%)

【 0 2 0 0】

(実施例20: 8-(ピフェン-4-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモH-イミダゾ[1,5-a]ピリジン (0.1g, 0.5mmol, 1eq) を、DME 10mL に溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、ピフェン-4-イルボロン酸 (0.149g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液 (0.2M, 5mL) を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

10

【 0 2 0 1】

【化 3 6】

収量: 0.029 g (22%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 7.01 (t, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H); 7.41-7.45 (m, 2H); 7.58-7.64 (m, 5H); 7.69-7.71 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.09-8.10 (m, 1H); 9.10 (d, 1H) MS: m/z 271.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 10.21分 (96.5%)

20

【 0 2 0 2】

(実施例21: 8-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン (0.1g, 0.5mmol, 1eq) を、DME 10mL に溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (0.154g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液 (0.2 M, 5mL) を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

30

【 0 2 0 3】

【化 3 7】

収量: 0.022 g (16%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 6.99-7.00 (m, 2H); 7.38-7.52 (m, 5H), 8.13-8.15 (m, 1H); 9.09 (s, 1H), MS: m/z 279.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 7.24 分 (93.5%)

【 0 2 0 4】

(実施例22: 8-(4-エトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン (0.1g, 0.5mmol, 1eq) を、DME 10mL に溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.025mmol, 0.05eq)、4-エトキシフェニルフェニルボロン酸 (0.124g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液 (0.2M, 5mL) を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層を CHCl_3 により抽出した。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【 0 2 0 5】

【化 3 8】

収量: 0.017 g (14%), $^1\text{H-NMR}$, 500MHz, CDCl_3 : δ 1.46 (t, 3H); 4.11 (q, 2H); 7.02-7.04 (m, 2H); 7.09-7.11 (m, 2H); 7.50-7.52 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 9.51 (s, 1H), MS: m/z 239.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 6.29 分 (75.1%)

50

【 0 2 0 6 】

(実施例23：8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イルボロン酸(0.124g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【 0 2 0 7 】

【化 3 9】

10

収量：0.013 g (11%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 6.07 (s, 2H); 6.95-6.96 (m, 1H); 7.02-7.03 (m, 1H); 7.07-7.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H); 8.24 (bs, 1H); 9.41 (bs, 1H), MS: m/z 239.2 [M+H]⁺; HPLC:方法[B], (214 nm), rt: 3.66分(86.6%)

【 0 2 0 8 】

(実施例24：8-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、4-メトキシ-3-メチルフェニルボロン酸(0.124g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

20

【 0 2 0 9 】

【化 4 0】

収量：0.020 g (17%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 2.29 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.94-6.96 (m, 1H); 7.08-7.10 (m, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.39-7.41 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.29 (bs, 1H); 9.52 (bs, 1H), MS: m/z 239.2 [M+H]⁺; HPLC:方法[B], (214 nm), rt: 6.68分(88.3%)

30

【 0 2 1 0 】

(実施例25：8-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-7-イルボロン酸(0.135g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

40

【 0 2 1 1 】

【化 4 1】

収量：0.017 g (14%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 4.26-4.32 (m, 4H); 6.93-6.97 (m, 1H); 7.02-7.03 (m, 1H); 7.07-7.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H); 8.24 (bs, 1H); 9.41 (bs, 1H), MS: m/z 253.3 [M+H]⁺; HPLC:方法[B], (214 nm), rt: 4.03分(87.6%)

【 0 2 1 2 】

(実施例26：8-(3,4-ジメトキシフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-プロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、3,4-ジ

50

メトキシフェニルボロン酸(0.136g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0213】

【化42】

収量: 0.022 g (18%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 3.76 (m, 6H); 6.93-6.97 (m, 1H); 7.02-7.03 (m, 1H); 7.07-7.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H); 8.24 (bs, 1H); 9.41 (bs, 1H), MS: m/z 255.4 [M+H]⁺; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 2.77分(91.5%)

10

【0214】

(実施例27: 8-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン)

8-ブロモ-H-イミダゾ[1,5-a]ピリジン(0.1g, 0.5mmol, 1eq)を、DME 10mLに溶解し、かつアルゴン雰囲気下で維持した。その溶液に、[Pd(PPh₃)₄](0.025mmol, 0.05eq)、4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニルボロン酸(0.135g, 0.75mmol, 1.5eq)、及びNaOH水溶液(0.2M, 5mL)を、攪拌しながら添加した。得られた混合物を、24時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、水性層をCHCl₃により抽出した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。半分取的HPLCクロマトグラフィーは、純粋な生成物を生じた。

【0215】

【化43】

収量: 0.015 g (12%), ¹H-NMR, 500MHz, CDCl₃: δ 2.36 (s, 6H); 3.79 (s, 3H); 7.08-7.10 (m, 2H); 7.25 (s, 2H); ; 7.88 (s, 1H); 8.29 (bs, 1H); 9.52 (bs, 1H), MS: m/z 253.3 [M+H]⁺; HPLC: 方法[B], (214 nm), rt: 2.77分(91.5%)

20

【0216】

(分析方法)

分析のHPLC-システムは、Li-Chrospher(登録商標)100 RP 18(5 μm)分析カラム(長さ: 125mm、直径: 4mm)、及び記録波長として = 214nmを有するダイオードアレー検出器(DAD)を利用する、メルク-日立装置(モデルLaChrom(登録商標))から構成された。これらの化合物は、流量1mL/分の勾配を用いて分析し;これにより、溶出液(A)はアセトニトリルであり、溶出液(B)は水であり、両方とも0.1%(v/v)トリフルオロ酢酸を含有し、以下の勾配を適用した: 方法[A]: 0分 - 5分、5%の(A); 5分 - 17分、5から15%の(A); 17分 - 29分、15から95%の(A); 29分 - 32分、95%の(A); 32分 - 33分、95から5%の(A); 33分 - 38分、5%の(A); 方法[B]: 0分 - 25分、20から80%の(A); 25分 - 30分、80から95%の(A); 30分 - 31分、95から20%の(A); 31分 - 40分、20%の(A)。すべての報告された化合物の純度は、214nmでのピーク面積のパーセンテージで決定した。ESI-質量スペクトルは、SCIEX API 365分光器(Perkin Elmer社)で、正のイオン化モードを利用して得た。

30

【0217】

(活性スクリーニング)

(蛍光アッセイ)

全ての測定は、マイクロプレート用BioAssay Reader HTS-7000Plus(Perkin Elmer社)により30で行った。QC活性は、H-Gln-NAを用い、蛍光測定により評価した。試料は、最終容積250 μl中における、20mM EDTAを含有する0.2Mトリス/HCl(pH8.0)中の、0.2mM蛍光発生基質、0.25Uピログルタミルアミノペプチダーゼ(Unizyme社、ホルショルム、デンマーク)及び適宜希釈したQCアリコートからなった。励起/発光波長は、320/410nmであった。このアッセイ反応は、グルタミニルシクラーゼの添加により開始した。QC活性は、アッセイ条件下での -ナフチルアミンの標準曲線から決定した。1単位は、説明された条件下で、1分間にH-Gln-NAから1 μmol pGlu-NAの形成を触媒するQC量と定義されている。

40

【0218】

50

第二の蛍光アッセイにおいて、QC活性は、H-Gln-AMCを基質として用いて決定した。この反応は、マイクロプレート用NOVOStarリーダー(BMG labtechnologies社)を用い、30で行った。これらの試料は、最終容積250 μ l中における、5mM EDTAを含有する0.05Mトリス/HCl(pH8.0)中の、変動濃度の蛍光発生基質、0.1Uピログルタミルアミノペプチダーゼ(Qiagen社)及び適宜希釈したQCアリコートで構成された。励起/発光波長は、380/460nmであった。このアッセイ反応は、グルタミニルシクラーゼの添加により開始した。QC活性は、アッセイ条件下での7-アミノ-4-メチルクマリンの標準曲線から決定した。この反応速度データは、GraFitソフトウェアを用いて評価した。

【0219】

(QCの分光光度アッセイ)

10

この新規アッセイは、ほとんどのQC基質の反応速度パラメーターを決定するために用いた。QC活性は、補助酵素としてグルタミン酸デヒドロゲナーゼを利用する、既存の不連続アッセイを適応させることにより導いた(Bateman, R. C. J.の論文、1989 J Neurosci Methods 30, 23-28)連続法を用い、分光光度的に分析した。試料は、最終容積250 μ l中における、各QC基質、0.3mM NADH、14mM α -ケトグルタル酸及び30U/mlグルタミン酸デヒドロゲナーゼからなった。反応は、QCの添加により開始し、340nmで8~15分間吸光度の減少をモニタリングすることにより、追跡した(persued)。

【0220】

最初のを速度を評価し、その酵素活性を、アッセイ条件下でのアンモニアの標準曲線から決定した。全ての試料は、マイクロプレート用SPECTRAFluor Plus又はSunrise(両方ともTECAN社)リーダーのいずれかを用い、30で測定した。反応速度データは、GraFitソフトウェアを用いて評価した。

20

【0221】

(阻害剤アッセイ)

阻害剤の試験に関して、試料組成物は、推定阻害化合物を添加したこと以外は、先に説明したものと同じであった。QC-阻害に関する迅速試験について、試料は、4mMの各阻害剤及び基質濃度を1K_Mで含有した。阻害の詳細な研究及びK_i-値の決定については、阻害剤の補助酵素に対する影響を最初に調べた。各場合において、検出されたいずれの酵素についても影響はなく、従ってQC阻害の信頼できる決定が可能であった。阻害定数は、GraFitソフトウェアを用い、プログレス曲線のセットを、競合阻害に関する一般式にあてはめることにより評価した。

30

【0222】

(MALDI-TOF質量分析)

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析を、線形時間の飛行解析装置を備えたHewlett-Packard社G2025 LD-TOFシステムを用いて行った。この装置は、337nm窒素レーザー、電位加速源(5kV)及び1.0m飛行管を装備していた。検出器の操作は、陽イオンモードであり、シグナルは、パーソナルコンピュータに接続されたLeCroy 9350Mデジタルストレージオシロスコープを用い、記録し、かつフィルタリングした。試料(5 μ l)は、等量のマトリックス溶液と混合した。マトリックス溶液に関して、水を溶媒とする1mlアセトニトリル/0.1%TFA(1/1, v/v)中に、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノン(Aldrich社)30mg及びクエン酸水素ジアンモニウム(Fluka社)44mgを溶解することにより調製した、DHAP/DAHCを使用した。少量(~1 μ l)のマトリックス被検体-混合物を、プローブチップに移し、直ちに真空チャンバー(Hewlett-Packard社G2024A試料調製アクセサリー)内で蒸発させ、迅速かつ均質な試料の結晶化を確実にした。Glu¹-環化の長時間試験に関して、A-由来のペプチドを、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.2)又は0.1Mピス-トリス緩衝液(pH6.5)の100 μ l中で30でインキュベーションした。ペプチドを、0.5mM [A (3-11)a]又は0.15mM [A (3-21)a]の濃度で適用し、0.2U QCを全部で24時間添加した。A (3-21)aの場合、このアッセイは、1%DMSOを含有した。異なる時点で、試料をアッセイチューブから採取し、ペプチドをZipTips(Millipore社)を製造業者の推奨に従い用いて抽出し、マトリックス溶液(1:1v/v)と混合し、引き続き質量スペクトルを記録した。陰性対照は、QCを含まないか

40

50

、又は熱で失活した酵素を含むかのいずれかであった。阻害剤試験に関して、試料組成物は、阻害化合物(5mM又は2mMの本発明の試験化合物)を添加したこと以外は、先に説明したものと同じであった。

【0223】

第一のQC阻害剤は、WO 2004/098591及びWO 2005/075436に開示されていた。当該技術分野において公知のその他の強力なQC阻害剤は、存在しない。QC阻害剤を含有する神経疾患の治療のための組合せ及び組成物に関しても、同じことが言える。本発明の化合物及び組合せは、それらが、先行技術の他の化合物よりも、例えば、より強力、より選択的である点、副作用がより少ない点、より良い製剤特性及び安定性を有する点、より良い薬物動態特性を有する点、より多くのバイオアベイラビリティである点、血液脳関門を通過することができかつ哺乳動物の脳でより有効である点、他の薬物との組合せにおいてより相溶性があるか若しくは有効である点、又はより容易に合成される点で有利である。

10

【0224】

本明細書及び以下の「特許請求の範囲」を通じて、文脈が別途要求しない限り、語句「らを含む」並びに「を含む」及び「含んでいる」のような変形体は、言及された整数、工程、整数群又は工程群を含むが、いずれか他の整数、工程、整数群又は工程群を除外するものではないことを暗示することは理解されるであろう。

【0225】

本発明の明細書を通じて言及された全ての特許及び特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

本発明は、前に列挙された群の好ましい及びより好ましい群及び実施態様の全ての組合せを包含する。

【配列表】

0005612860000001.app

0005612860000002.xml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 1/04	
		A 6 1 P 3/04	

(72)発明者 アンドレ ジェイ . ニエストロジェ

ドイツ連邦共和国 0 6 1 9 3 センネウイトズ トハエルマンンプラトズ 1

(72)発明者 ダニエル ラムスベク

ドイツ連邦共和国 0 6 1 0 8 ハルレ/サアレ ラウレントイウスストラッセ 1 7

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 米国特許第0 5 0 2 6 7 1 2 (U S , A)

特表2 0 0 6 - 5 0 8 9 7 0 (J P , A)

国際公開第2 0 0 4 / 0 9 8 5 9 1 (W O , A 2)

国際公開第2 0 0 5 / 0 3 9 5 4 8 (W O , A 2)

FOS,E. et al , Synthesis of a new 1,4-dihydropyridine containing the imidazo[1,5-a]pyridine nucleus , Journal of Heterocyclic Chemistry , 1 9 9 3 年 , Vol.30, No.2 , p.473-6

FORD,N.F. et al , Imidazo[1,5-a]pyridines: a new class of thromboxane A2 synthetase inhibitors , Journal of Medicinal Chemistry , 1 9 8 5 年 , Vol.28, No.2 , p.164-70

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

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