(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5337375号
(P5337375)

(45)発行日　平成25年11月6日(2013.11.6)　(24)登録日　平成25年8月9日(2013.8.9)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	CSP
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
A61K 31/501	(2006.01)	A61K 31/501	

請求項の数 15　(全 179 頁)　最終頁に続く

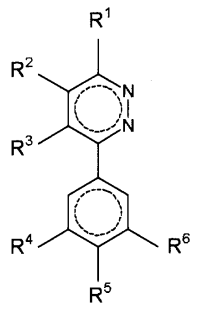
(21)出願番号　特願2007-539305 (P2007-539305)
(86)(22)出願日　平成17年11月2日 (2005.11.2)
(65)公表番号　特表2008-518958 (P2008-518958A)
(43)公表日　平成20年6月5日 (2008.6.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/039541
(87)国際公開番号　WO2006/050389
(87)国際公開日　平成18年5月11日 (2006.5.11)
審査請求日　平成20年11月4日 (2008.11.4)
(31)優先権主張番号　60/624,346
(32)優先日　平成16年11月2日 (2004.11.2)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/723,090
(32)優先日　平成17年10月3日 (2005.10.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　500041019
ノースウェスタン　ユニバーシティ
アメリカ合衆国　イリノイ　６０２０８，エヴァンストン，　クラーク　ストリート　６３３
(73)特許権者　509228260
ユニヴェルシテ・ドゥ・ストラスブール
フランス６７０８１ストラスブール・セデックス、セエス９００３２、リュ・ブレーズ－パスカル４番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピリダジン化合物、組成物および方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉｂの化合物、またはこれらの異性体もしくは薬剤として許容されるこれらの塩
【化１】



Ib

（式中、
Ｒ[1]がピペラジニル、置換ピペラジニル、アミノまたは置換アミノであり、
Ｒ[2]が１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロ単環基であり、
Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]およびＲ[6]が水素である）。
【請求項２】

R^1がピリミジニルまたはピリジニルで置換されたピペラジニルである、請求項１に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項３】

R^1がC_1～C_6低級アルキルで置換されたピペラジニルである、請求項１に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項４】

R^1が－$NR^{21}R^{22}$であり、R^{21}またはR^{22}が、水素、ヒドロキシル、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアリール、置換されているカルボニル、カルボキシル、置換されてもよいアミノ、置換されているシリル、置換されてもよいヘテロアリール、または置換されてもよいヘテロ環基の任意の組み合わせである、請求項１に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項５】

R^{21}が水素であり、R^{22}がシクロアルキルまたは置換シクロアルキルで置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項４に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項６】

R^{22}が置換または非置換のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルで置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項５に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項７】

R^{22}が置換または非置換のシクロプロピルで置換されたC_1～C_6アルキルである、請求項６に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項８】

R^{22}がシクロプロピルメチルである、請求項７に記載の式Ｉｂの化合物。

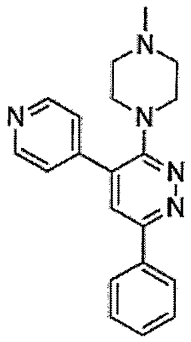
【請求項９】

R^2がピリジニルである、請求項１～８のいずれか１項に記載の式Ｉｂの化合物。

【請求項１０】

以下の構造を有する、式Ｉｂの化合物。

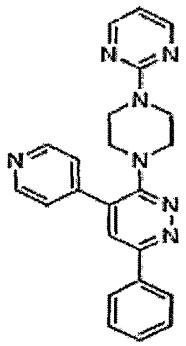
【化２】



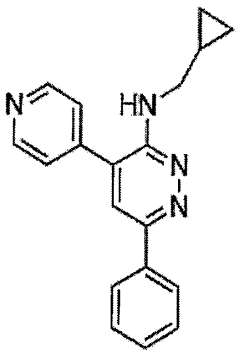
【請求項１１】

以下の構造を有する、式Ｉｂの化合物。

【化３】



【請求項１２】
以下の構造を有する、式Ｉｂの化合物。
【化４】



【請求項１３】
炎症、炎症に関与するシグナル伝達経路、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン、酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性、細胞損傷、および細胞死シグナル伝達経路の１つまたは複数の調節を必要とする疾患の治療に使用される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む、薬剤組成物。
【請求項１５】
疾患を予防および／または治療するための、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、容器、および使用説明書を含む、キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一部、ＮＩＨ補助金ＰＯ１ＡＧ２１１８４およびＲ０１ＮＳ４７５８６の下で見出された。米国政府は、本発明において一定の権利を有することができる。
【０００２】
（関連出願）
本願は、米国特許仮出願第６０／６２４３４６号（２００４年１１月２日出願）および米国特許仮出願第６０／７２３１２４号（２００５年１０月３日出願）、および同第６０／７２３０９０号（２００５年１０月３日出願）の優先権を主張する。
【０００３】
本発明は、新規な化学化合物、組成物ならびにその製造方法および使用に関する。特に、本発明は、ピリダジン化合物および／または関連する複素環誘導体、それを含む組成物

、ならびにピリダジン化合物および／または関連する複素環誘導体、およびそれを含む組成物を、細胞経路（例えば、シグナル伝達経路）の調節のために、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病）の治療もしくは予防のために、研究、薬剤スクリーニング、および治療用途のために使用する方法を提供する。

【背景技術】

【０００４】

炎症状態および疾患の大部分は、生体の有益な応答および不利な応答間の恒常性のバランスの崩壊に起因する。例えば、細胞の生存およびその他の有益な細胞過程を媒介する栄養分子の産生の減少、または炎症誘発性または毒性の細胞応答を媒介するその他の有害分子の過剰産生であるかもしれない。タンパク質キナーゼを含むシグナル伝達経路の失調は、多くの場合、これらの疾患の発生または進行において含まれる。例えば、神経炎症は、主にグリア（小膠細胞および星状膠細胞）の異常に高いまたは慢性的な活性化に起因する過程である。グリアのこの過剰活性状態は、神経損傷または死を引き起こすことのできる、炎症および酸化ストレス分子の増加した水準を招くことになる。神経損傷／死は、また、神経炎症の局在化した有害なサイクルの伝播を促す、グリア活性化を誘発することができる［７］。

【０００５】

炎症（例えば、神経炎症）サイクルは、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病）を治療するための新しい方法の開発において、可能性のある治療目標として提案されている。しかしながら、伝統的な非ステロイド系抗炎症薬剤の目標のみに焦点を合わせる化合物の有効性および毒性学的特徴は、今日まで期待に背くものであって、例えば、ほとんどの抗炎症治療は、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病等の神経炎症疾患）の進行について限定された効果を伴う、最小限の、長続きしない、症状の緩和をもたらす一時的なものである。炎症疾患（例えば、アルツハイマー病等の神経炎症疾患）の大きな社会的影響は、次の１０年間に大いに増加することが予想されるので、診断（例えば、認知減退の診断）後すぐに投与された場合に、または危険要因と予後値との組合せが確認できる化学的予防パラダイムにおいて、疾患進行に影響を与える抗炎症治療に対する差し迫った必要性が存在する。いずれの治療パラダイムにおいても、新たな薬剤は、良好な治療指数、特に、高齢者において可能性のある毒物学に関する良好な治療指数を有さなければならない。

【０００６】

圧倒的な必要性および十分に明確にされた分子目標の存在にもかかわらず、現在の抗炎症薬剤開発の経路は、関連する治療の枠および疾患の進行を変えるために必要とされる治療パラダイム内で作用する化学的に多様な化合物を欠いており、この治療の枠に当てはまる比較的軽視された領域が神経炎症である［１］。したがって、炎症疾患関連経路を調節することのできる抗炎症化合物の新たなクラスの開発が急務である。

【０００７】

（発明の概要）

本発明は、新規な化学化合物、組成物ならびにその製造方法および使用に関する。特に、本発明は、ピリダジン化合物および／または関連する複素環誘導体、それを含む組成物、ならびにピリダジン化合物および／または関連する複素環誘導体、およびそれを含む組成物を、細胞経路（例えば、シグナル伝達経路）の調節のために、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病）の治療もしくは予防のために、研究、薬剤スクリーニング、および治療用途のために使用する方法を提供する。

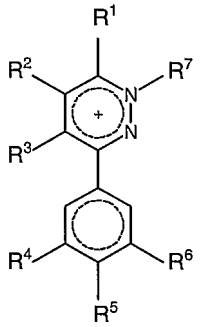
【０００８】

本発明は、アリールまたは置換アリール、特に、フェニルまたは置換フェニル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール、とりわけ、ピリミジニルで置換されたピペラジニル、またはピリジニルを有するピリダジニル基ペンダントを対象に投与することを含む、対象において、本明細書に開示の疾患、特に炎症疾患を治療する方法を提供する。

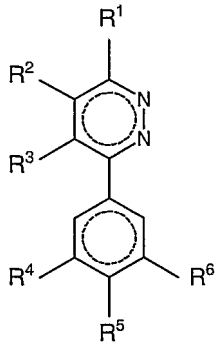
【０００９】

一態様においては、本発明は、ＩａおよびＩｂ：

【化１】

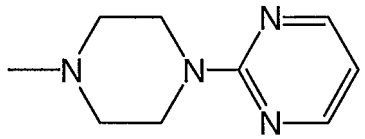


Ia



Ib

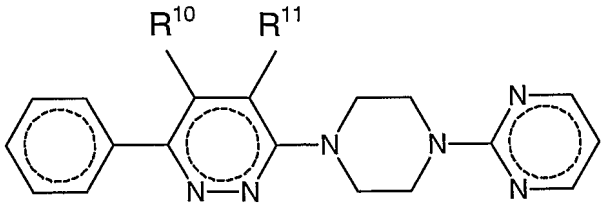
【００１０】
（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、およびＲ[3]は、独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドであり；Ｒ[7]は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドであり、またはＲ[7]は存在しなくてもよく、１位のＮと６位のＣとの間に二重結合が存在し；Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、またはニトロであり；またはＲ[1]とＲ[2]、Ｒ[1]とＲ[7]、またはＲ[2]とＲ[3]は、ヘテロアリールまたは複素環を形成してもよい）を含む式Ｉの化合物、またはそれらの異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む、対象において、本明細書に開示の疾患、特に炎症疾患を治療する方法を提供する。
【００１１】
一実施形態においては、Ｒ[1]は、ピペラジニルまたは置換ピペラジニル、特に、以下の式Ａ
【化２】



A

【００１２】
のピリミジニルで置換されたピペラジニルである。
【００１３】
したがって、本発明は、また、式ＩＩ：

【化３】

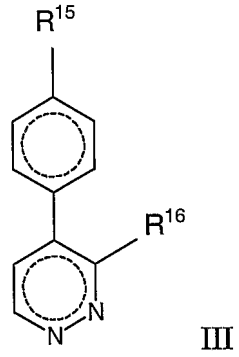


II

【００１４】
（式中、Ｒ１０およびＲ１１は、独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである）の化合物、またはそれらの異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む、対象において、本明細書に開示の疾患、特に炎症疾患を治療する方法を提供する。

【００１５】
一態様においては、本発明は、式ＩＩＩ：

【化４】

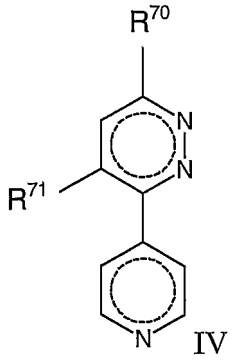


III

【００１６】
（式中、Ｒ１５およびＲ１６は、独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである）の化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む、対象において、本明細書に開示の疾患、特に炎症疾患を治療する方法を提供する。

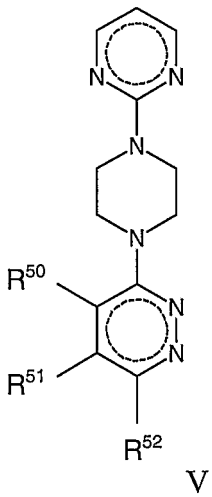
【００１７】
その他の態様においては、本発明は、式ＩＶ：

【化５】



IV

【００１８】
（式中、Ｒ７０は、置換または非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミド、特に、複素環、ヘテロアリール、アミノ、および置換アミノであり、Ｒ７１は、アリールまたは置換アリールである）の化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む、対象において、本明細書に開示の疾患、特に炎症疾患を治療する方法を提供する。
【００１９】
さらなる態様においては、本発明は、式Ｖ：
【化６】



V

【００２０】
（式中、Ｒ５０、Ｒ５１およびＲ５２は、独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである）の化合物、その異性体または薬剤として許容されるそれらの塩を対象に投与

することを含む、対象において、本明細書において開示される疾患、特に、炎症疾患を治療するための方法を提供する。

【００２１】

一態様においては、表１において示されている化合物を除外して、本明細書において定義される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を投与することを含む、対象において、本明細書において開示される疾患を治療するための方法が提供される。

【００２２】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの１つもしくは複数の化合物または薬剤として許容されるそれらの塩、あるいは式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、対象において、本明細書において開示される疾患を治療するための方法に関する。一態様においては、本発明は、治療後の有益な効果を提供する。本発明の方法は、本明細書に開示される疾患に罹患しやすい、または遺伝子的疾病素質を有する対象において治療的にまたは予防的に使用することができる。

【００２３】

本発明のその他の態様においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、または薬剤として許容されるそれら塩の治療有効量を対象に投与することを含む、炎症を含むまたは特徴とする疾患、特に、神経炎症を、対象において治療するための方法が提供される。さらなる態様においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、炎症を含む状態、特に、神経炎症を、対象において治療するための方法が提供される。

【００２４】

さらなる態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの治療的化合物、または薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの化合物、および薬剤として許容される担体、賦形剤、もしくはビヒクルを含む組成物を対象に投与することを含む、神経炎症、グリアの活性化、炎症誘発性サイトカイン、酸化ストレス関連酵素、急性期タンパク質および／または補体カスケードの成分を阻害または減少する方法を提供する。

【００２５】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの化合物、または薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの化合物、特に、図および表、さらに詳しく言えば、表２、３、４または５において示される化合物およびそれらの誘導体および異性体、または薬剤として許容される担体、賦形剤、もしくはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、本明細書に開示の化合物で減少または阻害することのできる神経炎症を随伴する疾患を、対象において治療する方法を提供する。

【００２６】

本発明の方法は、タンパク質キナーゼ、特に死に関連したタンパク質キナーゼ（ＤＡＰＫ）の活性化を予防または阻害するため；キナーゼ活性、グリア活性化、神経細胞損傷、および／または神経細胞死を減少または阻害するため；細胞シグナル伝達分子産生（例えば、ＩＬ－１βおよびＴＮＦα）を阻害するため、疾患の進行を改善するため、またはその様な疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマー病）に罹患している対象において疾患の比較的軽度の段階を獲得するため；疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマー病）の進行を遅延させるため、疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマー病）に罹患している対象の生存を増加するため；神経変性疾患、特に、アルツハイマー病を治療または予防するため；軽度認知障害（ＭＣＩ）を治療するため；対象における認知欠損およびアルツハイマー病神経病状の発症後に、神経炎症、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナ

ル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、神経細胞損傷、および／または神経細胞死を逆転または阻害するため；健康な対象の記憶または加齢記憶障害を伴う対象の記憶を改善するため；記憶、特に短期記憶および加齢に伴うその他の知的機能障害を改善するため；記憶を害するか、さもなければ減少させることが知られている、疾患、障害、虚弱または不快と診断されていない、記憶の改善を必要とする哺乳類を治療するため；および／またはアルツハイマー病に罹患している対象の寿命を改善するために使用されてもよい。

【００２７】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの化合物、または薬剤として許容されるその塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶもしくはＶの化合物、および薬剤として許容される担体、賦形剤、もしくはビヒクルを含む組成物の有効量を投与することにより、本明細書に開示される疾患に対して遺伝子的疾病素質を持つ対象においてその様な疾患を予防する方法を提供する。

【００２８】

本発明は、表１において示される化合物を除外して、式Ｉの化合物に関する。

【００２９】

本発明は、表１において示される化合物を除外して、式ＩＩの化合物に関する。

【００３０】

本発明は、また、表１において示される化合物を除外して、式ＩＩＩの化合物に関する。

【００３１】

本発明は、また、表１において示される化合物を除外して、式ＩＶの化合物に関する。

【００３２】

本発明は、また、表１において示される化合物を除外して、式Ｖの化合物に関する。

【００３３】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶまたはＶの化合物は、この化合物における１つまたは複数の基、例えば、式ＩにおけるR^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6またはR^7と相互作用する担体を場合により含んでもよい。担体は、ポリマー、炭水化物、もしくはペプチド、またはこれらの組合せであってもよく、例えば、１つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシル、ハロ、またはアミノで場合により置換されていてもよい。

【００３４】

本発明の態様に従い、ピリダジン化合物および／またはこの関連する複素環誘導体（例えば、本明細書における図および表、特に、表２、３、４、もしくは５、またはこれらの誘導体を参照されたい）は、研究、薬剤スクリーニングにおける使用のため、細胞経路（例えば、シグナル伝達経路）の調節のため、および炎症疾患（例えば、アルツハイマー病）の治療または予防のために提供される。いくつかの実施形態においては、本発明は、炎症誘発性および酸化ストレス関連細胞シグナル伝達経路（例えば、活性化グリア細胞における）を調節することのできる化学化合物の新たなクラスを提供する。いくつかの実施形態においては、本明細書における図および表の１つまたは複数の化合物は、単独でまたはその他の化合物もしくは治療との組合せでキナーゼ活性を調節するために使用される。いくつかの実施形態においては、本発明により提供される、化合物およびこの化合物を使用する方法は、図および表２、３、４、および／または５において示されるものおよびその誘導体である。いくつかの実施形態においては、本発明は、ＭＷ０１－３－５－１８３ＷＨ、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ、ＭＷ０１－２－１８４ＷＨ、ＭＷ０１－２－１８９ＷＨおよびＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭならびにこれらの合成方法を提供する。

【００３５】

いくつかの実施形態においては、本発明は、ＭＷ０１－３－５－１８３ＷＨ、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ、ＭＷ０１－２－１８４ＷＨ、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ、ＭＷ０１－２－１８９ＷＨ、ＭＷ０１－１－０１－Ｌ－Ｄ０７、および／またはこれらの化合物の関連する複素環誘導体およびこれらの製造方法ならびに、細胞経路（例えば、シグナル伝達経路）を調節するため、研究、薬剤スクリーニングのため、および治療用途のための使用方法を提供する。

【００３６】

一態様においては、本発明は、本明細書に開示される疾患の予防および／または治療のための組成物を提供する。したがって、本発明は、疾患を治療するための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、特に、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の治療有効量、さらに詳しく言えば、図および表２、３、４、および／または５において示される化合物またはそれらの誘導体を含む薬剤組成物を提供する。さらに詳しく言えば、本発明は、治療効果、特に、本明細書に開示される疾患を治療するための有益な効果を与えるために、対象への投与に適合した形態の薬剤組成物を提供する。

【００３７】

その他の態様においては、組成物は、疾患に罹患している対象への投与が、次の１つまたは複数の減少もしくは逆転をもたらす様な形態である：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。本発明の組成物は、次の１つまたは複数の減少または逆転の１つまたは複数をもたらす形態であることができる：対象における、炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。

【００３８】

一態様においては、本発明は、次の１つまたは複数の減少または逆転のために、治療有効量の本発明の化合物を含む組成物を特徴とする：対象における、炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。組成物は、薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクル中に存在することができる。

【００３９】

さらに、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの１つまたは複数の化合物を含む安定な薬剤組成物を調製する方法を考慮する。組成物は調製後に、適当な容器に入れられ、指示された疾患の治療のためのラベルを貼ることができる。本発明の組成物の投与のためのその様なラベルは、量、頻度、および投与の方法を含む。

【００４０】

いくつかの態様においては、本発明は、本発明の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶ

の化合物を含む、市販可能なピル、錠剤、カプセル、軟質および硬質ゼラチンカプセル、トローチ剤、サシェ、カプセル、ベジキャップ（ｖｅｇｉｃａｐ）、液体ドロップ、エリキシル剤、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エーロゾル（固体としてまたは液体媒体における）、坐薬、無菌注射溶液、および／または無菌充填粉末を作る方法を提供する。

【００４１】

一態様においては、本発明の化合物および組成物は、本明細書に開示される疾患を治療するために治療的にまたは予防的に投与されてもよい。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、化合物および組成物は、次のメカニズムの１つまたは複数を使用して疾患の経過を改善するために作用することが可能であるがこれらに限定されない：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）を予防すること、減少させることおよび／または阻害すること。

【００４２】

本発明は、本明細書に開示される疾患を治療するための医薬の調製のための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの少なくとも１つの化合物またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を含む組成物の使用に関する。本発明は、さらに、本明細書に開示される疾患の予防および／または治療のための医薬の調製における、本発明の薬剤組成物の使用に関する。医薬は、対象による消費に適した形態、例えば、ピル、錠剤、カプセル、軟質および硬質ゼラチンカプセル、トローチ剤、サシェ、カプセル、ベジキャップ、液体ドロップ、エリキシル剤、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エーロゾル（固体としてまたは液体媒体における）、坐薬、無菌注射溶液、および／または無菌充填粉末であってもよい。

【００４３】

本発明は、さらに、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの１つまたは複数の化合物または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物を含む組成物を含むキットに関する。一態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの１つまたは複数の化合物、容器、および使用指示書を含む、本明細書に開示される疾患の予防および／または治療のためのキットを提供する。本発明のキットの組成物は、薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルをさらに含むことができる。

【００４４】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの構造を含む式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物（特に、表２、３、４、および／もしくは５において示されている化合物またはこれらの誘導体）は、次の１つまたは複数を減少または逆転するための基本組成物に対して、構造的骨組みを提供する：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。

【００４５】

したがって、本発明は、また、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、特に、表２、３、４、および／もしくは５において示される化合物またはこれらの誘導体により表されるすべての化合物のライブラリーまたはコレクションを考慮する。特に、本発明は

、次の１つまたは複数を減少または逆転するための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの構造を含む化合物を含む組合せライブラリーを考慮する：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。

【００４６】

本発明のこれらのおよびその他の態様、特徴、ならびに利点は、以下の詳細な説明から当業者に明らかとされる。

【００４７】

（詳細な説明）

便宜上、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲において使用される特定の用語はここに集められる。

【００４８】

端点により本明細書において参照される数値範囲は、その範囲内に包含されるすべての数および端数を含む（例えば、１～５は、１、１．５、２、２．７５、３、３．９０、４および５を含む）。また、すべての数およびこの端数は、「約」という用語により変更されると理解されるべきである。「約」という用語は、参照されている数のプラスまたはマイナス０．１～５０％、５～５０％、または１０～４０％、好ましくは１０～２０％、さらに好ましくは１０％または１５％を意味する。さらに、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、内容が、別途明瞭に指示するものでない限り、複数の対象を含むものと理解されるべきである。したがって、例えば、「化合物」を含む組成物という場合は、２つ以上の化合物の混合物を含む。

【００４９】

本明細書において使用される「投与すること」および「投与」という用語は、本明細書において考慮される化合物または組成物の治療有効量が、予防および／または治療目的のために対象に送達される過程を意味する。組成物は、対象の臨床的状態、投与の場所および方法、投与量、患者の年齢、性別、体重、および医者の知るその他の要因を考慮に入れて、良好な医療行為に従って投与される。

【００５０】

本明細書において使用される「共投与」という用語は、少なくとも２つの、化合物または作用薬（例えば、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物またはピリダジン）または対象に対する治療の投与を意味する。いくつかの実施形態においては、２つ以上の作用薬／治療の共投与は、同時に起る。その他の実施形態においては、第１の作用薬／治療が、第２の作用薬／治療の前に投与される。当業者は、使用される様々な作用薬／治療の投与の形式および／または経路は、変更してもよいことを理解する。共投与のための適当な投与量は、当業者により容易に決定することができる。いくつかの実施形態においては、作用薬／治療が共投与される場合は、それぞれの作用薬／治療は、それらの単独投与に適当な量よりも少ない投与量で投与される。したがって、共投与は、作用薬／治療の共投与が、既知の潜在的に有害な（例えば、有毒な）作用薬の必要投与量を減少させる実施形態において特に望ましい。

【００５１】

「治療する」という用語は、その様な用語が適用される疾患またはその様な疾患の１つまたは複数の症状の進行を、逆転、軽減、または阻害することを意味する。対象の状態によって、この用語は、また、疾患を予防することを意味し、疾患の発現を予防し、または疾患に随伴する症状を予防することを含む。治療は、急性または慢性状態のいずれで行われてもよい。この用語は、また、疾患に伴う苦痛の前に、疾患またはその様な疾患に随伴

する症状の重篤度を減少させることを意味する。その様な予防または苦痛の前の疾患の重篤度の減少とは、投与の時点で、疾患に苦しめられていない対象に対する本発明の化合物または組成物の投与を意味する。「予防する」とは、また、疾患またはその様な疾患に随伴する１つまたは複数の症状の再発の予防を意味する。「治療」および「治療的に」とは、「治療する」としてが上で定義されている様な治療行為を意味する。

【００５２】

「対象」、「個人」または「患者」という用語は、本明細書では互換的に使用され、動物、好ましくは温血動物、例えば、哺乳類等を意味する。哺乳類としては、哺乳類の任意の構成員が挙げられるがこれらに限定されない。一般に、この用語は、ヒトを意味する。この用語は、また、ウマ、ウシ、ヒツジ、家禽類、魚、ブタ、イヌ、ネコを含めた、食用のため、またはペットとして飼育される家畜、および動物園の動物、ヤギ、サル（例えば、ゴリラまたはチンパンジー）、およびラットおよびマウス等の齧歯動物を含む。

【００５３】

本発明の態様においては、この用語は、本発明方法により治療される生体を意味する。その様な生体としては、好ましくは、哺乳類（例えば、ハツカネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等）が挙げられ、最も好ましくは、ヒトが挙げられるがこれらに限定されない。本発明の特定の態様の文脈においては、「対象」という用語は、炎症、タンパク質キナーゼ活性の調節異常、および／またはアポトーシス過程（ａｐｏｔｏｔｉｃ　ｐｒｏｃｅｓｓ）の調節異常を特徴とする状態に対して治療（例えば、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物またはピリダジン化合物、および場合により１つまたは複数のその他の作用薬の投与）を受けるまたは受けたことのある個人を一般的に意味する。

【００５４】

治療のための一般的対象としては、本明細書に開示される疾患に苦しむまたは疾患を持っている疑いのある、または疾患に感染しやすい人が挙げられる。対象は、アルツハイマー病等の本明細書に開示される疾患に対して遺伝子的疾病素質を有してもよくまたは有さなくてもよい。特定の態様においては、対象は、認知欠損およびアルツハイマー病の神経病理学の兆候を示す。本発明の実施形態においては、対象は、アルツハイマー病の疑いのある、またはそれに罹患しているものである。

【００５５】

本明細書において利用される「健康な対象」という用語は、疾患、障害、虚弱または不快、さらに詳しく言えば、記憶を害するか、さもなければ減少することが知られている疾患、障害、虚弱または不快を診断されていない対象、特に、哺乳類を意味する。

【００５６】

本明細書において使用される「診断された」という用語は、その兆候および症状（例えば、通常の治療に対する耐性）、または遺伝子分析、病理学的分析、組織学的分析等による疾患の認知を意味する。

【００５７】

本明細書において使用される「調節する」という用語は、これらに限定されないが、細胞成長、増殖、アポトーシス等の細胞機能の性状に影響を及ぼす（例えば、促進したりまたは遅延させたりする）化合物（例えば、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物またはピリダジン化合物）の活性を意味する。

【００５８】

「有益な効果」とは、有利な薬理学的および／または治療的効果、および改善された生物学的活性を含む、本発明の特定の態様における本発明の化合物またはこの組成物の効果を意味する。本発明の態様においては、有益な効果としては、次の１つまたは複数の予防、低減、逆転、または阻害が挙げられるがこれらに限定されない：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、

急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。いくつかの態様においては、有益な効果は、強化された安定性、長い半減期、および／または強化された摂取および血液脳関門を越える輸送を含むがこれらに限定されない、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を含む組成物の好ましい特徴である。

【００５９】

有益な効果は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の効果対この化合物なしまたは本発明の範囲内ではない化合物の効果の統計的分析における統計的に顕著な効果であることができる。「統計的に顕著な」または「顕著に異なる」効果または水準は、標準より高いまたは低い水準を表してもよい。本発明の態様においては、この差は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物なしで得られる効果と比較して、１．５、２、３、４、５または６倍高くまたは低くてもよい。

【００６０】

「薬剤として許容される担体、賦形剤、もしくはビヒクル」という用語は、活性成分の有効性または活性を妨げず、投与されるホストにとって有毒ではない媒体を意味する。担体、賦形剤、またはビヒクルとしては、希釈剤、バインダー、接着剤、潤滑剤、崩壊剤、充填剤、湿潤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、および特定の組成物を調製するために必要とされてもよい吸収剤等のその他の材料が挙げられる。担体等の例としては、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。活性物質に対するその様な媒体および作用薬の使用は、当技術分野においてよく知られている。

【００６１】

本明細書において開示される式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、また、「薬剤として許容される塩」を含む。薬剤として許容される塩とは、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答等を持たずに、対象または患者の組織との接触における使用に適し、妥当な利益／危険比に相応した塩を意味する。薬剤として許容される塩は、例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ等、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９７７年、６６：１に記載されている。塩の例としては、ＭＷ０１－１－０１－Ｌ－Ｄ１０、ＭＷ０１－１－０１－Ｌ－Ｅ０２、ＭＷ０１－１－０１－Ｌ－Ｅ０８、ＭＷ０１－１－０３－Ｌ－Ａ０５、ＭＷ０１－１－１６－Ｌ－Ｄ０９、およびＭＷ０１－１－１７－Ｌ－Ｇ０４が挙げられる。

【００６２】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含むことができ、光学異性体、ジアステレオマー、および（Ｒ）－または（Ｓ）－の様な絶対立体化学に関して定義されてもよいその他の立体異性体を生じてもよい。したがって、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、すべての可能なジアステレオマーおよび光学異性体、加えてラセミ体および光学的に純粋な形態を含む。光学的に活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製されてもよく、または通常の方法を使用して分割されてもよい。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物が、幾何学的非対称の中心を含み、別途特定されない場合は、化合物は、ＥおよびＡの幾何異性体の両方を含むものとされる。すべての互変異性体もまた、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の範囲内に含まれる。

【００６３】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、非溶媒和形態または薬剤として許容される溶剤、例えば、水、エタノール等との溶媒和形態において存在することができる。溶媒和形態は、本発明の目的に対しては非溶媒和形態と同等とみなされてもよい。

【００６４】

「治療有効量」とは、１つまたは複数の所望の効果、特に、１つまたは複数の治療的効果、さらに詳しく言えば、有益な効果を引き出す、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶ

の活性化合物またはこれを含む組成物の量または投与量を意味する。物質の治療有効量は、疾患状態、年齢、性別、および対象の体重、および対象における所望の応答を導き出すための物質の能力等の要因により変えることができる。投薬方式は、最適な治療的応答（例えば、持続した有益な効果）を与えるために調整されてもよい。例えば、いくつかの分割した投与量は、毎日投与されてもよく、または投与量は、治療状態の緊急性に比例して減少されてもよい。

【００６５】

本明細書において使用される「純粋な」という用語は、一般に、９５％純粋よりも優れることを意味し、「実質的に純粋な」とは、本明細書に記載される組成物または治療的投与量を考慮して作られたまたはそのために利用できる化合物が、通常の精製方法により容易にもしくは合理的に除去できない不純物のみを有する様に合成された化合物を意味する。

【００６６】

本明細書において使用される「誘導体」という用語は、化学的修飾が、化合物の官能基において、または芳香族環において起る、化学的に修飾された化合物を意味する。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の誘導体（例えば、本発明のピリダジン誘導体）の非限定的例としては、化合物における任意の利用可能な窒素におけるＮ－アセチル、Ｎ－メチル、Ｎ－ヒドロキシ基を挙げることができる。

【００６７】

「ポリマー」とは、同じ繰り返し単位または異なる繰り返し単位であってもよい２つ以上のモノマーの繰り返し単位を含む分子を意味する。モノマーは、一般に、炭素を含む単純な構造の低分子量分子を含む。ポリマーは、場合により置換されていてもよい。本発明において使用することのできるポリマーとしては、ビニル、アクリル、スチレン、炭水化物由来のポリマー、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリオキシエチレン、ポリメチレングリコール、ポリ－トリメチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、およびこれらのコポリマー、塩および誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の態様においては、ポリマーは、ポリ（２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸）；ポリ（２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸－コアクリロニトリル）、ポリ（２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸－コ－スチレン）、ポリ（ビニルスルホン酸）；ポリ（ナトリウム４－スチレンスルホン酸）；およびこれらから誘導されるスルフェートおよびスルホネート；ポリ（アクリル酸）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート）、およびポリ（ビニルアルコール）である。

【００６８】

本明細書において使用される「炭水化物」とは、ポリヒドロキシアルデヒド、またはポリヒドロキシケトンおよびそれらの誘導体を意味する。この用語は、エリトロース、アラビノース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、トレオース、キシロース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、アルドヘキソース、フルクトース、ケトヘキソース、リボース、およびアルドペントース等の単糖類を含む。この用語は、また、二糖類、オリゴ糖、または多糖類を含めた、単糖類単位からなる炭水化物を含む。二糖類の例は、スクロース、ラクトース、およびマルトースである。オリゴ糖は、一般に、３～９個の単糖類単位を含み、多糖類は、１０個を超える単糖類単位を含む。炭水化物基は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物に対する結合の位置以外に、１つ、２つ、３つまたは４つの位置で置換されてもよい。例えば、炭水化物は、場合により置換されていてもよい、１つまたは複数のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロ、チオール、カルボキシル、またはヒドロキシル基で置換されていてもよい。例示される置換炭化水素は、グルコサミン、またはガラクトサミンである。本発明の態様においては、炭水化物は、糖類、特に、ヘキソースまたはペントースであり、アルドースまたはケトースであってもよい。糖類は、ＤまたはＬ系列のものであってもよく、アミノ糖、デオキシ糖、およびこれらのウロン酸誘導体を含むことができる。炭水化物がヘキソースである本発明の実施形態にお

いては、ヘキソースは、グルコース、ガラクトース、またはマンノース、またはヘキソサミン、ガラクトサミン、グルコサミン、特に、Ｄ－グルコサミン（２－アミノ－２－デオキシ－Ｄ－グルコース）もしくはＤ－ガラクトサミン（２－アミノ－２－デオキシ－Ｄ－ガラクトース）等のアミノ糖残基等の置換されたヘキソース糖残基である。例としてのペントース糖としては、アラビノース、フコースおよびリボースが挙げられる。

【００６９】

糖残基は、１，１結合、１，２結合、１，４結合、１，５結合、または１，６結合から式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物に結合されてもよい。結合は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の酸素原子を経由してもよい。酸素原子は、－CH_2－または－Ｓ－基で１回または複数回置き換えることができる。

【００７０】

「炭水化物」という用語は、また、レクチン（例えば、コンカナバリンＡ、コムギ胚芽凝集素、ピーナッツ凝集素、血清ムコイド、およびオロソムコイド）等の糖タンパク質ならびにセレブロシドおよびガングリオシド等の糖脂質を含む。

【００７１】

本発明の実施における使用のための「ペプチド」担体は、ペプチド結合により共有結合で結合した１個、２個、３個、４個、もしくは５個またはそれ以上のアミノ酸を含む。ペプチドは、１つまたは複数の天然アミノ酸、ならびにこの類似体、誘導体および同族体を含むことができる。ペプチドは、その安定性、生物学的利用能、溶解性等を増加するために修飾することができる。本明細書において使用される「ペプチド類似体」および「ペプチド誘導体」としては、ペプチドの化学構造を模倣した、ペプチドの官能性を維持する分子が挙げられる。本発明における使用のための担体は、アラニン、グリシン、プロリン、メチオニン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、アスパラギン、アラニル－アラニル、プロリル－メチオニル、またはグリシル－グリシル等のアミノ酸であることができる。担体は、アルブミン、アンチトリプシン、マクログロブリン、ハプトグロビン、セルロプラスミン（caeruloplasm）、トランスフェラーゼ（transferring）、α－もしくはβ－リポタンパク質、β－もしくはγ－グロブリンまたはフィブリノゲン等のポリペプチドであることができる。

【００７２】

ペプチド類似体、誘導体および模倣体を表す方法は、当技術分野において知られている。例えば、Ｆａｒｍｅｒ，Ｐ．Ｓ．ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ（Ｅ．Ｊ．Ａｒｉｅｎｓ、ｅｄ．）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８０年、ｖｏｌ．１０、１１９頁～１４３頁；Ｂａｌｌ．Ｊ．ＢおよびＡｌｅｗｏｏｄ，Ｐ．Ｆ．（１９９０年）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ ３：５５；Ｍｏｒｇａｎ，Ｂ．Ａ．およびＧａｉｎｏｒ，Ｊ．Ａ．（１９８９年）Ａｎｎ．Ｒｅｐ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２４：２４３、およびＦｒｅｉｄｉｎｇｅｒ，Ｒ．Ｍ．（１９８９年）Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．１０：２７０頁を参照されたい。また、Ｓａｗｙｅｒ，Ｔ．Ｋ．（１９９５年）「Ｐｅｐｔｉｄｏｍｉｍｅｔｉｃ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ」、ｉｎ Ｔａｙｌｏｒ，Ｍ．Ｄ．およびＡｍｉｄｏｎ，Ｇ．Ｌ．（ｅｄｓ．）Ｐｅｐｔｉｄｅ－Ｂａｓｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ：Ｃｏｎｔｒｏｌｌｉｎｇ Ｔｒａｎｓｐｏｒｔ ａｎｄ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ、Ｃｈａｐｔｅｒ １７；Ｓｍｉｔｈ，Ａ．Ｂ．３ｒｄ等（１９９５年）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１７：１１１１３頁～１１１２３頁；Ｓｍｉｔｈ，Ａ．Ｂ．３ｒｄ等（１９９４年）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１６：９９４７頁～９９６２頁、およびＨｉｒｓｃｈｍａｎ，Ｒ．等（１９９３年）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１５：１２５５０頁～１２５６８頁を参照されたい。

【００７３】

ペプチドは、ある種のアミノ酸（例えば、セリン）の側鎖の官能基またはその他の適当な官能基を介して式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物に結合することができる。担体は、側鎖の官能基を介して、３個以上のアミノ酸に結合した基を持つ４個以上のア

ミノ酸を含んでもよい。一態様においては、担体は、１個のアミノ酸、特に、アミノ酸のスルホネート誘導体、例えば、システイン酸である。

【００７４】

単独または「チオアルキル」および「アリールアルキル」等のその他の用語内の「アルキル」という用語は、直鎖（即ち、線状）または分枝鎖であってもよい一価の飽和炭化水素基を意味する。本発明における使用のためのアルキル基は、一般に、約１～２０個の炭素原子、特に、約１～１０個、１～８個または１～７個、さらに詳しく言えば、約１～６個または３～６個の炭素原子を含む。アルキルの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｔ－ペンチル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ｎ－ドデシル、ｎ－テトラデシル、ペンタデシル、ｎ－ヘキサデシル、ヘプタデシル、ｎ－オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ドシル、ｎ－テトラコシル、およびこれらの分枝変異体等が挙げられる。本発明のある態様においては、アルキル基は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、トリブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｔ－ペンチル、およびｎ－ヘキシルからなる群を含む、またはこれらの群から選択されるＣ$_1$～Ｃ$_6$低級アルキル基である。アルキル基は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の調製を著しく妨げず、化合物の有効性を著しく減少させない位置で、本明細書において定義される置換基で場合により置換されていてもよい。本発明のある態様においては、アルキル基は、ハロ、低級アルコキシ、低級脂肪族、置換低級脂肪族、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、ケト、アルデヒド、エステル、アミド、置換アミノ、カルボキシル、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、スルフェート、スルホキシド、置換カルボキシル、ハロゲン化低級アルキル（例えば、ＣＦ$_3$）、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、環状脂肪族、置換環状脂肪族、またはアリール（例えば、フェニルメチル（即ち、ベンジル））を含む、１～５個の置換基で置換される。アルキル基上の置換基は、それ自体置換されていてもよい。

【００７５】

本発明のある態様に関して本明細書において使用される「置換脂肪族」という用語は、脂肪族水素原子の少なくとも１つが、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、環状脂肪族、または置換環状脂肪族等）で置換されている、１０個未満の炭素を有するアルキルまたはアルカンを意味する。その様な基の例としては、１－クロロエチル等が挙げられるがこれに限定されない。

【００７６】

本発明のある態様に関して本明細書において使用される「アミノ置換低級アルキル」という用語は、脂肪族水素原子の１つが、アミノ基で置き換えられている、８個までおよび８個の炭素原子を含む任意のアルキル単位を意味する。その様な例としては、エチルアミノ等が挙げられるがこれに限定されない。

【００７７】

本発明のある態様に関して本明細書において使用される「ハロゲン置換低級アルキル」という用語は、脂肪族水素原子の１つが、ハロゲンで置き換えられている、８個までおよび８個の炭素原子を含む任意のアルキル鎖を意味する。その様な例としては、クロロエチル等が挙げられるがこれに限定されない。

【００７８】

本明細書において使用される「アセチルアミノ」という用語は、アセチル化されている任意の第一級または第二級アミノを意味する。その様な例としては、アセトアミド等が挙げられるがこれに限定されない。

【００７９】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１個の二重結合

を含む、不飽和非環式分枝鎖または直鎖炭化水素基を意味する。アルケニル基は、約２～１０個の炭素原子、特に、約３～８個の炭素原子、さらに詳しく言えば、約３～６個の炭素原子を含んでもよい。適当なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル（例えば、プロプ－１－エン－１－イル、プロプ－１－エン－２－イル、プロプ－２－エン－１－イル（アリル）、プロプ－２－エン－２－イル）、ブテン－１－イル、ブト－１－エン－２－イル、２－メチル－プロプ－１－エン－１－イル、ブト－２－エン－１－イル、ブト－２－エン－１－イル、ブト－２－エン－２－イル、ブタ－１，３－ジエン－１－イル、ブタ－１，３－ジエン－２－イル、ヘキセン－１－イル、３－ヒドロキシヘキセン－１－イル、ヘプテン－１－イル、およびオクテン－１－イル等が挙げられるがこれらに限定されない。アルケニル基は、アルキル同様に、場合により置換されていてもよい。

【００８０】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、１つまたは複数の三重結合を含む、不飽和分枝鎖または直鎖炭化水素基を意味する。アルキニル基は、約１～２０個、１～１５個、または２～１０個の炭素原子、特に、約３～８個の炭素原子、さらに詳しく言えば、約３～６個の炭素原子を含んでもよい。適当なアルキニル基としては、プロプ－１－イン－１－イル、プロプ－２－イン－１－イル等のエチニル、ブト－１－イン－１－イル、ブト－１－イン－３－イル、ブト－３－イン－１－イル等のブチニル、ペンチン－１－イル、ペンチン－２－イル、４－メトキシペンチン－２－イル、３－メチルブチン－１－イル等のペンチニル、ヘキシン－１－イル、ヘキシン－２－イル、ヘキシン－３－イル等のヘキシニル、および３，３－ジメチルブチン－１－イル基等が挙げられるがこれらに限定されない。アルキニルは、アルキル同様に、場合により置換されていてもよい。「シクロアルキニル」という用語は、環状アルキニル基を意味する。

【００８１】

本明細書において使用される「アルキレン」という用語は、約１～１０個の炭素原子を有し、２以上の共有結合のための結合点を有する、線状または分枝基を意味する。その様な基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、エチリデン、メチルエチレン、およびイソプロピリデンである。アルケニレン基がその他の基上の置換基として存在する場合は、２つの置換基で形成される基ではなく単独の置換基と一般的にみなされる。

【００８２】

本明細書において使用される「アルケニレン」という用語は、約２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合を有し、２以上の共有結合のための結合点を有する、線状または分枝基を意味する。アルケニレン基の例としては、１，１－ビニリデン（－CH_2＝Ｃ－）、１，２－ビニリデン（－ＣＨ＝ＣＨ－）、および１，４－ブタジエニル（－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ－）が挙げられる。

【００８３】

本明細書において使用される「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子等のハロゲンを意味する。

【００８４】

本明細書において使用される「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を意味する。

【００８５】

本明細書において使用される「シアノ」という用語は、４つの共有結合のうち３つが窒素原子により共有される炭素基、特に、－Ｃ≡Ｎを意味する。シアノ基は、本明細書に記載の置換基で置換されていてもよい。

【００８６】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、置換されていてもよい、メトキシ基等の、１～約１０個の炭素原子のアルキル部分を有する線状または分枝のオキシ含有基を意味する。本発明の態様においては、アルコキシ基は、約１～１０、１～８または１～６個の炭素原子を含んでもよい。本発明の実施形態においては、アルコキシ基は、

約１～６個の炭素原子を含み、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－Ｏ－基（ここで、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルは、本明細書で示された意味を有する）を含む。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびｔ－ブトキシアルキルが挙げられるがこれらに限定されない。「アルコキシ」基は、「アルキルアルコキシ」基を与えるためのアルキル原子；「ハロアルコキシ」基（例えば、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシ）および「ハロアルコキシアルキル」基（例えば、フルオロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシエチル、およびトリフルオロエトキシメチル）を与えるための、フッ素、塩素または臭素等のハロ原子を含む、本明細書において開示される１つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよい。

【００８７】

本明細書において使用される「アルケニルオキシ」という用語は、エテニルオキシまたはプロペニルオキシ基等の、約２～１０個の炭素原子のアルケニル部分を有する線状または分枝のオキシ含有基を意味する。アルケニルオキシ基は、約２～６個の炭素原子を有する「低級アルケニルオキシ」基であってもよい。アルケニルオキシ基の例としては、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、およびイソプロペニルオキシアルキルが挙げられるがこれらに限定されない。「アルケニルオキシ」基は、「ハロアルケニルオキシ」基（例えば、トリフルオロエテニルオキシ、フルオロエテニルオキシ、ジフルオロエテニルオキシ、およびフルオロプロペニルオキシ）を与えるために、フッ素、塩素または臭素等のハロ原子を含む、本明細書に開示されている１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【００８８】

「炭素環式」は、環を形成する原子（水素以外）が炭素だけの、飽和または不飽和、置換または非置換の５～１４員有機核から誘導される基を含む。炭素環式基の例は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、特に、フェニル、ナフチル、ノルボルナニル、ビシクロヘプタジエニル、トルリル、キシレニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、ジフェニルエチレニル、フェニルシクロヘキシル、アセナフチレニル、アントラセニル、ビフェニル、ビベンジリル、および関連するビベンジリル同族体、オクタヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、オクタヒドロキノリニル、ジメトキシテトラヒドロナフチル等である。

【００８９】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、約３～１５個の炭素原子を有し、１つ、２つ、３つ、または４つの環を含み、その様な環が、ペンダント状に結合されていてもよく、または縮合していてもよい基、特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、アダマンチル等を意味する。本発明のある態様においては、シクロアルキル基は、約３～８個の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」基、特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルである。本発明のいくつかの態様においては、「シクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基が、アリール基またはヘテロシクリル基と縮合した基を包含する。シクロアルキル基は、本明細書において開示される基で、場合により置換されていてもよい。

【００９０】

本発明のある態様に関して本明細書で使用される「環状脂肪族」という用語は、８個未満の炭素を有するシクロアルカンまたは３以下の縮合環状脂肪族環からなる縮合環系を意味する。その様な例としては、デカリン等が挙げられるがこれに限定されない。

【００９１】

本発明のある態様に関して本明細書で使用される「置換環状脂肪族」という用語は、８個未満の炭素を有するシクロアルカンまたは３以下の縮合環状脂肪族環からなる縮合環系であって、脂肪族水素原子の少なくとも１つが、ハロゲン、ニトロ、チオ、アミノ、ヒド

ロキシ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、環状脂肪族、または置換環状脂肪族）で置換された基を意味する。その様な例としては、１－クロロデカリル等が挙げられるがこれに限定されない。

【００９２】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、約２～１５個の炭素原子、１つまたは複数の炭素－炭素二重結合、および１つ、２つ、３つ、または４つの環を含み、その様な環が、ペンダント状に結合されていてもよく、または縮合していてもよい基を意味する。本発明のある態様においては、シクロアルケニル基は、３～７個の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」基である。シクロアルケニル基の例としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが挙げられるがこれらに限定されない。シクロアルケニル基は、本明細書において開示される基、特に、同じか異なっていてもよい、１、２、または３個の置換基で場合により置換されていてもよい。

【００９３】

本明細書で使用される「シクロアルコキシ」という用語は、オキシ基に結合したシクロアルキル基を意味する。シクロアルコキシ基の例としては、シクロヘキソキシおよびシクロペントキシが挙げられる。シクロアルコキシ基は、本明細書において開示される基で、場合により置換されていてもよい。

【００９４】

単独でまたは組み合わせて本明細書で使用される「アリール」という用語は、１つ、２つまたは３つの環を含み、その様な環が、ペンダント状に一緒に結合されていてもよく、または縮合していてもよい炭素環式芳香族系を意味する。「縮合」という用語は、２番目の環が、１番目の環と共通のまたは共有の２つの隣接原子を有することにより存在する（即ち、結合されるまたは形成される）ことを意味する。「アリール」基の例としては、フェニル、ベンジル、ナフチル、インデニル、ベンゾシクロオクテニル、ベンゾシクロヘプテニル、ペンタレニル、アズレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、アセフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニル、およびアントラセニルが挙げられるがこれらに限定されない。アリール基は、本明細書に開示の基、特に、ヒドロキシル、アルキル、カルボニル、カルボキシル、チオール、アミノ、および／またはハロで場合により置換されていてもよく、特に、置換アリールとしては、アリールアミンおよびアリールアルキルアミンが挙げられるがこれらに限定されない。

【００９５】

本発明のある態様に関して本明細書で使用される「置換アリール」という用語は、芳香族環または少なくとも１つが芳香族である３以下の縮合環を含み、環炭素上の水素原子の少なくとも１つが、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、アルキル、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、環状脂肪族、または置換環状脂肪族）で置換された基を意味する。その様な例としては、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【００９６】

本明細書で使用される「アリールオキシ」という用語は、酸素原子に結合した、上で定義される様なアリール基を意味する。アリールオキシ基の例としては、ナフチルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリジニルオキシ等が挙げられる。

【００９７】

本明細書で使用される「アリールアルコキシ」という用語は、アルコキシ基に結合したアリール基を意味する。アリールアルコキシの一般的例としては、２－フェニルエトキシ、３－ナフト－２－イルプロポキシ、および５－フェニルペンチルオキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【００９８】

本明細書で使用される「アロイル」という用語は、ベンゾイルおよびトルオイルを含むがこれらに限定されない、本明細書で定義されるカルボニル基に結合した、上で定義される様なアリール基を意味する。アロイル基は、本明細書において開示される基で、場合により置換されていてもよい。

【００９９】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、炭素、窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を有する、完全に不飽和のヘテロ原子含有環状芳香族基を意味する。ヘテロアリール基は、１つ、２つまたは３つの環を含んでもよく、環は、ペンダント状に結合されていてもよく、または縮合していてもよい。「ヘテロアリール」基の例としては、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル等；１～５個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、特に、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キナゾリニル、プテリジニル、キノリジジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、カルバゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル等；酸素原子を含む不飽和３～６員複素単環式基、特に、２－フリル、３－フリル、ピラニル等；硫黄を含む不飽和５～６員複素単環式基、特に、チエニル、２－チエニル、３－チエニル等；１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和５～６員複素単環式基、特に、フラザニル、ベンゾフラザニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびオキサジアゾリル；１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基、特に、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等；１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和５～６員複素単環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル等；ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等の１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基が挙げられるがこれらに限定されない。この用語は、また、複素環基がアリール基と縮合した基、特に、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フタラジニル、クロメニル、キサンテニル等の二環式基を含む。ヘテロアリール基は、本明細書において開示される基、例えば、アルキル、アミノ、ハロゲン等、特に、ヘテロアリールアミンで場合により置換されていてもよい。

【０１００】

「複素環」という用語は、炭素、窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を有する、飽和したおよび部分的に飽和したヘテロ原子含有環状基を意味する。複素環基は、１つ、２つまたは３つの環を含んでもよく、その様な環は、ペンダント状に結合されていてもよく、または縮合していてもよい。飽和複素環基の例としては、１～４個の窒素原子を含む、飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル）；１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む、飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホリニル；シドノニル）；および１～２個の硫黄原子および１～３個の窒素原子を含む、飽和３～６員複素単環式基（例えば、チアゾリジニル）等が挙げられるがこれらに限定されない。部分的に飽和したヘテロシクリル基の例としては、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、およびジヒドロチアゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。複素環基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、ピロリジニル、アゼピニル、１，３－ジオキソラニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ピペリジニル、１，４－ジオキサニル、モルホリニル、ピラゾリニル、１，４－ジチアニル、チオモルホリニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオキサニル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、

ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、３Ｈ－インドリル、キヌクリジニル、キノリジニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１０１】

本発明のある態様に関して本明細書で使用される「複素環」という用語は、８個未満の炭素を有する、シクロアルカンおよび／またはアリール環系、または３以下の縮合環を含み、環炭素原子の少なくとも１つが、酸素、窒素または硫黄で置換されている縮合環系を意味する。その様な例としては、モルホリノ等が挙げられるがこれに限定されない。

【０１０２】

本発明のある態様に関して本明細書で使用される「置換複素環」という用語は、８個未満の炭素を有する、シクロアルカンおよび／またはアリール環系、または３以下の縮合環を含む縮合環系を意味し、環炭素原子の少なくとも１つが、酸素、窒素または硫黄で置換されており、脂肪族水素原子の少なくとも１つは、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、アミノ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換低級脂肪族、または環（アリール、置換アリール、環状脂肪族、または置換環状脂肪族等）で置換されている。その様な例としては、２－クロロピラニルが挙げられるがこれに限定されない。

【０１０３】

前述のヘテロアリールおよび複素環基は、Ｃ－結合されていてもよく、またはＮ－結合されていてもよい（それが可能である場合は）。

【０１０４】

単独で、またはアルキルスルホニルもしくはアリールスルホニルの様にその他の用語と組み合わせて本明細書で使用される「スルホニル」という用語は、二価の基、－SO_2－を意味する。本発明の態様においては、スルホニル基は、置換または非置換のヒドロキシル、アルキル基、エーテル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、複素環基、炭水化物、ペプチド、またはペプチド誘導体に結合してもよい。

【０１０５】

単独で、またはアルキルスルフィニル（即ち、－Ｓ（Ｏ）－アルキル）もしくはアリールスルフィニルの様にその他の用語と組み合わせて本明細書で使用される「スルフィニル」という用語は、二価の基、－Ｓ（Ｏ）－を意味する。

【０１０６】

単独または組み合わせて本明細書で使用される「アミノ」という用語は、一般的化学式－$NR^{21}R^{22}$で表される、窒素原子（Ｎ）が、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シリル、複素環、またはヘテロアリール（ここで、R^{21}およびR^{22}は、水素、ヒドロキシル、置換されていてもされていなくてもよいアルキル、置換されていてもされていなくてもよいシクロアルキル、置換されていてもされていなくてもよいアルコキシ、置換されていてもされていなくてもよいアルケニル、置換されていてもされていなくてもよいアルキニル、置換されていてもされていなくてもよいアリール、置換されているカルボニル、カルボキシル、置換されていてもされていなくてもよいアミノ、置換されているシリル、置換されていてもされていなくてもよいヘテロアリール、または置換されていてもされていなくてもよい複素環の任意の組合せであることができる）の任意の組合せで存在する３個の置換基と結合する基を意味する。場合により、窒素原子上の１つの置換基は、ヒドロキシルアミンとして知られているアミンを与えるためにヒドロキシル基（－ＯＨ）であってもよい。アミノ基の具体例は、置換されていてもされていなくてもよい、アミノ（－NH_2）、アルキルアミノ、アシルアミノ、シクロアミノ、非環式アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、および低級アルキルシリルアミノ、特に、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、２－プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、シクロプロピルアミノ、ベンジルアミノ、アリルアミノ、ヒドロキシルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ピペリジニル、ヒドラジニル、ベンジルアミノ、ジフェニルメチルアミノ、トリチルアミノ、トリメチルシリルアミノ、およびジメチル－ｔ－ブチルシリルアミノである。

【０１０７】
本明細書で使用される「チオール」という用語は、－ＳＨを意味する。チオールは、本明細書において開示される置換基、特にアルキル（チオアルキル）、アリール（チオアリール）、アルコキシ（チオアルコキシ）またはカルボキシルで置換されていてもよい。
【０１０８】
単独、またはアルキルスルフェニルの様にその他の用語と組み合わせて使用される「スルフェニル」という用語は、－ＳＲ^{24}基（ここで、Ｒ^{24}は、水素ではない）を意味する。本発明の態様においては、Ｒ^{24}は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シリル、シリルアルキル、複素環、ヘテロアリール、カルボニル、カルバモイル、アルコキシ、またはカルボキシルである。
【０１０９】
単独または組み合わせて本明細書で使用される「チオアルキル」という用語は、硫黄原子（Ｓ）が、置換されていてもよいアルキルに結合している化学官能基を意味する。チオアルキル基の例は、チオメチル、チオエチル、およびチオプロピルである。チオアルキルは、置換または非置換のカルボキシル、アリール、複素環、カルボニル、または複素環で置換されていてもよい。
【０１１０】
チオールは、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは複素環、特に、１～４個の窒素原子を含む、置換または非置換の飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル）または１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホリニル、シドノリル）、特に、置換モルホリニルまたはピペリジニルで置換されていてもよい。
【０１１１】
単独または組み合わせて本明細書で使用される「チオアリール」という用語は、硫黄原子（Ｓ）が、一般的化学式の－ＳＲ^{25}基（ここで、Ｒ^{25}は、置換されていてもよいアリールである）でアリール基に結合している化学官能基を意味する。チオアリール基および置換チオアリール基の具体例は、チオフェニル、クロロチオフェニル、パラ－クロロチオフェニル、チオベンジル、４－メトキシチオフェニル、４－ニトロ－チオフェニル、およびパラ－ニトロチオベンジルである。
【０１１２】
単独または組み合わせて本明細書で使用される「チオアルコキシ」という用語は、硫黄原子（Ｓ）が、一般的化学式の－ＳＲ^{30}基（ここで、Ｒ^{30}は、置換されていてもよいアルコキシ基である）でアルコキシ基に結合している化学官能基を意味する。「チオアルコキシ基」は、１～６個の炭素原子、即ち、－Ｓ－（Ｏ）－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基（ここで、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルは、上で定義されたもの同じ意味を有する）を有してもよい。直鎖または分枝チオアルコキシ基または１～６個の炭素原子を有する基、またＣ$_1$～Ｃ$_6$チオアルコキシとしても知られる基の具体例としては、チオメトキシおよびチオエトキシが挙げられる。
【０１１３】
本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、４つの共有結合のうち２つを酸素原子と共有する炭素基を意味する。
【０１１４】
単独または組み合わせて本明細書で使用される「カルボキシル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{14}または－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{14}（ここで、Ｒ^{14}は、水素、場合により置換されていてもよいアルキル、場合により置換されていてもよいアルケニル、場合により置換されていてもよいアルキニル、場合により置換されていてもよいシクロアルキル、場合により置換されていてもよいシクロアルケニル、場合により置換されていてもよいアミノ、場合により置換されていてもよいチオール、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、場合により置換されていてもよいチオアルキル、場合により置換されていてもよいチオアリール、場合により置換されていても

よいチオアルコキシ、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、または場合により置換されていてもよい複素環である）を意味する。カルボキシル基の例は、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ｔ－アルコキシカルボニル（例えば、ｔ－ブトキシカルボニル）、１つまたは２つのアリール基（これらに限定されないが、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロ、および／またはニトロで場合により置換されたフェニル）を有するアリールメトキシカルボニルであり、例えば、ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、２－ブロモエトキシカルボニル、２－ヨードエトキシカルボニル、ｔ－ブチルカルボニル、４－ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシ－カルボニル、ベンズヒドロキシカルボニル、ジ－（４－メトキシフェニル－メトキシカルボニル、２－ブロモエトキシカルボニル、２－ヨードエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル、または２－トリフェニルシリルエトキシカルボニル等が挙げられる。エステル化形態におけるさらなるカルボキシル基は、有機シリルオキシカルボニルを含むシリルオキシカルボニル基である。本発明の態様においては、カルボキシル基は、アルコキシカルボニル、特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、ｔ－ペンチルオキシカルボニル、またはヘプチルオキシカルボニル、特に、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルであってもよい。

【０１１５】

単独または組み合わせて本明細書で使用される「カルバモイル」という用語は、カルボニル基における２つの非共有の結合の１つに結合した、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、アルキルシクロアルキルアミノ、およびジシクロアルキルアミノ基を意味する。

【０１１６】

本明細書で使用される「カルボキサミド」という用語は、－ＣＯＮＨ－の基を意味する。

【０１１７】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、－NO_2－を意味する。

【０１１８】

単独または組み合わせて本明細書で使用される「アシル」という用語は、例えば、場合により置換された、ヒドリド、アルキル（例えば、ハロアルキル）、アルケニル、アルキニル、アルコキシ（アセチルオキシ、ブチリルオキシ、イソ－バレリルオキシ、フェニルアセチルオキシ、ベンゾイルオキシ、ｐ－メトキシベンゾイルオキシを含む「アシルオキシ」、および置換アシルオキシ、例えば、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシ等）、アリール、ハロ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、スルフィニル（例えば、アルキルスルフィニルアルキル）、スルホニル（例えば、アルキルスルホニルアルキル）、シクロアルキル、シクロアルケニル、チオアルキル、チオアリール、アミノ（例えば、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ）、およびアラルコキシから選択される基に結合したカルボニルまたはチオカルボニル基を意味する。「アシル」基の具体例は、ホルミル、アセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、フタロイル、マロニル、ニコチニル等である。

【０１１９】

本明細書で使用される「ウレイド」という用語は、「－ＮＨＣＯＮＨ－」基を意味する。ウレイド基としては、アルキルで置換されたウレイド、特に、ウレイド基の末端窒素に低級アルキルが結合したウレイドを含むアルキルウレイドが挙げられる。アルキルウレイドの例としては、Ｎ’－メチルウレイド、Ｎ’－エチルウレイド、Ｎ’－ｎ－プロピルウレイド、Ｎ’－ｉ－プロピルウレイド等が挙げられるがこれらに限定されない。また、ウレイド基としては、－ＮＨＣＯＮ基（ここで、末端窒素は、アルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールを含む、場合により置換された２つの基に結合している）を含むＮ’，Ｎ’－ジアルキルウレイド基が挙げられる。

【０１２０】

「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヒドロキシル」等を含む基に対して本明細書で使用されるこの用語は、非置換基および置換基の両方を意味する。本明細書で使用される「置換」という用語は、指定された原子の正常原子価を超えることなく、その置換が安定な化合物をもたらす場合に、指定された原子（例えば、水素）の任意の１つまたは複数部分が、本明細書に開示される基から選択されたもので置き換えられていることを意味する。置換基および／または基の組合せは、その様な組合せが、安定な化合物をもたらす場合にのみ可能である。「安定な化合物」とは、反応混合物からの有用な程度の純度への単離、および有効な治療剤への調剤に耐えられる十分に頑強な化合物を意味する。

【０１２１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物における基は、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、アルキレン、アルケニレン、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキレン、ハロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルケニルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、アルキルアリール、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、複素環、ヘテロアリール、スルホニル、アルキルスルホニル、スルフィニル、スルホニル、スルフェニル、アルキルスルフィニル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アミノ、オキシ、ハロ、アジド、チオ、＝Ｏ、＝Ｓ、シアノ、ヒドロキシル、ホスホナート、ホスフィナート、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールスルホニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシルアルキル、アリールアセトアミドイル、アリールオキシ、アロイル、アラルカノイル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、ハロアリールオキシアルキル、ヘテロアロイル、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルコキシアルキル、チオアリール、アリールチオアルキル、アルコキシアルキル、およびアシル基を含むがこれらに限定されない、当業者に明らかな１つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、それ自体置換されていてもよい。

【０１２２】

化学置換基は、それが基の原子に結合している場合は、基からの「ペンダント」である。この文脈において、置換基は、基の炭素原子、鎖伸長剤で基の炭素原子に結合した炭素原子、または基のヘテロ原子から懸垂することができる。

【０１２３】

本発明の化合物、組成物、または方法を使用して治療および／または予防することのできる「疾患」としては、炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ（ＤＡＰＫ）活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）の１つまたは複数を随伴するまたは調節を必要とする状態が挙げられる。特に、疾患は、痴呆症、神経変性、ＣＮＳ脱髄障害、自己免疫障害、または末梢炎症疾患である。

【０１２４】

疾患は、アミロイド発生タンパク質またはペプチドにより活性化されたマクロファージの存在による炎症過程を特徴とするものであってもよい。したがって、本発明方法は、マクロファージ活性化を阻害することおよび／または炎症過程を阻害することを含んでもよい。方法は、患者におけるマクロファージ侵害または炎症の経路または程度を減少すること、遅くすること、改善すること、または逆転することを含んでもよい。

【０１２５】

本発明の化合物、組成物および方法を使用して治療および／または予防できる疾患の例としては、アルツハイマー病および関連障害、初老性および老年性形体；アミロイド血管障害；軽度認知障害；アルツハイマー病関連認知症（例えば、血管性認知症またはアルツハイマー認知症）；ＡＩＤＳ関連認知症、タウ異常症（ｔａｕｏｐａｔｈｙ）（例えば、銀性顆粒認知症、大脳皮質基底核変性症、拳闘家認知症、石灰化を伴う広範性神経原線維錯綜、パーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、プリオン関連疾患、ハレルフォルデンースパッツ病、筋緊張性ジストロフィー、ニーマンーピック病タイプＣ、神経原線維錯綜を伴う非グアム島人型運動ニューロン疾患、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、脳アミロイド血管症、進行性皮質下性グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、および神経原線維変化のみの認知症）、アルファーシヌクレイン異常症（例えば、レビー小体を伴う認知症、グリア細胞内封入を伴う多系統萎縮）、多系統萎縮、シャイードレーガー症候群、脊髄小脳失調（例えば、ＤＲＰＬＡまたはマチャドージョセフ疾患）；線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症、脳の鉄蓄積タイプＩを伴う神経変性、嗅覚機能障害、および筋萎縮性側索硬化症）；パーキンソン病（例えば、家族性または非家族性）；筋萎縮性側索硬化症；痙性対麻痺（例えば、シャペロンおよび／またはトリプルＡタンパク質の欠陥機能を随伴する）；ハンチントン病、脊髄小脳失調、フリードライヒ運動失調；脳卒中、低酸素症、虚血、梗塞、脳内出血を含む脳血管疾患；外傷性脳損傷；ダウン症候群；アミロイドベータペプチドの外傷後蓄積を伴う頭部損傷；家族性英国認知症；家族性デンマーク認知症；痙攣性運動失調を伴う初老性認知症；脳アミロイド血管症、英国タイプ；痙攣性運動失調脳アミロイド血管症を伴う初老性認知症、デンマークタイプ；ニューロセルピン封入体を伴う家族性脳症（ＦＥＮＩＢ）；アミロイド多発神経障害（例えば、老人性アミロイド多発神経障害または全身性アミロイドーシス）；アミロイドベータペプチドによる封入体筋炎；家族性およびフィンランドタイプアミロイドーシス；多発性骨髄腫を随伴する全身性アミロイドーシス；家族性地中海熱；多発性硬化症、視神経炎；ギランーバレー症候群；慢性炎症性脱髄性多発神経障害；慢性感染症および炎症；急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）；自己免疫内耳疾患（ＡＩＥＤ）；糖尿病；心筋虚血およびその他の心臓血管障害；膵炎；痛風；炎症性腸疾患；潰瘍性大腸炎；クローン病；リウマチ様関節炎、変形性関節症、動脈硬化症；炎症性大動脈瘤；喘息；成人呼吸窮迫症候群；再狭窄；虚血／再潅流傷害；糸球体腎炎；サルコイドーシス癌；再狭窄；リウマチ熱；全身性紅斑性狼瘡；ライター症候群；乾癬性関節炎；強直性脊椎炎；股関節炎；骨盤内炎症性疾患；骨髄炎；癒着性関節包炎；小数関節炎；関節周囲炎；多発性関節炎；乾癬；スティル病；滑膜炎；炎症性皮膚炎；および創傷治癒が挙げられる。

【０１２６】

本発明の態様においては、本明細書に開示されている化合物、組成物および方法は、神経炎症（即ち、神経炎症疾患）を含む疾患を予防および／または治療するのに利用されてもよい。神経炎症は、それらの社会的に与える影響を増大させている神経変性障害の様々な配列における疾患病理学および進行の特徴的形態である（最近の展望に対しては、例えば、Ｐｒｕｓｉｎｅｒ，Ｓ．Ｂ．（２００１年）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４、１５１６頁～１５２６頁を参照されたい）。これらの神経炎症関連障害としては、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症、自己免疫障害、先天的疾患、脳卒中および外傷性脳損傷が挙げられる。神経炎症は、障害または発育変動に対する生物のホメオスタティック応答の一環として有益な役割を正常に果すグリア細胞（例えば、星状膠細胞および小膠細胞）活性化により引き起こされる。しかしながら、グリアの慢性的なまたは過剰な活性化によるこの過程の失調は、炎症誘発性サイトカインおよびケモカインの増加した産生、酸化ストレス関連酵素、急性期タンパク質、および補体カスケードの種々の成分による疾患過程に寄与する（例えば、Ａｋｉｙａｍａ等、（２０００年）Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ａｇｉｎｇ　２１、３８３頁～４２１頁を参照されたい）。疾患の顕著な特徴である、病状へのグリア活性化の直接的結合は、これらの重大なグリア細胞応答を媒介するシグナル伝達経路、およびこれらの疾患関連経路を調節することのできる細胞透過性リガンドの発見を理解することの重要性を明らかにする。

【０１２７】
特に、アルツハイマー病（ＡＤ）では、β－アミロイド（Ａβ）の沈着および神経原線維錯綜は、グリア活性化、神経損失および認知減退を随伴する。分子レベルでは、アルツハイマー病は、アミロイドプラーク周囲のグリア細胞における一酸化窒素シンターゼ（ＮＯＳ）の増加した発現；過酸化亜硝酸塩媒介神経損傷の神経病理学的証拠：およびＡβ－誘発脳機能障害における一酸化窒素（ＮＯ）過剰産生を特徴とする。ＮＯＳＨ（ｉＮＯＳ）は、グリア活性化応答の一部として誘発され、ＮＯを発生する酸化ストレス関連酵素である。ＮＯが、超酸化物と一緒に高水準で存在する場合は、反応性の高いＮＯ－誘導分子過酸化亜硝酸塩が発生し、神経細胞死へとつながる。炎症誘発性サイトカインＩＬ－１βは、また、ＡＤ脳における活性化グリアにおいて過剰発現し、ＩＬ－１β遺伝子における多形が、極く初期の散発性ＡＤの増加したリスクを随伴する（例えば、Ｄｕ等（２０００年）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　５５、４８０頁～４８３頁を参照されたい）。また、ＩＬ－１βは、アミロイドプラークの成長に影響を及ぼすことができ、さらなるグリア炎症および神経機能障害応答に含まれる（例えば、Ｇｒｉｆｆｉｎ等、（１９９８年）Ｂｒａｉｎ　Ｐａｔｈｏｌ．８、６５頁～７２頁；およびＳｈｅｎｇ等、（１９９６年）Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ａｇｉｎｇ　１７、７６１頁～７６６頁を参照されたい）。したがって、グリア活性化および特定のグリア産生物は、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病）に随伴するので、細胞シグナル伝達経路（例えば、グリア活性化経路）を調節することのできる、本明細書に開示の化合物および組成物は、炎症疾患の治療および予防において特別の用途を有する。

【０１２８】
本発明の態様においては、本明細書に開示の化合物、組成物、または方法は、タンパク質キナーゼシグナル伝達の失調を含む疾患を予防および／または治療するのに利用されてもよい。タンパク質キナーゼシグナル伝達の失調は、多くの場合、細胞シグナル伝達経路（例えば、グリア細胞活性化経路）の失調を伴う。タンパク質キナーゼは、細胞の成長、分化および死を含む多数の細胞機能を調節することにおいて中心的役割を果すタンパク質の大きなファミリーである。５００を超えるタンパク質キナーゼおよびタンパク質リン酸化反応において厳格な管理を司る１３０のタンパク質ホスファターゼが存在すると考えられる。各タンパク質キナーゼは、ＡＴＰのγ－ホスフェートを、タンパク質基体の特定の残基に移す。タンパク質キナーゼは、さらに、チロシン、セリン／トレオニンまたは受容体残基にもとづく二重特質として分類することができる。セリン／トレオニンキナーゼの例としては、ＭＡＰキナーゼ、ＭＡＰＫキナーゼ（ＭＥＫ）、Ａｋｔ／ＰＫＢ、ジュンキナーゼ（Ｊｕｎ　ｋｉｎａｓｅ）（ＩＮＫ）、ＣＤＫ、タンパク質キナーゼＡ（ＰＲＡ）、タンパク質キナーゼＣ（ＰＫＣ）、およびカルモジュリン（ｃａｌｍｏｄｕｌｉｎ）（ＣａＭ）－依存性キナーゼ（ＣａＭＫ）が挙げられる。失調タンパク質キナーゼ活性（例えば、活動亢進または活動低下）は、糖尿病、リウマチ様関節炎、炎症、高血圧、および癌等の増殖性疾患を含む多数の疾患の原因となる、異常なタンパク質リン酸化反応を引き起こす。したがって、異常なキナーゼ活性は、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病の様な神経変性障害）を随伴するので、細胞シグナル伝達経路に含まれるキナーゼを調節することのできる、本明細書に開示の化合物および組成物は、炎症疾患の治療および予防に対して特別の用途を有する。

【０１２９】
化合物
本発明は、式Ｉ（式中、R^1、R^2、およびR^3は、独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、また

はカルボキサミドであり；またはR^7は、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドであり；R^4、R^5、およびR^6は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、もしくはニトロであり、またはR^7は存在しなくてもよく、１位のＮと６位のＣとの間に二重結合を持ち；またはR^1とR^2、R^1とR^7、またはR^2とR^3は、ヘテロアリールまたは複素環を形成してもよい）の、単離された、純粋な、特に実質的に純粋な化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を提供する。

【０１３０】

いくつかの態様においては、次の化合物の１つまたは複数は本発明の範囲内には入らない：

いくつかの態様においては、次の化合物の１つまたは複数は本発明の範囲内には入らない：

ａ）R^1が、＝Ｏである場合に、R^3が、－$COOCH_3$、$CH=CHCOOCH_3$、－$CH=CHC$（＝Ｏ）－フェニル、－$CH=CH(C(=O)CH_3)_2$、－Ｓ－フェニル、－$CH=CH(COCH_3)(COOCH_3)$、$CH=CH(COOCH_2CH_3)_2$、－フェニル－$COOCH_3$、－$CH=CHCO$－フェニル、－CH_2CH（Ｃｌ）（CH_2OH）、－メチルフェニルであり、R^7が、水素または－CH_2OCH_3であり、R^1、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｂ）R^1が、＝Ｏである場合に、R^2がシアノであり、R^3が－Ｃ（＝Ｏ）OCH_3であり、R_3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｃ）R^1が、＝Ｏである場合に、R^2が、－メチルチオフェンまたはベンジルであり、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7が水素である化合物；

ｄ）R^1が、＝Ｏである場合に、R^2がメチルであり、R^5が、水素、ヒドロキシル、クロロ、またはブロモであり、R^7が水素またはエチルモルホリニルであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

ｅ）R^2が、メチルである場合に、R^5が、クロロ、ブロモ、または水素であり、R^7が、水素または－CH_2CH_2－モルホリニルであり、R^1、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

ｆ）R^1が、ピペラジニル、ピリジニルで置換されたピペラジニル、フェニルまたはメチルである場合に、R^2が、水素またはメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｇ）R^1が、クロロまたはブロモである場合に、R^2が、C_1～C_3アルキル、フェニル、アミノ、ベンジル、モルホリニル、クロロ、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－NH_2、C_1～C_3アルキルフェニル、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH(CH_3)_2$、－ベンジルクロロであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｈ）R^1が、クロロまたはブロモである場合に、R^3が、ヒドロキシル、クロロ、ブロモ、C_1～C_3アルキル、フェニル、または－Ｎ（CH_3）$_2$であり、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｉ）R^1がクロロである場合に、R^2がメチルであり、R^5がヒドロキシルであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

ｊ）R^1がクロロである場合に、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｋ）R^1がヒドロキシルである場合に、R^2がC_1～C_4アルキルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｌ）R^1が、－C_1～C_4アルコキシ、または－Ｎ（CH_3）$_2$で置換されたC_1～Ｃ

$_4$アルコキシ、モルホリニル、またはベンジルで置換されたピペリジニルである場合に、R^2が、水素またはメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素であり、R^7が存在しないか、水素、またはメチルである化合物；

m）R^1が、－SH、－SCH_3、または－$SCH_2C(=O)CH_3$である場合に、R^2が水素またはメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

n）R^1が、＝Sである場合に、R^2が水素またはメチルであり、R^7がメチルまたはベンジルであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

o）R^1が、＝Sである場合に、R^2がメチルであり、R^5がクロロであり、またはR^7がメチルであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

p）R^1がヒドロキシルである場合に、R^2が、水素、メチル、またはブチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

q）R^1がメトキシである場合に、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

r）R^1が、C_1～C_2アルコキシまたはモルホリニルで置換されたC_1～C_4アルコキシ、－$N(CH_3)_2$、またはベンジルで置換されたピペリジニルである場合に、R^2がメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

s）R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

t）R^1が、シアノまたは－$C(OCH_2CH_3)_2$で置換されたシアノ、－$CH(OH)(CH_3)$、－$Si(CH_2CH_3)_2$、シクロヘキソール、－CH_2O－トリメチルジフェニルシリルまたはヒドロキシルで置換されたシクロヘキシルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

u）R^1が、－$CH(OH)(CH_3)_2$で置換されたシアノ、－$Si(CH_2CH_3)_2$、モルホリニル、トリメチルジフェニルシリル、または－$CH(OCH_2CH_3)_2$であり、R^2がメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

v）R^7がオキシであり、R^2が、水素またはメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

w）R^1がメチルであり、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

x）R^2がメチルであり、R^1、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

y）R^1がメトキシカルボニルであり、R^3が水素であり、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

z）R^1が、－NH_2であり、R^2が、メチル、クロロフェニル、メトキシフェニル、エチルフェニル、エチルメトキシフェニル、プロピルフェニル、または－$CH(CH_3)_2$であり、R^4、R^5およびR^6が水素であり、R^7が存在しないか、または－$CH_2CH_2CH_2COOH$である化合物；

aa）R^1が、－OR^{80}（ここで、R^{80}は、エチルモルホリニルまたは－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である）であり、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

bb）R^1が－NH_2であり、R^3が－NH_2であり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

cc）R^1が－NH_2であり、R^5およびR^6がメトキシであり、R^3およびR^4が水素である化合物；

dd）R^1が－NH_2であり、R^3がメチルであり、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ee）R^1が－NH_2であり、R^5がクロロであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

ff）R^1が－NH－クロロフェニルであり、R^2およびR^3がフェニル基を形成し、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

gg）R^1が－NH_2であり、R^4およびR^5がメトキシであり、R^2、R^3およびR^6が水素である化合物；

hh）R^1が－NH_2であり、R^2がエチルメトキシフェニルであり、R^7が、カルボ

キシエチルまたはカルボキシプロピルであり、R^3、R^4およびR^6が水素である化合物；

ｉｉ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、エチルモルホリニル、＝Ｏで置換されたエチルモルホリニル、－$CH_2CH_2OCH_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$、－$CH_2CH_2OH$、または－$CH_2CH_2OCH_3$である）であり、$R^2$が、水素、メチル、エチル、－ＣＨＯ、－$CH_2OH$、－ＣＯＯＨ、クロロ、－$CH_2CH_2NH_2$、－$NO_2$、－Ｃ≡Ｎ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_2CH_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）$NH_2$であり、$R^3$、$R^4$、$R^5$および$R^6$が水素である化合物；

ｊｊ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、エタノール、メチルピペリジニルベンジル、エチルピペリジニル、エチルピペリジニルベンジル、またはブチルピペリジニルベンジルである）であり、R^2が、水素、メチル、または－Ｃ（CH_3）$_2$であり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｋｋ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、水素である）であり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｌｌ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、－CH_2CH_2N（CH_2CH_3）$_2$またはエチルモルホリニルである）であり、R^3がエチルであり、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｍｍ）R^1が－$NHNH_2$であり、R^3が、水素、アルキル、またはフェニルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｎｎ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、NH_2、－CH_2CH_2OH、CH_2CH（ＯＨ）（CH_3）、エチルモルホリニル、＝Ｏで置換されたエチルモルホリニル、エチルフェニル、－$CH_2CH_2NHCH_3$、－CH_2CH_2N（－$CH_2CH_2CH_3$）$_2$、エチルピペリジニル、またはエチルピペリジニルベンジルである）であり、R^2がメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｏｏ）R^1がモルホリニルであり、R^2が、－Ｃ（F_3）、－Ｃ（＝Ｏ）、－CH_2OH、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－ＣＯＯＨ、クロロ、－NO_2、またはシアノであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｐｐ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、ヘプチル、フェニル、ベンジル、またはエチルフェニルである）であり、R^2が、水素、メチル、またはクロロフェニルであり、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｑｑ）R^1が－NR^{21}（ここで、R^{21}はフェニルである）であり、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｒｒ）R^1がモルホリニルであり、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｓｓ）R^1がメチルピペラジニルであり、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｔｔ）R^1が、－$NHCH_2CH_2OH$または$NHCH_2CH_2OCH_3$であり、R^2がフェニルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｕｕ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、エチルアミノ、ブチルアミノ、エチルアミノメチルである）であり、R^2が、水素、メチル、または－Ｃ（＝Ｏ）HN_2であり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｖｖ）R^1が－NHR^{22}（ここで、R^{22}は、エチルピペリジニル、メチルピペリジニルベンジル、ピペリジニルベンジル、エチルピペリジニルベンジル、メチルピロリジニルメチル、エチルピペラジニルベンジル、－CH_2C（＝Ｏ）－ピペラジニルベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）－メチルナフチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2N$（CH_3）（C_7H_7）、－CH_2C（＝Ｏ）－ピペリジニルベンジル、－Ｃ（＝Ｏ）－メチルピペリジニルベンジル、または－ＣＨ（CH_3）$_2$である）であり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｗｗ）R^1が、－$CHCH_2CH_2$－イソキノリニル、－$NHCH_2CH_2N$（CH_2

$CH_2CH_3)_2$、フェニルに縮合したピペリジニルで置換されたプロピル、－$NHCH_2CH_2$、またはフェニル部分の２つの隣接炭素原子に縮合したピペリジニルで置換された－$NHCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$である化合物；

ｘｘ）R^1が、２つのピロリジニル基で置換された－ＮＨであり、R^3がメチルであり、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｙｙ）R^1が－$COOCH_3$であり、R^3がメチルであり、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｚｚ）R^1が水素であり、R^2がメチルであり、R^7が酸素である化合物；

ａａａ）R^7が、メチルまたは酸素であり、R^1、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；

ｂｂｂ）R^1が、－$NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$であり、R^3がエチルであり、R^2、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物；および

ｃｃｃ）R^1が、－$NHCH_2CH(OH)(CH_3)$または－$NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$であり、R^2がメチルであり、R^3、R^4、R^5およびR^6が水素である化合物。

【０１３１】

一態様においては、式Ｉの化合物は、（ａ）R^1が、場合により置換された、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、シアノ、アミノ、シクロアルキル、－スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、チオアリール、チオアルキル、カルボニル、シリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、－SR^{24}（ここで、R^{24}は、場合により置換された、アルキル、カルボニル、カルボキシル、カルバモイル、アリール、複素環、またはヘテロアリールである）であり；（ｂ）R^2が、場合により置換された、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、カルボニル、カルボキシル、フェニル、ベンジル、アミノ、アリール、シアノ、－ＣＯＨ、ピペラジニル、アルコール、ピペリジニル、モルホリニル、またはナフチルであり；（ｃ）R^3が、水素、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオール、スルフェニル、スルホニル、スルフィニル、またはニトロであり；（ｄ）R^4が、水素、ハロ、またはニトロであり、（ｅ）R^5が、水素、ハロ、アルコキシ、またはアミドであり；（ｆ）R^7が、水素、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、カルボキシ、モルホリノ；イミダゾリル；ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルであり、またはR^7が存在せず、１位のＮと６位のＣとの間に二重結合が存在し；および／または（ｇ）R^1とR^2、R^1とR^7、またはR^2とR^3が、ヘテロアリールまたは複素環を形成してもよい化合物として提供される。

【０１３２】

本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、ＣｌまたはＢｒ、－NH_2、アルキル、－ＣＮ、＝Ｓ、シリル、スルホニル、チオアルキル、チオアリール、ピペラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピロリル、またはピロリジニルであり、ハロ、＝Ｏ、アルコキシ、アルケニル、アルキル、置換アルキル、－ＣＮ、－SR^{24}（ここで、R^{24}は、場合により置換された、メチル、エチル、フェニル、複素環、またはヘテロアリールである）、またはフェニルもしくは置換フェニルで置換された－ＣＯで、場合により置換されていてもよい化合物として提供される。

【０１３３】

本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^2が、カルボニル、ピペラジニル、モルホリニル、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、またはフェニル、－ＣＮ、－ＣＯＨ、CH_2OH、－OCH_2CH_3、または、アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロ、フェニル、置換フェニル、ベンジル、ヒドロキシル、アミノ、ピペリジニル、またはモルホリニルで場合により置換されていてもよいアルキルである化合物として提供される。

【０１３４】
本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^3が、ピペラジニル；置換ピペラジニル；アミノで場合により置換されていてもよいアルキル；フェニル；置換フェニル；アルキルまたはアルキルアミン（例えば、$NHCOOC(CH_3)_3$）、カルボキシル、または置換カルボキシルで場合により置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシル；またはニトロである化合物として提供される。
【０１３５】
本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^4が、ニトロまたは水素である化合物として提供される。
【０１３６】
本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^5が、水素、ハロ、$-OCH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$、または$-OCH_3$である化合物として提供される。
【０１３７】
本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^7が、アルキル、モルホリニル、ベンジル、イミダゾリル、$-CH_2COOCH_2CH_3$、$CH_2C=COOCH_2CH_3$、$CH_2CH_2CH_2SO_2OH$、$CH_2CH_2CH_2SO_3$、$CH_2CH_2CH_2CH_2PO(OH)_2$、または$CH_2CH_2CH_2PO(OH)_2$である化合物として提供される。
【０１３８】
本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^7が存在せず、１位のＮと６位のＣとの間に二重結合が存在する化合物として提供される。
【０１３９】
さらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^1、R^2、R^3、およびR^7が、独立に、置換脂肪族、低級アルキル置換アミノ、低級アルキル置換ハロゲン、環状脂肪族、または置換環状脂肪族である化合物として提供される。
【０１４０】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、置換されていてもよい（例えば、ピリミジニル部分で）ピペラジニル；ハロ；置換されていてもよいアミノ；シアノ；$-SR^{24}$（ここで、R^{24}は、置換されていてもよい（例えば、ハロ）アルキルまたはアリール（例えば、フェニル）である）；置換アルキル（例えば、ハロゲンで置換されたアルキル、例えば、$CH(Br)_2$等）；モルホリニル；置換されていてもよいピロリル；ヒドロキシル；$-OR^{35}$（ここで、R^{35}はアルキルである）；$-C=CHR^{36}$（ここで、R^{36}はアルキルである）；またはピロリジニルである化合物として提供される。
【０１４１】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^2が、水素；モルホリニル；置換されていてもよい（例えば、ピリミジニル部分で）ピペラジニル；フェニル；アルキル；アルコキシ（例えば、$CH(OCH_3)_2$）；置換アルキル；置換アリール（例えば、フェニル）；シアノ；またはヒドロキシルである化合物として提供される。
【０１４２】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^3が、水素；ヒドロキシル；置換されていてもよい（例えば、ハロ）アルキル；置換されていてもよいアミノ；$-COR^{37}$（ここで、R^{37}は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ（例えば、$-OCH_3$）である）；または置換されていてもよい（例えば、アルキル）アリール（例えば、フェニル）である化合物として提供される。
【０１４３】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^4が、水素またはハロであり；R^5が、水素またはハロであり；R^6が、水素またはハロである化合物として提供される。

【０１４４】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{7}が、水素；置換されていてもよい（例えば、フェニルで）アルキル；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＲ^{38}（ここで、Ｒ^{38}はアルキルである）、－ＣＨ$_{2}$Ｃ＝ＣＯＯＲ^{38}（ここで、Ｒ^{38}はアルキルである）、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＯＨ、モルホリニル、ベンジル、イミダゾリル、または［ＣＨ$_{2}$］$_{n}$ＰＯ（ＯＨ）$_{2}$（ここで、ｎは、１～６、特に、３または４である）である化合物として提供される。

【０１４５】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、カルボキシルで場合により置換されていてもよいピペリジニル環を形成する化合物として提供される。

【０１４６】
本発明のなおさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}およびＲ^{7}が、アルキル、アリール、ハロ、またはヒドロキシルで場合により置換されていてもよいピリミジニル環を形成する化合物として提供される。

【０１４７】
特定の態様においては、Ｒ^{1}は、－ＮＲ^{21}Ｒ^{22}（ここで、Ｒ^{21}は水素であり、Ｒ^{22}は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されているカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルカン、置換されていてもよい複素環、または置換されていてもよいヘテロアリールである）である。実施形態においては、Ｒ^{22}は、水素、場合によりヒドロキシルで置換されていてもよいＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）、アルキル、アミノ、カルボニル、カルボキシル、モルホリニル、イソキノリニル、またはアミノ（場合により置換されたアルキル、ベンジル、カルボキシル、アルコール基、ヘテロアリールもしくは複素環の１つまたは複数で置換されていてもよい）、プロパノール基、フェニル（ハロで場合により置換されていてもよい）、ベンジル（アルコキシで置換されていてもよい）、シクロヘキシル、ピペリジニル（場合により置換されたフェニルで置換されていてもよい）、アルキルで置換されていてもよいピロリジニルもしくはピロリジニルアルキル、－ＣＯＯＲ^{40}（ここで、Ｒ^{40}は、置換されていてもよいアルキルである）、または［ＣＨ$_{2}$］$_{m}$－ピペリジニル（ここで、ｍは、１～４、特に、１～３であり、ピペリジニルは、場合により置換された、アルキル、フェニル、またはベンジルで場合により置換されている）からなる群を含んでもよく、またはその群から選択されてもよい。

【０１４８】
実施形態においては、Ｒ^{22}は、－Ｒ^{60}Ｒ^{61}（ここで、Ｒ^{60}は、－ＮＨ［ＣＨ$_{2}$］$_{w}$ＮＨ（ここで、ｗは、１～４、特に、２または３である）であり、Ｒ^{51}は、置換されていてもよい、特に、アルキルで置換されていてもよいピリミジニルで置換されたピペラジニルである）である。

【０１４９】
実施形態においては、Ｒ^{22}は、－Ｒ^{62}Ｒ^{63}（ここで、Ｒ^{62}は、－［ＣＨ$_{2}$］$_{w}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）（ここで、ｗは、１～４、特に、２または３である）であり、Ｒ^{63}は、置換されていてもよい、特に、アルキルで置換されていてもよいピリミジニルで置換されたピペラジニルである）である。

【０１５０】
本発明の一態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が、ハロ、特に、クロロまたはブロモであり、Ｒ^{2}が、置換されていてもよい、特に、アルコキシ（例えば、メトキシ、ジメトキシ）で置換されていてもよいアルキル、アルキルもしくはアルコキシで置換されていてもよい置換アリール（例えば、ベンジル、メトキシフェニル）、ハロ（例えば、ブロモまたはクロロ）、またはカルボニル、１～４個の窒素原子を含む置換もしくは非置換の飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピペリジニル、およびピペラジニル）または１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホ

リニル；シドノニル）、特に、置換モルホリニル、ピペラジニル、またはヘテロアリール、特に、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニル、特に、ピリミジニルで置換されたピペラジニルであり、場合により、R^3、R^4、R^5、R^6、およびR^7が水素である化合物が提供される。

【０１５１】

本発明のその他の態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、ハロ、特に、クロロまたはブロモであり、R^3が、１～４個の窒素原子を含む置換もしくは非置換の飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピペリジニル、およびピペラジニル）または１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホリニル；シドノニル）、特に、置換モルホリニル、ピペラジニル、もしくはアルキルで置換されたピペラジニル、またはヘテロアリール（特に、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基）であり、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニル、とりわけピリミジニルであり、あるいはR^2が置換アミノ、特に、アルキルもしくは置換されたアルキル（特に、アルコキシカルボニルで置換されたアルキル）で置換されたアミノであり、場合により、R^2、R^4、R^5、R^6、およびR^7が水素である化合物が提供される。

【０１５２】

さらなる態様においては、R^1はハロ、特に、ブロモまたはクロロであり、R^2およびR^3が、不飽和環、特にフェニルを形成し、R^5が、ヘテロアリール、特に、１～４個の窒素原子を含む置換または非置換の不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、特に、イミダゾリルであり、場合により、R^4、R^6、およびR^7が水素である。

【０１５３】

さらなる態様においては、R^1はハロ、特に、ブロモまたはクロロであり、R^4がニトロであり、場合により、R^2、R^3、R^5、R^6、およびR^7が水素である。

【０１５４】

さらなる態様においては、本発明は、式Ｉ（式中、R^1は、アルキルで置換されたチオール（チオアルキル）；置換アルキル、特に、１～４個の窒素原子を含む置換もしくは非置換の飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル）または、１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホリニル；シドノニル）、特に、置換モルホリニルまたはピペリジニルで置換されたアルキル；アリール；置換アリール；置換もしくは非置換のアリールで置換されていてもよいカルボキシルであり；場合により、R^2は、アルキル、特に低級アルキルであり；場合により、R^3は、アルキル、特に、低級アルキルまたはニトロであり；場合により、R^5は、アルコキシであり；場合により、R^7は、アルキルであり；場合により、R^4、R^5、およびR^6が水素である）の化合物を提供する。

【０１５５】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、＝Ｓであり、場合により、R^2が、アルキル、特に、低級アルキルであり、R^5が、アルコキシであり、R^3、R^4、R^6、およびR^7が水素である化合物として提供される。

【０１５６】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、置換または非置換のアリール、特に、置換フェニルで置換されていてもよいスルホニルであり、場合により、R^2が、アルキルであり、R^3、R^4、R^5、R^6、およびR^7が水素である化合物として提供される。

【０１５７】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が、置換もしくは非置換のアルキルまたはアルキニル、特に、アリールで置換されたアルキル、置換アリール、ハロ、シアノ、またはアルキルで置換されたアルキニルであり；場合により、Ｒ^{2}がアルキルであり、Ｒ^{7}がアルキルであり、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が水素である化合物として提供される。

【０１５８】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}がシアノであり、Ｒ^{2}が、アリールまたはアルキルであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１５９】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の１つまたは両方が、１～２個の酸素原子および１～３個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、モルホリニル；シドノニル）、特に、置換モルホリニルであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６０】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が、置換または非置換のカルボキシルで置換されていてもよい、１～４個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピロリジニル）であり、Ｒ^{2}が、アルキルまたはハロであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６１】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}がヒドロキシルであり；Ｒ^{2}が、アルキルまたは置換アルキルであり、またはＲ^{3}が、ヘテロアリール（例えば、ピリミジニル）で場合により置換されていてもよい、１～４個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（例えば、ピペリジニル、およびピペラジニル）であり、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の一方が水素であり、場合により、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６２】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が１～４個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基（前記複素単環式基は、カルボキシル、あるいはアルキルもしくはアルコキシで置換されたカルボニル、あるいはプリニルもしくは置換プリニルで置換されたカルボキシルで置換されていてもよい）、例えば、ピペリジニル、およびピペラジニルであり、Ｒ^{2}が、アルキルまたは置換アルキル、特に、アルキルアリールであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６３】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が、＝Ｏであり、Ｒ^{2}が、アルキル、アルキルアリール、シアノ、アルコキシ、または置換アルコキシであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６４】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}が、アルコキシであり、Ｒ^{2}が、アルキル、置換アルキル、またはアルコキシであり、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６５】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、例えば、アルキル、ハロ、カルボキシル、またはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい複素環、特に１～４個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基、とりわけ、１または２個の窒素原子を含む６員環（例えば、ピペリジニルおよびピペラジニル）を形成し、場合により、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}が水素である化合物として提供される。

【０１６６】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、Ｒ^{1}およびＲ^{7}が、ヘテロアリール、特に、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、とりわけ、

ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルを形成し、R^2が、水素またはアルキルであり、R^3、R^4、R^5、R^6、およびR^7が水素である化合物として提供される。

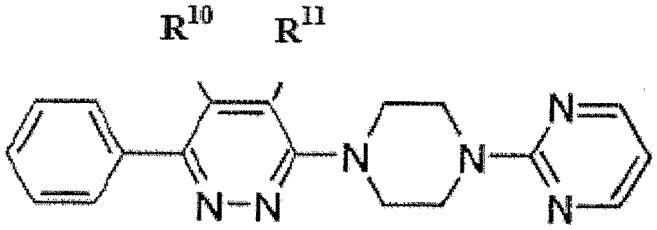
【０１６７】

本発明のさらなる態様においては、式Ｉの化合物は、R^1が、置換されていてもよいシリル、特にアルキルで置換されていてもよいシリルであり、R^2がアルキルであり、R^3、R^4、R^5、R^6、およびR^7が水素である化合物として提供される。

【０１６８】

一実施形態においては、R^1は、ピペラジニルまたは置換ピペラジニル、特に、以下の式ＩＩのピリミジニルで置換されたピペラジニルである。

【化７】



II

【０１６９】

したがって、本発明は、また、式ＩＩ（式中、R^{10}およびR^{11}の１つまたは両方は、独立に、置換または非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルアルキル、シリルオキシ、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである）の単離された、純粋な、特に実質的に純粋な化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を提供する。

【０１７０】

式ＩＩの化合物の一態様においては、R^{10}が、水素；ヒドロキシル；アルキル；アリール（例えば、場合により置換されたフェニル（例えば、ハロゲン化物））；置換されていてもよいピペラジニル（例えば、ピリミジニルで置換された）；－$NR^{55}R^{56}$（ここで、R^{55}は、水素またはアルキルであり、R^{56}は、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいアルキル（例えば、アミノ、特に、－$CH_2CH_2NH_2$；$CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$）である）；置換されていてもよいモルホリニル；または－SR^{25}（ここで、R^{25}は、置換されていてもよいフェニルである）であり；R^{11}が、水素、または置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル）である化合物が提供される。

【０１７１】

本発明の特定の態様においては、式ＩＩの化合物は、R^{10}が、水素、ハロ、場合により置換されたヒドロキシル、アルキル、ピリジニル、フェニル、ベンジル、ピペラジニル、アミノ、モルホリニル、または－SR^{24}（ここで、R^{24}は、アルキルまたはアリールである）である化合物として提供される。一実施形態においては、R^{10}は、－$NH[CH_2]_mNR^{60}R^{61}$（ここで、mは、１～６、特に、２～４であり、R^{60}は水素であり、R^{61}はカルボキシル、特に、－$COOC(CH_3)_3$である）である。

【０１７２】

本発明の一態様においては、式ＩＩの化合物は、R^{11}が、水素、ハロ、場合により置

換されたアルキル、ピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、またはフェニルである化合物として提供される。

【０１７３】

本発明のその他の態様においては、式ＩＩの化合物は、Ｒ^{10}およびＲ^{11}の両方が水素ではない化合物として提供される。

【０１７４】

本発明の特定の実施形態においては、Ｒ^{10}およびＲ^{11}の１つまたは複数はアルキル、特に、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}の一方は水素である。

【０１７５】

本発明の特定の実施形態においては、Ｒ^{10}およびＲ^{11}の１つまたは複数はアリール、特に、フェニルまたはベンジルであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}の一方は水素である。

【０１７６】

本発明の特定の実施形態においては、式ＩＩの化合物は、表３における化合物であり、さらに詳しく言えば、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ、ＭＷ０１－２－０６９ＳＲＭ、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ、ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ、ＭＷ０１－６－１８９ＷＨ、ＭＷ０１－７－１０７ＷＨ、およびこれらの誘導体である。

【０１７７】

本発明は、また、式ＩＩＩ（式中、Ｒ^{15}およびＲ^{16}は、独立に、置換または非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである）の単離された、純粋な、特に実質的に純粋な化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を提供する。

【０１７８】

本発明は、また、式ＩＶ（式中、Ｒ^{70}およびＲ^{71}は、独立に、置換または非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである）の単離された、純粋な、特に実質的に純粋な化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を提供する。

【０１７９】

一態様においては、本発明は、式ＩＶ［式中、Ｒ^{70}は、複素環、特に１～４個の窒素原子を含む飽和３～６員複素単環式基｛さらに詳しく言えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル、特にピペラジニルまたはピペリジニルであり（これらは、アルキル、特に、メチル、ジメチル、シクロアルキル、特に、シクロヘキシル、アリール、とりわけフェニルで置換されていてもよい）｝、１～５個の窒素原子を含む置換または非置換の不飽和縮合複素環基｛特に、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、キナゾリニル、プテリジニル、キノリジジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、カルバゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノリニル、イソキノリニル、またはインダゾリル、とりわけオキシで置換されたベンゾイミダゾリルで置換されていてもよい｝である］の化合物に関する。

【０１８０】

本発明は、また、式ＩＶ（式中、R^{70}は、アミノまたは置換アミノであり、場合によりR^{71}は、アリール、特にフェニルである）の化合物に関する。一態様においては、R^{70}は、－Ｎ－R^{21}（ここで、R^{21}は、水素またはアルキル、特に、C_1～C_6アルキル、さらに詳しく言えば、メチルまたはジメチルである）、または－Ｎ－$R^{21}R^{22}$（ここで、R^{21}は、水素またはアルキル、特に、C_1～C_6アルキル、さらに詳しく言えば、メチルであり、R^{22}は、アミノまたは置換アミノで置換されたアルキル、複素環、置換複素環、またはシクロアルキルである）である。一実施形態においては、R^{70}は、－Ｎ－$R^{21}R^{22}$（ここで、R^{21}は、水素またはアルキル、特に、C_1～C_6アルキル、さらに詳しく言えば、メチルであり、R^{22}は、シクロアルキル、特に、シクロプロピルで置換されたC_1～C_6アルキル、特に、メチルまたはエチル、複素環、特に、ピペリジニル、ピロリジニル、または置換されていてもよい、特に、アリール、特に、ベンジルで置換されていてもよいモルホリニルである）である。

【０１８１】

式ＩＶの化合物は、表５における、構造１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、もしくは１３９またはこれらの誘導体を含んでもよい。

【０１８２】

本発明は、また、式Ｖ（式中、R^{50}およびR^{51}は、独立に、置換または非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである）の単離された、純粋な、特に実質的に純粋な化合物、またはその異性体もしくは薬剤として許容されるそれらの塩を提供する。

【０１８３】

本発明は、式Ｖ（式中、R^{50}は、置換または非置換の、水素、アルキル、アリール、または複素環であり；R^{51}は、置換または非置換の、水素またはアルキルであり、R^{52}は、置換または非置換の、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはハロである）の化合物に関する。一態様において、本発明は、式Ｖ｛式中、R^{50}は、水素、C_1～C_6アルキル（ここで前記C_1～C_6アルキルは、アルキル、特にメチルまたはトリメチルで置換されていてもよい）、フェニル、または１～４個の窒素原子を含む３～６員複素単環式基（さらに詳しく言えば、ピペリジニルまたはモルホリニル）であり、R^{51}は、水素またはアルキル（特にメチル）であり、R^{52}は、水素、アルキル（特に、メチル、ジメチル、エチル、もしくはプロピル）、シクロヘキシル、クロロ、または１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニル、とりわけ、ピリジニル）である｝の化合物に関する。一実施形態においては、R^{50}はアリールであり、R^{51}は水素であり、R^{52}はC_1～C_6アルキルである。

【０１８４】

式Ｖの化合物は、化合物ＭＷ０１－７－０５７ＷＨ、または表５における構造３２、３４、３６、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４６、４７、４８、４９、６３、６９、７０、７１、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、および８２またはこれらの誘導体を含んでもよい。

【０１８５】

いくつかの実施形態においては、本発明は、表２、３、４、または５において示される新規な有機化合物、および／またはこの複素環誘導体を提供する。

【０１８６】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を修飾するために使用されてもよい誘導体基は、特許出願第２００３０１７６４３７号（すべての目的に対して、全体の開示が参照として本明細書に組み込まれる）において見出すことができる。

【０１８７】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、ｉｎ ｖｉｖｏで活性化合物に転換されるプロドラッグの形態であってもよい。例えば、式Ｉの化合物において、R^1、R^2、Ｒ３、R^4、R^5、R^6およびR^7の１つまたは複数は、活性な（例えば、治療的に活性な）化合物、またはその後に活性化合物を生成する中間体化合物を与えるために、対象に投与後に開裂する開裂性基を含んでもよい。開裂性基は、酵素的にまたは非酵素的に除去されるエステルであることができる。

【０１８８】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、化合物に直接または間接に共有的に結合されてもよいポリマー、炭水化物、ペプチドまたはこれらの誘導体等の担体を含んでもよい。担体は、１つまたは複数のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、チオール、チオアルキル、スルフェート、スルホニル、スルフィニル、スルホキシド、ヒドロキシル基を含むがこれらに限定されない、本明細書に記載の置換基で置換されていてもよい。本発明の態様においては、担体は、アラニン、グリシン、プラリン（ｐｒａｌｉｎｅ）、メチオニン、セリン、トレオニン、アスパラギン、アラニル－アラニル、プロリル－メチオニル、またはグリシル－グリシルを含むアミノ酸である。担体は、また、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を、特定の組織または器官に的を絞らせる分子を含むこともできる。したがって、担体は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の脳への移動を促進または強化してもよい。

【０１８９】

方法

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、その知識および実施例を含む本願の開示を考慮して、当業者に一般に知られている反応および方法を使用して調製することができる。反応は、使用される試薬および材料にとって適当な、そして実施される反応にとって適切な溶剤において行われる。化合物に存在する官能性は、提案される反応工程と整合性がとられるべきことは、有機合成の当業者には理解されるであろう。これは、時に、本発明の化合物を得るために、合成工程の順序の変更、または他と比べて１つの特定の方法スキームの選択を必要とするであろう。また、合成経路の開発におけるその他の主要な考慮すべき事項は、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基の保護のために使用される保護基の選択であることが認識されるであろう。熟練者に対して多くの選択肢を記述している権威ある報告は、ＧｒｅｅｎおよびＷｕｔｓ（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ Ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９１年）である。

【０１９０】

本発明の化合物を調製するのに使用される出発物質および試薬は、製造業者から入手可能であり、またはＦｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、ｖｏｌｓ．１～１７、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、１９９１年；Ｒｏｄｄ’ｓ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ、ｖｏｌｓ．１～５ ａｎｄ ｓｕｐｐｓ．、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、１９８９年；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ、ｖｏｌｓ．１～４０、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．、１９９１年；Ｍａｒｃｈ Ｊ．：Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、４ｔｈ ｅｄ．、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ．Ｙ．；およびＬａｒｏｃｋ：Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ、ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９年等の参考文献に記載されている手順に従って、当業者によく知られた方法により調製される。

【０１９１】
出発物質、中間体、および式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、通常の方法、例えば、沈殿、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を使用して、単離および精製されてもよい。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、物理定数および分光分析方法、特に、ＨＰＬＣを含めて、通常の方法を使用して特徴付けられてもよい。
【０１９２】
本質的に塩基性である式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、種々の無機および有機酸と一緒に広範囲の異なる塩を形成することができる。実際には、初めに、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を、反応混合物から、薬剤として許容されない塩として単離し、次いで、後者をアルカリ試薬での処理で遊離塩基化合物に転換し、その後に、遊離塩基を、薬剤として許容される酸付加塩に転換することが望ましい。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの塩基化合物の酸付加塩は、塩基化合物を、水性溶剤媒体において、またはメタノールもしくはエタノール等の適当な有機溶剤において、選択された無機または有機酸の実質的に当量で処理することにより容易に調製される。溶剤を注意して蒸発させることにより、所望の固体塩が得られる。
【０１９３】
本質的に酸性である式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、種々の薬剤として許容されるカチオンと塩基性塩を形成することができる。これらの塩は、相当する酸性化合物を、所望の薬剤として許容されるカチオンを含む水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を、好ましくは、減圧下で蒸発乾固することによる通常の方法により調製されてもよい。あるいはまた、これらは、酸性化合物の低級アルカノール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドとを一緒に混合し、次いで、前述と同じ方法において、得られた溶液を蒸発乾固することにより調製されてもよい。どちらの場合においても、試薬の化学量論量が、反応の完結度および最大生成物収率を確実にするために一般的に使用される。
【０１９４】
特定の態様においては、本発明は、用意された工程を含む、本明細書に開示の化合物の製造方法を提供する（例えば、図および材料および方法を参照されたい）。
【０１９５】
ＰｙｒＰＣＴ出願のための広範囲の方法説明
一態様において、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１１は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１０はハロ（特にクロロ）であり、Ｒ１は水素である）の化合物と、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基で置換されたボロン酸（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルで置換されたボロン酸）とを、式ＩＩ（式中、Ｒ１１は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。一実施形態においては、Ｒ１０は、ハロで置換されたフェニルである。
【０１９６】
その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１１は水素であり、Ｒ１０は置換アリールである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１０はハロ（特にクロロ）であり、Ｒ１１は水素である）の化合物と、置換アリールボロン酸とを、式ＩＩ（式中、Ｒ１１は水素であり、Ｒ１０は置換アリールである）の化合物を調製

するのに適当な条件下で反応させることを含む。一実施形態においては、Ｒ１０は、ハロで置換されたフェニルである。

【０１９７】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアルキルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１１はハロ（特にクロロ）であり、Ｒ１０は水素である）の化合物と、アルキルボロン酸とを、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアルキルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。一実施形態においては、Ｒ１１は低級アルキル、特に、メチルまたはエチルであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１１はクロロである）の化合物は、適当な条件下で、低級アルキルボロン酸、特に、メチルまたはエチルボロン酸と反応する。

【０１９８】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアルキルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロ（例えば、クロロ）で、Ｃ４位をアルキルで、およびＣ６位をフェニルで置換されたピリダジンと、２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリミジンとを、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアルキルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。一実施形態においては、Ｒ１１は、メチルまたはエチルである。

【０１９９】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアリールである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はハロ（例えば、クロロ）である）の化合物と、Ｃ３位をハロ（例えば、クロロ）で、Ｃ４位をアリールで、およびＣ６位をフェニルで置換されたピリダジンと、２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリミジンとを、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はアリールである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。一実施形態においては、Ｒ１１はフェニルである。

【０２００】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ｛式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）である｝の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１１はハロ、特にクロロであり、Ｒ１０は水素である）の化合物と、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基で置換されたボロン酸（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルで置換されたボロン酸）とを、式ＩＩ｛式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）である｝の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０１】

一実施形態においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピリジニルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１１はハロ、特にクロロであり、Ｒ１０は水素である）の化合物と、ピリジニルボロン酸とを、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピリジニルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０２】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ｛式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリ

ニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）である｝の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位を１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）で、および６位をフェニルで置換されたピリダジンと、２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリミジンとを、式ＩＩ｛式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）である｝の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０３】

一実施形態においては、本発明は、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位をピリジニルで、および６位をフェニルで置換されたピリダジンを、２－（ピペリジン－４－イルオキシ）ピリミジンと、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピリジニルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピリジニルである）の化合物の調製方法を提供する。

【０２０４】

その他の態様においては、本発明は、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピペリジニルまたは置換ピペリジニルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、式ＩＩ（式中、Ｒ１１はハロ、特にクロロであり、Ｒ１０は水素である）の化合物と、ピペラジニルまたは置換ピペラジニルとを、式ＩＩ（式中、Ｒ１０は水素であり、Ｒ１１はピペリジニルまたは置換ピペリジニルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０５】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ（式中、Ｒ１はピペラジニル、またはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換されたピペラジニルであり、Ｒ２はアリールであり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない）の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位をアリールで置換されたピリダジンと、ピペラジニルまたはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換されたピペラジニルとを、式Ｉ（式中、Ｒ１はピペラジニル、またはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換されたピペラジニルであり、Ｒ２はアリールであり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０６】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ｛式中、Ｒ１はピペラジニル、またはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換されたピペラジニルであり、Ｒ２は、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位を、１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルで置換されたピリダジン）と、ピペラジニルまたはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換されたピペラジニルとを、式Ｉ｛式中、Ｒ１はピペラジニル、またはアルキル、アリール、もしくはシクロアルキルで置換さ

れたピペラジニルであり、Ｒ２は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニル）であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０７】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ｛式中、Ｒ１は置換アミノ（特に置換モルホリニルで置換されたアミノ、とりわけ、モルホリノエチルで置換されたアミノ）であり、Ｒ２はアリールまたは１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、とりわけ、ピリジニル）であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位をアリールまたは１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、さらに詳しく言えば、ピリジニルで置換されたピリダジン）と、置換アミノ（特に、置換モルホリニルで置換されたアミノ、とりわけ、モルホリノエチルで置換されたアミノ）とを、式Ｉ｛式中、Ｒ１は置換アミノ（特に、置換モルホリニルで置換されたアミノ）であり、Ｒ２はアリールであり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０８】

その他の態様においては、本発明は、式Ｖ（式中、Ｒ５０はアリールであり、Ｒ５１は水素であり、Ｒ５２はアルキルである）の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位をアリールで、および６位をアルキルで置換されたピリダジンと、１－（２－ピリミジル）ピペラジンとを、式Ｖ（式中、Ｒ５０はアリールであり、Ｒ５１は水素であり、Ｒ５２はアルキルである）の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２０９】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ｛式中、Ｒ１は置換アミノであり、Ｒ２は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、とりわけ、ピリジニル）であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物の調製方法を提供するものであり、Ｃ３位をハロで、Ｃ４位を１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、とりわけ、ピリジニル）で、およびＣ６位をフェニルで置換されたピリダジンと、置換アミノとを、式Ｉ｛式中、Ｒ１は置換アミノであり、Ｒ２は１～４個の窒素原子を含む不飽和５～６員ヘテロモノシクリル基（特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、またはテトラゾリル、とりわけ、ピリジニル）であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素であり、Ｒ７は存在しない｝の化合物を調製するのに適当な条件下で反応させることを含む。

【０２１０】

式ＩＩの化合物の調製において、利用されてもよい鍵となる前駆体（例えば、図１を参照されたい）は市販品を入手し、さらなる精製なしで、例示されている化合物ＭＷ０１－

３－１８３ＷＨの合成に直接使用した。化合物は、８１～９６％の収率で合成される。すべての精製化合物は、合成を確認するために、ＨＰＬＣ、質量分析およびＮＭＲで確認される。図１における合成スキームは、６位において拘束を受けていない芳香族環を持ち、５位が修飾されていないＭＷ０１－３－１８３ＷＨの合成のために示される。試薬および条件：（ａ）１－ＢｕＯＨ、NH_4Cl、２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン。

【０２１１】

したがって、一態様においては、本発明は、置換６－フェニルピリダジンと、２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジンとを反応させて、式ＩＩ（式中、R^{10}およびR^{11}は水素である）の化合物を製造するための、式ＩＩの化合物の調製方法を提供する。式ＩＩ（式中、Ｒ１０およびＲ１１は水素である）の化合物は、適当な条件下で、適当な試薬と反応して、基R^{10}およびR^{11}（独立に、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、＝Ｏ、＝Ｓ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである）を導入することができる。

【０２１２】

本発明の化合物、組成物および方法の治療効率および毒性は、細胞培養における標準的薬学手順により、または実験動物を用いて、ED_{50}（母集団の５０％において治療的に有効である投与量）もしくはLD_{50}（母集団の５０％に対する致死投与量）の統計値等の統計的パラメータを計算すること等によって決定されてもよい。治療指数は、治療対毒性効果の投与量比であり、ED_{50}／LD_{50}比として表すことができる。大きな治療指数を示す薬剤組成物が好ましい。例えば、１つまたは複数の治療効果、特に、本明細書に開示の有益な効果は、対象または疾患モデル、例えば、アルツハイマー病の症状を持つＴｇＣＲＮＤ８マウスにおいて証明することができる。

【０２１３】

生物学的検証を、ＨＰＬＣ／ＭＳ分析で決定された、＞９５％均質な、本明細書に開示の化合物で行った。分類体系的な細胞ベーススクリーニングプロトコルの一部として、ＬＰＳで刺激された、ＢＶ－２マウス小グリア細胞によるＩＬ－１βおよびＴＮＦα産生を阻止するこれらの能力について、この化合物をスクリーンした。ＭＷ０１－３－１８３ＷＨのデータは図２に示す。本発明の化合物を修飾するために使用されてもよい誘導基は、米国特許出願第２００３０１７６４３７号（すべての目的に対して、全体の開示が参照として本明細書に組み込まれる）において見出すことができる。

【０２１４】

本明細書に開示の化合物は、肝臓が、初期薬剤代謝の重要な部位であり、動物の全体の代謝およびホメオスタシスにとって重要であるので、経口投与される化合物にとって重要な最初の考慮すべき事柄である肝臓毒性に対してテストすることができる。動物における、ｉｎ　ｖｉｖｏ肝臓毒性試験の一例は、実施例２において例示される。本明細書に開示の化合物は、また、ｈＥＲＧチャンネル阻害に対して、例えば、実施例３において例示される方法を使用してテストすることにより、心臓の安全性についてテストされてもよい。

【０２１５】

組成物およびキット

本発明の式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、対象に投与するための薬剤組成物に組成されてもよい。本発明の薬剤組成物またはこの一部分は、適当な薬剤として許容される担体、賦形剤および投与の意図した形態を基に選択されるビヒクルを含み、通常の薬務に合致する。適当な薬剤担体、賦形剤およびビヒクルは、標準テキストの、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔ

ｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ.、ＵＳＡ １９８５年）に記載されている。例えば、カプセルまたは錠剤の形態における経口投与のためには、活性成分は、ラクトース、デンプン、スクロース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、グルコース、硫酸カルシウム、第２リン酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等の、経口の非毒性の薬剤として許容される不活性担体と組み合わせることができる。液体形態における形容投与のためには、薬剤成分は、エタノール、グリセロール、水等の任意の経口の非毒性の薬剤として許容される不活性担体と組み合わされてもよい。適当なバインダー（例えば、ゼラチン、デンプン、コーン甘味料、グルコースを含む天然糖；天然および合成ゴム、およびワックス）、潤滑剤（例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および塩化ナトリウム）、崩壊剤（例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、およびキサンタンガム）、芳香剤、および着色剤は、また、組成物またはこの成分と組み合わされてもよい。本明細書に開示の組成物は、湿潤剤もしくは乳化剤、またはｐＨ緩衝剤をさらに含むことができる。

【０２１６】

本発明の組成物は、液体溶液、懸濁液、エマルション、錠剤、ピル、カプセル、徐放性剤形、または粉末であることができる。組成物は、トリグリセリド等の従来のバインダーおよび担体と一緒に、坐薬として調剤することができる。経口組成物は、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等を含むことができる。例えば、リポソームにおけるカプセル化、微粒子、マイクロカプセル等の種々の送達システムが知られており、本発明の化合物を送達するのに使用することができる。

【０２１７】

非経口投与のための組成物は、水溶液、シロップ、綿実油、ココナッツ油またはピーナツ油等の食用油を伴う水性または油性懸濁液およびエマルションを含んでもよい。水性懸濁液のために使用することのできる分散剤または懸濁剤としては、合成または天然ゴム、例えば、トラガカント、アルギネート、アカシア、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ゼラチン、メチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

【０２１８】

非経口投与のための組成物は、無菌の水性または非水性溶剤、例えば、水、等張生理食塩水、等張グルコース溶液、緩衝溶液、または治療的に活性な作用薬の非経口投与のために都合よく使用されるその他の溶剤を含んでもよい。非経口投与を意図した組成物は、また、安定剤、緩衝剤、もしくは防腐剤、例えば、メチルヒドロキシベンゾエート等の酸化防止剤等の通常の添加剤または類似の添加剤を含んでもよい。

【０２１９】

本発明の組成物は、本明細書に記載の薬剤として許容される塩として調剤することができる。

【０２２０】

本発明の組成物は、例えば、バクテリア保持フィルターによる濾過、組成物への滅菌剤の添加、組成物の放射線照射、または組成物の加熱によって滅菌されてもよい。あるいはまた、本発明の化合物または組成物は、滅菌固体製剤、例えば、使用直前に、滅菌溶剤に簡単に溶解する凍結乾燥粉末として提供されてもよい。

【０２２１】

薬剤組成物が調製された後、これらは、適当な容器に入れられ、指示された状態の治療のために標識化される。本発明の組成物の投与のために、その様な標識は、量、頻度、および投与の方法を含む。

【０２２２】

本発明は、また、有益な効果、特に、持続した有益な効果を提供するために、本発明の薬剤組成物の成分の１つまたは複数で充填された１つまたは複数の容器を含む薬剤パック

またはキットを提供する。その様な容器と一緒に、様々な書面資料、例えば、使用説明書、またはヒト投与のための製造、使用、もしくは販売の機関による証明を示す、標識化、製造、医薬品または生物学商品の使用または販売を規制する政府機関により命じられた方式の注意書等が存在する。

【０２２３】

本発明は、また、本発明の化合物または薬剤組成物を含むキットを提供する。キットは、本発明の組成物を含む容器を収納し、対象への組成物の投与の指示を収納するパッケージであることができる。

【０２２４】

用途

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および、本明細書開示の疾患を治療し、特に、予防し、および／または疾患の重篤度、疾患の病状、および／または本明細書開示の疾患の再発の周期性を改善するための、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物を含む組成物の使用を考慮する。本発明は、また、本発明の化合物、組成物または治療を使用して疾患を哺乳類において治療することを考慮する。実施形態における本発明は、より大きな溶解性、安定性、有効性、効力、および／または有用性、特に、より大きな溶解性および安定性を含む有益な効果を提供する化合物を含む組成物を提供する。

【０２２５】

新しい治療的介入のための新規な化合物および方法は、医薬および疾患治療の多数の分野に必要とされる。例えば、慢性および急性炎症状態は、喘息、急性炎症疾患、血管炎症疾患、慢性的炎症、アテローム性動脈硬化症、血管障害、心筋炎、腎炎、クローン病、関節炎、タイプＩおよびＩＩ糖尿病および随伴する血管の病状を含むがこれらに限定されない、すべての有機的組織に影響を及ぼす疾患の基礎を形成する。これらの炎症状態の発生は、増大しており、その費用も多額である。例えば、炎症疾患の１形態に過ぎないアルツハイマー病では、直接的コスト（薬剤費、医者の費用、および老人ホームでの介護等）および間接的コスト（アルツハイマー病に罹患している人の生産性の損失およびこれらの個人を介護する人の生産性の損失）は、毎年１０００億ドルを超えると推定されている。

【０２２６】

以下の実施例および関連する検討に関連して、本発明は、炎症、グリア活性化またはリン酸化反応経路および／またはそれらに関わる新たな治療経路の調節に関する様々な方法を提供する。本明細書の他の場所でさらに完全に例示される様に、その様な方法としては、タンパク質キナーゼ活性、グリア活性化、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、細胞アポトーシスおよび／または死に関連したタンパク質キナーゼ活性、および／またはインターロイキンまたは腫瘍壊死因子産生等の炎症誘発性サイトカイン応答を選択的に阻害するための、本発明の化合物および組成物の使用、好ましくは、投与量依存性形式における使用が挙げられるがこれらに限定されない。その様な方法は、活性化したグリア細胞、組織、培養または関連生理学系もしくは媒体へのその後の投与および／または送達を伴う組成物の調製および／または調剤を含むことができ、投与量における、または組成濃度でのその様な投与／送達は、その他の所望の内生的抗炎症応答を実質的に阻害することなしに、所望の調節および／または阻害を行うのに十分である。

【０２２７】

一態様においては、本発明は、神経細胞死の阻害に関する。選択的神経細胞死は、アルツハイマー病（ＡＤ）、および外傷性脳損傷、および脳卒中を含む、多数の神経変性疾患の病状の特徴である。本発明の選択された化合物および組成物は、Ａβ－誘発神経細胞死の減少または阻害、特に、カルモジュリン調節タンパク質キナーゼ、例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ（ＤＡＰＫ）等の減少または阻害のために使用されてもよい。

【０２２８】

いくつかの実施形態においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の１つまたは複数、特に、本明細書の図および表おいて示される１つまたは複数の化

合物、特に、表２、３、４、もしくは５において示される化合物またはこれらの化合物の誘導体を含む組成物を投与することを含む、細胞シグナル伝達分子産生（例えば、ＩＬ－１βおよびＴＮＦα）を阻害する方法を提供する。

【０２２９】

本発明は、また、１）炎症誘発性サイトカイン（例えば、ＴＮＦａまたはＩＬ－１ｐ）の量を低下させること、および／または２）シナプス後タンパク質（例えば、ＰＳＤ－９５）の正常水準を維持するために使用する化合物（例えば、図および表に列挙される化合物）を提供する。いくつかの実施形態においては、炎症誘発性サイトカインの減少は、正常で健康な個人において見出される水準にまでサイトカインを減少する。いくつかの実施形態においては、化合物は、化合物での治療が、疾患が原因の異常に高い炎症誘発性サイトカイン産生（例えば、炎症誘発性サイトカインにおけるＡβ－誘発増加）を減少する様に、炎症疾患（例えば、アルツハイマー病）の特徴を示す個人のために提供される。

【０２３０】

その他の態様においては、本発明の選択された化合物および組成物は、サイトカイン媒介神経細胞死を調節するため、特に、アルツハイマー病およびその他の神経変性障害、および脳損傷、および脳卒中における、ＮＯのサイトカイン誘発発生、死レセプターのＦａｓ／ＴＮＦＲファミリーを介してシグナル伝達するＴＮＦα、および／またはＤＡＰＫを調節するために使用されてもよい。神経細胞死における炎症誘発性サイトカインおよびＮＯの関与の証拠は、Ａｋｉｙａｍａ，Ｈ．等、（２０００年）Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ａｇｉｒ　ｇ２１、３８３頁～４２１頁；Ｐｒｕｓｉｎｅｒ，Ｓ．Ｂ．（２００１年）Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４、１５１６頁～１５２６頁において検討されている。サイトカイン誘発神経死は、ＤＡＰＫを含んでいた。

【０２３１】

一部、本発明は、また、脳グリアおよび神経細胞に加えて、細胞死または組織損失ならびに細胞活性化の阻害に関する。例えば、細胞活性化および組織損失は、急性肺損傷（ＡＬＩ）等のその他の疾患の特徴である。敗血症、外傷または機械的人工換気によるＡＬＩは、高い死亡率および疾病率を伴うが、未だに、ＡＬＩの治療のための有効な治療法はほとんど存在していない。ＡＬＩは、それ自体が急性心筋梗塞に等しい年間死亡率を有する敗血症中に多く発生する。内皮細胞（ＥＣ）機能障害および活性化は、ＡＬＩに連関したｉｎ　ｖｉｖｏ応答に関係しており、ミオシン軽鎖キナーゼ（ＭＬＣＫ）等のＥＣタンパク質キナーゼは、ＥＣバリア機能および活性化にとって重要であることが示されている。同様に、ストレスおよび急性損傷に対する心臓の応答は、タンパク質リン酸化反応調節経路および細胞活性化が細胞死および組織損傷に連関している、急性および慢性損傷を引き起こす。ＭＬＣＫおよびローキナーゼ等の関連酵素は、これらの過程に関連しており、新たな治療のための目標であってもよい。したがって、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、低酸素症－虚血、急性肺損傷および／または肺または血管組織における内皮細胞機能障害からの損傷を減少させるために使用することができる。

【０２３２】

本発明のその他の態様においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、または薬剤として許容されるそれらの塩の治療有効量を対象に投与することを含む、炎症、特に神経炎症を含むまたは特徴とする疾患を対象において治療するための方法が提供される。さらなる態様においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、炎症、特に神経炎症を含む状態を対象において治療するための方法が提供される。

【０２３３】

さらなる態様においては、本発明は、神経炎症、グリアの活性化、炎症誘発性サイトカイン、酸化ストレス関連酵素、急性期タンパク質および／または補体カスケードの成分を阻害または減少する、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの治療的化合物、または薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、お

よび薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【０２３４】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、本明細書に開示の化合物で減少または阻害することのできる炎症随伴疾患を対象において治療するための方法を提供する。

【０２３５】

その他の態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、対象におけるタンパク質キナーゼ、特に、ＤＡＰＫの活性化を予防または阻害するための方法を提供する。

【０２３６】

さらなる態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、対象におけるキナーゼ活性、グリア活性化、神経細胞損傷、および／または神経細胞死を減少または阻害するための方法を提供する。

【０２３７】

いくつかの実施形態においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの１つまたは複数の化合物、特に、図および表、とりわけ表２、３、４もしくは５において示される化合物、またはこれらの化合物の誘導体を含む組成物を投与することを含む、細胞シグナル伝達分子産生（例えば、ＩＬ－１βおよびＴＮＦα）を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態においては、化合物、特に、図および表、より特に表２、３、４もしくは５において示される化合物、またはこれらの化合物の誘導体の１つまたは複数が、炎症疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、アルツハイマー病）を治療するために、その他の認められている治療法と一緒に共投与される。いくつかの実施形態においては、本発明は、１）炎症誘発性サイトカイン（例えば、ＴＮＦαまたはＩＬ－１β）の量を低下させることおよび／または２）シナプス後タンパク質（例えば、ＰＳＤ－９５）の正常水準を維持するための使用のため、研究、薬剤スクリーニング、または治療目的のための化合物（例えば、図および表に挙げられている化合物）を提供する。いくつかの実施形態においては、炎症誘発性サイトカインの減少は、正常で健康な個人において見出される水準までサイトカインを減少する。いくつかの実施形態においては、化合物は、化合物での治療が、疾患が原因の異常に高い炎症誘発性サイトカイン産生（例えば、炎症誘発性サイトカインにおけるＡβ－誘発増加）を減少する様に、炎症疾患（例えば、神経炎症、特に、アルツハイマー病）の特徴を示す個人のために提供される。

【０２３８】

一態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、疾患の進行を改善するか、その様な疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマー病）に罹患している対象における疾患の比較的軽度の段階を獲得するための方法を提供する。

【０２３９】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマ

ー病）の進行を遅延させるための方法に関する。

【０２４０】

本発明は、また、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、疾患（例えば、神経炎症疾患、特に、神経変性疾患、さらに詳しく言えば、アルツハイマー病）に罹患している対象の生存を増加するための方法に関する。

【０２４１】

本発明は、神経変性疾患、特に、アルツハイマー病を治療または予防することにおいて特有の用途を有する。本発明の一態様においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物は、アルツハイマー病の治療において利用される。アルツハイマー病は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の治療有効量を投与することにより治療されてもよい。その様な治療は、特に、神経炎症、中枢神経系の低下、知的機能の損失、短期記憶の損失、および見当識障害を含むがこれらに限定されない、アルツハイマー病の変性効果を遅延させるのに有効であってもよい。

【０２４２】

その他の態様においては、本発明は、投与後の長期間にわたって、神経炎症、炎症（神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）神経細胞損傷、および／または神経細胞死を逆転または阻害するのに十分な量において本発明の化合物を含む組成物を提供することにより、アルツハイマー病を治療するための方法を提供する。

【０２４３】

さらなる態様においては、本発明は、投与後の長期間にわたって、神経炎症、炎症（神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死を伴うタンパク質キナーゼ活性）神経細胞損傷、および／または神経細胞死を逆転または阻害するのに十分な投与量において本発明の化合物を提供する組成物を個人に投与することを含む、治療を必要とする患者においてアルツハイマー病を治療するための方法を提供する。

【０２４４】

一実施形態における本発明は、アルツハイマー病を治療するための方法、即ち、投与後の長期間にわたって認知減退を減少させるのに十分な量において本発明の化合物を含む組成物を、それを必要とする哺乳類に投与し、それによってアルツハイマー病を治療することを含む方法を提供する。

【０２４５】

一態様においては、本発明は、神経変性疾患、特に、アルツハイマー病の症状を持つ対象への投与により、１つまたは複数の治療効果、特に有益な効果、さらに詳しく言えば、持続した有益な効果を生み出す、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの１つまたは複数の化合物、薬剤として許容されるその塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む治療方法に関する。一実施形態においては、有益な効果は、次の１つまたは複数の減少または阻害により証明される：炎症（例えば、神経炎症）、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカイ

ンまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、細胞損傷（例えば、神経細胞損傷）、および／または細胞死（例えば、神経細胞死）。

【０２４６】

疾患がアルツハイマー病である一実施形態においては、本発明の化合物または組成物の有益な効果は、次の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、またはすべて、特に、次の５以上、さらに詳しく言えば、７以上を示すことができる：

ａ）タンパク質キナーゼ活性（例えば、ＤＡＰＫ）における減少、特に、タンパク質キナーゼ活性における、少なくとも約０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｂ）グリア活性化応答の減少、特に、グリア活性化における、少なくとも約０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｃ）アルツハイマー病の症状を伴う対象において、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物の存在しない場合に決定された水準と相対的な脳におけるグリア活性化における減少。特に、化合物は、グリア活性化において、少なくとも約２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％の減少を引き起こす。

ｄ）酸化ストレス関連応答（例えば、一酸化窒素シンターゼ産生および／または一酸化窒素蓄積）における減少、特に、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積における、少なくとも約０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｅ）細胞アポトーシスおよび／または死に関連したタンパク質キナーゼ活性における減少、特に、細胞アポトーシスおよび／または死に関連したタンパク質キナーゼ活性における、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｆ）炎症誘発性サイトカイン応答における減少、特に、炎症誘発性サイトカイン応答における、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｇ）インターロイキン－１βおよび／または腫瘍壊死因子α産生における減少、特にインターロイキン－１βおよび／または腫瘍壊死因子α産生における、０．０５％、０．１％、０．５％、１％、２％、５％、１０％、１５％、２０％、３０％、３３％、３５％、４０％、４５％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または９９％の減少。

ｈ）アルツハイマー病を持つ対象における疾患の進行の減速。

ｉ）アルツハイマー病の病状を伴う対象における生存の増加。

【０２４７】

本発明の特定の態様においては、本発明の化合物、組成物または治療の有益な効果は、（ａ）および（ｂ）；（ａ）、（ｂ）および（ｃ）；（ａ）～（ｄ）；（ａ）～（ｅ）；（ａ）～（ｆ）；（ａ）～（ｇ）；（ａ）～（ｈ）；または（ａ）～（ｉ）で示すことができる。

【０２４８】

本発明の化合物、薬剤組成物および方法は、持続した有益な効果を有するものを選択す

ることができる。一実施形態においては、本発明の化合物の治療有効量を含む、実質的に顕著な持続した有益な効果を持つ薬剤組成物が提供される。

【０２４９】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、軽度認知障害（ＭＣＩ）を治療するための方法を提供する。

【０２５０】

一実施形態においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、対象における認知欠損およびアルツハイマー病神経病状の発症後に、神経炎症、炎症（例えば、神経炎症）において含まれるシグナル伝達経路の活性化、細胞シグナル伝達分子産生、グリアの活性化またはグリア活性化経路および応答、炎症誘発性サイトカインまたはケモカイン（例えば、インターロイキン（ＩＬ）または腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、一酸化窒素シンターゼ産生および一酸化窒素蓄積等の酸化ストレス関連応答、急性期タンパク質、補体カスケードの成分、タンパク質キナーゼ活性（例えば、死に関連したタンパク質キナーゼ活性）、神経細胞損傷、および／または神経細胞死を逆転または阻害する方法を提供する。

【０２５１】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、もしくは薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の有効量を投与することにより、本明細書に開示の疾患に対して遺伝子的疾病素質を持つ対象におけるその様な疾患を予防する方法を提供する。

【０２５２】

本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の有効量を投与することにより、健康な対象の記憶または加齢記憶障害を伴う対象の記憶を改善する方法を提供する。

【０２５３】

さらに、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、もしくは薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の有効量を投与することを含む、記憶、特に短期記憶および加齢に伴うその他の知的機能障害を改善する方法を提供する。

【０２５４】

一実施形態においては、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の有効な記憶改善量を哺乳類に投与する工程を含む、記憶を害するか、さもなければ減少させることが知られている、疾患、障害、虚弱または不快と診断されていない、記憶の改善を必要とする哺乳類を治療する方法が提供される。

【０２５５】

一態様においては、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物、薬剤として許容されるそれらの塩、または式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、もしくはＶの化合物および薬剤として許容される担体、賦形剤、またはビヒクルを含む組成物の治療有効量を投与することを含む、アルツハイマー病に罹患している対象の寿命を改善する方法に関する。

【０２５６】

いくつかの態様においては、本発明の治療の大きな有効性および効能は、治療の治療可能比、厄介な副作用の減少および毒性を改善することができる。本発明の選択された方法は、また、治療が、症状の発現からずっと後に開始された場合でも、長年の疾患を改善することができる。

【０２５７】

本明細書に記載の組成物および方法は、治療剤または方法が、単独でも、またはその他の治療剤もしくはその他の治療形態との組合せでもよい様に指示される。これらは、本明細書に記載の状態を治療するために使用される１つまたは複数の治療法または作用薬と一緒に組み合わされてもよくまたは調剤されてもよい。本発明の組成物は、その他の治療剤または治療法と一緒に、同時に、別々に、または順番に投与されてもよい。したがって、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、および／またはＶの化合物は、ベーターセクレターゼ阻害剤、アルファーセクレターゼ阻害剤、およびイプシロンーセクレターゼ阻害剤、疾患が原因のまたは疾患に随伴する合併症の治療のために使用される作用薬、または副作用を治療または予防する一般の医薬を含むがこれらに限定されない、１つまたは複数のさらなる治療剤と一緒に共投与されてもよい。

【０２５８】

本発明は、また、本明細書に開示の疾患を治療する医薬の調製のための、本発明の少なくとも１つの化合物を含む組成物の使用を考慮する。一実施形態においては、本発明は、障害または疾患の治療における治療効果、特に有益な効果、さらに詳しく言えば、持続した有益な効果を与えるための医薬の調製のための、本発明の少なくとも１つの化合物の治療有効量の使用に関する。さらなる実施形態においては、本発明は、疾患の長期のまたは持続された治療のための医薬の調製のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【０２５９】

投与

本発明の化合物および組成物は、治療効果、特に有益な効果、とりわけ、持続した有益な効果を生むために、対象または患者の体における活性剤の作用部位と活性剤との接触を引き起こす任意の手段で投与することができる。活性成分は、所望の有益な効果を与えるために、別々の時間に、同時に、または順番に、および任意の順序で投与することができる。本発明の化合物および組成物は、徐放性のために、局部に、または全身に送達するために調剤することができる。治療効果、特に有益な効果、さらに詳しく言えば、持続した有益な効果を与えるために、本発明の組成物および治療の効果を最適化する投与の形態および経路を選択することは、熟練の医者または獣医の能力の範囲内である。

【０２６０】

組成物は、錠剤、カプセル（そのそれぞれは、徐放性または時間差放出組成物を含む）、ピル、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ、懸濁液、シロップ、およびエマルション等の経口投薬量形態において投与されてもよい。これらは、また、すべて、薬剤分野の通常の熟練者にはよく知られている投薬量形態を利用して、静脈内（ボーラスまたは注入）、腹腔内、皮下、または筋肉内形態において投与されてもよい。本発明の組成物は、適当な鼻腔内ビヒクルの使用による鼻腔内経路により、または経皮経路、例えば、通常の経皮的皮膚パッチにより投与されてもよい。経皮的送達システムを使用する投与のための投薬量プロトコルは、投薬方式の全体にわたって、断続的よりも連続的であってもよい。徐放性薬剤は、また、治療剤のために使用することもできる。

【０２６１】

効果、特に有益な効果、さらに詳しく言えば、持続された有益な効果を与えるために、特定の障害または疾患の治療において有効である本発明の治療の量は、状態または障害の性質に依存し、標準的臨床方法で決定することができる。薬剤において使用される正確な投与量は、また、投与の経路、および疾患の重篤度に依存し、開業医の判断およびそれぞれの患者の環境により決定されるべきである。

【０２６２】

したがって、本発明の投薬方式は、作用薬およびこれらの形式の薬効学的特徴および投

与の経路；種、年齢、性別、健康、病状、および患者の体重、症状の性質および範囲、同時治療の種類、治療頻度、投与経路、患者の腎臓および肝臓機能、および所望の効果等の既知の要因によって変動する。

【０２６３】

投与のための適当な投薬量範囲は、治療効果、特に有益な効果、さらに詳しく言えば持続された有益な効果を与えるために特に選択される。投薬量範囲は、所望の生物学的応答を引き起こすのに一般に有効である。投薬量範囲は、一般に、対象の体重１ｋｇ当たり、約０．５ｍｇ～約２ｇ、約１ｍｇ～約１ｇ、約１ｍｇ～約２００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１００ｍｇ、または約３０ｍｇ～７０ｍｇである。

【０２６４】

本発明の組成物または治療は、有益な効果を与えるために、本発明の少なくとも１つの化合物の単位投薬量を含んでもよい。「単位投薬量」または「投薬量単位」とは、患者に投与することができ、活性剤をそのまま、または１つまたは複数の固体もしくは液体の薬学的賦形剤、担体、またはビヒクルとの混合物として含む、物理的におよび化学的に安定な単位投与量を残したまま、簡単に取り扱え、充填することが可能な単位、即ち、単一投与量を意味する。

【０２６５】

対象は、実質的に任意の所望のスケジュールで、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、またはＶの化合物またはこの組成物もしくは薬剤で治療されてもよい。本発明の組成物は、１日１回または複数回、特に、１日１または２回、週に一度、月に一度または連続的に投与されてもよい。しかしながら、対象は、隔日に、または週に一度の様に頻度を少なくして、または頻度を多くして治療されてもよい。本発明の化合物、組成物または薬剤は、約または少なくとも約１週間、２週間～４週間、２週間～６週間、２週間～８週間、２週間～１０週間、２週間～１２週間、２週間～１４週間、２週間～１６週間、２週間～６カ月間、２週間～１２カ月間、２週間～１８カ月間、または２週間～２４カ月間、周期的にまたは連続的に対象に投与されてもよい。

【０２６６】

本発明は、特定の実施例によりさらに詳細に記述される。以下の実施例は、例示目的のためのものであって、いかなる方法によっても本発明を限定しようとするものではない。

【０２６７】

（実施例）

（実施例１．一般的な材料および方法）

合成化学。すべての試薬および溶剤は、さらなる精製なしで購入物を使用した。合成は、確立された方法およびそれに平行する合成スキームを変更したものを使用して行った。要するに、ピリダジン環の３位の多様化を、共通のハロゲン化ピリダジン前駆体の反応により行った。この報告において使用された化合物のために、３０ｍＬの１－ＢｕＯＨ中で、０．０１モルの置換クロロピリダジン、０．０５モルの置換ピペラジンおよび０．０１モルの塩酸アンモニウムの混合物を、１３０℃で４８時間攪拌した。溶剤を減圧下で除去した。次いで、残渣を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、無水ＮａｉＳＯ－ｉで乾燥した。溶剤除去後に、９５％エタノールから再結晶を行った。

【０２６８】

２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジンによる３－クロロ－６－フェニルピリダジンのアミノ化（図１２）により、容易に、２－（４－（６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－３－１８３ＷＨ）を得た：淡黄色結晶、収率９６．４％；ＨＰＬＣ：純度９７．４％；ＨＲＭＳ計算値３１８．１５８７、実測値３１８．１５７９；１ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：５　８．３５６（ｄ，Ｊ＝４．５，２Ｈ）、８．０１１（ｄ，Ｊ＝７．５，１１　２Ｈ）、７．６９２（ｄ，３＝９．５，１Ｈ）、７．４６８（ｔ，５Ｊ＝６．０，２Ｈ）、７．４１７（ｄ，Ｊ＝７．５，１Ｈ）、７．０４７（ｄ，Ｊ＝９．５，１Ｈ）、６．５４６（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０１３

（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．８２６（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）。

【０２６９】

反応は、逆相カラムＣＩＳ（２５ｃｍ×４．６ｍｍ、５μｍ、Ｓｕｐｅｌｃｏ、Ｂｅｌｅｆｂｎｔｅ、ＰＡ）を用いた分析ＨＰＬＣ（Ｒａｉｎｉｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｗｏｂｕｍ、ＭＡ）で、２つの異なるＵＶ波長（Ｘ＝２６０ｎｍおよびＸ＝２２０ｎｍまたは３００ｎｍ）でモニターした。溶出液は、（Ａ）：水中の０．１％（ｖ／ｖ）ＴＦＡおよび（Ｂ）０．０８％ＴＦＡを含む、８０％（ｖ／ｖ）アセトニトリル／水であった。１ｍＬ／分で、３４分にわたり、（Ａ）／（Ｂ）１００／０～０／１００の線形勾配を使用した。１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを、Ｖａｒｉａｎ　ＩＮＯＶＡ（５００ＭＨｚ）分光計を使用して得た。高解像度質量スペクトルを、ＶＧ７０－２５０ＳＥ質量分析計で得た。

【０２７０】

細胞培養分析。ＢＶ－２マウス小グリア細胞（４８ウェルプレートにおいて、５×１０３細胞／ウェル）を培養し、以前に記載されたアミノピリダジン化合物の存在または不存在において標準グリア活性化刺激リポ多糖類（ＬＰＳ、ネズミチフス菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）から）で１６時間処理した［４、１７］。細胞溶解物におけるＥＬ－１／３およびＴＮＦａ水準を、製造業者の指示に基づいて、Ｍｅｓｏ－Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）キットにおける電気化学蛍光検出により決定した。

【０２７１】

ｉｎ　ｖｉｖｏ分析。Ａβ－４２注入およびＭＷ０１－２－１５１ＷＨでのＣ５７Ｂ１／６マウスの処理を、先に記載された通りに行った［５］。要するに、オリゴマーＡ／３１－４２を、超小型浸透圧ポンプで、ＩＣＶに２８日間注入した。術後２１日後に、その後１４日間続けて、テスト化合物（２．５ｍｇ／ｋｇ／日）または溶剤対照（生理食塩水における１０％ＤＭＳＯ）を、毎日一度、マウスの腹腔内に注射した。術後６０日後に、マウスを潅流し、屠殺して、海馬の終点を、先に記載された通りに測定した［５］。終点分析は、グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）およびＦ４／８０染色による活性化星状膠細胞および小膠細胞の免疫組織化学検出、ＥＬＩＳＡによる、炎症誘発性サイトカインＩＬ－１｜Ｓ、ＴＮＦａ、およびＳ１００Ｂの水準の測定、およびシ後ナプス肥厚タンパク質－９５（ＰＳＤ－９５）の水準の分析による、シナプス損傷の決定を含んでいた。

【０２７２】

脳摂取分析。０．５％のカルボキシメチルセルロースビヒクル中において、ＭＷ０１－２－１５１ＷＨを２．５ｍｇ／ｋｇ使用して、経口での強制飼養により、マウス（２５～３０ｇ）に投与した。投与後、様々な時間で（０～６０分）、マウスを屠殺し、心臓に穿刺して血液を除去し、直ちに脳を取り出し、計量し、液体窒素で急速凍結し、分析まで－８０℃で保存した。脳組織を、１．５ｍｌの０．１Ｍ過塩素酸中でホモジナイズした。遠心分離（１０分間、１２，０００×ｇ）後、上澄み液を、１Ｍ　ＮａＯＨで中和し、次いで、２ｍｌのジクロロメタンを用い５分間の３０００×ｇの遠心分離する操作を３度行うことにより抽出した。３度の連続抽出からの有機相を一緒にし、次いで、減圧下で蒸発乾固した。乾燥サンプルを、１００μｌのＨＰＬＣ移動相（８０％アセトニトリル、０．０８％ギ酸、２０％H_2O）で還元し、２０μｌの還元材料をＨＰＬＣ系に注入した。ＭＷ０１－２－１５１ＷＨの検出のためのＨＰＬＣ系は、ガードカラムを持つＬｕｎａ　５μｍ　ＣＩＳ、２５０ｍｍ×２ｍｍ内径カラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、Ｔｏｒｒａｎｃｅ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用し、ＨＰＬＣ溶剤（Ｄｉｏｎｅｘ、ｍｏｄｅｌ　Ｐ６８０ポンプ）を０．２ｍｌ／分で送液し、吸光度を２８２（Ｄｉｏｎｅｘ、ｍｏｄｅｌ　ＵＮＤ　１７０Ｕ検出器）でモニターした。これらの実験条件下で、テスト化合物の保持時間は１５．３分であった。テスト化合物の標準曲線は、未処理のマウスの脳組織に化合物の濃度を増加して添加し、次いで、その脳を抽出し、上述の通りにＨＰＬＣ分析を行うことにより作成した。曲線下の領域は、０．９９の相関係数で、調べられた濃度の範囲にわたって化合物の濃度と共に直線的に増加した。我々の実験条件下では、化合物は、２９＋／－２％

の平均回収率で再現可能に抽出された。

【０２７３】

等級別投与量、急性毒性分析。０．５％のカルボキシメチルセルロース中において、ビヒクル（３０％　ＤＭＳＯ）またはテスト化合物（３．１、１２．５または５０ｍｇ／ｋｇ）を、経口での強制飼養により、３日間、毎日一度投与した。４日目に、マウスを、ペントバルビタールで麻酔に掛け、挿管して肺を空気含有シリンジで膨張させた。マウスを、右心室を穿刺して潅流し、次いで、肺、肝臓および腎臓を取り出し、組織学のために４％パラホルムアルデヒドにおいて固定した。各組織の、パラフィン封入ヘマトキシリン＆エオシン染色部分を、標準方法で調製した。治療グループがどれであるか判らない病理学者が、損傷組織の顕微鏡評価を行った。

【０２７４】

結果

ＭＷ０１－３－１８３ＷＨは、濃度依存法において、ＩＬ－１βおよびＴＮＦαの両方の産生を抑制した（図２）。図２ＡおよびＢにおいて示される通り、ＢＶ－２細胞における、ＭＷ０１－３－１８３ＷＨによる炎症誘発性サイトカイン産生の濃度依存性阻害は、Ｍｅｓｏ－Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ電気化学蛍光検出分析により測定された細胞溶解物におけるＩＬ－１βおよびＴＮＦαの水準で、１６時間にわたって、ＭＷ０１－３－１８３ＷＨの不在下または漸増濃度のＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍｌ）で処理された（実施例１、材料および方法を参照されたい）。データは、３通りの測定の平均＋／－ＳＥＭである。

【０２７５】

図３は、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨが、濃度依存性であり、活性化グリアによる炎症誘発性サイトカイン産生の選択的阻害剤であり、連続的経口投与後の肝臓損傷の原因とはならないことを示す。図３において示される通り、ＬＰＳ誘発のＭＷ０１－５－１８８ＷＨによる濃度依存性阻害は、ＢＶ２小膠細胞系による、（Ａ）ＩＬ－１βおよび（Ｂ）ＴＮＦα水準において増加する。（Ｃ）ＮＯ代謝産物、亜硝酸塩の蓄積は、３３μＭまでの濃度で阻害されなかった。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ（１８８）は、グリア培養液からの（Ｄ）ｉＮＯＳ、（Ｅ）ＣＯＸ－２および（Ｆ）ａｐｏＥに対する一般的ウェスタンブロットにより証明される通り、活性化グリアにおけるｉＮＯＳ、ＣＯＸ－２またはａｐｏＥ産生を抑制しない。培養液を、対照緩衝液、Ｃ、で処理し、または、７．５μＭ　ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの存在なし、Ａ、もしくは存在、Ａ＋１８８において活性化した。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの毎日の経口投与は、肝臓損傷を引き起こさない（Ｇ）。マウスに、希釈剤またはＭＷ０１－５－１８８ＷＨ（２．５ｍｇ／ｋｇ／日）を２週間投与し、次いで、肝臓部分を、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。Ｂａｒ＝１２５μｍ。図４は、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの経口投与が、ニトロチロシン標識化神経細胞の数において、またはアミロイドプラーク沈着において検出可能な効果が存在することなく、マウスの海馬におけるヒトＡβ－誘発神経炎症を抑制することを示す。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの経口投与は、ニトロチロシン標識化神経細胞の数において、またはアミロイドプラーク沈着において検出可能な効果が存在することなく、マウスの海馬におけるヒトＡβ－誘発神経炎症を抑制する。実験的パラダイムのスキームが示される。２週間にわたるＭＷ０１－５－１８８ＷＨの毎日の経口投与（２．５ｍｇ／ｋｇ）（１８８－処理）は、海馬抽出物（ｎ＝１０匹マウス／群）における（Ａ）ＩＬ－１β、（Ｂ）ＴＮＦαおよび（Ｃ）Ｓ１００Ｂ水準におけるヒトＡβ－誘発増加の顕著な抑制をもたらす。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ処理は、また、海馬における（Ｄ）ＧＦＡＰ－陽性活性化星状膠細胞および（Ｅ）Ｆ４／８０陽性小膠細胞の数を減少させた。（Ｆ）ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ処理（１８８－処理）は、ニトロチロシン染色神経細胞の特徴、酸化ストレス関連損傷の指標を変更しない。一般的な顕微鏡写真は、ビヒクル注入マウス、Ａβ－注入マウス（無処理）、およびＭＷ０１－５－１８８ＷＨを経口投与されたＡβ－注入マウス（１８８－処理）からの、ニトロチロシン－陽性神経細胞に対して染色された海馬切片に対して示される。Ｂａｒｓ＝２５μｍ。アミロイドプラークの数（Ｇ）またはアミロイドプラークにより占

められる面積（Ｈ）は、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ治療によって変化しない。すべてのマウス（ｎ＝５匹／群）のアミロイド負荷の定量化は、アミロイド負荷の決定により行った。データは、平均±ＳＥＭである。Ａβ－注入とは著しく異なる：＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１。図５は、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの経口投与が、海馬のシナプス機能障害および海馬関連行動欠陥を減じることを示す。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ投与は、シナプトフィシンおよびＰＳＤ－９５の損失、およびＹ迷路における行動欠陥を著しく減じた。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの経口投与は、海馬のシナプス機能障害および海馬関連行動欠陥を減じる。実験的パラダイムのスキームは、図５において示される。ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ投与は、シナプトフィシンおよびＰＳＤ－９５の損失、およびＹ迷路における行動欠陥を著しく減じた。（Ａ）シナプス前タンパク質シナプトフィシンおよび（Ｂ）シナプス後タンパク質ＰＳＤ－９５の水準を、ビヒクル注入マウス（対照）、Ａβ－注入マウス（無処理）、および２．５ｍｇ／ｋｇで、日に一度、２週間の間、経口強制飼養でＭＷ０１－５－１８８ＷＨを投与したＡβ－注入マウス（１８８処置）からの海馬抽出物において測定した。（Ｃ）Ｙ－迷路におけるマウスの自発的交替、海馬－依存性空間学習作業を、Ａβ注入の開始後７週および８週の間の１０日間測定した。データは、ｎ＝５匹または１０匹／群の平均±ＳＥＭである。Ａβ－注入とは著しく異なる（＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１）。

【０２７６】

ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭは、濃度依存法においてＩＬ－１βを抑制することが分かった。グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）、活性化星状膠細胞のマーカーの免疫反応水準は、ビヒクル注入マウス（対照）と比べて、Ａβ－注入マウス（無処理）において増加した。ＧＦＡＰ水準におけるＡβ注入増加は、ＭＷ０１－２－１５１ＲＳＭの投与により抑制された。ＭＷ０１－２－１５１ＲＳＭは、また、炎症誘発性サイトカインＩＬ－１β、ＴＮＦα、およびＳ１００Ｂにおけるβ－誘発増加ならびにシナプス前タンパク質、シナプトフィシンおよび後シナプス肥厚タンパク質ＰＳＤ－９５のＡβ－誘発損失を阻止した。これらの結果は、細胞ベース分析の結果と一致する（図６および７を参照されたい）。

【０２７７】

（実施例２．急性および慢性毒性分析）

肝臓毒性は、肝臓が、初期薬剤代謝の主要な部位であり、動物の全体の代謝およびホメオスタシスにとって重要であるので、経口投与される化合物にとって特に重要な最初の考慮すべき事柄である。肝臓損傷は、また、ある種の長期投与薬剤において見られる特発性組織損傷の構成要素である。したがって、マウスへの化合物の経口投与後に、肝臓毒性の初期評価を行うことが重要である。

【０２７８】

方法

標準的方法は、化合物を、２つの初期ｉｎ　ｖｉｖｏ毒性分析においてテストすることである：急速の段階的に増大する投与量パラダイムおよび連続の治療的投薬方式。段階的に増大する投与量、急性毒性分析のために、マウス（実験グループ当たり５匹）に、０．５％のカルボキシメチルセルロース（あるいはまた、ヒマシ油およびゴマ油が使用できる）中の、化合物またはビヒクルを、経口での強制飼養で、３日間、毎日一度投与する。標準化合物投与量は、３．１、１２．５および５０ｍｇ／ｋｇであり；最高投与量は、２０×治療的投与量である。４日目に、マウスを屠殺し、肝臓を取り出し、組織学のために固定する。肝臓組織のパラフィン封入ヘマトキシリン＆エオシン（Ｈ＆Ｅ）染色部分を、治療グループがどれであるか判らなくした２匹の個体で、損傷について顕微鏡的に分析する。０（最高）～９（最悪）の半定量組織学的採点法を、構造の特徴（正常から拡大線維形成）、細胞の特徴（正常から拡大浮腫および広範囲に及ぶ壊死）、および炎症浸潤物の程度（正常から拡大浸潤物）を検討するのに適用する。各急性毒性分析に対しては、１５ｍｇの化合物が必要とされる。

【０２７９】

治療的投与量、慢性毒性分析のために、マウス（実験グループ当たり５匹）に、０．５％のカルボキシメチルセルロースにおける、化合物またはビヒクルを、経口での強制飼養で、２週間、毎日一度、２．５ｍｇ／ｋｇ／日の治療的投与量で投与する。治療の２週間後に、マウスを処分し、肝臓毒性を上述と同様に分析する。各慢性毒性分析に対しては、５ｍｇのテスト化合物が必要とされる。

【０２８０】

結果

ＭＷ０１－５－１８８ＷＨは、急速の段階的に増大する投与量分析および連続的治療投与量分析においてテストされた。低投与量では組織毒性の組織学的証拠は存在しなかったが、いくつかの空胞形成が、５０ｍｇ／ｋｇ投与量で観察された。

【０２８１】

ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭは、連続的治療投与量分析においてテストされた。組織毒性の組織学的証拠は存在しなかった；ビヒクルまたは化合物で処理されたマウスの肝臓において、組織学による差は認められなかった。この化合物は、急速の段階的に増大する投与量分析において現在テストされている。

【０２８２】

ＭＷ０１－６－１８９ＷＨは、連続的治療投与量分析においてテストされた。組織毒性の組織学的証拠は存在しなかった；ビヒクルまたは化合物で処理されたマウスの肝臓において、組織学による差異は認められなかった。この化合物は、急速の段階的に増大する投与量分析において現在テストされている。

【０２８３】

（実施例３．ｈＥＲＧチャンネル阻害分析および心臓のＱＴ間隔分析）

化合物は、この過程の初めに、その後の研究において目標外の毒性となる、心臓のＱＴ間隔の延長を誘発する可能性の高い任意の化合物を除去するために、ｈＥＲＧ（ｈｕｍａｎ　ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ）カリウムイオンチャンネル結合および阻害についてのスクリーンに掛けた。ｈＥＲＧチャンネルは、心臓の再分極に決定的に寄与する遅延整流性カリウム電流の活性化を迅速に行う。ｈＥＲＧチャンネル遺伝子における突然変異および電流の薬剤誘発遮断は、延長されたＱＴ間隔を招く活動電位の遅延再分極に繋がっている（Ｆｉｎｌａｙｓｏｎ等、２００４年；Ｒｅｃａｎａｔｉｎｉ等、２００５年；Ｒｏｄｅｎ、２００４年）。ＱＴ延長は、新しい薬剤の心臓の安全性に対する著しく危険な要因と考えられる。したがって、ｈＥＲＧチャンネル阻害に対するテストによる、開発過程の初期における心臓の安全性についての考察は、可能性のある化合物の心臓への安全性障害を評価するのに有効な予測手段を提供する。さらに、ＦＤＡ（ＵＳＡ）は、これを、将来の認定基準として検討しており、現時点では特別に推奨されている。今までなされた分析は、商業サービス（ＭＤＳ　ＰｈａｒｍａＳｅｒｖｉｃｅ）によって行われた。

【０２８４】

初期分析は、ヒトＨＥＫ－２９３細胞において安定して発現される組み換えｈＥＲＧチャンネルに結合するために、^{3}Ｈ－アステミゾール（ｎＭ親和力でｈＥＲＧチャンネルに結合する参照標準）と競合するテスト化合物の能力をテストする、放射性リガンド結合分析である。ヒト組織であるという理由で選択されたこの細胞株は、ｈＥＲＧ電気生理学および薬学に関して完全に特徴付けられ、I_{Kr}電流の期待された特徴および期待された薬理学的感応性を示し、培養液での維持が容易である（Ｚｈｏｕ等、１９９８年）。テスト化合物の単一濃度（１０μＭ）を分析し、^{3}Ｈ－アステミゾール結合の％阻害を計算する。一般的に、＞５０％阻害を示す任意の化合物を、ｈＥＲＧチャンネル活性分析においてさらにテストする。これは、媒体全体にわたるスクリーンにとっては普通であるが、ＦＤＡ資料においては推奨されておらず、以下に報告した結果から明らかなように、偽陽性を与える傾向がある。

【０２８５】

ｈＥＲＧチャンネル活性阻害分析は、ｈＥＲＧ　K^{+}チャンネル機能における化合物効果について、全体の細胞の電気生理学データを提供する。全体の細胞パッチクランプ方法

論は、チャンネル結合を単純に測定することよりはむしろ、イオンチャンネル活性の優れた標準的決定方法であると一般的に考えられる。標準テスト手順は、対数希釈で３～５の化合物濃度を使用し、各濃度で３通り（３つの細胞）のテストがされる。これは、広い濃度範囲に対してかなり正確なＩＣ５０測定を達成すること、およびさらに長引く実験期間中に起る細胞消耗を減少させることとの間のバランスを取ることを可能にする。化合物投与量－応答手順の完了後、既知のｈＥＲＧチャンネル阻害剤、例えば、アステミゾール等を、正対照として適用する。

【０２８６】

ｈＥＲＧチャンネル活性の阻害を示す化合物を、心臓のＱＴ間隔の延長に対して、ｉｎｖｉｖｏでのテストにより陽性（ｈＥＲＧチャンネル活性分析は、偽陽性および偽陰性を与えることができる）として実証する。ＱＴ間隔の検討を、ＦＤＡ白書で推奨されている種類の一つである、麻酔を掛けたテンジクネズミで測定された、Ｌｅａｄ　ＩＩ心電図におけるＱＴ間隔についての効果に対して化合物を評価することにより行う（Ｈｉｒｏｈａｓｈｉ等、１９９１年）。ビヒクルおよび化合物を、グループ当たり５匹の雄のテンジクネズミ（体重３３０～３５０ｇ）のグループに、１５ｍｇ／ｋｇ（１０ｍｌ／ｋｇの投与量容積）で、経口投与する。この投与量は、動物の体表面積を考慮すると、治療的投与量のほぼ２０倍に相当する。心拍数、動脈血圧、およびＱＴ間隔を、ベースラインで、および化合物投与後、１５分、３０分、４５分、および６０分後に測定する。０．３ｍｇ／ｋｇで静脈内投与されたソタロール（ｓｏｔａｌｏｌ）は、正対照化合物として利用される。ＱＴ間隔を、バゼット（Ｂａｚｅｔｔ）式およびフリデリチア（Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａ）式の両方を使用して心拍数における変化に対して補正する。２つの継続的観察時間において、ビヒクル処理された対照グループに対応する時点で平均変化の信頼限界の９５％以上のベースラインを超えるＱＴ間隔値における任意の増加は、個々に処理された動物において顕著なＱＴ間隔延長を示す。初期の発見におけるこの機能テストは、ヒトにおいて逆のＱＴ延長の可能性を有してもよい化合物を、よりよく予想および除去するための迅速なコスト効率の良い方法を提供する。

【０２８７】

必要とされる化合物の量の計算

競合結合分析：１～２ｍｇ

パッチクランプ分析：１～２ｍｇ

ＱＴ間隔分析：５ｍｇ／動物／投与量＝１５ｍｇ／ｋｇ投与量で分析当たり２５ｍｇ

ｅｘ　ｖｉｖｏ活性分析は、偽陽性および偽陰性を対象とするので、ＦＤＡ方針説明書の指針に従ってｉｎ　ｖｉｖｏ　ＱＴ間隔分析の検討を完了することがよいと考える。

【０２８８】

結果

競合阻害分析

ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ、およびＭＷ０１－６－１２７ＷＨを、１０μＭ濃度でテストした。

【０２８９】

ＭＷ０１－５－１８８ＷＨは、１０μＭで９１％阻害を示した。ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭおよびＭＷ０１－６－１２７ＷＨは陰性で、それぞれに、８％および１９％阻害を示したに過ぎない。

【０２９０】

パッチクランプ阻害分析

ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭおよびＭＷ０１－６－１８９ＷＨを、３つの濃度（０．１、１、１０μＭ）でテストした。これらの化合物において、最小阻害はIC_{50}値として示され、ＭＷ０１－６－１８９ＷＨでは４．８１μＭ、およびＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭでは９．２１μＭであった。

【０２９１】

心臓のＱＴ間隔延長分析

ＭＷ０１－５－１８８ＷＨおよびＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭを、５匹のテンジクネズミ（体重３３０～３５０ｇ）に、１５ｍｇ／ｋｇで経口投与した。ＱＴ間隔を、ベースラインで、および化合物投与後、１５分、３０分、４５分、および６０分後に得た。化合物は、ビヒクル対照グループにおいて相当する値の平均＋２ＳＤより上で心臓のＱＴ間隔を増加しなかった。また、化合物投与後の平均の血圧または心拍数において顕著な効果は存在しなかった。

【０２９２】

（実施例４．２－（４－（６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－３－１８３ＷＨ）の調製）

図１は、２－（４－（６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－３－１８３ＷＨ）の調製の合成スキームを表す。試薬および条件：（ａ）１－ＢｕＯＨ、NH_4Cl、および２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン。２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジンによる３－クロロ－６－フェニルピリダジン約０．０１モル、約０．０５モルの２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジンおよび約０．０１モルの塩酸アンモニウムからなる一般的な反応混合物を、約１５ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で調製した。混合物を、約１３０℃で約４８時間攪拌し、次いで、溶剤を減圧下で除去した。次いで、残った残渣を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥した。溶剤の除去に続いて、９５％エタノールから再結晶で、淡黄色の結晶を得た、収率９６．４％、；ＨＰＬＣ：純度９７．４％；ＨＲＭＳ計算値３１８．１５８７、実測値３１８．１５７９；１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：δ８．３５６（ｄ，Ｊ＝４．５，２Ｈ）、８．０１１（ｄ，Ｊ＝７．５，１１　２Ｈ）、７．６９２（ｄ，Ｊ＝９．５，１Ｈ）、７．４６８（ｔ，Ｊ＝６．０，２Ｈ）、７．４１７（ｄ，Ｊ＝７．５，１Ｈ）、７．０４７（ｄ，Ｊ＝９．５，１Ｈ）、６．５４６（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０１３（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．８２６（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）。

【０２９３】

（実施例５．４－メチル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（Ｗ０１－２－１５１ＳＲＭ）の生物学的活性、代謝安定性および毒性）

図６Ａ～Ｄおよび７Ａ～Ｇにおいて示される通り、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの生物学的活性を、この化合物の生物学的活性のための本明細書に記載の分析を使用して調べた。化合物は、経口的に利用することができ、神経変性に対する保護のために、グリア応答に対して目標を絞ったが、脳の外側の同じ炎症応答終点を抑制しなかった。化合物は、活性化グリア応答、特に、ＡＤ病状に関連した鍵となる炎症誘発性応答の選択的抑制剤であった。また、図７Ａ～Ｇの分析で示される通り、ヒトＡβ－誘発神経炎症および神経損傷のマウスモデルにおいて有効性を示した。

【０２９４】

ミクロソームにおけるＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの安定性は、図４７および４８において示される通り、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭに対して証明された。ラットの肝臓ミクロソーム（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）での標準培養およびＮＡＤＰＨ－再生系におけるＭＷ０１－５－１８８ＷＨ（１μＭ）の安定性は、３７℃で、示されている時間で行った。反応をアセトニトリルで停止し、反応混合物を、１６０００×ｇで１０分間遠心分離に掛け、１０μｌの上澄み液を、培養後に残ったＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの初期量の割合を定量化するために、校正済みのＨＰＬＣで分析した。ＨＰＬＣ系（Ｄｉｏｎｅｘ　Ｃｏｒｐ．、Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ、ＣＡ）は、Ｄｉｏｎｅｘ　Ｐ４８０ポンプ、ガードカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、Ｔｏｒｒａｎｃｅ、ＣＡ）を持つＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８カラム（２５０×２．０ｍｍ、５ｍ）およびＤｉｏｎｅｘ　ＵＶＤ３４０Ｕ紫外線（ＵＶ）検出器を含む。移動相は、試薬Ａとして０．１％ギ酸、および試薬Ｂとして８０％アセトニトリル中の０．０８％ギ酸／水からなり、０．２ｍｌ／分の流速であった。勾配は、試薬Ｂにおいて、次の線形および定組成勾配溶出変化からなっていた：０～５分は６０％の定組成、５～３９分は６０％～９０％、４４分までは９０％の定組

成。ピークの定量化を、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの連続希釈を使用して得られた標準曲線に関して２６０ｎｍで測定した吸収を基にして行った。

【０２９５】

ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの連続的ｉｎ　ｖｉｖｏ投与後の肝臓毒性を調べた、図４７Ａを参照されたい。マウスに、０．５％（ｗ／ｖ）カルボキシメチルセルロース懸濁液中の、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ（２．５ｍｇ／ｋｇ／日）または希釈剤（１０％　ＤＭＳＯ）のいずれかを、日に一度、２週間の間、経口強制飼養で投与した。マウスを麻酔に掛け、屠殺した。肝臓を除去し、４％（ｖ／ｖ）パラホルムアルデヒドにおいて固定し、組織学のためにパラフィン封入した。組織学的毒性を評価するために、４□ｍの肝臓部分を、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。治療グループがどれか判らない二人の別々の観察者が、損傷に対して、組織の顕微鏡的評価を行った。

【０２９６】

（実施例６．Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）の調製）

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）の調製のための合成スキームは、図８において表され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。

【０２９７】

４－クロロ－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－６－０９３ＷＨ）

４－クロロ－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オンを、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ、Ｐ．）［１８］により記載された手順により合成した。

【０２９８】

４－クロロ－２－（メトキシメチル）－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－７－０５３ＷＨ）

無水CH_2Cl_2（３００ｍＬ）における、クロロピリダジノン（２５．５ｇ、０．１２モル）、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（０．２０ｇ）およびｉ－Ｐｒ２ＮＥｔ（２６．７ｇ、０．２１モル）の混合物を、０℃（氷浴）で３０分間攪拌した。塩化メトキシメチル（２５ｇ、０．３１モル）を添加し、混合物を、０℃で１時間攪拌し、次いで、室温まで温めた。反応が完了するまで室温で攪拌した。次いで、溶剤を真空下で除去し、残渣を水で処理し、希Na_2CO_3溶液で洗浄し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。次いで、残渣を、９５％エタノールから再結晶して精製し、２０．１の淡黄色固体を得た。収率６６．９％。

【０２９９】

６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－７－０６９ＷＨ）

アルゴンで３分間フラッシュした３５０ｍｌの圧力容器において、保護されたピリダジノンＭＷ０１－７－０５３ＷＨ（１．０当量）を、アリールボロン酸（１．３７当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．０５当量）およびＫ２ＣＯ３（３．１当量）および２００ｍＬのＤＭＥと混合し、次いで、出発物質が消失するまで、混合物を攪拌し、還流（油浴、１２０℃）した。冷却後、溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を水で処理し、濾過した。濾過ケーキを、濾過漏斗上で水で洗浄し、次いで、次工程に直接使用した。上で得られた残渣を、２００ｍｌのＥｔＯＨに溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）を添加し、反応混合物を、６時間還流し（油浴、１２０℃）、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、希ＮａＯＨ溶液で中和した。次いで、懸濁液を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗で乾燥した。９０％エタノールからの再結晶で、黄褐色固体を得た。収率８０．４％。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９４．３（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３００】

３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０７６ＷＨ）

３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０７６ＷＨ）（６６ミリモル）を、７５ｍｌのオキシ塩化リンに懸濁し、１００℃で、３時間攪拌しながら加熱した。室温まで冷却後、混合物を、砕いた氷上に注いだ。次いで、混合物をＮａＯＨ溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗で乾燥し、淡黄色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６８．４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３０１】

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）

３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）（０．５ミリモル）、Ｃ－シクロプロピル－メチルアミン（２．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で７日間加熱した。溶剤を、真空下で蒸発により除去し、残渣を、水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で、次いで、１：３酢酸エチル：石油エーテルで洗浄し、真空において濾過漏斗で乾燥し、灰色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３０．４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３０２】

（実施例７．３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０８５ＷＨ）の調製）

３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０７６ＷＨ）（０．５ミリモル）、１－メチル－ピペラジン（２．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で約７日間加熱した。溶剤を、真空下で蒸発により除去し、残渣を、水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で、次いで、１：３酢酸エチル：石油エーテルで洗浄し、真空において濾過漏斗で乾燥し、褐色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３２．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０８５ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図９において示される。

【０３０３】

（実施例８．Ｎ－（２－モルホリノエチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０９１ＷＨ）の調製）

３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０７６ＷＨ）（０．５ミリモル）、２－モルホリン－４－イル－エチルアミン（２．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で約７日間加熱した。溶剤を、真空下で蒸発により除去し、残渣を、水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で、次いで、１：３酢酸エチル：石油エーテルで洗浄し、真空において濾過漏斗上で乾燥し、灰色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６２．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０９１ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図１０において示される。

【０３０４】

（実施例９．５－（４－フルオロフェニル）－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ）の調製）

５－（４－フルオロフェニル）－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ）の調製のための合成反応スキームは、図１１において表され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。

【０３０５】

３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン－５－オール（ＭＷ０１－６－００６ＷＨ）

この化合物を、ＭＷ０１－６－１２１ＷＨに対して記載された方法と同じ方法において、３－クロロ－５－ヒドロキシ－６－フェニルピリダジン（１．４ｇ、６．８ミリモル）

から調製し、白色固体を得た（２．１２ｇ、６．１５ミリモル、９０．４％）。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ：ｍ／ｚ　３３５．７（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：ｄ　８．４３３（ｔ，Ｊ＝２．０，Ｊ＝２．４，２Ｈ）、７．７７３（ｄ，Ｊ＝３．２，２Ｈ）、７．４９７（ｔ，Ｊ＝２．０，Ｊ＝３．６，３Ｈ）、７．１８２（ｓ，１Ｈ）、６．７２７（ｓ，１Ｈ）、３．９４９（ｓ，４Ｈ）。

【０３０６】

５－クロロ－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－０１５ＷＨ）

３－クロロ－５－ヒドロキシ－６－フェニルピリダジン（６６ミリモル）を、７５ｍｌのオキシ塩化リンに懸濁し、攪拌しながら、１００℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を、砕いた氷上に注いだ。次いで、混合物をＮａＯＨ溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗上　　で乾燥し、白色固体を得た（９８．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．３（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３７５（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、７．７７６（ｄ，Ｊ＝７．０，２Ｈ）、７．４８７（ｍ，３Ｈ）、７．０７３（ｓ，１Ｈ）、６．５８８（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０４６（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．５，４Ｈ）、３．８４９（ｔ，Ｊ＝５．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）。

【０３０７】

５－（４－フルオロフェニル）－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭ）

この化合物を、ＭＷ０１－７－０６９ＷＨＷＨに対して記載された方法と同じ方法において調製し、白色固体を得た（６０．４％）。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ：ｍ／ｚ　４１３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３０８】

（実施例１０．５－（４－ピリジル）－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－０６９Ａ－ＳＲＭ）の調製）

５－（４－ピリジル）－３－フェニル－６－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－０６９Ａ－ＳＲＭ）の調製のための合成反応スキームは、図１２において表され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。この化合物を、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭに対して記載された方法と同じ方法において調製し、白色固体を得た（６５．４％）。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ：ｍ／ｚ　３９６．２（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３０９】

（実施例１１．４－メチル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ）の調製）

４－メチル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ）を、図１３（スキーム１）、図１４（スキーム２）、および図１５（スキーム３）において示されるいくつかの合成スキームにより調製し、これらは、本明細書に詳細に記載された通りに行われた。種々の反応スキーム（スキーム１、２および３）は、本発明の化合物に一般的に適用することができ、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの調製のみの利用に限定されない。

【０３１０】

スキーム１

３－クロロ－６－フェニルピリダジン－４－オールを、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ、Ｐ．）等［１８］により記載された手順により合成した。

【０３１１】

６－フェニル－３－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（ＭＷ０１－７－１２１ＷＨ）

この化合物を、以下に記載される方法と同じ方法において、３－クロロ－４－ヒドロキシ－６－フェニルピリダジン（１４ｇ、６８ミリモル）から調製し、白色固体を得た（２

２．１ｇ、６６ミリモル、９７．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３５．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：ｄ　８．４０６（ｄ，Ｊ＝６．５，２Ｈ）、７．７４０（ｄ，Ｊ＝４．０，２Ｈ）、７．５５８（ｓ，３Ｈ）、６．６８６（ｔ，Ｊ＝４．８，Ｊ＝４．４，１Ｈ）、６．８４１（ｓ，１Ｈ）、３．８８１（ｓ，４Ｈ）、３．６２０（ｓ，４Ｈ）、３．７７６（ｓ，４Ｈ）。

【０３１２】

４－クロロ－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ）

６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（２２．０ｇ、６６ミリモル）を、７５ｍｌのオキシ塩化リンに懸濁し、攪拌しながら、１００℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を、砕いた氷上に注いだ。次いで、混合物をＮａＯＨ溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（２１．３ｇ、６０．３ミリモル、９１．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３７７（ｄ，Ｊ＝４．５，２Ｈ）、８．０３６（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．８３３（ｓ，１Ｈ）、７．５０８（ｍ，３Ｈ）、６．５６４（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０７３（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）、３．６７２（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。

【０３１３】

４－メチル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ）

反応管の中に、ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ（１．４ｇ、４．０ミリモル）、Ｋ２ＣＯ３粉末（１．７ｇ、１２．４ミリモル）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（３２６ｍｇ、０．４ミリモル）、酸化銀（２．３ｇ、１０ミリモル）、メチルボロン酸（３２４ｍｇ、５．４ミリモル）および２０ｍｌのＴＨＦを添加した。次いで、アルゴンで、管全体を３分間フラッシュした。次いで、管を密閉し、攪拌しながら８０℃で１２時間加熱した。冷却した後、混合物を１０％ＮａＯＨ溶液で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機相を真空において濃縮し、残渣を、１：４酢酸エチル：石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末固体を得た（０．６０ｇ、１．８ミリモル、収率４５．２％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３８０（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、７．０６５（ｄ，Ｊ＝７．０，２Ｈ）、７．６２６（ｓ，１Ｈ）、７．４７３（ｍ，３Ｈ）、６．５６７（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，１Ｈ）、４．０５６（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．４７５（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、２．４５６（ｓ，３Ｈ）。

【０３１４】

スキーム２

反応管の中に、ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ（１．４ｇ、４．０ミリモル）、Ｋ２ＣＯ３粉末（１．７ｇ、１２．４ミリモル）、$Pd(PPh_3)_4$（２４０ｍｇ、０．２ミリモル）、酸化銀（２．３ｇ、１０ミリモル）、メチルボロン酸（３２４ｍｇ、５．４ミリモル）および２０ｍｌのＤＭＥを添加した。次いで、アルゴンで、管全体を３分間フラッシュした。次いで、管を密閉し、攪拌しながら１２０℃で２４時間加熱した。冷却した後、混合物を、セライトアース（ｃｅｌｉｔｅ　ｅａｒｔｈ）で濾過し、次いで、濾液を濃縮し、残渣を、１：４酢酸エチル：石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、白色粉末固体を得た（０．６４ｇ、１．９３ミリモル、収率４８．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３８０（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、７．０６５（ｄ，Ｊ＝７．０，２Ｈ）、７．６２６（ｓ，１Ｈ）、７．４７３（ｍ，３Ｈ）、６．５６７（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，１Ｈ）、４．０５６（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．４７５（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、２．４５６（ｓ，３Ｈ）。

【０３１５】

スキーム３

４，５－ジヒドロ－４－メチル－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－８－００４ＷＨ）

７．７ｇ（４０ミリモル）の２－メチル－４－オキソ－４－フェニルブタン酸を、１００ｍｌの一つ口丸底フラスコに添加し、続いて、３．０ｍｌ（６０ミリモル）のヒドラジン一水和物を添加し、次いで、２０ｍｌの試薬グレードのエタノール（１００％、エタノールの９５％は純度の高いものであること）を添加した。フラスコを還流冷却器に取り付け、反応混合物を、１１０℃（油浴の温度）の油浴で還流するために加熱し、２時間攪拌した。次いで、フラスコを油浴から取り除き、反応混合物を周囲温度まで冷却した。攪拌子を取り除き、溶剤を、４５℃の水浴において真空下で蒸発させた。次いで、残渣を、５０ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で処理し、１０分間攪拌して懸濁液を得た。沈殿物を濾取し、１００ｍｌの２Ｎ　ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、次いで、６０ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で３回洗浄し、真空において、中間フリット焼結ガラス漏斗で乾燥し、７．１５ｇの白色結晶を得た（合成識別番号、ＷＨ－８－００４）。ＥＳＩ－ＭＳで確認された収率９５％。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１８９．２（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３１６】

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

７．０ｇ（３５ミリモル）のＭＷ０１－８－００４ＷＨを、１００ｍｌの一つ口丸底フラスコに添加し、続いて９．４ｇ（７０ミリモル）の無水塩化銅（ＩＩ）を添加し、次いで、３０ｍｌのアセトニトリルを添加し、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、ＣａＣｌ２を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。反応混合物を油浴（１１０℃）で３時間還流するために加熱した。反応懸濁液の色は、還流が開始するとすぐに暗い黄色に変化した。反応が完了した（ＨＰＬＣでモニターした）後に、フラスコを油浴から取り除き、周囲温度まで冷却した。混合物を、３００ｇの砕いた氷上に注ぎ、１０分間勢いよく攪拌して灰色沈殿物および青色液体を得た。次いで、沈殿物を濾取し（濾液のｐＨは１．５～２．０であった）、１００ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ溶液で洗浄し、任意の残留銅副生成物の固体を取り除いた。次いで、固体の酸を除去するために、１００ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄され、濾液のｐＨ値をチェックしてモニターした。固体を、濾液ｐＨ７を示すまで洗浄し、それはおよそ５回の洗浄後であった。固体を、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、６．３ｇの青灰色固体を得た。収率は９６．７％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１８７．３（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３１７】

３－クロロ－４－メチル－６－フェニルピリダジン（ＭＷ０１－８－０１２ＷＨ）

６．０ｇ（３２ミリモル）のＭＷ０１－８－００８ＷＨおよび３０ｍｌ（３２０ミリモル）のオキシ塩化リンを、１００ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、無水ＣａＣｌ$_2$を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。（ＨＣｌガスが、反応において形成されるので、大規模合成においては、ＮａＯＨ等の塩基性溶液が、ＨＣｌを吸収させるために必要である可能性がある）。反応混合物を油浴（９０℃）で２時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、砕いた氷上に注いだ。（オキシ塩化リンは、水で分解して、ＨＣｌおよびＨ$_3$ＰＯ$_4$とすることができる）。次いで、混合物を１０分間勢いよく攪拌して白色懸濁液を得た。懸濁液を、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、懸濁液のｐＨをｐＨ＝７とした。沈殿物を濾過し、１００ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で３回洗浄し、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、５．９ｇの淡いピンク色の粉末を得た（合成識別番号、ＷＨ－８－０１２）。収率は８９．４％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２０５．４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３１８】

２－（４－（４－メチル－６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ）

０．８２ｇ（４．０ミリモル）のＷＨ－８－０１２を、３０ｍｌ圧力容器に入れ、続い

て、２．６ｇ（１６．０ミリモル）の１－（２－ピリミジル）ピペラジンを添加し、次いで、１５ｍｌの１－ＢｕＯＨを添加した。容器を密閉し、油浴中に置き、１３０℃（油浴の温度）で２．５日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下で蒸発させるために、一つ口フラスコに移した。溶剤の除去により赤褐色の残渣が生じ、これを３０ｍｌの水で処理して褐色粘稠油を得た。混合物を一晩中周囲温度に保って油を徐々に固化させた。次いで、形成された固体をスチールスパチュラで小片に砕いた。固体を濾過して集め、５０ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で３回洗浄し、真空において、濾過漏斗で乾燥し、１．２５ｇの淡黄色固体を得た（合成識別番号、ＷＨ－８－０２０）。収率は９４％であった。（別の分離方法は、固化方法に代えて沈殿方法を使用することである。固化は簡単で安価な操作であるが、時間が掛かる。沈殿は時間的に効率的であるが、固化方法よりもコストが掛かる。そこで、製造のためにどちらの方法選択するのはプロセス化学者の責任である。沈殿方法は、以下の通りである：油生成物を、１０ｍｌの試薬グレードのエタノールまたはアセトンに完全に溶解して溶液を形成した。次いで、この溶液を、勢いよく攪拌している１５０ｍｌの氷水に滴下した。次いで、淡黄色懸濁液が徐々に形成された。固体を、濾取し、Ｍｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄し、真空下、濾過漏斗上で乾燥し、所望の生成物を得た。）最終生成物をＥＳＩ－ＭＳおよびＮＭＲで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．８（Ｍ＋Ｈ＋）。ＩＩＩ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３８０（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、７．０６５（ｄ，Ｊ＝７．０，２Ｈ）、７．６２６（ｓ，１Ｈ）、７．４７３（ｍ，３Ｈ）、６．５６７（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，１Ｈ）、４．０５６（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．４７５（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、２．４５６（ｓ，３Ｈ）。

【０３１９】

（実施例１２．４，６－ジフェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ）の調製）

４，６－ジフェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ）を、図１６（スキーム１）、図１７（スキーム２）、および図１８（スキーム３）において示されるいくつかの合成スキームにより調製し、これらは、本明細書に詳細に記載された通りに行われた。種々の反応スキーム（スキーム１、２および３）は、本発明の化合物に一般的に適用することができ、ＭＷ０１－２－１８８ＷＨの調製のみの利用に限定されない。

【０３２０】

スキーム１

３－クロロ－６－フェニルピリダジン－４－オールを、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ、Ｐ．）等［１８］により記載された手順により合成した。

【０３２１】

６－フェニル－３－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（ＭＷ０１－７－１２１ＷＨ）

この化合物を、３－クロロ－４－ヒドロキシ－６－フェニルピリダジン（１４ｇ、６８ミリモル）から調製した。３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（２６７ｍｇ、１．０ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（６５６ｍｇ、４．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で３日間加熱した。溶剤を、真空下において蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で洗浄し、淡いピンク色固体を得るために真空において濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（２２．１ｇ、６６ミリモル、９７．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３５．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：ｄ　８．４０６（ｄ，Ｊ＝６．５，２Ｈ）、７．７４０（ｄ，Ｊ＝４．０，２Ｈ）、７．５５８（ｓ，３Ｈ）、６．６８６（ｔ，Ｊ＝４．８，Ｊ＝４．４，１Ｈ）、６．８４１（ｓ，１Ｈ）、３．８８１（ｓ，４Ｈ）、３．６２０（ｓ，４Ｈ）、３．７７６（ｓ，４Ｈ）。

【０３２２】

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

ピリダジン（ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ）
６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（２２．０ｇ、６６ミリモル）を、７５ｍｌのオキシ塩化リンに懸濁し、攪拌しながら、１００℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を、砕いた氷上に注いだ。次いで、混合物をＮａＯＨ溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（２１．３ｇ、６０．３ミリモル、９１．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３７７（ｄ，Ｊ＝４．５，２Ｈ）、８．０３６（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．８３３（ｓ，１Ｈ）、７．５０８（ｍ，３Ｈ）、６．５６４（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０７３（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）、３．６７２（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。

【０３２３】
４，６－ジフェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ）
３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（２６７ｍｇ、１．０ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（６５６ｍｇ、４．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で３日間加熱した。溶剤を、真空下において蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で洗浄し、真空下において濾過漏斗上で乾燥し、淡いピンク色固体を得た（３２０ｍｇ、０．８１ミリモル、収率８１．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９５．５（Ｍ＋Ｈ＋）。ＨＲＭＳ計算値３９５．１９７９、実測値３９５．１９７３；１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３２９（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、８．１０１（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７３４（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６５５（ｓ，１Ｈ）、７．５０９（ｍ，６Ｈ）、６．５３０（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．８３６（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．３９４（ｔ，Ｊ＝５．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。

【０３２４】
スキーム２
４，５－ジヒドロ－６－フェニル－４－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン
ＴＨＦ中の、フェニルマグネシウムブロミドの溶液（１Ｍ）１３５ｍｌ（１３５ミリモル）を、乾燥トルエン（５０ｍｌ）中の、６－フェニルピリダジノン化合物７．８ｇ（４５ミリモル）の加熱した懸濁液に添加した。混合物を、８時間還流し、室温で一晩中放置し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液で分解した。有機層を分離し、水層を１００ｍｌの酢酸エチルで抽出した。溶剤を除去し、残渣をエタノールから結晶化した。結晶を濾取し、真空下において中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、５．６ｇの白色結晶を得た。収率は５０％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５０．１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３２５】
６－フェニル－４－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン
上で得られた６－ピリダジノン４．４ｇ（１７．５ミリモル）を、５０ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れ、続いて４．７ｇ（３５ミリモル）の無水塩化銅（ＩＩ）を入れ、次いで、２０ｍｌのアセトニトリルを入れ、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、ＣａＣｌ２を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。反応混合物を油浴（１１０℃）で３時間還流するために加熱した。反応懸濁液の色は、還流が開始するとすぐに暗い黄色に変化した。反応が完了した（ＨＰＬＣでモニターした）後に、フラスコを油浴から取り除き、周囲温度まで冷却した。混合物を、２００ｇの砕いた氷上に注ぎ、１０分間勢いよく攪拌して灰色沈殿物および青色液体を得た。次いで、沈殿物を濾取し（濾液のｐＨは１．５～２．０であった）、５０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ溶液で洗浄し、任意の残留銅副生成物の固体を取り除いた。次いで、固体中の酸を除去するために、１００ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄され、濾液のｐＨ値をチェックしてモニターした。固体を、濾液がｐＨ７を示すまで洗浄し、それはおよそ５回の洗浄後であった。固体を、真空下において、

中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、３．９ｇの青灰色固体を得た。収率は９０％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２４８．１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３２６】

３－クロロ－６－フェニル－４－フェニルピリダジン

上で得られた６－フェニルピリダジノン２．０ｇ（８ミリモル）および１０ｍｌ（５４ミリモル）のオキシ塩化リン（試薬グレード、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、５０ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、$CaCl_2$を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。（ＨＣｌガスが、反応において形成されるので、大規模合成においては、ＮａＯＨ等の塩基性溶液が、ＨＣｌを吸収させるために必要である可能性がある）。反応混合物を油浴（９０℃）で２時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、砕いた氷上に注いだ。（オキシ塩化リンは、水で分解して、ＨＣｌおよびH_3PO_4とすることができる）。次いで、混合物を１０分間勢いよく攪拌して白色懸濁液を得た。懸濁液を、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、懸濁液のｐＨをｐＨ＝７とした。沈殿物を濾過し、１００ｍｌの水で３回洗浄し、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、１．８ｇの淡いピンク色の粉末を得た。収率は８５％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６６．４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３２７】

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

上で得られた３－クロロピリダジン１．１ｇ（４．０ミリモル）を、３０ｍｌ圧力容器に入れ、続いて、２．６ｇ（１６．０ミリモル）の１－（２－ピリミジル）ピペラジンを添加し、次いで、１５ｍｌの１－ＢｕＯＨ（試薬グレード）を添加した。容器を密閉し、油浴中に置き、１３０℃（油浴の温度）で３日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下で蒸発させるために、一つ口フラスコに移した。溶剤の除去により赤褐色の残渣が生じ、これを３０ｍｌの水で処理して褐色懸濁液を得た。固体を濾取し、５０ｍｌの水で３回洗浄し、真空において、濾過漏斗上で乾燥し、０．９６ｇの淡黄色固体を得た。収率は９０％であった。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９５．５（Ｍ＋Ｈ＋）。ＨＲＭＳ計算値３９５．１９７９、実測値３９５．１９７３；１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３２９（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、８．１０１（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７３４（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６５５（ｓ，１Ｈ）、７．５０９（ｍ，６Ｈ）、６．５３０（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．８３６（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．３９４（ｔ，Ｊ＝５．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。

【０３２８】

スキーム３

３－クロロ－６－フェニルピリダジン－４－オールを、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ、Ｐ．）等［１８］により記載された手順により合成した。

【０３２９】

４，６－ジフェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－５－１８８ＷＨ）

３ｍｌの１－ＢｕＯＨにおける、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（２６７ｍｇ、１．０ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（６５６ｍｇ、４．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で３日間加熱した。溶剤を、真空下蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で洗浄し、真空下濾過漏斗上で乾燥し、淡いピンク色固体を得た（３２０ｍｇ、０．８１ミリモル、収率８１．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９５．５（Ｍ＋Ｈ＋）。ＨＲＭＳ計算値３９５．１９７９、実測値３９５．１９７３；１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３２９（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、８．１０１（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７３４（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６５５（ｓ，１Ｈ）、７．５０９（ｍ，６Ｈ）、６．５３０（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．８３６（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．３９４（ｔ，Ｊ＝５．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。

【０３３０】
（実施例１３．４－ピリジル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１８９ＷＨ）の調製）
４－ピリジル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１８９ＷＨ）を、図１９ａおよび１９ｂにおいて示される２つの合成スキームにより調製し、これらは、本明細書に詳細に記載された通りに行われた。種々の反応スキーム（スキーム１および２）は、本発明の化合物に一般的に適用することができ、ＭＷ０１－２－１８９ＷＨの調製のみの利用に限定されない。
【０３３１】
スキーム１
３－クロロ－６－フェニルピリダジン－４－オールを、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ、Ｐ．）等［１８］により記載された手順により合成した。
【０３３２】
６－フェニル－３－（４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（ＭＷ０１－７－１２１ＷＨ）
この化合物を、３－クロロ－４－ヒドロキシ－６－フェニルピリダジン（１４ｇ、６８ミリモル）から調製した。３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（２６７ｍｇ、１．０ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（６５６ｍｇ、４．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で３日間加熱した。溶剤を、真空下蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で洗浄し、淡いピンク色固体を得るために真空下濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（２２．１ｇ、６６ミリモル、９７．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３５．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）：ｄ　８．４０６（ｄ，Ｊ＝６．５，２Ｈ）、７．７４０（ｄ，Ｊ＝４．０，２Ｈ）、７．５５８（ｓ，３Ｈ）、６．６８６（ｔ，Ｊ＝４．８，Ｊ＝４．４，１Ｈ）、６．８４１（ｓ，１Ｈ）、３．８８１（ｓ，４Ｈ）、３．６２０（ｓ，４Ｈ）、３．７７６（ｓ，４Ｈ）。
【０３３３】
４－クロロ－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ）
６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン－４－オール（２２．０ｇ、６６ミリモル）を、７５ｍｌのオキシ塩化リンに懸濁し、攪拌しながら、１００℃で３時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を、砕いた氷上に注いだ。次いで、混合物をＮａＯＨ溶液で中和し、白色懸濁液を得た。沈殿を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（２１．３ｇ、６０．３ミリモル、９１．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．４（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３７７（ｄ，Ｊ＝４．５，２Ｈ）、８．０３６（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．８３３（ｓ，１Ｈ）、７．５０８（ｍ，３Ｈ）、６．５６４（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、４．０７３（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）、３．６７２（ｔ，Ｊ＝４．０，Ｊ＝４．５，４Ｈ）。
【０３３４】
４－ピリジル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１８９ＷＨ）
反応管の中に、ＷＨ－６－１２７（１．４ｇ、４．０ミリモル）、Ｋ２ＣＯ３粉末（１．７ｇ、１２．４ミリモル）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（２４０ｍｇ、０．２ミリモル）、４－ピリジンボロン酸（６６４ｍｇ、５．４ミリモル）および２０ｍｌのＤＭＥを添加した。次いで、アルゴンで、管全体を３分間フラッシュした。次いで、管を密閉し、攪拌しながら１２０℃で２４時間加熱した。冷却した後、混合物を、セライトアースで濾過し、次いで、濾液を濃縮し、残渣を、１：４酢酸エチル：石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色針状結晶を得た（０．６５ｇ、１．６５ミリモル、収率４１．２％）。ＥＳＩ－ＭＳおよびＮＭＲで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９６．２

（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．８０９（ｄ，Ｊ＝６．０，２Ｈ）、８．３３５（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、８．０９０（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７５０（ｍ，６Ｈ）、６．５４３（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．８６８（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．４０４（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）。

【０３３５】

（スキーム２）

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

磁気攪拌子、１５０ｍｌ等圧滴下漏斗、還流冷却器およびガラス栓を備えた２００ｍｌの三つ口丸底フラスコに、２１ｇ（１３５ミリモル）の４－ブロモピリジンおよび７０の無水ＴＨＦを添加した。この系をオーブン乾燥し、使用前にアルゴンでフラッシュした。フェニルマグネシウムブロミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ）１３５ｍｌ（１３５ミリモル）を等圧滴下漏斗に入れた。次いで、グリニャール溶液を１０分間にわたって滴下した。添加後、反応を完結させるために１５分間攪拌した。次いで、グリニャール試薬の溶液を得た。上で得られた４－ピリジルマグネシウムブロミドの溶液を、乾燥トルエン（５０ｍｌ）における、６－フェニルピリダジノン化合物７．８ｇ（４５ミリモル）の加熱した懸濁液に添加した。混合物を、８時間還流し、室温で一晩中放置し、次いで、塩化アンモニウムの飽和溶液で分解した。有機層を分離し、水層を１００ｍｌの酢酸エチルで抽出した。溶剤を除去し、残渣をエタノールから結晶化した。結晶を濾取し、真空において中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、５．６ｇの白色結晶を得た。収率は５０％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５２．１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３３６】

６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン

上で得られた６－ピリダジノン４．４ｇ（１７．５ミリモル）を、５０ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れ、続いて４．７ｇ（３５ミリモル）の無水塩化銅（ＩＩ）を入れ、次いで、２０ｍｌのアセトニトリルを入れ、黄褐色懸濁液を得た。還流冷却器をフラスコに接続し、ＣａＣｌ２を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。反応混合物を油浴（１１０℃）で３時間還流するために加熱した。反応懸濁液の色は、還流が開始するとすぐに暗い黄色に変化した。反応が完了した（ＨＰＬＣでモニターした）後に、フラスコを油浴から取り除き、周囲温度まで冷却した。混合物を、２００ｇの砕いた氷上に注ぎ、１０分間勢いよく攪拌して灰色沈殿物および青色液体を得た。次いで、沈殿物を濾取し（濾液のｐＨは１．５～２．０であった）、５０ｍｌの１Ｎ　ＨＣｌ溶液で洗浄し、任意の残留銅副生成物の固体を取り除いた。次いで、固体中の酸を除去するために、１００ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄され、濾液のｐＨ値をチュックすることによりモニターされる。固体を、濾液がｐＨ７を示すまで洗浄し、それはおよそ５回の洗浄後であった。固体を、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、３．９ｇの青灰色固体を得た。収率は９０％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５０．１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３３７】

３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン

上で得られた６－フェニルピリダジノン２．０ｇ（８ミリモル）および１０ｍｌ（５４ミリモル）のオキシ塩化リン（試薬グレード、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、５０ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、$CaCl_2$を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。（ＨＣｌガスが、反応において形成されるので、大規模合成においては、ＮａＯＨ等の塩基性溶液が、ＨＣｌを吸収させるために必要である可能性がある）。反応混合物を油浴（９０℃）で２時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、砕いた氷上に注いだ。（オキシ塩化リンは、水で分解して、ＨＣｌおよびH_3PO_4とすることができる）。次いで、混合物を１０分間勢いよく攪拌して白色懸濁液を得た。懸濁液を、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、懸濁液のｐＨをｐＨ＝７とした。沈殿物を濾過し、１００ｍｌの水で３回洗浄し、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、１．８ｇの淡いピンク色の粉末を得た。収率は８５％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－Ｍ

Ｓ：ｍ／ｚ　２６８．４（Ｍ＋Ｈ＋）。
【０３３８】
４－ピリジル－６－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－６－１８９ＷＨ）
上で得られた３－クロロピリダジン１．１ｇ（４．０ミリモル）を、３０ｍｌの圧力容器に入れ、続いて、２．６ｇ（１６．０ミリモル）の１－（２－ピリミジル）ピペラジンを添加し、次いで、１５ｍｌの１－ＢｕＯＨ（試薬グレード）を添加した。容器を密閉し、油浴中に置き、１３０℃（油浴の温度）で３日間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下で蒸発させるために、一つ口フラスコに移した。溶剤の除去により赤褐色の残渣が生じ、これを３０ｍｌの水で処理して褐色懸濁液を得た。固体を濾取し、５０ｍｌの水で３回洗浄し、真空下、濾過漏斗上で乾燥し、０．９６ｇの淡黄色固体を得た。収率は９０％であり、ＥＳＩ－ＭＳおよびＮＭＲで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９６．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．８０９（ｄ，Ｊ＝６．０，２Ｈ）、８．３３５（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、８．０９０（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７５０（ｍ，６Ｈ）、６．５４３（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．８６８（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．４０４（ｔ，Ｊ＝５．０，４Ｈ）。
【０３３９】
（実施例１４．４，６－ジフェニル－３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０２９ＷＨ）の調製）
４，６－ジフェニル－３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０２９ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図２０において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（１００ｍｇ、０．３７ミリモル）から調製し、白色固体を得た（１２３ｍｇ、０．３１ミリモル、８３．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９３．２（Ｍ＋Ｈ＋）。ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．１０７（ｄ，Ｊ＝８．０，２Ｈ）、７．７３６（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６５１（ｓ，１Ｈ）、７．５００（ｍ，５Ｈ）、７．２９０（ｔ，Ｊ＝８．５，Ｊ＝６．５，３Ｈ）、６．９５８（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、６．８９９（ｔ，Ｊ＝７．０，１Ｈ）、３．４８７（ｓ，４Ｈ）、３．２１４（ｓ，４Ｈ）。
【０３４０】
（実施例１５．４，６－ジフェニル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０２７Ｂ－ＷＨ）の調製）
４，６－ジフェニル－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０２７Ｂ－ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図２１において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（１００ｍｇ、０．３７ミリモル）から調製し、白色固体を得た（１１９ｍｇ、０．３５ミリモル、９４．５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３１．１（Ｍ＋Ｈ＋）。ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．０８９（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６４３（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６１１（ｓ，１Ｈ）、７．５１０（ｍ，６Ｈ）、３．３６５（ｓ，３Ｈ）、２．４７２（ｓ，４Ｈ）、２．３３７（ｓ，４Ｈ）。
【０３４１】
（実施例１６．４，６－ジフェニル－３－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－３－０６５ＳＲＭ）の調製）
４，６－ジフェニル－３－（４－シクロヘキシルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－３－０６５ＳＲＭ）の調製のための合成反応スキームは、図２２において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（３００ｍｇ、１．１ミリモル）から調製し、白色固体を得た（３５０ｍｇ、０．８７ミリモル、８７％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９９．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ

Ｃｌ３）：ｄ　８．０９（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．５６～７．４２（ｍ，６Ｈ）、３．３９（ｓ，４Ｈ）、２．６２（ｓ，４Ｈ）、２．２７３（ｓ，１Ｈ）、２．０１～１．７８（ｍ，４Ｈ）、１．６３（ｄ，Ｊ＝１２．５，１Ｈ）、１．３３～１．０８（ｍ，５Ｈ）。

【０３４２】

（実施例１７．４，６－ジフェニル－３－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－３－０６６ＳＲＭ）の調製）

４，６－ジフェニル－３－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－３－０６６ＳＲＭ）の調製のための合成反応スキームは、図２３において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（３００ｍｇ、１．１ミリモル）から調製し、白色固体を得た（２９０ｍｇ、０．８１ミリモル、７２％）。ｍ／ｚ　３５９．２（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．０９（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６９（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、７．５４～７．４６（ｍ，６Ｈ）、３．４０（ｓ，４Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．５９（ｓ，４Ｈ）、１．１０（ｄ，Ｊ＝６，６Ｈ）。

【０３４３】

（実施例１８．４，６－ジフェニル－３－ピペラジニルピリダジン（ＭＷ０１－７－１３３ＷＨ）の調製）

４，６－ジフェニル－３－ピペラジニルピリダジン（ＭＷ０１－７－１３３ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図２４において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、３－クロロ－４，６－ジフェニルピリダジン（５３３ｍｇ、２０ミリモル）から調製し、淡黄色固体を得た（５５０ｍｇ、１７．４ミリモル、収率８６．９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１７．３（Ｍ＋Ｈ＋）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．０８６（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．７０５（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．６１９（ｓ，１Ｈ）、７．４９８（ｍ，６Ｈ）、３．３１８（ｄ，Ｊ＝４．０，４Ｈ）、２．９３２（ｄ，Ｊ＝４．０，４Ｈ）１．８９６（ｓ，１Ｈ）。

【０３４４】

（実施例１９．２－（４－（６－フェニル－４－（ピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－７－１０７ＷＨ）の調製）

２－（４－（６－フェニル－４－（ピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－７－１０７ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図２５において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、ＭＷ０１－６－１２７ＷＨ（２００ｍｇ、０．５７ミリモル）から調製し、淡黄色固体を得た（２２０ｍｇ、０．５５ミリモル、収率９６．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０２．５（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０３４５】

（実施例２０．６－メチル－４－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０５７）の調製）

６－メチル－４－フェニル－３－（４－ピリミジン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０５７）の調製のための合成反応スキームは、図２６において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。３ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３－クロロ－６－メチル－４－フェニルピリダジン（１００ｍｇ、０．５ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（４００ｍｇ、２．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、１３０℃で７日間加熱した。溶剤を、真空下蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で、次いで、１：３酢酸エチル：石油エーテルで洗浄し、真空下、濾過漏斗上で乾燥し、淡黄色固体を得た（６８ｍｇ、０．２０ミリモル、収率４１．７％）。純度＞９５％；ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．１（Ｍ＋Ｈ＋

）。１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３）：ｄ　８．３１０（ｄ，Ｊ＝５．０，２Ｈ）、７．６７８（ｄ，Ｊ＝７．５，２Ｈ）、７．４７６（ｍ，３Ｈ）、７．１１９（ｓ，Ｈ）、６．５０９（ｔ，Ｊ＝４．５，１Ｈ）、３．７８５（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、３．２７７（ｔ，Ｊ＝４．５，Ｊ＝５．０，４Ｈ）、２．６６９（ｓ，３Ｈ）。

【０３４６】

（実施例２１．２－（４－（５－フェニル－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－２－１６３ＭＡＳ）の調製）

２－（４－（５－フェニル－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－２－１６３ＭＡＳ）の調製のための合成反応スキームは、図２７において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。

【０３４７】

１，２－ジヒドロ－４－フェニルピリダジン－３，６－ジオン（ＭＷ０１－２－０７７Ａ－ＭＡＳ）

４．０ｇ（２３ミリモル）の３－フェニルフラン－２，５－ジオンを、１００ｍｌの一つ口丸底フラスコに添加し、続いて、２．９ｇ（２７．６ミリモル）のヒドラジン一水和物を添加し、次いで、２０ｍｌの試薬グレードのエタノール（９５％）を添加した。フラスコを還流冷却器に取り付け、反応混合物を、１１０℃（油浴の温度）の油浴で還流するために加熱し、２時間攪拌した。次いで、フラスコを油浴から取り除き、反応混合物を周囲温度まで冷却した。攪拌子を取り除き、溶剤を、４５℃の水浴において真空下で蒸発させた。次いで、残渣を、５０ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で処理し、１０分間攪拌して懸濁液を得た。沈殿物を濾取し、１００ｍｌのＭｉｌｌｉ－Ｑ水で洗浄し、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、３．９ｇの白色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳで確認された収率９１％。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１８９．２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３４８】

３，６－ジクロロ－４－フェニルピリダジン（ＭＷ０１－２－０８２Ａ－ＭＡＳ）

上で得られた６－フェニルピリダジノン１．５ｇ（８ミリモル）および１０ｍｌ（５４ミリモル）のオキシ塩化リン（試薬グレード、Ａｌｄｒｉｃｈ）を、５０ｍｌの一つ口丸底フラスコに入れた。フラスコを還流冷却器に接続し、$CaCl_2$を充填した乾燥管を、冷却器の頭に取り付けた。（ＨＣｌガスが、反応において形成されるので、大規模合成においては、ＮａＯＨ等の塩基性溶液が、ＨＣｌを吸収するのに必要である可能性がある）。反応混合物を油浴（９０℃）中で２時間攪拌し、次いで、周囲温度まで冷却し、砕いた氷上に注いだ。（オキシ塩化リンは、水で分解して、ＨＣｌおよびH_3PO_4とすることができる）。次いで、混合物を１０分間勢いよく攪拌して白色懸濁液を得た。懸濁液を、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、懸濁液のｐＨをｐＨ＝７とした。沈殿物を濾過し、１００ｍｌの水で３回洗浄し、真空下、中間フリット焼結ガラス漏斗上で乾燥し、１．５ｇの白色固体を得た。収率は８５％であり、ＥＳＩ－ＭＳで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２２６．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３４９】

２－（４－（６－クロロ－５－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－２－１１４Ｂ－ＭＡＳ）

１０ｍｌの１－ＢｕＯＨ中で、３，６－ジクロロ－４－フェニルピリダジン（１．３５ｇ、６ミリモル）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（１．２ｇ、６．０ミリモル）の混合物を、攪拌しながら、８０℃で１２時間加熱した。溶剤を真空下で蒸発させて除去し、残渣を水で処理して懸濁液を得た。次いで、固体を濾過し、水で洗浄し、真空下、濾過漏斗上で乾燥し、白色固体を得た（１．８ｇ、５．２ミリモル、収率８６．０％）。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．９。

【０３５０】

２－（４－（５－フェニル－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン（ＭＷ０１－２－１６３ＭＡＳ）

反応管の中に、ＭＷ０１－２－１１４Ｂ－ＭＡＳ（１．４ｇ、４．０ミリモル）、K_2

CO_3粉末（１．７ｇ、１２．４ミリモル）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（２４０ｍｇ、０．２ミリモル）、４－ピリジンボロン酸（６６４ｍｇ、５．４ミリモル）および２０ｍｌのＤＭＥを添加した。次いで、アルゴンで、管全体を３分間フラッシュした。次いで、管を密閉し、攪拌しながら１２０℃で２４時間加熱した。冷却した後、混合物を、セライトアースで濾過し、次いで、濾液を濃縮し、残渣を、１：４酢酸エチル：石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製した。淡黄色針状結晶が得られた（０．６９ｇ、１．７４ミリモル、収率４３．５％）。ＥＳＩ－ＭＳおよびＮＭＲで確認した。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９６．２（$M+H^+$）。

【０３５１】

（実施例２２．Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）の調製）

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）の調製のための合成反応スキームは、図２８において示され、合成は、本明細書に記載された通りに行われた。

【０３５２】

４－クロロ－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－６－０９３ＷＨ）を、コーダート（Ｃｏｕｄｅｒｔ，Ｐ．）等［１８］により記載された手順により合成した。

【０３５３】

４－クロロ－２－（メトキシメチル）－６－フェニルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－７－０５３ＷＨ）

無水CH_2Cl_2（３００ｍＬ）における、クロロピリダジノン１（２５．５ｇ、０．１２モル）、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（０．２０ｇ）およびｉ－Ｐｒ２ＮＥｔ（２６．７ｇ、０．２１モル）の混合物を、０℃（氷浴）で、３０分間攪拌した。塩化メトキシメチル（２５ｇ、０．３１モル）を添加し、混合物を、０℃で、１時間攪拌し、次いで、室温まで温めた。反応が完了するまで室温で攪拌した。次いで、溶剤を真空下で除去し、残渣を水で処理し、希Na_2CO_3溶液で洗浄し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。次いで、残渣を、９５％エタノールから再結晶して精製し、２０．１の淡黄色固体を得た。収率６６．９％。

【０３５４】

６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン（ＭＷ０１－７－０６９ＷＨ）

アルゴンで３分間フラッシュした３５０ｍｌの圧力容器において、保護されたピリダジノンＭＷ０１－７－０５３ＷＨ（１．０当量）を、アリールボロン酸（１．３７当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．０５当量）およびＫ２ＣＯ３（３．１当量）および２００ｍＬのＤＭＥと混合し、次いで、出発物質が消失するまで、混合物を攪拌し、還流（油浴、１２０℃）した。冷却後、溶液を減圧下で濃縮乾固し、残渣を水で処理し、濾過した。濾過ケーキを、濾過漏斗上で、水で洗浄し、次いで、次工程に直接使用した。上で得られた残渣を、２００ｍｌのＥｔＯＨに溶解し、６Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）を添加し、反応混合物を、６時間還流し（油浴、１２０℃）、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、希ＮａＯＨ溶液で中和した。次いで、懸濁液を濾過し、水で洗浄し、濾過漏斗上で乾燥した。９０％エタノールからの再結晶で、黄褐色固体を得た。収率８０．４％。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９４．３（$M+H^+$）。

【０３５５】

３－クロロ－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン（ＭＷ０１－７－０７６ＷＨ）

この化合物を、ＭＷ０１－６－１２７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、ＭＷ０１－７－０６９ＷＨから調製し、淡黄色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６８．４（$M+H^+$）。

【０３５６】

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－６－フェニル－４－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン（ＭＷ０１－７－０８４ＷＨ）

この化合物を、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対して記載された方法と同じ方法で、ＭＷ０１－７－０７６ＷＨから調製し、灰色固体を得た。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３０．４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０３５７】

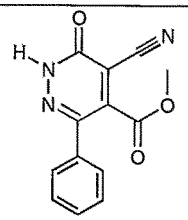
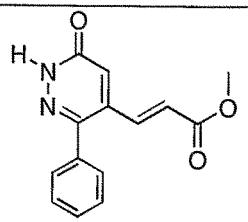
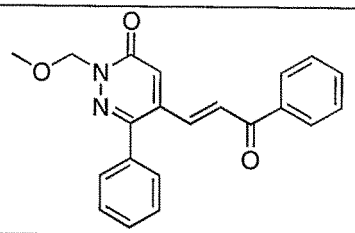
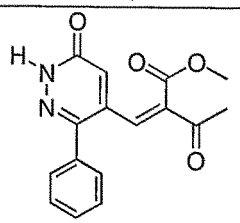
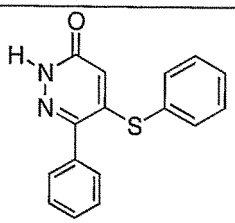
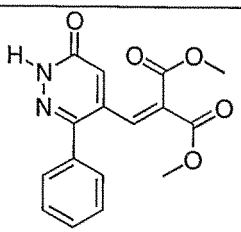
本発明は、実施形態そのものは、本発明の一態様の単一の例示ではあるが、任意の機能的に均等な実施形態は、本発明の範囲内にあることを意図するものであるので、本明細書に記載の特定の実施形態による範囲に限定されるものではない。事実、本明細書において示され、記載されているものに加えて、本発明の様々な変更は、前述の記述および添付の図面から当業者には明らかとなる。その様な変更は、添付の特許請求の範囲内に入るものである。

【０３５８】

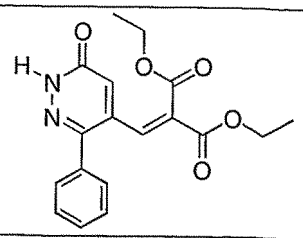
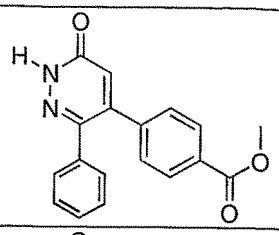
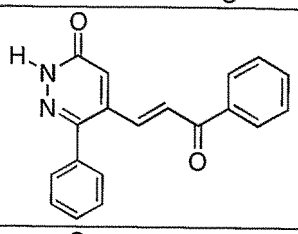
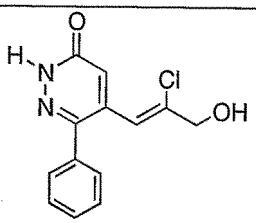
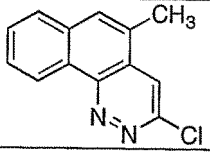
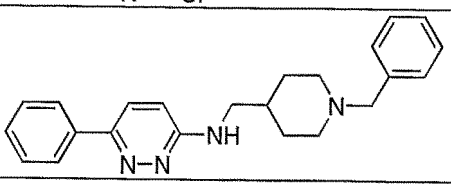
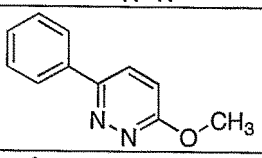
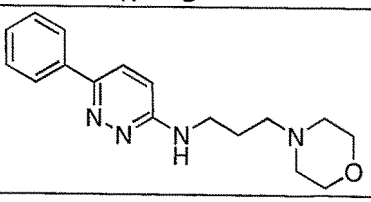
本明細書において参照されたすべての刊行物、特許および特許出願は、それぞれの個々の刊行物、特許および特許出願が、その全体の開示が参照として組み込まれることを具体的に、個々に指示されている場合は、同じ範囲で、それらの全体の開示が参照として組み込まれる。本明細書において言及されているすべての刊行物、特許および特許出願は、本発明との関連において使用されてもよい、そこに報告されている方法等を記述し、開示する目的のために参照として本明細書に組み込まれる。本発明が、先行発明による開示に先立つものではないことを認めるものと解釈されるべきものは本明細書には存在しない。

【表１】

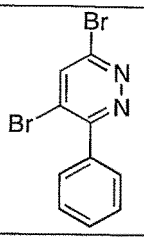
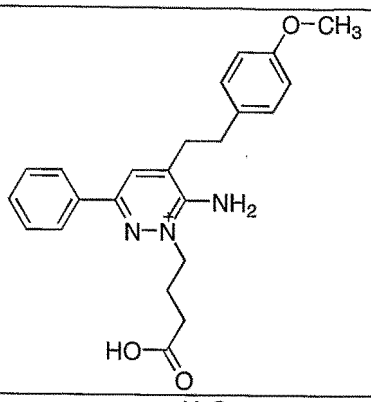
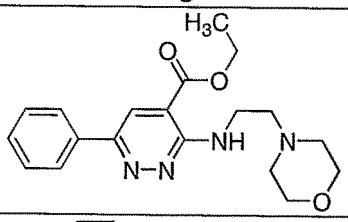
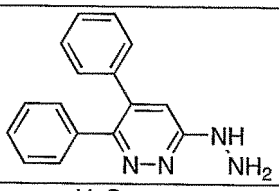
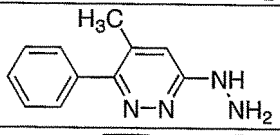
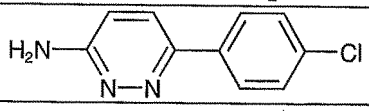
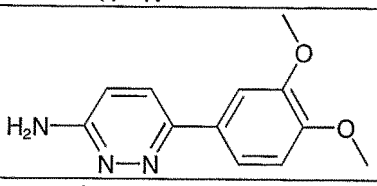
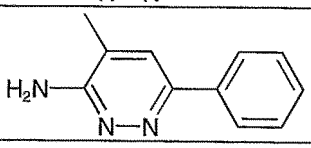
Table 1

化合物番号	化合物構造	合成コード
1		MW01-ES1
4		MW01-ES112
10		MW01-ES159
11		MW01-ES21
12		MW01-ES31
13		MW01-ES60

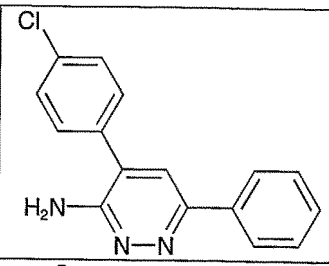
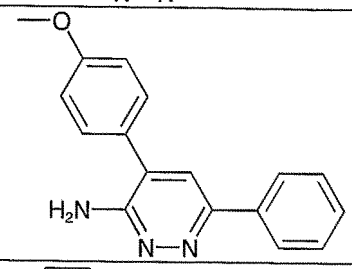
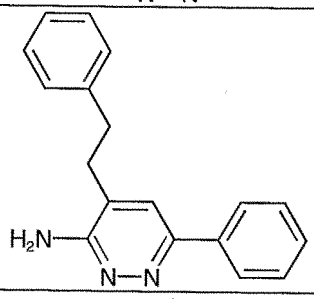
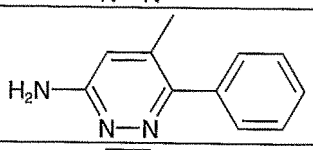
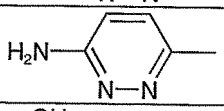
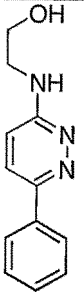
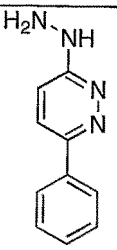
【０３５９】

14		MW01-ES61
16		MW01-ES75
17		MW01-ES81
18		MW01-ES91
20		MW01-1-04-L-D04
23		MW01-1-15-L-H07
24		MW01-1-16-L-F05
25		MW01-1-18-L-B09

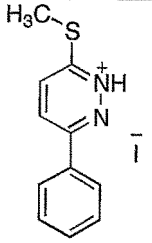
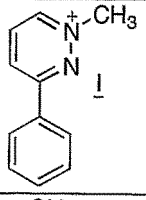
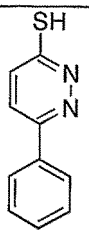
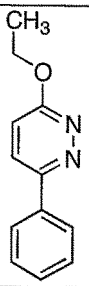
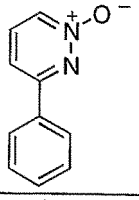
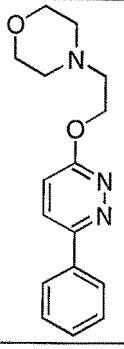
【０３６０】

31		MW01-1-035LKM
40		MW01-1-09-L-G07
41		MW01-2-03-L-C02
43		MW01-1-15-L-E09
44		MW01-1-16-L-B11
47		MW01-4-198B-Z
48		MW01-5-144A-Z
49		MW01-4-198C-Z

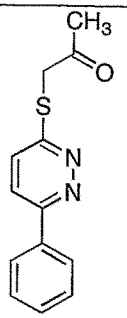
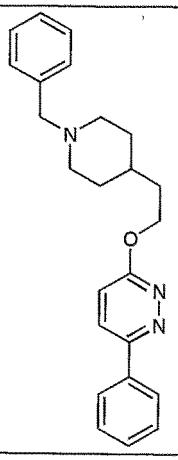
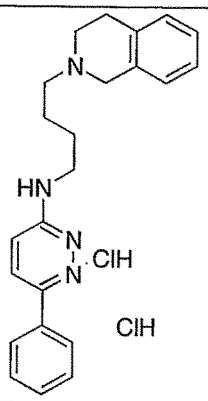
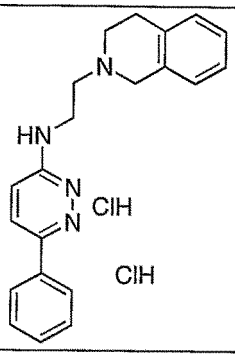
【０３６１】

50		MW01-5-144C-Z
51		MW01-5-144D-Z
52		MW01-5-145A-Z
54		MW01-5-189Z
55		MW01-5-202B-Z
61		MW01-1-01-L-D06
65		MW01-1-01-L-E10

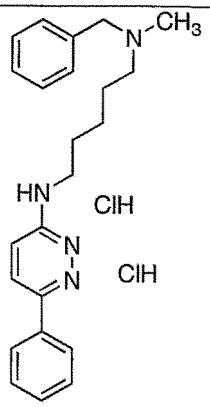
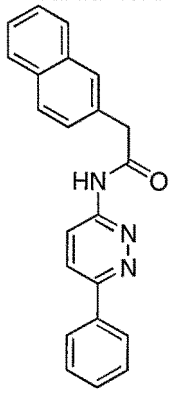
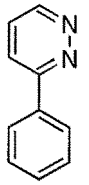
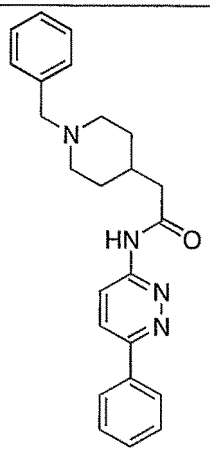
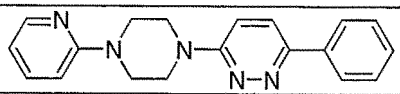
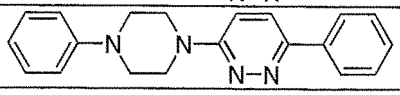
【０３６２】

66		MW01-1-02-L-E08
70		MW01-1-03-L-D03
71		MW01-1-03-L-F03
73		MW01-1-03-L-G10
74		MW01-1-03-L-H06
75		MW01-1-04-L-C03

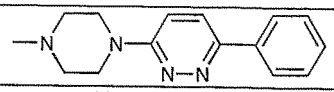
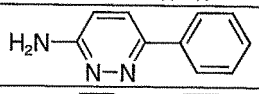
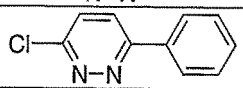
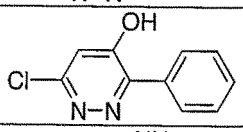
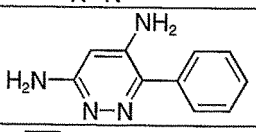
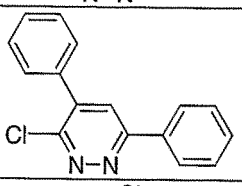
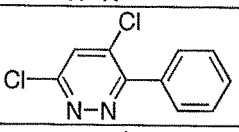
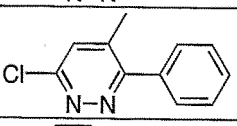
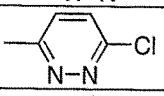
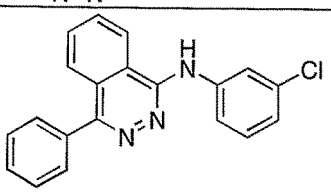
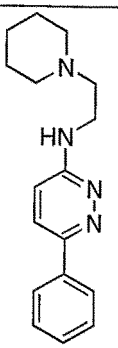
【０３６３】

76		MW01-1-07-L-H04
88		MW01-1-100-L-A04
89		MW01-1-100-L-A05
90		MW01-1-100-L-A08

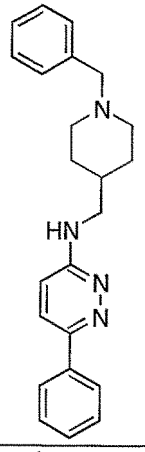
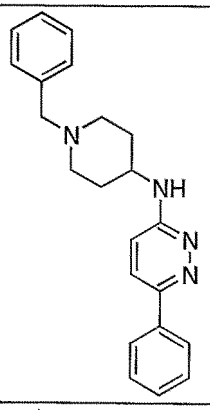
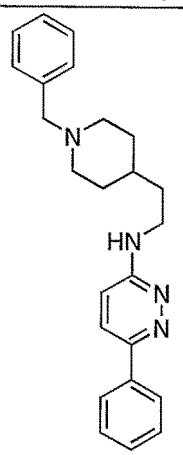
【０３６４】

91		MW01-1-100-L-A09
92		MW01-1-11-L-E08
94		MW01-1-15-L-G09
97		MW01-1-16-L-G03
106		MW01-9-039Z
107		MW01-9-040Z

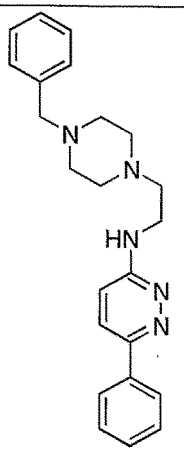
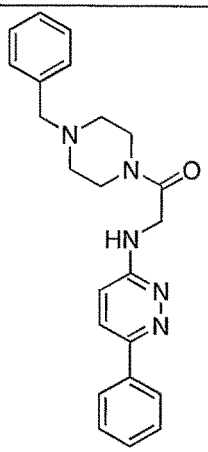
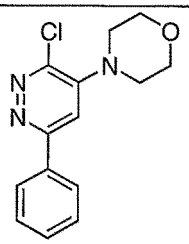
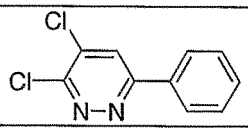
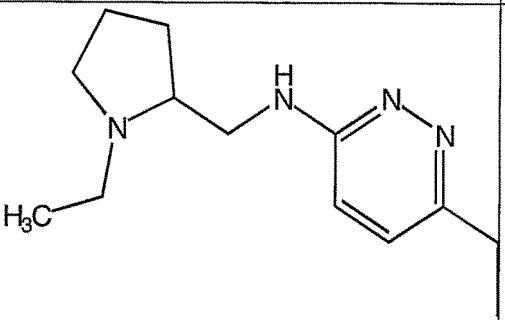
【０３６５】

108		MW01-9-041Z
109		MW01-9-104A-Z
110		MW01-9-105A-Z
111		MW01-9-110A-Z
112		MW01-9-133A-Z
113		MW01-9-149A-Z
114		MW01-9-159A-Z
115		MW01-9-171Z
116		MW01-9-172Z
118		MW01-9-204Z
120		MW01-1-16-L-G08

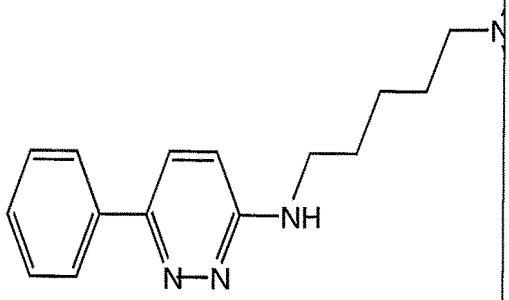
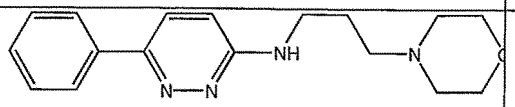
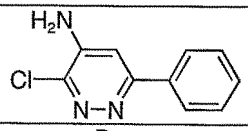
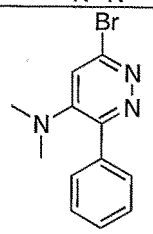
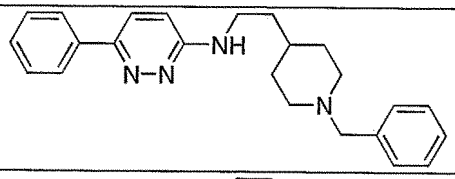
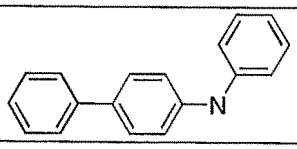
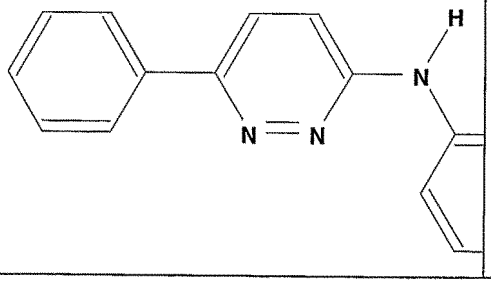
【０３６６】

122		MW01-1-17-L-G05
123		MW01-1-17-L-G11
125		MW01-1-17-L-H03

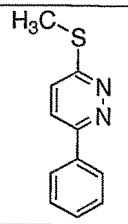
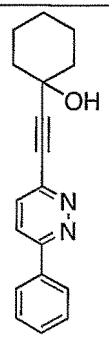
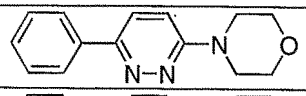
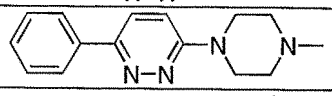
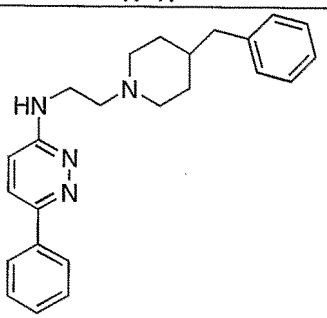
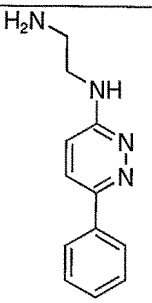
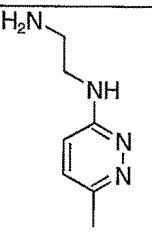
【０３６７】

127		MW01-1-17-L-H11
130		MW01-1-18-L-A08
137		MW01-2-020SRM
143		MW01-2-056WH
149		MW01-1-18-L-A11

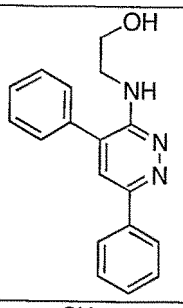
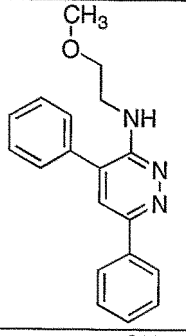
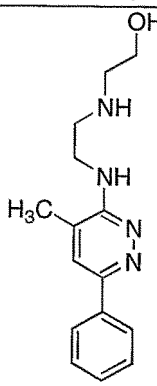
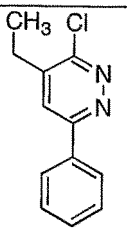
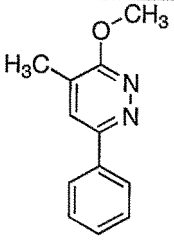
【０３６８】

150		MW01-1-18-L-B03
151		MW01—1-18-L-B09
158		MW01-3-033WH
159		MW01-3-009WH
173		MW01-2-03-L-D02
175		MW01-2-06-L-F04
175A		?????

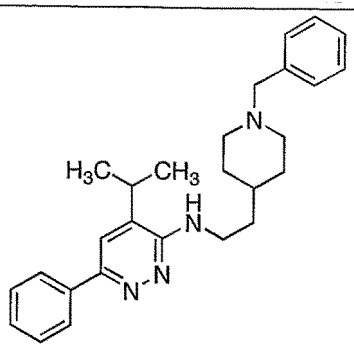
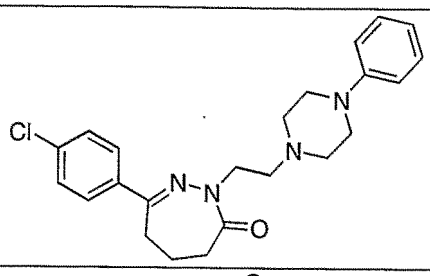
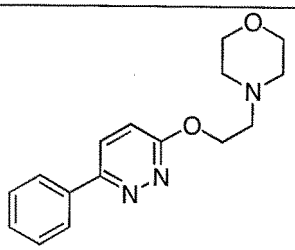
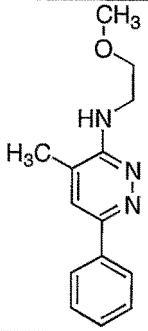
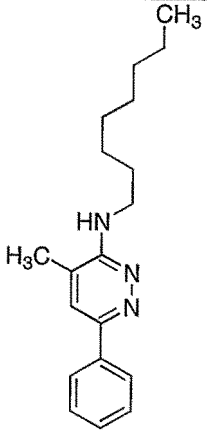
【０３６９】

179		MW01-2-33-L-B02
180		MW01-3-01-L-G07
183		MW01-5-160WH
184		MW01-5-161WH
189		MW01-6-041WH
190		MW01-6-044WH
192		MW01-6-050WH

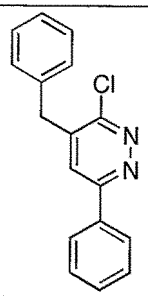
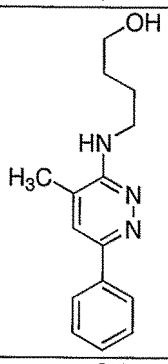
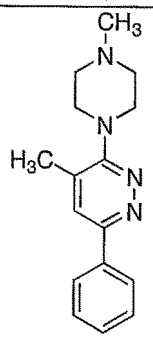
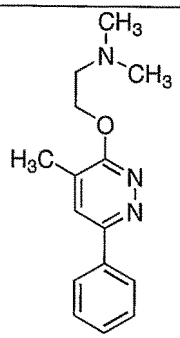
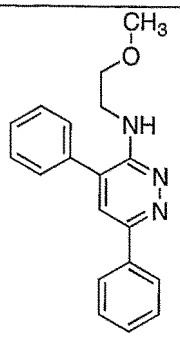
【０３７０】

197		MW01-1-01-L-A10
198		MW01-1-01-L-B03
199		MW01-1-01-L-B09
201		MW01-1-01-L-E03
202		MW01-1-01-L-E04

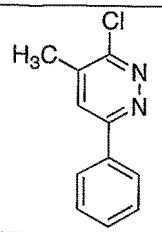
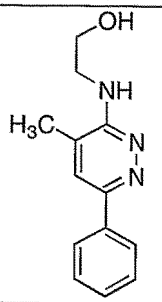
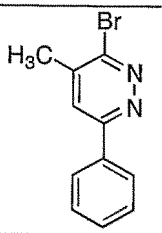
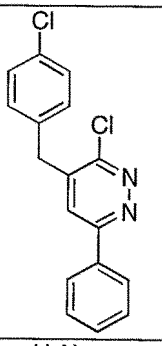
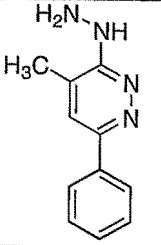
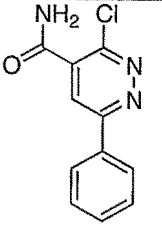
【０３７１】

205		MW01-1-18-L-B07
208		MW01-1-03-L-G03
210		MW01-1-04-L-C03
217		MW01-1-02-L-E03
218		MW01-1-02-L-E06

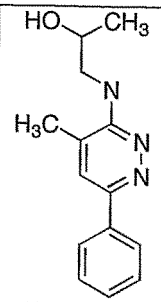
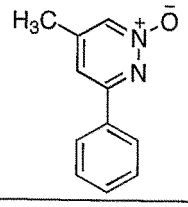
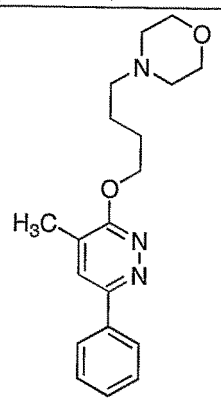
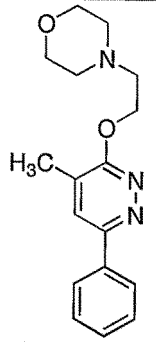
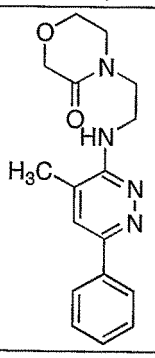
【０３７２】

221		MW01-1-02-L-F02
223		MW01-1-02-L-F08
225		MW01-1-02-L-G05
226		MW01-1-02-L-G06
227		MW01-1-03-L-A02

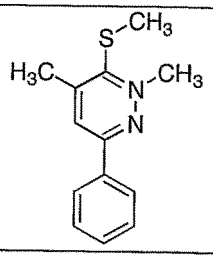
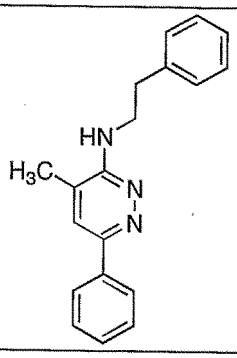
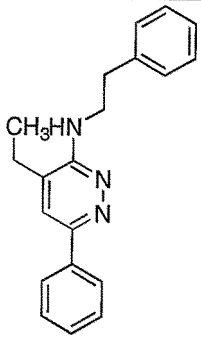
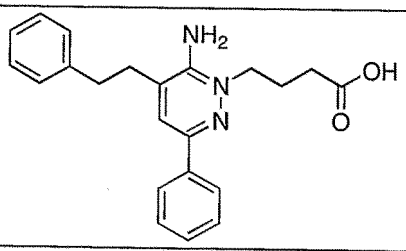
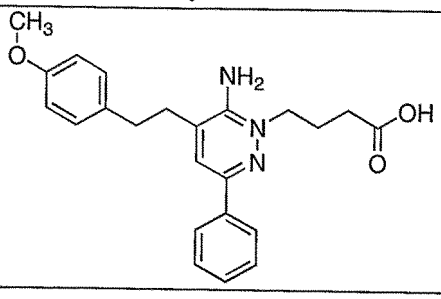
【０３７３】

229		MW01-1-03-L-B09
230		MW01-1-03-L-B10
231		MW01-1-03-L-C03
233		MW01-1-03-L-C08
235		MW01-1-03-L-E08
236		MW01-1-03-L-E09

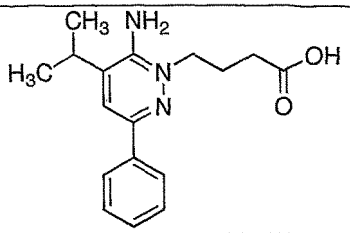
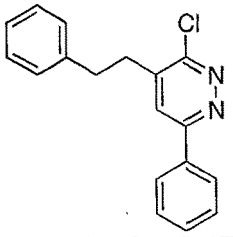
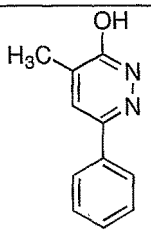
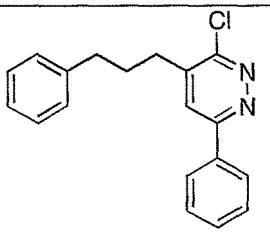
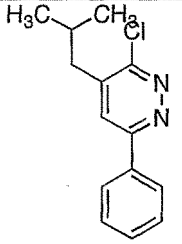
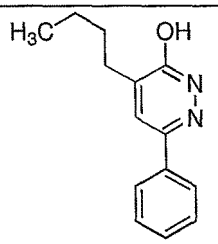
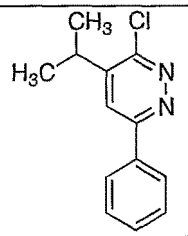
【０３７４】

240		MW01-1-04-L-A06
242		MW01-1-04-L-D10
250		MW01-1-05-L-B11
251		MW01-1-05-L-C02
254		MW01-1-05-L-G11

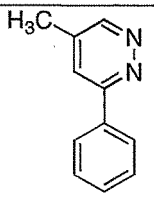
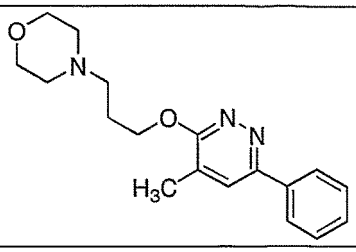
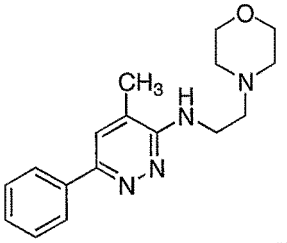
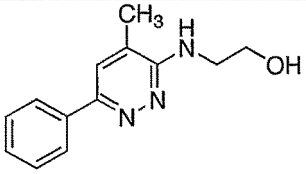
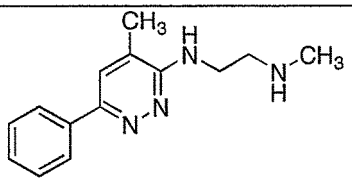
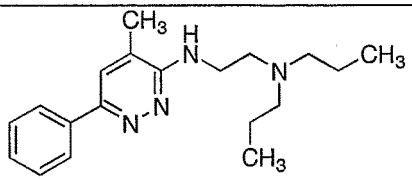
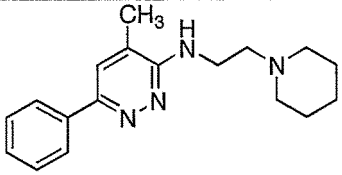
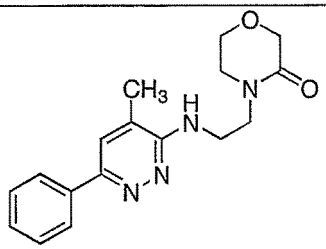
【０３７５】

255		MW01-1-05-L-H05
266		MW01-1-08-L-D09
268		MW01-1-09-L-C06
270		MW01-1-09-L-G05
271		MW01-1-09-L-G07

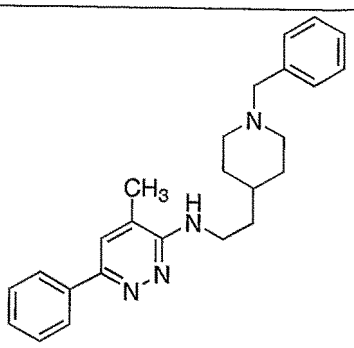
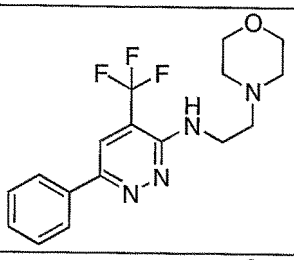
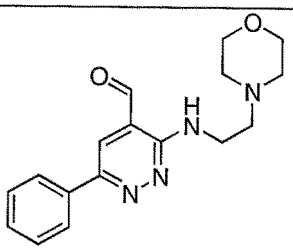
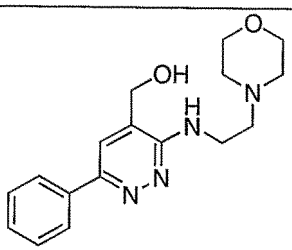
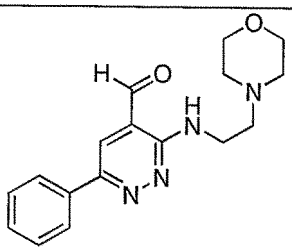
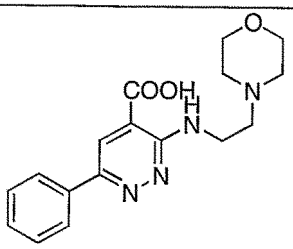
【０３７６】

272		MW01-1-09-L-G09
274		MW01-1-09-L-H07
275		MW01-1-15-L-A04
276		MW01-1-15-L-B02
278		MW01-1-15-L-B10
280		MW01-1-15-L-C04
282		MW01-1-15-L-D03

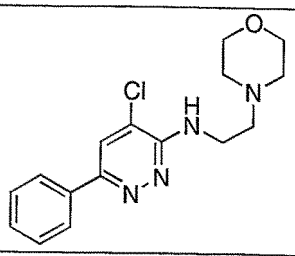
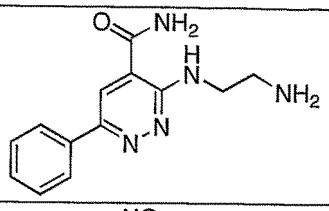
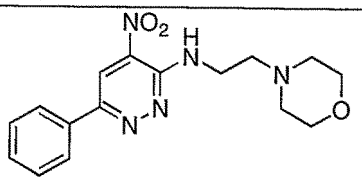
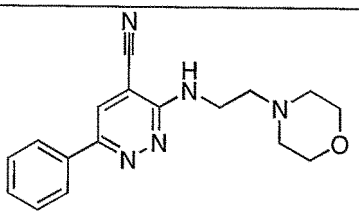
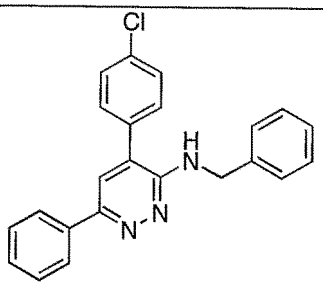
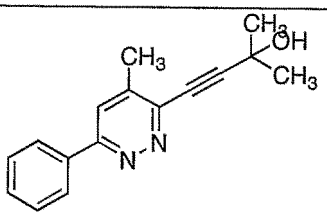
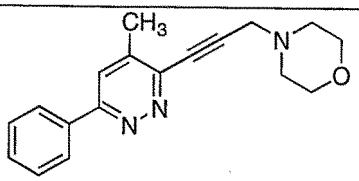
【０３７７】

284		MW01-1-15-L-G10
292		MW01-1-17-L-A09
293		MW01-1-17-L-A11
294		MW01-1-17-L-B02
295		MW01-1-17-L-B10
296		MW01-1-17-L-E11
297		MW01-1-17-L-F03
298		MW01-1-17-L-H05

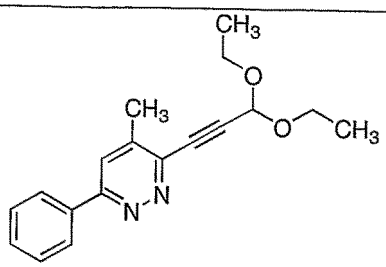
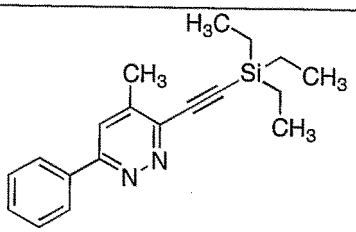
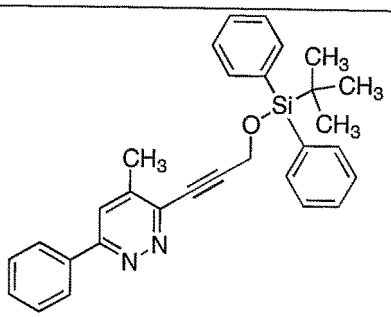
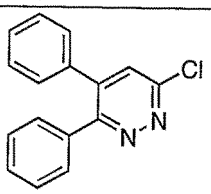
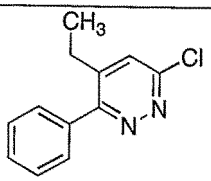
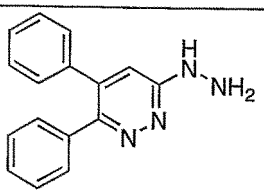
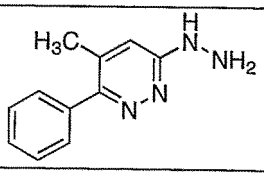
【０３７８】

299		MW01-1-18-L-A09
308		MW01-2-03-L-B08
310		MW01-2-03-L-C05
313		MW01-2-03-L-G07
318		MW01-2-101-L-H08
319		MW01-2-10-L-E05

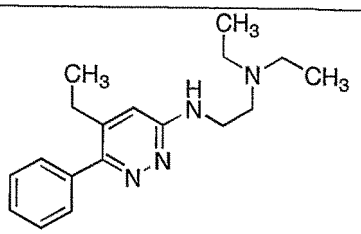
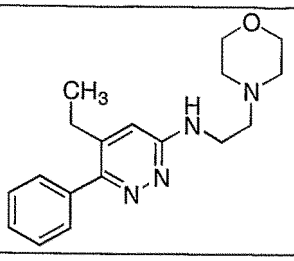
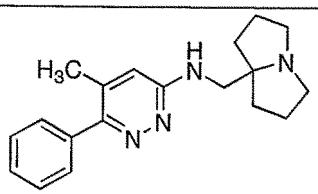
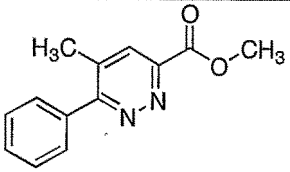
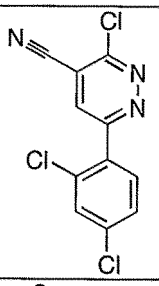
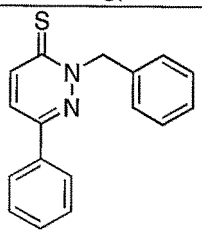
【０３７９】

320		MW01-2-10-L-E06
321		MW01-2-20-L-B02
323		MW01-2-20-L-D05
324		MW01-2-20-L-E09
326		MW01-2-25-L-H06
328		MW01-3-01-L-G03
329		MW01-3-01-L-G04

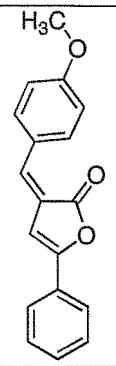
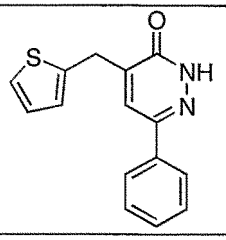
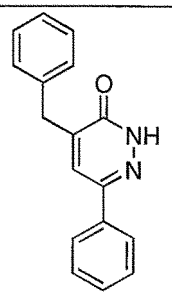
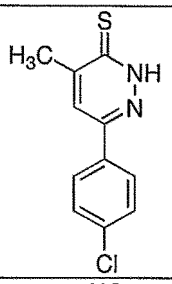
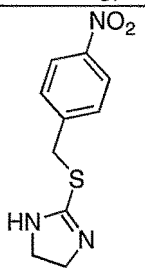
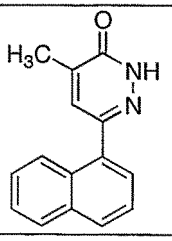
【０３８０】

331		MW01-3-01-L-G08
332		MW01-3-01-L-G09
335		MW01-3-06-L-E09
337		MW01-1-07-L-G07
339		MW01-1-15-L-C11
340		MW01-1-15-L-E09
341		MW01-1-16-L-B11

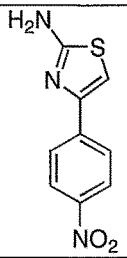
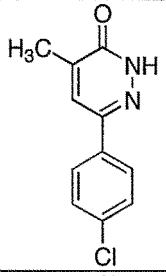
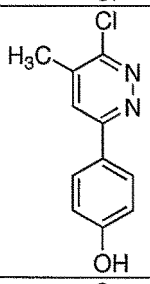
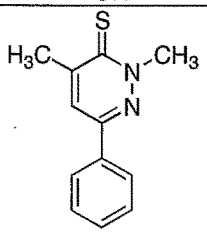
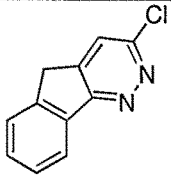
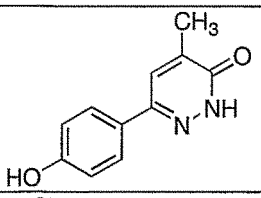
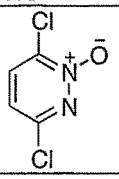
【０３８１】

346		MW01-1-17-L-F10
347		MW01-1-17-L-F11
350		MW01-2-20-L-B11
352		MW01-3-01-L-F09
359		MW01-1-03-L-E05
360		MW01-1-03-L-A08

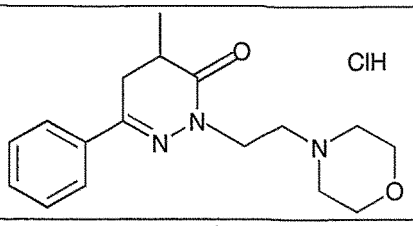
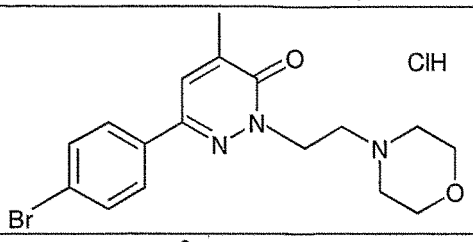
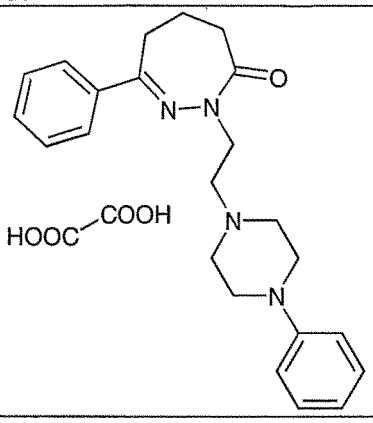
【０３８２】

361		MW01-1-03-L-H08
362		MW01-1-01-L-H04
363		MW01-1-01-L-H06
366		MW01-1-03-L-E07
367		MW01-1-05-L-E05
368		MW01-1-03-L-B03

【０３８３】

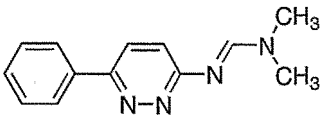
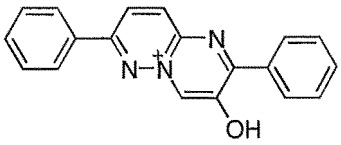
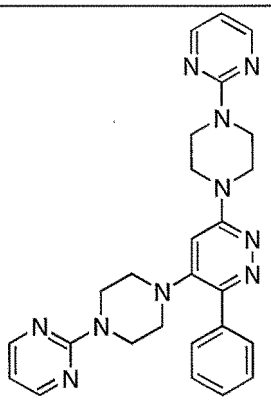
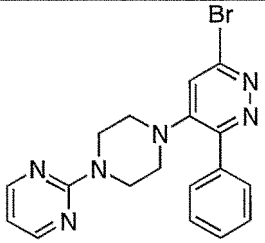
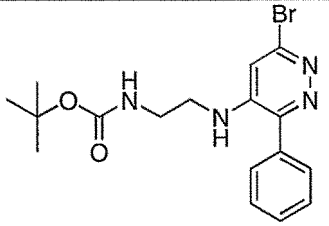
371		MW01-1-05-L-E07
372		MW01-1-03-L-A03
373		MW01-1-03-L-E03
374		MW01-1-01-L-H10
375		MW01-1-04-L-H08
376		MW01-1-01-L-G10
377		MW01-1-03-L-G11

【０３８４】

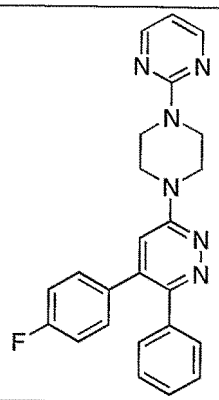
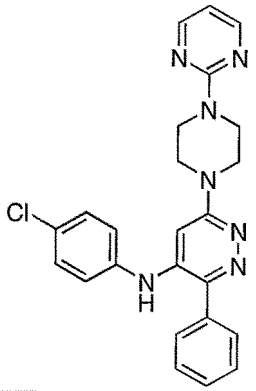
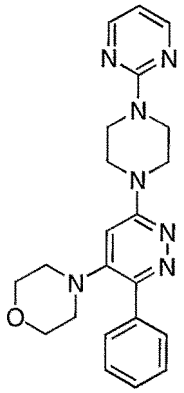
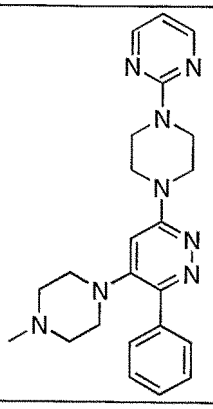
380		MW01-1-04-L-B07
381		MW01-1-04-L-C09
382		MW01-1-10-L-G05

【表２】

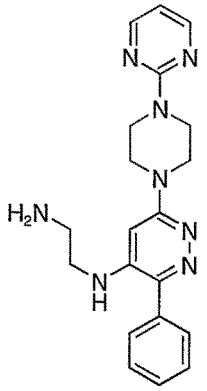
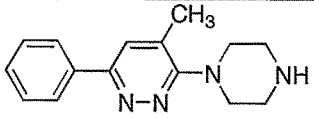
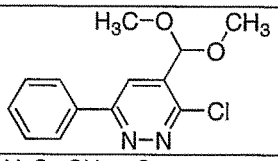
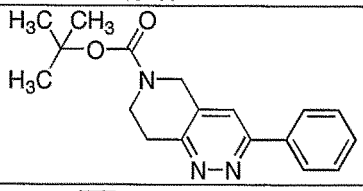
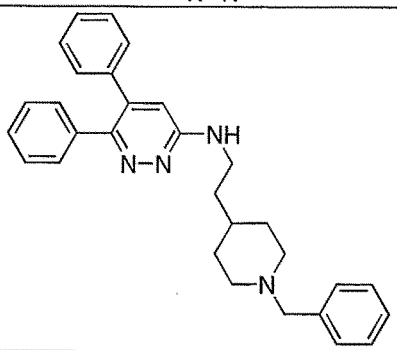
Table 2

化合物番号	化合物構造	合成コード
22		MW01-1-15-L-E08
26		MW01-2-02-L-H09
29		MW01-1-030A-LKM
30		MW01-1-030B-LKM
32		MW01-1-048AB-LKM

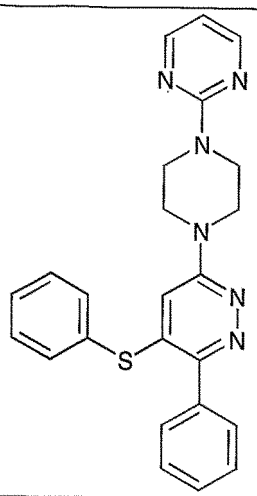
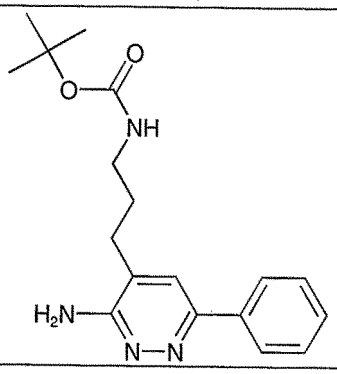
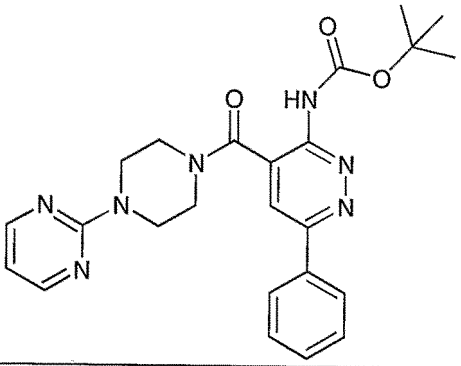
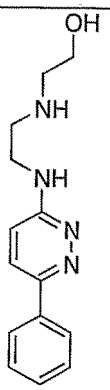
【０３８５】

33		MW01-2-065LKM
34		MW01-2-127LKM
35		MW01-2-134LKM
36		MW01-2-146LKM

【０３８６】

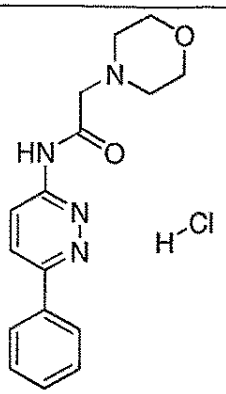
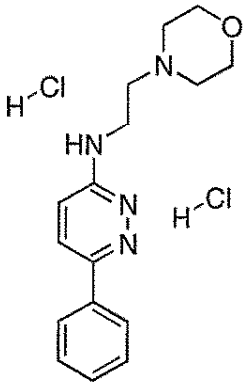
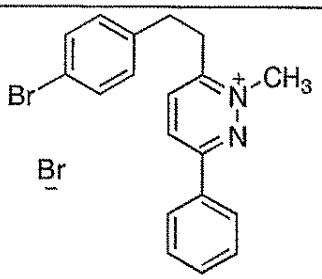
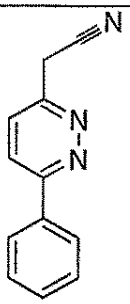
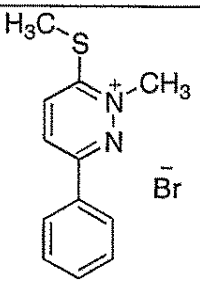
37		MW01-2-147LKM
38		MW01-1-02-L-B11
39		MW01-1-04-L-F10
42		MW01-2-33-L-A11
45		MW01-1-17-L-E06

【０３８７】

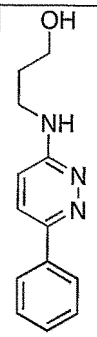
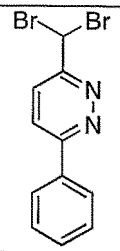
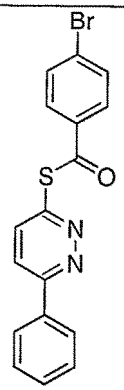
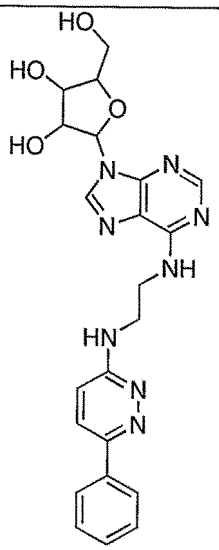
46		MW01-1-045MAS
53		MW01-5-145B-Z
56		MW01-7-127AB-Z
60		MW01-1-01-L-B04

【０３８８】

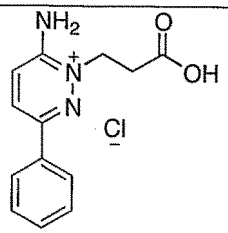
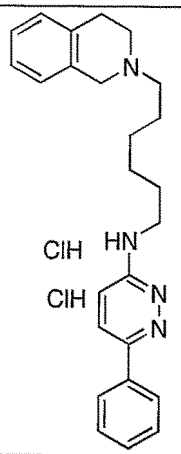
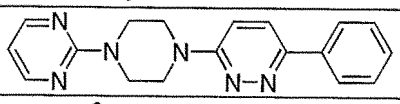
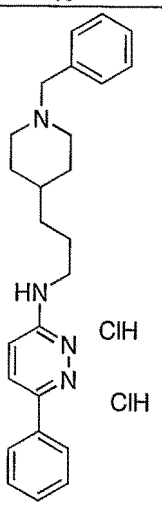
121

62		MW01-1-01-L-D10
63		MW01-1-01-L-E02
64		MW01-1-01-L-E08
67		MW01-1-02-L-H10
68		MW01-1-03-L-A05

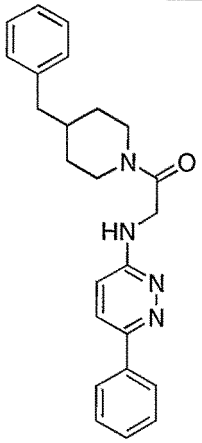
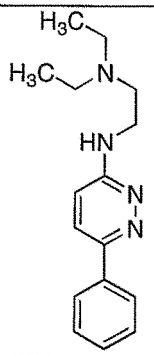
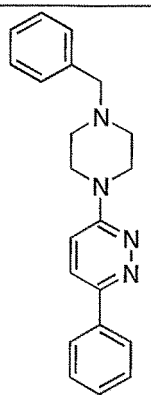
【０３８９】

69		MW01-1-03-L-B08
72		MW01-1-03-L-G09
87		MW01-1-08-L-E11
93		MW01-1-13-L-G06

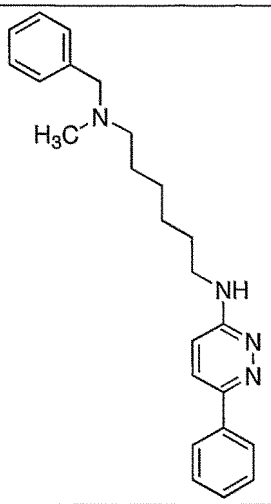
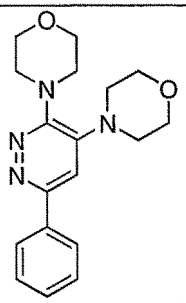
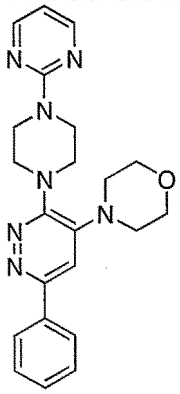
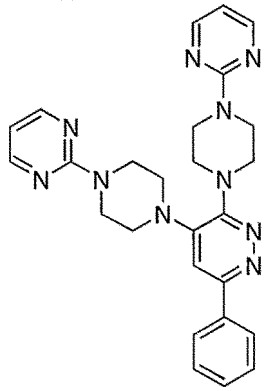
【０３９０】

95		MW01-1-16-L-D09
96		MW01-1-16-L-E02
105		MW01-9-038Z
121		MW01-1-17-L-G04

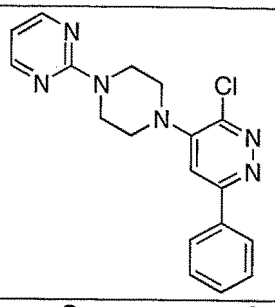
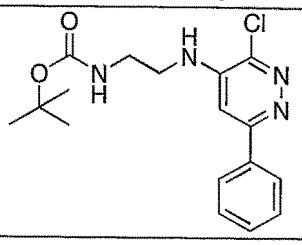
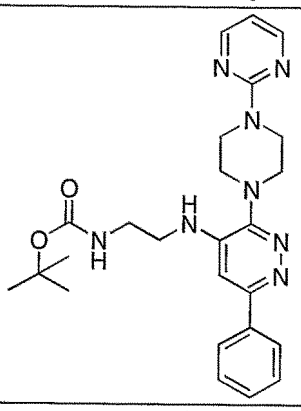
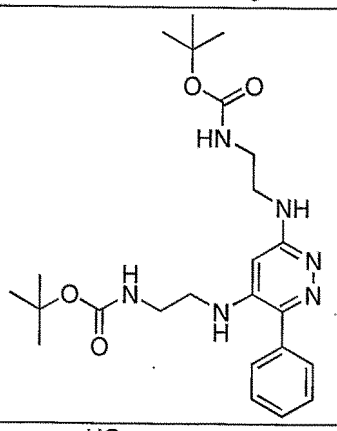
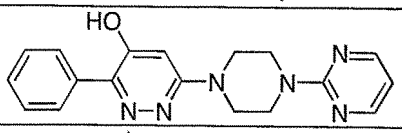
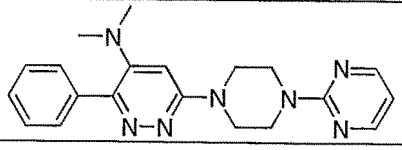
【０３９１】

124		MW01-1-17-L-H02
126		MW01-1-17-L-H07
128		MW01-1-18-L-A02

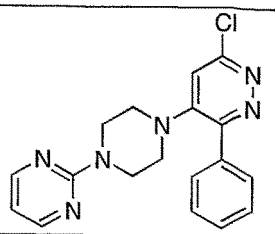
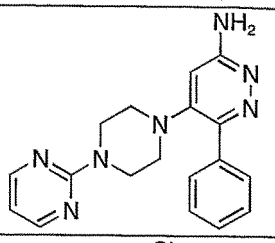
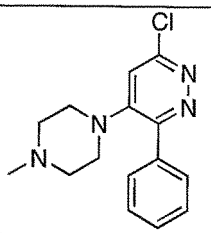
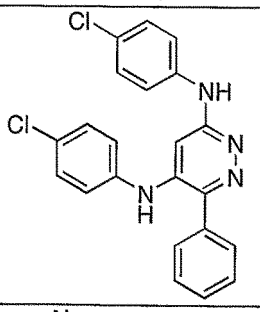
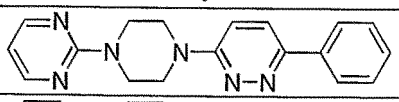
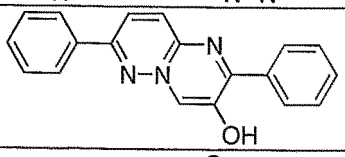
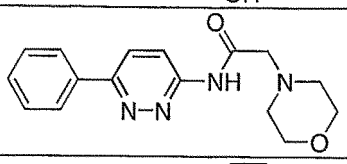
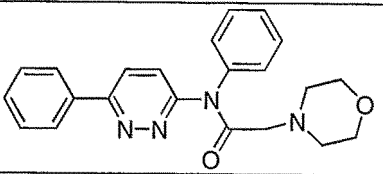
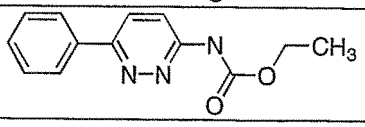
【０３９２】

129		MW01-1-18-L-A03
136		MW01-2-018SRM
138		MW01-2-023SRM
147		MW01-2-177A-WH

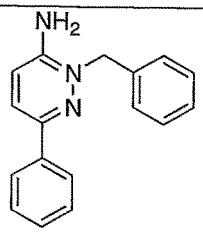
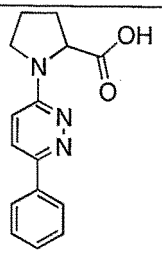
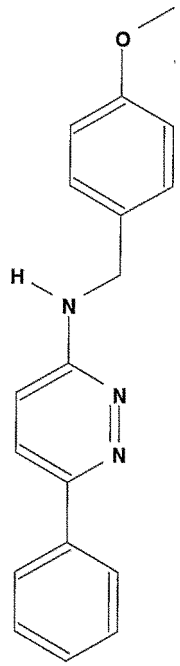
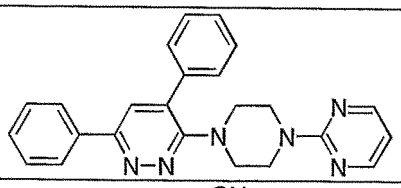
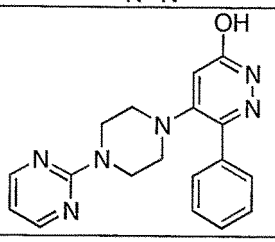
【０３９３】

148		MW01-2-177B-WH
153		MW01-2-184WH
155		MW01-2-191A-WH
156		MW01-2-193B-WH
157		MW01-3-003WH
160		MW01-3-019A-WH

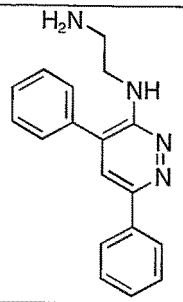
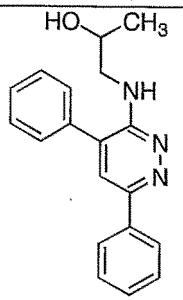
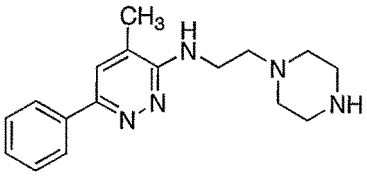
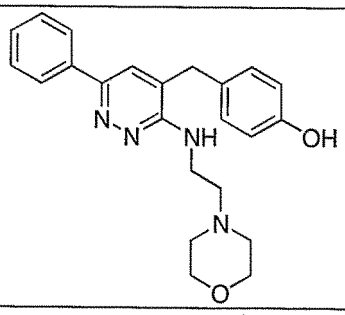
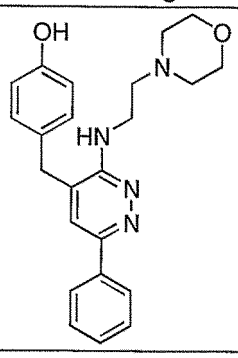
【０３９４】

161		MW01-3-060A-WH
162		MW01-3-072WH
163		MW01-3-117WH
164		MW01-3-118WH
166		MW01-3-183WH
171		MW01-2-03-L-G03
172		MW01-2-03-L-C04
174		MW01-2-03-L-G03
176		MW01-2-102-L-C11

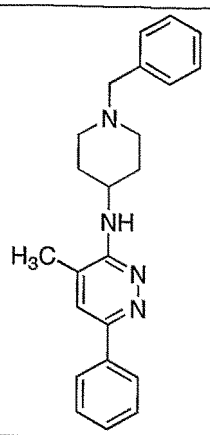
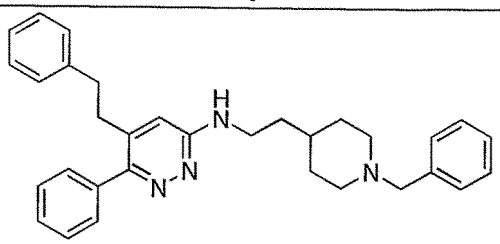
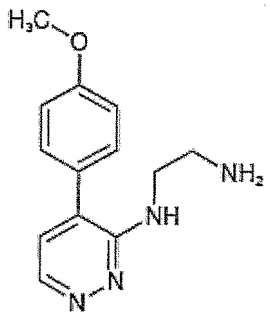
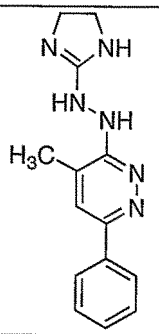
【０３９５】

177		MW01-2-21-L-F04
178		MW01-2-24-L-G09
181A		
186		MW01-5-188WH
188		MW01-6-003WH

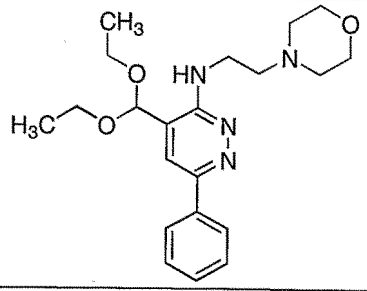
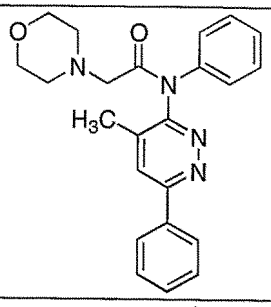
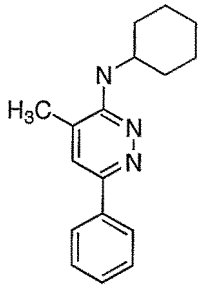
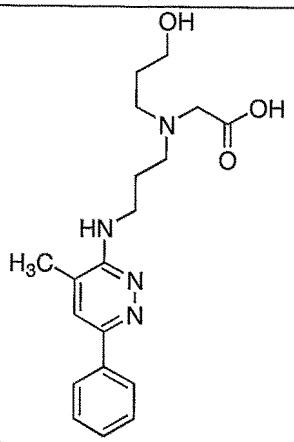
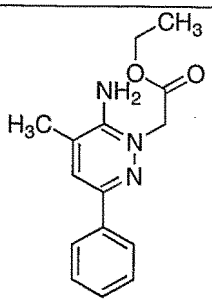
【０３９６】

191		MW01-6-046WH
200		MW01-1-01-L-C06
203		MW01-2-03-L-D09
204		MW01-1-01-L-B02
206		MW01-2-03-L-D09

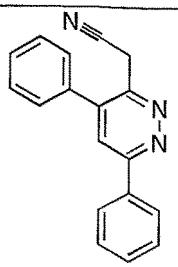
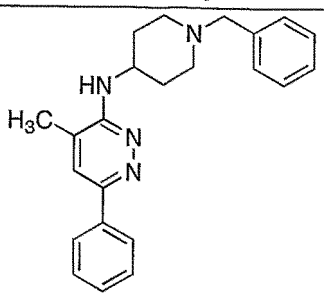
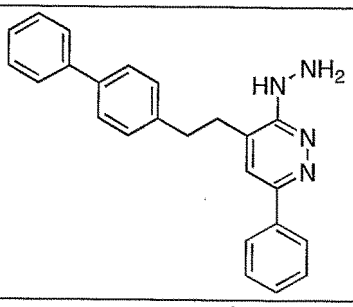
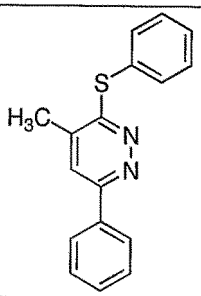
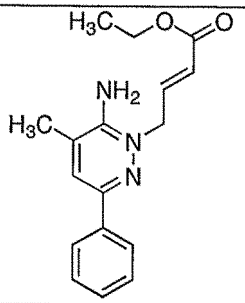
【０３９７】

207		MW01-2-03-L-G04
209		MW01-1-17-L-E05
211		MW01-1-04-L-C03
212		MW01-1-01-L-E11

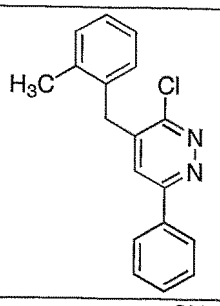
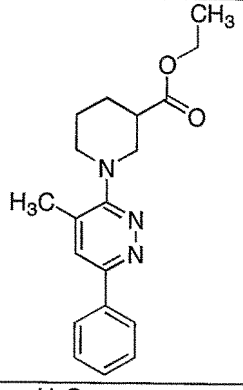
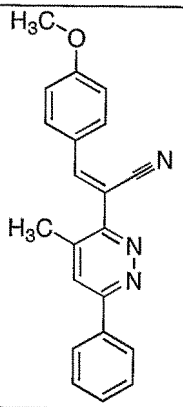
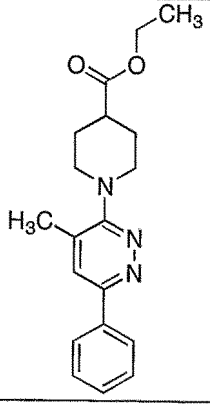
【０３９８】

213		MW01-1-01-L-F02
214		MW01-1-01-L-F03
215		MW01-1-01-L-G08
216		MW01-1-02-L-D11
219		MW01-1-02-L-E04

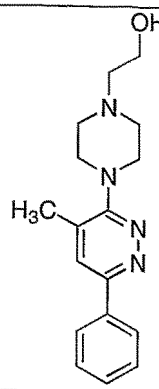
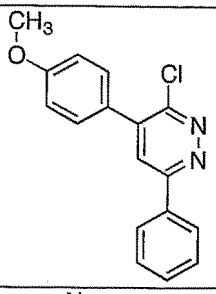
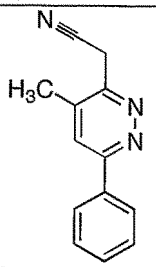
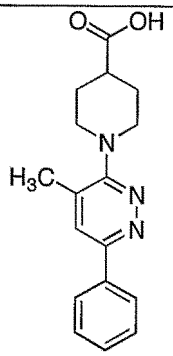
【０３９９】

220		MW01-1-02-L-E11
222		MW01-1-02-L-F04
224		MW01-1-02-L-F09
228		MW01-1-03-L-A04
232		MW01-1-03-L-C04

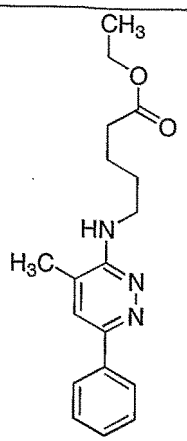
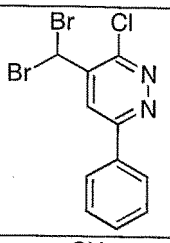
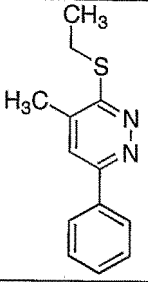
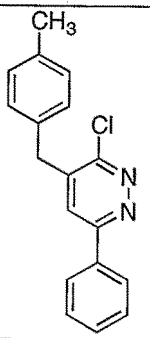
【０４００】

234		MW01-1-03-L-E04
237		MW01-1-03-L-E10
238		MW01-1-03-L-G02
239		MW01-1-03-L-H04

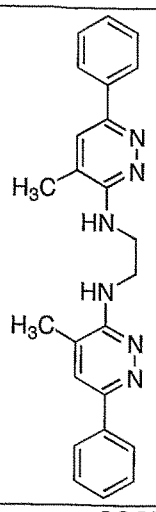
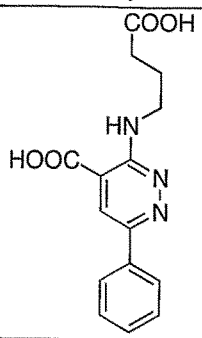
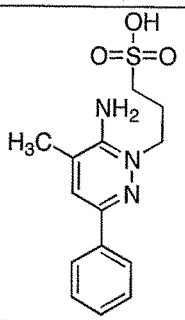
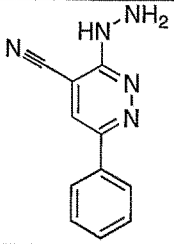
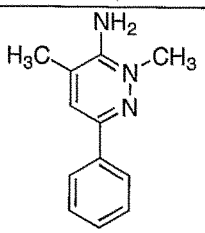
【０４０１】

241		MW01-1-04-L-D08
243		MW01-1-04-L-E03
244		MW01-1-04-L-E04
245		MW01-1-04-L-E09

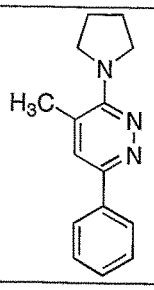
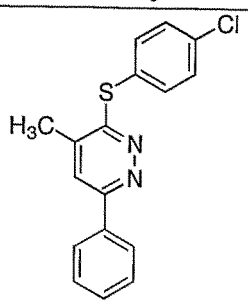
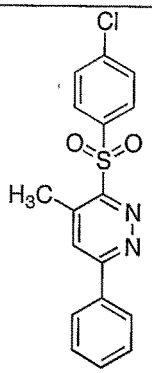
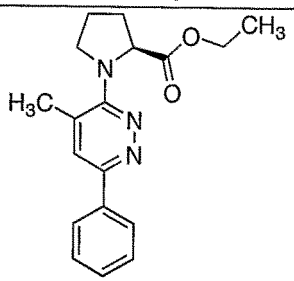
【０４０２】

246		MW01-1-04-L-F06
247		MW01-1-04-L-G06
248		MW01-1-04-L-H06
249		MW01-1-04-L-H07

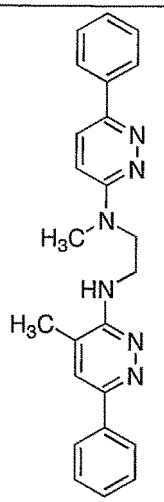
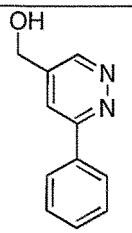
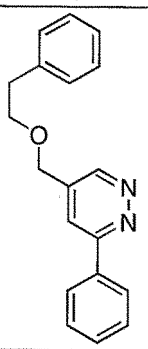
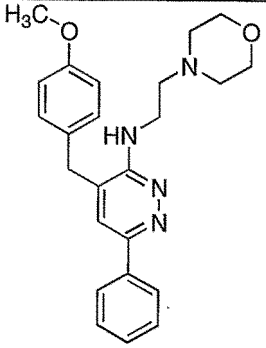
【０４０３】

252		MW01-1-05-L-F05
253		MW01-1-05-L-G10
256		MW01-1-05-L-H07
257		MW01-1-05-L-H09
258		MW01-1-05-L-H11

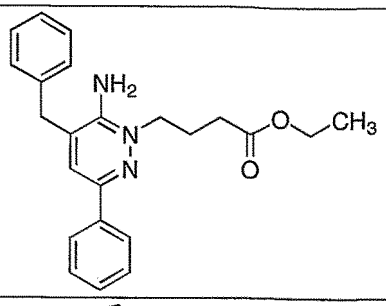
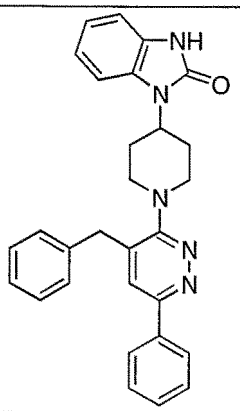
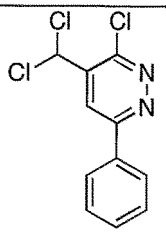
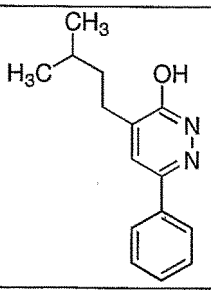
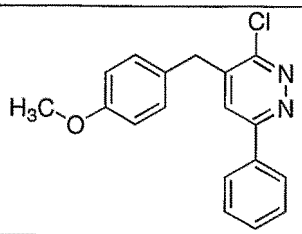
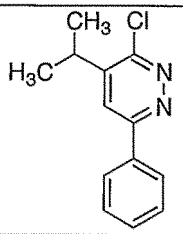
【０４０４】

259		MW01-1-07-L-E07
260		MW01-1-07-L-G09
261		MW01-1-07-L-H03
262		MW01-1-07-L-H05

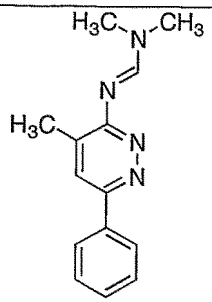
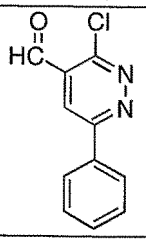
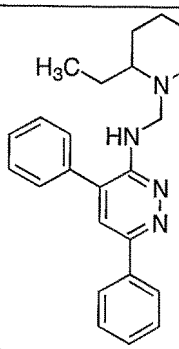
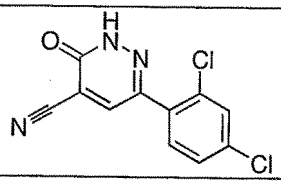
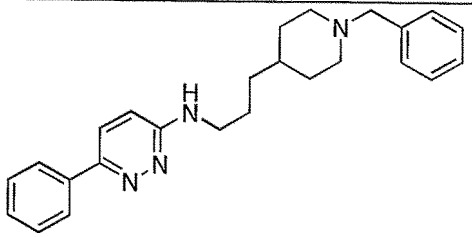
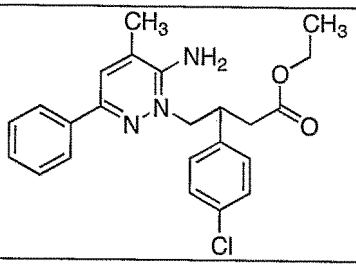
【０４０５】

263		MW01-1-07-L-H06
264		MW01-1-08-L-C07
265		MW01-1-08-L-C09
267		MW01-1-08-L-E04

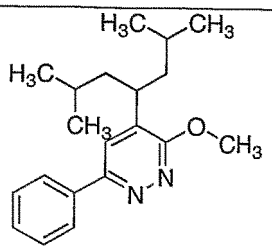
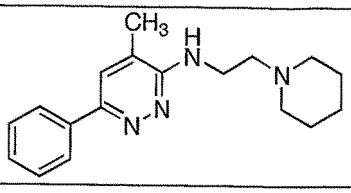
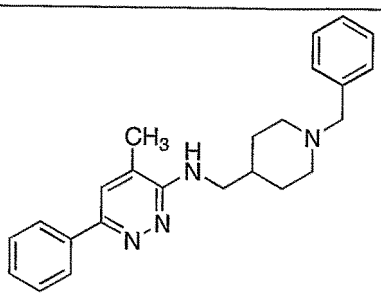
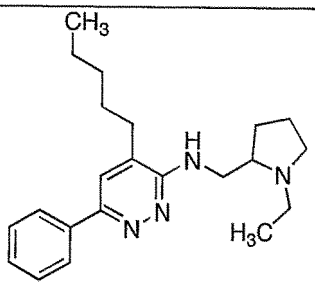
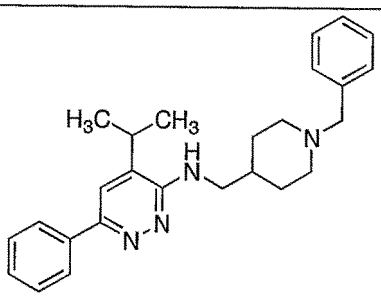
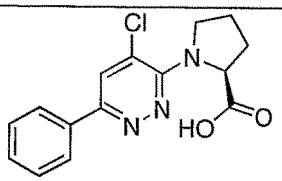
【０４０６】

269		MW01-1-09-L-G04
273		MW01-1-09-L-G11
277		MW01-1-15-L-B07
279		MW01-1-15-L-B11
281		MW01-1-15-L-D02
282		MW01-1-15-L-D03

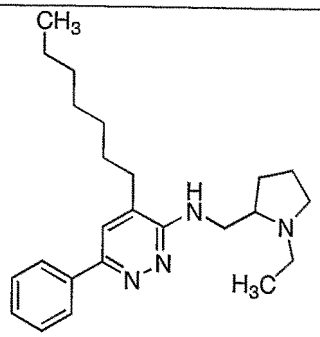
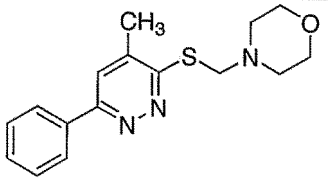
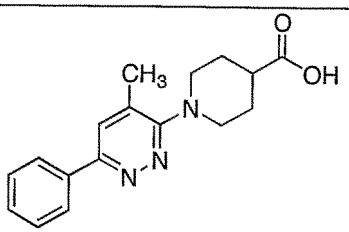
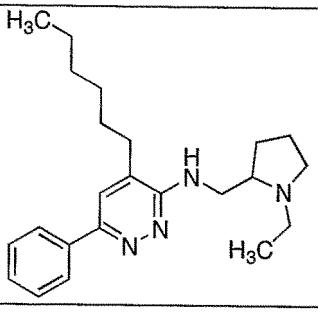
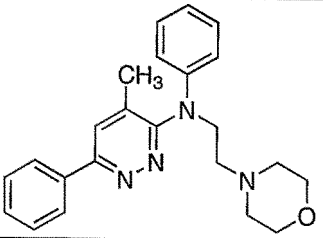
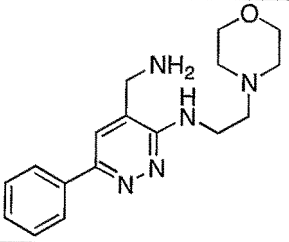
【０４０７】

283		MW01-1-15-L-E10
285		MW01-1-15-L-H09
286		MW01-1-16-L-E05
287		MW01-1-01-L-F11
288		MW01-1-17-L-B05
290		MW01-1-16-L-E08

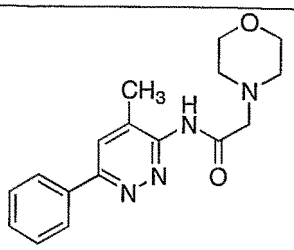
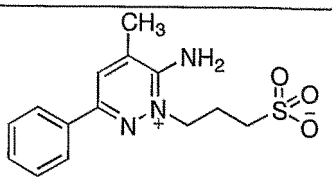
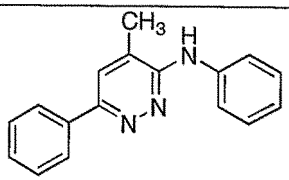
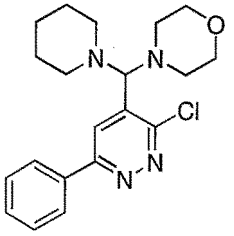
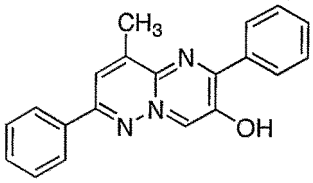
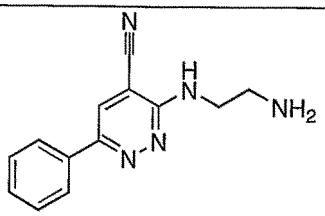
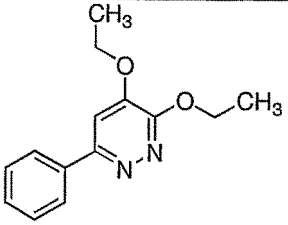
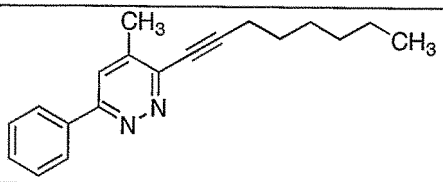
【０４０８】

291		MW01-1-16-L-G07
297		MW01-1-17-L-F03
300		MW01-1-18-L-B04
301		MW01-1-18-L-B10
302		MW01-1-18-L-B11
303		MW01-1-18-L-C05

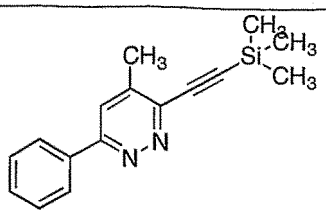
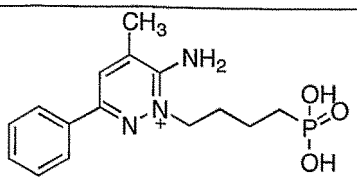
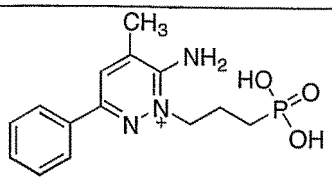
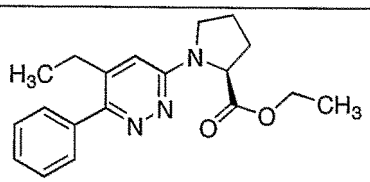
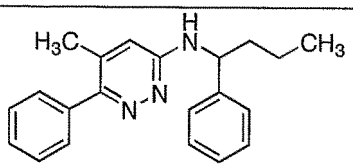
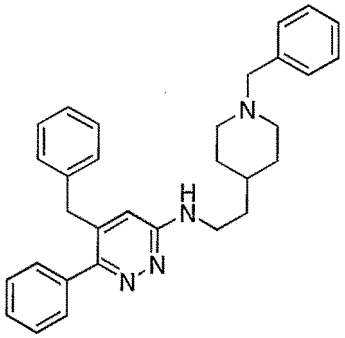
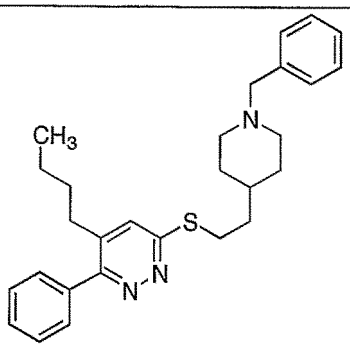
【０４０９】

304		MW01-1-18-L-C06
305		MW01-1-18-L-C08
306		MW01-1-18-L-C10
307		MW01-1-18-L-D04
309		MW01-2-03-L-C03
311		MW01-2-03-L-D07

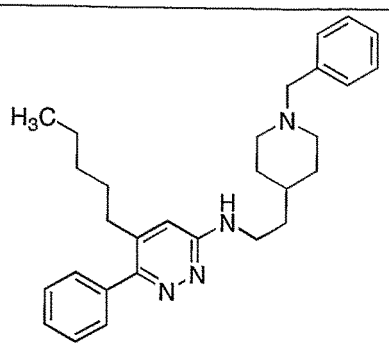
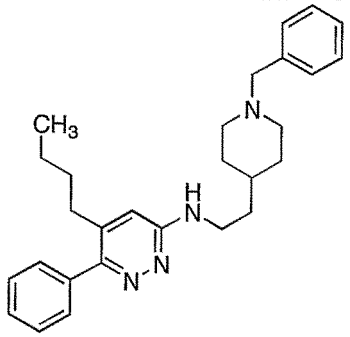
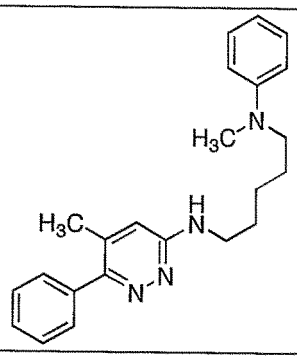
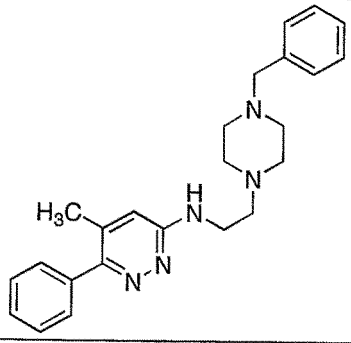
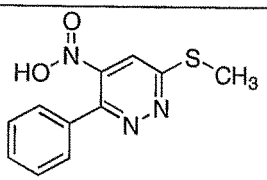
【０４１０】

312		MW01-2-03-L-D08
314		MW01-2-03-L-G10
315		MW01-2-06-L-F06
316		MW01-2-09-L-B08
317		MW01-2-09-L-E10
322		MW01-2-20-L-B10
325		MW01-2-24-L-A05
327		MW01-3-01-L-G02

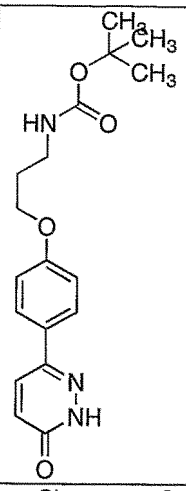
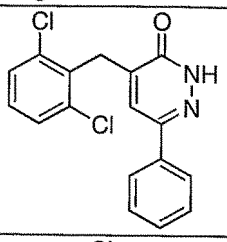
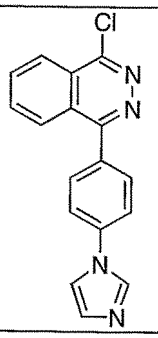
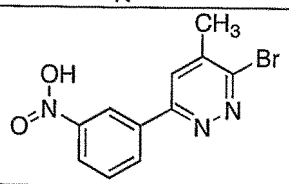
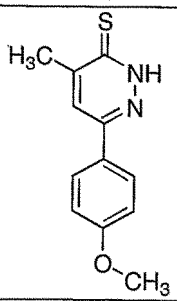
【０４１１】

330		MW01-3-01-L-G05
333		MW01-3-06-L-B07
334		MW01-3-06-L-B08
336		MW01-1-07-L-G07
338		MW01-1-08-L-D03
342		MW01-1-16-L-E09
343		MW01-1-17-L-C09

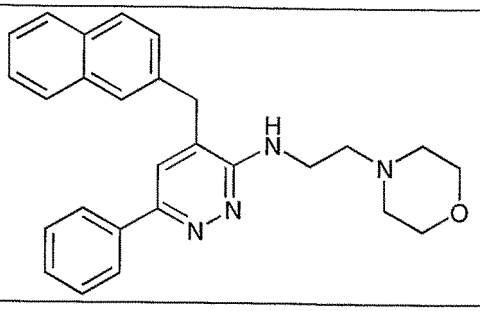
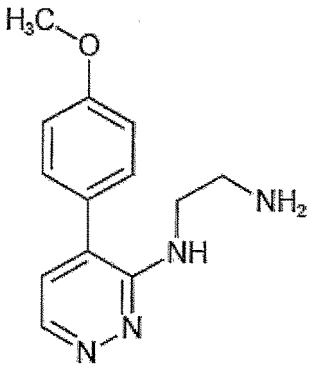
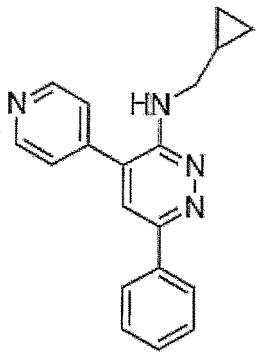
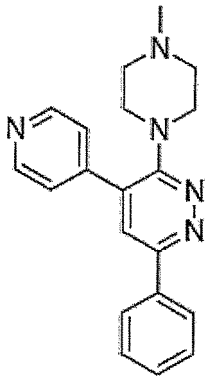
【０４１２】

344		MW01-1-17-L-E07
345		MW01-1-17-L-E08
348		MW01-1-18-L-A04
349		MW01-1-18-L-B05
351		MW01-2-33-L-A10

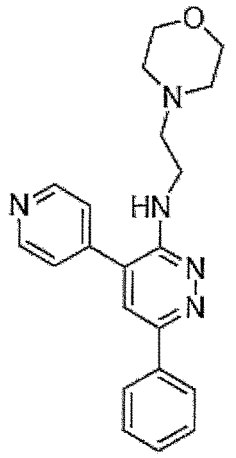
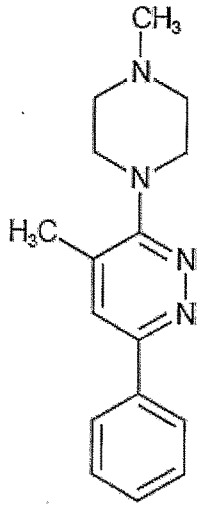
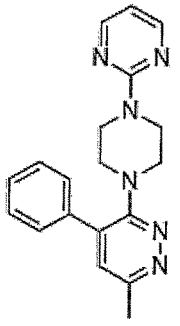
【０４１３】

356		MW01-1-01-L-E06
357		MW01-1-01-L-H09
358		MW01-1-05-L-D07
365		MW01-1-03-L-D04
369		MW01-1-04-L-G02

【０４１４】

379		MW01-2-24-L-E07
		MW01-01-01-L-B07
		MW01-7-084WH
		MW01-7-085WH

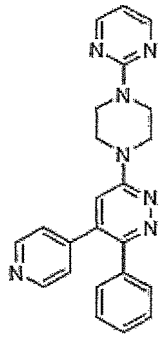
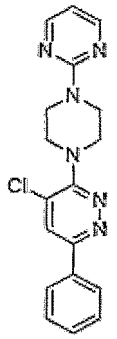
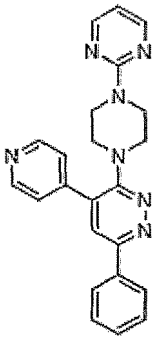
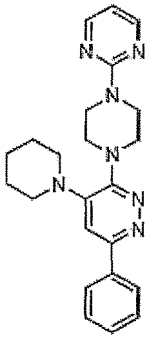
【０４１５】

		MW01-7-091WH
		MW01-10-12-L-G05
		MW01-7-057WH

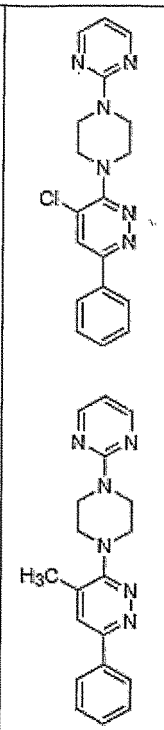
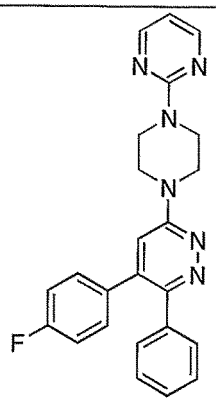
【表３】

Table 3 式ＩＩの化合物

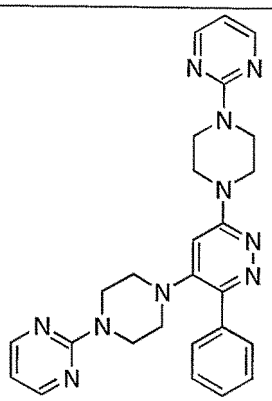
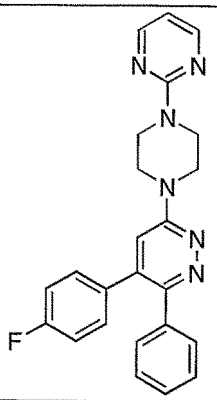
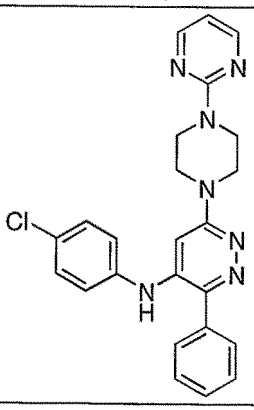
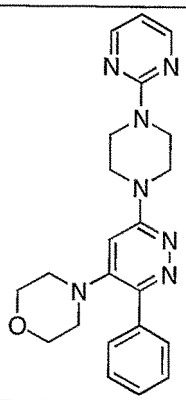
２－（４－（６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリミジンおよび誘導体

化合物番号	化合物構造	合成コード
		MWo1-2-5 069A-SRM 10
		MW01-6-127WH
		MW01-6-189WH
		MW01-7-107WH

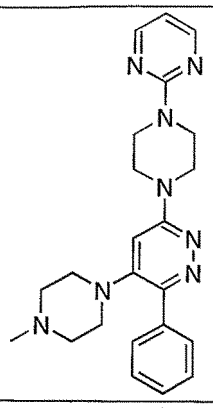
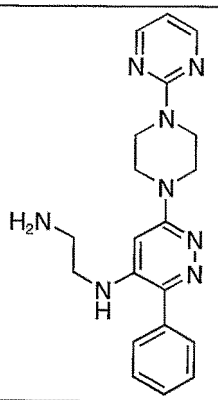
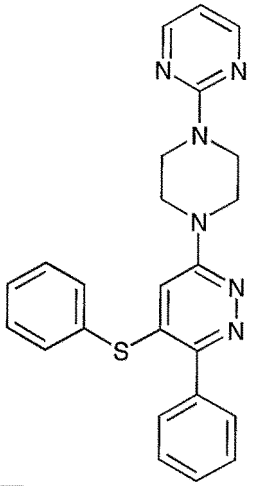
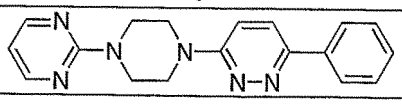
【０４１６】

		MW01-2-151SRM
		MW01-2-069A-SRM

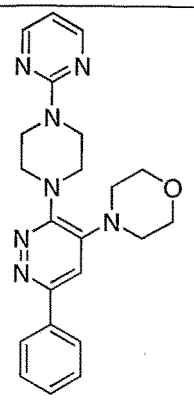
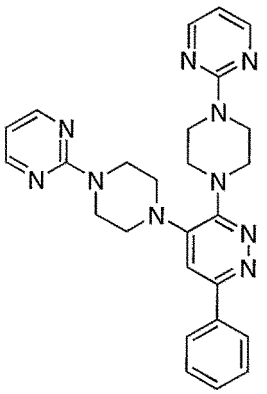
【０４１７】

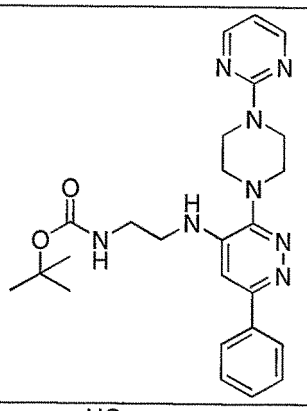
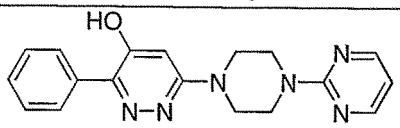
29		MW01-1-030A-LKM
33		MW01-2-065LKM
34		MW01-2-127LKM
35		MW01-2-134LKM

【０４１８】

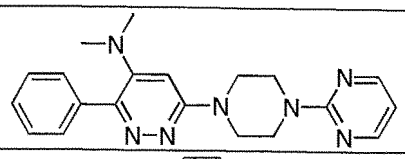
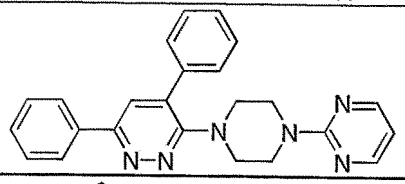
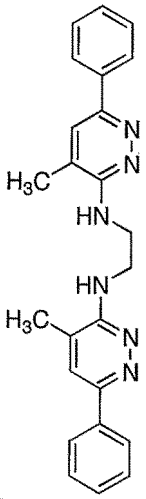
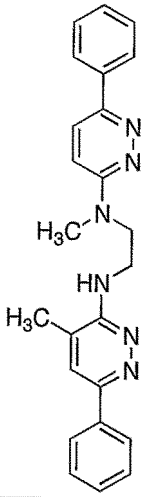
36		MW01-2-146LKM
37		MW01-2-147LKM
46		MW01-1-045MAS
105		MW01-9-038Z

【０４１９】

138		MW01-2-023SRM
147		MW01-2-177A-WH

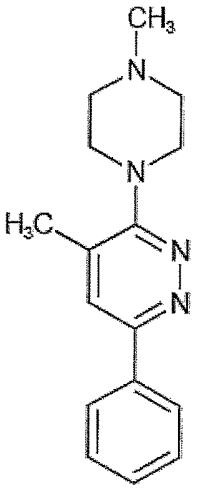
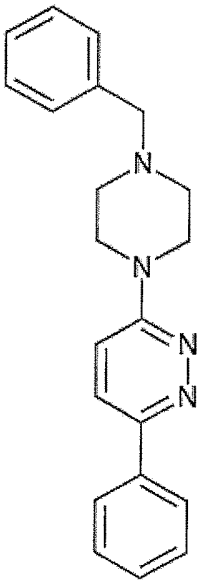
155		MW01-2-191A-WH
157		MW01-3-003WH

【０４２０】

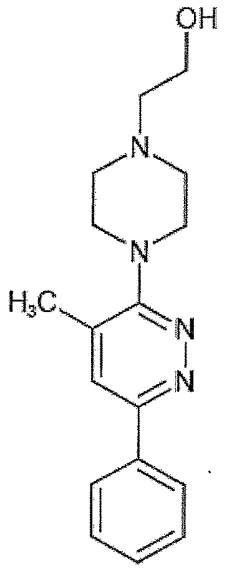
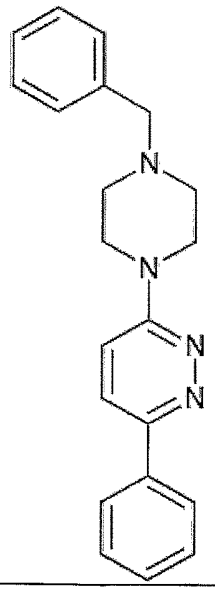
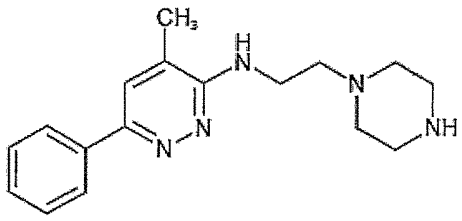
160		MW01-3-019A-WH
186		MW01-5-188WH
252		MW01-1-05-L-F05
263		MW01-1-07-L-H06

【表４】

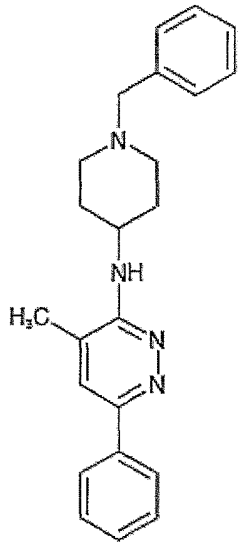
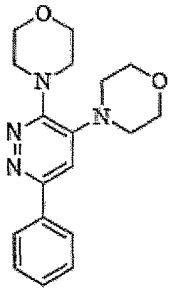
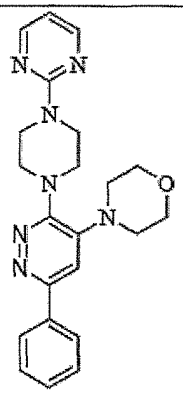
Table 4

化合物	最終コード	細胞培養アッセイにおける濃度依存活性
	MW01-01-02-L-G05	
	MW01-01-03-L-E10	

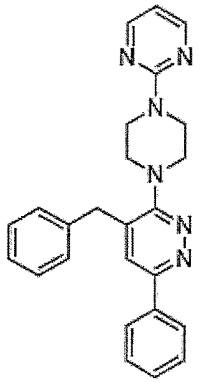
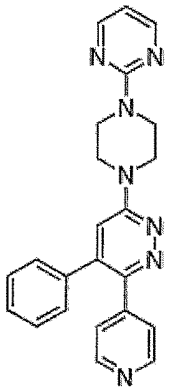
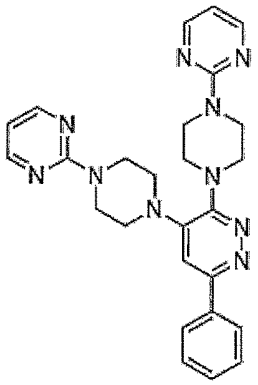
【０４２１】

	MW01-01-04-L-D08	
	MW01-01-18-L-A02	
	MW01-01-18-L-C02	

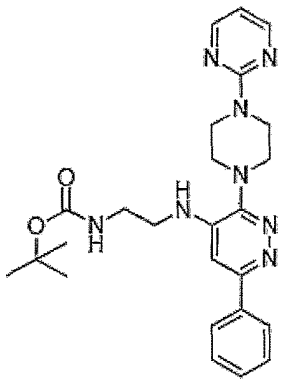
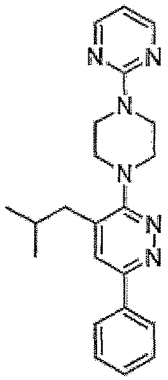
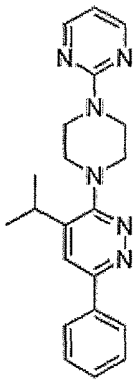
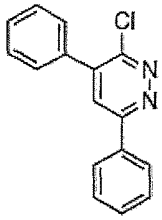
【０４２２】

	MW01-02-03-L-G04	
	MW01-2-018SRM	
	MW01-2-023SRM	

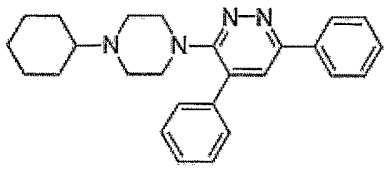
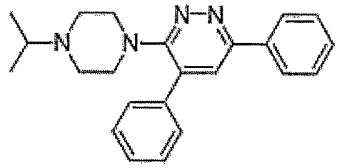
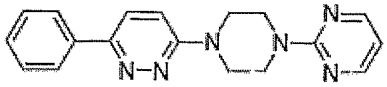
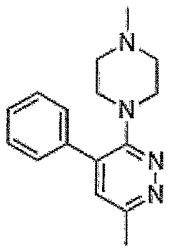
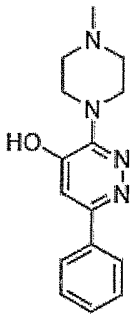
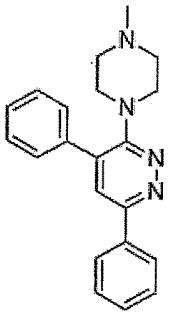
【０４２３】

	MW01-2-141SRM	
	MW01-2-163MAS	
	MW01-2-177A-WH	

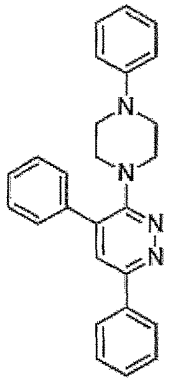
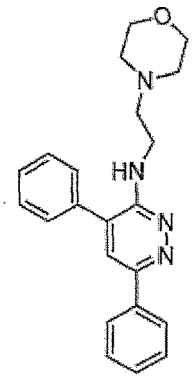
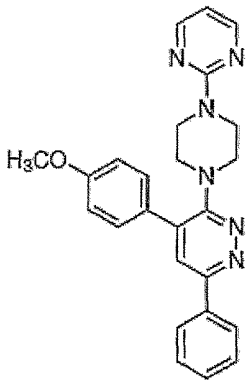
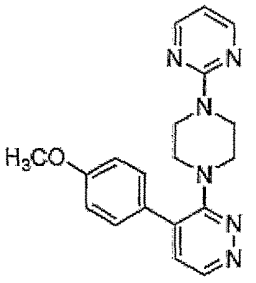
【０４２４】

	MW01-2-191A-WH	
	MW01-3-024SRM	
	MW01-3-027SRM	
	MW01-3-057SRM	

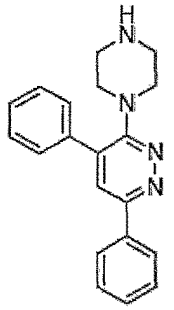
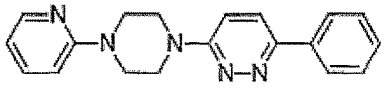
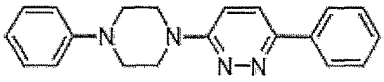
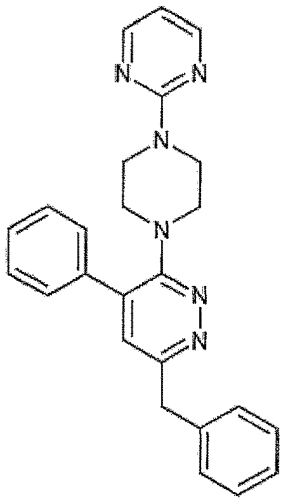
【０４２５】

	MW01-3-065SRM	
	MW01-3-066SRM	
	MW01-3-183WH	
	MW01-4-179LKM	
	MW01-4-188LKM	
	MW01-7-027B-WH	

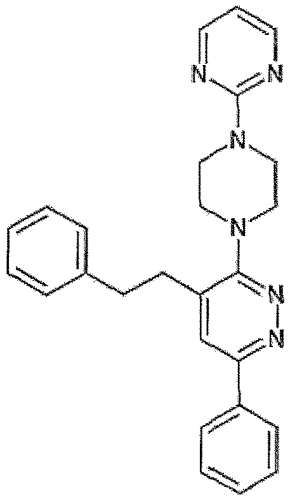
【０４２６】

	MW01-7-029WH	
	MW01-7-031WH	
	MW01-7-100WH	
	MW01-7-102WH	

【０４２７】

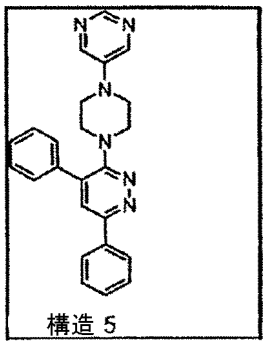
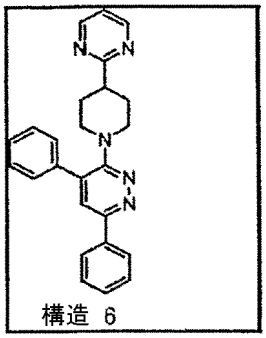
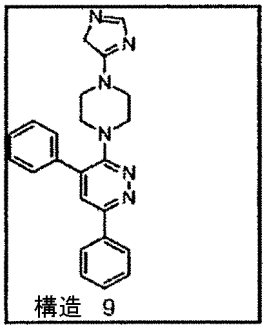
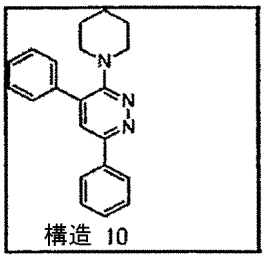
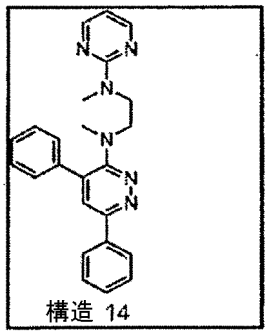
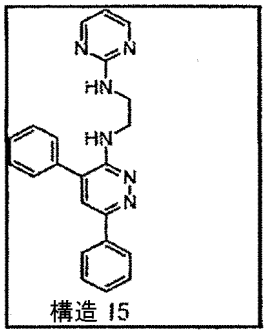
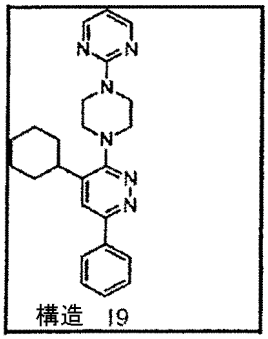
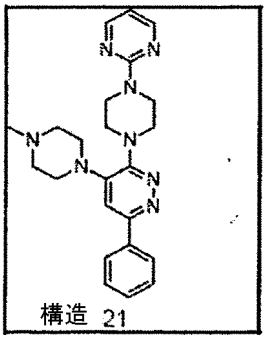
	MW01-7-133WH	
	MW01-9-039MZ	
	MW01-9-040MZ	
	MW01-2102LPI	

【０４２８】

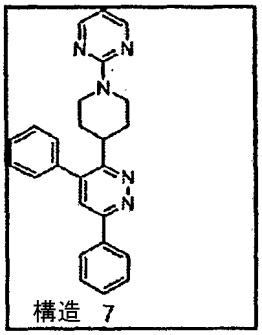
	MW01-2103LPI	

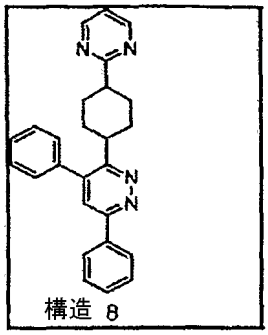
【表５】

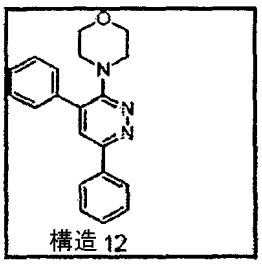
Table 5

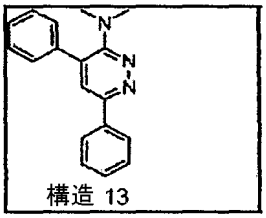
 構造 5	 構造 6
 構造 9	 構造 10
 構造 14	 構造 15
 構造 19	 構造 21

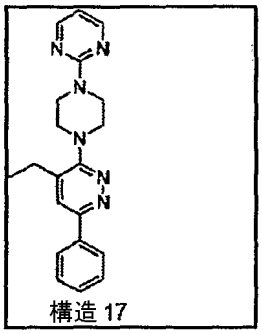
【０４２９】

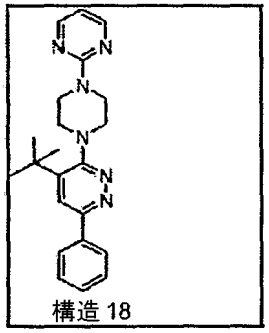

構造 7

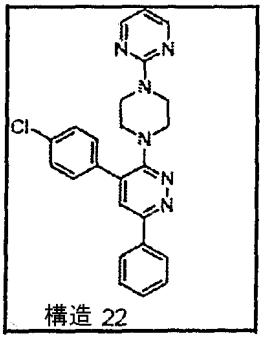

構造 8

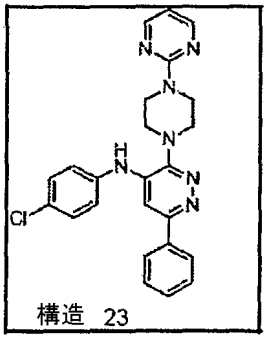

構造 12


構造 13

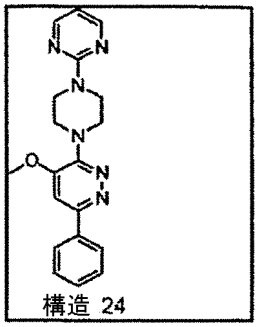
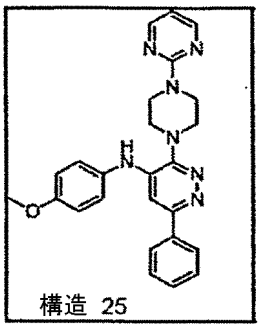
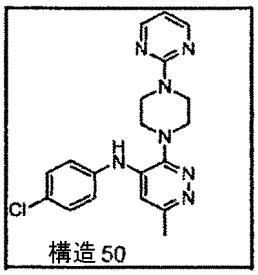
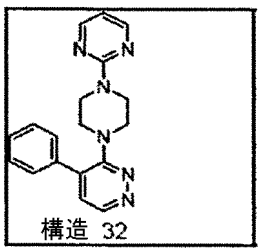
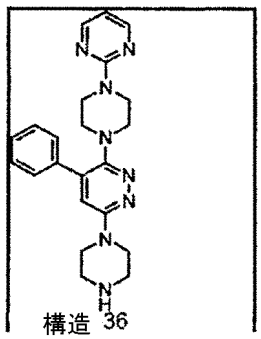
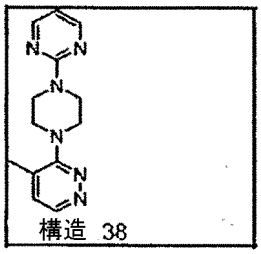
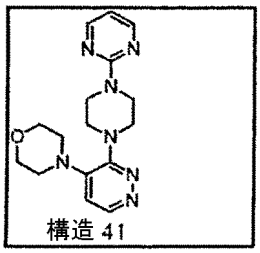
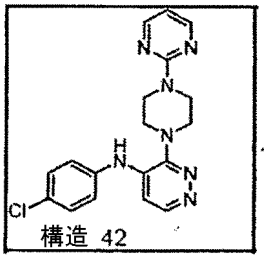

構造 17


構造 18

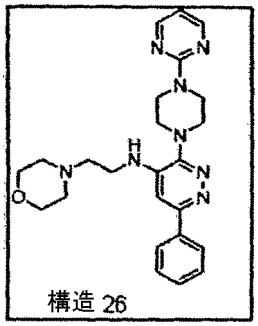

構造 22

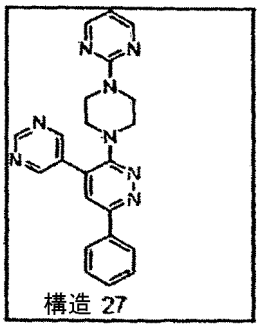

構造 23

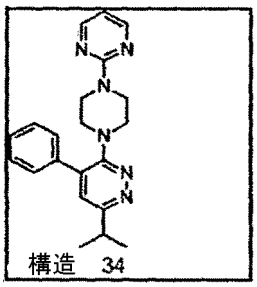
【０４３０】

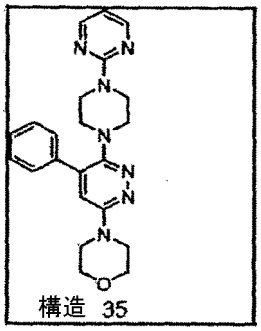
 構造 24	 構造 25
 構造 50	 構造 32
 構造 36	 構造 38
 構造 41	 構造 42

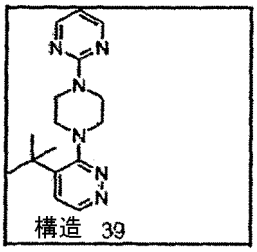
【０４３１】

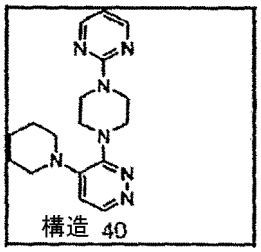

構造 26

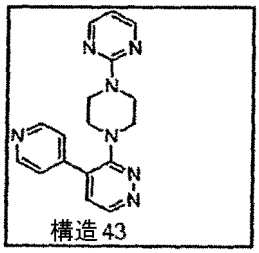

構造 27

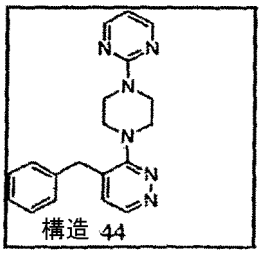

構造 34


構造 35

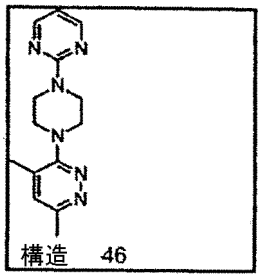

構造 39

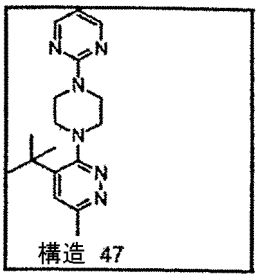

構造 40

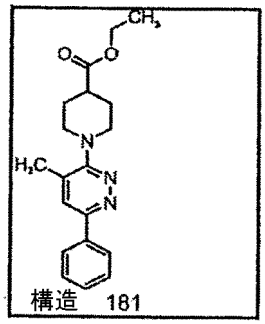

構造43

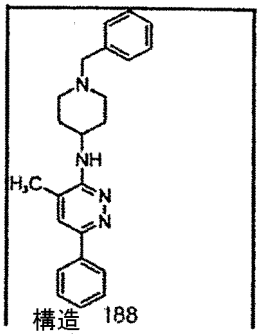

構造 44

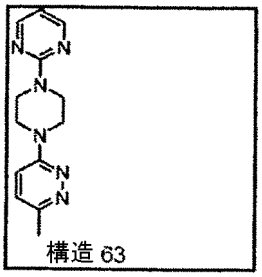
【０４３２】

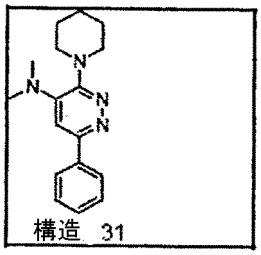

構造 46

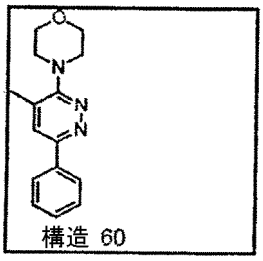

構造 47

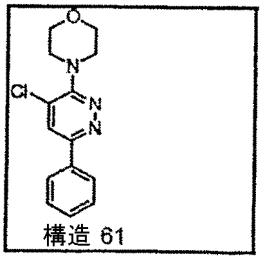

構造 181


構造 188

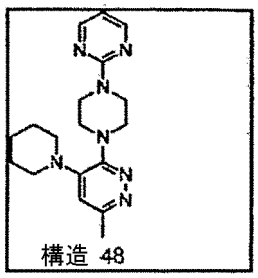

構造 63

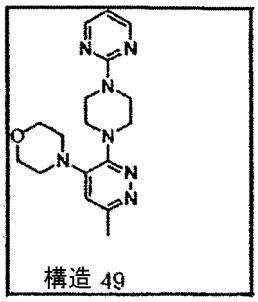

構造 31

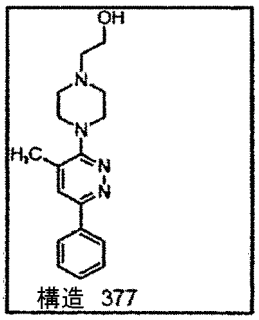

構造 60

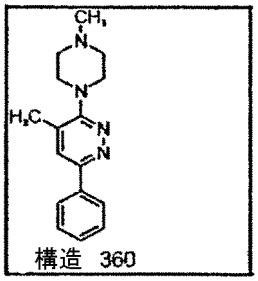

構造 61

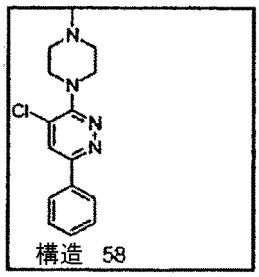
【０４３３】

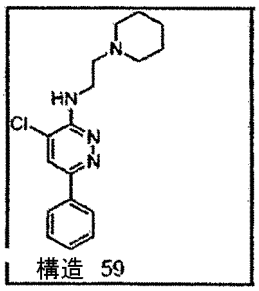

構造 48

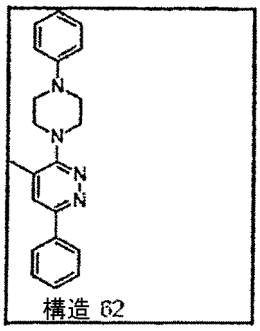

構造 49

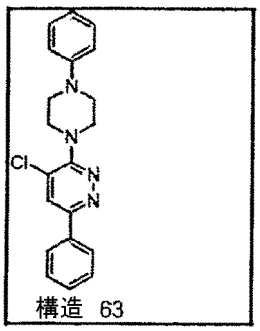

構造 377


構造 360

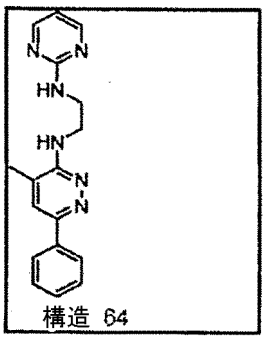

構造 58

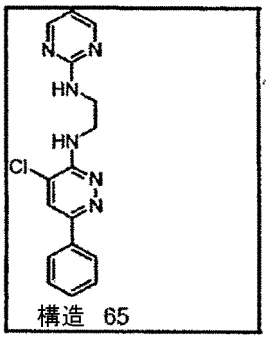

構造 59

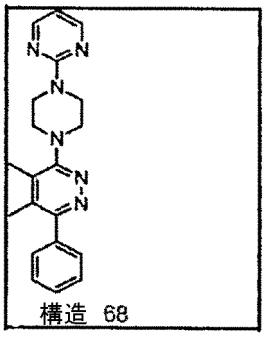

構造 62

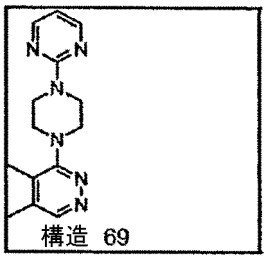

構造 63

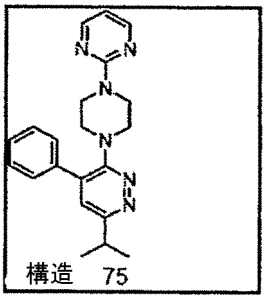
【０４３４】

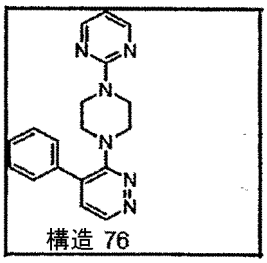

構造 64

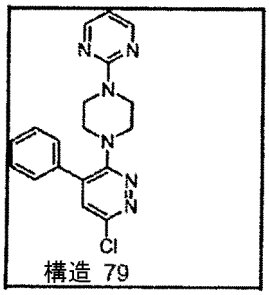

構造 65

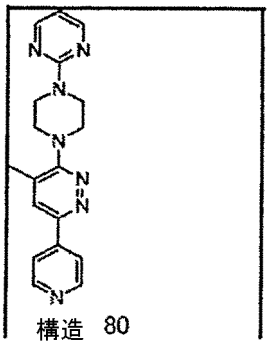

構造 68


構造 69

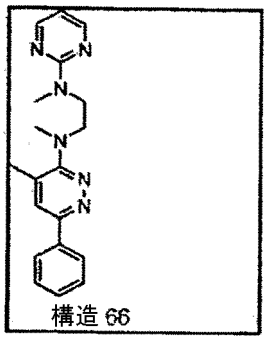

構造 75

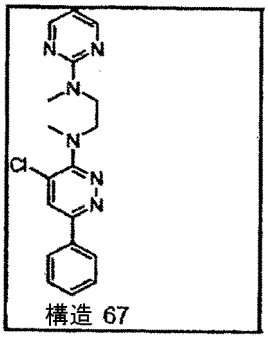

構造 76

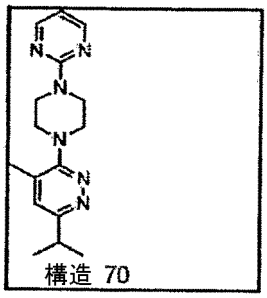

構造 79

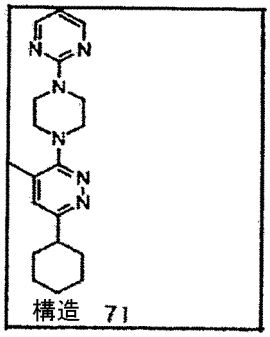

構造 80

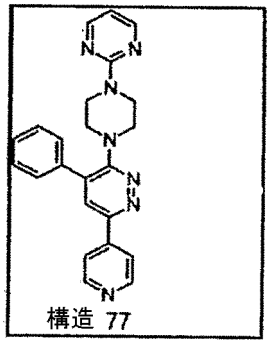
【０４３５】

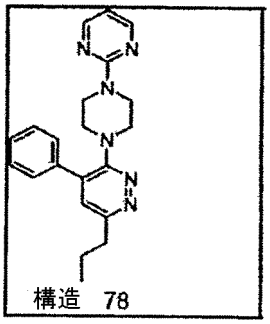

構造 66

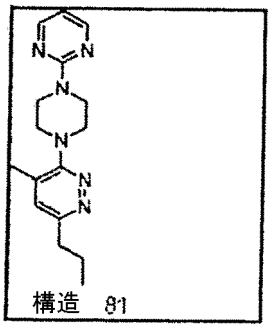

構造 67

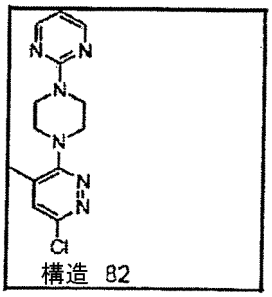

構造 70


構造 71

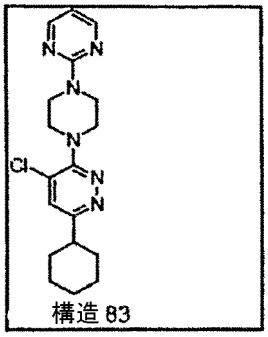

構造 77

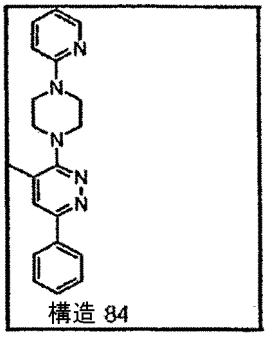

構造 78

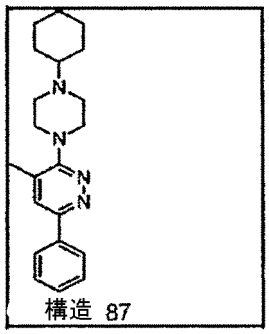

構造 81

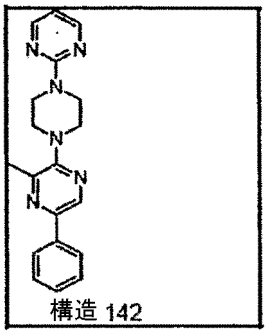

構造 82

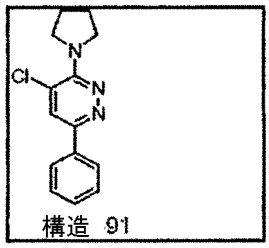
【０４３６】

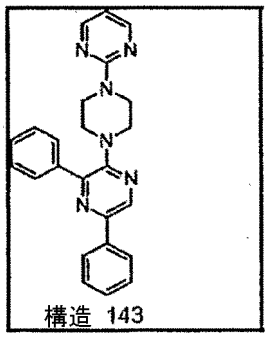

構造 83

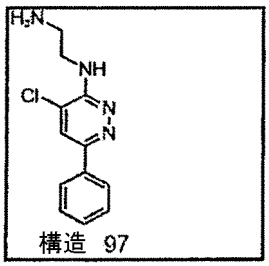

構造 84

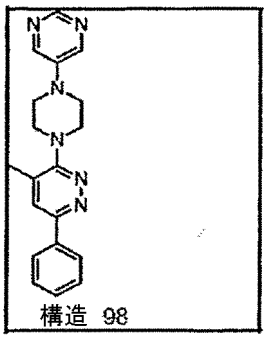

構造 87


構造 142

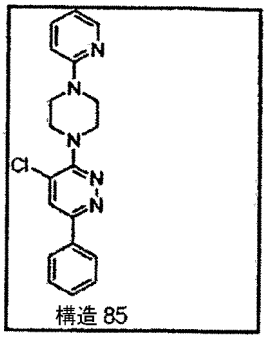

構造 91

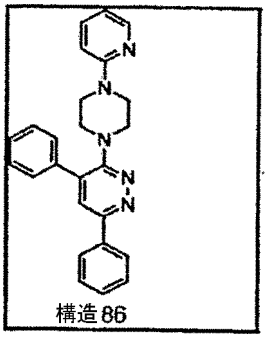

構造 143

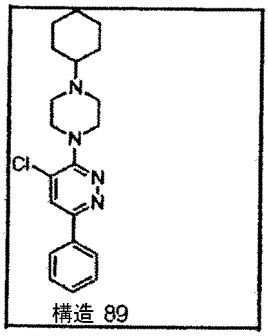

構造 97

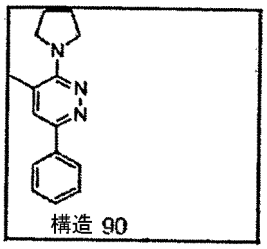

構造 98

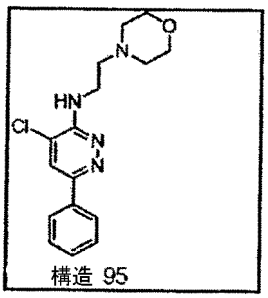
【０４３７】

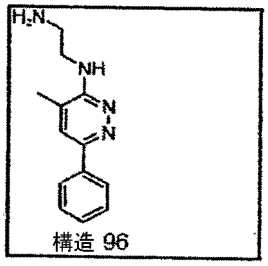

構造 85

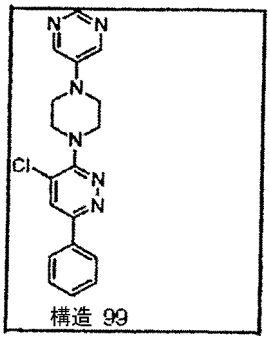

構造 86

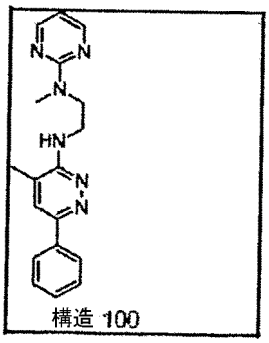

構造 89


構造 90

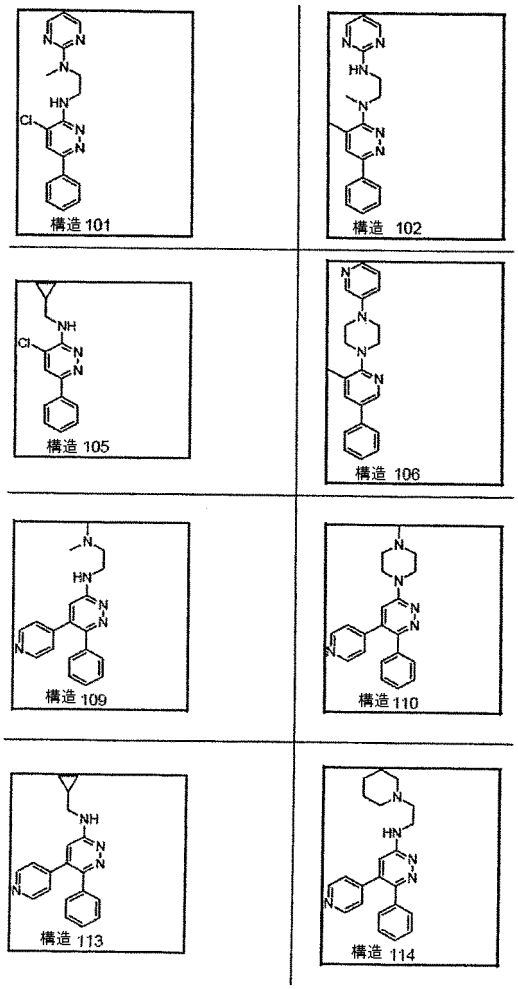

構造 95


構造 96

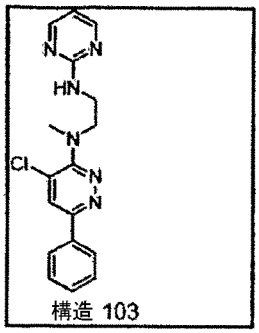

構造 99

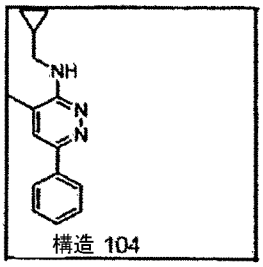

構造 100

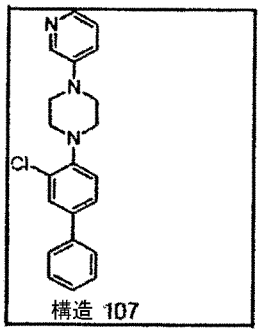
【０４３８】

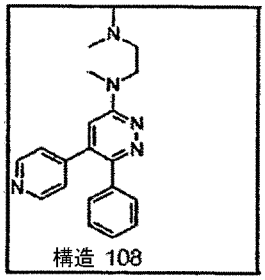


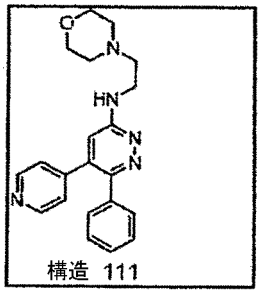
【０４３９】

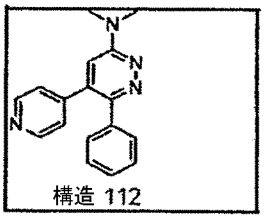

構造 103

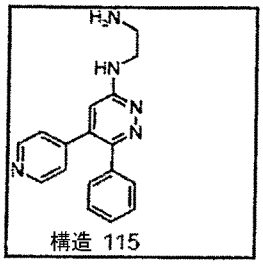

構造 104

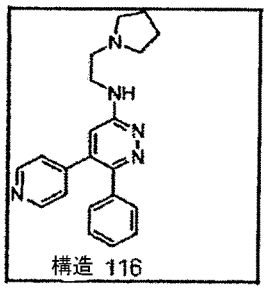

構造 107


構造 108

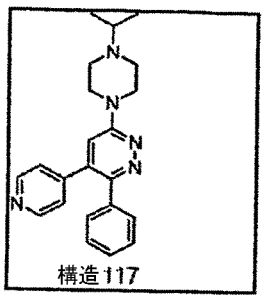

構造 111

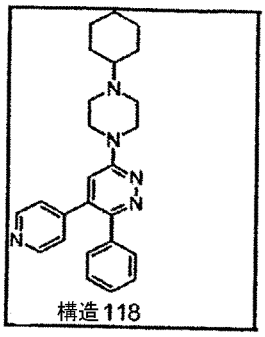

構造 112

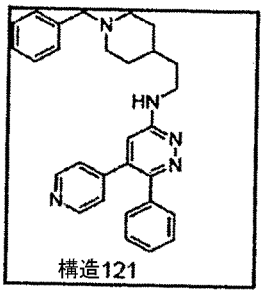

構造 115

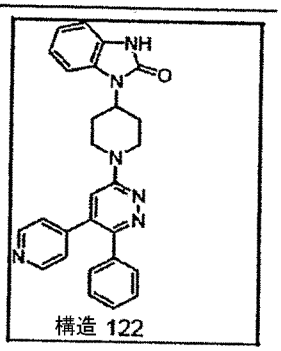

構造 116

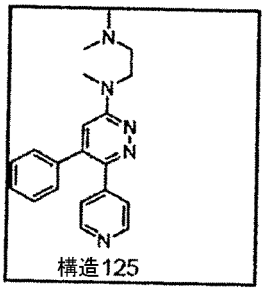
【０４４０】

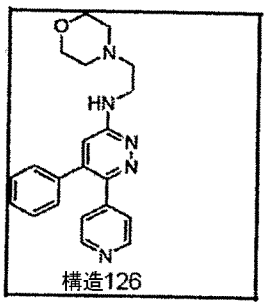

構造117

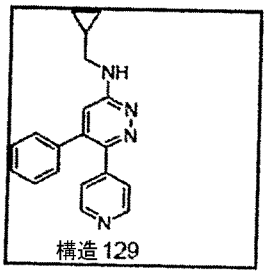

構造118

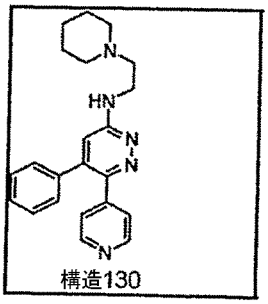

構造121


構造 122

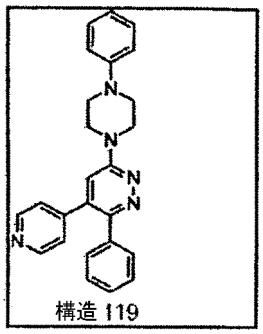

構造125

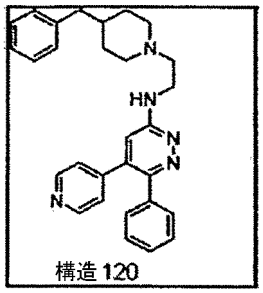

構造126

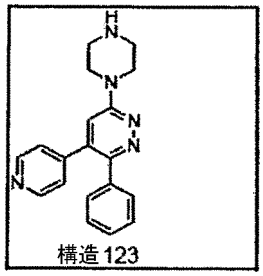

構造129

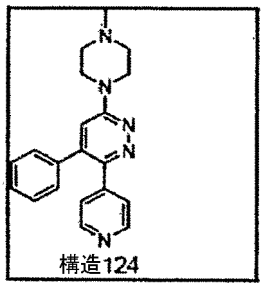

構造130

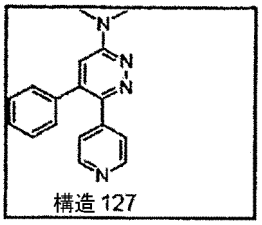
【０４４１】

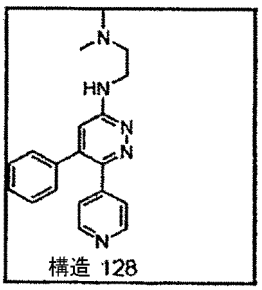

構造 119

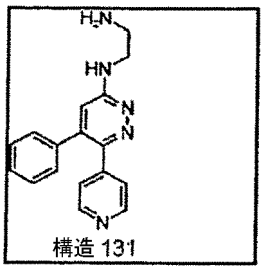

構造 120

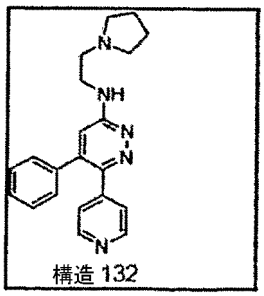

構造 123


構造 124

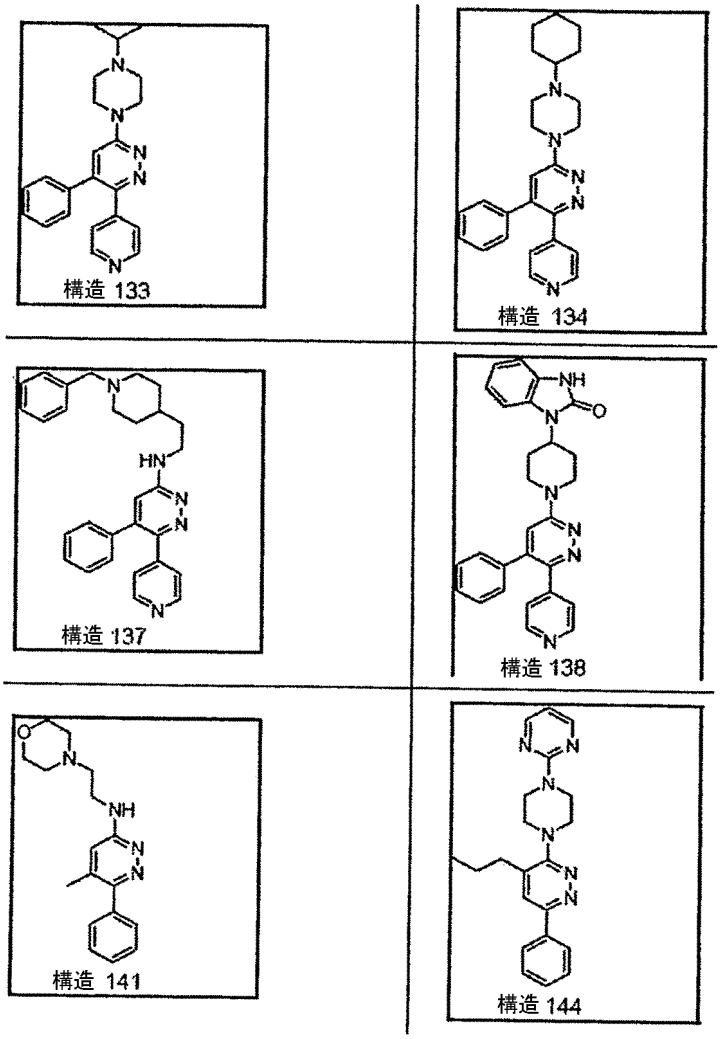

構造 127


構造 128

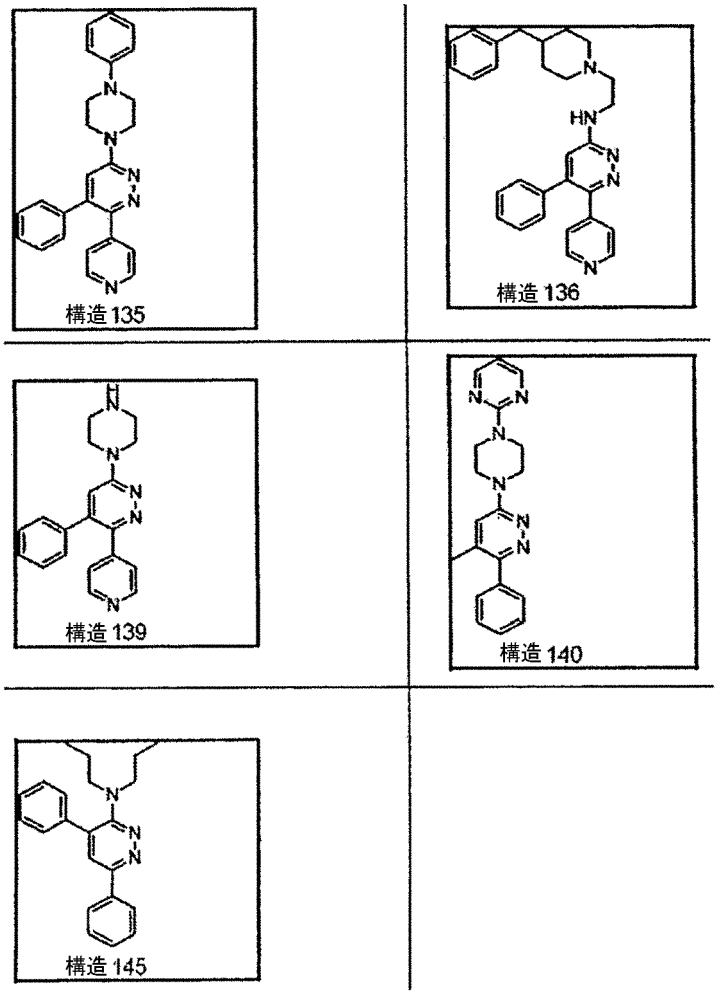

構造 131


構造 132

【０４４２】



【０４４３】



【０４４４】

（参考文献）

［１］Akiyama H, Barger S, Bamum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al.「炎症およびアルツハイマー病」、Neurobiol Aging 21: 383-421 (2000)。

［２］Mirzoeva S, Sawkar A, Zasadzki M, Quo L, Velentza AV, Dunlap V, et al.「新たな合成抗神経炎症化合物としての３－アミノ－６－フェニル－ピリダジン誘導体の発見」、J MedChem45: 563-566(2002)。

［３］Watterson DM, Haiech J and Van Eldik LJ.「神経炎症応答を抑制する合成リガンドの新たな化学クラスの発見」、J MoI Neurosci 19: 89-94 (2002)。

［４］Watterson DM, Velentza AV, Zasadzki M, Craft JM, Haiech J and Van Eldik LJ.「グリア活性化の選択的態様を抑制し、［Ｊ－アミロイド誘発損傷に対して保護する合成タンパク質キナーゼ阻害剤の新たなクラスの発見。将来の医化学の努力の基礎は、アルツハイマー病の進行を目標とすることに絞られた」、J MoI Neurosci 20: 411- 424 (2003)。

［５］Craft JM, Watterson DM, Frautschy SA and Van Eldik LJ.「アミノピリダジンは、ｉｎ　ｖｉｖｏでβ－アミロイド誘発グリア活性化および神経損傷を阻害する」、Aging 25: 1283-1292 (2004)。

［６］Craft JM, Van Eldik LJ, Zasadzki M, Hu W, Watterson DM.「アミノピリダジンは、神経炎症のマウスモデルにおいて、ヒト（Ｊ－アミロイドにより誘発された海馬依存性行動欠陥を減じる」、J MoI Neurosci 24: 115-122(2004)。

［７］Griffin WST, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie JJE, Graham DI, et al.「アルツハイマー病におけるグリアー神経相互作用：疾患進行における「サイトカインサイクル」の潜在的役割」、Brain Pathol 8: 65-72 (1998)。
［８］WermuthCG.「新たな先導化合物の研究：アミノピリダジンの技術的および薬学的分析の例」、J Heterocyclic Chem 35: 1091-1100 (1998)。
［９］Frautschy SA, Yang F, Calderon L and Cole GM「アルツハイマー病の齧歯類モデル：アミロイド沈着物に対する、ネズミＡβ注入方法」、Neurobiol Aging 17: 311-21 1996)。
［１０］Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW and Kopple KD 「薬剤候補の経口的生物学的利用能に影響を及ぼす分子の３０の性質」、J Med Chem 45: 2615-2623 i0 (2002)。
［１１］Vieth M, Siegel MG, Higgs RE, Watson IA, Robertson DH, Savin KA, et al (2004) 「市販経口薬剤の特徴的物性および構造フラグメント」、J Med Chem 47: 224-232 (2004)。
［１２］Cignarella G, Barlocco D, Pinna G, Loriga M, Curzu MM, Tofanetti O, et al.「置換ベンゾ［Ａ］シンノリノンおよび３Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジノンの合成および生物学的評価：抗高血圧性および抗血栓性５Ｈ－インデノ［１，２－ｃ］ピリダジノンの高い同族体」、J Med Cheni 32: 2277-2282 (1989)。
［１３］Costantino L, Rastelli G, Vescovini K, Cignarella G, Vianello P, Corso AD, et al.「選択的アルドースレダクターゼ阻害剤としての三環式ピリダジノンの新たな系の合成、活性、および分子モデル化」、J Med Chem 39: 4396-4405 (1996)。
［１４］Sotelo E and Ravina E.「無水塩化銅（ＩＩ）を使用することによる、５位で置換された４，５－ジヒドロ－３－（２Ｈ）－ピリダジノンの効率的な芳香族化」、Synthetic Communications 30: 1-7 (2000)。
［１５］Wermuth CO, Bourguignon JJ, Schlewer G, Gies JP, Schoenfelder A, Meiikian A, et al.「選択的ＧＡＢＡｊ、拮抗薬として作用するｙ－アミノ酪酸の一連のアミノピリダジン誘導体の合成および構造－活性相関」、J Med Chem 30: 239-249 (1987)。
［１６］Wermuth CG, Schlewer G, Bourguignon JJ, Maghioros G, Bouchet MJ, Moire C, et al. (1989) 「非定型抗鬱薬、セロトニンおよびドーパミン活性を持つ３－アミノピリダジン誘導体」、J Med Chem 32: 528-537 (1989)。
［１７］Mirzoeva S, Koppal T, Petrova TV, Lukas TJ, Watterson DM and Van Eldik LJ 「小膠細胞の一酸化窒素産生の阻害剤に対する細胞ベース分析におけるスクリーニングは、潜在的薬剤発見目標としてのカルモジュリン調節タンパク質キナーゼを明らかにする」、Brain Res 844: 126-134 (1999)。
［１８］Coudert, P.; Couquelet, J.; Tronche, P.「４，６－ジアリールピリダジノンおよびいくつかのこれらの誘導体の新たな合成経路」、Journal of Heterocyclic Chemistry. 1988, 25(3), 799-802。

【図面の簡単な説明】

【０４４５】

【図１】ＭＷ０１－３－１８３ＷＨの合成のための合成スキームを表す図である。

【図２】図２Ａおよび図２Ｂは、ＢＶ－２細胞における、ＭＷ０１－３－１８３ＷＨによる、炎症誘発性サイトカイン産生の濃度依存性阻害を示すグラフである。

【図３】図３Ａから図３Ｈは、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの活性のグラフおよび顕微鏡写真を示す図である。ＢＶ２小グリア細胞株による、（Ａ）は、ＩＬ－１βの水準、および（Ｂ）はＴＮＦαの水準のグラフである。（Ｃ）ＮＯ代謝物、亜硝酸塩の蓄積は、阻害されなかった；グリア培養液からの（Ｄ）ｉＮＯＳ、（Ｅ）ＣＯＸ－２および（Ｆ）ａｐｏＥにおける、活性化グリアにおけるｉＮＯＳ、ＣＯＸ－２またはａｐｏＥ産生のウェスタンブロット。希釈剤および化合物での処理の顕微鏡写真は、（Ｇ）および（Ｈ）において

示される。
【図４】図４Ａから図４Ｈは、経口投与後のＭＷ０１－５－１８８ＷＨの活性のグラフおよび顕微鏡写真を示す図である。
【図５】図５Ａから図５Ｃは、ＭＷ０１－５－１８８ＷＨの経口投与の結果を示すグラフである。
【図６】図６Ａから図６Ｄは、ＢＶ－２小グリア細胞におけるＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの細胞ベース活性を示すグラフおよび免疫ブロットを示す図である。
【図７】図７Ａから図７Ｇは、Ａβ注入マウスモデルにおけるＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭのｉｎ　ｖｉｖｏ活性を示すグラフである。グラフは、Ａβ－誘発神経炎症およびシナプス損傷およびＹ－迷路における活性のＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ抑制のグラフである。ビヒクル注入マウス（対照）、溶剤を注射したＡβ－注入マウス、およびＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭを注射したＡβ－注入マウスからの海馬切片または海馬抽出物は、炎症誘発性サイトカインＩＬ－１β（Ａ）、ＴＮＦα（Ｂ）、およびＳ１００Ｂ（Ｃ）の水準、およびＧＦＡＰ－陽性星状膠細胞の数（Ｄ）、およびシナプス前マーカー、シナプトフィシン（Ｅ）の測定により、神経炎症について、および後シナプス肥厚タンパク質９５（ＰＳＤ－９５）（Ｆ）の水準の分析、およびＹ－迷路により、シナプス損傷について評価された。データは、２つの独立の実験の１つであり、実験群当たり４～５匹のマウスに対する平均＋ＳＥＭである。
【図８】ＭＷ０１－７－０８４ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図９】ＭＷ０１－７－０８５ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図１０】ＭＷ０１－７－０９１ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図１１】ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭのための合成スキームを示す図である。
【図１２】ＭＷ０１－２－０６９Ａ－ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図１３】ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図１４】ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図１５】ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図１６】ＭＷ０１－５－１８８ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図１７】ＭＷ０１－５－１８８ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図１８】ＭＷ０１－５－１８８ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図１９】図１９Ａおよび図１９Ｂは、ＭＷ０１－６－１８９ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２０】ＭＷ０１－７－０２９ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２１】ＭＷ０１－７－０２７Ｂ－ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２２】ＭＷ０１－３－０６５ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図２３】ＭＷ０１－３－０６６ＳＲＭのための合成スキームを示す図である。
【図２４】ＭＷ０１－７－１３３ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２５】ＭＷ０１－７－１０７ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２６】ＭＷ０１－７－０５７ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２７】ＭＷ０１－２－１６３ＭＡＳのための合成スキームを示す図である。
【図２８】ＭＷ０１－７－０８４ＷＨのための合成スキームを示す図である。
【図２９】図２９Ａから図２９Ｃは、ＭＷ０１－２－０５６ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３０】図３０Ａから図３０Ｅは、ＭＷ０１－２－０５６ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３１】図３１Ａから図３１Ｃは、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図３２】図３２Ａから図３２Ｅは、ＭＷ０１－７－０５７ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３３】図３３Ａから図３３Ｃは、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である

。
【図３４】図３４Ａから図３４Ｅは、ＭＷ０１－２－０６５ＬＫＭに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３５】図３５Ａから図３５Ｃは、ＭＷ０１－２－０６９Ａ－ＳＲＭの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図３６】図３６Ａから図３６Ｅは、ＭＷ０１－２－０６９Ａ－ＳＲＭに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３７】図３７Ａから図３７Ｃは、ＭＷ０１－７－０８５ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図３８】図３８Ａから図３８Ｅは、ＭＷ０１－７－０８５ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図３９】図３９Ａから図３９Ｃは、ＭＷ０１－７－０９１ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図４０】図４０Ａから図４０Ｅは、ＭＷ０１－７－０９１ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図４１】図４１Ａから図４１Ｃは、ＭＷ０１－７－１０７ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図４２】図４２Ａから図４２Ｅは、ＭＷ０１－７－１０７ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図４３】図４３Ａから図４３Ｃは、ＭＷ０１－７－１２７ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図４４】図４４Ａから図４４Ｅは、ＭＷ０１－７－１２７ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図４５】図４５Ａから図４５Ｃは、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
。
【図４６】図４６Ａから図４６Ｈは、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。
【図４７】図４７Ａおよび図４７Ｂは、生理食塩水中のＤＭＳＯを対照とする毒性テスト、およびＱＴｃ間隔測定における、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭに対する応答のグラフである。ＱＴ間隔は、ベースラインで、および化合物投与後、１５分、３０分、４５分、および６０分後に得た。
【図４８】図４８Ａから図４８Ｆは、２つの異なる量において、２つの時間で、ＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭを伴う、ヒト（Ａ、Ｂ）およびラット（Ｃ、Ｄ）ミクロソームを使用した場合の安定性データのグラフである。ＥおよびＦは、ミナプリンと比較した、異なる時間のＭＷ０１－２－１５１ＳＲＭ安定性を伴うヒト（Ｅ）およびラット（Ｆ）ミクロソームを示す。
【図４９】図４９Ａから図４９Ｃは、ＭＷ０１－２－１６３ＭＡＳの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
。
【図５０】図５０Ａから図５０Ｃは、ＭＷ０１－６－１８９ＷＨの生物学的活性に対する、本明細書において使用される分析および免疫ブロットのグラフデータを示す図である。
【図５１】図５１Ａから図５１Ｄは、ＭＷ０１－６－１８９ＷＨに対する、本明細書において使用される分析のグラフデータを示す図である。

【図１】

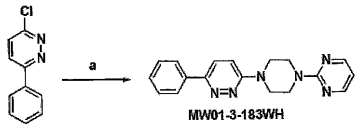


Figure 1

【図２】

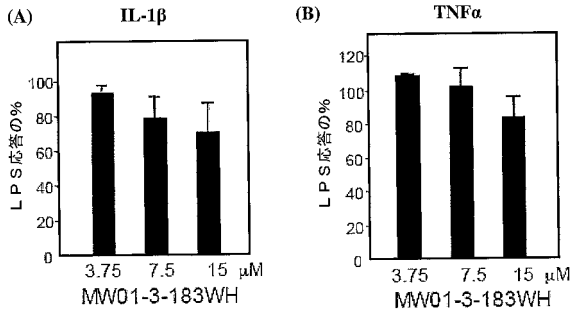


Figure 2

【図３】

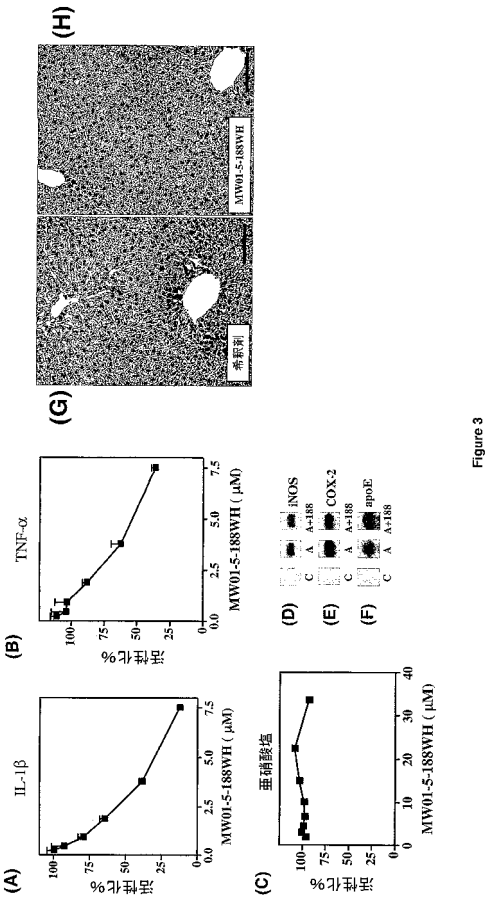


Figure 3

【図４】

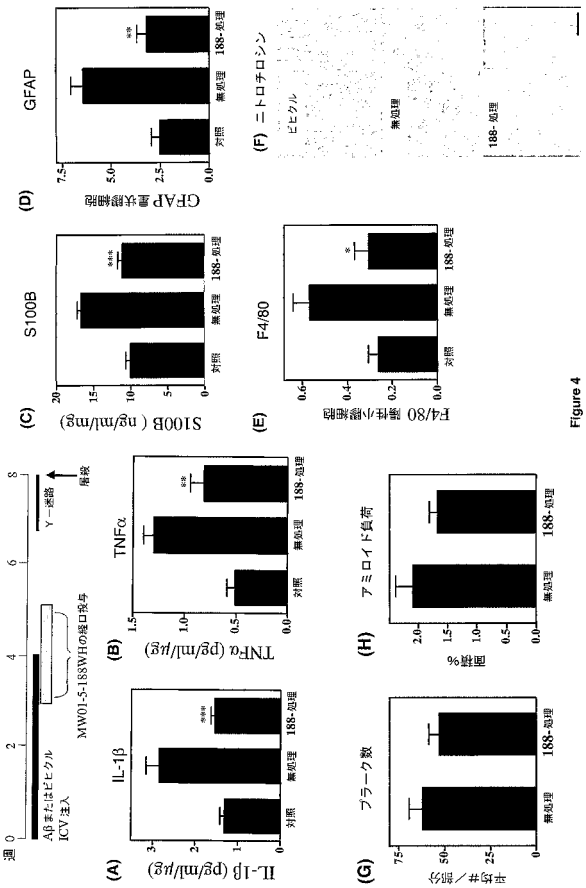


Figure 4

【図５】

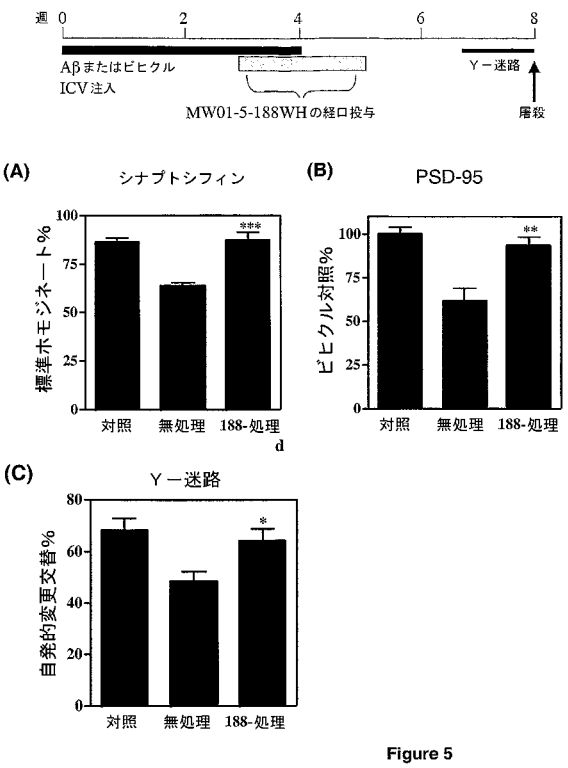


Figure 5

【図６】

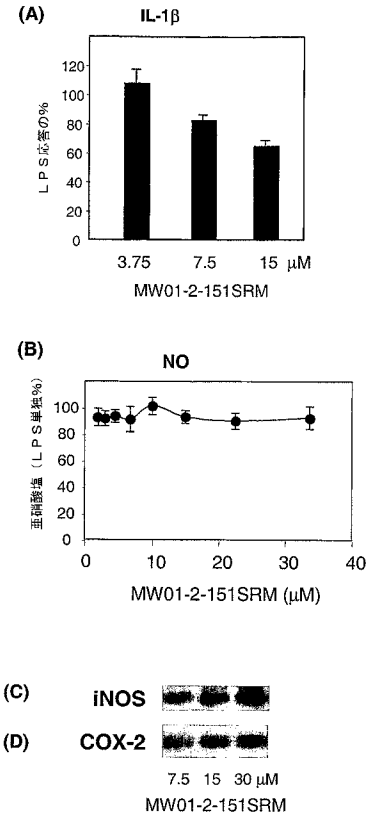


Figure 6

【図７】

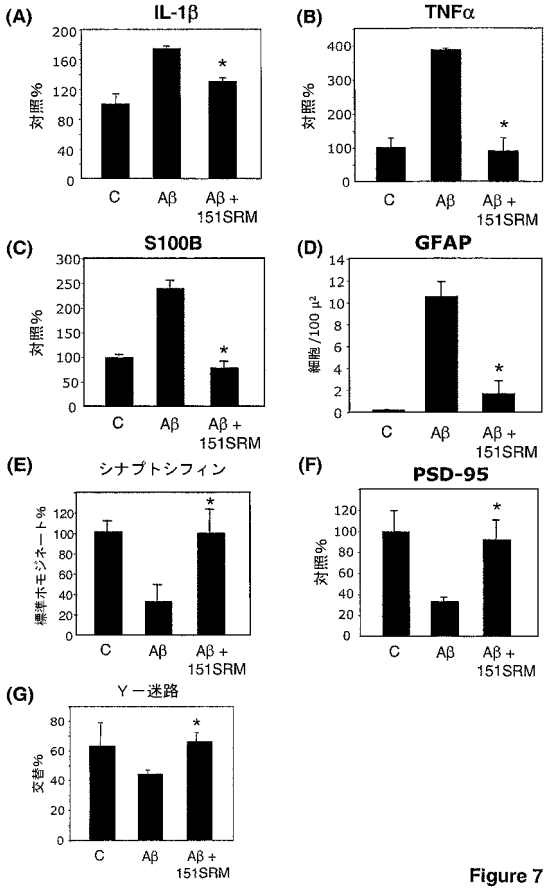


Figure 7

【図８】

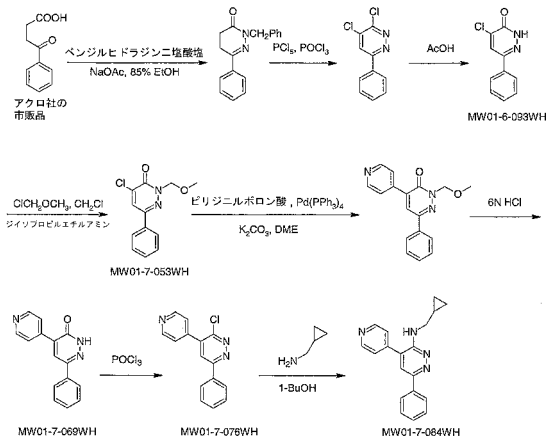


Figure 8

【図９】

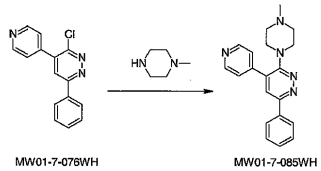


Figure 9

【図１０】

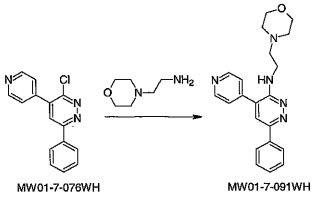


Figure 10

【図１１】

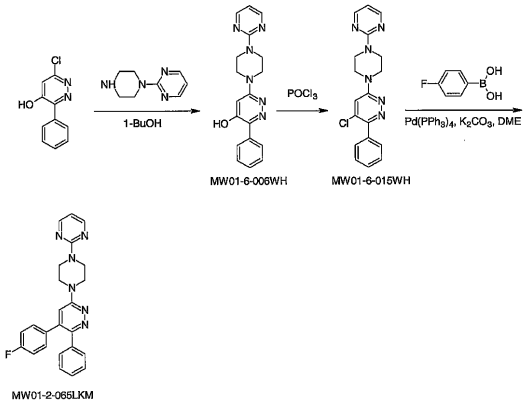


Figure 11

【図１２】

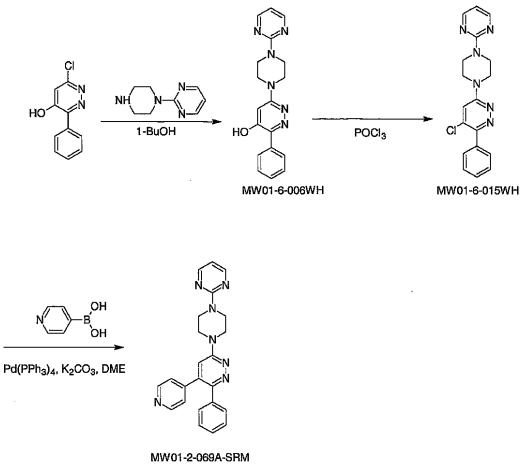


Figure 12

【図１３】

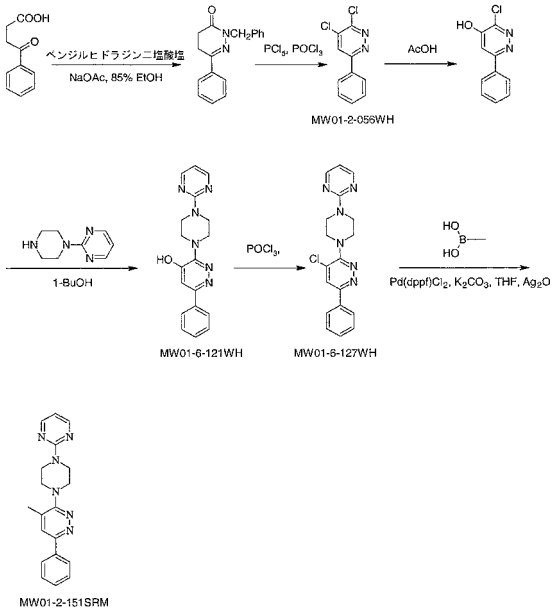


Figure 13

【図１４】

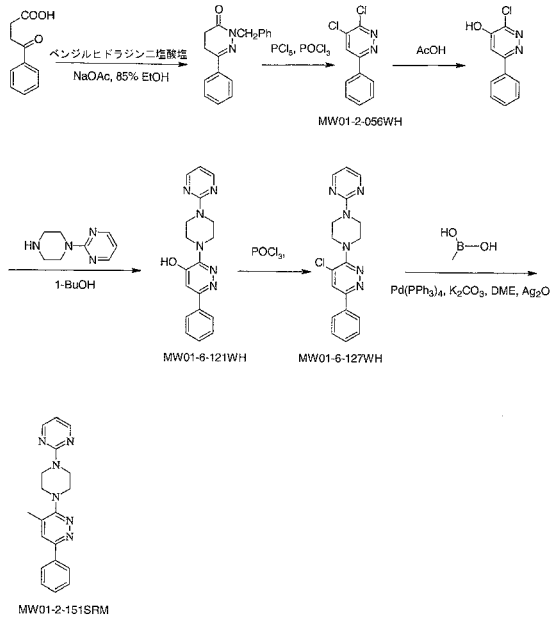


Figure 14

【図１５】

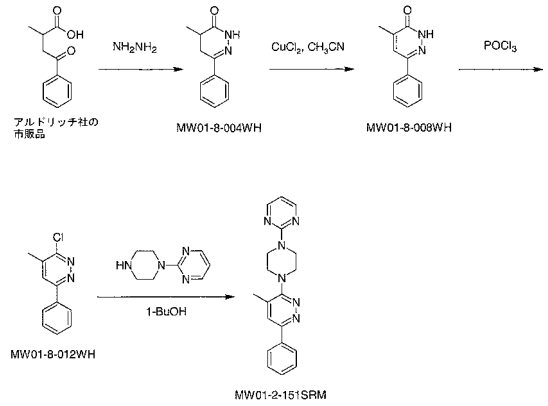


Figure 15

【図１６】

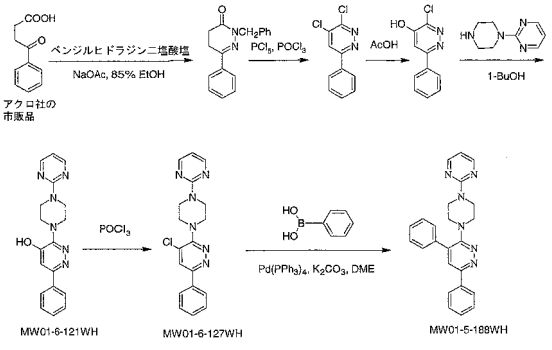


Figure 16

【図１７】

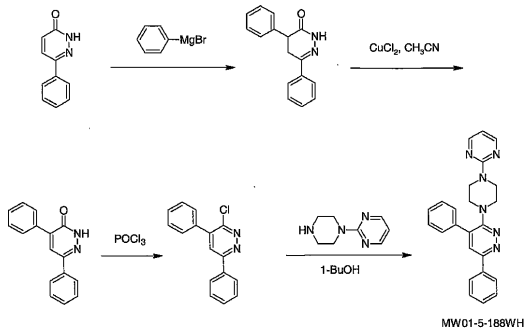


Figure 17

【図１８】

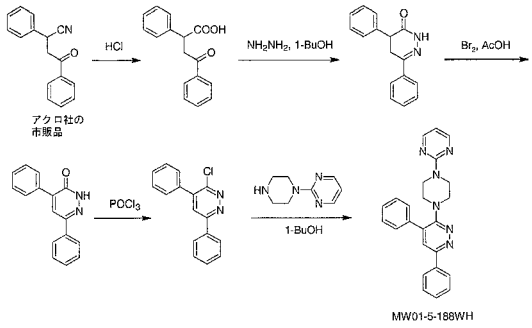


Figure 18

【図１９】

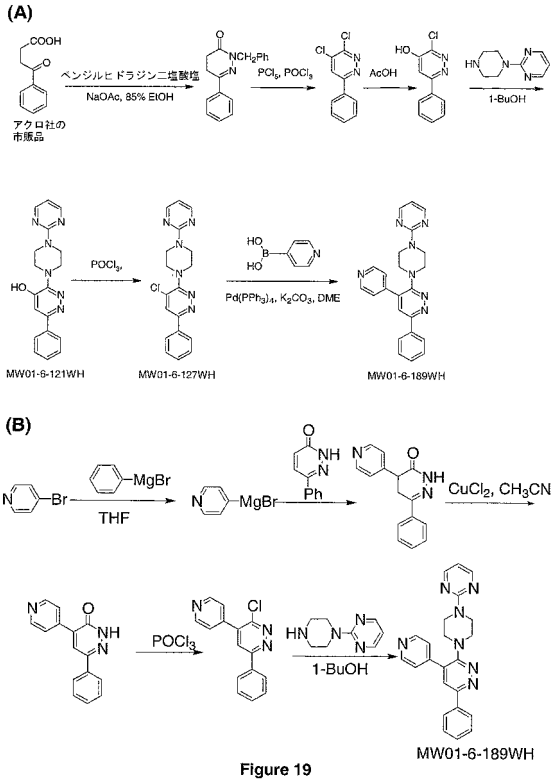


Figure 19

【図２０】

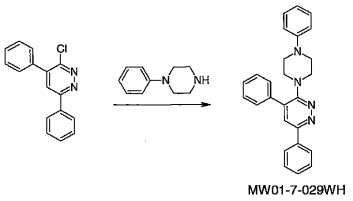


Figure 20

【図２１】

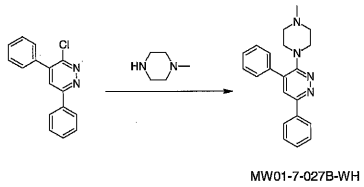


Figure 21

【図２２】

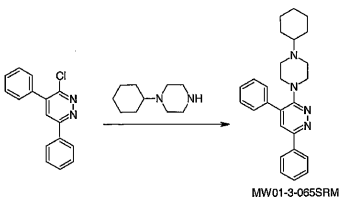


Figure 22

【図２３】

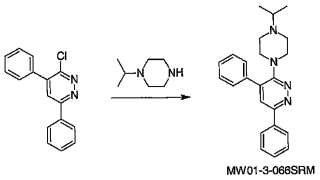


Figure 23

【図２４】

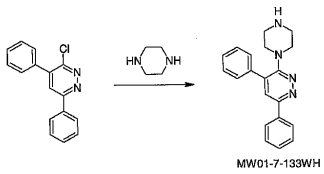


Figure 24

【図２５】

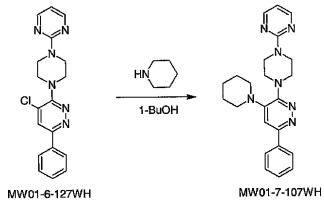


Figure 25

【図２６】

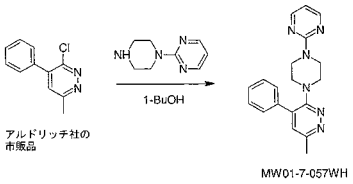


Figure 26

【図２７】

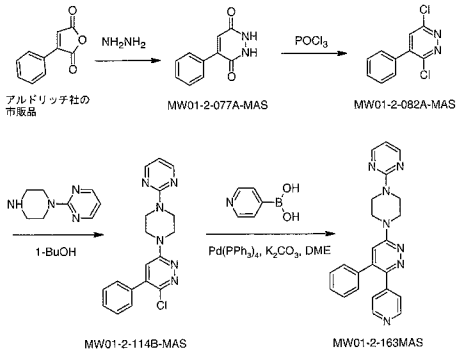


Figure 27

【図２８】

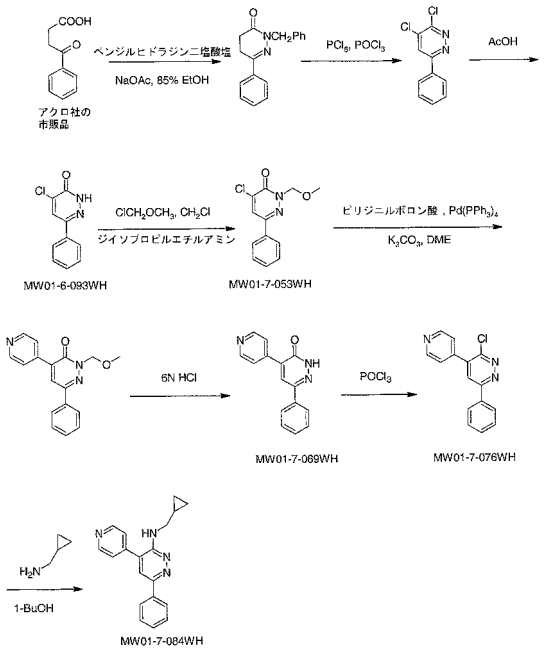


Figure 28

【図２９】

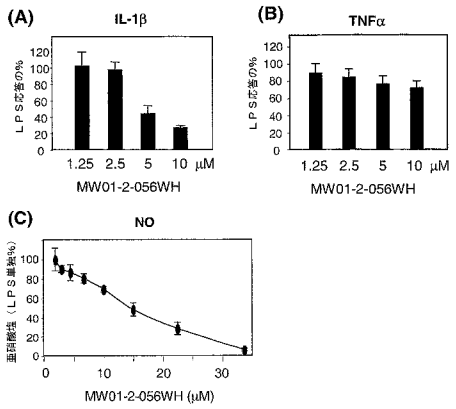


Figure 29

【図３０】

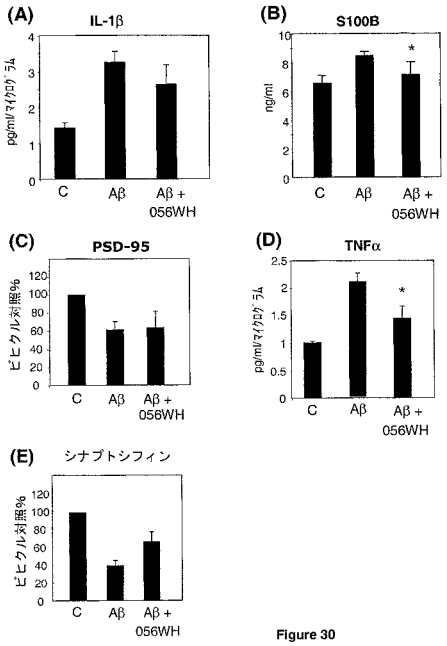


Figure 30

【図３１】

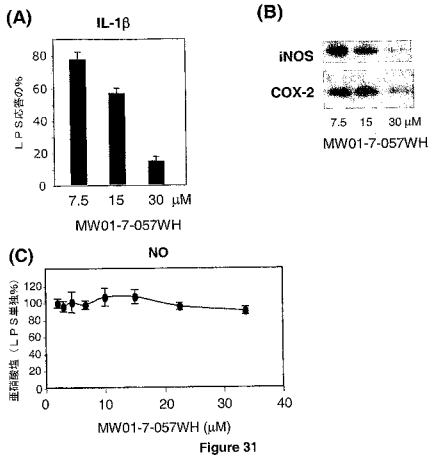


Figure 31

【図３２】

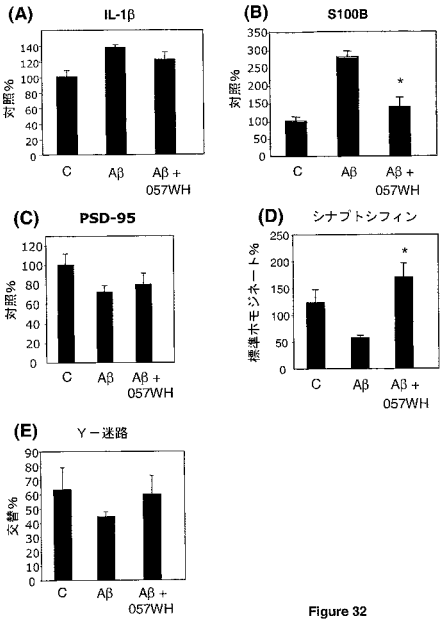


Figure 32

【図３３】

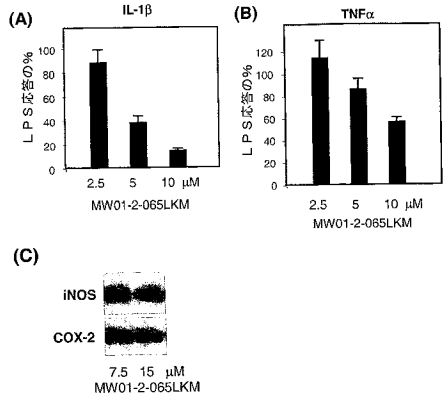


Figure 33

【図３４】

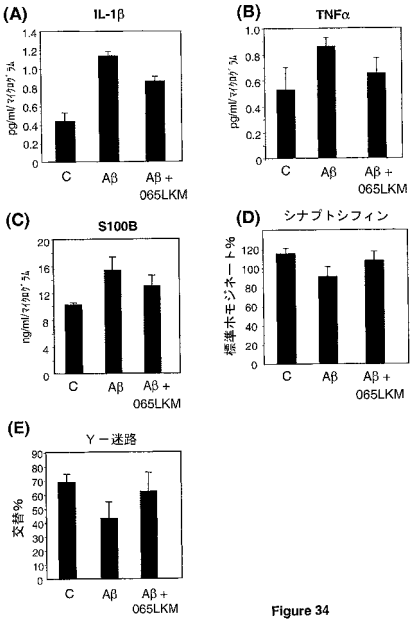


Figure 34

【図３５】

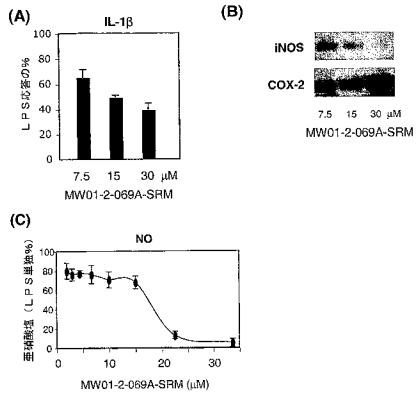


Figure 35

【図３６】

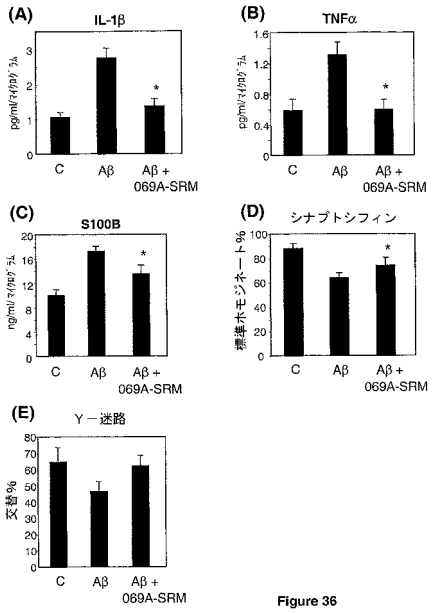


Figure 36

【図３７】

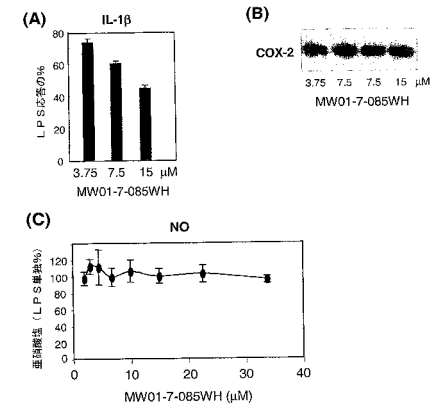


Figure 37

【図３８】

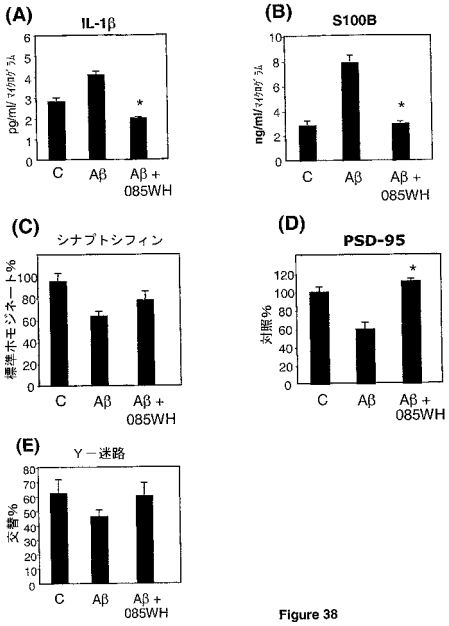


Figure 38

【図３９】

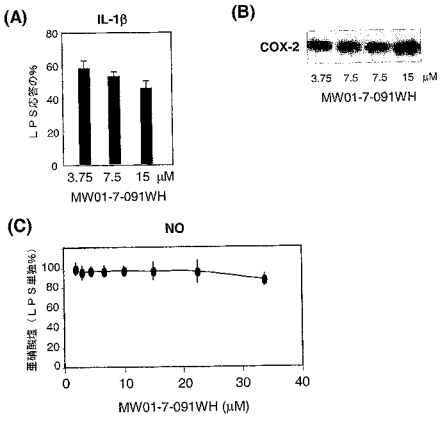


Figure 39

【図４０】

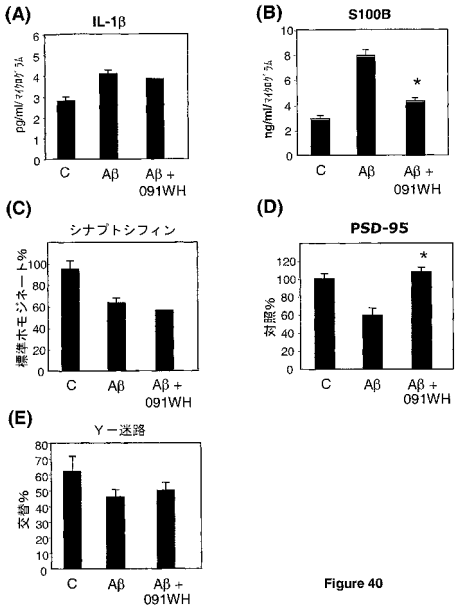


Figure 40

【図４１】

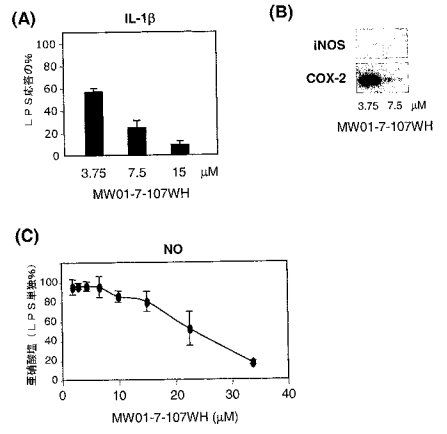


Figure 41

【図４２】

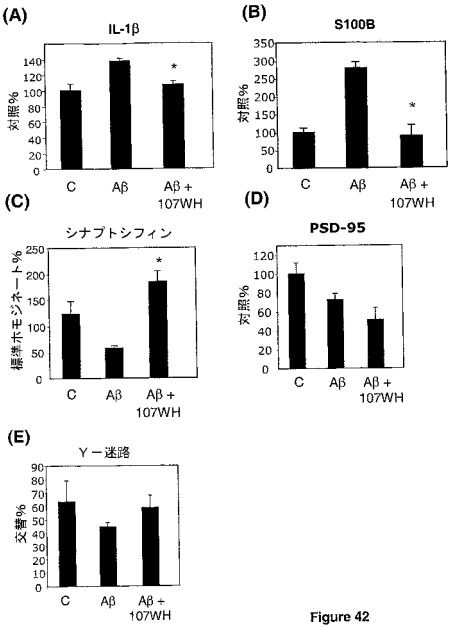


Figure 42

【図４３】

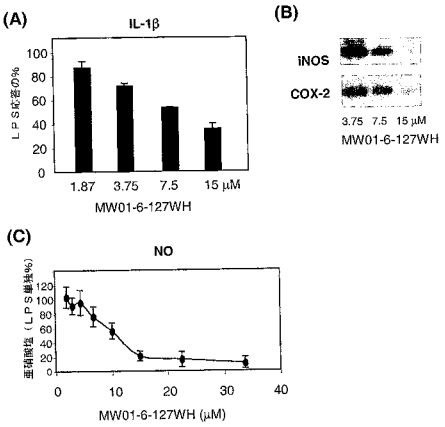


Figure 43

【図４４】

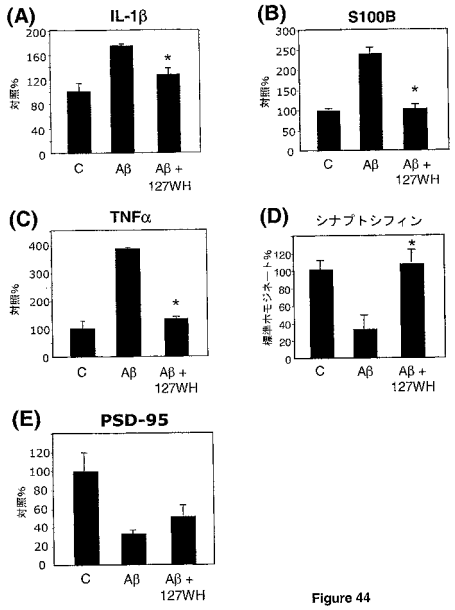


Figure 44

【図４５】

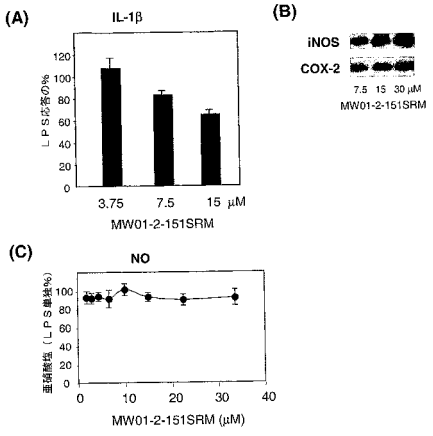


Figure 45

【図４６】

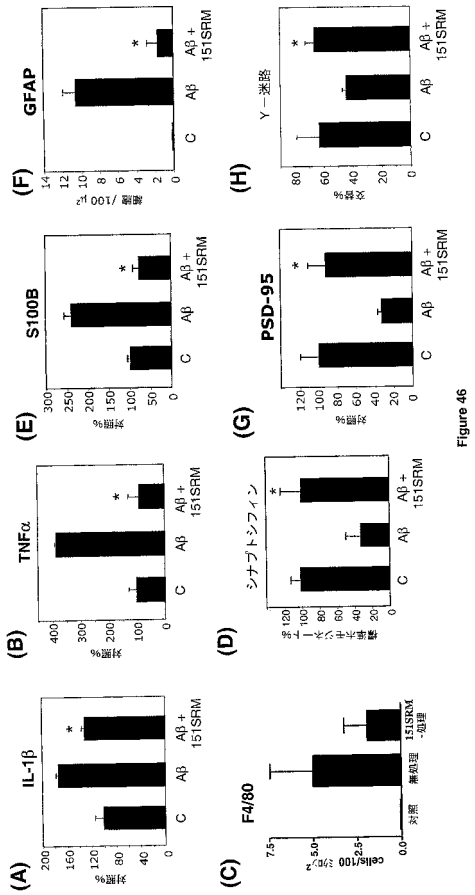


Figure 46

【図４７】

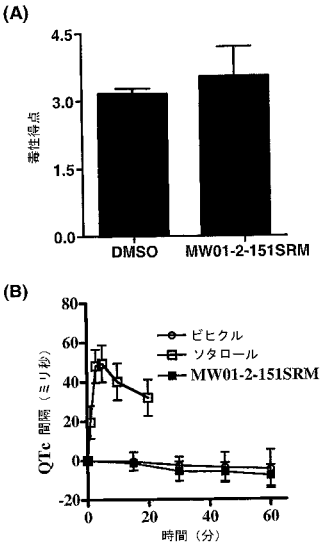


Figure 47

【図４８】

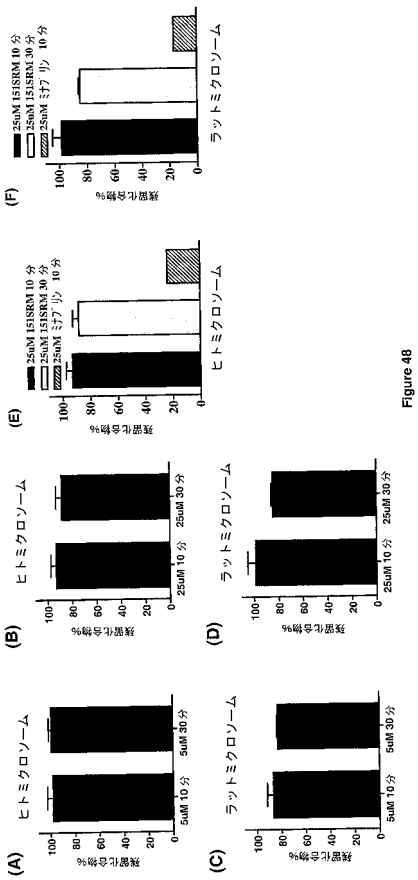


Figure 48

【図４９】

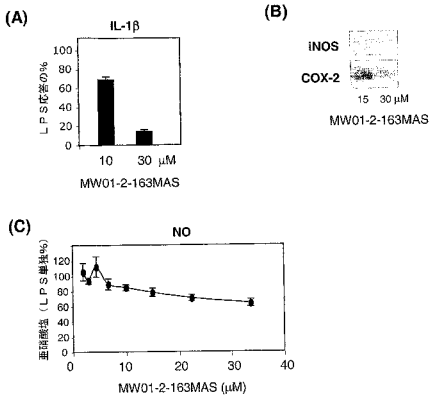


Figure 49

【図５０】

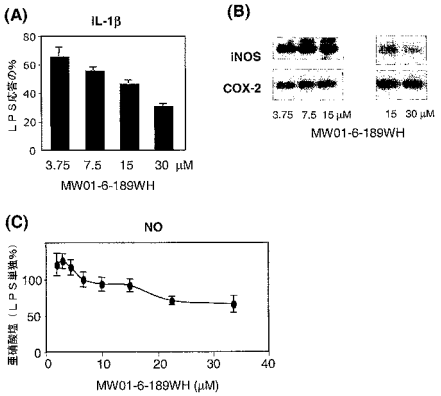


Figure 50

【図５１】

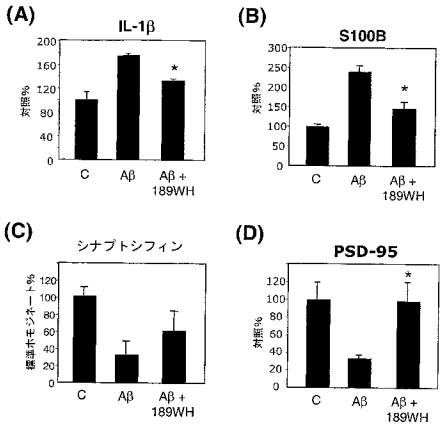


Figure 51

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***31/5377***	***(2006.01)***	A61K	31/5377	
A61P	***25/28***	***(2006.01)***	A61P	25/28	
A61P	***25/00***	***(2006.01)***	A61P	25/00	
A61P	***29/00***	***(2006.01)***	A61P	29/00	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	A61P	43/00	111

(31)優先権主張番号 60/723,124
(32)優先日 平成17年10月3日(2005.10.3)
(33)優先権主張国 米国(US)

(73)特許権者 304044818
サントル ナショナル ドゥ ラ ルシェルシュ シアンティフィック
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
フランス共和国, エフ－７５７９４ パリ セデックス １６, リュ ミシェル―アンジュ, ３
(74)代理人 100083806
弁理士 三好 秀和
(74)代理人 100095500
弁理士 伊藤 正和
(74)代理人 100111235
弁理士 原 裕子
(72)発明者 ワッターソン、 ディ. マーティン
アメリカ合衆国 ６０６１１ イリノイ州 シカゴメール コード ダブリュー ８９６ イー. シカゴ アベニュー ３０３
(72)発明者 ヴァン、 エルディク リンダ
アメリカ合衆国 ６０６１１ イリノイ州 シカゴメール コード ダブリュー ８９６ イー. シカゴ ３０３
(72)発明者 エシュ、 ジャック
フランス国 エフ－６７００ ストラスブール リュ デュ ドーム ２
(72)発明者 イベルト、 マルセル
フランス国 エフ－６７１１４ エショー リュ アルフレッド カストラー ２１
(72)発明者 ブルギニョン、 ジャン－ジャック
フランス国 エフ－６７６００ イルキルシュ ベルート ドゥ リヨン ２２５
(72)発明者 ベレンザ、 アナスタシア
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラホラ ヴィラ ラ ホラ ドライブ ８５９４ ナンバー３９５
(72)発明者 フ、 ウェンフイ
アメリカ合衆国 ６０２０１ イリノイ州 エヴァンストン ジャクソン アベニュー ２５３１ アパートメント １ダブリュー
(72)発明者 ザサズキー、 マグデレナ
アメリカ合衆国 ６０６１１ イリノイ州 シカゴエヌ. ミシガン アベニュー ７７７ ナンバー３５０２

審査官 大野 晃

(56)参考文献 特表２００４－５１０８１３（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２００４／０１４８９１（WO, Ａ1）
特開平０４－２３０３８０（ＪＰ, Ａ）

国際公開第１９８６／００６７１９（WO，Ａ１）
特開昭５９－２１２４８０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００３／０６６６０４（WO，Ａ１）
特表２００１－５１８９０８（ＪＰ，Ａ）
Michael S. South et al., Journal of Organic Chemistry, １９９６年, Vol.61, No.25, p.8921-8934
Tandy L. Draper et al., Journal of Organic Chemistry, １９９５年, Vol.60, No.3, p.748-750
Jurgen Sauer et al., Tetrahedron, １９９８年, Vol.54, No.17, p.4297-4312
Florence Rohet et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, １９９７年, Vol.5, No.4, p.655-659
Yveline Rival et al., Journal of Medicinal Chemistry, １９９８年, Vol.41, No.3, p.311-317

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４０１／０４
Ｃ０７Ｄ　４０１／１４
Ｃ０７Ｄ　４０３／１２
Ａ６１Ｋ　　３１／５０１
Ａ６１Ｋ　　３１／５０６
Ａ６１Ｋ　　３１／５３７７
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）