

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5667440号
(P5667440)

(45) 発行日 平成27年2月12日(2015.2.12)

(24) 登録日 平成26年12月19日(2014.12.19)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/61	(2006.01)	C 07 D 233/61	1 O 2
A61P 25/00	(2006.01)	A 61 P 25/00	
A61P 25/16	(2006.01)	A 61 P 25/16	
A61P 25/28	(2006.01)	A 61 P 25/28	
A61P 25/24	(2006.01)	A 61 P 25/24	

請求項の数 21 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-503514 (P2010-503514)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月18日 (2008.4.18)
 (65) 公表番号 特表2010-524897 (P2010-524897A)
 (43) 公表日 平成22年7月22日 (2010.7.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/054715
 (87) 國際公開番号 WO2008/128985
 (87) 國際公開日 平成20年10月30日 (2008.10.30)
 審査請求日 平成23年4月13日 (2011.4.13)
 (31) 優先権主張番号 60/912,531
 (32) 優先日 平成19年4月18日 (2007.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 505403119
 プロビオドルグ エージー
 ドイツ連邦共和国 0 6 1 2 0 ハルレ/
 サアレ ウエインベルグウエグ 2 2
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ミルコ ブクフホルズ
 ドイツ連邦共和国 0 6 1 1 4 ハルレ/
 サアレ ブランデンブルグル ストラスセ
 6
 (72) 発明者 アンドレ ジェイ. ニエストロジェ
 ドイツ連邦共和国 0 6 1 9 3 センネウ
 イトズ トハエルマンンプラトズ 1

最終頁に続く

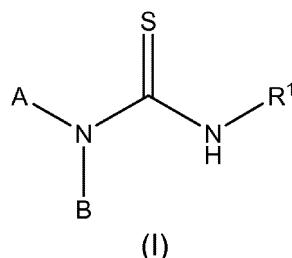
(54) 【発明の名称】グルタミニルシクラーゼ阻害剤としてのチオ尿素誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての互変異性体及び立体異性体を含む、式(I)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物又は多形体：

【化 1】



10

(式中、R¹は、アルキル；アルケニル、ここで、二重結合は窒素に隣接していない；カルボシクリル；-C₁₋₆アルキル-カルボシクリル；ヘテロシクリル；-C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；-C₁₋₆アルキルアリール；-C₁₋₆アルキル(アリール)₂；-C₁₋₆アルキルヘテロアリール；-カルボシクリルに縮合したフェニル、-C₁₋₆アルキル-(カルボシクリルに縮合したフェニル)、-ヘテロシクリルに縮合したフェニル又は-C₁₋₆アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

ここで、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソか

20

ら選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

かつここで、前記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基のいずれかが、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆チオアルキル、-SO₂C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルコキシ-、-O-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-SO₂C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₆アルケニルオキシ-、C₃₋₆アルキニルオキシ-、-C(O)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、-C(O)OC₁₋₆アルキル、-SOC₁₋₄アルキル 及び-SOC₃₋₆シクロアルキルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

10

又は、R¹は、フェニルによって置換されたフェニル若しくは単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル基及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、C₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

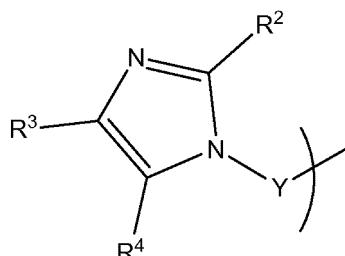
又は、R¹は、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、前記フェニル基又はベンジルオキシ基のいずれかが、C₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって環上で任意に置換されることができ；

かつ

Aは下記式を表し、

【化2】

20



(式中、YはC₂₋₅アルキレン鎖を表し、該C₂₋₅アルキレン鎖は1個若しくは2個のメチル基によって任意に置換されることができ、又は2個のアルキレン置換基によって同位置で任意に置換されることができ、ここで、2個のアルキレン置換基は互いに結合してC₃₋₅スピロ-シクロアルキル基を形成し、並びに

30

R²はHを表し、

R³はHを表し、かつ

R⁴はメチルを表す。)；

かつ

BはH又はメチルを表す。)。

【請求項2】

前記R¹が、アルキル；アルケニル、ここで、二重結合は窒素に隣接していない；カルボシクリル；-C₁₋₆アルキル-カルボシクリル；ヘテロシクリル；-C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；-C₁₋₆アルキルアリール；-C₁₋₆アルキルヘテロアリール；-カルボシクリルに縮合したフェニル、-C₁₋₆アルキル-(カルボシクリルに縮合したフェニル)、-ヘテロシクリルに縮合したフェニル又は-C₁₋₆アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

40

ここで、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

並びにここで、前記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基のいずれかが、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆チオアルキル、-SO₂C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルコキシ-、-O-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-SO₂C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₆アルケニルオキシ-、C₃₋₆アルキニルオキシ-、-C(O)C₁₋₆アルキ

50

ル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、及び-C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、から選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

又はR¹が、フェニルによって置換されたフェニル若しくは単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル基及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることがある、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

前記R¹が、ヘテロシクリル；- C_{1-6} アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；- C_{1-6} アルキルアリール；- C_{1-6} アルキル(アリール)₂；- C_{1-6} アルキルヘテロアリール；-ヘテロシクリルに縮合したフェニル、又は- C_{1-6} アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

ここで、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソから選択される1個以上の基によって任意に置換されることがある；

並びに、ここで、前記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、- C_{1-6} チオアルキル、-SO₂C₁₋₄アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-、-O-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-SO₂C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₆アルケニルオキシ-、C₃₋₆アルキニルオキシ-、-C(O)C₁₋₆アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、-SOC₁₋₄アルキル、及び-SOC₃₋₆シクロアルキルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることがある；

又は、R¹が、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル基及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることがある；

又は、R¹が、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル基又はベンジルオキシ基のどちらかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって環上で任意に置換されることがある、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

前記R¹が、- C_{1-6} アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；- C_{1-6} アルキルアリール；- C_{1-6} アルキルヘテロアリール；-ヘテロシクリルに縮合したフェニル若しくは- C_{1-6} アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

又はR¹が、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し；ここで、前記カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、フェニル、及びヘテロアリール基のいずれかが任意に置換されることがある、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

前記R¹が、アリール、 C_{1-6} アルキルアリールを表し、

又はR¹が、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、アリール基、フェニル基又はヘテロアリール基のいずれかが、任意に置換されることがある；

又は、R¹が、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニル基を表し、ここで、前記フェニル基又はベンジルオキシ基のいずれかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって環上で任意に置換されることがある、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

前記R¹が、単環式ヘテロアリール基によって置換されたアリール基、 C_{1-6} アルキルアリール基又はフェニル基を表し、このアリール、フェニル又はヘテロアリールのいずれかが任意に置換されることがある、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

10

20

30

40

50

前記R¹が、任意に置換されたアリールを表す、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

前記Yが、非置換のC₂₋₅アルキレン鎖を表す、請求項1記載の化合物。

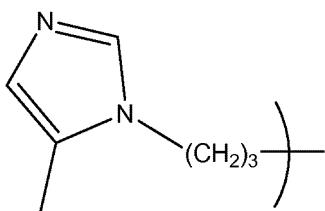
【請求項9】

前記Yが、-(CH₂)₃-又は-(CH₂)₄-を表す、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

前記Aが、下記式を表す、請求項1~9のいずれか1項記載の化合物：

【化5】



10

。

【請求項11】

前記BがHを表す、請求項1~10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

下記化合物又はそれらのいずれか1つの医薬として許容し得る塩、溶媒和物又は多形体から選択される、請求項1記載の化合物：

20

1)1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

2)1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素；

3)1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

4)1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

5)1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

30

6)1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

7)1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

31)1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)チオ尿素；

32)1-メチル-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

33)1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素。

【請求項13】

40

下記化合物又はそれらのいずれか1つの医薬として許容し得る塩、溶媒和物又は多形体から選択される、請求項1記載の化合物：

2)1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素；

3)1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

4)1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

5)1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；

50

- 6)1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 7)1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 31)1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)チオ尿素；
 32)1-メシチル-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 33)1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素。

【請求項 1 4】

10

下記化合物又はそれらのいずれか1つの医薬として許容し得る塩、溶媒和物又は多形体から選択される、請求項1記載の化合物：

- 1)1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 2)1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素；
 3)1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 4)1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 5)1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 6)1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 7)1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素；
 31)1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)チオ尿素。

20

【請求項 1 5】

30

医薬品として使用するための、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 1 6】

任意に1種以上の治療的に許容し得る希釈剤又は担体と組合せて、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項 1 7】

神経保護薬、抗パーキンソン薬、アミロイドタンパク質沈着阻害薬、アミロイド合成阻害薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬及び多発性硬化症治療薬からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を追加的に含有する、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

40

PEP-阻害剤、LiCl、DP IV酵素又はDP IV-様酵素の阻害剤の阻害剤、アセチルコリンエーステラーゼ(ACE)阻害剤、PIMTエンハンサー、セクレターゼ阻害剤、セクレターゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の阻害剤、TNF阻害剤、ムスカリン性M1受容体アンタゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、シグマ-1受容体阻害剤、ヒスタミンH3アンタゴニスト、免疫調節薬、免疫抑制薬、又はナタリズマブ、ファムプリジン-SR、アレムツズマブ、チプリモチド、パクリタキセル、アダパレン、インターロイキン-4、マトリックスメタロプロテイナーゼ-阻害剤、及びインターフェロン-からなる群から選択される作用物質からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を追加的に含有する、請求項16又は17記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

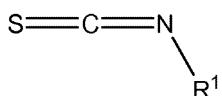
請求項1～14のいずれか1項記載の化合物を含む、グルタミニルシクラーゼ阻害剤。

【請求項 2 0】

50

式(II)の化合物：

【化7】



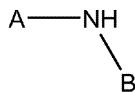
(II)

(式中、R¹は、請求項1～14のいずれか1項に規定されている。)

と式(III)の化合物

【化8】

10



(III)

(式中、A及びBは請求項1～14のいずれか1項に規定されている。)

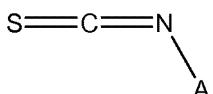
との反応を含む、請求項1～14のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項21】

前記BがHを表し、かつ式(XX)の化合物

【化9】

20



(XX)

(式中、Aは請求項1～14のいずれか1項に規定されている。)

と式(III)の化合物

【化10】



30

(XXI)

(式中、R¹は請求項1～14のいずれか1項に規定されている。)

との反応を含む、請求項1～14のいずれか1項記載の式(I)の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

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

40

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

グルタミニルシクラーゼ (QC, EC 2.3.2.5) は、アンモニアを遊離しながらの、N-末端グルタミン残基のピログルタミン酸 (pGlu^{*}) への分子内環化を触媒する。QCは、1963年にMesserにより熱帯植物カリカ・パパイヤ (Carica papaya) のラテックスから最初に単離された (Messer, M. の論文、1963 Nature 4874, 1299)。24年後、対応する酵素活性が、動物の下垂体で発見された (Busby, W. H. J. らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-

50

8536 ; Fischer, W. H. 及び Spiess, J. の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。哺乳動物のQCに関して、QCによるGlnのpGluへの転換が、TRH及びGnRHの前駆体について示されている (Busby, W. H. J. らの論文、1987 J Biol Chem 262, 8532-8536 ; Fischer, W. H. 及び Spiess, J. の論文、1987 Proc Natl Acad Sci USA 84, 3628-3632)。加えて、最初のQC局在化実験は、ウシ下垂体におけるその触媒の推定生成物との同時局在を明らかにし、ペプチドホルモン合成において示唆された機能を更に強化した (Bockers, T. M. らの論文、1995 J Neuroendocrinol 7, 445-453)。対照的に、植物のQCの生理機能は、余り明確ではない。C. パパイ由来の酵素の場合、病原性微生物に対する植物防御における役割が示唆された (El Moussaoui, A. らの論文、2001 Cell Mol Life Sci 58, 556-570)。他の植物に由来する推定上のQCが、最近の配列比較により同定された (Dahl, S. W. らの論文、2000 Protein Expr Purif 20, 27-36)。しかしこれらの酵素の生理機能は依然曖昧である。
10

【0003】

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

【0004】

最近、組み換えヒトQCに加え、脳抽出物由来のQC活性は、N-末端グルタミニルに加えグルタミン酸の両方の環化を触媒することが示された。シクラーゼが触媒したGlu₁-転換は、およそpH6.0で好ましいのに対し、pGlu-誘導体へのGln₁-転換は、最適pH約8.0で生じるという知見は、最も特筆すべきことである。pGlu-A₁-関連ペプチドの形成は、組み換えヒトQCの阻害及びブタ下垂体抽出物由来のQC活性の阻害により抑制することができるの、酵素QCは、アルツハイマー病治療のための薬物開発の標的である。
30

【0005】

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

EP 02 011 349.4は、昆虫グルタミニルシクラーゼをコードしているポリヌクレオチドに加え、これらによりコードされたポリペプチド、及びグルタミニルシクラーゼ活性を低下する作用物質のスクリーニング法におけるそれらの使用を開示している。このような作用物質は、殺虫剤として有用である。
40

【発明の概要】

【0006】

(定義)

用語「 K_i 」又は「 K_1 」及び「 K_D 」は、結合定数であり、これは阻害剤の酵素への結合及び引き続きの酵素からの放出を説明している。別の測定値は、「 IC_{50} 」値であり、これは、所与の基質濃度で、50%の酵素活性を生じる阻害剤濃度を反映している。

【0007】

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

【0008】

「DP IV-活性」は、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP IV)及びDP IV-様酵素の触媒活性

10

20

30

40

50

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

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

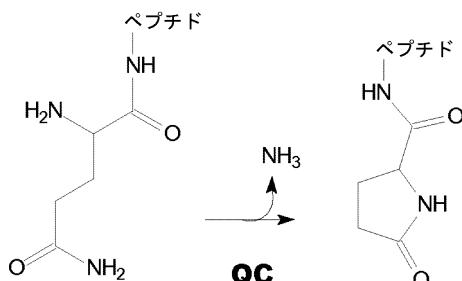
本明細書において使用される用語「QC」は、グルタミルシクラーゼ（QC）及びQC-様酵素を含む。QC及びQC-様酵素は、更にQC活性として定義される、同じ又は類似した酵素活性を有する。これに関して、QC-様酵素は、基本的にそれらの分子構造がQCとは異なる。QC-様酵素の例は、ヒト（GenBank NM_017659）、マウス（GenBank BC058181）、カニクイザル（GenBank AB168255）、アカゲザル（GenBank XM_001110995）、イヌ（GenBank XM_541552）、ラット（GenBank XM_001066591）、マウス（GenBank BC058181）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

【0012】

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

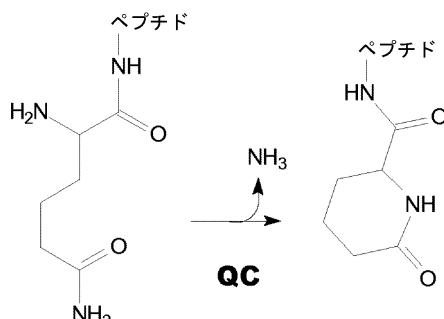
【化1】

スキーム1：QCによるグルタミンの環化



【化2】

スキーム2：QCによるL-ホモグルタミンの環化



【0013】

10

20

30

40

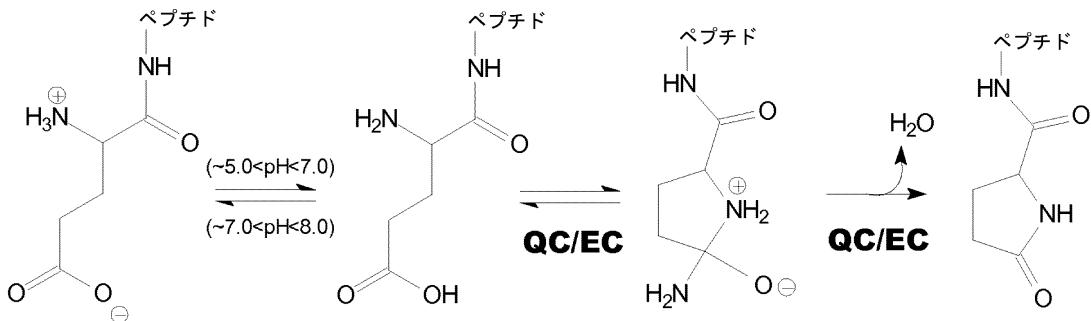
50

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

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

【化3】

スキーム3：QC (EC) による非帯電のグルタミルペプチドのN-末端環化



10

【0014】

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

20

【0015】

（QC阻害の効能）

好ましい実施態様において、QC阻害との相關関係を考慮し、本対象となる方法及び医学的用途は、QC阻害のIC₅₀が10 μM以下、より好ましくは1 μM以下、更により好ましくは0.1 μM以下若しくは0.01 μM以下、又は最も好ましくは0.001 μM以下である作用物質を利用する。実際、K_i値がマイクロモルより下、好ましくはナノモル、更により好ましくはピコモルの範囲である阻害剤が意図されている。従って、本明細書においては便宜上「QC阻害剤」として本活性作用物質が説明されているが、そのような命名は、本発明の対象を特定の作用機構に制限することを意図するものではないことは理解されるであろう。

30

【0016】

（QC阻害剤の分子量）

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

【0017】

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

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

40

【0018】

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

【0019】

本明細書及び特許請求の範囲を通じて、表現「アルキル」は、特に限定しない限りは、C₁₋₁₂アルキル基、好適にはC₁₋₆アルキル基、例えばC₁₋₄アルキル基を意味する。アルキ

50

ル基は、直鎖又は分枝であってよい。適当なアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル（例えばn-プロピル及びイソプロピル）、ブチル（例えばn-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル）、ペンチル（例えばn-ペンチル）、ヘキシル（例えばn-ヘキシル）、ヘプチル（例えばn-ヘプチル）及びオクチル（例えばn-オクチル）を含む。例えば、「アルコキシ」、「ハロアルキル」及び「チオアルキル」の表現において、表現「アルキ(alk)」は、「アルキル」の定義に従い解釈されなければならない。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えばn-プロポキシ）、ブトキシ（例えばn-ブトキシ）、ペントキシ（例えばn-ペントキシ）、ヘキソキシ（例えばn-ヘキソキシ）、ヘプトキシ（例えばn-ヘプトキシ）及びオクトキシ（例えばn-オクトキシ）を含む。チオアルキル基の例は、メチルチオ-を含む。典型的なフルオロアルキル基は、CF₃を含む。 10

【0020】

表現「アルケニル」は、特に限定しない限りは、C₂₋₁₂アルケニル基、好適にはC₂₋₆アルケニル基、例えば、C₂₋₄アルケニル基を意味し、少なくとも1個の二重結合を任意の所望する位置に有し、かつ三重結合は含まない。アルケニル基は、直鎖又は分枝であってよい。1個の二重結合を有するアルケニル基の例は、プロペニル及びブテニルを含む。2個の二重結合を有するアルケニル基の例は、ペンタジエニル、例えば(1E,3E)-ペンタジエニルを含む。

【0021】

表現「アルキニル」は、特に限定しない限りは、C₂₋₁₂アルキニル基、好適にはC₂₋₆アルキニル基、例えば、C₂₋₄アルキニル基を意味し、少なくとも1個の三重結合を任意の所望する位置に有し、かつ1個以上の二重結合を含んでいても含んでいなくてもよい。アルキニル基は、直鎖又は分枝であってよい。アルキニル基の例は、プロピニル及びブチニルを含む。 20

表現「アルキレン」は、式-(CH₂)_n-の鎖を意味し、式中nは、特に限定しない限りは、例えば2~5の整数である。

【0022】

表現「シクロアルキル」は、特に限定しない限りは、C₃₋₁₀シクロアルキル基（すなわち、3~10個の環炭素原子）、より好適にはC₃₋₈シクロアルキル基、例えばC₃₋₆シクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。環炭素原子の最も適当な数は、3~6個である。 30

【0023】

表現「シクロアルケニル」は、特に限定しない限りは、C₅₋₁₀シクロアルケニル基（すなわち5~10個の環炭素原子）、より好適にはC₅₋₈シクロアルケニル基、例えばC₅₋₆シクロアルケニル基を意味する。シクロアルケニル基の例は、シクロプロペニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルを含む。環炭素原子の最も適当な数は、5~6個である。

【0024】

表現「カルボシクリル」は、特に限定しない限りは、全ての環原子が炭素であり、かつ3~12個の炭素原子を、好適には3~10個の炭素原子を、より好適には3~8個の炭素原子を含む、任意の環システムを意味する。カルボシクリル基は、飽和又は部分的に不飽和であってよいが、芳香環は含まない。カルボシクリル基の例は、単環式、二環式、及び三環式の環システムを含み、特に単環式及び二環式の環システムである。他のカルボシクリル基は、架橋した環システム（例えばビシクロ[2.2.1]ヘプテニル）を含む。カルボシクリル基の具体例は、シクロアルキル基である。カルボシクリル基の更なる例は、シクロアルケニル基である。 40

【0025】

表現「ヘテロシクリル」は、特に限定しない限りは、1個以上（例えば1、2又は3個）の環原子が、N、S及びOから選択されるヘテロ原子により交換されているカルボシクリル基をいう。ヘテロシクリル基の具体例は、シクロアルキル基（例えばシクロペンチル、又は

10

20

30

40

50

より具体的にはシクロヘキシル)であり、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S又は0から選択されるヘテロ原子により交換されている。1個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、ピロリジン、テトラヒドロフラン及びピペリジンを含み、並びに2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の例は、モルフォリン及びピペラジンを含む。ヘテロシクリル基の更なる具体例は、1個以上(例えば1、2又は3個、特に1又は2個、特別には1個)の環原子が、N、S及び0から選択されるヘテロ原子により交換されているシクロアルケニル基(例えばシクロヘキセニル基)である。このような基の例は、ジヒドロピラニル(例えば3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル-)である。

【0026】

表現「アリール」は、特に限定しない限りは、C₆₋₁₂アリール基、好適にはC₆₋₁₀アリール基、より好適にはC₆₋₈アリール基を意味する。アリール基は、少なくとも1個の芳香環(例えば1又は2又は3個の環)を含む。1個の芳香環を伴う典型的アリール基の例は、フェニルである。2個の芳香環を伴う典型的アリール基の例は、ナフチルである。

【0027】

表現「ヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子が、N、S及び0から選択されるヘテロ原子により交換されているアリール残基か、若しくはさもなければN、S及び0から選択される1個以上(例えば、1、2、3又は4個、好適には1、2又は3個)の環原子を含む5-員の芳香環を意味する。1個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリール基の例に含まれるのは:5員環(例えば、ピロール、フラン、チオフェン)；及び6員環(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、及びピリジン-4-イルなどのピリジン)である。2個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリール基の例に含まれるのは:5員環(例えば、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルなどのイミダゾール)；6員環(例えば、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン)である。3個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリール基の例に含まれるのは:1,2,3-トリアゾール及び1,2,4-トリアゾールである。4個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリール基の例に含まれるのはテトラゾールである。二環式ヘテロアリール基の例に含まれるのは:インドール(例えば、インドール-6-イル)、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、キナゾリン及びプリンである。

【0028】

表現「-アルキルアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えばC₁₋₄アルキレン部分を介して結合されているアリール残基を意味する。

表現「-アルキルヘテロアリール」は、特に限定しない限りは、アルキレン部分、例えばC₁₋₄アルキレン部分を介して結合されているヘテロアリール残基を意味する。

【0029】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素(F)、塩素(Cl)及び臭素(Br)を含む。

用語「アミノ」は、-NH₂基を意味する。

用語「フェニルによって置換されたフェニル」はビフェニルを意味する。

【0030】

(立体異性体)

主張された化合物の全ての可能性のある立体異性体が、本発明には含まれる。

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

【0031】

(立体異性体の調製及び単離)

本発明の化合物の調製プロセスが立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの通常の技術により分離されてよい。本化合物は、ラセミ

10

20

30

40

50

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

【0032】

(医薬として許容し得る塩)

10

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

【0033】

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

【0034】

20

本発明に適した塩は、有機及び無機の両方の酸又は塩基で形成されたものを含む。医薬として許容し得る酸付加塩に含まれるのは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アリールスルホン酸(例えばp-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸又はナフタレンジスルホン酸)、サリチル酸、グルタル酸、グルコン酸、トリカルバリル酸、ケイヒ酸、置換ケイヒ酸(例えば、フェニル、メチル、メトキシ又はハロ置換されたケイヒ酸、4-メチル及び4-メトキシケイ皮酸を含む)、アスコルビン酸、オレイン酸、ナフト工酸、ヒドロキシナフト工酸(例えば、1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフト工酸)、ナフタレンアクリル酸(例えば、ナフタレン-2-アクリル酸)、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-若しくは4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-フェニル安息香酸、ベンゼンアクリル酸(例えば、1,4-ベンゼンジアクリル酸)、イセチオン酸、過塩素酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、バモ酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸及びトリフルオロ酢酸から形成されたものである。医薬として許容し得る塩基付加塩は、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウムのものなどのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウムのものなどのアルカリ土類金属塩、並びにジシクロヘキシルアミン及びN-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基との塩を含む。本発明の化合物の医薬として許容し得る酸付加塩の形は全て、本発明の範囲により包含されることが意図されている。

30

【0035】

40

(多形結晶形)

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

【0036】

50

(プロドラッグ)

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

【0037】

(保護基)

10

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

【0038】

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

20

【0039】

(ガレン製剤のための担体及び添加剤)

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

【0040】

30

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

【0041】

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

40

【0042】

適当な結合剤に含まれるのは、これらに限定されないが、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又は 乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどである。

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

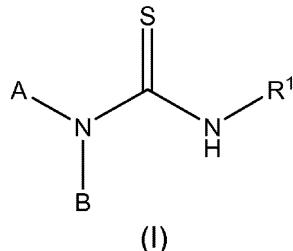
50

【0043】

(発明の概要)

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

【化4】



10

(式中、R¹は、アルキル；アルケニル、ここで、二重結合は窒素に隣接していない；カルボシクリル；-C₁₋₆アルキル-カルボシクリル；ヘテロシクリル；-C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；-C₁₋₆アルキルアリール；-C₁₋₆アルキル(アリール)₂；-C₁₋₆アルキルヘテロアリール；-カルボシクリルに縮合したフェニル、-C₁₋₆アルキル-(カルボシクリルに縮合したフェニル)、-ヘテロシクリルに縮合したフェニル又は-C₁₋₆アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

ここで、前記カルボシクリル及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

20

かつここで、前記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基のいずれかが、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆チオアルキル、-SO₂C₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルコキシ-、-O-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-SO₂C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₆アルケニルオキシ-、C₃₋₆アルキニルオキシ-、-C(O)C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、-C(O)OC₁₋₆アルキル、-SOC₁₋₄アルキル及び-SOC₃₋₆シクロアルキルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ；

又は、R¹は、フェニルによって置換されたフェニル若しくは単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、C₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

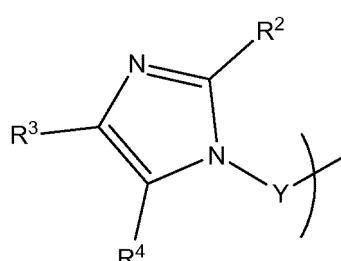
30

又は、R¹は、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、前記フェニル基又はベンジルオキシ-基のどちらかが、C₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

かつ

Aは下記式を表し、

【化5】



40

(式中、YはC₂₋₅アルキレン鎖を表し、該C₂₋₅アルキレン鎖は1個若しくは2個のメチル基によって任意に置換されることができ、又は2個のアルキレン置換基によって同位置で任意に置換されることができ、ここで、2個のアルキレン置換基は互いに結合してC₃₋₅スピ

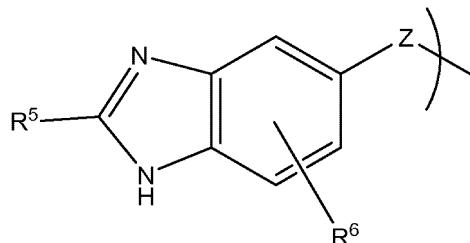
50

□-シクロアルキル基を形成し、並びに

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立にH又は C_{1-2} アルキルを表し、但し R^2 、及び R^3 並びに R^4 が全てHを表さないことを条件とする。) ; 又は

Aは下記式を表し、

【化6】



10

(式中、 Z は結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-CH(Me)-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH(Me)-$ を表し、並びに R^5 及び R^6 は、独立にH又は C_{1-2} アルキルを表す。)

かつ

BはH又はメチルを表す。)。

【0044】

典型的には、 R^1 は、アルキル；アルケニル、ここで、二重結合は窒素に隣接していない；カルボシクリル； $-C_{1-6}$ アルキル-カルボシクリル；ヘテロシクリル； $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； $-C_{1-6}$ アルキルアリール； $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール；-カルボシクリルに縮合したフェニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-(カルボシクリルに縮合したフェニル)、-ヘテロシクリルに縮合したフェニル、又は $-C_{1-6}$ アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

20

ここで、前記カルボシクリル基及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソから選択される1個以上の基によって任意に置換されることが可能；

かつここで、前記フェニル基、アリール基及びヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ チオアルキル、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-、 $-O-C_{3-8}$ シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-SO_2C_{3-8}$ シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニルオキシ-、 C_{3-6} アルキニルオキシ-、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)(C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)から選択される1個以上の基によって任意に置換されることが可能；

30

又は R^1 は、フェニルによって置換されたフェニル若しくは単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル基及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることが可能。

【発明を実施するための形態】

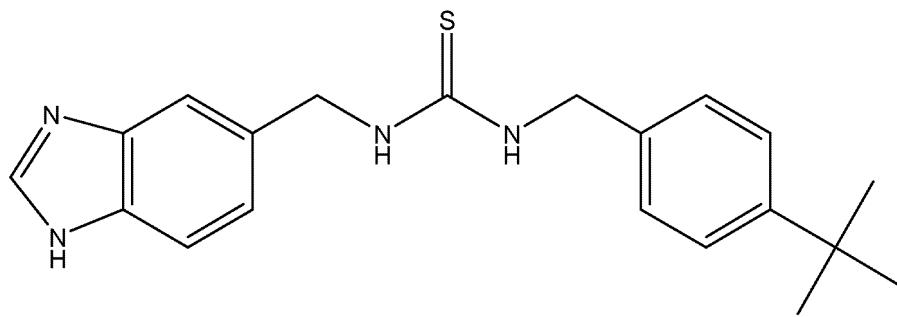
【0045】

(発明の詳細な説明)

40

好適には、式(I)の化合物は下記構造ではない：

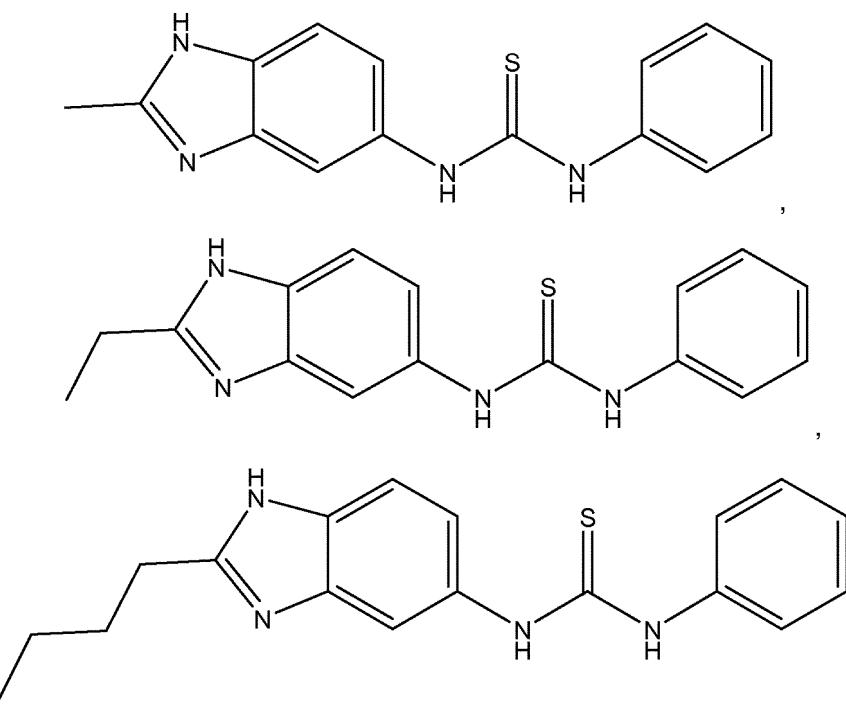
【化7】



10

これは、Suhらの論文 (Journal of Medicinal Chemistry, 2005, p5823-5836) に開示されており；

【化8】

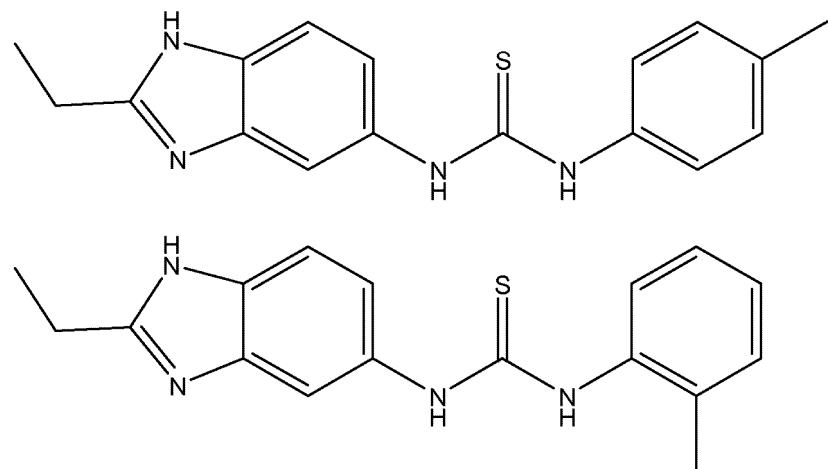


20

30

これは、Willitzerらの論文 (Pharmazie, 1978, p30-38) に化合物79-91として開示されており；

【化9】



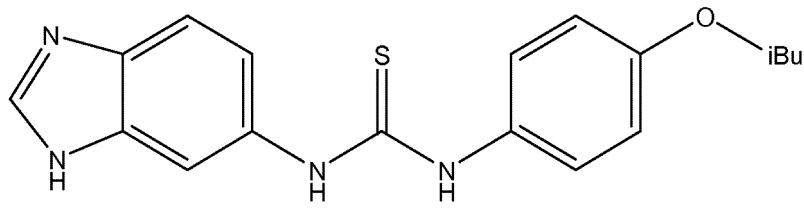
40

これは、Guptaらの論文 (Indian Journal of Experimental Biology, 1973, p243-245)

50

に開示されており；また

【化10】



これは、Wagnerらの論文 (Arzneimittel-Forschung, 1969, p719-730) に開示されている。

【0046】

カルボシクリル及びヘテロシクリルが置換される場合、典型的には、これらは1個又は2個の置換基（例えば、1置換）によって置換される。典型的には、該置換基はメチルである。より典型的には、カルボシクリル及びヘテロシクリルは非置換である。

【0047】

アリールおよびヘテロアリールが置換される場合に、典型的には、これらは1個、2個又は3個（例えば、1個又は2個）の置換基によって置換される。アリール及びヘテロアリールに対する置換基は、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル）、C₂₋₆アルケニル（例えば、ブテン-3-イル）、C₂₋₆アルキニル（例えば、ブチン-3-イル）、C₁₋₆ハロアルキル（例えば、フルオロメチル、トリフルオロメチル）、-C₁₋₆チオアルキル（例えば、-S-メチル）、-S₀₂C₁₋₄アルキル（例えば、-SO₂メチル）、C₁₋₆アルコキシ-（例えば、メトキシ、エトキシ）、-O-C₃₋₈シクロアルキル（例えば、-O-シクロヘキシル）、C₃₋₈シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル）、-SO₂C₃₋₈シクロアルキル（例えば、-SO₂シクロヘキシル）、C₃₋₆アルケニルオキシ-（例えば、-O-ブテン-2-イル）、C₃₋₆アルキニルオキシ-（例えば、-O-ブテン-2-イル）、-C(O)C₁₋₆アルキル（例えば、-C(O)エチル）、-C(O)OC₁₋₆アルキル（例えば、-C(O)O-メチル）、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル-（例えば、メトキシ-エチル-）、ニトロ、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ）、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-NH₂、-NHC₁₋₄アルキル（例えば、-NHメチル）、-N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)（例えば、-N(メチル)₂）、-C(O)N(C₁₋₄アルキル)(C₁₋₄アルキル)（例えば、-C(O)N(メチル)₂）、-C(O)NH₂及び-C(O)NH(C₁₋₄アルキル)（例えば、-C(O)NHメチル）から選択される。更に適当な例は、-C(O)OC₁₋₆アルキル（例えば、-C(O)OMe）、-SOC₁₋₄アルキル（例えば、SOMe）及び-SOC₃₋₆シクロアルキル（例えば、-SO-シクロプロピル）である。より典型的には、置換基は、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル）、C₁₋₆ハロアルキル（例えば、C₁₋₆フルオロアルキル、例えば、CF₃）、C₁₋₆アルコキシ（例えば、O-Me）、ハロゲン及びヒドロキシから選択される。

【0048】

R¹が、アルキルを表す場合に、例にはプロピル（例えば、n-プロピル、イソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル-sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチル）、ペンチル（例えば、n-ペンチル、3,3,-ジメチルプロピル）、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルがある。

R¹が、アルケニルを表す場合に、例にはプロペン-2-イル（すなわち、-CH₂-CH=CH₂）、ブテン-2-イル、ブテン-3-イル及びペンテン-3-イルがある。

【0049】

R¹が、カルボシクリル（任意に置換されてよい）を表す場合に、例にはシクロアルキル及びシクロアルケニルがある。シクロアルキルの例に含まれるのは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルである。シクロアルケニルの例に含まれるのは、シクロヘキセニル（例えば、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル）である。置換カルボシクリルの例に含まれるのは、2-メチル-シクロヘキシル-、3-メチル-シクロヘキシル-、4-メチル-シクロヘキシル-、2-メチル-シクロヘキサ-2-エニル、2-メチル-シクロヘキサ-3-エニル、3-メチル-シクロヘキサ-3-エニル、3

10

20

30

40

50

-メチル-シクロヘキサ-3-エニルである。

【0050】

R^1 が、 $-C_{1-6}$ アルキル-カルボシクリル（任意に置換されてよい）を表す場合に、例には-メチル-シクロペンチル、-メチル-シクロヘキシル、-エチル-シクロヘキシル、-プロピル-シクロヘキシル、-メチル-シクロヘキセニル、-エチル-シクロヘキセニル、-メチル(4-メチル-シクロヘキシル)及び-プロピル(3-メチルシクロヘキシル)がある。

【0051】

R^1 が、ヘテロシクリル（任意に置換されてよい）を表す場合に、例にはテトラヒドロフラニル、モルフォリニル、ピペルジニル(piperdinyl)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、ピロリジニル、及びメチルテトラヒドロフラニル-（例えば、5-メチルテトラヒドロフラン-2-イル）がある。

10

【0052】

R^1 が、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクリル（任意に置換されてよい）を表す場合に、例には-メチル-テトラヒドロフラニル（例えば、-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル、-メチル-テトラヒドロフラン-3-イル）である。更なる例に含まれるのは、-エチル-テトラヒドロフラニル及び-メチル-ピペリジニルがある。

【0053】

R^1 が、任意に置換されたアリールを表す場合に、典型的に、アリールはフェニルを表してよい。置換フェニル基の例に含まれるのは、2,4-ジクロロフェニル-、2,4-ジフルオロフェニル-、2,4-ジメトキシフェニル-、2,4-ジメチルフェニル-2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-、2,4,6-トリフルオロフェニル-、2,4,6-トリメチルフェニル-、2,6-ジクロロフェニル-、2,6-ジフルオロフェニル-、2,6-ジメトキシフェニル-、2-イソプロピル-6-メチルフェニル-、3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル-、3,4,5-トリメトキシフェニル-、3,4-ジメトキシフェニル-、3,4-ジクロロフェニル-、3,4-ジメチルフェニル-、3,4,5-トリフルオロフェニル-、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル-、3,5-ジメトキシフェニル-、3-メトキシフェニル-、4-(トリフルオロメチル)フェニル-、4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル-、4-ブロモフェニル-、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル-、4-クロロフェニル-、4-シアノフェニル-、4-エトキシフェニル-、4-エチルフェニル-、4-フルオロフェニル-、4-イソプロピルフェニル-、4-メトキシフェニル-である。或いは、 R^1 は非置換のフェニル-を表すことができる。更なる例に含まれるのは、2,4,6-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル及び2,4,6-トリクロロフェニルである。

20

【0054】

R^1 が、任意に置換されたアリールを表し、アリールがナフチルを表す場合に、例には非置換のナフチル（例えば、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、ナフタレン-3-イル）のみならず置換されたナフチル（例えば、4-メチル-ナフタレン-2-イル-、5-メチル-ナフタレン-3-イル-、7-メチル-ナフタレン-3-イル-及び4-フルオロ-ナフタレン-2-イル-）がある。

30

【0055】

R^1 が、任意に置換されたヘテロアリールを表す場合に、例には単環式環（例えば、5又は6員環）及び二環式環（例えば、9又は10員環）であり、任意に置換されてよい。5員環の例に含まれるのは、ピロリル（例えば、ピロール-2-イル）及びイミダゾリル（例えば、1H-イミダゾール-2-イル又は1H-イミダゾール-4-イル）、ピラゾリル（例えば、1H-ピラゾール-3-イル）、フラニル（例えば、フラン-2-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-5-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル）、チオフェニル（例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル）である。6員環の例に含まれるのは、ピリジニル（例えば、ピリジン-2-イル及びピリジン-4-イル）である。具体的な置換基として挙げができるのは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル（例えば、メチル）及びアルコキシ（例えば、メトキシ-）から選択される1個以上、例えば、1、2又は3個の基である。置換された5員環の例に含まれるのは、4

40

50

,5-ジメチル-フラン-2-イル-、5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イル-、5-メチル-フラン-2-イル-、及び6-メチル-ピリジン-2-イル-である。置換された5員環の更なる例に含まれるのは、4-メチルチオフェン-2-カルボキシルメチルエステルである。置換された6員環の例に含まれるのは、1-オキシ-ピリジン-4-イルである。9員環の例に含まれるのは、1Hインドリル(例えば、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-5-イル)、ベンゾチオフェニル(例えば、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、特に2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)、ベンゾ[1,2,5]-オキサジアゾリル(例えば、ベンゾ[1,2,5]-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾ[1,2,5]-チアジアゾリル(例えば、ベンゾ[1,2,5]-チアジアゾール-5-イル)である。10 10員環の例に含まれるのは、キノリニル(例えば、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-8-イル)である。具体的な置換基として挙げることができるのは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル(例えば、メチル)及びアルコキシ-(例えば、メトキシ-)から選択される1個以上、例えば、1、2又は3個の基である。置換された9員環の例に含まれるのは、1-メチル-1H-インドール-3-イル、2-メチル-1H-インドール-3-イル、6-メチル-1H-インドール-3-イルである。置換された10員環の例に含まれるのは、2-クロロ-キノリン-3-イル、8-ヒドロキシ-キノリン-2-イル、オキソ-クロメニル(例えば、4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)及び6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-3-イルである。

【0056】

R¹が、アリールが任意に置換された-C₁₋₆アルキルアリールを表す場合に、例には-C₁₋₄アルキルアリールである。別の具体的な基は、例えば、フェニルがアルキル、フルオロアルキル、ハロゲン及びアルコキシ(例えば、メチル、トリフルオロメチル、tert-ブチル、クロロ、フルオロ、及びメトキシ)から選択される1個以上の基によって置換された、-C₁₋₆アルキル(置換フェニル)であり、例えば、アルキルはC₁₋₄アルキルである。例に含まれるのは、4-メトキシベンジル、4-メチルベンジル、4-クロロベンジル及び4-フルオロベンジルである。別の具体的な基は、例えば、二環式アリールが任意に置換されたナフチルである、-C₁₋₆アルキル(二環式アリール)である。更なる具体的な基は、ベンジルである。別の更なる具体的な基は、フェニルエチル-である。更なる例に含まれるのは、(R)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、(R)-1-フェニルプロピル-、(S)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、(S)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、1-フェニルエチル-、2-(トリフルオロ-メトキシ)ベンジル-、2,3-ジメトキシ-ベンジル-、2,4-ジクロロベンジル-、2,4-ジメトキシベンジル-、2,5-ジメトキシベンジル-、2-クロロベンジル-、2-メトキシベンジル-、3,4,5-トリメトキシ-ベンジル-、3,4-ジクロロベンジル-、3,4-ジフルオロベンジル-、3,4-ジヒドロキシベンジル-、3,4-ジメトキシベンジル-、3-クロロ-4-メトキシベンジル-、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル-、3-メトキシベンジル-、及び4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル-である。

【0057】

R¹が、-C₁₋₆アルキル(アリール)₂を表す場合に、例には1,2-ジフェニルエチル-及び1,2-ジ(p-トリル)エチル-がある。

【0058】

R¹が、ヘテロアリールが任意に置換された、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールを表す場合に、例に含まれるのは、ヘテロアリールが任意に置換された-C₁₋₄アルキルヘテロアリール、例えば、-メチルヘテロアリール及び-エチルヘテロアリール(例えば、1-ヘテロアリールエチル-及び2-ヘテロアリールエチル-)、-プロピルヘテロアリール、及び-ブチルヘテロアリールである。-アルキルヘテロアリール基の具体例に含まれるのは、ピリジニルメチル-(例えば、(ピリジン-2-イル)メチル-、(ピリジン-3-イル)メチル-、及び(ピリジン-4-イル)メチル-)、N-メチル-ピロール-2-メチル-、N-メチル-ピロール-2-エチル-、N-メチル-ピロール-3-メチル-、N-メチル-ピロール-3-エチル-、2-メチル-ピロール-1-メチル-、2-メチル-ピロール-1-エチル-、3-メチル-ピロール-1-メチル-、3-メチル-ピロール-1-エチル-、4-ピリジノ-メチル-、4-ピリジノ-エチル-、2-(チアゾール-2-イル)-エチル-、2-エチル-インドール-1-メチル-、2-エチル-インドール-1-エチル-、3-エチル-インドール-1-メチル-、3-エチル-インドール-1-エチル-、4-メチル-ピリジン-2-メチル

10

20

30

40

50

-、4-メチル-ピリジン-2-イル-エチル-、4-メチル-ピリジン-3-メチル-、4-メチル-ピリジン-3-エチル-である。-C₁₋₆アルキルヘテロアリールの更なる具体例は、フラニルメチル-（例えば、（フラン-2-イル）メチル-）である。

【0059】

R¹が、任意に置換されたカルボシクリルに縮合した任意に置換されたフェニルを表す場合に、例にはインダニル（例えば、インデン-4-イル-、2-メチル-インデン-4-イル-）、インデニル、及びテトラリニルがある。

【0060】

R¹が、-C₁₋₆アルキル-（カルボシクリルに縮合したフェニル）を表し、該カルボシクリルが任意に置換されてもよい場合に、例には-CH₂-インダニル（例えば、-CH₂-インダン-4-イル、-CH₂(2-メチル-インダン-4-イル)）、-(CH₂)₂-インダニル、-(CH₂)₃-インダニル、-(CH₂)₄-インダニル、-CH₂-インデニル、及び-CH₂-テトラリニルがある。

【0061】

R¹が、任意に置換されたヘテロシクリルに縮合した任意に置換されたフェニルを表す場合に、例にはベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル-、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル-、及びインドリニルがある。

【0062】

R¹が、-C₁₋₆アルキル-（ヘテロシクリルに縮合したフェニル）を表し、該ヘテロシクリルが任意に置換されてもよい場合に、例には-CH₂-（ベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル）及び-CH₂-（2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル）がある。更なる例に含まれるのは、-(CH₂)₂-（ベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル）、-(CH₂)₃-（ベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル）、-(CH₂)₄-（ベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル）、-CH₂-（2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル）、-(CH₂)₂-（2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル）、-(CH₂)₃-（2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル）、-(CH₂)₄-（2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-4-イル）、-CH₂-インドリン-4-イル、-(CH₂)₂-インドリン-4-イル、及び-(CH₂)₃-インドリン-4-イルである。

【0063】

R¹が、フェニルによって置換されたフェニル、又は単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し、ここで、前記フェニル及びヘテロアリール基のいずれかが任意に置換されることができる場合に、典型的に、窒素原子に直接結合したフェニル環は非置換であり、末端のフェニル環又は単環式ヘテロアリールは1個、2個又は3個の置換基（例えば、1個又は2個、例えば、1個）によって任意に置換される。典型的には、末端のフェニル又は単環式ヘテロアリール基は非置換である。典型的には、末端のフェニル又は単環式ヘテロアリール基は、4位の位置で他のフェニル基と置換される。例には-ビフェニル-4-イル及び4-(オキサゾール-5-イル)フェニル-が含まれる。一実施態様において、R¹は、フェニルによって置換されたフェニルを表し、前記フェニル基のいずれかが任意に置換されることができる。別の実施態様において、R¹は、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニル基を表し、前記フェニル基又は単環式ヘテロアリール基は任意に置換されることができる。

【0064】

R¹が、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、前記フェニル又はベンジルオキシ基のいずれかがC₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって環上で任意に置換されることができる場合に、例には4-(ベンジルオキシ)フェニル-がある。更なる例に含まれるのは、4-((4-フルオロ-ベンジル)オキシ)フェニル-、4-((4-クロロ-ベンジル)オキシ)フェニル-、及び4-((4-メトキシ-ベンジル)オキシ)フェニル-である。典型的には、末端のベンジルオキシ基は4位でフェニル基に置換する。典型的には、窒素原子に直接結合したフェニル環は非置換である。

【0065】

R²の例に含まれるのは、H、メチル及びエチルである。

R³の例に含まれるのは、H、メチル及びエチルである。

10

20

30

40

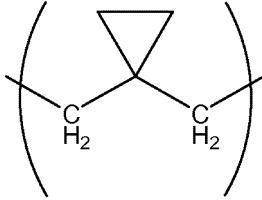
50

R^4 の例に含まれるのは、H、メチル及びエチルである。

【0066】

基Yの例に含まれるのは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2CH(Me)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(Me)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(Me)CH_2-$ 、及び

【化11】



10

であり、イミダゾール環が左側にある。

R^5 の例に含まれるのは、H、メチル及びエチルである。

R^6 の例に含まれるのは、H、メチル及びエチルである。

【0067】

好適には、 R^1 は、ヘテロシクリル； $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； $-C_{1-6}$ アルキルアリール； $-C_{1-6}$ アルキル(アリール)₂； $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール；-ヘテロシクリルに縮合したフェニル又は $-C_{1-6}$ アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

20

ここで、前記カルボシクリル及びヘテロシクリル基のいずれかが、メチル及びオキソから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

かつここで、前記フェニル基、アリール基若しくはヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ チオアルキル、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-、 $-O-C_{3-8}$ シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-SO_2C_{3-8}$ シクロアルキル、 C_{3-6} アルケニルオキシ-、 C_{3-6} アルキニルオキシ-、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル-、ニトロ、ハロゲン、シクロ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SOC_{1-4}$ アルキル、及び $-SOC_{3-6}$ シクロアルキルから選択される1個以上の置換基によって任意に置換されることができ、

30

又は R^1 が、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表す場合は、前記フェニル基及び単環式ヘテロアリール基のいずれかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができ；

又は R^1 が、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表す場合は、前記フェニル又はベンジルオキシ基のどちらかが、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の基によって環上で任意に置換されることができる。

【0068】

好適には、 R^1 は、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； $-C_{1-6}$ アルキルアリール； $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール；-ヘテロシクリルに縮合したフェニル又は $-C_{1-6}$ アルキル-(ヘテロシクリルに縮合したフェニル)を表し；

40

又は、 R^1 は、単環式ヘテロアリール基によって置換されたフェニルを表し；前記カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、フェニル、及びヘテロアリール基のいずれかが、任意に置換されてよい。

【0069】

R^1 が、ヘテロシクリルを表す場合に、具体例に含まれるのは、ピロリジン、モルフォリン及びピペリジンである。

R^1 が、 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクリルを表す場合に、具体例に含まれるのは、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル-である。

【0070】

R^1 が、任意に置換されたアリールを表す場合に、具体例に含まれるのは、3,4-ジメトキ

50

シフェニル、4-エトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、4-メトキシフェニル、p-トリル、3-メトキシフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-プロモフェニル、ナフタレン-1-イル、及び3,5-ジメトキシフェニルである。更なる具体例に含まれるのは、2,4,6-トリメチルフェニルである。

【0071】

R¹が、任意に置換されたヘテロアリールを表す場合に、具体例に含まれるのは、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル及びベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-イルである。更なる具体例に含まれるのは、4-メチルチオフェン-2-カルボキシリメチルエステルである。

【0072】

R¹が、-C₁₋₆アルキル-アリール（アリールは任意に置換されてよい）を表す場合に、具体例に含まれるのは、ベンジル、フェニルエチル-、4-メトキシベンジル-、4-メチルベンジル-、4-クロロベンジル-、及び4-フルオロベンジル-である。更なる具体例に含まれるのは、((R)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、(R)-1-フェニルプロピル-、(S)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、(S)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル-、1-フェニルエチル-、2-(トリフルオロ-メトキシ)ベンジル-、2,3-ジメトキシ-ベンジル-、2,4-ジクロロベンジル-、2,4-ジメトキシベンジル-、2,5-ジメトキシベンジル-、2-クロロベンジル-、2-メトキシベンジル-、3,4,5-トリメトキシ-ベンジル-、3,4-ジクロロベンジル-、3,4-ジフルオロベンジル-、3,4-ジヒドロキシベンジル-、3,4-ジメトキシベンジル-、3-クロロ-4-メトキシベンジル-、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル-、3-メトキシベンジル-、及び4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル-である。

【0073】

R¹が、-C₁₋₆アルキル(アリール)₂を表す場合に、具体例に含まれるのは、1,2-ジフェニルエチルである。

R¹が-C₁₋₆アルキルヘテロアリールを表し、ヘテロアリールが任意に置換ができる場合に、具体例に含まれるのは、(フラン-2-イル)メチル-である。更なる具体例に含まれるのは、(ピリジン-2-イル)メチル-である。

【0074】

R¹が、-ヘテロシクリルに縮合したフェニルを表し、ヘテロシクリルが任意に置換される場合に、具体例に含まれるのは、-(ベンゾ[1,3]ジオキソ-4-イル)である。

R¹が、-C₁₋₆アルキル-（ヘテロシクリルに縮合したフェニル）を表し、ヘテロシクリルが任意に置換ができる場合に、具体例に含まれるのは、(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル-である。

【0075】

R¹が、任意に置換された単環式ヘテロアリール基によって置換された、任意に置換されたフェニルを表す場合に、具体例に含まれるのは、4-(オキサゾール-5-イル)フェニル-である。最も好適には、窒素原子に直接結合したフェニル基が、単環式ヘテロアリール基を除いて非置換であり、典型的には、フェニル環の4-位の置換基である。

R¹が、ベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、前記フェニル基又はベンジルオキシ基のどちらかが任意に置換され得る場合に、具体例に含まれるのは、4-(ベンジルオキシ)フェニル-である。

【0076】

より好適には、R¹が単環式ヘテロアリール基によって置換されたアリール、C₁₋₆アルキルアリール又はフェニルを表し、このアリール、フェニル又はヘテロアリール基のいずれも任意に置換され；

又はR¹がベンジルオキシ-によって置換されたフェニルを表し、前記フェニル又はベンジルオキシ基のどちらかがC₁₋₄アルキル、ハロゲン及びC₁₋₄アルコキシから選択される1個以上の基によって任意に置換されることができる。

【0077】

10

20

30

40

50

より好適には、R¹が単環式ヘテロアリール基によって置換されたアリール、C₁₋₆アルキルアリール又はフェニルを表し、このアリール基、フェニル基又はヘテロアリール基のいずれかが任意に置換されることがある。

最も好適には、R¹が任意に置換されたアリール、特に置換されたフェニルを表す。

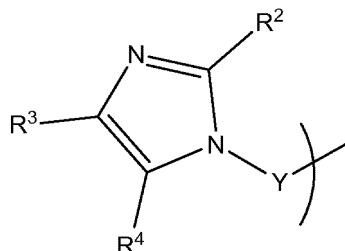
【0078】

特に好適には、フェニルが1個以上の、例えば、1、2又は3個（例えば、4-位、又は2,4-位、又は3,4-位、又は3,4,5-位）の-C₁₋₄アルコキシ基、例えばメトキシ基又はエトキシ基、特にメトキシ基によって置換される。ヒドロキシ基及びエチル置換基はまた、特にフェニルに対する適当な置換基である。

【0079】

好適には、Aは下記式を表す。

【化12】



10

20

好適には、R²はHを表す。

好適には、R³はH又はメチルを表す。

好適には、R⁴はH又はメチルを表す。

本発明の一実施態様において、R³はHを表し、R⁴はメチルを表す。別の実施態様において、R³はメチルを表し、R⁴はHを表す。

最も好適には、R²はHを表し、R³はHを表し、かつR⁴はメチルを表す。

【0080】

Yが、C₂₋₅アルキレン鎖を表し、該C₂₋₅アルキレン鎖が2個のアルキレン置換基によって同位置で置換され、該2個のアルキレン置換基が互いに結合してC₃₋₅スピロ-シクロアルキル基を形成する場合に、好適には、該スピロ-シクロアルキル基はC₃スピロ-シクロアルキル基である。

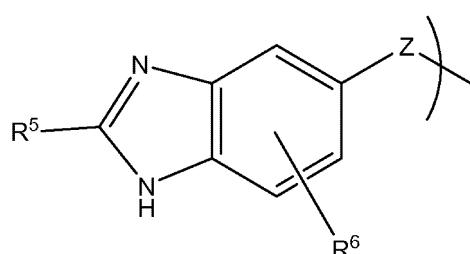
30

より好適には、Yは非置換のC₂₋₅アルキレン鎖を表す。より好適には、Yは-(CH₂)₃-又は-(CH₂)₄-を表す。一実施態様において、Yは-(CH₂)₃-を表す。別の実施態様において、Yは-(CH₂)₄-を表す。

【0081】

或いは、Aは下記式を表す。

【化13】



40

一実施態様において、R⁵はHを表し、R⁶はHを表す。別の実施態様において、R⁵はHを表し、R⁶はC₁₋₂アルキルを表す。第3の実施態様において、R⁵はC₁₋₂アルキルを表し、R⁶はHを表す。

好適には、R⁵はH又はMe、特にHを表す。

【0082】

好適には、Zは結合、-CH₂-又は-CH₂CH₂-を表す。一実施態様において、Zは結合を表す

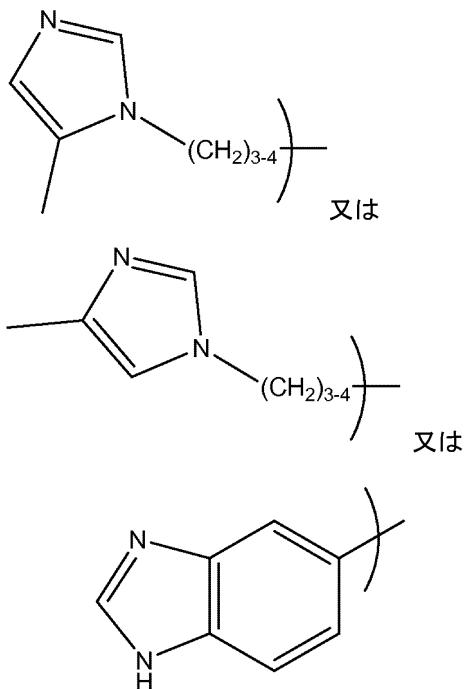
50

。別の実施態様において、Zは-CH₂-を表す。第3の実施態様において、Zは-CH₂CH₂-を表す。

【0083】

より好適には、Aは下記式を表す。

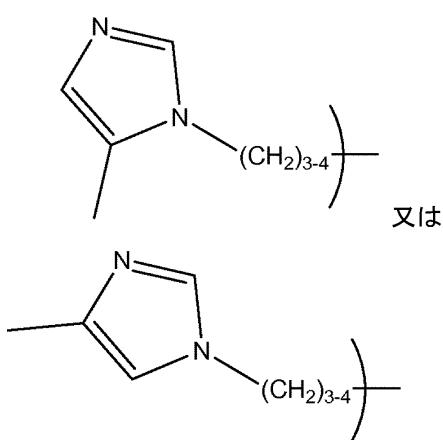
【化14】



【0084】

最も好適には、Aは下記式を表す。

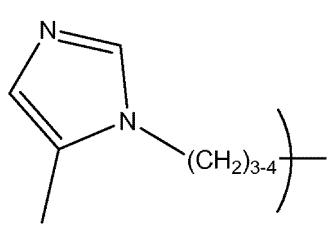
【化15】



【0085】

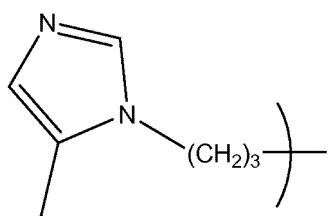
最も好ましくは、Aは下記式を表し、

【化16】



特に下記式を表す。

【化17】



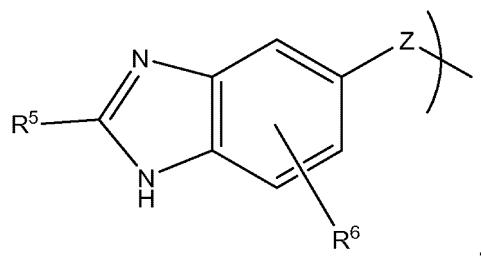
好適には、BはHを表す。

10

【0086】

ベンゾイミダゾリルが下記のように表されるベンゾイミダゾール-5-イルとして示される場合：

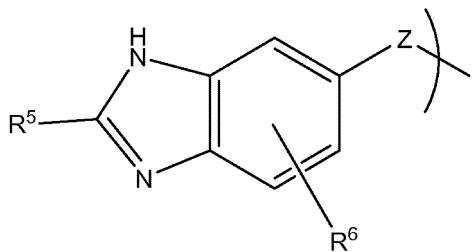
【化18】



20

下記式のように表されるベンゾイミダゾール-6-イルが等価の構造であることは、当業者には理解されよう。

【化19】



30

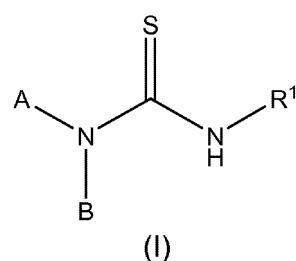
本明細書中に使用されるように、ベンゾイミダゾリルの2つの形態は、用語「ベンゾイミダゾール-5-イル」によって扱われる。

【0087】

(製法)

式(I)の化合物：

【化20】

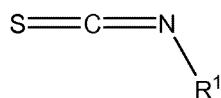


40

(式中、A、B及びR¹は上記に規定される。)

の製造方法は、式(II)の化合物

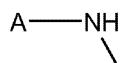
【化 2 1】



(II)

と式(111)の化合物

【化 2 2】



(III)

10

との反応を含む。

典型的には、該反応は極性、プロトン性有機溶媒（例えば、エタノール）において高温で行われる。

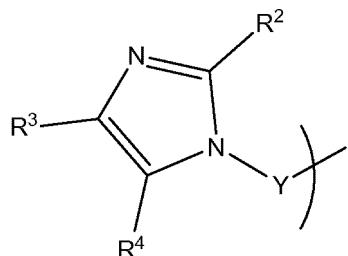
式 (II) 及び式 (III) の化合物は、公知であるか、又はそれ自体は公知の方法によって製造することができる。例えば、Buchholz らの論文 (J. Med. Chem., 2006, 49(2), p 664- 677) を参照されたい。

【 0 0 8 8 】

20

例えば、Aが下記式を表す場合、

【化 2 3】

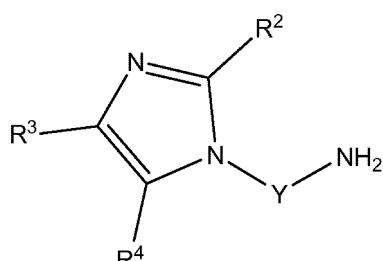


30

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びYは上記に規定され、BはHを表す。)

式 (IIIa) の化合物は、

【化 2 4】

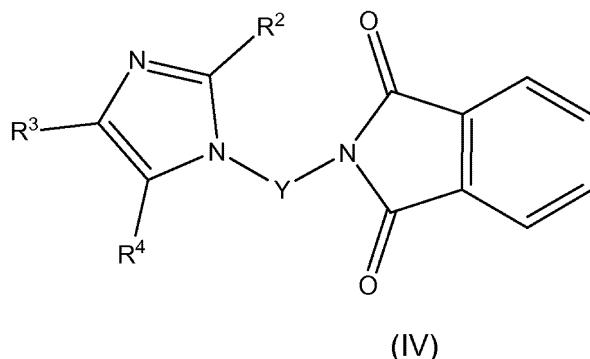


40

(IIIa)

式(IV)の化合物

【化25】



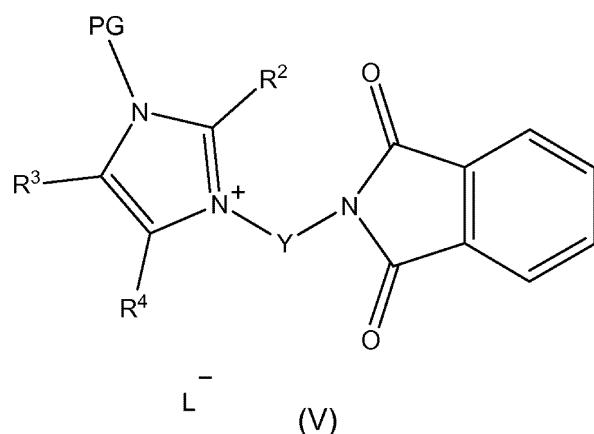
10

からイソインドリン-1,3-ジオン基の開裂（例えば、ヒドラジンの使用による）によって製造できる。

【0089】

式(IV)の化合物は、式(V)の化合物の脱保護によって製造できる

【化26】



20

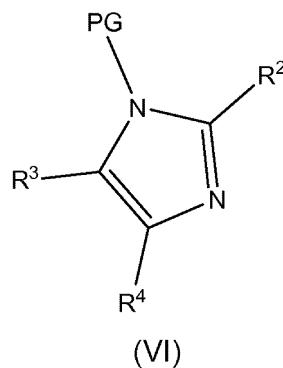
（式中、PGは保護基（例えば、トリチル）を表し、 L^- はBrなどの適当な対イオンを表す。）。（PGがトリチルを表す場合に、適当な脱保護条件にはトリフルオロ酢酸の使用を含む）。

30

【0090】

式(V)の化合物は、式(VI)の化合物

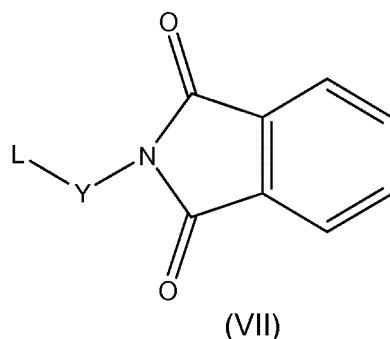
【化27】



40

と式(VII)の化合物

【化28】



(式中、Lは適当な脱離基、例えば、Brを表す。)

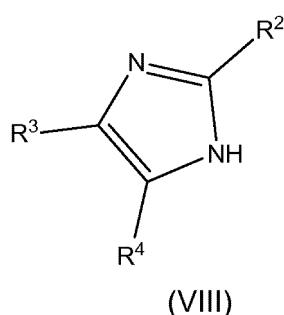
との反応によって製造できる。

典型的には、該反応は、有機溶媒(例えば、アセトニトリル)において高温で行われる。

【0091】

式(VII)の化合物は、式(VII)

【化29】



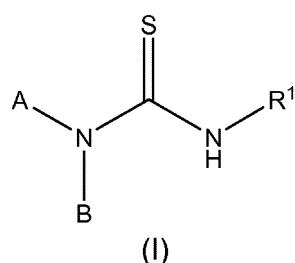
から極性有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、トリエチルアミン)及び適当な保護剤(例えば、クロロトリフェニルメタン)の存在下で製造できる

式(VII)及び式(VIII)の化合物は、公知であるか、又はそれ自体は公知の方法によつて製造することができる。

【0092】

別法として、式(I)の化合物

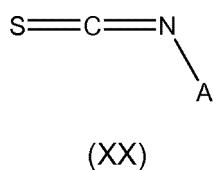
【化30】



(式中、A及びR1は上記に規定され、BはHを表す。)

の製造方法は、式(XX)の化合物

【化31】



と式(XXI)の化合物
【化32】



(XXI)

との反応を含む。

典型的には、該反応は極性、非プロトン性有機溶媒(例えば、THF)において高温で行
われる。

式(XX)及び式(XXI)の化合物は、公知であるか、又はそれ自体は公知の方法によっ
て製造することができる。

【0093】

(治療的用途)

哺乳動物におけるQC(EC)の生理的基質は、例えば、アミロイド-ペプチド(3-40)、(3-
42)、(11-40)及び(11-42)、ABri、ADan、ガストリン、ニューロテンシン、FPP、CCL2、CC
L7、CCL8、CCL16、CCL18、フラクタルキン、オレキシンA、[Gln³]-グルカゴン(3-29)、[G
ln⁵]-サブスタンスP(5-11)及びペプチドQYNADである。更なる詳細については、表1を参照
されたい。これらの化合物及び/又は本発明の組み合わせ及び少なくとも1種のQC(EC)阻
害薬を含有する医薬組成物は、QC活性の変調により治療することができる状態の治療に有
用である。

【0094】

10

20

【表1】

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

ペプチド	アミノ酸配列	機能
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:1)	例えばアルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症の神経変性において、 役割を果たす。 10
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:2)	例えばアルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症の神経変性において、 役割を果たす。 20
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:3)	例えばアルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症の神経変性において、 役割を果たす。
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:4)	例えばアルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症の神経変性において、 役割を果たす。 30
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala (配列番号:16)	例えばアルツハイマー病、 家族性英国型認知症、 家族性デンマーク型認知症、 ダウン症の神経変性において、 役割を果たす。 40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val (配列番号:17)	例えばアルツハイマー病、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、ダウン症の神経変性において、役割を果たす。
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIIEEN (配列番号:18)	ピログルタミル化された形は、家族性英国型認知症で役割を果たす。
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFNSQEKHY (配列番号:19)	ピログルタミル化された形は、家族性デンマーク型認知症で役割を果たす。
ガストリン17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (アミド) (配列番号:5)	ガストリンは、胃粘膜を刺激し、塩酸を生成及び分泌し、並びに膵臓からその消化酵素を分泌させる。これは同じく、平滑筋収縮を刺激し、胃および腸の血液循環および水分泌を増大させる。
ニューロテンシン Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL (配列番号:6)	ニューロテンシンは、脂質代謝の調節において、内分泌または傍分泌の役割を果たす。これは平滑筋の収縮を引き起こす。
FPP	QEP アミド	トリペプチドは、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)に関連し、精漿中に認められる。最近インビトロ及びインビボにおいて得られた証拠は、FPPは、精子受精能の調節において重要な役割を果たすことを示した。

10

20

30

40

ペプチド	アミノ酸配列	機能
TRH Swiss-Prot: P20396	QHP アミド	TRHは、脳下垂体前葉におけるTSH合成の調節因子として、そして、中枢及び末梢神経系のニューロトランスマッタ/神経修飾物質として機能する。
GnRH Swiss-Prot: P01148	QHWSYGL RP(G) アミド (配列番号:7)	ゴナドトロピンの分泌を刺激する；これは、黄体形成ホルモン及び滤胞刺激ホルモンの分泌を刺激する。
CCL16(小型の誘導可能なサイトカインA16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRRL VVGYRKALNC HLPAlIFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLLPTRN LSTVKIITAK NGQPQLLNSQ (配列番号:8)	リンパ球および单球について走化活性を示すが、好中球については示さない。強力な骨髓抑圧活性を示し、骨髓前駆細胞の増殖を抑制する。組換えSCYA16は、单球およびTHP-1单球について走化活性を示すが、静止リンパ球および好中球については示さない。RANTESに対する先行する発現により脱感作されたTHP-1細胞のカルシウム流入を誘導する。
CCL8(小型の誘導可能なサイトカインA8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPIQRLES YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP (配列番号:9)	单球、リンパ球、好塩基球および好酸球を引きつける走化因子。新生物形成および炎症性の宿主反応において役割を果たし得る。このタンパク質は、ヘパリンへ結合することができる。

10

20

30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
CCL2 (MCP-1、小型の誘導可能なサイトカインA2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT (配列番号:10)	単球および好塩基球を引きつけるが、好中球または好酸球は引きつけない走化因子。単球抗腫瘍活性を増大させる。乾癬、関節リウマチまたはアテローム性動脈硬化症などの、単球浸潤により特徴付けられる疾患の病因に関連している。アテローム性動脈硬化症の疾患過程の間、動脈壁への単球の動員にも関連していることができる。CCR2およびCCR4に結合する。
CCL18 (小型の誘導可能なサイトカインA18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA (配列番号:11)	リンパ球は引きつけるが、単球または顆粒球は引きつけない走化因子。リンパ節のB細胞小胞へのB細胞遊走に関連していることができる。ナイーブTリンパ球をリンパ節の樹状細胞および活性マクロファージへ引きつけ、ナイーブT細胞、CD4+およびCD8+ T細胞について走化活性を有し、その結果体液性及び細胞性の両免疫反応において役割を果たすことができる。

ペプチド	アミノ酸配列	機能
フラクタルキン (ニューロタクチン) Swiss-Prot: P78423	QHHGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEKQIGEV KPRTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGPP VGTELFRVPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEGQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMAHVSVPV VSSEGTPSRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCPK KMAGEMAEGL RYIPRSCGSN SYVLVPV (配列番号:12)	可溶性型は、T細胞および単球へは走化性であるが、好中球へは走化性でない。 膜結合型は、それらの白血球の内皮細胞への接着を促進する。 白血球接着の調節において役割を果たし、かつ内皮での遊走プロセスは、CX3CR1に結合する。 10
CCL7 (小型の誘導可能なサイトカインA7) Swiss-Prot: P80098	QPVGINT STTCYRFIN KKIPKQRLES YRRRTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL (配列番号:13)	単球および好酸球を引きつけるが、好中球は引きつけない、走化因子。 単球抗腫瘍活性を増強する。 ゼラチナーゼBの放出も誘導する。このタンパク質は、ヘパリンへ結合することができる。CCR1、CCR2およびCCR3へ結合する。 30

ペプチド	アミノ酸配列	機能
オレキシンA (ヒポクレチン-1) Swiss-Prot O43612	QPLPDCCRQK TCSCRLYELL HGAGNHAAGI LTL (配列番号:14)	おそらくこれらの補完的な恒常性維持機能の複雑な行動反応および生理反応を調和させることにより、食物摂取および睡眠覚醒の調節において重要な役割を果たす神経ペプチド。これは、エネルギー代謝、自律神経機能、ホルモン平衡の恒常性調節および体液の調節においても、より幅広い役割を果たす。オレキシン-Aは、高親和性でOX1RおよびOX2Rの両方に結合する。
サブスタンスP	RPK PQQFFGLM (配列番号:15)	タキキニンに属している。タキキニンは、ニューロンを刺激する活性ペプチドであり、行動反応を引き起こし、強力な血管拡張物質および分泌促進物質であり、並びに多くの平滑筋を(直接的または間接的に)収縮する。
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (配列番号:20)	電位型ナトリウムチャネルに作用する。

【 0 0 9 5 】

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

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

【 0 0 9 6 】

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

【 0 0 9 7 】

経上皮輸送細胞(transepithelial transducing cell)、特にガストリン(G)細胞は、胃酸分泌を、胃内の食品到達と調和させる。最近の研究は、複数の活性生成物が、ガストリン前駆体から形成されること、及びガストリン生合成において複数の制御ポイントが存在することを示した。生合成前駆体及び中間体(プロガストリン及びGly-ガストリン)

10

20

30

40

50

は、増殖因子と推定され；それらの生成物であるアミド化されたガストリンは、上皮細胞増殖、酸生成する壁細胞及びヒスタミン分泌するエンテロクロマフィン様(ECL)細胞の分化、並びにECL細胞におけるヒスタミン合成及び貯蔵に関連した遺伝子の発現、更には酸分泌の急性の刺激を調節する。ガストリンは同じく、上皮増殖因子(EGF)ファミリーの一員の生成を刺激し、これは次に壁細胞機能を阻害するが、表面上皮細胞の成長は刺激する。十二指腸潰瘍疾患及び胃癌のリスクが高いことがわかっているヘリコバクターピロリに感染した対象において、血漿ガストリン濃度は上昇する(Dockray, G.J.の論文、1999 J Physiol 15 315-324)。

【0098】

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

【0099】

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

【0100】

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

10

20

30

40

50

容体の欠損のいずれかが、男性不妊に寄与している (Fraser, L. R. 及び Adeoya-Osiguwa, S. A. の論文、2001 *Vitam Horm* 63, 1-28)。

【0101】

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

【0102】

多くの研究が、特に下記疾患の発症に関するMCP-1の重要な役割を強調している：アテローム性動脈硬化症 (Gu, L. らの論文、*Mol. Cell*, 2, 275-281 (1998) ; Gosling, J. らの論文、*J Clin. Invest*, 103, 773-778 (1999)) ; 関節リウマチ (Gong, J. H. らの論文、*J Exp. Med*, 186, 131-137 (1997) ; Ogata, H. らの論文、*J Pathol*, 182, 106-114 (1997)) ; 膣炎 (Bhatia, M. らの論文、*Am. J Physiol Gastrointest. Liver Physiol*, 288, G125 9-G1265 (2005)) ; アルツハイマー病 (Yamamoto, M. らの論文、*Am. J Pathol.*, 166, 147 5-1485 (2005)) ; 肺線維症 (Inoshima, I. らの論文、*Am. J Physiol Lung Cell Mol. Physiol*, 286, L1038-L1044 (2004)) ; 腎線維症 (Wada, T. らの論文、*J Am. Soc. Nephrol.* 15, 940-948 (2004)) ; 及び、移植拒絶反応 (Saiura, A. らの論文、*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890 (2004))。更にまた、MCP-1は、妊娠中毒症 (Katabuchi, H. らの論文、*Med Electron Microsc*, 36, 253-262 (2003)) 、腫瘍発生における傍分泌因子として (Ohta, M. らの論文、*Int. J Oncol*, 22, 773-778 ; (2003) ; Li, S. らの論文、*J Exp. Med* 202, 617-624 (2005)) 、神経因性疼痛 (White, F. A. らの論文、*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, (2005)) 、及びAIDS (Park, I. W.、Wang, J. F.、及びGroopman, J. E. の論文、*Blood* 97, 352-358 (2001) ; Coll, B. らの論文、*Cytokine*, 34, 51-55 (2006)) においても重要な役割を果たす。

【0103】

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

【0104】

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

【0105】

オレキシンAは、恐らくこれらの補完的な恒常性維持機能の複雑な行動反応及び生理反応を調和させることにより、食物摂取及び睡眠-覚醒の調節において重要な役割を果たす

10

20

30

40

50

神経ペプチドである。

【0106】

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

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

加えて、本発明のQC阻害剤の投与は、男性不妊の抑制を導くことができる。

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

【0110】

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

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

【0111】

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

【0112】

10

20

30

40

50

(医薬併用)

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

最も好ましくは、前記QC阻害剤は、本発明の式(I)の化合物である。

【0113】

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

【0114】

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

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

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

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

(d)モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤、

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

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

(g)ミルタザピン、

(h)ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(NRI)、例えば、レボキセチン、

(i)プロピオノン、

(j)ネファゾドン、

(k) -遮断薬、

(l)NPY-受容体リガンド：NPYアゴニスト又はアンタゴニスト。

【0115】

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

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

b)自己免疫抑制薬、例えば、ラキニモド、

c)パクリタキセル、

d)抗体、例えば、AGT-1、抗-顆粒球-マクロファージコロニー-刺激因子(GM-CSF)モノクローナル抗体、Nogo受容体モジュレーター、ABT-874、アレムツズマブ(CAMPATH)、抗

10

20

20

30

40

50

- OX40抗体、CNT0-1275、DN-1921、ナタリズマブ(AN-100226、Antegren、VLA-4 Mabと同義)、ダクリツマブ(Zenepax、Ro-34-7375、SMART抗-Tacと同義)、J-695、プリリキシマブ(Centara、CEN-000029、cM-T412と同義)、MRA、Dantes、抗-IL-12-抗体、
 e)ペプチド核酸(PNA)調製物、例えば、レチキュロース(reticulose)、
 f)インターフェロン、例えば、アルファフェロン(Alfaferone)、ヒトインターフェロン(Omniferon、Alpha Leukoferonと同義)、
 g)インターフェロン、例えば、Frone、インターフェロン-1a様アボネックス(Avonex)、ベトロン(Betron)(レビフ)、インターフェロンアナログ、インターフェロン-トランスフェリン融合タンパク質、組み換えインターフェロン-1b様ベタセロン、
 h)インターフェロン、
 i)ペプチド、例えば、AT-008、AnergiX.MS、イムノカイン(Immunokine)(-イムノカイン-NN03)、環状ペプチド様ZD-7349、
 j)治療的酵素、例えば、可溶性CD8(sCD8)、
 k)多発性硬化症-特異的自己抗原をコードしているプラスミド及びサイトカインをコードしているプラスミド、例えば、BHT-3009；
 l)TNF- の阻害剤、例えば、BLX-1002、サリドマイド、SH-636、
 m)TNFアンタゴニスト、例えば、ソリマstatt、レネルセプト(R0-45-2081、Teneffuseと同義)、オネルセプト(sTNFR1)、CC-1069、
 n)TNF 、例えば、エタネルセプト(エンブレル、TNR-001と同義)、
 o)CD28アンタゴニスト、例えば、アバタセプト、
 p)Lckチロシンキナーゼ阻害剤、
 q)カテプシンK阻害剤、
 r)ニューロン-ターゲティング膜輸送体タンパク質タウリンのアナログ及び植物由来のカルパイン阻害剤ロイペチジン、例えば、Neurodur、
 s)ケモカイン受容体-1(CCR1)アンタゴニスト、例えば、BX-471、
 t)CCR2アンタゴニスト、
 u)AMPA受容体アンタゴニスト、例えば、ER-167288-01及びER-099487、E-2007、タランパネル、
 v)カリウムチャネル遮断薬、例えば、ファムプリジン、
 w)VLA-4A/VCAM相互作用のトシリ-プロリン-フェニルアラニン小型-分子アンタゴニスト、例えば、TBC-3342、
 x)細胞接着分子阻害剤、例えば、TBC-772、
 y)アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、EN-101、
 z)マスト細胞受容体へ結合する遊離免疫グロブリン軽鎖(IgLC)のアンタゴニスト、例えば、F-991、
 aa)アポトーシス誘導性抗原、例えば、Apogen MS、
 bb)アドレナリン-2受容体アゴニスト、例えば、チザニジン(ザナフレックス、テルネリン、Sirdalvo、シルダルード、Mionidineと同義)、
 cc)L-チロシン、L-リシン、L-グルタミン酸及びL-アラニンのコポリマー、例えば、酢酸ガラティラメル(コパクソン、COP-1、コポリマー-1と同義)、
 dd)トポイソメラーゼIIモジュレーター、例えば、塩酸ミトキサントロン、
 ee)アデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えば、クラドリビン(ロイスタチン、Mylinax、RWJ-26251と同義)、
 ff)インターロイキン-10、例えば、イロデカキン(テノビル、Sch-52000、CSIFと同義)、
 gg)インターロイキン-12アンタゴニスト、例えば、リソフィリン(CT-1501 R、LSF、リソフィリンと同義)、
 hh)エタナミナム、例えば、SRI-62-834(CRC-8605、NSC-614383と同義)、
 ii)免疫調節物質、例えば、SAIK-MS、PNU-156804、-フェトプロテインペプチド(AFP)、IPDS、

10

20

30

40

50

jj) レチノイド受容体アゴニスト、例えば、アダパレン(ディフェリン、CD-271と同義)、

kk) TGF- 、例えば、GDF-1(増殖及び分化因子1)、

ll) TGF- -2、例えば、ベタカイン、

mm) MMP阻害剤、例えば、グリコメド(glycomed)、

nn) ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤、例えば、RPR-122818、

oo) プリンヌクレオシドホスホリラーーゼ阻害剤、例えば、9-(3-ピリジルメチル)-9-デアザグアニン、ペルデシン(BCX-34、T0-200と同義)、

pp) -4/-1インテグリンアンタゴニスト、例えば、ISIS-104278、

qq) アンチセンス 4インテグリン(CD49d)、例えば、ISIS-17044、ISIS-27104、

rr) サイトカイン-誘導性物質、例えば、ヌクレオシド、ICN-17261、

ss) サイトカイン阻害剤、

tt) 热ショックタンパク質ワクチン、例えば、HSPPC-96、

uu) ニューレグリン増殖因子、例えば、GGF-2(ニューレグリン、グリア成長因子2と同義)、

vv) カテプシンS-阻害剤、

ww) プロピリミンアナログ、例えば、PNU-56169、PNU-63693、

xx) 单球走化性タンパク質-1阻害剤、例えば、ベンズイミダゾール様MCP-1阻害剤、LKS-1456、PD-064036、PD-064126、PD-084486、PD-172084、PD-172386。

【 0 1 1 6 】

20

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

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

【 0 1 1 7 】

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

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

【 0 1 1 8 】

-アミロイド抗体及びそれを含有する組成物は、例えば、

30

【数1】

WO 2006/137354, WO 2006/118959, WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233, WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178, WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408, WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661, WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872, WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516, WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193, WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408, WO 2004/069182, 10 WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868, WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770, WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310, WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760, WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128, WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691, WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306, WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842, WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880, WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955, WO 1996/025435, 20 WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871, WO 1990/012870, WO 1989/006242.

に開示されている。

【0119】

-アミロイド抗体は、例えばポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト化抗体から選択されてよい。更に前記抗体は、能動的及び受動的免疫療法、すなわちワクチン及びモノクローナル抗体の開発に役立つ。適当な -アミロイド抗体の例は、ACU-5A5、huC091 (Acumen/メルク社) ; PF-4360365、RI-1014、RI-1219、RI-409、RN-1 219 (Rinat Neuroscience Corp (ファイザー社)) ; アブリンクス社/ベーリンガーインゲルハイム社のナノボディ治療薬 ; Intellect Neurosciences/IBL社の -アミロイド-特異的ヒト化モノクローナル抗体 ; m266、m266.2 (イーライリリー社) ; AAB-02 (エラン社) ; バピネオズマブ (エラン社) ; BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB社) ; ABP-102 (Abiogen Pharma社) ; BA-27、BC-05 (武田薬品工業) ; R-1450 (ロシュ社) ; ESBATech社) ; AZD-3102 (アストラゼネカ社)、及びMindset BioPharmaceuticals社の -アミロイド抗体である。 30

【0120】

特に好ましいのは、A ペプチドのN末端を認識する抗体である。A -N末端を認識する適当な抗体は、例えばAcl-24(AC Immune SA)である。アミロイドペプチドに対するモノクローナル抗体は、WO 2007/068412において開示されている。キメラ抗体及びヒト化抗体はそれぞれ、WO 2008/011348において開示されている。アミロイド関連疾患を治療するためのワクチン組成物を製造する方法は、WO 2007/068411において開示されている。 40

【0121】

適当なシスティンプロテアーゼ阻害剤は、カテプシンBの阻害剤である。カテプシンBの阻害剤及びそのような阻害剤を含む組成物は、例えば、

【数2】

WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO 2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655. 50

に開示されている。

【0122】

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

【0123】

セクレターゼの阻害剤及びそのような阻害剤を含む組成物は、例えば、

【数3】

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

10

に開示されている。

【0124】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害剤の例は、WY-25105 (ワイス社) ; Posiphen 20 (+) - フエンセリン (TorreyPines/NIH) ; LSN-2434074、LY-2070275、LY-2070273、LY-2 070102 (イーライリリー社) ; PNU-159775A、PNU-178025A、PNU-17820A、PNU-33312、PNU -38773、PNU-90530 (エラン社/ファイザー社) ; KMI-370、KMI-358、kmi-008 (京都大学) ; OM-99-2、OM-003 (Athenagen社) ; AZ-12304146 (アストラゼネカ社/Astex社) ; GW- 840736X (グラクソスミスクライン社) 、DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals社) 、及びCT-21166 (Comentis社) である。

【0125】

セクレターゼ阻害剤及びそのような阻害剤を含む組成物は、例えば、

【数4】

WO2005/008250, WO2006/004880, US 7,122,675, US 7,030,239, US 6,992,081, US 6,982,264, WO2005/097768, WO2005/028440, WO2004/101562, US 6,756,511, US 6,683,091, WO03/066592, WO03/014075, WO03/013527, WO02/36555, WO01/53255, US 7,109,217, US 7,101,895, US 7,049,296, US 7,034,182, US 6,984,626, WO2005/040126, WO2005/030731, WO2005/014553, US 6,890,956, EP 1334085, EP 1263774, WO2004/101538, WO2004/00958, WO2004/089911, WO2004/073630, WO2004/069826, WO2004/039370, WO2004/031139, WO2004/031137, US 6,713,276, US 6,686,449, WO03/091278, US 6,649,196, US 6,448,229, WO01/77144 及び WO01/66564.

30

に開示されている。

40

【0126】

本発明の目的に適した セクレターゼ阻害剤は、GSI-953、WAY-GSI-A、WAY-GSI-B (ワイス社) ; MK-0752、MRK-560、L-852505、L-685-458、L-852631、L-852646 (メルク社) ; LY-450139、LY-411575、AN-37124 (イーライリリー社) ; BMS-299897、BMS-433796 (ブリストルマイヤーズスクイブ社) ; E-2012 (エーザイ社) ; EHT-0206、EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA社) ; 及び、NGX-555 (TorreyPines Therapeutics社) である。

【0127】

DP IV-阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数5】

US6,011,155; US6,107,317; US6,110,949; US6,124,305; US6,172,081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, 10 WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, 20 WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; 30 WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 及び WO2006/068978.

に開示されている。

【0128】

本発明の目的に適したDP IV-阻害剤は、例えば、シタグリプチン、デス-フルオロ-シタグリプチン（メルク社）；ビルダグリプチン、DPP-728、SDZ-272-070（ノバルティス社）；ABT-279、ABT-341（Abbott Laboratories社）；デナグリプチン、TA-6666（グラクソスミスクライン社）；SYR-322（Takeda San Diego社）；タラボスタッフ（Point Therapeutics社）；Ro-0730699、R-1499、R-1438（ロシェ・ホールディング社）；FE-999011（Ferring Pharmaceuticals社）；TS-021（大正製薬）；GRC-8200（Glenmark Pharmaceuticals社）；ALS-2-0426（Alantos Pharmaceuticals・ホールディング社）；ARI-2243（Arisaph Pharmaceuticals社）；SSR-162369（Sanofi-Synthelab社）；MP-513（三菱ウェルファーマ）；DP-893、CP-867534-01（ファイザー社）；TSL-225、TMC-2A（田辺製薬）；PHX-149（Phenomenix社）；サクサグリプチン（ブリストルマイヤーズスクイブ社）；PSN-9301（(OSI) Prosidion）、S-40755（Servier）；KRP-104（ActivX Biosciences社）；スルフォスチン（Zaidan Hojin）；KR-62436（Korea Research Institute of Chemical Technology）；P32/98（Probiodrug社）；BI-A、BI-B（ベーリンガーインゲルハイム社）；SK-0403（三和化学研究所）；及び、NNC-72-2138（ノボノルディスク社）である。

【0129】

他の好ましいDP IV-阻害剤は、以下である：

10

20

30

40

50

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

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

(iii) WO 03/033524に開示されたペプチジルケトン；

(vi) WO 03/040174に開示された置換アミノケトン；

(v) WO 01/14318に開示された局所的活性DP IV-阻害剤；

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

(v) WO 03/072556及びWO 2004/099134に開示されたグルタミニルベースのDP IV-阻害剤。 10

【0130】

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

【0131】

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

【0132】

本発明の目的に適したPDE-4阻害剤は、例えば、ドキソフィリン (Instituto Biologico Chemioterapica ABC社)；イズジラスト (idudilast) 点眼薬、チペルカスト (tipelukast)、イブジラスト (杏林製薬)；テオフィリン (エラン社)；シロミラスト (グラクソスミスクライン社)；Atopik (Barrier Therapeutics社)；トフィミラスト、CI-1044、P D-189659、CP-220629、PDE 4d阻害薬BHN (ファイザー社)；アロフィリン、LAS-37779 (Aimirall Prodesfarma社)；ロフルミラスト、ヒドロキシブマフェントリン (Altana社)、テトミラスト (大塚製薬)；tipelukast、イブジラスト (杏林製薬)、CC-10004 (セルジーン社)；HT-0712、IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals社)；MEM-1414、MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals社)；オグレミラスト、GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals社)；AWD-12-281、ELB-353、ELB-526 (Elbion社)；EHT-0202 (ExonHit Therapeutics社)；ND-1251 (Neuro3d社)；4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience社)；AVE-8112 (サノフィアベンティス社)；CR-3465 (Rottapharm社)；GP-0203、NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique社)；KF-19514 (協和醸酵工業)；ONO-6126 (小野薬品工業)；OS-0217 (大日本製薬)；IBFB-130011、IBFB-150007、IBFB-130020、IBFB-140301 (IBF B Pharma社)；IC-485 (ICOS社)；RBx-14016、及びRBx-11082 (Ranbaxy Laboratories社)である。好ましいPDE-4-阻害剤は、ロリプラムである。 30 40

【0133】

MAO阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数6】

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

に開示されている。

【0134】

本発明の目的に適したMAO阻害剤は、例えば、リネゾリド（ファルマシア社）；RWJ-416457（RW Johnson Pharmaceutical Research Institute）；ブジピン（Altana社）；GPX-325（BioResearch Ireland社）；イソカルボキサジド；フェネルジン；トラニルシプロミン；インダントドール（indantadol）（Chiesi Farmaceutici社）；モクロベミド（ロシェ・ホールディング社）；SL-25.1131（Sanofi-Synthelabo社）；CX-1370（Burroughs Wellcome社）；CX-157（Krenitsky Pharmaceuticals社）；デソキシペガニン（desoxyepine）（HF Arzneimittelforschung社）；ビフェメラン（三菱東京製薬）；RS-1636（三共製薬）；エスプロン（BASF社）；ラサジリン（Teva Pharmaceutical Industries社）；ラドスチギル（エルサレムヘブライ大学）；サフィナミド（ファイザー社）、及びNW-1048（Newron Pharmaceuticals社）である。

【0135】

本発明の目的に適したヒスタミンH3アンタゴニストは、例えば、ABT-239、ABT-834（アボット・ラボラトリーズ）；3874-H1（Aventis Pharma社）；UCL-2173（ベルリン自由大学）、UCL-1470（BioProjet, Societe Civile de Recherche）；DWP-302（Daewoong Pharmaceutical社）；GSK-189254A、GSK-207040A（グラクソスミスクライン社）；シプラリサント、GT-2203（Gliatech社）；シプロキシファン（INSERM）、(1S,2S)-2-(2-アミノエチル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパン（北海道大学）；JNJ-17216498、JNJ-5207852（ジョンソン&ジョンソン社）；NNC-0038-0000-1049（ノボノルディスク社）；及び、Sch-79687（Schering-Plough社）がある。

【0136】

PEP阻害剤及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数7】

JP 01042465, 30
 JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5,965,556, US 5,756,763, US 6,121,311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4,977,180, US 5,091,406, US 4,983,624, US 5,112,847, US 5,100,904, US 5,254,550, US 5,262,431, US 5,340,832, US 4,956,380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4,857,537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5,506,256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5,118,811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5,073,549, US 4,999,349, EP 0268281, US 4,743,616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4,757,083, US 4,810,721, US 5,198,458, US 4,826,870, EP 0201742, EP 0201741, US 4,873,342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4,772,587, EP 0372484, US 5,028,604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5,407,950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5,221,752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 及び PCT/EP2006/061428.

に開示されている。

【0137】

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

【0138】

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

本発明に好ましいのは、NPY受容体のアンタゴニストである。

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

【0139】

言及され得るNPY受容体アンタゴニストは、欧州特許出願EP 0 614 9 11、EP 0 747 357、EP 0 747 356及びEP 0 747 378；国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 96/12489、WO 97/19914、WO 96/22305、WO 96/40660、WO 96/12490、WO 97/09308、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822、WO 97/20823、WO 97/19682、WO 97/25041、WO 97/34843、WO 97/46250、WO 98/03492、WO 98/03493、WO 98/03494及びWO 98/07420；WO 00/30674、米国特許5,552,411、5,663,192及び5,567,714；6,114,336、日本国特許出願JP 09157253；国際特許出願WO 94/00486、WO 93/12139、WO 95/00161及びWO 99/15498；米国特許5,328,899；独国特許DE 393 97 97；欧州特許出願EP 355 794及びEP 355 793；及び日本国特許出願JP 06116284及びJP 07267988に開示されたものを含む。好ましいNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。

より好ましい化合物は、アミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストを含む。言及され得るアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、欧州特許出願EP 0 614 9 11、EP 0 747 357、EP 0 747 356及びEP 0 747 378；国際特許出願WO 94/17035、WO 97/19911、WO 97/19913、WO 96/12489、WO 97/19914、WO 96/22305、WO 96/40660、WO 96/12490、WO 97/09308、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822、WO 97/20823、WO 97/19682、WO 97/25041、WO 97/34843、WO 97/46250、WO 98/03492、WO 98/03493、WO 98/03494、WO 98/07420及びWO 99/15498；米国特許5,552,411、5,663,192及び5,567,714；及び日本国特許出願JP 09157253に開示されたものを含んでよい。好ましいアミノ酸及び非-ペプチド-ベースのNPYアンタゴニストは、これらの特許文献に具体的に開示されたそのような化合物を含む。

【0140】

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

【0141】

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

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

【0142】

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

【数8】

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

10

に開示されている。

【0143】

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

20

【0144】

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

【数9】

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

30

に開示されている。

【0145】

本発明の目的に適したNMDA受容体アンタゴニストは、例えば、メマンチン（Merz社）；トピラマート（ジョンソン&ジョンソン社）；AVP-923（Neurodex）（Center for Neurologic Study）；EN-3231（Endo Pharmaceuticals Holdings社）；ネラメキサン（MRZ-2/579）（Merz and Forest社）；CNS-5161（CeNeS Pharmaceuticals社）；デキサナビノール（HU-211；Sinnabidol；PA-50211）（Pharmos社）；EpiCept NP-1（ダルハウジー大学）；インダンタドール（V-3381；CNP-3381）（Vernalis社）；ペルジンフォテル（EAA-090, WAY-126090, EAA-129）（ワイス社）；RGH-896（Gedeon Richter社）；トラキソプロジル（CP-101606）、ベソンプロジル（besonprotil）（PD-196860, CI-1041）（ファイザー社）；CGX-1007（Cognetix社）；デルセミン（NPS-1506）（NPS Pharmaceuticals社）；EVT-101（ロシェ・ホールディング社）；アカンプロサート（Synchroneuron社）；CR-3991、CR-2249、CR-3394（Rottapharm社）；AV-101（4-CI-キヌレニン(4-CI-KYN)）、7-クロロ-

40

50

キヌレン酸 (7-Cl-KYNA) (VistaGen社) ; NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals社) ; YT-1006 (Yaupon Therapeutics社) ; ED-1812 (Sosei社) ; ヒマンタン (himantane) (塩酸N-2-(アダマンチル)-ヘキサメチレン-イミン) (RAMS) ; Lancicemine (AR-R-15896) (アストラゼネカ社) ; EVT-102、Ro-25-6981及びRo-63-1908 (Hoffmann-La Roche社/Evotec社) である。

【0146】

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

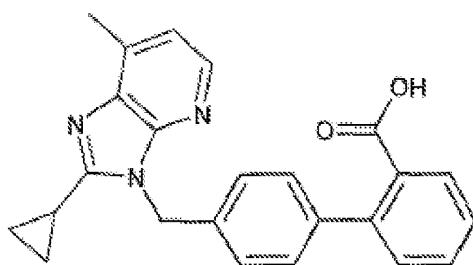
【0147】

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

【0148】

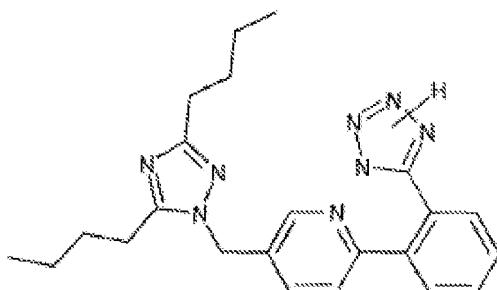
本発明の組合せで使用することができる適当なアンジオテンシンII受容体遮断薬は、様々な構造特徴を有するAT1受容体アンタゴニストを含み、非ペプチド性構造を有するものが好ましい。例えば、バルサルタン (EP 443983)、ロサルタン (EP 253310)、カンデサルタン (EP 459136)、エプロサルタン (EP 403159)、イルベサルタン (EP 454511)、オルメサルタン (EP 503785)、タソサルタン (EP 539086)、テルミサルタン (EP 522314)、下記式のE-41 77と指定された化合物：

【化33】



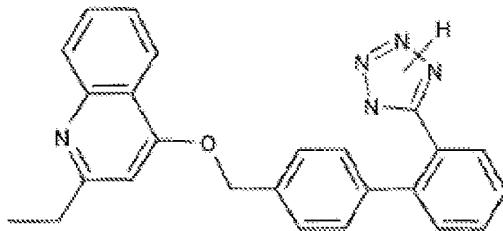
下記式のSC-52458と指定された化合物：

【化34】



下記式のZD-8731と指定された化合物：

【化35】



からなる群から選択される化合物、又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を挙げることができる。 10

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

【0149】

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

本発明の組合せで使用される適当なACE阻害薬は、例えばアラセブリル、ベナゼブリル、ベナゼブリラット；カプトブリル、セロナブリル、シラザブリル、デラブリル、エナラブリル、エナブリラット、フォシノブリル、イミダブリル、リシノブリル、モベルトブリル、ペリンドブリル、キナブリル、ラミブリル、スピラブリル、テモカブリル及びトランドラブリルからなる群から選択された化合物又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩である。 20

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

【0150】

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

【0151】

CCBのクラスは、ジヒドロピリジン(DHP)及び非DHP、例えばジルチアゼム型CCB及びベラパミル型CCBを本質的に含む。 30

前述の組合せに役立つCCBは、好ましくは、アムロジピン、フェロジピン、リオシジン、イスラジピン、ラシジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニグルジピン、ニルジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリピン及びニバルジピンからなる群から選択される代表的DHPであり、並びに好ましくは、フルナリジン、プレニラミン、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、アニパミル、チアパミル及びベラパミルからなる群から選択される代表的非DHPであり、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を含む。これらのCCB類は全て、例えば高血圧治療薬、狭心症治療薬又は抗不整脈薬として、治療的に使われる。 40

【0152】

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

【0153】

本発明での使用に適している遮断薬は、-アドレナリン作動性遮断剤(受容体遮断薬)を含み、これはエピネフリンとアドレナリン作動性受容体を競合し、エピネフリン

10

20

30

40

50

の作用を妨げる。好ましくは、遮断薬は、アドレナリン作動性受容体と比較して、アドレナリン作動性受容体について選択的であり、有意な-遮断作用を有しない。適切な遮断薬は、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスマロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、オクスプレノロール、ペニプロロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール及びチモロールから選択される化合物を含む。遮断薬が酸若しくは塩基であるか又はそうでなければ医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグを形成することが可能である場合、これらの形は本明細書中に包含されると考えられ、そして、本化合物は、遊離形において、又は生理的に加水分解可能で許容し得るエステルなどの、医薬として許容し得る塩若しくはプロドラッグの形において、投与されることができるものと理解される。例えれば、メトプロロールはその酒石酸塩として適切に投与され、プロプラノロールは塩酸塩として適切に投与されるなどである。 10

【0154】

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

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

【0155】

HMG-CoAレダクター阻害薬（-ヒドロキシ- -メチルグルタリル-補酵素Aレダクター阻害薬又はスタチンとも称される）は、血液中のコレステロールなどの脂質レベルを低下させるために用いることができるそれらの活性作用物質であると理解される。 20

【0156】

HMG-CoAレダクター阻害薬のクラスは、様々な構造特徴を有する化合物を含む。アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンからなる群から選択される化合物、又は、いずれの場合においても、それらの医薬として許容し得る塩を挙げることができる。好ましいHMG-CoAレダクター阻害薬は、市販されたそれらの薬剤であり、最も好ましいのは、アトルバスタチン、ピバスタチン又はシンバスタチン又はそれらの医薬として許容し得る塩である。 30

【0157】

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

【0158】

インターロイキン-6媒介型炎症の抑制は、内因性コレステロール合成の調節及びイソブレノイド枯渇により間接的に、又は、インターロイキン-6阻害剤/抗体、インターロイキン-6受容体阻害剤/抗体、インターロイキン-6アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASON）、gp130タンパク質阻害剤/抗体、チロシンキナーゼ阻害剤/抗体、セリン/トレオニンキナーゼ阻害剤/抗体、マイトジエン活性タンパク質（MAP）キナーゼ阻害剤/抗体、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤/抗体、核因子B（NF-B）阻害剤/抗体、IL-Bキナーゼ（IKK）阻害剤/抗体、活性化タンパク質-1（AP-1）阻害剤/抗体、STAT転写因子阻害剤/抗体、変更されたIL-6、IL-6若しくはIL-6受容体の部分ペプチド、又はSOS（サイトカインシグナル伝達の抑制因子）タンパク質、PPAR 及び/又はPPAR / 活性化因子/リガンド、又はそれらの機能断片を利用するシグナル伝達経路の直接の抑制により、成し遂げられる。 40

【0159】

適切な抗炎症コルチコステロイドは、デキサメタゾンである。

適切な抗増殖薬は、クラドリビン、ラバマイシン、ビンクリスチン及びタキソールである。 50

適切な細胞外マトリックス合成阻害薬は、ハロフギノンである。

【0160】

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

適切なチロシンキナーゼ阻害薬は、チルホスチンである。

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

【0161】

MCP-1アンタゴニストは、例えば、抗-MCP-1抗体、好ましくはモノクローナル抗体又はヒト化モノクローナル抗体、MCP-1発現阻害剤、CCR2-アンタゴニスト、TNF-阻害剤、VC 10 AM-1遺伝子発現阻害剤、及び抗-C5aモノクローナル抗体から選択されてよい。

【0162】

MCP-1アンタゴニスト及びそのような阻害剤を含有する組成物は、例えば、

【数10】

WO02/070509, WO02/081463, WO02/060900, US2006/670364, US2006/677365, WO2006/097624, US2006/316449, WO2004/056727, WO03/053368, WO00/198289, WO00/157226, WO00/046195, WO00/046196, WO00/046199, WO00/046198, WO00/046197, WO99/046991, WO99/007351, WO98/006703, WO97/012615, WO2005/105133, WO03/037376, WO2006/125202, WO2006/085961, WO2004/024921, WO2006/074265. 20

に開示されている。

【0163】

適当なMCP-1アンタゴニストは、例えば、C-243 (Telik社) ; NOX-E36 (Noxxon Pharma社) ; AP-761 (Actimis Pharmaceuticals社) ; ABN-912, NIBR-177 (ノバルティス社) ; CC-11006 (セルジーン社) ; SSR-150106 (サノフィアベンティス社) ; MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals社) ; AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics社) ; PRS-2 30 11095, PRS-211092 (Pharmos社) ; 抗-C5aモノクローナル抗体、例えば、ニュートラツマブ (neutrazumab) (G2 Therapies社) ; AZD-6942 (アストラゼネカ社) ; 2-メルカプトイミダゾール (ジョンソン&ジョンソン社) ; TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen社) ; RS-504393 (ロシェ・ホールディング社) ; SB-282241, SB-380732, ADR-7 (グラクソsmithkline社) ; 抗-MCP-1モノクローナル抗体 (ジョンソン&ジョンソン社) がある。

【0164】

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

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

【0165】

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

PF-4360365、m266、バビネオズマブ、R-1450、Posiphen、(+)-フェンセリン、MK-0752、LY-450139、E-2012、(R)-フルルビプロフェン、AZD-103、AAB-001 (バビネオズマブ)、トラミプロセート、EGb-761、TAK-070、ドキソフィリン、テオフィリン、シロミラスト、トフィミラスト、ロフルミラスト、テトミラスト、チペルカスト、イブジラスト、HT-0712、MEM-1414、オグレミラスト、リネゾリド、ブジピン、イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミン、インダンタドール、モクロベミド、ラサジリン、ラドスチギル、サフィナミド、ABT-239、ABT-834、GSK-189254A、シプロキシファン、JNJ-17216498、Fmoc-Ala-Pyrr-CN、Z-Phe-Pro-ベンゾチアゾール、Z-321、ONO-1603、JTP-4819、S-17092、BIBP3226；(R)-N2-(ジフェニルアセチル)-(R)-N-[1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アルギニンアミド、セビメリン、サブコメリン、(PD-151832)、ドネペジル、リバストグミン、(-)-フェンセリン、ラドスチギル、ガランタミン、タクリン、メトリホナート、メマ 40 50

ンチン、トピラマート、AVP-923、EN-3231、ネラメキサン、バルサルタン、ベナゼブリル、エナラブリル、ヒドロクロロチアジド、アムロジピン、ジルチアゼム、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、ベラパミル、アムロジピン、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、エスマロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、オクスピレノロール、ベンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール、PLAVIX (登録商標) (クロピドグレル重硫酸塩)、PLETAL (登録商標) (シロスタゾール)、アスピリン、ZETIA (登録商標) (エゼチミブ) 及びKT6-971、スタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン又はシムバスタチン；デキサメタゾン、クラドリビン、ラパマイシン、ビンクリスチン、タキソール、アリスキレン、C-243、ABN-912、SSR-150106、MLN-1202及びベタフェロン。 10

【 0 1 6 6 】

特に下記の組合せが考えられる：

- アテローム性動脈硬化症の治療及び/又は予防のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、アトルバスタチンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、免疫抑制薬、好ましくはラパマイシンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、免疫抑制薬、好ましくはパクリタキセルの組合せ 20
- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、AChE阻害剤、好ましくはドネペジルの組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、インターフェロン、好ましくはアロネックス (Aronex) の組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、インターフェロン、好ましくはベタフェロンの組合せ 30
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、インターフェロン、好ましくはレビフの組合せ
- 多発性硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、コパクソンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ
- アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ 40
- 関節リウマチの予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、デキサメタゾンの組合せ
- 再狭窄の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される 50

- アテローム性動脈硬化症の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される

- 関節リウマチの予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬の組合せ、ここでHMG-CoA-レダクターゼ阻害薬は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フラバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンから選択される

- 軽度認識障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、アミロイド-抗体の組合せ、ここでアミロイド-抗体はAcl-24である

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、アミロイド-抗体の組合せ、ここでアミロイド-抗体はAcl-24である

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、アミロイド-抗体の組合せ、ここでアミロイド-抗体はAcl-24である

- 軽度認識障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、WY-25105、GW-840736X及びCTS-21166から選択される

- 軽度認識障害の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される

- アルツハイマー病の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される

- ダウン症候群の神経変性の予防及び/又は治療のための、QC阻害剤、好ましくは、式(I)のQC阻害剤、より好ましくは、実施例1~71のいずれかより選択される阻害剤と、セクレターゼ阻害剤の組合せ、ここでセクレターゼ阻害剤は、LY-450139、LY-411575及びAN-37124から選択される。

【0167】

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

【0168】

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

QC阻害剤及び更なる化合物の特定の組合せに関して、特にWO 2004/098625を参照し、こ

10

20

30

40

50

の特許は引用により本明細書中に組み込まれている。

【0169】

(医薬組成物)

本発明の医薬組成物を調製するために、式(I)の化合物の少なくとも1種を、他の前述の薬剤の少なくとも1種と任意に組合せて、活性成分(類)として使用することができる。この活性成分(類)は、通常の医薬配合技術に従い、医薬担体と密に混合され、この担体は、例えば経口投与又は筋肉内などの非経口投与に望ましい調製物の形に応じ多種多様な形をとることができる。経口剤形での組成物の調製において、通常の医薬媒体のいずれかを使用してよい。従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、適当な担体及び添加剤は、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固体経口調製物に関しては、適当な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。錠剤及びカプセル剤が、それらの投与の容易さのために、最も有利な経口単位剤形であり、この場合固体医薬担体が明らかに使用される。望ましいならば、錠剤は、標準の技術により、糖衣されるか、又は腸溶性にコーティングされてよい。非経口に関して、担体は通常、滅菌水を含むが、例えば溶解を補助するか又は保存のためなどの他の成分を含んでよい。

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

本発明の組成物の錠剤又は丸剤は、延長された作用の利点をもたらす剤形を提供するように、コーティングされるか、又はそうでなければ配合され得る。例えばこの錠剤又は丸剤は、内側用量構成要素及び外側用量構成要素を含むことができ、外側用量構成要素は、内側用量構成要素の周りを包む形である。これら2つの構成要素は、胃内での崩壊に抵抗し、かつ内側構成要素が無傷のまま十二指腸へ通過することを可能にし、放出を遅延するような、腸溶性の層により分離することができる。そのような腸溶性の層又はコーティン

10

20

30

40

50

グのために、様々な材料を使用することができ、そのような材料は、セラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなど多くのポリマー酸を含む。

【0173】

本発明の組成物が経口投与又は注射のために混合されているこの液体剤形は、水性溶液、好適には香味シロップ剤、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油若しくはピーナッツ油などの食用油による香味乳剤、更にはエリキシル剤及び同様の医薬溶媒を含む。水性懸濁剤のための適当な分散剤又は懸濁化剤は、合成及び天然のゴム、例えばトラガカントゴム、アカシアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンを含む。

【0174】

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

【0175】

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

【0176】

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

【0177】

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

【0178】

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

【0179】

本発明の化合物又は組合せは、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達されてもよい。本発明の化合物は、ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと組合せられてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノー

10

20

30

40

50

ル、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に本発明の化合物は、薬物の制御放出の実行に有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸 (polyactic acid)、ポリエチレンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組合せることができる。

【0180】

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

10

【0181】

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

【0182】

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

20

【0183】

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

本組成物は好ましくは、関連する1日用量に適した量の単位剤形である。

【0184】

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

30

【実施例】

【0185】

(実施例)

【表2】

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
1	1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.44	335.1	0.006	
2	1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素		341.13	342.1	0.035	0.357
3	1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		318.44	319.1	0.032	0.409
4	1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		364.46	365.2	0.015	0.134
5	1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.44	335.1	0.024	0.307
6	1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.44	335.2	0.028	0.185

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
7	1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		304.41	305.0	0.032	0.272
8	1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.44	335.4	0.060	
9	1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		326.37	327.3	0.544	3.24
10	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-ベンジルチオ尿素		282.36	283.4	2.10	16.22
11	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-フェニルチオ尿素		296.39	297.3	4.48	29.99
12	1-(4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		312.38	313.2	0.264	2.66
13	1-(4-メチル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		296.39	297.2	1.14	7.94

10

20

30

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
14	1-(4-クロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		316.80	317.3	1.18	9.86
15	1-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		300.35	301.3	1.37	10.9
16	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((フラン-2-イル)メチル)チオ尿素		272.33	273.0	2.72	17.04
17	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チオ尿素		276.35	277.3	2.62	31.83
18	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-p-トリルチオ尿素		282.36	283.1	5.98	39.12
19	1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		312.34	313.0	4.08	30.76
20	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(3-メトキシフェニル)チオ尿素		298.36	299.2	3.2	19.98

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
21	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-ヨードフェニル)チオ尿素		394.23	394.8		57.47
22	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-フルオロフェニル)チオ尿素		286.32	287.3	8.33	61.66
23	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-ブロモフェニル)チオ尿素		347.23	347.0	5.17	59.30
24	1-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		326.39	327.1	4.93	32.36
25	1-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		326.39	327.2	1.86	16.87
26	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)チオ尿素		298.36	299.2	1.09	11.25

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
27	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(ナフタレン-1-イル)チオ尿素		318.39	319.0	5.00	32.92
28	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素		328.38	329.2	2.19	18.77
29	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)チオ尿素		328.38	329.4	2.04	19.34
30	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5/6-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素		328.38	329.1	0.78	
31	1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)チオ尿素		348.46	349.2	0.027	0.650
32	1-メチル-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		316.46	317.3	0.041	0.222

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
33	1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		380.50	381.3	0.025	0.184
34	1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		304.41	305.2		5.3
35	1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		380.50	381.3	0.272	1.99
36	1-メチル-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		316.46	317.1	0.412	4.22
37	1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		318.43	319.1		5.47
38	1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		364.46	365.3	0.258	2.88

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
39	1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.43	335.1	0.496	4.10
40	1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素		334.43	335.1	0.513	4.61
41	1-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素		341.43	342.1		6.08
42	1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		351.25	351.1	0.722	6.15
43	1-(2-クロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		316.80	317.2	1.028	7.60
44	1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		351.25	351.1	0.699	5.68

10

20

30

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
45	1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-チオ尿素		366.36	367.0	1.62	14
46	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-((ピリジン-2-イル)メチル)-チオ尿素		283.35	284.4	5.37	46.9
47	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-(1-フェニルエチル)チオ尿素		296.39	297.6	2.05	18.8
48	1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		318.34	319.0	1.50	11.5
49	1-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		342.42	343.4	0.029	0.218
50	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル)チオ尿素		326.41	327.2	1.21	8.32

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
51	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-((R)-1-(4-メトキシフェニル)-エチル)チオ尿素		326.41	327.3	0.166	1.15
52	1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		372.44	373.3	0.166	1.1
53	1-(3-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		312.38	313.5	0.426	3.33
54	1-(2-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		312.39	313.5	0.855	6.77
55	1-(2,5-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		342.41	343.0		7.66
56	1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)チオ尿素		342.41	343.0	0.108	0.852

10

20

30

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
57	1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		328.38	329.2	0.11	0.92
58	1-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		328.38	329.5	0.29	2.63
59	1-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		314.36	315.2		7.53
60	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-((R)-1-フェニルプロピル)-チオ尿素		310.41	311.2		5.56
61	1-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-3-((S)-1-フェニルプロピル)-チオ尿素		310.41	311.4		20.3
62	1-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		342.41	343.1		11.1
63	1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素		346.83	347.1	0.12	1.21

10

20

30

40

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
64	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(1,2-ジフェニルエチル)チオ尿素		372.49	373.1		25.9
65	1-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-メチルチオ尿素		314.38	315.3		404
66	N-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボ-チオアミド		340.42	341.1		128
67	N-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-ピロリジン-1-カルボ-チオアミド		246.33	247.3		258
68	N-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-モルフォリン-4-カルボチオアミド		262.33	263.3		169
69	N-(1H-ベンゾ[d]-イミダゾール-5-イル)-ピペリジン-1-カルボチオアミド		260.35	261.3		172

10

20

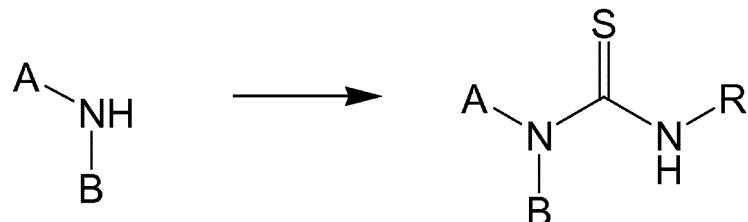
30

実施例	名称	構造	分子量	検出 [M+H] ⁺	K _i [μM]	IC ₅₀ [μM]
70	N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボチオアミド		355.43	356.3		323
71	メチル-(アミノ-N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンチオアミノ)-4-メチルチオフェン-2-カルボキシラート		346.43	347.0		

【0186】

(一般合成の説明)

【化36】



スキーム1: チオ尿素誘導体の合成

20

【0187】

(1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-アリールチオ尿素 実施例1-8、31)

アミン又は3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (1eq)又は4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-1-アミン(8) (1eq)又は3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(12) (1eq)及び対応するイソチオシアナート(1eq)を20mLの無水EtOHに溶解し、該溶液を還流下で3時間加熱した。溶媒を除去し、シリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製した。

40

【0188】

(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(アリール)チオ尿素 実施例9-30、42-44)

5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(13) (1eq)及び対応するイソチオシアナート(1eq)を無水THF (10mL)に溶解し、還流下で一晩加熱した。セミ分取HPLCによって残渣を精製した。

【0189】

(1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(アリール)チオ尿素 実施45-71)

5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(14) (1eq)及び対応するアミン(1eq)を無水THF (10mL)に溶解し、還流下で一晩加熱した。溶媒を除去し、セミ分取HPLCに

50

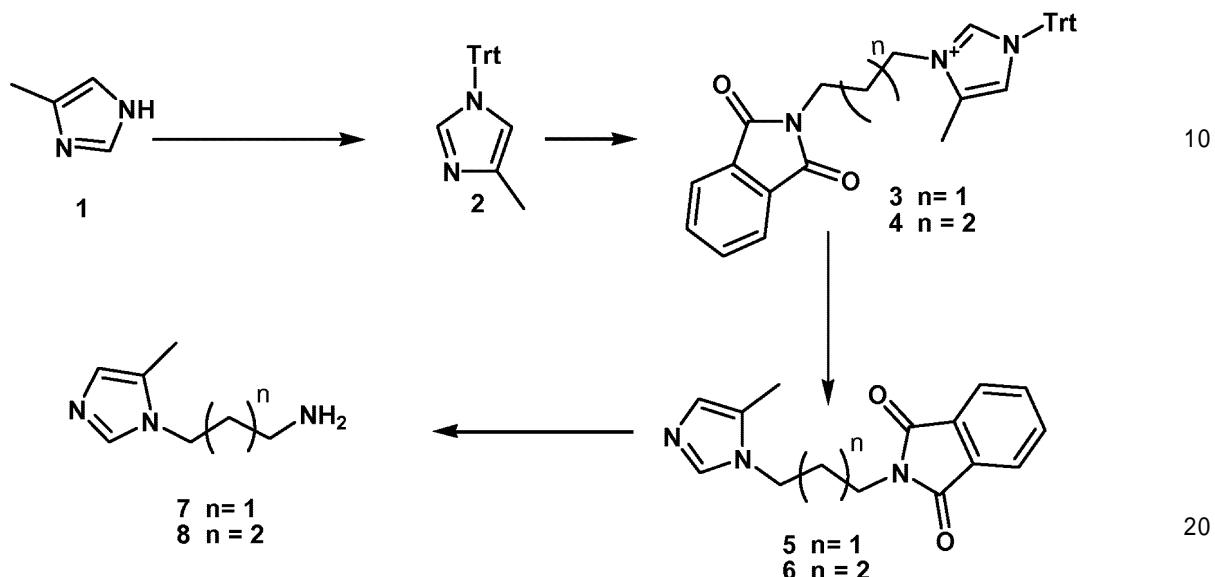
よって残渣を精製した。

【0190】

(詳細な合成の説明)

(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(5)及び4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-1-アミン(8)の合成)

【化37】



スキーム2 : 3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)アルキル-1-アミン(7及び8)
の合成

【0191】

(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(7))

(4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(2))

4-メチル-1H-イミダゾール(1) (36.53mmol、1eq.) を120mLのジメチルホルムアミドに溶解し、トリエチルアミン (73.06mmol、2eq.) 及びクロロトリフェニルメタン (40.1mmol、1.1eq) を加えた。該混合物を3.5時間攪拌した。沈殿物を濾過し、氷冷したジメチルホルムアミド (2x50mL) 及び水 (2x50mL) で洗浄した。溶媒を除去後、残留した生成物をP₄O₁₀で乾燥させた。

収量 : 10.65g (98.2%)。生成物は、更に精製することなく使用した。

【0192】

(1-トリチル-3-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロピル]-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムプロミド(3))

4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール (32.85mmol、1eq.) をアセトニトリル (10mL) に懸濁させ、2-(3-プロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (32.85mmol、1eq.) を加えた。該混合物を一晩還流下で維持した。有機溶媒を除去した。シリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製を行った。

収量 : 10.65g (63.44%)

【0193】

(2-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(5))

1-トリチル-3-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロピル]-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムプロミド (7.86mmol) をメタノール (20mL) 及びトリフルオロ酢酸 (4mL) を含有する攪拌溶液に溶解した。該混合物を一晩還流下で維持した。溶媒を除去後、シリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって残留するオイルを精製した。

収量 : 2.05g (97.0%)。

10

20

30

40

50

【0194】

(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(7))
2-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (8.92 mmol、1eq.) 及びヒドジン (hydazine) 一水和物 (17.84mmol、2eq.) を無水EtOH (50mL) に溶解した。該混合物を還流下で維持し、次いで25mLの容量まで濃縮した。塩酸 (濃塩酸、55mL) を添加後、該混合物を50 ℃まで加熱し、この温度で30分間維持した。形成した沈殿物を濾過して除去した。濾液を0 ℃まで冷却し、最終pH値が10-12になるまで固体のNaOHを添加した。該水溶液をCHCl₃ (3x50mL) で抽出した。あわせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。生成物をシリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

10

収量：0.74g (60%)。

全工程にわたる収率：36.3%。

【化38】

¹H-NMR (CDCl₃, 499.78 MHz): δ 1.79-1.847 (m, 2H); 2.179 (s, 3H); 2.694-2.721 (m, 2H); 3.891-3.920 (m, 2H); 6.731 (s, H); 7.240 (s, solv.); 7.380 (s; H); ESI-MS m/z: 140.3 (M+H)⁺, 279.4 (2M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm) rt: dead time (100%)

【0195】

(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル-1-アミン(8))
(1-トリチル-3-[4-(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムプロミド(4))

20

4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(2) (6.32mmol、1eq.) をアセトニトリル (10mL) に沈殿させ、2-(4-ブロモブチル)イソインドリン-1,3-ジオン (6.32mmol、1eq.) を添加した。該混合溶液を還流下で一晩維持した。有機溶媒を減圧して除去し、4gにした。シリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製を行った。

収量：2.46g (74.14%)。

【0196】

(2-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン(6))
1-トリチル-3-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-3-イウムプロミド(4) (4.68mmol、1eq) をメタノール (20mL) 及びトリフルオロ酢酸 (4mL) を含有する攪拌溶液に溶解した。該混合物を還流下で一晩維持した。次いで、有機層を減圧して除去し、残渣をシリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

収量：1.35g (100%)。

【0197】

(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル-1-アミン(8))
2-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)イソインドリン-1,3-ジオン (4.77mmol、1eq.)、ヒドラジン一水和物 (9.57mmol、2eq.) を30mLの無水EtOHに溶解した。該混合物を還流下で一晩維持し、次いで、混合物を容量25mLまで濃縮した。塩酸 (濃塩酸、55mL) を添加後、該混合物を50 ℃まで加熱し、この温度で30分間維持した。形成した沈殿物を濾過した。濾液を0 ℃まで冷却し、最終pH値が10-12になるまで固体のNaOHを添加した。該水溶液をCHCl₃ (3x50mL) で抽出した。あわせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。生成物をシリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

40

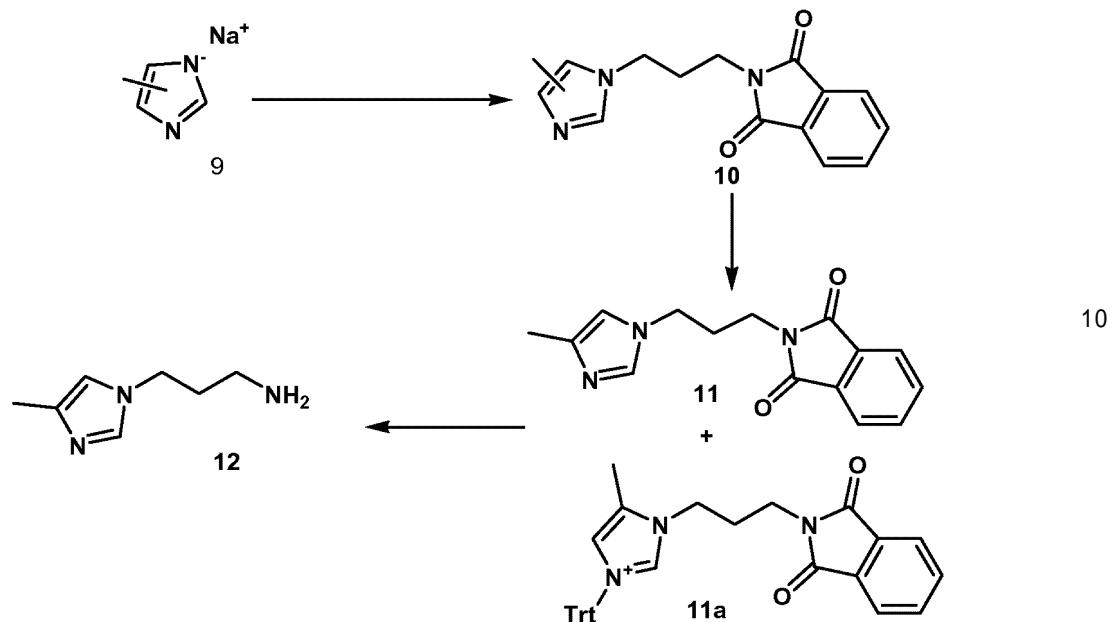
収量：0.34g (46.5%)。

全工程にわたる収率：33.88%。

【0198】

(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(12)の合成)

【化39】



スキーム3：3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(12)の合成

20

【0199】

(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(12))

(2-(3-(4/5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(10))

4-メチル-1H-イミダゾール (36.53mmol、1eq) 及び水素化ナトリウム (鉱物油60%, 36.53mmol、1.0eq.) を80mLのジメチルホルムアミドに溶解した。該混合物を、水素ガスの形成が止むまで2時間室温で攪拌した。2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (34.70mmol、0.95eq.) を添加し、該混合物を90°で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残留する残渣をシリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

収量：6.1g (62.0%) 2-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンと2-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンとの混合物。

【0200】

(2-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン(11))

2-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンと2-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (22.65mmol、1 eq.) の混合物及び塩化トリチル (13.6mmol、0.6eq.) を40mLのジクロロメタンに溶解し、0°で10分間、室温で1.5時間維持した。溶媒を除去し圧縮し、残留する固体をシリカゲル及びCHCl₃/MeOH勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量：0.92g (15.1%)。

40

【0201】

(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-アミン(12))

2-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (3.42mmol、1eq.) 及びヒドラジン-水和物 (6.84mmol、2 eq.) を20mLのエタノールに溶解し、該混合物を還流下で12時間攪拌した。該混合物を還流下で一晩維持し、次いで、混合物を容量25mLまで濃縮した。塩酸 (濃塩酸、55mL) を添加後、該混合物を50°まで加熱し、この温度で30分間維持した。形成した沈殿物を濾過して除去した。濾液を0°まで冷却し、最終pH値が10-12になるまで固体のNaOHを添加した。該水溶液をCHCl₃ (3x50mL) で抽出

50

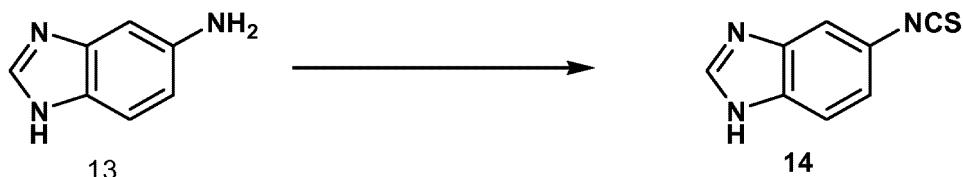
した。あわせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。生成物をシリカゲル及び $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

収量: 0.31g (65.1%)。

【0202】

(5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(14)の合成)

【化40】



スキーム4: 5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(14)の合成

【0203】

(5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(14))

チオホスゲン (10mmol, 1eq.)、炭酸カリウム (10mmol, 1eq.) 5mLのジクロロメタン及び10mLの水の懸濁液に17.5mLのジクロロメタン中の1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン懸濁液をゆっくりと添加した。該混合物を0℃で3時間攪拌した。有機層を分離し、10mLの水で3回洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して黄色の固体を得た。

【化41】

収量: 0.74 g (42.2%). ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.25-7.27 (dd, H, ^3J =8.3 Hz, ^4J =1.7 Hz); 7.61-7.63 (d, H, J =8.3 Hz); 7.69 (d, H, J =1.7 Hz); 8.32 (s, H); 12.69 (bs, H)

【0204】

(セミ分取HPLC法)

本システムは、Luna (登録商標) 10 μ C18(2) 100A セミ分取用カラム (Phenomenex. 長さ: 250mm、直径: 21mm) を装備したAlpha Crom Varian社PrepStar装置 (モデル218) から構成された。これらの化合物は、流速21mL/分で、勾配を用いて精製し; これにより、溶出液(A)はアセトニトリルであり、溶出液(B)は水であり、両方とも0.04% (v/v) トリフルオロ酢酸を含有し、次の勾配を適用した: 0分-32分20-95%の(A)。

【0205】

(実施例の合成)

(実施例1: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.069g, 0.5mmol) 及び4-イソチオシアナト-1,2-ジメトキシベンゼン (0.10g, 0.5mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化42】

収量: 0.068 g (40.7%). mp: 139.0-140.0 °C; ^1H NMR: (CDCl_3) δ 2.01-2.04 (m; 2H); 2.15 (s; 3H); 3.62-3.67 (m; 2H); 3.83 (s; 3H); 3.85-3.89 (m; 5H); 6.01 (br s; H); 6.70-6.75 (m; 2H); 6.84-6.86 (m; H); 7.24 (s; H); 7.35 (s; H); 7.72 (s; H); MS: m/z 335.1 ($M+\text{H}$)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [A]) rt: 17.20 min (96.0%)

【0206】

(実施例2: 1-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g, 1.43mmol) 及び5-(4-イソチオシアナトフェニル)オキサゾール (0.29g, 1.43mmol) から出発

10

20

30

40

50

し、前述のように合成した。

【化43】

収量: 0.060 g (12.3%). mp: °C; ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 2.02-2.11 (m; 2H); 2.29 (s; 3H); 3.47-3.50 (m; 2H); 4.16-4.20; (m; 2H); 7.41 (s; H); 7.57-7.62 (m; 4H); 8.37 (s; H); 8.39-8.43 (m; H); 9.09 (s; H); 10.21 (br s; H); MS: m/z 342.1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) rt: 10.05 min (100%)

【0207】

(実施例3: 1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g、1.43 mmol)及び1-イソチオシアナト-4-エトキシベンゼン (0.256g、1.43mmol)から出発し、前述のように合成した。 10

【化44】

収量: 0.40 g (88.0%). mp: °C; ^1H NMR: (CDCl₃) δ 1.38 (t, J=6.9 Hz; 3H); 2.14-2.19 (m; 2H); 2.29 (s; 3H); 3.61-3.65 (m; 2H); 3.98 (q, J=7.01 Hz; 2H); 4.18-4.21; (m; 2H); 6.80-6.83 (m; 2H); 6.95 (2; H); 7.25-7.27 (m; H); 7.74 (br s; H); 8.62 (br s; H); 9.12 (s; H); MS: m/z 319.1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) rt: 11.31 min (100%)

【0208】

(実施例4: 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g、1.43 mmol)及び5-イソチオシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (0.322g、1.43 mmol)から出発し、前述のように合成した。 20

【化45】

収量: 0.49 g (94.0%). mp: °C; ^1H NMR: (CDCl₃) δ 2.19-2.22 (m; 2H); 2.31 (s; 3H); 3.61-3.67 (m; 2H); 3.79 (s; 6H); 3.80 (s; 3H); 4.23-4.26 (m; 2H); 6.79 (s; 2H); 6.67 (s; H); 8.14 (br s; H); 8.95 (br s; H); 9.28 (s; H); MS: m/z 365.2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) rt: 9.68 min (100%)

【0209】

(実施例5: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g、1.43 mmol)及び1-イソチオシアナト-3,5-ジメトキシベンゼン (0.279g、1.43mmol)から出発し、前述のように合成した。 30

【化46】

収量: 0.44 g (93.3%). mp: °C; ^1H NMR: (CDCl₃) δ 2.17-2.19 (m; 2H); 2.29 (s; 3H); 3.63-3.66 (m; 2H); 3.73 (s; 6H); 4.19-4.22 (m; 2H); 6.22-6.23 (m; H); 6.70-6.71 (m; 2H); 6.94 (s; H); 8.02 (br s; H); 8.93 (br s; H); 9.07 (s; H); MS: m/z 335.1 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [C]) rt: 11.17 min (100%) 40

【0210】

(実施例6: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g、1.43 mmol)及び1-イソチオシアナト-2,4-ジメトキシベンゼン (0.279g、1.43mmol)から出発し、前述のように合成した。

【化47】

収量: 0.42 g (88.0%). mp: °C; ^1H NMR: (CDCl_3) δ 2.00-2.06 (m; 2H); 2.16 (s; 3H); 3.62-3.66 (m; 2H); 3.80 (s; 3H); 3.81 (s; 3H); 3.86-3.89 (m; 2H); 5.92 (s; H); 6.47-6.50 (m; H); 6.52 (s; H); 6.72 (s; H); 7.09-7.11 (m; H); 7.30 (s; H); 7.34 (s; H); MS: m/z 335.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC ($\lambda = 214$ nm, [C]) rt: 10.13 min (100%)

【0211】

(実施例7: 1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.198g、1.43 mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-メトキシベンゼン (0.236g、1.43mmol) から出発し、前述のように合成した。 10

【化48】

収量: 0.43 g (100%). mp: °C; ^1H NMR: (CDCl_3) δ 2.00-2.06 (m; 2H); 2.16 (s; 3H); 3.62-3.66 (m; 2H); 3.81 (s; 3H); 3.86-3.88 (m; 2H); 5.89 (s; H); 6.71 (s; H); 6.91-6.94 (m; 2H); 7.09-7.13 (m; 2H); 7.25 (s; H); 7.35 (s; H); MS: m/z 305.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC ($\lambda = 214$ nm, [C]) rt: 9.39 min (100%).

【0212】

(実施例8: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素) 20

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン(7) (0.07g、0.50mmol) 及び1-イソチオシアナト-3,4-ジメトキシベンゼン (0.10g、0.50mmol) から出発し、合成した。

【化49】

収量: 0.068 g (40.7%); mp: 139.0-140.0 °C; ^1H NMR: (CDCl_3) δ 2.01-2.04 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.62-3.67 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.85-3.89 (m, 5H); 6.01 (br s, H); 6.70-6.75 (m, 2H); 6.84-6.86 (m, H); 7.24 (s, H); 7.35 (s, H); 7.72 (s, H); MS m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ESI-FTICR-MS: m/z 335.15361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}^+$ 335.15362); HPLC ($\lambda = 214$ nm, [A]): rt 17.20 min (96.0%). 30

【0213】

(実施例9: 1-((ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g、1.0mmol) 及び5-(イソチオシアナトメチル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール (0.193g、1.0mmol) から出発し、合成した。

【化50】

収量: 0.251 g (76.9%); ^1H NMR: (DMSO-d_6) δ 4.60-4.61 (m, 2H); 5.95 (s, 2H); 6.78-6.80 (m, H); 6.83-6.85 (m, H); 6.90 (s, H); 7.35-7.38 (m, H); 7.69-7.71 (m, H); 8.09 (s, H); 8.26 (br s, H); 9.20 (s, H); 9.85 (br s, 1H); MS m/z 327.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC ($\lambda = 214$ nm, [B]): rt 11.41 min (97.7%). 40

【0214】

(実施例10: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-ベンジルチオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g、1.0mmol) 及び1-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.149g、1.0mmol) から出発し、合成した。

【化51】

収量: 0.163 g (57.7%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.71-4.72 (m, 2H); 7.20-7.25 (m, H); 7.30-7.31 (m, 4H); 7.36-7.39 (m, H); 7.69-7.71 (m, H); 8.10 (s, H); 8.33 (br s, H); 9.19 (s, H); 9.89 (br s, H); MS m/z 283.4 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 11.07 min (100%).

【0215】

(実施例11: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-フェネチルチオ尿素)
本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び1-(2-イソチオシアナトエチル)ベンゼン (0.163g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

【化52】

10
収量: 0.146 g (49.3%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 2.83-2.86 (m, 2H); 3.67-3.69 (m, 2H); 7.16-7.34 (m, 6H); 7.67-7.70 (m, H); 7.91 (br s, H); 8.09 (s, H); 9.23 (s, H); 9.85 (br s, H); MS m/z 297.3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 12.29 min (100%).

【0216】

(実施例12: 1-(4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び1-(イソチオシアナトメチル)-4-メトキシベンゼン (0.179g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

【化53】

20
収量: 0.105 g (33.6%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.62-4.64 (m, 2H); 6.85-6.89 (m, 2H); 7.24-7.26 (m, 2H); 7.36-7.38 (m, H); 7.68-7.71 (m, H); 8.12 (s, H); 8.25 (br s, H); 9.22 (s, H), 9.83 (br s, H); MS m/z 313.2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 11.52 min (100%).

【0217】

(実施例13: 1-(4-メチル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び1-(イソチオシアナトメチル)-4-メチルベンゼン (0.163g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

【化54】

30
収量: 0.111 g (37.4%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.65-4.67 (m, 2H); 7.10-7.12 (m, 2H); 7.19-7.21 (m, 2H); 7.35-7.38 (m, H); 7.68-7.70 (m, H); 8.10 (s, H); 8.26 (br s, H); 9.18 (s, H), 9.84 (br s, H); MS m/z 297.2 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 10.90 min (100%).

【0218】

(実施例14: 1-(4-クロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び1-クロロ-4-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.184g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

【化55】

40
収量: 0.111 g (35.0%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.70-4.71 (m, 2H); 7.31-7.38 (m, 5H); 7.69-7.71 (m, H); 8.05 (s, H); 8.37 (br s, H); 9.17 (s, H); 9.94 (br s, H); MS m/z 317.3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 11.37 min (99.1%).

【0219】

(実施例15: 1-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び1-フルオロ-4-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.168g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

【化56】

収量: 0.103 g (34.9%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.69-4.70 (m, 2H); 7.10-7.16 (m, 2H); 7.33-7.39 (m, 2H); 7.69-7.72 (m, H); 8.08 (s, H); 8.35 (br s, H); 9.21 (s, H); 9.91 (br s, H); MS m/z 301.3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 9.99 min (98.1%).

【0220】

(実施例16: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((フラン-2-イル)メチル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び2-(イソチオシアナトメチル)フラン (0.140g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

10

【化57】

収量: 0.262 g (96.2%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.69-4.71 (m, 2H); 6.30-6.31 (m, H); 6.38-6.39 (m, H); 7.36-7.39 (m, H); 7.58 (s, H); 7.69-7.71 (m, H); 8.13 (s, H); 8.26 (br s, H); 9.22 (s, H); 9.87 (br s, H); MS m/z 273.0 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 7.95 min (99.6%).

【0221】

(実施例17: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及びテトラヒドロ-2-(イソチオシアナトメチル)フラン (0.143g, 1.0mmol) から出発し、合成した。

20

【化58】

収量: 0.203 g (73.4%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.50-1.58 (m, H); 1.73-1.94 (m, 3H); 3.41-3.47 (m, H); 3.59-3.65 (m, 2H); 3.74-3.79 (m, H); 3.96-4.02 (m, H); 7.39-7.41 (m, H); 7.70-7.73 (m, H); 7.91 (br s, H); 8.26 (s, H); 9.33 (s, H); 9.91 (br s, H); MS m/z 277.3 (M+H)⁺; HPLC (λ = 214 nm, [B]): rt 6.74 min (96.8%).

【0222】

(実施例18: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-p-トリルチオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.172g, 1.3mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-メチルベンゼン (0.30g, 1.3mmol) から出発し、前述のように合成した。

30

【化59】

収量: 0.085 g (23.2%). ^1H NMR: (CD₃OD) δ 2.33 (s, 3H); 7.18-7.21 (m, 2H); 7.29-7.31 (m, 2H); 7.55-7.58 (m, H); 7.74-7.76 (m, H); 8.15 (s, H); 9.23 (s, H); MS m/z 283.2 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 13.07 min (98.2%)

【0223】

(実施例19: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.146g, 1.1mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-メチルベンゼン (0.20g, 1.1mmol) から出発し、前述のように合成した。

40

【化60】

収量: 0.26 g (75.1%). ^1H NMR: (DMSO-d₆) δ 6.00 (s, 2H); 6.77-6.79 (m, H); 6.84-6.86 (m, H); 7.09-7.10 (m, H); 7.13-7.15 (m, H); 7.50-7.52 (m, H); 7.69 (s, H); 8.17 (s, H); 9.45 (s, H); 9.63 (s, H); 12.38 (s, H); MS m/z 313.0 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.05 min (100%).

【0224】

(実施例20: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(3-メトキシフェニル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.159g, 1.2mmol) 及び1-イソチオシアナト-3-メトキシベンゼン (0.20g, 1.2mmol) から出発し、前述のように合成した。

50

【化61】

収量: 0.049 g (13.7%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 3.79 (s, 3H); 6.77-6.80 (m, H); 6.97-7.00 (m, H); 7.11-7.12 (m, H); 7.25-7.29 (m, H); 7.57-7.59 (m, H); 7.75-7.77 (m, H); 8.17 (s, H); 9.25 (s, H); MS m/z 299.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.08 min (100%).

【0225】

(実施例21: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-ヨードフェニル)チオ尿素)
本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.085g, 0.8mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-ヨードベンゼン (0.20g, 0.8mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化62】

10
収量: 0.022 g (7.0%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.28-7.31 (m, 2H); 7.55-7.58 (m, H); 7.67-7.70 (m, 2H); 7.73-7.77 (m, H); 8.17 (s, H), 9.21 (s, H); MS m/z 394.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.00 min (100%).

【0226】

(実施例22: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-フルオロフェニル)チオ尿素)
)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.172g, 1.3mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-フルオロベンゼン (0.20g, 1.3mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化63】

20
収量: 0.075 g (20.1%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.08-7.13 (m, 2H); 7.42-7.46 (m, 2H); 7.56-7.59 (m, H); 7.75-7.78 (m, H); 8.17 (s, H), 9.23 (s, H); MS m/z 287.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 9.84 min (100%).

【0227】

(実施例23: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-ブロモフェニル)チオ尿素)
本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.119g, 0.9mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-ブロモベンゼン (0.20g, 0.9mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化64】

30
収量: 0.016 g (5.2%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.41-7.43 (m, 2H); 7.49-7.51 (m, 2H); 7.55-7.57 (m, H); 7.75-7.77 (m, H); 8.16 (s, H), 9.18 (s, H); MS m/z 347.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 13.20 min (100%).

【0228】

(実施例24: 1-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-5-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g, 1.0mmol) 及び5-イソチオシアナトベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール (0.20g, 1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化65】

40
収量: 0.014 g (4.3%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.62-7.64 (m, H); 7.78-7.83 (m, 2H); 7.93-7.95 (m, H); 8.27 (s, 2H), 9.25 (s, H); MS m/z 327.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.69 min (100%).

【0229】

(実施例25: 1-(ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-イル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.159g, 1.2mmol) 及び4-イソチオシアナトベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール (0.20g, 1.2mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化66】

収量: 0.091 g (27.9%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.62-7.69 (m, 2H); 7.77-7.81 (m, 2H); 8.38 (s, H); 8.61-8.63 (m, H); 9.25 (s, H) MS m/z 327.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.48 min (100%).

【0230】

(実施例26: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(4-メトキシフェニル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g、1.0mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-メトキシベンゼン (0.20g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化67】

10

収量: 0.14 g (46.6%). ^1H NMR: (DMSO-d_6) δ 6.00 (s, 2H); 6.77-6.79 (m, H); 6.84-6.86 (m, H); 7.09-7.10 (m, H); 7.13-7.15 (m, H); 7.50-7.52 (m, H); 7.69 (s, H); 8.17 (s, H); 9.45 (s, H); 9.63 (s, H); 12.38 (s, H); MS m/z 299.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 9.28 min (100%).

【0231】

(実施例27: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(ナフタレン-1-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.146g、1.1mmol) 及び1-イソチオシアナトナフタレン (0.20g、1.1mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化68】

20

収量: 0.008 g (2.3%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.51-7.61 (m, 5H); 7.71-7.73 (m, H); 7.88-7.90 (m, H), 7.93-7.95 (m, H); 8.05-8.09 (m, 2H); 9.20 (s, H); MS m/z 319.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.05 min (100%).

【0232】

(実施例28: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(2,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g、1.0 mmol) 及び1-イソチオシアナト-2,4-ジメトキシベンゼン (0.20g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

30

【化69】

収量: 0.094 g (28.6%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 3.81 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 6.53-6.58 (m, H); 6.63-6.64 (m, H); 7.43-7.46 (m, H); 7.54-7.56 (m, H); 7.74-7.76 (m, H), 8.17 (s, H); 9.26 (s, H); MS m/z 329.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 7.88 min (98.4%).

【0233】

(実施例29: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.133g、1.0mmol) 及び1-イソチオシアナト-2,4-ジメトキシベンゼン (0.20g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

40

【化70】

収量: 0.046 g (14.0%). ^1H NMR: (CD_3OD) δ 3.77 (s, 6H); 6.34-6.35 (m, H); 6.66-6.67 (m, 2H); 7.56-7.58 (m, H); 7.74-7.77 (m, H); 8.15-8.16 (m, H); 9.23 (s, H); MS m/z 329.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 11.01 min (100%).

【0234】

(実施例30: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)チオ尿素)

本化合物は、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.532g、4.0mmol) 及び4-イソチオ

50

シアナト-1,2-ジメトキシベンゼン (0.78g、4.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化71】

収量: 0.69 (52.6%). ^1H NMR: (CDCl_3) 3.83-3.84 (m, 6H); 4.61 (br s, H); 6.81-6.89 (m, 2H); 6.95-6.98 (m, H); 7.14-7.19 (m, H); 7.53-7.55 (m, H); 7.66 (s, H); 7.92 (s, H); 8.00 (br s, H); 8.06 (br s, H); MS m/z 329.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 7.95 min (91.9%).

【0235】

(実施例31: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル)チオ尿素)

本化合物は、4-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン (0.153g、1.0mmol) 及び4-イソチオシアナト-1,2-ジメトキシベンゼン (0.16g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化72】

収量: 0.29 g (83.0%). ^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.67-1.71 (m, 2H); 1.93-1.99 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 3.69-3.73 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.11-4.14 (m, 2H); 6.80-6.87 (br m, 2H); 6.94-7.04 (br m, 2H); 8.58 (br s, H); 9.12 (s, H); MS m/z 349.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 9.23 min (100%).

【0236】

(実施例32: 1-メチル-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.150g、1.08mmol) 及び2-イソチオシアナト-1,3,5-トリメチルベンゼン (0.191g、1.08mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化73】

収量: 0.18 g (52.7%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.95-1.99 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.28 (s, 3H); 3.57-3.62 (m, 3H); 3.81-3.85 (m, 2H); 5.42 (br s, H); 6.68 (s, H); 6.94 (s, H); 7.28 (s, H). MS m/z 317.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.45 min (100%).

【0237】

(実施例33: 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.150g、1.08mmol) 及び1-((4-イソチオシアナトフェノキシ)メチル)ベンゼン (0.261g、1.08mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化74】

収量: 0.20 g (48.7%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.98-2.05 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 3.61-3.66 (m, 2H); 3.84-3.87 (m, 2H); 5.06 (s, 2H); 5.82-5.86 (m, H); 6.69 (s, H); 6.98-7.00 (m, 2H); 7.08-7.10 (m, 2H); 7.32-7.41 (br m, 4H); 7.59 (s, H). MS m/z 381.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 15.87 min (100%).

【0238】

(実施例34: 1-(4-メトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び1-イソチオシアナト-4-メトキシベンゼン (0.150g、0.91mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化75】

収量: 0.065 g (23.4%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.02-2.09 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.58-3.63 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.87-3.91 (m, 2H); 5.83 (br s, H); 6.57 (s, H); 6.91-6.93 (m, 2H); 7.08-7.10 (m, 2H); 7.30 (s, H); 7.62 (br s, H). MS m/z 305.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 7.65 min (94.7%).

【0239】

(実施例35: 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び1-((4-イソチオシアナトフェノキシ)メチル)ベンゼン (0.220g、0.91mmol) から出発し、前述のように合成した。 10

【化76】

収量: 0.14 g (40.4%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.02-2.09 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.58-3.63 (m, 2H); 3.87-3.91 (m, 2H); 5.06 (s, 2H); 5.81 (br s, H); 6.57 (s, H); 6.98-7.00 (m, 2H); 7.07-7.09 (m, 2H); 7.24 (s, H); 7.29-7.41 (br m, 5H); 7.58 (s, H). MS m/z 381.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.24 min (100%).

【0240】

(実施例36: 1-メチル-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素) 20

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び2-イソチオシアナト-1,3,5-トリメチルベンゼン (0.161g、0.91mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化77】

収量: 0.165 g (57.3%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.97-2.04 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.28 (s, 3H); 3.54-3.59 (m, 2H); 3.84-3.88 (m, 2H); 5.39 (br s, H); 6.53 (s, H); 6.94 (s, 2H); 7.20 (2H). MS m/z 317.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 9.60 min (96.3%).

【0241】

(実施例37: 1-(4-エトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び1-エトキシ-4-イソチオシアナトベンゼン (0.163g、0.91mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化78】

収量: 0.10 g (34.5%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.39-1.42 (m, 3H); 2.03-2.08 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.58-3.63 (m, 2H); 3.87-3.91 (m, 2H); 3.99-4.04 (m, 2H); 5.81 (br s, H); 6.56 (s, H); 6.88-6.91 (m, 2H); 7.05-7.09 (m, 2H); 7.24 (s, H); 7.29 (s, H); 7.59 (s, H). MS m/z 319.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.90 min (89.3%). 40

【0242】

(実施例38: 1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び5-イソチオシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (0.205g、0.91mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化79】

収量: 0.10 g (30.1%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.04-2.11 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.61-3.66 (m, 2H); 3.81 (s, 6H); 3.83 (s, 3H); 3.90-3.94 (m, 2H); 6.09 (br s, H); 6.41 (s, 2H); 6.59 (s, H); 7.33 (s, H); 7.70 (s, H). MS m/z 365.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.11 min (96.4%).

【0243】

(実施例39: 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び1-イソチオシアナト-3,5-ジメトキシベンゼン (0.178g、0.91mmol) から出発し、
前述のように合成した。 10

【化80】

収量: 0.035 g (11.5%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.05-2.12 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.61-3.65 (m, 2H); 3.76 (s, 6H); 3.88-3.93 (m, 2H); 6.27 (br s, H); 6.29 (s, 2H); 6.36 (s, H); 6.59 (s, H); 7.31 (s, H); 7.72 (s, H). MS m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.79 min (94.3%).

【0244】

(実施例40: 1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び1-イソチオシアナト-2,4-ジメトキシベンゼン (0.178g、0.91mmol) から出発し、
前述のように合成した。 20

【化81】

収量: 0.065 g (21.4%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.02-2.09 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.58-3.63 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.88-3.91 (m, 2H); 5.86 (br s, H); 6.46-6.48 (m, H); 6.49-6.51 (m, H); 6.57 (s, H); 7.07-7.09 (m, H); 7.28 (s, 2H). MS m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.04 min (94.7%).

【0245】

(実施例41: 1-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-3-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)チオ尿素)

本化合物は、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン (0.127g、0.91mmol) 及び5-(4-イソチオシアナトフェニル)オキサゾール (0.184g、0.91mmol) から出発し、
前述のように合成した。 30

【化82】

収量: 0.115 g (37.0%). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.91-1.98 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 3.40-3.41 (m, 2H); 3.88-3.91 (m, 2H); 6.83 (s, H); 7.45 (s, H); 7.48-7.51 (m, 2H); 7.57 (s, H); 7.61-7.65 (m, 2H); 7.86 (br s, H); 8.37 (s, H); 9.60 (s, H). MS m/z 342.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [B]): rt 8.49 min (98.4%). 40

【0246】

(実施例42: 1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン (0.133g、1.0mmol) 及び1,2-ジクロロ-4-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.218g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化 8 3】

収量: 0.318 g (90.5%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 4.82 (s, 2H); 7.28-7.31 (m, H); 7.45-7.53 (m, 3H); 7.75-7.77 (m, H); 8.17 (s, H); 9.19 (s, H). MS m/z 351.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.46 min (100%).

【0 2 4 7】

(実施例43: 1-(2-クロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)
本化合物は、3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン (0.133g、1.0mmol) 及び1-クロロ-2-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.184g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

10

【化 8 4】

収量: 0.258 g (81.4%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 4.91 (s, 2H); 7.24-7.31 (m, 2H); 7.38-7.52 (m, 3H); 7.74-7.77 (m, H); 8.27 (s, H); 9.21 (s, H). MS m/z 317.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.97 min (100%).

【0 2 4 8】

(実施例44: 1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン (0.133g、1.0mmol) 及び2,4-ジクロロ-4-(イソチオシアナトメチル)ベンゼン (0.218g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

20

【化 8 5】

収量: 0.322 g (91.7%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 4.88 (s, 2H); 7.30-7.32 (m, H); 7.43-7.53 (m, 3H); 7.75-7.77 (m, H); 8.26 (s, H); 9.22 (s, H). MS m/z 351.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.38 min (100%).

【0 2 4 9】

(実施例45: 1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.053g、0.30mmol) 及び(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メタンアミン (0.057g、0.30mmol) から出発し、前述のように合成した。

30

【化 8 6】

収量: 0.034 g (30.9%). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 4.83-4.84 (d, 2H, $J=5.4$); 7.35-7.48 (m, 5H); 7.74-7.76 (d, H, $J=8.7$ Hz); 8.14 (s, H); 8.30-8.33 (t, H, $J=5.4$ Hz); 9.21 (s, H); 10.06 (s, H). MS m/z 367.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.61min (97.3%).

【0 2 5 0】

(実施例46: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((ピリジン-2-イル)メチル)チオ尿素)

40

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.053g、0.30mmol) 及び(ピリジン-2-イル)メタンアミン (0.032g、0.30mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化 8 7】

収量: 0.064 g (75.3%). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 4.90-4.92 (d, 2H, $J=5.4$ Hz); 7.46-7.55 (m, 3H); 7.78-7.80 (d, H, $J=8.7$ Hz); 7.98-8.02 (m, H); 8.29 (s, H); 8.58-8.63 (m, 2H); 9.42 (s, H); 10.38 (s, H). MS m/z 284.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 3.81 min (90.3%).

【0 2 5 1】

(実施例47: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(-1-フェニルエチル)チオ尿素)

50

)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.053g、0.30mmol)及び1-フェニルエタンアミン(0.036g、0.30mmol)から出発し、前述のように合成した。

【化88】

収量: 0.041 g (46.1%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.46-1.47 (d, 3H, J=6.7 Hz); 5.55 (br s, H); 7.23-7.26 (m, H); 7.33-7.38 (m, 4H); 7.40-7.42 (dd, H, J=8.9 Hz); 7.70-7.72 (d, H, J=8.9 Hz); 8.23 (br s, H); 8.40-8.42 (d, H, J=7.6 Hz); 9.23 (s, H); 9.83 (br s, H). MS m/z 279.6 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.27 min (99.3%).

【0252】

(実施例48: 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.175g、1.0mmol)及び(3,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.143g、1.0mmol)から出発し、前述のように合成した。

【化89】

収量: 0.020 g (6.3%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 4.80 (s, 2H); 7.16-7.30(m, 3H); 7.48-7.51 (dd, H, J=8.7 Hz); 7.74-7.76 (d, H, J=8.7 Hz); 8.19 (s, H); 9.22 (s, H). MS m/z 319.0 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.80 min (99.3%).

【0253】

(実施例49: 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.175g、1.0mmol)及び(3,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(0.167g、1.0mmol)から出発し、前述のように合成した。

【化90】

収量: 0.083 g (24.2%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.79-3.82 (m, 6H); 4.73 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.01 (s, H); 7.45-7.48 (d, H, J=8.7 Hz); 7.72-7.74 (d, H, J=8.7 Hz); 8.20 (br s, H); 9.19 (s, H). MS m/z 343.4 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.46 min (100%).

【0254】

(実施例50: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.175g、1.0mmol)及び(S)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミン(0.151g、1.0mmol)から出発し、前述のように合成した。

【化91】

収量: 0.312 g (95.6%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.41-1.42 (d, 3H; J=7.0 Hz); 3.72 (s, 3H); 5.51 (br s, H); 6.87-6.91 (m, 3H); 7.05 (br s, H); 7.26-7.28 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.50 (br s, H); 7.70 (br s, H); 7.86 (br s, H); 8.16 (s, H); 9.38 (br s, H). MS m/z 327.2 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.59 min (94.0%).

【0255】

(実施例51: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((R)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.175g、1.0mmol)及び(R)-1-(4-メトキシフェニル)エタンアミン(0.151g、1.0mmol)から出発し、前述のように合成した。

10

20

30

40

【化92】

収量: 0.320 g (98.0%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.42-1.43 (d, 3H; J =6.7 Hz); 3.72 (s, 3H); 5.51 (br s, H); 6.89-7.12 (m, 3H); 7.27-7.29 (d, 2H; J =8.9 Hz); 7.43-7.55 (m, H); 7.63-7.89 (m, 2H); 8.16 (br s, H); 9.39 (br s, H); 12.37 (br s, H). MS m/z 327.3 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.72 min (93.7%).

【0256】

(実施例52: 1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (3,4,5-トリメトキシフェニル)メタンアミン (0.197g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。 10

【化93】

収量: 0.370 g (99.4%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.63 (s, 3H); 3.76 (s, 6H); 4.63-4.64 (d, 2H, J =5.5 Hz); 6.66 (s, 2H); 7.02-7.11 (m, H); 7.47-7.58 (m, H); 7.59-7.64 (m, H); 7.93 (br s, H); 8.17 (s, H); 9.58 (br s, H); 12.39 (br s, H). MS m/z 373.3 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.72 min (93.1%).

【0257】

(実施例53: 1-(3-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素) 20

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (3-メトキシフェニル)メタンアミン (0.137g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化94】

収量: 0.310 g (99.2%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.74 (s, 3H); 4.69-4.70 (d, 2H, J =5.5 Hz); 6.79-6.89 (m, 3H); 7.02-7.11 (m, H); 7.22-7.25 (m, H); 7.47-7.64 (m, 2H); 7.91-8.00 (m, H); 8.18 (s, H); 9.61 (br s, H); 12.41 (br s, H). MS m/z 313.5 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 11.57 min (93.1%). 30

【0258】

(実施例54: 1-(2-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (2-メトキシフェニル)メタンアミン (0.137g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化95】

収量: 0.228 g (73.0%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.78 (s, 3H); 4.66-4.67 (d, 2H, J =5.5 Hz); 6.91-6.99 (m, 2H); 7.05-7.13 (m, H); 7.21-7.26 (m, 2H); 7.57 (br s, H); 7.71 (br s, 2H); 8.18 (s, H); 9.61 (br s, H); 12.40 (br s, H). MS m/z 313.5 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.13 min (100%). 40

【0259】

(実施例55: 1-(2,5-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (2,5-ジメトキシフェニル)メタンアミン (0.137g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化96】

収量: 0.290 g (86.4%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.68 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 4.62-4.63 (d, 2H; J =5.5 Hz); 6.76-6.78 (m, 2H); 6.87-6.89 (d, H, J =8.2); 7.01-7.12 (m, H); 7.46-7.77 (m, 3H); 8.18 (br s, H); 9.60 (br s, H), 12.40 (s, H). MS m/z 343.0 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.14 min (99.7%).

【0260】

(実施例56: 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (0.167g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。 10

【化97】

収量: 0.329 g (96.0%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 3.73 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 4.55-4.57 (d, 2H, J =5.2 Hz); 6.47-6.54 (m, 2H); 7.00-7.14 (m, 2H); 7.45-7.72 (m, 3H); 8.17 (s, H); 9.54 (br s, H); 12.39 (br s, H). MS m/z 343.0 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.25 min (96.4%).

【0261】

(実施例57: 1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)メタンアミン (0.153g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。 20

【化98】

収量: 0.294 g (89.5%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.75 (s, 3H); 4.60-4.61 (d, H, J =5.4 Hz); 6.71-6.77 (m, 2H); 6.95 (d, H, J =2.1 Hz); 7.38-7.41 (dd, H, J =8.7 Hz, J =2.1 Hz); 7.71-7.73 (d, H, J =8.7 Hz); 8.16 (br s, H); 8.19 (br s, H); 8.88 (br s, H); 9.23 (s, H); 9.82 (s, H). MS m/z 329.2 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.08 min (99.1%).

【0262】

(実施例58: 1-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)メタンアミン (0.153g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。 30

【化99】

収量: 0.208 g (63.3%). ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.74 (s, 3H); 4.59-4.60 (d, H, J =5.4 Hz); 6.71-6.80 (m, 2H); 6.86-6.88 (d, H, J =8.3 Hz); 7.38-7.41 (dd, H, J =8.7 Hz, J =2.1 Hz); 7.72-7.75 (d, H, J =8.7 Hz); 8.16 (br s, H); 8.21 (br s, H); 8.94 (br s, H); 9.21 (s, H); 9.84 (s, H). MS m/z 329.5 ($M+\text{H}$) $^+$. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.43 min (100%). 40

【0263】

(実施例59: 1-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (3,4-ジヒドロキシフェニル)メタンアミン (0.130g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化100】

収量: 0.295 g (93.8%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 4.54-4.55 (d, H, J=5.4 Hz); 6.58-6.75 (m, 3H); 7.38-7.41 (dd, H, ^3J =8.7 Hz, ^4J =2.1 Hz); 7.71-7.73 (d, H, ^3J =8.7 Hz); 8.16 (br s, H); 8.18 (br s, H); 8.84 (br s, H); 9.04 (br s, H); 9.23 (s, H); 9.83 (s, H). MS m/z 315.2 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 6.45 min (100%).

【0264】

(実施例60: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((R)-1-フェニルプロピル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (R)-1-フェニルプロパン-1-アミン (0.135g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。 10

【化101】

収量: 0.237 g (76.4%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 0.84-0.88 (t, 3H, J=7.7 Hz); 1.75-1.91 (m, 2H); 5.35 (br s, H); 7.22-7.42 (m, 6H), 7.70-7.72 (d, H, J=8.7 Hz); 8.27 (br s, H); 8.42-8.44 (d, H, J=7.9 Hz); 9.25 (s, H); 9.88 (br s, H). MS m/z 311.2 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 11.12 min (100%).

【0265】

(実施例61: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-((S)-1-フェニルプロピル)チオ尿素) 20

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (S)-1-フェニルプロパン-1-アミン (0.135g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化102】

収量: 0.215 g (69.3%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 0.84-0.88 (t, 3H, J=7.1 Hz); 1.75-1.91 (m, 2H); 5.35 (br s, H); 7.22-7.42 (m, 6H), 7.70-7.72 (d, H, J=8.7 Hz); 8.26 (br s, H); 8.42-8.44 (d, H, J=8.7 Hz); 9.24 (s, H); 9.87 (br s, H). MS m/z 311.4 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 11.60 min (100%). 30

【0266】

(実施例62: 1-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (2,3-ジメトキシフェニル)メタンアミン (0.167g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化103】

収量: 0.299 g (87.3%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 3.77 (s, 3H); 3.80 (s, 3H), 4.72-4.73 (d, H, J=5.4 Hz); 6.88-7.04 (m, 3H); 7.42-7.44 (dd, H, ^3J =8.7 Hz, ^4J =1.7 Hz); 7.73-7.75 (d, H, J=8.7 Hz); 8.18 (br s, H); 8.23 (s, H); 9.28 (s, H); 9.94 (br s, H). MS m/z 343.1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 9.74 min (100%). 40

【0267】

(実施例63: 1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0mmol) 及び (3-クロロ-4-メトキシフェニル)メタンアミン (0.171g、1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化104】

収量: 0.237 g (68.3%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 3.83 (s, 3H); 4.66-4.68 (d, 2H, $J=5.8$ Hz); 7.10-7.12 (d, H, $J=8.3$ Hz); 7.27-7.30 (dd, H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=2.1$ Hz); 7.40-7.43 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=2.1$ Hz); 7.73-7.75 (d, H, $J=8.7$ Hz), 8.12 (s, H); 8.37 (br s, H); 9.27 (s, H). MS m/z 347.1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.86 min (100%).

【0268】

(実施例64: 1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-(1,2-ジフェニルエチル)チオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g、1.0 mmol) 及び1,2-ジフェニルエタンアミン (0.197g、1.0 mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化105】

収量: 0.040 g (10.7%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 3.05-3.23 (m, 2H); 5.72 (s, H); 7.15-7.36 (m, 11H); 7.68-7.70 (d, H, $J=8.7$ Hz); 8.18 (bs, H); 8.46 (br s, H); 9.23 (s, H); 9.89 (br s, H). MS m/z 373.1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 13.30 min (98.2%).

【0269】

(実施例65: 1-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-メチルチオ尿素)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.053g、0.3mmol) 及び(4-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン (0.042g、0.3mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化106】

収量: 0.014 g (14.8%). ^1H NMR (CD₃OD): δ 3.23 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 7.05-7.10 (m, 2H); 7.37-7.41 (m, 2H); 7.54-7.57 (dd, H, $^3J=8.7$ Hz, $^4J=2.1$ Hz); 7.72-7.74 (d, H, $^3J=8.7$ Hz); 7.84 (d, H, $^4J=2.1$ Hz); 9.21 (s, H). MS m/z 315.3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.79 min (100%).

【0270】

(実施例66: N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボ-チオアミド)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.135g、0.8mmol) 及び2-(4-フルオロフェニル)ピロリジン (0.132g、0.8mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化107】

収量: 0.101 g (29.7%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.87 (bs, 2H); 3.77-3.82 (q, 2H, $J=7.9$ Hz); 4.02-4.05 (t, 2H, $J=7.9$ Hz); 5.63 (br s, H); 7.13-7.22 (m, 4H); 7.39 (br s, H); 7.66-7.68 (d, H, $J=8.9$ Hz); 7.76 (br s, H); 9.15 (br s, H); 9.22 (s, H). MS m/z 341.1 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 11.09 min (100%).

【0271】

(実施例67: N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボチオアミド)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.053g、0.3mmol) 及びピロリジン (0.021g、0.3mmol) から出発し、前述のように合成した。

収量: 0.101g (29.7%)。

【化108】

収量: 0.012 g (16.2%). ^1H NMR (CD₃OD): δ 2.04 (bs, 4H); 3.73 (bs, 4H); 7.57-7.60 (m, H); (dd, H, ^3J =8.9 Hz, ^4J =1.9 Hz); 7.71-7.73 (d, H, ^3J =8.9 Hz); 7.93 (d, H; ^4J =1.9 Hz); 9.25 (s, H). MS m/z 247.3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 7.13 min (94.0%).

【0272】

(実施例68: N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)モルフォリン-4-カルボチオアミド)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.053g, 0.3mmol) 及びピロリジン (0.026g, 0.3mmol) から出発し、前述のように合成した。

10

【化109】

収量: 0.016 g (20.3%). ^1H NMR (CD₃OD): δ 3.72-3.75 (t, 4H, J =5.4 Hz); 3.96-3.98 (t, 4H, J =5.4 Hz); 7.51-7.54 (dd, H, ^3J =9.1 Hz, ^4J =2.1 Hz); 7.71-7.73 (d, H, J =9.1 Hz); 7.81-7.82 (d, H, J =2.1 Hz); 9.21 (s, H). MS m/z 263.3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 6.04 min (96.0%).

【0273】

(実施例69: N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボチオアミド
本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g, 1.0mmol) 及びピペリジン (0.085g, 1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

【化110】

収量: 0.201 g (80.6%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.53-1.57 (m, 4H); 1.61-1.66 (m, 2H); 3.85-3.88 (t, 4H, J =5.5 Hz); 7.02-7.08 (m, H); 7.40-7.52 (m, 2H); 8.14 (s, H); 9.21 (br s, H); 12.31 (br s, H). MS m/z 261.3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 8.96 min (96.1%).

20

【0274】

(実施例70: N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボチオアミド)

本化合物は、5-イソチオシアナト-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.175g, 1.0mmol) 及び1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (0.180g, 1.0mmol) から出発し、前述のように合成した。

30

【化111】

収量: 0.239 g (67.2%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.17-3.19 (t, 4H, J =4.9 Hz, 5.2 Hz); 4.04-4.06 (t, 4H, J =4.9 Hz, 5.2 Hz); 6.98-7.02 (m, 2H); 7.04-7.10 (m, 3H); 7.46-7.49 (m, H); 8.16 (s, H); 9.43 (s, H); 12.36 (bs, H). MS m/z 356.3 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 12.27 min (100%).

【0275】

(実施例71: メチル-(アミノN-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンチオアミノ)-4-メチルチオフェン-2-カルボキシラート)

本化合物は、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン (0.209g, 0.98mmol) 及びメチル2-イソチオシアナト-4-メチルチオフェン-3-カルボキシラート (0.130g, 0.98mmol) から出発し、前述のように合成した。

40

【化112】

収量: 0.032 g (9.4%). ^1H NMR (DMSO-d₆): δ 2.13 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, H), 8.18 (m, H), 9.26 (s, H), 9.41 (s, H), 10.31 (s, H). MS m/z 347.0 (M+H)⁺. HPLC (214 nm, [C]): rt 10.00 min (100%).

【0276】

(活性スクリーニング)
(蛍光アッセイ)

50

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

【0277】

10

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

【0278】

20

(QCの分光光度アッセイ)

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

【0279】

30

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

【0280】

(阻害剤アッセイ)

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

40

【0281】

(分析方法)

分析的HPLC-システムは、Li-Chrospher (登録商標) 100 RP 18 (5μm) 分析カラム (長さ: 125mm、直径: 4mm)、及び記録波長としてλ=214nmを有するダイオードアレー検出器 (DAD) を利用する、メルク-日立装置 (モデルLaChrom (登録商標)) から構成された。これらの化合物は、流量1mL/分の勾配を用いて分析し；これにより、溶出液(A)はアセトニトリルであり、溶出液(B)は水であり、両方とも0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸を含有し、以下の勾配を適用した：方法[A]: 0分 - 5分 5% の(A)、5分 - 17分 5 - 15% の(A)、15分 - 27分 15 - 95% の(A)、27分 - 30分 95% の(A)。方法[B]: 0分 - 15分 5 - 50% の

50

(A)、15分 - 20分 50 - 95% の(A)、20分 - 23分 95の(A)。方法[C] : 0分 - 20分 5 - 60% の(A)、20分 - 25分 60 - 95% の(A)、25分 - 30分 95の(A)。すべての報告された化合物の純度は、214nmでのピーク面積のパーセンテージで決定した。

【0282】

ESI-質量スペクトルは、SCIEX API 365分光器(Perkin Elmer社)で、正イオン化モードを利用して得た。

高分解能正イオンESIマススペクトルは、Infinity(商標)セル、7.0 Teslaの超伝導磁石(Bruker社、カールスルーエ、ドイツ)、RFオンリー六重極イオンガイド及び外部エレクトロスプレーイオン源(API Apollo、電圧：エンドプレート、-3.700V；キャピラリー、-4.400V；キャピラリー出口、100V；スキマー、1.15V；スキマー、2.6V)を備えたBruker Apex III 70eフーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量分析計(Bruker Daltonics社、ビルリカ、米国)より得られた。乾燥ガスとして150 で窒素を用いた。試料溶液をシリングポンプを介して $120 \mu\text{l h}^{-1}$ の流量で連続的に導入した。全てのデータは、256kのデータポイントで獲得し、32回スキャンで平均することによって、1024kまでゼロフィルした。

【0283】

融点はコクラー融点装置を用いて検出した。それらは補正していない。 ^1H NMR-スペクトル(500MHz)をBRUKER AC 500で記録した。溶媒は、特に明記しない限り、 DMSO-D_6 とした。化学シフトは、テトラメチルシランからの低周波側での百万分率(ppm)で表した。分裂パターンを次のように示した：s(一重線)、d(二重線)、dd(二重の二重線)、t(三重線)、m(多重線)及びbr(広範のシグナル)。

【0284】

(MALDI-TOF質量分析)

マトリックス支援レーザー脱離/イオン化質量分析を、線形時間の飛行解析装置を備えたHewlett-Packard社G2025 LD-TOFシステムを用いて行った。この装置は、337nm窒素レーザー、電位加速源(5kV)及び1.0m飛行管を装備した。検出器の操作は、陽イオンモードであり、シグナルは、パーソナルコンピュータに接続されたLeCroy 9350Mデジタルストレージオシロスコープを用い、記録し、かつフィルタリングした。試料(5 μl)は、等量のマトリックス溶液と混合した。マトリックス溶液に関して、水を溶媒とする1mLアセトニトリル/0.1%TFA(1/1, v/v)中に、2',6'-ジヒドロキシアセトフェノン(Aldrich社)30mg及びクエン酸水素ジアンモニウム(Fluka社)44mgを溶解することにより調製した、DHA/P/DAHCを使用した。少量(ほぼ1 μl)のマトリックス被検体-混合物を、プローブチップに移し、直ちに真空チャンバー(Hewlett-Packard社G2024A試料調製アクセサリー)内で蒸発させ、迅速かつ均質な試料の結晶化を確実にした。

【0285】

Glu¹-環化の長時間試験に関して、A -由来のペプチドを、0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5.2)又は0.1Mビス-トリス緩衝液(pH6.5)の100 μl 中で30 でインキュベーションした。ペプチドを、0.5mM[A (3-11)a]又は0.15mM[A (3-21)a]の濃度で適用し、0.2U QCを全部で24時間添加した。A (3-21)aの場合、このアッセイは、1%DMSOを含有した。異なる時点で、試料をアッセイチューブから採取し、ペプチドをZipTips(Millipore社)を製造業者の推奨に従い用いて抽出し、マトリックス溶液(1:1, v/v)と混合し、引き続き質量スペクトルを記録した。陰性対照は、QCを含まないか、又は熱で失活した酵素を含むかのいずれかであった。阻害剤試験に関して、試料組成物は、阻害化合物(5mM又は2mMの本発明の試験化合物)を添加したこと以外は、先に説明したものと同じであった。

【0286】

第一のQC阻害剤は、WO 2004/098591及びWO 2005/075436に開示されていた。当該技術分野において公知のその他の強力なQC阻害剤は、存在しない。QC阻害剤を含有する神経疾患の治療のための組合せ及び組成物に関しても、同じことが言える。本発明の化合物及び組合せは、それらが、先行技術の他の化合物よりも、例えば、より強力、より選択的である点、副作用がより少ない点、より良い製剤特性及び安定性を有する点、より良い薬物動態

特性を有する点、より多くのバイオアベイラビリティである点、血液脳関門を通過することができかつ哺乳動物の脳でより有効である点、他の薬物との組合せにおいてより相溶性があるか若しくは有効である点、又はより容易に合成される点で有利である。

【 0 2 8 7 】

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

【 0 2 8 8 】

本発明の明細書を通じて言及された全ての特許及び特許出願は、その全体が引用により 10 本明細書に組み込まれる。

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

【配リスト】

0005667440000001.app

0005667440000002.xml

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 K	45/00	(2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01) A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	35/04	(2006.01) A 6 1 P 35/04
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	3/00	(2006.01) A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01) A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	1/18	(2006.01) A 6 1 P 1/18
A 6 1 K	31/417	(2006.01) A 6 1 K 31/417
C 0 7 D	413/12	(2006.01) C 0 7 D 413/12 C S P
A 6 1 K	31/422	(2006.01) A 6 1 K 31/422

(72)発明者 ウルリクフ ヘイセル

ドイツ連邦共和国 0 6 1 0 8 ハルレ / サアレ フランツ シューベルト ストラスセ 5

(72)発明者 ロベルト ソムメル

ドイツ連邦共和国 0 6 1 1 4 ハルレ / サアレ スクフレイエルマクヘルストラスセ 2 0

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2 0 0 6 - 5 2 5 2 7 6 (J P , A)

国際公開第2 0 0 5 / 0 7 5 4 3 6 (WO , A 1)

西獨国特許出願公開第0 3 0 4 4 5 6 6 (D E , A)

SUH Y-G , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 米国 , AMERICAN CHEMICAL SOCIETY , 2 0 0 5 年
1月 1日 , V48 N18 , P5823-5836EL-KERDAWY, MOHAMED M. , ALEXANDRIA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES , 1 9 9 9 年 , V13
N2 , P121-125

WILLITZER,H. et al , Synthesis and antiviral activity of substituted 5-ureido- and 5-thioureidobenzimidazole derivatives , Pharmazie , 1 9 7 8 年 , Vol.33, No.1 , p.30-38

ARORA,R.B. et al , Effect of some new anticonvulsant compounds on the brain 5-hydroxytryptamine levels in rats , Indian Journal of Experimental Biology , 1 9 7 2 年 , Vol.10, N
0.4 , p.315-316WAGNER,W.H. et al , Tuberculostatic N,N'-diarylthioureas. II , Arzneimittel-Forschung ,
1 9 6 9 年 , Vol.19, No.5 , p.719-730

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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