

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520329

(P2004-520329A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 233/56

C O 7 D 233/56

4 C O 8 4

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/4164

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/428

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-554108 (P2002-554108)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月28日 (2001.12.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月30日 (2003.6.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/049550
 (87) 国際公開番号 W02002/053158
 (87) 国際公開日 平成14年7月11日 (2002.7.11)
 (31) 優先権主張番号 60/259, 426
 (32) 優先日 平成12年12月29日 (2000.12.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/296, 257
 (32) 優先日 平成13年6月6日 (2001.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/307, 418
 (32) 優先日 平成13年7月24日 (2001.7.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503235927
 アルテオン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
 7 4 4 6 ラムジー ウィリアムス ドラ
 イヴ 1 7 0
 (74) 代理人 100059959
 弁理士 中村 稔
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 穴戸 嘉一
 (74) 代理人 100074228
 弁理士 今城 俊夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障 I B の治療方法

(57) 【要約】

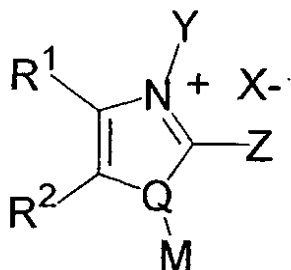
眼圧低減又は遠近調節改善量の式 (I) の化合物を投与することを含む、人を含む動物の緑内障の治療又は改善又は予防方法、眼圧の低減方法又は眼の遠近調節の向上又は改善方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼圧低減又は遠近調節改善量の (A) 下記式 I の化合物

【化 1】



10

(式中、

a. R_1 及び R_2 は、

1. 水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アリル、アミノ、 α -アルキレンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、Ar (ここで、芳香族性の規則に合致して、Arは C_6 又は C_{10} アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1, 2, 3)トリアジンと縮合できる(ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である))、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-、ArSO-、ArS-、ArSO₂NH-、ArNH、(N-Ar)(N-アルキル)N-、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択され、又は R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシを構成し、又は

20

30

2. それらの環炭素と一緒にあって C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環システムを形成し、又は
3. それらの環炭素と一緒にあって、オリウム又はオニウム含有環の任意の縮合二重結合を含む最大2個の二重結合を有する C_5-C_7 縮合シクロアルキル環を形成し(ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上によって置換されていてもよい)、又は

4. それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリール環を形成し(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル-、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい)、又は

40

5. それらの環炭素と一緒にあって5~8員ヘテロ環を形成し(ここで、ヘテロ環は炭素、窒素、及びS(O)_n (n = 0, 1, 又は2)からなる群から選択される環原子からなる)、

b. Zは、

1. 水素、アルキル、Ar-CH₂、

50

2. 式- NR^3R^4 基(ここで、 R^3 及び R^4 は独立して水素、アルキル、Ar、又はAr-アルキル-であってもよい)、

3. 式- $\text{CH}(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$ 基(ここで、 R^{11} は水素、メチル、エチル又は $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ -であり、 R^{12} は $[\text{C}_1-\text{C}_6]$ アルキル、Ar、又は CO_2R^{13} であり、 R^{13} は水素、メチル又はエチルである)、

4. 式- $\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{13})(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$ 基、

5. 式 CH_2WAR 基(ここで、Wは $-(\text{C}=\text{O})$ -又は $-\text{S}(\text{O})_n-$ ($n=1$ 又は 2)である)、又は

6. 式- $\text{CH}_2\text{C}(\text{C}-\text{R}^{14})$ 基(ここで、 R^{14} は (C_1-C_6) アルキルである)であり、

c. Yは、

1. アミノ、又は

2. 式- $\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ 基であり(ここで、

(a) R^5 は水素、アルキル-、シクロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、アミノアルキル-、ジアルキルアミノアルキル-、($\text{N}-[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリール)(N -アルキル)アミノアルキル-、ピペリジン-1-イルアルキル-、1-ピロリジニルアルキル、アゼチジニルアルキル、4-アルキルピペラジン-1-イルアルキル、4-アルキルピペリジン-1-イルアルキル、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペラジン-1-イルアルキル、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペリジン-1-イルアルキル、アゼチジン-1-イルアルキル、モルホリン-4-イルアルキル、チオモルホリン-4-イルアルキル、ピペリジン-1-イルアルキル、 $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリール、又は R^6 とは無関係に R^6 で列記されるものであり、

(b) R^6 は、

(1) 水素、アルキル(アルコキシカルボニルで置換されていてもよい)、アルケニル、アルキニル、シアノ-又は Rs (ここで、 Rs は C_6 又は C_{10} アリール又は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり、その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

(2) 式- $\text{W}-\text{R}^7$ 基(ここで、 R^7 はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は Rs であり、Wは $-\text{C}(\text{O})$ -又は $-\text{S}(\text{O})_n-$ ($n=1$ 又は 2)である)、

(3) 式- $\text{W}-\text{OR}^8$ 基(ここで、 R^8 は水素又はアルキルである)、

(4) 式- $\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$ 基、又は

(5) 式- $\text{W}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 基である(ここで、

[a] R^9 は水素であり、 R^{10} はアルキル又はシクロアルキルであり(必要に応じて、

(i) $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリール、又は

(ii) 5-又は6-員ヘテロアリール環(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペラジン-1-イル、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、及びモルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニル又はピリジン環と縮合してもよく、環縮合はヘテロアリール環の炭素-炭素二重結合の位置である)、又は

(iii) 4~10個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)

で置換されていてもよく)、又は

[b] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} はArであり、又は

[c] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

[d] R^9 及び R^{10} は両方ともアルキル基であり、又は

[e] R^9 及び R^{10} はNと一緒に4~10個の環原子を含むヘテロ環(そのヘテロ環は環にN、O又はSの群から選択される最大1個の追加のヘテロ原子を含むことができ

10

20

30

40

50

る)を形成し(ここで、ヘテロ環は必要に応じて(C_6 -又は C_{10})アリール、(C_6 -又は C_{10})アリールアルキル、又は5-又は6-員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシで置換されていてもよい)、又は

[f] R^9 及び R^{10} は両方とも水素である))、又は

d. QはN、O又はSであり、

e. Mは、QがO又はSである場合には存在せず、

f. Mはアルキル、ビニル又はアリルであり、又はYとは無関係にYで列記されるものであり、

g. Xは薬剂的に許容される陰イオンである)、又は

(B)該化合物の薬剂的に許容される塩を投与することを含む、ヒトを含む動物の眼圧の低減又は遠近調節の改善方法

(ここで、アリール又はArは、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、(C_1 - C_3)アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、-アルキレンスルホン酸、アルキルチオ、アリル、アミノ、 $ArC(O)-$ 、 $ArC(O)NH-$ 、 $ArO-$ 、 $Ar-$ 、 Ar -アルキル-、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、(C_2 - C_6)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、1-ピロリジニル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル-、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロ環は、Arのそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、アミノ、 $ArC(O)-$ 、 $ArO-$ 、 $Ar-$ 、カルボキシ、ジアルキルアミノ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)。

【請求項2】

Yが式-CH(R^5)- R^6 である式Iの化合物を、眼圧低減又は遠近調節改善量投与することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Yが式-CH(R^5)-W- R^7 である式Iの化合物を、眼圧低減又は遠近調節改善量投与することを含む請求項2に記載の方法。

【請求項4】

Yが式-CH(R^5)-W- R^s である式Iの化合物を、眼圧低減又は遠近調節改善量投与することを含む請求項2に記載の方法。

【請求項5】

R^1 及び R^2 がそれらの環炭素と一緒になって C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環を形成する式Iの化合物であって、該縮合環が1つ以上のハロ、アミノ、アルキル、スルホン酸、アルキルスルホニル、又は-アルキレンスルホン酸基、又はQが窒素であり、 R^1 及び R^2 が C_6 縮合芳香族環を形成しないことを条件として C_1 - C_3 アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい前記化合物を、眼圧低減又は遠近調節改善量投与することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項6】

10

20

30

40

50

QがSであり、Y及びZが両方とも-NH₂である式Iの化合物を、眼圧低減又は遠近調節改善量投与することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項7】

さらに有効量のコリン作用薬を投与することを含む請求項1に記載の方法。

【請求項8】

眼圧低減又は遠近調節改善量の式Iの化合物(式中、

a. R₁及びR₂は、

1. 水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、(C₁-C₃)アルキレンジオキシ、アリル、-アルキレンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、(C₂-C₆)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、Ar(ここで、芳香族性の規則に合致して、ArはC₆又はC₁₀アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1,2,3)トリアジンと縮合できる(ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である))、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH、(N-Ar)(N-アルキル)N-, ArC(O)-、ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択され、又は
2. それらの環炭素と一緒にあってC₆-又はC₁₀-芳香族縮合環システムを形成し、又は
3. それらの環炭素と一緒にあって、オリウム又はオニウム含有環の任意の縮合二重結合を含む最大2個の二重結合を有するC₅-C₇縮合シクロアルキル環を形成し(ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上で置換されていてもよい)、又は
4. それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリール環を形成し(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上のハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい)、

5. それらの環炭素と一緒にあって5~8員ヘテロ環を形成し(ここで、ヘテロ環は炭素、窒素、及びS(O)_n(n=0, 1, 又は2)からなる群から選択される環原子からなる)、

b. Zは、

1. 水素、アルキル、Ar-CH₂、
2. 式-NR³R⁴基(ここで、R³及びR⁴は独立して水素、アルキル、Ar、又はAr-アルキル-であってもよい)、
3. 式-CH(OR¹¹)R¹²基(R¹¹は水素、メチル、エチル又はCH₃C(O)-であり、R¹²は[C₁-C₆]アルキル、Ar、又はCO₂R¹³であり、R¹³は水素、メチル又はエチルである)、
4. 式-C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²基、
5. 式CH₂WAr基(ここで、Wは-(C=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、又は
6. 式-CH₂C-C-R¹⁴基(ここで、R¹⁴は(C₁-C₆)アルキルである)であり、

c. Yは、

1. アミノ、又は
2. 式-CH(R⁵)-R⁶の基であり(ここで、
(a) R⁵は水素又はアルキルであり、
(b) R⁶は、

(1) 水素、アルキル(アルコキシカルボニルで置換されていてもよい)、アルケニル、アルキニル、シアノ-又は R^5 (ここで、 R^5 は C_6 又は C_{10} アリール又は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり、その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

(2) 式-W- R^7 基(ここで、 R^7 はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又は R^5 であり、Wは-C(=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、

(3) 式-W-O R^8 基(ここで、 R^8 は水素又はアルキルである)、

(4) 式-CH(OH) R^5 基、又は

(5) 式-W-N(R^9) R^{10} 基である(ここで、

[a] R^9 は水素であり、 R^{10} はアルキル又はシクロアルキルであり、必要に応じて、

10

(i) [C_6 又は C_{10}]アリール、又は

(ii) 5-又は6-員ヘテロアリール環(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上のハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニルと縮合してもよい)、又は

(iii) 4~10個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)

で置換されていてもよく、又は

[b] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} はArであり、又は

20

[c] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} は4~10個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)であり、又は

[d] R^9 及び R^{10} は両方ともアルキル基であり、又は

[e] R^9 及び R^{10} はNと一緒にあって4~10個の環原子を含むヘテロ環(そのヘテロ環は環にN、O又はSの群から選択される最大1個の追加のヘテロ原子を含むことができる)を形成し(ここで、ヘテロ環は必要に応じて(C_6 -又は C_{10})アリール、(C_6 -又は C_{10})アリールアルキル、又は5-又は6-員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、そのような各ヘテロアリール

30

は必要に応じて1つ以上のハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシで置換されていてもよい)、又は

[f] R^9 及び R^{10} は両方とも水素である))、又は

d. QはN、O又はSであり、

e. Mは、QがO又はSである場合には存在せず、

f. Mはアルキル、ビニル又はアリルであり、又はYとは無関係にYで列記されたものであり、

g. Xは薬剂的に許容される陰イオンである)、又は

(B) 該化合物の薬剂的に許容される塩を投与することを含む、請求項1に記載の方法(ここで、アリール又はArは、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、(C_1 - C_3)アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、-アルキレンスルホン酸、アルキルチオ、アリル、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArO-、Ar-、Ar-アルキル-、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、(C_2 - C_6)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、ヘテロ環は、Arのそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、ArC(O)-

40

50

、ArO-、Ar-、カルボキシ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい。

【請求項 9】

眼圧低減又は遠近調節改善量の式 I の化合物（式中、Y は式 $-CH(R^5)R^6$ である）を投与することを含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

眼圧低減又は遠近調節改善量の式 I の化合物（式中、Y は式 $-CH(R^5)-W-R^7$ である）を投与することを含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

眼圧低減又は遠近調節改善量の式 I の化合物（式中、Y は式 $-CH(R^5)-W-R^s$ である）を投与することを含む請求項 9 に記載の方法。

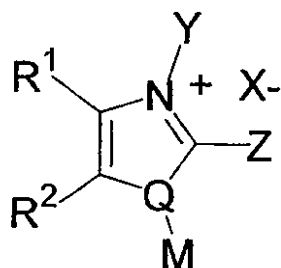
【請求項 12】

眼圧低減量の式 I の化合物（式中、Q は S であり、Y 及び Z は両方とも $-NH_2$ である）を投与することを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

ヒトを含む動物の眼圧の低減又は眼の遠近調節の改善のための薬剤を製造するための（A）下記式 I の化合物

【化 2】



（式中、

a. R_1 及び R_2 は、

1. 水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アリル、アミノ、 α -アルキレンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、4- $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペリジン-1-イル、4- $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペラジン-1-イル、Ar（ここで、芳香族性の規則に合致して、Ar は C_6 又は C_{10} アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1～3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1～3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0～2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1, 2, 3)トリアジンと縮合できる（ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である））、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-、ArSO-、ArS-、ArSO₂NH-、ArNH、(N-Ar)(N-アルキル)N-、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択され、又は R^1 及び R^2 は一緒になってメチレンジオキシを構成し、又は

2. それらの環炭素と一緒にあって C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環システムを形成し、又は

3. それらの環炭素と一緒にあって、オリウム又はオニウム含有環の任意の縮合二重結合

を含む最大2個の二重結合を有するC₅-C₇縮合シクロアルキル環を形成し(ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上によって置換されていてもよい)、又は

4. それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリール環を形成し(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル-、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペラジン-1-イル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい)、又は

5. それらの環炭素と一緒にあって5~8員ヘテロ環を形成し(ここで、ヘテロ環は炭素、窒素、及びS(O)_n(n=0、1、又は2)からなる群から選択される環原子からなる)、

b. Zは、

1. 水素、アルキル、Ar-CH₂、

2. 式-NR³R⁴基(ここで、R³及びR⁴は独立して水素、アルキル、Ar、又はAr-アルキル-であってもよい)、

3. 式-CH(OR¹¹)R¹²基(ここで、R¹¹は水素、メチル、エチル又はCH₃C(O)-であり、R¹²は[C₁-C₆]アルキル、Ar、又はCO₂R¹³であり、R¹³は水素、メチル又はエチルである)、

4. 式-C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²基、

5. 式CH₂WAR基(ここで、Wは-(C=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、又は

6. 式-CH₂C(C)-R¹⁴基(ここで、R¹⁴は(C₁-C₆)アルキルである)であり、

c. Yは、

1. アミノ、又は

2. 式-CH(R⁵)-R⁶基であり(ここで、

(a) R⁵は水素、アルキル-、シクロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、アミノアルキル-、ジアルキルアミノアルキル-、(N-[C₆又はC₁₀]アリール)(N-アルキル)アミノアルキル-、ピペリジン-1-イルアルキル-、1-ピロリジニルアルキル、アゼチジニルアルキル、4-アルキルピペラジン-1-イルアルキル、4-アルキルピペリジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペラジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペリジン-1-イルアルキル、アゼチジン-1-イルアルキル、モルホリン-4-イルアルキル、チオモルホリン-4-イルアルキル、ピペリジン-1-イルアルキル、[C₆又はC₁₀]アリール、又はR⁶とは無関係にR⁶で列記されるものであり、

(b) R⁶は、

(1) 水素、アルキル(アルコキシカルボニルで置換されていてもよい)、アルケニル、アルキニル、シアノ-又はRs(ここで、RsはC₆又はC₁₀アリール又は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり、その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

(2) 式-W-R⁷基(ここで、R⁷はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又はRsであり、Wは-C(=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、

(3) 式-W-OR⁸基(ここで、R⁸は水素又はアルキルである)、

(4) 式-CH(OH)Rs基、又は

(5) 式-W-N(R⁹)R¹⁰基である(ここで、

[a] R⁹は水素であり、R¹⁰はアルキル又はシクロアルキルであり(必要に応じて、

(i) [C₆又はC₁₀]アリール、又は

(ii) 5-又は6-員ヘテロアリール環(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0

10

20

30

40

50

～ 2 個の N 原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて 1 つ以上の 1 -ピロリジニル、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペラジン-1 -イル、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペリジン-1 -イル、アゼチジン-1 -イル、及びモルホリン-4 -イル、チオモルホリン-4 -イル、ピペリジン-1 -イル、ハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニル又はピリジン環と縮合してもよく、環縮合はヘテロアリール環の炭素-炭素二重結合の位置である)、又は

(iii) 4 ～ 10 個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の 1 ～ 3 個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)

で置換されていてもよく)、又は

[b] R⁹は水素又は低級アルキルであり、R¹⁰は Ar であり、又は

[c] R⁹は水素又は低級アルキルであり、R¹⁰は 4 ～ 10 個の環原子を含むヘテロ環であり(その環原子の 1 ～ 3 個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

[d] R⁹及び R¹⁰は両方ともアルキル基であり、又は

[e] R⁹及び R¹⁰は N と一緒になって 4 ～ 10 個の環原子を含むヘテロ環(そのヘテロ環は環に N、O 又は S の群から選択される最大 1 個の追加のヘテロ原子を含むことができる)を形成し(ここで、ヘテロ環は必要に応じて(C₆-又は C₁₀)アリール、(C₆-又は C₁₀)アリールアルキル、又は 5 -又は 6 -員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6 -員ヘテロアリール環は 1 ～ 3 個の N 原子を含み、5 -員ヘテロアリール環は 1 ～ 3 個の N 原子又は 1 個の O 又は S 原子及び 0 ～ 2 個の N 原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて 1 つ以上の 1 -ピロリジニル、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペラジン-1 -イル、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペリジン-1 -イル、アゼチジン-1 -イル、モルホリン-4 -イル、チオモルホリン-4 -イル、ピペリジン-1 -イル、ハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシで置換されていてもよい)、又は

[f] R⁹及び R¹⁰は両方とも水素である))、又は

d. Q は N、O 又は S であり、

e. M は、Q が O 又は S である場合には存在せず、

f. M はアルキル、ビニル又はアリルであり、又は Y とは無関係に Y で列記されるものであり、

g. X は薬剂的に許容される陰イオンである)、又は

(B) 該化合物の薬剂的に許容される塩の使用

(ここで、アリール又は Ar は、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、(C₁-C₃)アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、-アルキレンスルホン酸、アルキルチオ、アリル、アミノ、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArO-、Ar-、Ar-アルキル-、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、(C₂-C₆)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、1 -ピロリジニル、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペラジン-1 -イル-、4 -[C₆又は C₁₀]アリールピペリジン-1 -イル、アゼチジン-1 -イル、モルホリン-4 -イル、チオモルホリン-4 -イル、ピペリジン-1 -イルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

ヘテロ環は、Ar のそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、アミノ、ArC(O)-、ArO-、Ar-、カルボキシ、ジアルキルアミノ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)。

【請求項 14】

ヒトを含む動物の眼圧の低減又は眼の遠近調節の改善のための薬剤を製造するための(A

10

20

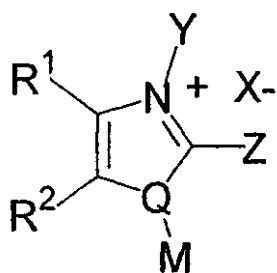
30

40

50

）下記式 I の化合物

【化 3】



10

(式中、

a . R_1 及び R_2 は、

1 . 水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アリル、アミノ、 α -アルケンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、Ar (ここで、芳香族性の規則に合致して、Arは C_6 又は C_{10} アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1, 2, 3)トリアジンと縮合できる(ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である))、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-、ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH-, (N-Ar)(N-アルキル)N-, ArC(O)-、ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択され、又は R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシを構成し、又は

20

30

2 . それらの環炭素と一緒にあって C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環システムを形成し、又は
3 . それらの環炭素と一緒にあって、オリウム又はオニウム含有環の任意の縮合二重結合を含む最大2個の二重結合を有する C_5-C_7 縮合シクロアルキル環を形成し(ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上で置換されていてもよい)、又は

4 . それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリール環を形成し(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル-、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい)、又は

40

5 . それらの環炭素と一緒にあって5~8員ヘテロ環を形成し(ここで、ヘテロ環は炭素、窒素、及びS(O)_n (n = 0, 1, 又は2)からなる群から選択される環原子からなる)、

b . Z は、

1 . 水素、アルキル、Ar-CH₂、

2 . 式-NR³R⁴基(ここで、R³及びR⁴は独立して水素、アルキル、Ar、又はAr-ア

50

ルキル-であってもよい)、

3. 式-CH(OR¹¹)R¹²基(ここで、R¹¹は水素、メチル、エチル又はCH₃C(O)-であり、R¹²は[C₁-C₆]アルキル、Ar、又はCO₂R¹³であり、R¹³は水素、メチル又はエチルである)、

4. 式-C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²基、

5. 式CH₂WAR基(ここで、Wは-(C=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、又は

6. 式-CH₂C-C-R¹⁴基(ここで、R¹⁴は(C₁-C₆)アルキルである)であり、

c. Yは、

1. アミノ、又は

2. 式-CH(R⁵)-R⁶基であり(ここで、

(a) R⁵は水素、アルキル-、シクロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、アミノアルキル-、ジアルキルアミノアルキル-、(N-[C₆又はC₁₀]アリール)(N-アルキル)アミノアルキル-、ピペリジン-1-イルアルキル-、1-ピロリジニルアルキル、アゼチジニルアルキル、4-アルキルピペラジン-1-イルアルキル、4-アルキルピペリジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペラジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペリジン-1-イルアルキル、アゼチジン-1-イルアルキル、モルホリン-4-イルアルキル、チオモルホリン-4-イルアルキル、ピペリジン-1-イルアルキル、[C₆又はC₁₀]アリール、又はR⁶とは無関係にR⁶で列記されるものであり、

(b) R⁶は、

(1) 水素、アルキル(アルコキシカルボニルで置換されていてもよい)、アルケニル、アルキニル、シアノ-又はRs(ここで、RsはC₆又はC₁₀アリール又は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり、その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

(2) 式-W-R⁷基(ここで、R⁷はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又はRsであり、Wは-C(=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)である)、

(3) 式-W-OR⁸基(ここで、R⁸は水素又はアルキルである)、

(4) 式-CH(OH)Rs基、又は

(5) 式-W-N(R⁹)R¹⁰基である(ここで、

[a] R⁹は水素であり、R¹⁰はアルキル又はシクロアルキルであり(必要に応じて、

(i) [C₆又はC₁₀]アリール、又は

(ii) 5-又は6-員ヘテロアリール環(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペラジン-1-イル、4-[C₆又はC₁₀]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、及びモルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニル又はピリジン環と縮合してもよく、環縮合はヘテロアリール環の炭素-炭素二重結合の位置である)、又は

(iii) 4~10個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)

で置換されていてもよく)、又は

[b] R⁹は水素又は低級アルキルであり、R¹⁰はArであり、又は

[c] R⁹は水素又は低級アルキルであり、R¹⁰は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

[d] R⁹及びR¹⁰は両方ともアルキル基であり、又は

[e] R⁹及びR¹⁰はNと一緒に4~10個の環原子を含むヘテロ環(そのヘテロ環は環にN、O又はSの群から選択される最大1個の追加のヘテロ原子を含むことができる)を形成し(ここで、ヘテロ環は必要に応じて(C₆-又はC₁₀)アリール、(C₆-又はC₁

10

20

30

40

50

o) アリールアルキル、又は 5 - 又は 6 - 員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6 - 員ヘテロアリール環は 1 ~ 3 個の N 原子を含み、5 - 員ヘテロアリール環は 1 ~ 3 個の N 原子又は 1 個の O 又は S 原子及び 0 ~ 2 個の N 原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて 1 つ以上の 1 - ピロリジニル、4 - [C₆又は C₁₀]アリールピペラジン - 1 - イル、4 - [C₆又は C₁₀]アリールピペリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ハロ又は (C₁ - C₃)アルキレンジオキシで置換されていてもよい)、又は

[f] R⁹ 及び R¹⁰ は両方とも水素である))、又は

d . Q は N、O 又は S であり、

e . M は、Q が O 又は S である場合には存在せず、

10

f . M はアルキル、ビニル又はアリルであり、又は Y とは無関係に Y で列記されるものであり、

g . X は薬剂的に許容される陰イオンである)、又は

(B) 該化合物の薬剂的に許容される塩の使用

(ここで、アリール又は Ar は、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、(C₁ - C₃)アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、-アルキレンスルホン酸、アルキルチオ、アリル、アミノ、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArO-、Ar-、Ar-アルキル-、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、(C₂ - C₆)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、1 - ピロリジニル、4 - [C₆又は C₁₀]アリールピペラジン - 1 - イル-、4 - [C₆又は C₁₀]アリールピペリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく、

20

ヘテロ環は、Ar のそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、アミノ、ArC(O)-、ArO-、Ar-、カルボキシ、ジアルキルアミノ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい)。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、2001年7月24日に出願した米国特許出願第60/307,418号、2001年6月6日に出願した第60/296,257号及び2000年12月29日に出願した第60/259,426号の優先権を主張する。

本発明は、緑内障の治療又は遠近調節の改善方法(すなわち、眼が異なる距離の光景にあわせて調節する方法)、及びそのような治療で使用する化合物及び組成物に関する。一の局面において、本発明は緑内障によって生じる眼圧を減少させる方法に関する。

糖尿病は、栄養失調又は感染症に関係した原因により妨げられない世界各地で視覚障害及び失明の発生の主要な決定要因である。網膜症は、糖尿病患者の失明の主な原因であり、進行性変性疾患である。糖尿病性網膜症に関係すると考えられる多くの危険因子である血漿中のグルコース濃度は広く研究されている。網膜症の低い発生率は減少した血漿グルコース濃度に関係することが広く受け入れられている。

40

糖尿病の眼科疾患としては、不透明化及び緑内障が挙げられる。例えば、これらの徴候の発生は疾患の持続性高血糖症と相関する。緑内障の発生率は糖尿病患者人口において重要であるが、同様に緑内障は一般的な高齢者人口の実質的な部分に作用する。

原発開放隅角緑内障は一般的な人口の1.8%に比較して糖尿病患者の約4%で発生する。この障害で見られる眼圧の増加の理由には理解されていない。緑内障の特徴を示す眼圧の増加は、線維柱帯切除術が少なくとも一時期正常な眼圧に回復してから小柱網で

50

眼からの流体のドレナージの障害によっておそらく生じる。流体移動のこの障害の原因は今のところ分かっていないが、物理的障害又は小柱網におけるふるいシステムを構成するタンパク質の移動の制限に関係するかもしれない。小柱網は、眼からの眼内流体の制限された流動を維持するふるいシステムとして機能する。この流動の過剰な制限の結果は、増加した眼圧を生じる逆圧である。

【 0 0 0 2 】

小柱網の交換（線維柱帯切除術）は、相変わらず眼内流体のフィルタリングを改善する確立された外科的処置及び眼圧の全体的な減少のための確立された外科的処置である。この治療は浸潤性であり、圧力の上昇がしばしば処置後に繰り返されるため有効性が限られている。

10

現在の長期医薬治療は、すでに医学的に易感染性の患者人口に対して測定のリスクを課す。局所 B-ブロッカーの使用は内在する心疾患に影響を及ぼし、炭酸脱水酵素阻害薬（例えばダイヤモンドックス（登録商標））は代謝性アシドーシスを生じるかもしれない。圧力低下剤の使用は易感染性高齢者及び糖尿病患者において腎臓病の状態の影響を受けるであろう。現在の医薬的な治療に関する欠点は、現在の治療とは作用機構において異なる長期医薬的処置に必要なまだ検討されていない薬剤を強調する。

新しい作用機構に基づく緑内障の治療における医薬的処置の新しい戦略が必要である。さらに、緑内障に関連する眼圧を減少させる医薬品が必要である。また、本発明によって提供される遠近調節の改善方法により、高価で厄介な光学的解決手段、例えば別個の老眼鏡又は二焦点レンズの眼鏡の使用を回避することができる。

20

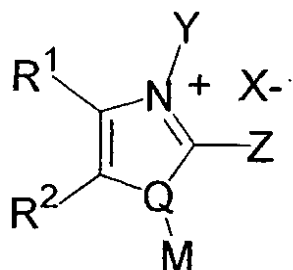
【 0 0 0 3 】

発明の概要

一の実施態様において、本発明は、ヒトを含む動物の緑内障の治療又は改善又は予防、眼圧の低下又は眼の遠近調節の改善（improving or ameliorating）方法であって、眼圧低減又は遠近調節改善量の下記式 I の化合物を投与することを含む前記方法に関する。

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】



30

（式中、置換基は以下で定義される）

【 0 0 0 5 】

発明の詳細な説明

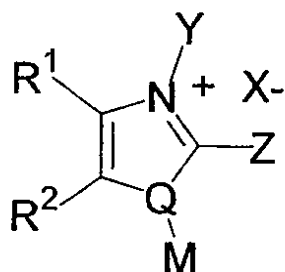
本発明に従って、緑内障及び弱まった遠近調節を含む眼科疾患を有する動物、好ましくは哺乳動物、好ましくはヒトの治療方法が提供される。簡単に、本発明の方法は、糖尿病のような年齢又はある年齢に関連した病的状態によって生じ得る緑内障又は弱まった遠近調節を有する哺乳動物の治療方法を提供する。本発明の方法は、進行性糖化の阻害薬のクラスを投与を提供する。本発明は、さらに化合物の投与の過程に眼の状態の改善を観察する方法を提供する。

40

ヒトを含む動物における本発明の適応症を治療又は改善する方法が提供され、該方法は有効量の（A）下記式 I の化合物

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



【 0 0 0 7 】

10

(式中、

a . R_1 及び R_2 は、

1 . 水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アリル、アミノ、 α -アルキレンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、4- $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペリジン-1-イル、4- $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペラジン-1-イル、Ar (ここで、芳香族性の規則に合致して、Arは C_6 又は C_{10} アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1, 2, 3)トリアジンと縮合できる(ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である))、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-、ArSO-、ArS-、ArSO₂NH-、ArNH、(N-Ar)(N-アルキル)N-、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択され、又は R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシを構成し(一の実施態様において、水素、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アリル、 α -アルキレンスルホン酸、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、トリフルオロメチル、Ar (ここで、芳香族性の規則に合致して、Arは C_6 又は C_{10} アリール又は5-又は6-員ヘテロアリール環であり、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、各ヘテロアリール環はベンゼン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、又は(1, 2, 3)トリアジンと縮合できる(ここで、環縮合はArの炭素-炭素二重結合の位置である))、Ar-アルキル、Ar-O、ArSO₂-、ArSO-、ArS-、ArSO₂NH-、ArNH、(N-Ar)(N-アルキル)N-、ArC(O)-、ArC(O)NH-、ArNH-C(O)-、及び(N-Ar)(N-アルキル)N-C(O)-から独立して選択される)、又は

20

30

40

2 . それらの環炭素と一緒に、 C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環システムを形成し、又は
3 . それらの環炭素と一緒に、オリウム又はオニウム含有環の任意の縮合二重結合を含む最大2個の二重結合を有する C_5-C_7 縮合シクロアルキル環を形成し(ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上によって置換されていてもよい)(一の実施態様において、それらの環炭素と一緒に、オリウム又はオニウム含有環の縮合二重結合を含む最大2個の二重結合を有する C_5-C_7 縮合シクロアルキル環を

50

形成する（ここで、シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、又はオキソ置換基からなる群の1つ以上によって置換されていてもよい）、又は

4. それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリアル環を形成し（ここで、6-員ヘテロアリアル環は1～3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリアル環は1～3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0～2個のN原子を含み、各ヘテロアリアル環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル-、4-[C₆又はC₁₀]アリアルピペラジン-1-イル、4-[C₆又はC₁₀]アリアルピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい）（一の実施態様において、それらの環炭素と一緒にあって5-又は6-員ヘテロアリアル環を形成する（ここで、6-員ヘテロアリアル環は1～3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリアル環は1～3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0～2個のN原子を含み、各ヘテロアリアル環は必要に応じて1つ以上のハロ又は(C₁-C₃)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい））、又は

10

5. それらの環炭素と一緒にあって5～8員ヘテロ環を形成し（ここで、ヘテロ環は炭素、窒素、及びS(O)_n（n=0、1、又は2）からなる群から選択される環原子からなる）、

b. Zは、

1. 水素、アルキル、Ar-CH₂、

2. 式-NR³R⁴基（ここで、R³及びR⁴は独立して水素、アルキル、Ar、又はAr-アルキル-であってもよい）、

20

3. 式-CH(OR¹¹)R¹²基（R¹¹は水素、メチル、エチル又はCH₃C(O)-であり、R¹²は[C₁-C₆]アルキル、Ar、又はCO₂R¹³であり、R¹³は水素、メチル又はエチルである）、

4. 式-C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²基、

5. 式CH₂WAR基（ここで、Wは-(C=O)-又は-S(O)_n-（n=1又は2）である）、又は

6. 式-CH₂C(C)-R¹⁴基（ここで、R¹⁴は(C₁-C₆)アルキルである）であり、

c. Yは、

1. アミノ、又は

30

2. 式-CH(R⁵)-R⁶基であり（ここで、

(a) R⁵は水素、アルキル-、シクロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、アミノアルキル-、ジアルキルアミノアルキル-、(N-[C₆又はC₁₀]アリアル)(N-アルキル)アミノアルキル-、ピペリジン-1-イルアルキル-、1-ピロリジニルアルキル、アゼチジニルアルキル、4-アルキルピペラジン-1-イルアルキル、4-アルキルピペリジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリアルピペラジン-1-イルアルキル、4-[C₆又はC₁₀]アリアルピペリジン-1-イルアルキル、アゼチジン-1-イルアルキル、モルホリン-4-イルアルキル、チオモルホリン-4-イルアルキル、ピペリジン-1-イルアルキル、[C₆又はC₁₀]アリアル、又はR⁶とは無関係にR⁶で列記されるものであり（一の実施態様において、水素又はアルキル）、

40

(b) R⁶は、

(1) 水素、アルキル（アルコキシカルボニルで置換されていてもよい）、アルケニル、アルキニル、シアノ-又はRs（ここで、RsはC₆又はC₁₀アリアル又は4～10個の環原子を含むヘテロ環であり、その環原子の1～3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である）、又は

(2) 式-W-R⁷基（ここで、R⁷はアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ又はRsであり、Wは-C(=O)-又は-S(O)_n-（n=1又は2）である）、

(3) 式-W-OR⁸基（ここで、R⁸は水素又はアルキルである）、

(4) 式-CH(OH)Rs基、又は

(5) 式-W-N(R⁹)R¹⁰基である（ここで、

50

- [a] R^9 は水素であり、 R^{10} はアルキル又はシクロアルキルであり、必要に応じて、
 (i) $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリール、又は
 (ii) 5 -又は6 -員ヘテロアリール環 (ここで、6 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子を含み、5 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子又は1 個のO 又はS 原子及び0 ~ 2 個のN 原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1 つ以上の1 -ピロリジニル、4 - $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペラジン-1 -イル、4 - $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペリジン-1 -イル、アゼチジン-1 -イル、及びモルホリン-4 -イル、チオモルホリン-4 -イル、ピペリジン-1 -イル、ハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニル又はピリジン環と縮合してもよく、環縮合はヘテロアリール環の炭素-炭素二重結合の位置である) (一の実施態様において、5 -又は6 -員ヘテロアリール環
 (ここで、6 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子を含み、5 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子又は1 個のO 又はS 原子及び0 ~ 2 個のN 原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1 つ以上のハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又は置換フェニルと縮合してもよい))、又は
 (iii) 4 ~ 10 個の環原子を含むヘテロ環 (その環原子の1 ~ 3 個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である))
 で置換されていてもよく、又は
 [b] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} はAr であり、又は
 [c] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} は4 ~ 10 個の環原子を含むヘテロ環 (その環原子の1 ~ 3 個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子であり
 、又は
 [d] R^9 及び R^{10} は両方ともアルキル基であり、又は
 [e] R^9 及び R^{10} はN と一緒になって4 ~ 10 個の環原子を含むヘテロ環 (そのヘテロ環は環にN、O 又はS の群から選択される最大1 個の追加のヘテロ原子を含むことができる) を形成し (ここで、ヘテロ環は必要に応じて $(C_6$ -又は $C_{10})$ アリール、 $(C_6$ -又は $C_{10})$ アリールアルキル、又は5 -又は6 -員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子を含み、5 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子又は1 個のO 又はS 原子及び0 ~ 2 個のN 原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて1 つ以上の1 -ピロリジニル、4 - $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペラジン-1 -イル、4 - $[C_6$ 又は $C_{10}]$ アリールピペリジン-1 -イル、アゼチジン-1 -イル、モルホリン-4 -イル、チオモルホリン-4 -イル、ピペリジン-1 -イル、ハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシで置換されていてもよい) (一の実施態様において、 R^9 及び R^{10} はN と一緒になって4 ~ 10 個の環原子を含むヘテロ環 (そのヘテロ環は環にN、O 又はS の群から選択される最大1 個の追加のヘテロ原子を含むことができる) を形成する (ここで、ヘテロ環は必要に応じて $(C_6$ -又は $C_{10})$ アリール、 $(C_6$ -又は $C_{10})$ アリールアルキル、又は5 -又は6 -員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子を含み、5 -員ヘテロアリール環は1 ~ 3 個のN 原子又は1 個のO 又はS 原子及び0 ~ 2 個のN 原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて1 つ以上のハロ又は (C_1-C_3) アルキレンジオキシで置換されていてもよい))、又は
 [f] R^9 及び R^{10} は両方とも水素である))、
 d . Q はN、O 又はS であり、
 e . M は、Q がO 又はS である場合には存在せず、
 f . M はアルキル、ビニル又はアリルであり、又はY とは無関係にY で列記されるものであり、
 g . X は薬剂的に許容される陰イオンである))、又は
 (B) 該化合物の薬剂的に許容される塩を投与することを含む
 (ここで、アリール又はAr は、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、-アルキ

レンスルホン酸、アルキルチオ、アリル、アミノ、 ArC(O)- 、 ArC(O)NH- 、 ArO- 、 Ar- 、 Ar-アルキル- 、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸、1-ピロリジニル、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペラジン-1-イル-、4- $[\text{C}_6$ 又は $\text{C}_{10}]$ アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく（一の実施態様において、アリール又は Ar は、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、 (C_1-C_3) アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、 -アルキレンスルホン酸 、アルキルチオ、アリル、 ArC(O)- 、 ArC(O)NH- 、 ArO- 、 Ar- 、 Ar-アルキル- 、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 (C_2-C_6) ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい）、

ヘテロ環は、 Ar のそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、アミノ、 ArC(O)- 、 ArO- 、 Ar- 、カルボキシ、ジアルキルアミノ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい（一の実施態様において、ヘテロ環は、 Ar のそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、 ArC(O)- 、 ArO- 、 Ar- 、カルボキシ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい））。

10

20

30

【0008】

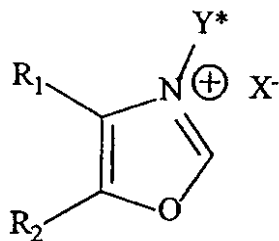
一の実施態様において、式Iの化合物は、 Y が式 $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{R}^6$ である化合物である。別の実施態様において、式Iの化合物は、 Y が式 $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{R}^7$ である式Iの化合物である。別の実施態様において、式Iの化合物は、 Y が式 $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{R}^s$ である式Iの化合物である。別の実施態様において、式Iの化合物は、 R^1 及び R^2 がそれらの環炭素と一緒にあって、1つ以上のハロ、アミノ、アルキル、スルホン酸、アルキルスルホニル又は -アルキレンスルホン酸基 で、又は C_1-C_3 アルキレンジオキシ基（但し、 Q が窒素であり、 R^1 及び R^2 が C_6 縮合芳香族環を形成しないことを条件とする）で置換されていてもよい C_6 -又は C_{10} -芳香族縮合環を形成する式Iの化合物である。別の実施態様において、式Iの化合物は、 Q が S であり、 Y 及び Z が両方とも $-\text{NH}_2$ である式Iの化合物である。

さらに、下記式IIの化合物、又は

【0009】

【化3】

40



(II)

【0010】

50

(式中、

a. R^1 及び R^2 は上で記載したものと同一であり、

b. Y^* は式-CH(R^5)- R^6 基であり(ここで、

(a) R^5 は水素、アルキル-、シクロアルキル-、アルケニル-、アルキニル-、アミノアルキル-、ジアルキルアミノアルキル-、(N-[C_6 又は C_{10}]アリール)(N-アルキル)アミノアルキル-、ピペリジン-1-イルアルキル-、1-ピロリジニルアルキル、アゼチジニルアルキル、4-アルキルピペラジン-1-イルアルキル、4-アルキルピペリジン-1-イルアルキル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イルアルキル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イルアルキル、アゼチジン-1-イルアルキル、モルホリン-4-イルアルキル、チオモルホリン-4-イルアルキル、ピペリジン-1-イルアルキル、[C_6 又は C_{10}]アリール、又は R^6 とは無関係に R^6 で列記されるものであり(一の実施態様において、 R^5 は水素又はアルキルである)、

(b) R^6 は、

(1) シアノ-又は R_T (ここで、 R_T は C_6 又は C_{10} アリールである)(一の実施態様において、シアノ)、

(2) 式-W- R_s 基(ここで、Wは-(C=O)-又は-S(O)_n-(n=1又は2)であり、 R_s は C_6 又は C_{10} アリール又は4~10個の環原子を含むヘテロ環である(この環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である))、

(3) 式-W-N(R^9) R^{10} 基である(ここで、

[a] R^9 は水素であり、 R^{10} はアルキル又はシクロアルキルであり、必要に応じて、

(i) [C_6 又は C_{10}]アリール、又は

(ii) 5-又は6-員ヘテロアリール環(ここで、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、前記ヘテロアリール環は必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、及びモルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、又はフェニル又はピリジン環と縮合してもよく、環縮合はヘテロアリール環の炭素-炭素二重結合の位置である)(一の実施態様において、必要に応じて置換される置換基は1つ以上のハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシ基であり、又はフェニルと縮合してもよく、フェニルは一般的な置換により置換されていてもよい)、又は

(iii) 4~10個の環原子を含むヘテロ環(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)

で置換されていてもよく、又は

[b] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} はArであり、又は

[c] R^9 は水素又は低級アルキルであり、 R^{10} は4~10個の環原子を含むヘテロ環であり(その環原子の1~3個は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である)、又は

[d] R^9 及び R^{10} は両方ともアルキル基であり、又は

[e] R^9 及び R^{10} はNと一緒に4~10個の環原子を含むヘテロ環(そのヘテロ環は環にN、O又はSの群から選択される最大1個の追加のヘテロ原子を含むことができる)を形成し(ここで、ヘテロ環は必要に応じて(C_6 -又は C_{10})アリール、(C_6 -又は C_{10})アリールアルキル、又は5-又は6-員ヘテロアリール環で置換されていてもよく、6-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子を含み、5-員ヘテロアリール環は1~3個のN原子又は1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含み、そのような各ヘテロアリールは必要に応じて1つ以上の1-ピロリジニル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペラジン-1-イル、4-[C_6 又は C_{10}]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシで置換されていてもよい)(一の実施態様において、必要に応じて置換される置換基は、1つ以上のハロ又は(C_1 - C_3)アルキレンジオキシである)、又は

[f] R^9 及び R^{10} は両方とも水素である)、

g . X は薬剂的に許容される陰イオンである)

(B) 該化合物の薬剂的に許容される塩が提供される

(ここで、アリール又は Ar は、具体的に記載した任意の置換に加えて、1 つ以上の一般的アリール置換基 (Aryl General Substitutions) 又は好ましい一般的アリール置換基 (Aryl Preferred General Substitutions) で置換されていてもよく、

ヘテロ環は、Ar のそれらを除いて、具体的に記載した任意の置換に加えて、一般的ヘテロ環置換基 (Heterocycle General Substitutions) 又は好ましい選択一般的ヘテロ環置換基 (Heterocycle Preferred General Substitutions) で置換されていてもよく、

式IIの化合物は、3-[2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-オキサゾリウムの塩とは、メトキシ置換基の1 つ以上の欠失又は1 つの置換、又は1 つ以上の追加の置換の存在によって異なり (好ましくは、合計で2 つ以上の置換の相違)、

式IIの化合物は、5-フェニル-3-フェニルメチル-オキサゾリウムの塩とは、1 つ以上の5-フェニル置換の欠失又は置換、又は1 つ以上の追加の置換の存在によって異なる (好ましくは合計で2 つ以上の置換の相違))。また、式IIの化合物の医薬製剤及び薬剂的に許容される賦形剤が提供される。式IIの化合物は本発明の方法に有用である。

【 0 0 1 1 】

5-フェニル-3-フェニルメチル-オキサゾリウムクロリドは、Takamizawaらの Chem. Pharm. Bull. 22(7): 1526-41, 1974に、1, 4-オキサジン-3-オン及びアゼチジン-2-オン誘導体を合成するための中間体として記載されている。3-[2-(3, 5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-オキサゾリウムは、J. Med. Chem. 32: 2301-6, 1989に、特に特定のイミダゾリウム化合物のグルコース低減効果を調べようとする一連の化合物の不活性成分として記載されている。

本明細書に記載される本発明の方法、化合物、及びその組成物に加えて、本発明は、本発明の治療における方法又は使用、又はそのような治療上の使用のための薬剤の製造における方法又は使用を提供する。

原発開放隅角緑内障は眼圧の増加によって特徴付けられる。開放隅角緑内障の状態は、眼圧と呼ばれるヒトの眼の中の圧力の増加によって特徴付けられる。正常な圧力は約 15 mmHg である。20 ~ 30 mmHg の高い圧力は視神経へのダメージ及び失明の強い危険を生じる。

グルコースは、非酵素的グリコシル化と呼ばれる非酵素的翻訳後修飾プロセスによってタンパク質と反応する。得られた糖誘導付加物、進行性グリコシル化最終産物 (AGE) は、反応性である分子種へと熟成し、隣接したタンパク質のアミノ基と容易に結合でき、結果としてタンパク質間の AGE 架橋を形成する。

現在、そのような糖誘導付加物の形成を阻害し、又は場合によっては、そのような付加物を不活性化し、又は結果として得られた架橋を壊すと考えられるある特定の化合物は眼圧を減少させ、又は高い圧力への傾向を改善するということが見出されている。

糖尿病患者及び高齢者の組織から単離される構造的マトリックスタンパク質は、非糖尿病患者又は若い人々からのものよりも高く架橋しており、インビトロでの酵素及び化学加水分解の両方により高い耐性を有する。それは、組織の剛性をもたらすと考えられるタンパク質のこの架橋状態である。タンパク質間の AGE 架橋の切断は、正常な組織機能の回復のメカニズムに基づく治療を提供できる。タンパク質間の AGE 架橋を切断し、又はその形成を阻害する薬剤は、より正常なふるい機能及び小柱網への移動を回復できる。

【 0 0 1 2 】

本発明に基づいて、ある特定の化合物を含む医薬組成物を投与する方法は、緑内障に関連した眼圧を減少させるために開発された。これらの薬剤は、上記の発明の概要のセクションに示されるように、置換チアゾリウム、オキサゾリウム、又はイミダゾリウムの薬剤である。

本発明の医薬組成物は眼圧低減量の式 I の化合物を投与することを含む。

下記のアルキル、及びアルケニル基は、特に断りのない限り、ともに C1 - C6 直鎖状及

10

20

30

40

50

び分枝のアルキル及びアルケニル基を含む。アルコキシ基は、特に断りのない限り、直鎖状及び分枝のC₁-C₆アルコキシ基を含む。

“Ar”（芳香族性を支配する規則に合致する）はC₆又はC₁₀アリール、又は5又は6員ヘテロアリール環を意味する。ヘテロアリール環は、6員ヘテロアリール環について、少なくとも1個かつ最大3個のN原子を含む。5員ヘテロアリール環は、(1) 1~3個のN原子、又は(2) 1個のO又はS原子及び0~2個のN原子を含む。アリール又はヘテロアリールは必要に応じて以下に記載されるように置換されていてもよい。ヘテロアリール基の非限定的例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、及びピリダジニルが挙げられる。

“Ar”は、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、又は(1, 2, 3)トリアジン環のいずれかと縮合してもよい。 10

“Rs”は、C₆又はC₁₀アリール基（必要に応じて以下に記載されるように置換されていてもよい）又は4~10個の環員を含み、1~3個のヘテロ原子が酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ環（前記ヘテロ環は必要に応じて以下に記載されるように置換されていてもよい）を意味する。Rsは環員として硫黄原子を含む非芳香族ヘテロ環であり、硫黄原子は、S(O)_n（nは0、1、又は2である）のように種々の酸化状態で存在できる。

本明細書で使用されるC₆又はC₁₀アリール基及び4~10個の環員を含むヘテロ環は単環式又は二環式である。二環式ヘテロ環の環縮合は炭素-炭素結合の位置である。

【0013】

20

本発明のある特定の実施態様では、本発明のチアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムは、それらの環炭素（チアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムのC₄-C₅炭素）と一緒に縮合二重結合（チアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムのC₄-C₅二重結合）を含む二重結合を最大2個有する縮合C₅-C₇シクロアルキル環を形成するR¹及びR²置換基を含む。シクロアルキル環は、アルキル、アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、フルオロ、及びオキソ置換基からなる群の1つ以上で置換されていてもよい。当業者は、シクロアルキル基がどこに二重結合を含み、sp²混成炭素原子が1個の置換基（アミノ-又はオキソ-であることはできない）のみを含むことができることを認識するであろう。シクロアルキル環のsp³混成炭素原子は、(1) 2つのアミノ基及び(2) 1つのアミノ基及び1つのフルオロ基が同じsp³混成炭素原子で置換されることができないことを除いて、1つの原子に1対の基が結合して置換されてもよい。

30

本発明のある特定の実施態様では、本発明のチアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムは、それらの環炭素（チアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムのC₄-C₅炭素）と一緒に5~8員ヘテロ環を形成するR¹及びR²置換基を含む（すなわち、二環式ヘテロ環が形成される）。この実施態様では、ヘテロ環は芳香族性でないのが好ましい。これらの実施態様の特定の化合物は、チアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムと縮合した環に硫黄原子を含む。これらの特定の化合物のこれらの硫黄原子は、S(O)_n（nは0、1、又は2である）のように種々の酸化状態で存在できる。

本発明のある特定の実施態様では、本発明のチアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムは、それらの環炭素（チアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムのC₄-C₅炭素）と一緒に5又は6員ヘテロアリール環を形成するR¹及びR²置換基を含む（すなわち、二環式芳香族ヘテロ環が形成される）。本発明の好ましい二環式芳香族ヘテロ環はプリン類似体である（QはNであり、R¹及びR²はそれらの環炭素（イミダゾリウム環のC₄及びC₅）と一緒にピリミジン環を形成する）。 40

ある特定の実施態様では、本発明のチアゾリウム、イミダゾリウム、及びオキサゾリウムは、-CH(R⁵)-R⁶であってもよいY基を含む。R⁵がアルケニルである実施態様では、好ましいアルケニルは-C=C-R^Eであり、R^Eはアルキル、H、又はヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルである。R⁵がアルキニルである実施態様では、好ましいアルキニルは-C≡C-R^Fであり、R^Fはアルキル、水素、又はヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルである。 50

【0014】

アリール又はArは、具体的に記載した任意の置換に加えて、アシルアミノ、アシルオキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、(C1-C3)アルキレンジオキシ、アルキルスルホニル(アルキルS(O)₂-)、アルキルスルフィニル(アルキルS(O)-)、-アルキレンスルホン酸(-アルキルSO₃H、ここでn=1~6)、アルキルチオ、アリル、アミノ、ArC(O)-、ArO-、Ar-、Ar-アルキル-、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、(C2-C6)ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、スルファモイル、スルホン酸(-SO₃H)、1-ピロリジニル、4-[C6又はC10]アリールピペラジン-1-イル-、4-[C6又はC10]アリールピペリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、モルホリン-4-イル、及びピペリジン-1-イルからなる群から選択される1つ以上の置換基で一般に置換されていてもよい。

ヘテロ環は、Arのそれらを除いて、アシルアミノ、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル(アルキルS(O)₂-)、アルキルスルフィニル(アルキルS(O)-)、アルキルチオ、アミノ、ArC(O)-、ArO-、Ar-、カルボキシ、ジアルキルアミノ、フルオロ、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、スルファモイル、又はトリフルオロメチルで一般に置換されていてもよい。好ましい複数の置換基はヘテロ環の異なる原子に配置されるが、但し、アルキル、アルキルカルボニル、及びフルオロ置換基はヘテロ環の同じ炭素原子で置換されていてもよい。ヘテロ環は1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

ハロ原子はフルオロ、クロロ、プロモ又はヨードであってよい。クロロ及びフルオロがアリール置換基として好ましい。

【0015】

本発明の目的上、式(I)の化合物は生物学的又は薬剂的に許容される塩として形成される。有用な塩の形態としては、ハロゲン化物(特に臭化物及び塩化物)、トシル化物、メタンスルホン化物、ブロシレート(brosylates)、フマレート、マレアート、スクシネート、アセテート、メシチレンスルホネート等が挙げられる。その他の関連のある塩は、同様に毒性のない生物学的又は薬剂的に許容される陰イオンを用いて形成できる。本発明の化合物の代表的な非限定的例としては、

3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、

3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3-[2-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-チアゾリル]アミノ-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド、

3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(6-ヒドロキシヘキシル)チアゾリウムブロミド、

3-[2-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-(2-(1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-4-(2-ヒドロキシペンチル)チアゾリウムブロミド、

3-[2-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-(2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-(3-メチル-2-チアナフテニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウ

10

20

30

40

50

- ムブロミド、
 3-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-(2-(4-チオモルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウム
 ブロミド、
 3-[2-(4-[2-メトキシフェニル]-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチ
 ルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-(オクタヒドロ-1-アゾシニル (azocinyl))-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチル
 チアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-ピリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウム
 クロリド、
 3-[2-(2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾ
 リウムクロリド、
 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウ
 ムクロリド、
 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウ
 ムクロリド、
 3-[2-(3-フェニル-1-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-オクチルチアゾリウム
 ブロミド、
 3-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-チアゾリル]アミノ-2-オキソエチル]-
 4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクタデシルチアゾリウムプロ
 ミド、
 3-[2-(2, 6-ジメチル-4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジペンチルチア
 ザゾリウムブロミド、
 3-(2-(1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジドデシルチアゾリウムブロミド
 、
 3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-5-デシルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-2-オキソエチル]-4
 , 5-ジオクチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジエチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-メチル-2-チアナフテニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジペンチルチアゾリ
 ムブロミド、
 3-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(6-ヒドロキシヘキシル)チアゾ
 リウムブロミド、
 3-(2-(4-チオモルホリニル)-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-(2-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクチルチアゾリウ
 ムブロミド、
 3-(2-(オクタヒドロ-1-アゾシニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジデシルチアゾリウム
 ブロミド、
 3-(2-(2-ピリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクチルチアゾリウムブロミド、

- 3-[2-(2-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジプロピルチアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4-メチルチアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-5-メチルチアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4-オクチルチアゾリウムクロリド、
- 3-アミノチアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-アミノ-4, 5-ジメチルアミノチアゾリウムメシチレンスルホネート、 10
- 2, 3-ジアミノチアゾリニウム(diaminothiazolinium)メシチレンスルホネート、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-アミノ-4-メチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-5-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-5-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、 20
- 3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-5-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、 30
- 3, 4-ジメチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムアイオダイド、
- 3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4'-プロモフェニル)-2-オキソエチル]ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 3-(カルボキシメチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 2, 3-(ジアミノ)ベンゾチアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-メチルチアゾリウムブロミド、 40
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-5-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-アミノ-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-(2-メチル-2-オキソエチル)チアゾリウムクロリド、
- 3-アミノ-4-メチル-5-(2-アセトキシエチル)チアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-アセトキシエチル)チアゾリウム 50

ブロミド、

3-(2-アミノ-2-オキシエチル)-4-メチル-5-(2-アセトキシエチル)チアゾリウム
ブロミド、

2-アミノ-3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)チアゾリウムブロミド、

2-アミノ-3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、

2-アミノ-3-(2-アミノ-2-オキシエチル)チアゾリウムブロミド、

2-アミノ-3-(2-アミノ-2-オキシエチル)ベンゾチアゾリウムブロミド、

3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]チアゾリウムブロミド、

3-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキシエチル]チアゾリウムブロミド、

3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]チアゾリウムブロミド、

3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]チアゾリウムブロミド、

3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキシエチル]チアゾリウムブロミド、

3-プロパギルチアゾリウムブロミド、

3-プロパギル-4-メチルチアゾリウムブロミド、

3-プロパギル-5-メチルチアゾリウムブロミド、

3-プロパギル-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-プロパギル-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3-(2-[3-メトキシフェニル]-2-オキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3-(2-[3-メトキシフェニル]-2-オキシエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)
チアゾリウムブロミド、

3-(2-[3-メトキシフェニル]-2-オキシエチル)-ベンゾチアゾリウムブロミド、

2,3-ジアミノ-4-クロロベンゾチアゾリウムメシチレンスルホネート、

2,3-ジアミノ-4-メチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、

3-アミノ-4-メチル-5-ピニルチアゾリウムメシチレンスルホネート、

2,3-ジアミノ-6-クロロベンゾチアゾリウム、

2,6-ジアミノベンゾチアゾールジヒドロクロリド

2,6-ジアミノ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ベンゾチアゾリウム
ブロミド、

2,6-ジアミノ-3-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]ベンゾチアゾリウム
ブロミド、

2,6-ジアミノ-3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキシエチル]ベンゾチアゾ
リウムブロミド、

2,6-ジアミノ-3-(2-(4-ブロモフェニル)-2-オキシエチル)ベンゾチアゾリウムブ
ロミド、

2,6-ジアミノ-3-[2-(2-フェニル)-2-オキシエチル]ベンゾチアゾリウムブロミド

、

2,6-ジアミノ-3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ベンゾチアゾリウムブ
ロミド、

3-アセトアミド-4-メチル-5-チアゾリルエチルアセテートメシチレンスルホネート、

2,3-ジアミノ-5-メチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、

3-[2-(2-ナフチル)-2-オキシエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-チアゾ
リウムブロミド、

3-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-メチル-
5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3-[2-(2,6-ジクロロフェネチルアミノ)-2-オキシエチル]-4-メチル-5-(2-ヒド
ロキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3-[2-ジブチルアミノ-2-オキシエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾ
リウムブロミド、

3-[2-(4-カルボエトキシアニリノ)-2-オキシエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシ
エチル)チアゾリウムブロミド、

10

20

30

40

50

- 3-(2-(2, 6-ジイソプロピルアニリノ)-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-アミノ-4-メチル-5-[2-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)エチル]チアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-[2-(4-カルボメトキシ-3-ヒドロキシアニリノ)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 2, 3-ジアミノ-4, 5-ジメチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 2, 3-ジアミノ-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 2, 3-ジアミノ-5-(3, 4-トリメチレンジオキシフェニル)-チアゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-[2-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 4-トリメチレンジオキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-[3, 4-ベンゾジオキサン-6-イル]-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 4-トリメチレンジオキシフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-5-メチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-ベンゾチアゾリウムブロミド、
- 1-メチル-3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-n-ペンチルフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-n-ペンチルフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-ビニルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-ビニルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-tert-ブチル-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-tert-ブチル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(3'-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリド、
- 3-(2, 6-ジクロロベンジル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリド、
- 3-(2-ニトロベンジル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
- 3[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)

- チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-[2-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-チアゾリル]アミノ-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(6-ヒドロキシヘキシル)チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(2, 6-ジメチル-4-モルホリニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-4-(2-ヒドロキシペンチル)チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-メチル-2-チアナフテニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4-メチル-5-ヒドロキシエチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(4-チオモルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(4-[2-メトキシフェニル]-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-(オクタヒドロ-1-アゾシニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(2-ピリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(3-フェニル-5-イソキサゾリル)-2-オキソエチル]-4-オクチルチアゾリウムブロミド、
 3-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-[4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-チアゾリル]アミノ-2-オキソエチル]-4, 5-ジブピルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-(4-モルホリニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクタデシルチアゾリウムブロミド、

10

20

30

40

50

- 3-[2-(2, 6-ジメチル-4-ホルホルニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジペンチルチア
ゾリウムブロミド、
- 3-(2-(1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジドデシルチアゾリウムブロミド
、
- 3-(2-(2-フラニル)-2-オキソエチル)-5-デシルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリニル)-2-オキソエチル]-4
、5-ジオクチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジエチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3-メチル-2-チアナフテニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジペンチルチアゾリ
ウムブロミド、 10
- 3-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-(2-チエニル)-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(6-ヒドロキシヘキシル)チアゾ
リウムブロミド、
- 3-(2-(4-チオホルホルニル)-2-オキソエチル)チアゾリウムブロミド、
- 3-(2-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクチルチアゾリウ
ムブロミド、
- 3-(2-(オクタヒドロ-1-アゾシニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジデシルチアゾリウム
ブロミド、
- 3-(2-(2-ピリジニル)-2-オキソエチル)-4, 5-ジオクチルチアゾリウムブロミド、 20
- 3-[2-(2-メチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジプロピルチアゾリウ
ムクロリド、
- 3-[2-(2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-4-メチルチアゾリウム
クロリド、
- 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル]-5-メチルチアゾリウムクロ
リド、
- 3-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-4-オクチルチアゾリウムク
ロリド、
- 1-メチル-3-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 1-メチル-3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、 30
- 1-メチル-3-[2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムプロ
ミド、
- 1-メチル-3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムプロ
ミド、
- 1-メチル-3-[2-アミノ-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 1-メチル-2-アミノ-イミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 1-メチル-3-[2-フェニル-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 3-アミノ-1-(エトキシカルボニルペンチル)イミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 1-(エトキシカルボニルペンチル)-3-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イ
ミダゾリウムブロミド、 40
- 1-メチル-3-[2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 1-メチル-3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 1-メチル-3-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムプロ
ミド、
- 1-(エトキシカルボニルペンチル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イ
ミダゾリウムブロミド、
- 1-(4-アセチルフェニル)-3-アミノ-イミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 1-(エトキシカルボニルペンチル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イ
ミダゾリウムブロミド、
- 1-(エトキシカルボニルペンチル)-3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]イ 50

ミダゾリウムブロミド、

1 -アミノ - 3 -ベンゾイル -イミダゾリウムメシチレンスルホネート、

1 -メチル - 3 - (2 -ナフト - 2 -イル - 2 -オキシエチル)イミダゾリウムブロミド、

1 -メチル - 3 - [(4 -ピフェン (biphen) - 1 -イル) - 2 -オキシエチル]イミダゾリウムブロミド、

1 -メチル - 3 - [(3 -トリフルオロメチルフェニル) - 2 -オキシエチル]イミダゾリウムブロミド、

1 -メチル - 3 - [4 - (2 , 4 -ジフルオロフェニル) - 2 -オキシエチル]イミダゾリウムクロリド、

3 - [2 - (チエン (thien) - 2 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -メチル - 5 -イミダゾリウムブロミド、 10

1 -メチル - 3 - [2 - (2 , 4 , 6 -トリメチルフェニル) - 2 -オキシエチル]イミダゾリウムブロミド、

1 -メチル - 3 - [2 - (2 , 4 -ジクロロフェニル) - 2 -オキシエチル]イミダゾリウムクロリド、

3 - (2 -フェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -フェニルイミダゾリウムクロリド、

3 - (2 -フェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -エチルイミダゾリウムクロリド、

3 - (2 -フェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -ブチルイミダゾリウムクロリド、

3 - (2 -フェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -アリルイミダゾリウムクロリド、

3 - (2 -トリフルオロメチルフェニル - 2 -オキシエチル) - 4 , 5 -ジメチルチアゾリウムブロミド、 20

3 - (2 -トリフルオロメチルフェニル - 2 -オキシエチル) - 4 -メチル - 5 - (2 -ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、

3 - (2 -トリフルオロメチルフェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -メチルイミダゾリウムブロミド、

3 - (2 -トリフルオロメチルフェニル - 2 -オキシエチル) - 1 -メチルイミダゾリウムブロミド、

1 -ブチル - 3 -アミノ -イミダゾリウム -メシチレンスルホネート、

3 - [2 - (チエン - 2 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (ピロリジン - 1 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムクロリド、 30

3 - (2 -フェニル - 2 -オキシエチル) - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムクロリド、

3 -アミノ - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムメシチレンスルホネート、

3 - [2 - (ピロリジン - 1 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -エチルイミダゾリウムクロリド、

3 - [2 - (ピロリジン - 1 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -フェニルイミダゾリウムクロリド、

3 - [2 - (ピロリジン - 1 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -メチルイミダゾリウムクロリド、

3 - [2 - (チエン - 2 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -エチルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (チエン - 2 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 -フェニルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (チエン - 2 -イル - 2 -オキシエチル) - 1 , 4 , 5 -トリメチルイミダゾリウムブロミド、 40

3 - [2 - (ピロリジン - 2 -イル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 4 , 5 -トリメチルイミダゾリウムクロリド、

3 - [2 - (4 -クロロフェニル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (4 -ブromoフェニル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (4 -フルオロフェニル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムブロミド、

3 - [2 - (2 , 4 -ジフルオロフェニル) - 2 -オキシエチル] - 1 , 2 -ジメチルイミダゾリウムクロリド、 50

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウム
 クロリド、
 3-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウ
 ムブロミド、
 3-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロ
 ミド、
 3-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロ
 ミド、
 3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロ
 ミド、
 3-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウ
 ムブロミド、
 3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウ
 ムブロミド、
 3-[2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾ
 リウムブロミド、
 3-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミ
 ド、
 3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウ
 ムブロミド、
 3-[2-アミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジ
 メチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(3,4-トリメチレンジオキシフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイ
 ミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(4-ピフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(3,5-ジクロロアニリン)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウム
 ブロミド、
 3-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾ
 リウムブロミド、
 3-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウム
 ブロミド、
 3-[2-(チオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムク
 ロリド、
 3-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリ
 ド、
 3-[2-(ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリ
 ド、
 3-[2-ヘキサメチレンイミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリ
 ド、
 3-[2-ヘプタメチレンイミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリ
 ド、
 3-[2-ナフチル-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾ
 リウムブロミド、
 3-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-2,4,5-トリメチルチ
 アゾリウムブロミド、
 3-(2-メチル-2-オキソエチル)-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-2-アミノ-1-メチルベンズイミダゾリウムクロリド
 、

10

20

30

40

50

3-[2-(チオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-1-メチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-{6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-ナフタリル)}-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(フェニル)-2-オキソエチル]-5-クロロ-3-メチル-1-エチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(フェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-2-エチルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-1-メチル-2-アミノイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(ピロリジン-2-イル)-2-オキソエチル]-2-アミノ-1-メチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-1,2-ジメチル-5-ニトロイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-アセチルアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-カルボエトキシアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,6-ジイソプロピルアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-アニリノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[(4-プロモアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-[モルホリン-4-イル]フェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-ジブチルアミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,6-ジクロロ-フェネチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウム、
 3-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニルアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-シクロペンチルアミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-ネオペンチルアミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(ピリジン-2-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-1,4,5-トリメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-1,2,4,5-テトラメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(6-[1,2,3,4-テトラヒドロキノリル])-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 1-ビニル-3-[2-フェニル-2-オキソエチル]イミダゾリウムクロリド、
 1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(2-フェニル-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 1-(4-アセチルフェニル)-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 、

10

20

30

40

50

- 1 -メチル-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)ベンズイミダゾリウムクロリド、
 1,5-ジシクロヘキシル-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 1-ベンジル-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-フェニル-2-オキソエチル)イミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,4,6-トリメチルアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(2-シクロヘキシルアミノ-2-オキソエチル)-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-カルボキシ-3'-ヒドロキシアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-([2-モルホリン-4-イル]エチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(3-[2-メチルピペリジン-1-イル]プロピルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(2-ベラトリルアミノ-2-オキソエチル)-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(チアゾリジン-3-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(1-アダマンタンアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2-アダマンタンアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2-インダニルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2'-[3"-クロロベンゾイル]-5-クロロアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)アミノ-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-(3-シクロヘキシルアミノ-2-オキソエチル)-2,4,5-トリメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2-クロロアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムブロミド、
 3-[2-(2-クロロアニリノ)-2-オキソエチル]-2,4,5-トリメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,4-ジクロロアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(2,6-ジクロロアニリノ)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[(2-ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1,2,4,5-テトラメチルイミダゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-[ピロリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、

10

20

30

40

50

- 3-[2-(4-[ピペリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2, 6-ジフルオロアニリン)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-(2-シクロブチルアミノ-2-オキソエチル)-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(3, 5-ジフルオロアニリン)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2-フルオロアニリン)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(1R, 2R, 3R, 5S-イソピノカンフェイルアミノ)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(1, 3, 3-トリメチル-6-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタニル)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 3-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミノ)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド、
- 1-(4-メトキシフェニル)-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 1-ベンジル-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネート
- 1-ビニル-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネート
- 1-メチル-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネート、
- 3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
- S(-) 3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
- R(-) 3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(ヒドロキシメチル)-チアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(2, 5-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
- 3-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
- 3-[2-(2, 3-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウム、
- チアミンヒドロクロリド、
- (1-エチル-ヘキサノエート(hexanoate))-3-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]イミダゾリウムブロミド、
- 3-[2-[6-[1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチル-ナフタリル]]-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、

10

20

30

40

50

- 3-[2-(3,5-ジクロロアニリノ)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(4-ピフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、
 コカルボキシラーゼ(チアミンHClのジホスフェートエステル)
 チアミンHClのモノホスフェートエステル
 3-[2-(9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウム
 ブロミド、
 3-[2-{6-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-ナフタリル)}
 -2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-{5-(3-フェニルイソキサゾリル)}-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリ
 ウムブロミド、 10
 3-[2-(4-ピフェニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3,5-ジクロロアニリノ)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブ
 ロミド、
 3-[2-{6-[1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチル-ナフタリル]}
 -2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(3-フェニルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒ
 ドロキシエチル)チアゾリウムブロミド、
 3-[2-(4-ピフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2'-ヒドロキシエチル)チア
 ザリウムブロミド、
 3-[2-(3,5-ジクロロアニリノ)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエ 20
 チル)チアゾリウムブロミド、
 3-{[2-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジル}-4,5-ジメチルチアゾリウムブロ
 ミド、
 3-[2-(2-アミノ-5-カルボエトキシメチレン-チアゾリル)-2-オキソエチル]-4,5-
 ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド
 、
 3-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチア
 ザリウムブロミド、
 3-[2-(ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド 30
 、
 3-[2-(フラ(fur)-2-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミ
 ド、
 3-[2-[6-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル)]-2-オキソエチル]-
 4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド、
 3-[2-(ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミド
 、
 3-[2-(4カルボキシアニリノ)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリ
 ド、
 3-[2-(2-{3-メチルベンゾ[b]チエニル})-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾ 40
 リウムブロミド、
 3-[2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリ
 ウムブロミド、
 3-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミ
 ド、
 3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロミ
 ド、
 3-[2-(4-トリフルオロメチル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムブロ
 ミド、
 3-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウム 50

- プロミド、
 3-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-tert-ブチル-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-メチル-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-フェニルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4-フェニルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4-フェニルチアゾリウムプロミド、
 3-(2-メチル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウム、
 3-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムクロリド、
 3-(1-メチル-2-フェニル-2-オキソエチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-(フェニルチオメチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(チエン-2-イル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2-チエン-2-イル)-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムプロミド、
 3-[2-フェニル-2-オキソエチル]-4, 5-シクロヘキセニル-チアゾリウムプロミド、
 3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-シクロヘキセノ-チアゾリウムクロリド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムプロミド、
 3-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムクロリド、
 3-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムプロミド、
 3-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムプロミド、
 3-(2-シアノメチル)-4, 5-シクロヘキセノ-チアゾリウムプロミド、
 3-(2-シアノメチル)-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムプロミド、
 3-(2-シアノメチル)-4, 5-ジメチル-チアゾリウムプロミド、
 3-(2-メチル-2-オキソエチル)-4, 5-シクロペンテノ-チアゾリウムクロリド、
 3-(2-シアノメチル)-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾリウムプロミド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(ヒドロキシエチルスクシニル)チアゾリウムクロリド、
 3-[2-(チエン-2-イル)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムプロミド、
 3-アミノ-4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-チアゾリウムプロミド、
 3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムクロリド、
 3-アミノ-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムメシチレンスルホネート、
 3-[2-(4-{2-メトキシフェニル}ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメ

チルチアゾリウムクロリド、

3-[2-ヒドロキシ-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、

3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-2-アミノチアゾリウムクロリド、

3-[2-(チオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-5-ヒドロキシエチル-4-メチルチアゾリウムクロリド、

3-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-フェニル-2-オキソエチル]-2-イソブチルチアゾリウムクロリド、

3-[2-(チオモルホリン-4-イル)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムクロリド、

3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-メチルベンゾチアゾリウムクロリド、

3-[2-(4-アセトアニリノ)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムクロリド、

3-[2-(4-カルボエトキシアニリノ)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-(2, 6-ジイソプロピルアニリノ)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムブロミド、

3-[(4-プロモアニリノ)-2-オキソエチル]-2, 4, 5-トリメチルチアゾリウムクロリド、

3-[2-(2-ナフチル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-([3-フェニルイソキサゾール-5-イル])-2-オキソエチル]チアゾリウムブロミド、

3-メチル-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド、

3-エチル-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-(4'-アセトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-[2-フェニル-2-オキソエチル]-4-メチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾリウムクロリド、

3-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-オキソエチル]チアゾリウムクロリド、

1-メチル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムブロミド、

3-(2-シアノメチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド、

3-(2-シアノメチル)-4, 5-シクロペンテノチアゾリウムブロミド、

3-(2-シアノメチル)-4, 5-シクロヘキセノチアゾリウムブロミド、

1-メチル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムブロミド、

1-ピニル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

1-アリル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

1-(4-アセチルフェニル)-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

1-フェニル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

1-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムクロリド、

3-(2-シアノメチル)-1-メチルベンズイミダゾリウムクロリド、

1, 5-ジシクロヘキシル-3-(2-シアノメチル)イミダゾリウムブロミド、

同様にその他の生物学的又は薬剂的に許容されるそれらの塩が挙げられる。

【0016】

R^1 、 R^2 、X、Y、及びZが上記で定義される一般式Iの化合物は、米国特許第5, 656, 261号、第5, 853, 703号、及び第6, 007, 865号の方法によって、又は以下に記載するようにして調製することができる。さらに、ある特定の化合物は技術的によく知られた化学合成によって適宜調製される。さらに、ある特定の化合物はよく知られており、化学薬品供給会社(chemical supply houses)から容易に入手でき、又はそのために特に発表された合成方法によって調製することができる。以下のスキームで示

10

20

30

40

50

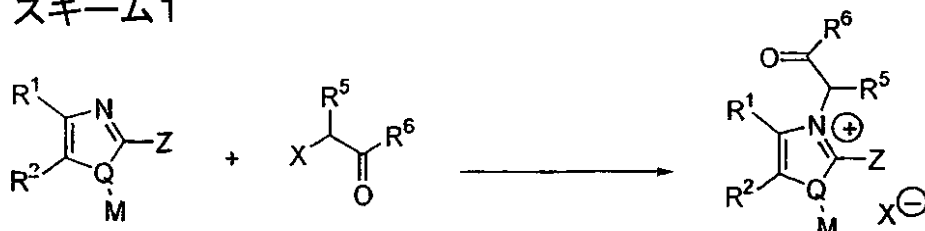
される化学試薬は、技術的によく知られた手段の非限定的実施例を与えて、示される反応工程を実施する。

Y が $\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^7$ である本発明の化合物はスキーム 1 に示した合成経路に従って調製することができる(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 、M、Q、及び Z は上述の通りであり、X はハライドである)。適した遊離基によるアセチル誘導体、例えば α -ハロアセチル誘導体を使用して、適した置換チアゾール、オキサゾール、又はイミダゾールをアルキル化することができる。アルキル化反応は、適した溶媒、例えばアセトニトリル又はエタノール中で、又は溶媒なしで高温で行ってもよい。

【0017】

【化 4】

スキーム 1



【0018】

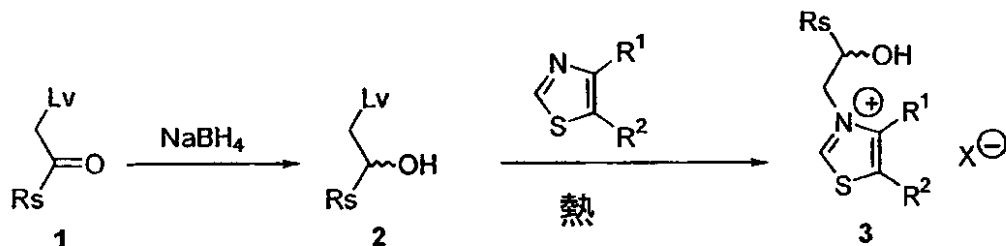
R^6 が式 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_s$ 基である本発明の化合物は、スキーム 2 及び 3 (以下に示す) に示されるようにして調製してもよい。以下の非限定的な例示合成スキームにおいて、いくつかの生成化合物を特定の光学異性体として示し、その他の化合物をラセミ化合物として示す。当業者は、技術的によく知られている適切な反応条件及び試薬が立体選択的の反応度を個別に調整するために使用することができることを理解している。従って、単離された立体異性体は本発明の化合物の範囲内である。例えば、化合物 2 は、化合物 1 からのラセミ混合物として、又は使用した反応試薬に従って S (化合物 2 a) 又は R 立体異性体として得ることができる。異なる立体選択性を達成するために相当する試薬を交換することは、スキームで明示的に示していないときでさえ、出願時に技術的によく知られている。さらに、合成方法及び立体選択的精製、例えば立体選択性媒体によるクロマトグラフィーを使用して 90%、95%、98%、99%、又はそれよりもよい異性体純度を達成し、望ましくない異性体を実質的に含まない組成物が調製される。

Y が $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_s$ である式 I の化合物を生成する合成スキームをスキーム 2 に示す。ヒドロキシルを使用した求核試薬に組み入れて、以下のようにチアゾール化合物を誘導する。

【0019】

【化 5】

スキーム 2



(式中、Lv はクロロのような遊離基である)

【0020】

関連する合成において、化合物 1 は立体選択的還元剤、例えば (-) D I P - クロリド [(-) - B - クロロジイソピノカンフェイルボラン] 又は (+) D I P - クロリド [(+) - B - クロロジイソピノカンフェイルボラン] で還元される。例えば、以下の通りである。

10

20

30

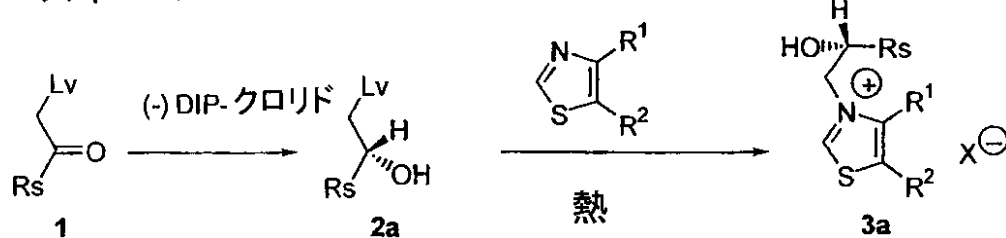
40

50

【 0 0 2 1 】

【 化 6 】

スキーム3



10

【 0 0 2 2 】

(+)DIP-クロリドの置換は、主として化合物 3 a の鏡像を生じる。

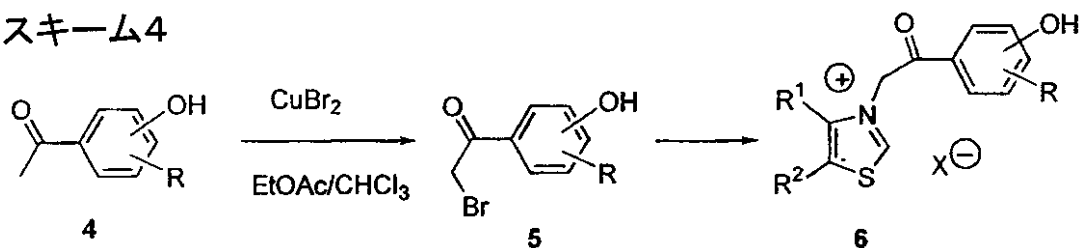
スキーム 4 は、Y が式 $-\text{CH}_2\text{R}^6$ 基 (R^6 は置換又は未置換のベンゾイル部分である) である式 I の化合物を調製する方法を例示する。この特定の調製において、ヒドロキシ基を有するフェニル部分の置換されたアセトフェンは、アルファメチル基に遊離基を加えるために誘導され、得られた中間体は、以下に例示されるようにチアゾールをアルキル化するために使用される。

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】

20

スキーム4



【 0 0 2 4 】

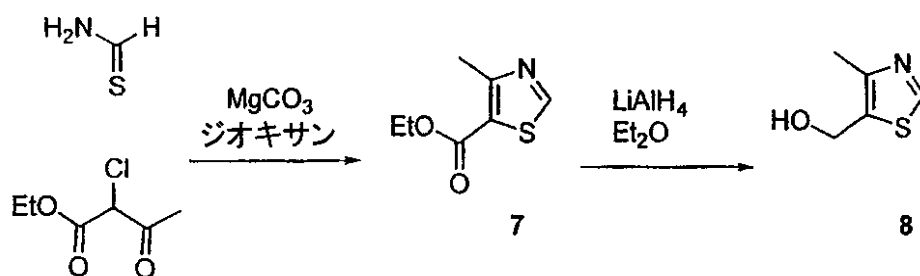
別の合成において、 R^2 が $-\text{CH}_2\text{OH}$ である式 I の化合物の調製が例示される。ホルムアミドは、最初に五硫化リンとの反応によってチオホルムアミドに変換される。チオホルムアミドは、以下のように乾燥ジオキサン中でエチル 2-クロロアセトアセテートと反応する。

30

【 0 0 2 5 】

【 化 8 】

スキーム5



40

【 0 0 2 6 】

化合物 8 は、本発明の化合物を生成するための適したアルキル化剤と反応させることができる。

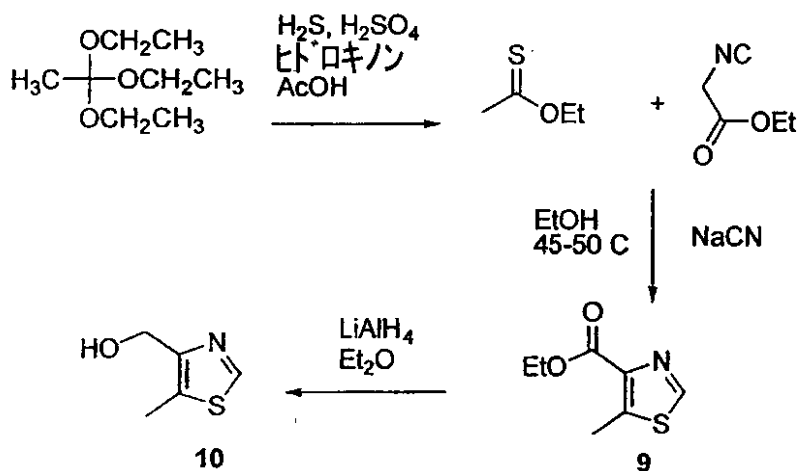
50

式 I において、 R^1 が $-CH_2OH$ であり、 R^2 が $-CH_3$ である場合、スキーム 6 に示した経路を使用することができる。4-ヒドロキシメチル基を含むチアゾール類似体の調製は、例えば以下に示される。

【0027】

【化9】

スキーム6



10

20

【0028】

次いで、化合物 10 は適したアルキル化剤でアルキル化されて本発明の化合物を生成できる。

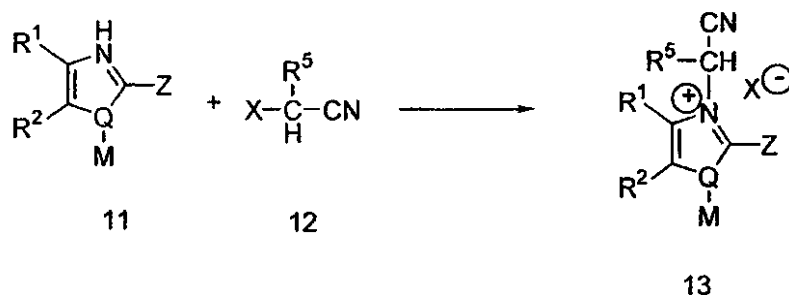
ここで、留意すべきは、種々の反応スキームで示した反応条件は例示であり、溶媒や温度といった条件は通常の技術の範囲内で変更される場合があることである。

Y が $-CH(R^5)CN$ である式 I の化合物の調製に有用な合成経路をスキーム 7 に示す。

【0029】

【化10】

スキーム7



30

40

(式中、M、Q、 R^1 、 R^2 、 R^5 、Y 及び Z は上記明細書に記載される通りであり、X はハライド、メシチレンスルホネート又はその他の生物学的に許容される陰イオンである)

【0030】

スキーム 7 において、式 11 の適切に置換されたイミダゾール、オキサゾール、又はチアゾールを式 12 の (例えば) ハロ置換アセトニトリルと接触させて、式 13 の化合物を生成する。反応は任意の溶媒を追加することなしに行うことができ、又は無水溶媒が溶剤として利用することができる。溶媒を使用する場合、アセトニトリルはこの反応の典型的な溶媒である。反応時間は特定の反応剤及び条件に従って変化するが、通常、数分から 48 時間の範囲、25 ~ 130 の温度である。

Y がカルボオキサミド (carboxamido) 部分を含む式 17 (下記) の化合物は、スキーム

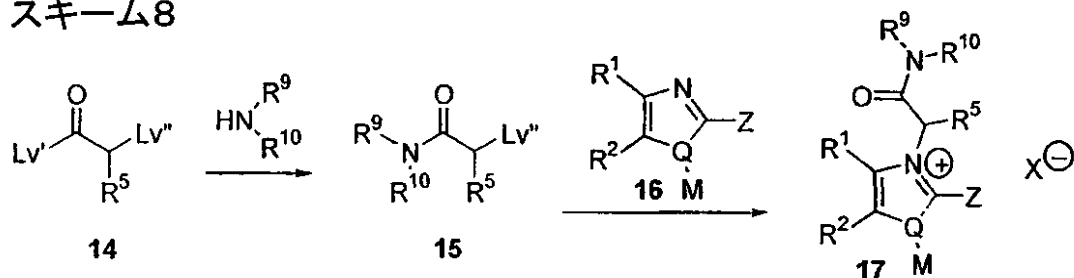
50

8に示される方法に従って合成することができる。適切に置換されたアミンは、カルボニル基に付加遊離基アルファを含む活性アセチル類似体（例えば、酸塩化物又は酸無水物）と縮合することができ、カルボオキサミド15を生じる。次いで、化合物15はヘテロ環16をアルキル化するために使用することができ、本発明の化合物17を生じる。

【0031】

【化11】

スキーム8



10

【0032】

また、その他のアルキル化条件も使用できる。例えば、チアゾール及びイミダゾールは、アルキル源として対応するアルコールを使用して、適切な固体触媒により気相アルキル化することによって、1位又は2位でアルキル化できる。OnoらのCatalysis by Microporous Materials, Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 94, Beyerら, Eds., 1995, polypeptide.694-704を参照のこと。適切な触媒としては、シリカに担持したゼオライトH-Y、ゼオライトH-ZSM-5及びH₃PW₁₂O₄₀が挙げられる。反応条件としては、典型的には260及び300のような高温が挙げられる。

20

さらに、N-アリール置換チアゾリウム、オキサゾリウム及びイミダゾリウムも調製できる。例えば、4-フルオロ安息香酸メチルエステルのようなフルオロフェニル化合物はイミダゾールの窒素N¹を置換するために使用でき、メチル-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾートを生成する。MorganらのJ. Med. Chem. 33: 1091-1097, 1990を参照のこと。次いで、これらのアリール置換イミダゾリウムは、アルキル化剤、例えば -ハロアセトフェノン類似体と反応させて、本発明の化合物を調製することができる。また、イミダゾール又はアミン置換チアゾールのアミン官能基は、脱水又は技術的に知られたその他の方法によってアシル化することができる。

30

3-アミノチアゾリウム、3-アミノオキサゾリウム、及び1-アルキル-3-アミノイミダゾリウムは、塩化メチレン中でO-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミンと反応させて調製できる。生成メシチレンスルホネート塩は、強い塩基性陰イオン交換樹脂でイオン交換することによってその塩化物に変換できる。

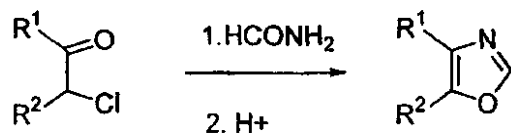
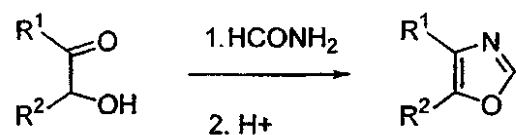
スキーム1及び7に示したもののようなアルキル化反応に適した中間体である置換オキサゾール中間体は、技術的に知られた方法によって調製できる。例えば、2-未置換オキサゾールは、 -ヒドロキシ又は -ハロケトン中間体のいずれかとホルムアミドの縮合によって形成できる（H. Bredereck, R. Gommpper, H. G. v. Shuh及びG. TheiligのNewer Methods of Preparative Organic Chemistry, Vol. III, ed. W. Foerst, Academic press, New York, 1964, p. 241）。中間体は酸条件下で環化してオキサゾール環を形成できる（スキーム9）。さらに、2,4-二置換オキサゾールは、同じ方法を用いて高温で -ハロケトン及びアミドから調製できる。

40

【0033】

【化12】

スキーム9



10

【0034】

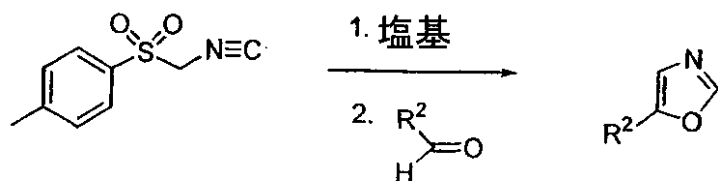
オキサゾールはイソニトリルの環化反応によって調製することができる (van Leusen, A. M. Lect. Heterocycl. Chem. 1980, 5, S111; Walborsky, H. M.; Periasamy, M. P. of The Chemistry of Functional Groups, suppl. C, Patai, S., Rappoport, Z., Eds, Wiley-Interscience, 1983, p. 835; Hoppe, D. Angew. Chem. Int. Edn. Engl., 1974, 13, 789; Schollkopf, U. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1977, 16, 339)。例えば、下記スキーム10に示すように、トシルメチルイソシアニドは塩基で脱プロトン化し、適切な求電子試薬 (例えばアルデヒド) と反応させることができる。中間体は環化及び芳香族化して所望のオキサゾール中間体を得ることができる。次いで、中間体は上述の方法によってアルキル化され、本発明の化合物を得ることができる。オキサゾール中間体を調製するその他の方法としては、アシル化ニトリルイリドの1, 5-双極性環化が挙げられる (Taylor E. C.; Turchi, I. J. Chem. Rev., 1979, 79, 181; Huisgen, R. Angew. Chem. Int. Edn. Engl. 1980, 19, 947)。

20

【0035】

【化13】

スキーム10



30

【0036】

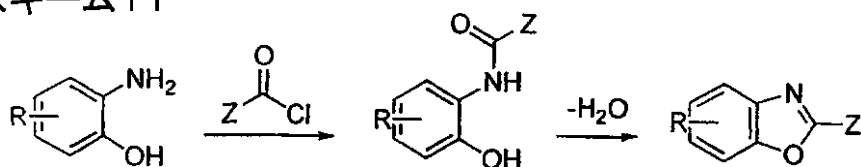
2位で置換されたベンゾオキサゾール中間体は、2-アミノフェノールから、例えば酸塩化物によるアシル化及び環化によって調製することができる (スキーム11)。次いで、中間体は上述の方法によってN-アルキル化して、本発明の化合物を得ることができる。

40

【0037】

【化14】

スキーム11



【0038】

50

緑内障又は低下した遠近調節を治療するために、有効量の医薬化合物の投与によるそれらに関連した症状は、臨床医によって認識されるであろう。その量としては、1つ以上の治療しようとする疾患の症状又は回避又は治療しようとする状態を低減、改善又は除去するのに有効な量、又は疾患又は状態の病態の臨床的に認識できる変化を別に生成するのに有効な量が挙げられる。

緑内障の治療において、本発明の薬剤は、1つ以上の α_2 -選択性アドレナリン作用薬、炭酸脱水酵素阻害薬又はプロスタグランジン類似体と同時に、又は組み合わせた製剤で投与することができる。 α_2 -選択性アドレナリン作用薬の例としては、クロニジン、アプラクロニジン、グアンファシン、グアナベンズ及びメチルドパが挙げられ、それらは技術的に知られている有効量で投与される。炭酸脱水酵素阻害薬の例としては、アセタゾルアミド、ジクロロフェンアミド及びメタゾラミドが挙げられ、それらは技術的に知られている有効量で投与される。プロスタグランジン類似体の例としては、 $PG E_2$ 及び $PG F_2$ 類似体が挙げられ、それらは技術的に知られた有効量（眼への局所適用によって投与される有効量を含む）で投与される。従って、本発明は、さらに有効量の α_2 -選択性アドレナリン作用薬、炭酸脱水酵素阻害薬、プロスタグランジン類似体、又はそれらの組み合わせと組み合わせて本発明の薬剤を含む医薬組成物を提供する。

医薬組成物は、治療上有効な量の本発明の化合物を与えるように調製されてもよく、この目的で利用される公知の物質から選択される薬剤的に許容されるキャリアを含んでいてもよい。例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, 1999を参照のこと。そのような組成物は、例えば舌下、直腸、経鼻、腔、局所（パッチ又はその他の経皮送達手段の使用を含む）、エアロゾルの使用による肺経路、又は例えば筋肉内、皮下、腹腔内、動脈内又はくも膜下腔内を含む非経口の投与方法に応じて、種々の形態で調製されてもよい。

【0039】

対象化合物に加えて、本発明の組成物は薬剤的に許容されるキャリアを含むことができる。本明細書で使用される用語“薬剤的に許容されるキャリア”は、1つ以上の混和性固体又は液体賦形剤希釈剤又は哺乳類又はヒトを含む動物への投与に適した被包性物質を意味する。本明細書で使用される用語“混和性”は、組成物の成分が対象化合物と、及び互いに混合できることを意味し、通常の使用下で組成物の薬剤効果を実質的に低下させる相互作用が存在しない。好ましくは、液体投与製剤が使用される場合、本発明の化合物は組成物の成分に可溶性である。もちろん、薬剤的に許容されるキャリアは、それらを治療される動物への投与に適したものであるために、十分に高い純度及び十分に低い毒性であるべきである。

薬剤的に許容されるキャリア又はそれらの成分として提供される物質のいくつかの例としては、糖質、例えばラクトース、グルコース及びスクロース、澱粉、例えばコーンスターチ及びポテトスターチ、セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びメチルセルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、固体潤滑剤、例えばステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、植物油、例えば落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及びカカオ脂、ポリオール、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、アルギン酸、乳化剤、例えばTwee n（登録商標）ブランド乳化剤、湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、着色剤、香料添加剤、錠剤成形剤（tableting agents）、安定剤、酸化防止剤、防腐剤、発熱物質を含まない水、等張性塩類溶液、及びリン酸緩衝溶液が挙げられる。対象化合物と共に使用される薬剤的に許容されるキャリアの選択は、化合物が投与される方法によって基本的に決定される。対象化合物が注入される場合、好ましい薬剤的に許容されるキャリアは、血液適合懸濁化剤を有する無菌生理食塩水であり、そのpHは約7.4に調整される。

【0040】

対象化合物を投与する好ましい態様が経口的である場合、好ましい単位投与形態は、従って錠剤、カプセル、トローチ剤、チュアブル錠等である。そのような単位投与形態は、安

10

20

30

40

50

全かつ有効な量の対象化合物を含み、該化合物は、好ましくは約 0.7 又は 3.5 mg ~ 約 280 mg / 70 kg であり、より好ましくは約 0.5 又は 10 mg ~ 約 210 mg / 70 kg である。経口投与用単位投与形態の製剤に適した薬剂的に許容されるキャリアは技術的によく知られている。錠剤は、典型的には、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロースのような不活性希釈剤、例えば澱粉、ゼラチン及びスクロースのような結合剤、例えば澱粉、アルギン酸及びクロスカルメロース (croscarmellose) のような崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクのような潤滑剤として従来の薬剂的に混和性であるアジュバントを含む。二酸化ケイ素のような粉末流動促進剤 (glidants) は、粉体混合物の流動特性を改善するために使用することができる。FD & C 色素のような着色剤は外観のために加えることができる。甘味料及び香料添加剤、例えばアスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、及びフルーツフレーバは、チュアブル錠に有用なアジュバントである。カプセルは、典型的には 1 つ以上の上述の固体希釈剤を含む。キャリア成分の選択は、風味、コスト、及び保存安定性 (shelf stability) のような二次的事項に依存し、本発明の目的上重要ではなく、当業者によって容易になされる。

10

また、経口組成物としては、溶液、エマルジョン、懸濁液等が挙げられる。そのような組成物の調製に適した薬剂的に許容されるキャリアは当該技術においてよく知られている。そのような液体経口組成物は、好ましくは約 0.012 % ~ 約 0.933 %、より好ましくは約 0.033 % ~ 約 0.7 % の対象化合物を含む。シロップ剤、エリキシル剤、エマルジョン及び懸濁液用キャリアの典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁液について、典型的な懸濁化剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロース (例えば、アピセル (登録商標)、RC-591)、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ、典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリエチレンオキシドソルビタン (例えば、ポリソルベート 80) が挙げられる。典型的な防腐剤としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。また、経口液体組成物は、例えば上述の甘味料、香料添加剤及び着色剤のような成分を 1 つ以上含んでもよい。

20

【0041】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用なその他の組成物としては、舌下及び口内剤形が挙げられる。そのような組成物は、典型的には 1 種以上の可溶性賦形剤物質、例えばスクロース、ソルビトール及びマンニトール、及び結合剤、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。また、上記で開示した粉末流動促進剤、潤滑剤、甘味料、着色剤、酸化防止剤及び香料添加剤を含んでもよい。

30

また、組成物、例えば点眼剤、ゲル及び眼疾患用クリームを使用して、活性が求められる部位に化合物を送達することができる。

本発明の組成物としては、溶液又はエマルジョン、好ましくは局所的鼻腔内投与を目的とした安全かつ有効量の対象化合物を含む水溶液又はエマルジョンが挙げられる。そのような組成物は、好ましくは約 0.01 % w / v ~ 約 10.0 % w / v、より好ましくは約 0.1 % ~ 約 2.0 % の対象化合物を含む。同様の組成物は鼻腔内経路によって対象化合物の全身送達のために好ましい。鼻腔内投与によって化合物を全身送達することを目的とする組成物は、好ましくは経口又は非経口投与によって安全かつ有効であると決定される同様の量の対象化合物を含む。また、鼻腔内投与で使用されるそのような組成物は、典型的には安全かつ有効な量の防腐剤、例えば塩化ベンザルコニウム及びチメロサル等、キレート剤、例えばエデト酸ナトリウム等、緩衝剤、例えばホスフェート、シトレート及びアセテート、張性剤 (tonicity agents)、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール等、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、アセチルシスチン、メタ重亜硫酸ナトリウム (sodium metabisulfite) 等、芳香剤 (aromatic agents)、粘度調整剤 (viscosity adjustors)、例えばセルロース及びその誘導体等のポリマー、及び必要

40

50

に応じてこれらの水性組成物のpHを調整するためのポリビニルアルコール及び酸及び塩基を含む。また、組成物は局部麻酔薬又はその他の活性剤(activities)を含んでもよい。これらの化合物はスプレー、ミスト、ドロップ等として使用することができる。

【0042】

その他の好ましい本発明の組成物としては、噴霧及び吸入投与を目的とした安全かつ有効な量の対象化合物を含む水溶液、懸濁液、及び乾燥粉末が挙げられる。そのような組成物は、典型的には付属の噴霧装置を有する容器に収容される。また、そのような組成物は、典型的には噴霧剤、例えばクロロフルオロカーボン12/11及び12/114、及びより環境に優しいフルオロカーボン、又はその他の無毒性の揮発性物質、溶媒、例えば水、グリセロール及びエタノール、その他に活性剤(active agent)を溶媒和し、又は懸濁するために必要な共溶媒、安定化剤、例えばアスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、防腐剤、例えば塩化セチルピリジニウム及び塩化ベンザルコニウム、張性調整剤(tonicity adjustors)、例えば塩化ナトリウム、緩衝剤、及び香料添加剤、例えばサッカリンナトリウムを含む。そのような組成物は呼吸器疾患、例えば喘息等を治療するのに有用である。

10

その他の好ましい本発明の組成物としては、局所的眼内投与を目的とする対象化合物を安全かつ有効な量で含む水溶液が挙げられる。そのような組成物は、好ましくは約0.01%w/v~約0.8%w/v、より好ましくは約0.05%~約0.3%の対象化合物を含む。また、そのような組成物は、典型的には1つ以上の防腐剤、例えば塩化ベンザルコニウム又はチメロサル、賦形剤、例えばポロキサマー、変性セルロース、ポビドン及び純水、張性調整剤、例えば塩化ナトリウム、マンニトール及びグリセリン、緩衝剤、例えばアセテート、シトレート、ホスフェート及びボレート、酸化防止剤、例えばメタ重亜硫酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン及びアセチルシステイン、必要に応じてこれらの製剤のpHを調整するために使用できる酸及び塩基を含む。

20

経口投与に有用なその他の好ましい本発明の組成物としては、安全かつ有効な量の対象化合物を含む固体、例えば錠剤及びカプセル、及び液体、例えば溶液、懸濁液及びエマルジョン(好ましくはソフトゼラチンカプセル中)が挙げられる。そのような組成物は、従来の方法、典型的にはpH又は時間に依存した被覆剤によって被覆することができ、対象化合物は消化管でいろいろな時に放出され、所望の活性を示す。そのような剤形としては、これに限定されないが、典型的には1つ以上の酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、Eudragit(登録商標)被覆剤、ワックス及びセラックが挙げられる。

30

本発明の化合物は、例えば点眼剤として適した製剤を用いるなどして、眼球、経口、非経口により投与される。眼球投与について、軟膏剤又はドロップ液(dropbable liquids)を公知の眼球送達システム、例えばアプリケーションター又は点眼剤によって送達してもよい。そのような組成物は、擬似粘液(mucomimetics)、例えばヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコール、防腐剤、例えばソルビン酸、EDTA又はベンジルクロミウムクロリド、及び通常の量の希釈剤及び/又はキャリアを含むことができる。医薬複合剤の情報についてのRemington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, 同様にそれ以降の版を参照のこと。

40

多数の追加の投与賦形剤は、徐放性製剤、リポソーム製剤及びポリマーマトリックスに限定されないことを含めて、当業者にとって明らかである。

【0043】

別の好ましい実施態様において、薬剤的に有効な量は、1日あたり約0.1又は0.5~4mg/kg体重である。より好ましくは、薬剤的に有効な量は、1日あたり約1mg/kg体重である。好ましい実施態様において、その量は1日量を1回で投与され、各投与量は約1mg/kg体重である。

本発明の化合物は、標準的な方法を用いて哺乳動物の眼圧の改善(減少)をモニターしながら使用することができる。

50

本発明の方法は、眼科機能を評価する動物モデルにおける重要な利用を示す。例えば、流体房水流出率における重要な改善は、本発明の方法を用いて治療される赤毛猿の研究で見られた。図1は、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドを1 mMの最終濃度で1つの眼の前眼房に、及びパラニー液を隣接する眼に1回の皮質間注入で受けた4匹の16～18歳の赤毛猿における実験の結果を示す。ベースライン及びピロカルピン刺激条件下で、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの投与後3、8、12及び24週でニードル (needle) 房水流出率測定を行った。結果は、2ヶ月で、コントロール眼に対して治療した4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドのベースライン房水流出率において統計上重要な増加を示し、8～24週で、ピロカルピン刺激 (i.v.) 能力の持続した改善を示した。この実験で得られた測定データを表1に示す。

10

【0044】

【表1】

表1. 4, 5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの1回の眼内注入後に測定した房水流出率データ

ベースライン	3週			8週			12週		
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820	0.315	0.306	1.03	0.361	0.264	1.367	0.297	0.298	0.995
1821	0.233	0.215	1.082	0.34	0.244	1.395	0.271	0.436	0.623
81051	0.365	0.369	0.989	0.648	0.462	1.403	0.508	0.365	1.393
81119	0.43	0.479	0.897	0.931	0.611	1.524	0.524	0.544	0.963
平均	0.336	0.342	0.999	0.57	0.395	1.422	0.4	0.411	0.993
SEM	0.042	0.056	0.039	0.139	0.087	0.035	0.067	0.053	0.158

ベースライン	24週			9ヶ月		
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820				0.749	0.492	1.524
1821	0.271	0.436	0.623	0.195	0.064	3.053
81051	0.354	0.469	0.753			
81119	0.605	0.579	1.046			
平均	0.41	0.495	0.907	0.472	0.276	2.239
SEM	0.1	0.043	0.126	0.277	0.214	0.765

【 0 0 4 5 】

【 表 2 】

10

20

30

40

表1(続き)

ポストRx#1-0.2%IVのPilo 1mg/kg									
3週				8週				12週	
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820	0.661	0.53	1.248	0.696	0.379	1.837	1.001	0.443	2.263
1821	0.623	0.297	2.097	0.649	0.224	3.794	0.632	0.673	0.938
81051	3.369	3.842	0.877	1.69	1.675	1.009	2.081	0.772	2.698
81119	8.981	4.965	1.809	5.215	3.427	1.522	1.957	3.087	0.634
平均	3.409	2.408	1.508	2.113	1.426	2.04	1.418	1.244	1.865
SEM	1.966	1.175	0.274	1.057	0.742	0.609	0.356	0.618	0.626

ポストRx#1-0.2%IVのPilo 1mg/kg									
24週				9ヶ月					
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820				0.561	0.55	1.047			
1821	0.532	0.673	0.938	0.41	0.059	5.966			
81051	0.873	0.596	1.464						
81119	3.364	2.387	1.409						
平均	1.623	1.219	1.27	0.545	0.355	4.007			
SEM	0.973	0.565	0.167	0.135	0.296	2.96			

【 0 0 4 6 】

【 表 3 】

10

20

30

40

表 1 (続き)

ポストRX#1/ベースライン									
3週				8週				12週	
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820	2.1	1.733	1.212	1.926	1.433	1.344	3.375	1.483	2.275
1821	2.678	1.381	1.938	2.497	0.918	2.72	2.327	1.545	1.507
81051	9.226	10.404	0.887	2.61	3.629	0.719	4.098	2.117	1.936
81119	20.905	10.365	2.017	5.602	5.609	0.999	3.736	5.674	0.658
平均	8.727	5.971	1.514	3.159	2.697	1.446	3.384	2.705	1.594
SEM	4.369	2.549	0.277	0.826	1.078	0.444	0.382	1	0.349

ポストRX#1/ベースライン									
24週				9ヶ月					
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820									
1821	2.327	1.545	1.507	0.903	1.322	0.567			
81051	2.469	1.27	2.526	2.095	0.916	2.262			
81119	5.561	4.126	1.111						
平均	3.462	2.314	1.716	1.502	1.121	1.465			
SEM	1.065	0.91	0.422	0.594	0.202	0.795			

【 0 0 4 7 】

【 表 4 】

10

20

30

40

表 1 (続き)

ポストRx#2-Pilo100 $\mu\text{g}/\mu\text{I} \cdot \text{C}.$									
3週				8週				12週	
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820	1.774	1.793	0.99	1.094	1.672	0.0655	1.796	0.883	2.033
1821	1.355	0.522	2.596	0.867	0.315	2.753	1.457	0.63	2.315
81051	5.529	3.843	1.439	4.539	3.241	1.401	4.47	1.226	3.646
81119	13.03	5.879	2.216	14.385	6.823	2.108	3.374	3.237	1.042
平均	5.422	3.009	1.81	5.221	3.013	1.729	2.744	1.494	2.259
SEM	2.704	1.176	0.364	3.168	1.404	0.452	0.703	0.594	0.537

ポストRx#2-Pilo100 $\mu\text{g}/\mu\text{I} \cdot \text{C}.$									
24週				9ヶ月					
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS
1820				1.805	1.418	1.273			
1821	1.457	0.63	2.315	1.111	0.043	25.706			
81051	1.516	0.6	2.526						
81119	4.318	3.942	1.111						
平均	2.461	1.724	1.984	1.435	0.731	13.491			
SEM	0.965	1.109	0.441	0.347	0.683	12.21			

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

1 回の 4 , 5 -ジメチル - 3 - (2 -オキソ - 2 -フェニルエチル) -チアゾリウムクロリド治療後のピロカルピンによる房水流出率の増加は、図 2 に示されるようにコリン作用薬の投与経路によって影響される。ベースライのコントロール値 (OS - 1) 、ピロカルピン (0 . 2 % 、 1 mL / kg) による i.v. 刺激 (OS - 2) 、及びピロカルピン (100 μg / 10 μL) による前房内 (intracameral) 刺激を示す。また、対応する実験値を示す (O

D-1、OD-2、OD-3)。コリン作用薬、ピロカルピンの静脈内(i.v.)投与はベースラインを超えた増加を生じ、前房内経路(i.c.)による眼球流体への直接の投与はこのコリン作用応答を増幅する。これらの結果は、眼球流体フィルタリングメカニズムのコントロールにおいて筋肉神経支配の役割を強調し、小柱網のいくつかの物理的移動が眼球流体の通過を可能にするために必要であることを示しているようである。4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリド治療後の流体のこの通過の増加は、小柱網のタンパク質の間に予め形成されるAGE架橋が流量に対する抵抗を生じる役割を有することを示す。

明らかなように、コリン作用刺激流出量は、非刺激流出のものに比べて非常に増加し、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドでの治療後、小柱網の神経インプットに対するより大きな感応性が達成されたことを示す。上記実験に記載される結果は眼科機能における改善を示す。

増加する流体房水流出率に加えて、本発明の方法は、動物研究において、ピロカルピン刺激遠近調節の改善(すなわち、レンズの形状による屈折率変化をもたらす方法)を提供する。房水抽出率の調節のように、コリン作用インプットは、レンズの形状を制御するために毛様筋の運動を刺激し、低照度の条件で遠近調節を可能にする。遠近調節は大部分の個人において機能が損なわれ、40歳頃から個人対して顕著になり始める。面白いことには、遠近調節応答の変化は、人生のはるかに早い頃、18歳頃に生じ、視力が著しく損なわれるまで進行する。

【0049】

霊長類(赤毛猿)における遠近調節の生理学的研究は、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの眼内注入(1mMの最終濃度)後に行われる。動物は4日間治療された(1日2回(週末は1日1回)、10 μ Lの4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの眼内注入の2時間後2 μ gのPGF₂で、眼に1mMの最終濃度で)。ニードルは注入後30分間眼に保持された。コントロール眼は注入しなかった。4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの最後の注入の24時間後、1日1回からなる治療工程で合計4日間投与し、i.m.ピロカルピン投与に対する遠近調節応答をフェニレフリン屈折(Mydfrin(登録商標)、瞳孔を散大させる)後行った。図4の結果は、2匹の動物についてのコントロール(OS)及び実験(OD)であり、研究した動物においてピロカルピン刺激遠近調節の改善を示した。

本発明の化合物は、点眼剤の局所的投与後、眼の前眼房に近づくことができる。例えば、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドを無処置のウサギの角膜を通して皮質間浸透について標準拡散チャンバー装置でインビトロで試験した(図3)。各膜をチャンバーにインビトロで37で固定して、上皮側をバラニー液の4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドにさらした。4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドを1mMの最終濃度で上皮チャンバーに加えた1時間後、1mLの試料を内皮側から取った。チャンバーの容積をリン酸緩衝生理食塩水で置換した。上記で示したクロマトグラムは、0.5%で計算した浸透について、1時間後の時点からである。Medichem Inertsil ODS2、10%アセトニトリルを含む0.05Mのリン酸ナトリウム緩衝剤(pH7.4)の4.6 \times 250mmの大きさの5ミクロンカラムを備えるHPLC勾配システムの2mLのサンプルループに1mLの試料を注入した。勾配は30分で10%~40%アセトニトリルであった。上部パネルは浸透研究を示し、下部パネルのコントロール溶出と比較できる。0.5%~1.0%の浸透値が1及び5時間の拡散で観測された。本発明の化合物の角膜浸透の成功は、さらにカニクイザルにおけるインビボでも示された。浸透研究は、前述の方法と同様の実験手順を用いて老眼のサルでやった。この研究において、10mMの4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの溶液をバラニー液中に5時間保持したアイカップで4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの浸透を評価した。4,5-ジメチル

10

20

30

40

50

-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの試料を前眼房から回収し、残りの化合物の量をHPLCで分析した。結果は、本発明の化合物の局所的投与に5時間さらした後、約2~4%の4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドが眼の前眼房において回収可能であった。

AGE又はAGE媒介架橋の形成を壊し、無効にし、又は阻害する本発明の化合物の活性は、米国特許第5,853,703号に記載されるいずれかの方法によって評価できる。以下の実施例は、さらに本発明を説明するが、もちろん決して本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0050】

実施例1. 3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド 10
2-クロロ-1-フェニルエタノール:

2-クロロアセトフェノン(5.0g、32mmol)をメタノール(25mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(1.2g、32mmol)を加え、0℃で30分間撹拌した。反応混合物を濃塩酸加えてpH7.0に中和し、蒸発乾固した。残留物をエタノール(30mL)に溶解し、濾過し、エタノールで洗浄した。エタノールを蒸発乾固した。残留物を塩化メチレン(20mL)に溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。塩化メチレン溶液を濾過し、蒸発させて所望の生成物を油として得た(収量4.84g(5.6%))。

3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド:

2-クロロ-1-フェニルエタノール(2.34g、14.9mmol)及び4,5-ジメチルチアゾール(1.69g、14.9mmol)のニート(neat)混合物を135℃で28時間撹拌しながら加熱した。それを室温に冷却し、水(30mL)を反応混合物に撹拌しながら加え、次いでエーテル(30mL)で抽出した。水層を活性炭で処理し、蒸発乾固した。それをアセトニトリル及びエーテルの混合物から結晶化してラセミ生成物をブリズムとして得た(0.39g(9.7%)、mp. 201~203℃)。 20

【0051】

実施例2. S3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド:

S(-)2-クロロ-1-フェニルエタノール:

2-クロロアセトフェノン(3g、19.4mmol)を(-)DIP-クロリド(6.7g、20.9mmol)を含む無水THF(20mL)で、ドライアイス浴温度で処理し、一晩放置した。温度を室温に上げ、THFを減圧して除去した。残留物をエーテル(100mL)に溶解した。ジエタノールアミン(4.58g、42.6mmol)を加え、混合物を室温で5時間撹拌した。分離した固体を濾過し、濾過したケーキをヘキサン(40mL)及びエーテル(30mL)で洗浄した。混合した濾液を蒸発乾固して6.36gの粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより1%エーテル及び石油エーテルを用いて精製し、1.71g(56%)の所望の生成物を油として得た。 30

S3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド

S(-)2-クロロ-1-フェニルエタノール(2.78g、17.8mmol)及び4,5-ジメチルチアゾール(2g、17.7mmol)のニート混合物を135℃で25時間撹拌しながら加熱した。それを室温に冷却し、水(30mL)を反応混合物に撹拌しながら加えた。溶液をエーテル(30mL)で抽出した。エーテル抽出物を再度水(30mL)で抽出した。混合した水層を蒸発乾固し、残留物をアセトニトリル及びメチルtert-ブチルエーテルの混合物で結晶化した。収量: 0.63g(7.7%)、mp. 189~190℃、 $[\alpha]_D^{25} = -51.765$ (水、c = 1.7732)。 40

【0052】

実施例3. R(+)-3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド:

R(+)-2-クロロ-1-フェニルエタノール

2-クロロアセトフェノン(6.25g、40.4mmol)を(+)-DIP-クロリド(1 50

8 g、56.1 mmol)を含む無水THF(40 mL)で、ドライアイス浴温度で処理し、一晩放置した。温度を室温に上げ、THFを減圧して除去した。残留物をエーテル(210 mL)に溶解した。ジエタノールアミン(9 g、85.6 mmol)を加え、混合物を室温で5時間撹拌した。分離した固体を濾過し、濾過したケーキをエーテル(150 mL)で洗浄した。混合した濾液を蒸発乾固して15.53 gの粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより1%エーテル及び石油エーテルを用いて精製し、4.32 g(68%)の所望の生成物を油として得た。

R(+)-3-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジメチルチアゾリウムクロリド
R(+)-2-クロロ-1-フェニルエタノール(4.32 g、27.6 mmol)及び4,5-ジメチルチアゾール(3.12 g、27.6 mmol)のニート混合物を135で25時間撹拌しながら加熱した。それを室温に冷却し、水(30 mL)を反応混合物に撹拌しながら加えた。溶液をエーテル(30 mL)で抽出した。エーテル抽出物を再度水(30 mL)で抽出した。混合した水層を蒸発乾固し、残留物をアセトニトリル及びメチルtert-ブチルエーテルの混合物で結晶化した。収量: 0.44 g(5.4%)、mp: 187~189、 $[\alpha]_D^{25} + 52.009$ (水、c = 1.7824)。

【0053】

実施例4.3-[2-(2',3'又は4'-モノヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムプロミド
2-ブロモ-4'-ヒドロキシアセトフェノン

臭化銅(II)(6 g、26.9 mmol)を酢酸エチル(50 mL)に懸濁し、クロロホルム(20 mL)に溶解した4'-ヒドロキシアセトフェノン(2 g、14.7 mmol)を懸濁液に加えた。反応混合物を8時間還流し、高温でセライトパッドを通して濾過した。濾液を蒸発乾固して所望の粗褐色化合物を得た(mp = 115~118、収量: 3.03 g、96%)。NMRスペクトル及びTLC[シリカゲル、ヘキサン: EtOAc(1:1、v/v)]は所望の生成物と一致した。それをさらに精製しないで反応の次工程で使用した。

この方法を用いて以下を調製した。

(i) 2'-ヒドロキシアセトフェノン及び臭化銅(II)から2-ブロモ-2'-ヒドロキシアセトフェノン。収量: 3.30 g(95%、油)。

(ii) 3'-ヒドロキシアセトフェノン及び臭化銅(II)から2-ブロモ-3'-ヒドロキシアセトフェノン。収量: 3.20 g(92%、油)。

3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムプロミド

2-ブロモ-4'-ヒドロキシアセトフェノン(3 g、15 mmol)及び4,5-ジメチルチアゾール(1.71 g、15 mmol)のニート混合物を110で3時間加熱した。それをアセトニトリル(15 mL)に溶解し、室温に冷却した。tert-ブチルメチルエーテル(5 mL)を加え、反応混合物を室温で一晩放置した。結晶化させた生成物を濾過し、アセトニトリル及びtert-ブチルメチルエーテル(1:1、v/v)の混合物でよく洗浄し、乾燥させた。それをアセトニトリル、エチルアルコール及びtert-ブチルメチルエーテルの混合物から再結晶化させた。収量: 3.18 g(64%)、mp: 245~247(dec.)。

この方法を用いて以下を調製した。

(i) 2-ブロモ-2'-ヒドロキシアセトフェノン及び4,5-ジメチルチアゾールから3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムプロミド。収量: 2.05 g(38%)、mp = 208~209。

(ii) 2-ブロモ-3'-ヒドロキシアセトフェノン及び4,5-ジメチルチアゾールから3-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オキシエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムプロミド。収量: 1.52 g(47%)、mp = 235~237。

【0054】

実施例5.3-(2-フェニル-2-オキシエチル)-4-メチル-5-(ヒドロキシメチル)チアゾ

リウムクロリド

チオホルムアミド

温度を30～35°に維持して無水THF(100mL)に溶解したホルムアミド(20g、443mmol)に五硫化リン(S_2P_5)(20g、45mmol)を加えた。混合物を一晚室温で攪拌し、濾過し、THFを取り除いた。粗生成物を酢酸エチル(40mL)に懸濁し、-78°で一晩冷却し、濾過し、減圧して室温で乾燥してチオホルムアミドを得た(10.6g、39%)。Rynbrandt, R.H., Nishizawa, E.E., Balogoyen, D.P., Mezdoza, A.K., Annis, K.A.; J. Med. Chem. 1981, 24, 1507-1510を参照のこと。

4-メチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール

チオホルムアミド(7.5g、122.72mmol)、エチル2-クロロアセトアセテート(16.4g、99.52mmol)及び炭酸マグネシウム(20g、237.22mmol)をジオキサン(100mL)に溶解し、110°で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して炭酸マグネシウムを除去した。溶媒を蒸発乾固し、残留物をエーテル(200mL)に溶解し、連続的に0.5MのNaOH溶液(200mL×2)及び飽和ブライン溶液(100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。それを濾過し、蒸発させて4-メチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾールをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで溶離剤としてヘキサン：EtOAc(8：2、v/v)を用いて精製して油として得た(3.28g(17%))。

4-メチル-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール

100mLの滴下漏斗、窒素吸入管、及び還流冷却器を取りつけた250mLの三口丸底フラスコに水素化アルミニウムリチウム(1g、26.35mmol)及び無水エーテル(50mL)を加えた。滴下漏斗に4-メチル-5-(エトキシカルボニル)-チアゾール(3g、17.3mmol)及び無水エーテル(25mL)を加えた。水素化アルミニウムリチウムの懸濁液を窒素雰囲気下でゆっくりと攪拌し、4-メチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾールの溶液を緩やかな還流を維持する速度で滴下して加えた。添加が完了したとき、混合物を4時間加熱して還流した。混合物を室温に戻した後、無水エーテル(100mL)を加えた。十分な量の湿った(wet)硫酸ナトリウムの少量ずつの添加により灰色の反応混合物を加水分解した。反応混合物を焼結ガラス漏斗に通して濾過した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥した。それを濾過し、蒸発させて所望の化合物を油として得た。収量：590mg(26%)。

3-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-メチル-5-(ヒドロキシメチル)チアゾリウムクロリド

4-メチル-5-(ヒドロキシメチル)チアゾール(590mg、4.57mmol)及び2-クロロアセトフェノン(710mg、4.59mmol)のニート反応を110°で加熱した。混合物は15分以内に凝固した。アセトニトリル(10mL)を加え、混合物をさらに3時間還流した。それを室温に冷却し、tert-ブチルメチルエーテル(5mL)を加え、反応混合物を一晚室温で放置した。結晶化した生成物を濾過し、ヘキサン：EtOAc(1：1、v/v)の混合物でよく洗浄し、乾燥した。それをアセトニトリル/エタノール/tert-ブチルメチルエーテルの混合物から再結晶化した(収量130mg(10%)、mp. 240～242 (dec.))。

【0055】

実施例6. 3-[2-(二置換ジヒドロオキシフェニル)-2-オキソエチル]-4,5-ジメチルチアゾリウムプロミド

2-ブromo-2',4'-ジヒドロキシアセトフェノン

臭化銅(II)(6g、26.9mmol)を酢酸エチル(50mL)に懸濁し、クロロホルム(20mL)に溶解した2',4'-ジヒドロキシアセトフェノン(2g、13.1mmol)を懸濁液に加えた。反応混合物を8時間還流し、高温でセライトパッドを通して濾過した。濾液を蒸発乾固して粗油を得た(3.0g、96%)。NMRスペクトル及びTLC[シリカゲル、ヘキサン：EtOAc(1：1、v/v)]は所望の生成物と一致した。それをさらに精製することなしに反応の次工程で使用した。

この方法を用いて以下を調製した。

(i) 3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン及び臭化銅(II)から2-ブロモ-3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン。

(ii) 2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン及び臭化銅(II)から2-ブロモ-2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン。収量: 2.99 g、99%。

3-[2-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド

2-ブロモ-2', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン(3 g、13 mmol)及び4, 5-ジメチルチアゾール(1.71 g、13.3 mmol)のニート混合物を110℃で3時間加熱した。それをアセトニトリル(15 mL)に溶解し、室温に冷却した。Tert-ブチルメチルエーテル(5 mL)を加え、反応混合物を室温に一晩保持した。結晶化した生成物を濾過し、アセトニトリル及びtert-ブチルメチルエーテル(1:1、v/v)の混合物でよく洗浄し、乾燥した。それをメタノール及び数滴の水の混合物から再結晶化した。収量: 2.5 g (50%)、mp. 257~260 (dec.)。

10

この方法を用いて以下を調製した。

(i) 2-ブロモ-3', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン及び4, 5-ジメチルチアゾールから55%収量の3-[2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド。mp. 257~258。収量: 2.05 g (21%)。

(ii) 2-ブロモ-2', 5'-ジヒドロキシアセトフェノン及び4, 5-ジメチルチアゾールから57%収量の3-[2-(2, 5-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミド。mp. 231~232。収量: 4.03 g (52%)。

20

(iii) 市販の2-クロロ-3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン及び4, 5-ジメチルチアゾールから60%収量の3-[2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4, 5-ジメチルチアゾリウムクロリド。mp. 260~263 (dec.)。収量: 3.9 g (48%)。

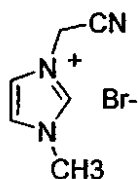
【0056】

実施例7. 1-メチル-3-(シアノメチル)イミダゾリウムブロミドの調製

【0057】

【化15】

30



【0058】

1-メチルイミダゾール(1 g、12.2 mmol)及びブロモアセトニトリル(1.46 g、12.2 mmol)の混合物を混合及び攪拌した。発熱反応を生成し、生成物を反応混合物から沈殿させた。冷却後、反応混合物は室温に冷却され、アセトニトリル(CH_3CN)(2 mL)が加えられる。粗生成物を濾過して回収し、さらに CH_3CN で洗浄する。粗生成物を H_2O に溶解し、脱色炭で処理し、減圧して蒸発乾固する。生成物をさらにエタノールEtOH、 CH_3CN 及びジエチルエーテルの混合物から再結晶化して精製し、1-メチル-3-(2-シアノメチレン)-イミダゾリウムブロミドを白色結晶固体として得る(mp 165~167)。

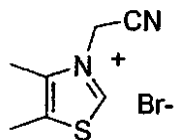
40

【0059】

実施例8. 3-(シアノメチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミドの調製

【0060】

【化16】



【0061】

4, 5-ジメチルチアゾール及びプロモアセトニトリルの混合物を95℃で1時間撹拌しながら加熱した。生成物を30分以内に混合物から沈殿させた。室温に冷却後、30% v/vのジエチルエーテル： CH_3CN (10 mL)の溶液を撹拌しながら加えた。粗生成物を濾過により回収し、EtOH及び CH_3CN の混合物から再結晶化して2.136 gの3-(シアノメチル)-4, 5-ジメチルチアゾリウムブロミドを針状で得た (mp 184 ~ 186 (dec.))。

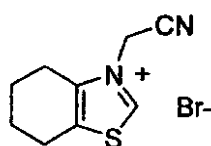
10

【0062】

実施例9. 3-(シアノメチル)-4, 5-シクロヘキセノチアゾリウムブロミドの調製

【0063】

【化17】



20

【0064】

チオホルムアミド (0.8 g)、2-クロロシクロヘキサン-1-オン (1.73 g)、 MgCO_3 (1.5 g)の混合物をジオキサン (12 mL)で30時間還流した。反応混合物を減圧して蒸発させ、濃縮物をジエチルエーテル (30 mL)に注いだ。得られたエーテル溶液を1% NaOH溶液で洗浄した (3 x 15 mL)。混合したNaOH溶液を戻してジエチルエーテルで抽出した。エーテル層を混合し、飽和NaCl溶液で中性になるまで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥した。エーテル溶液を減圧して蒸発させて、1.02 gの4, 5-シクロヘキセノチアゾールを得た。

4, 5-シクロヘキセノチアゾール (1 g、7.2 mmol)及びプロモアセトニトリル (0.863 g、7.2 mmol)の混合物を120℃で1時間加熱した。冷却後、30%ジエチルエーテルを含む CH_3CN (10 mL)溶液で反応混合物を処理した。生成物を濾過して回収し、追加の30%ジエチルエーテルを含む CH_3CN で洗浄した。生成物をEtOH及び CH_3CN の混合物から再結晶化し、0.752 gの3-(シアノメチル)-4, 5-シクロヘキセノチアゾリウムブロミドを結晶固体として得た (mp 215 ~ 217 (dec.))。

30

2-クロロシクロペンタン-1-オンからの3-(2-シアノメチル)-4, 5-シクロペンテノチアゾリウムブロミドの調製は上述の手順で行われる。

【0065】

実施例10. 3-[2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル]-1, 2-ジメチルイミダゾリウムクロリド

40

N-(クロロアセチル)ピロリジン

ピロリジン (63.9 g、0.9 mol)を CH_2Cl_2 (640 mL)に溶解し、塩-氷水浴で0℃に冷却した。内部温度を15℃未満に保持して、撹拌した混合物にクロロアセチルクロリドを滴下して加えた。クロロアセチルクロリドを加えた後、混合物を1時間5℃で撹拌した。内部温度が20℃を超えないように、水酸化ナトリウム溶液 (7 M、190 mL)を激しく撹拌して加えた。混合物を15分間撹拌し、水層を分離した。有機層を飽和炭酸ナトリウム溶液 (2 x 200 mL)、水 (1 x 200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧して除去し、残留物をヘキサンから再結晶化して64.5 g (48.6%収量)の白色板状結晶を得た (mp 43℃)。

50

3-[2-(1-ピロリジニル)-2-オキソエチル]-1,2-ジメチルイミダゾリウムクロリド N-(クロロアセチル)ピロリジン(2.0 g、13.55 mmol)及び1,2-ジメチルイミダゾール(1.3 g、13.5 mmol)の混合物を110 で3時間そのまま加熱した。反応混合物にアセトニトリル(5 mL)を加え、加熱を20分間継続した。Tert-ブチルメチルエーテル(10 mL)を加え、得られた混合物を室温で一晩置いておいた。生成物を濾過して回収し、tert-ブチルメチルエーテル及びアセトニトリルの混合物(7:3 v/v、50 mL)で洗浄した。粗生成物をアセトニトリル及びtert-ブチルメチルエーテルの混合物から再結晶化して1.23 g(41%)の白色固体を得た(191~193)。

【0066】

10

実施例11. 1-ブチル-3-アミノイミダゾリウムメシチレンスルホネートの調製

無水 CH_2Cl_2 (35 mL)中の氷のように冷たい1-ブチルイミダゾール(7.0 g、16.30 mmol)溶液をO-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン(17.8 g、16.50 mmol)を含む CH_2Cl_2 (70 mL)溶液で滴下して処理した。氷浴で6時間攪拌した後、エーテル(210 mL)を1時間攪拌しながら加えた。得られた混合物を-16で一晩置いておいた。生成物を濾過して回収し、 CH_2Cl_2 :エーテル(3:1 v/v)の混合物で洗浄して、白色のアモルファス粉末を得た(16.70 g)。粗生成物を CH_2Cl_2 (80 mL)及びエーテル(80 mL)の混合物から再結晶化し、12.40 gを得た(mp 71~73)。

【0067】

20

実施例12. 霊長類の房水流出率に対する4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの影響

4匹の16~18歳の赤毛猿は、1つの眼の前眼房に1 mMの最終濃度で4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリド、及び隣接した眼にバラニー液の1回の経角膜(transcorneal)注入を受けた。眼圧の前処理測定は、プロスタグランジンF₂ (PGF₂)(2 µg)の注入により逆軌道流れ(retro-orbital flow)を刺激した後決定した。針房水流出率測定(needle out flow facility measurements)をベースライ及びピロカルピン刺激(i.v.)条件下で、4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの投与後3週間、2ヶ月、3、6、及び9ヶ月で行った。結果を表1及び図1及び2に示す。

30

【0068】

実施例13. ウサギの無処置の角膜による浸透研究

角膜をチャンバーにインピットで37 でバラニー液の4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドにさらした上皮側に取り付けた。上皮チャンバーに1 mMの最終濃度で4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドを添加した後1時間で1 mLの試料を内皮側から得た。チャンバーの容積をリン酸緩衝食塩水で置換した。上に示したクロマトグラムは、1時間時点から0.5%の計算された浸透である。1 mL試料を10%のアセトニトリルを含む0.05 Mのリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)中にMedichem Inertsil ODS2、大きさ4.6×250 mmの5ミクロンカラムを備えるHPLC勾配システムの2 mL試料ループに注入した。勾配は10から30分を超える40%アセトニトリルであった。クロマトグラムを図3に示す。

40

【0069】

実施例14. カニクイサルの無処置の角膜による浸透研究

アイカップを2匹のサルの各1つの眼に定着させ、バラニー液中に4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドを含む10 mM溶液を5時間リザーバー(reservoir)に置いた。実験の終わりで、アイカップを除去し、眼を繰り返しバラニー液に浸水し、眼内流体の10 µL試料を、角膜を通して挿入した針で前眼房から取り除いた。10 µL試料は10%のアセトニトリルを含む0.05 Mのリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)中にMedichem Inertsil ODS2、大きさ4.6×250 mmの5ミクロ

50

ンカラムを備えるHPLC勾配システムの自動注入システムを用いて注入した。

【0070】

実施例15．霊長類における筋肉内ピロカルピン刺激遠近調節応答に対する4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの影響

動物を4日間、1日に2回(週末は1日1回)2 μ gのPGF₂で処置した。5~8日に、両方の眼を最初に2 μ gのPGF₂で、続いて2時間後眼において1mMの最終濃度で10 μ Lの4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの眼内注入で処置した。針を注入後30分間眼に保持した。コントロール眼に対して注入を行わなかった。4,5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)チアゾリウムクロリドの最後の注入の24時間後、合計4日間の1日1回の投与からなる治療経過、i.m.ピロカルピン投与に対する遠近調節応答をフェニレフリン屈折(phenylephrine refraction)の後に行った。結果を図4に示す。

10

【0071】

実施例16．架橋阻害アッセイ

以下の方法をラットの尾部の腱のコラーゲン被覆96ウエルプレートに用いて、糖化されたウシ血清アルブミン(AGE-BSA)の架橋を阻害する化合物の能力を評価した。

BSAを0.4Mのリン酸ナトリウム緩衝剤(pH7.4)中に200mMのグルコースを含む200mg/mlの濃度で、12週間37でインキュベートすることによってAGE-BSAを調製した。次いで、糖化されたBSAをリン酸緩衝剤溶液(PBS)に対して48時間さらに5回緩衝剤を交換して広範囲に透析した。ラットの尾部の腱のコラーゲン被覆プレートを最初に300マイクロリッターのSuperbloc遮断緩衝剤(ピアスケミカル、ロックフォード、IL)で1時間遮断した。NUNC-マルチプローブ(Nalge Nunc、ロチェスター、NY)又はDynatech ELISA-プレート(Dynatech、アレクサンドリア、VA)洗浄機を用いて、プレートを2回リン酸緩衝剤食塩水(PBS)-Tween 20溶液(0.05% Tween 20)で洗浄することによって、遮断溶液をウエルから除去した。AGE-BSA(AGE-BSAのバッチに応じて1ウエル当たり1~10 μ g)とラットの尾部の腱のコラーゲン被覆プレートとの架橋は、pH7.4のPBS緩衝剤に溶解した試験化合物有り及び無しで、1つ以上の所望の濃度で、PBS又は試験化合物の溶液で希釈した50 μ Lの各AGE-BSAの添加によって、37で4時間行った。試験化合物有り及び無しのPBS中の非褐色のBSAをブランクとして分離ウエルに加えた。次いで、ウエルを3回PBS-Tween緩衝剤で洗浄することによって、非架橋AGE-BSAを除去した。次いで、AGE-RNアーゼに対して産生されるポリクローナル抗体を用いて、尾部の腱のコラーゲン被覆プレートと架橋したAGE-BSAの量を定量化した。1時間のインキュベーション後、4回PBS-Tweenで洗浄することによって、AGE抗体を除去した。

20

30

次いで、結合したAGE抗体を西洋わさびペルオキシダーゼ-複合2次抗体-ヤギ抗ウサギ免疫グロブリンの添加及び30分間のインキュベーションにより検出した。2,2-アジノ-ジ(3-エチルベンゾチアゾリンスルホン酸)の基質(ABTS色素原)(Zymed Laboratories, Inc.、サウスサンフランシスコ、CA)を加えた。さらに15分間反応させて、吸光度を410nmで、Dynatechプレートリーダーで記録した。

40

【0072】

実施例17．架橋切断アッセイ

本発明の化合物のすでに形成された進行型糖鎖形成最終産物を切断又は逆転させる能力を確認するために、サンドイッチ酵素免疫測定法を適用した。一般に、アッセイは商業的に得られるコラーゲン被覆96ウエルマイクロタイタープレートを利用する。AGE修飾タンパク質(AGE-BSA)は4時間コラーゲン被覆ウエルでインキュベートされ、PBS-Tweenでウエルを洗い落とし、試験化合物の溶液を加える。16時間(37)のインキュベーション後、AGE-リボヌクレアーゼに対して産生される抗体を用いて、又はBSAに対する抗体で架橋切断が検出される。

【0073】

50

溶液及び緩衝剤の調製

ウシ血清アルブミン（タイプV）（BSA）（Calbiochemから）溶液を以下のように調製した。400mgのタイプVBSA（ウシ血清アルブミン）を各mlの0.4Mリン酸ナトリウム緩衝剤（pH7.4）に加えた。7.2gの右旋糖を100mlの0.4Mリン酸ナトリウム緩衝剤（pH7.4）に溶解することにより、400mMグルコース溶液を調製した。BSA及びグルコース溶液を1：1で混合し、37℃で12週間インキュベートした。インキュベーション混合物のpHを毎週モニターし、必要に応じてpH7.4に調整した。12週間後、AGE-BSA溶液をPBSに対して48時間4つの緩衝剤変化（それぞれ透析緩衝剤に対して1：500の比の溶液）で透析した。タンパク質濃度をマイクロローリー法により決定した。AGE-BSA保存液を等分し、-20℃で貯蔵した

10

試験化合物をPBSに溶解し、必要に応じて、pHをpH7.4に調整した。AGE-BSA貯蔵液を、最大架橋を測定するためにPBSに希釈し、化合物の阻害活性を試験するために阻害剤溶液に希釈した。最適感度を達成するために必要なAGE-BSAの濃度をAGE-BSAの各ロットの初期滴定により決定した。

HRP基質緩衝剤（Zymed）を蒸留水に1：10で希釈し、使用する直前にABTS色素原（Zymed）と1：50で混合することによって、2次抗体結合の検出のための基質を調製した。

【0074】

アッセイ手順

20

バイオコート（biocoat）プレートに300mlのSuperblock（ピアスケミカル）で遮断した。プレートを1時間室温で遮断し、PBS-Tween（0.05%v/v）で3回、Dynatechプレートウォッシャーで試験試薬の添加前に洗浄した。バイオコートプレートの最初の3つのウェルを試薬ブランクで使用した。50mlの溶液AGE-BSAを3通りの試験ウェルに加え、ブランクウェルにPBSのみを加えた。プレートを37℃で4時間インキュベートし、PBS-Tweenで3回洗浄した。50mlのPBSをコントロールウェルに加え、50mlの試験予定試薬を試験ウェル及びブランクに加え、プレートを一晚（約16時間）予定試薬でインキュベートし、続いて1次抗体の添加前にPBSで洗浄した。

（使用前に、段階希釈（1：500～1：2000）を調製し、50μlの各希釈液をバイオコートプレートに培養することによって、このアッセイで最適結合能力について、1次抗体の各ロット、抗BSA又は抗RNアーゼを試験した。最適1次抗体を飽和動力学から決定した。）適した希釈液の1次抗体50μlを加え、1時間室温でインキュベートした。次いで、プレートをPBS-Tweenで洗浄した。

30

プレートを2次抗体、HRP-（ヤギ抗ウサギ）でインキュベートし、それを1：4000でPBSに希釈し、最終2次抗体として使用した。インキュベーションを室温で30分間行った。

最大架橋の決定及びAGE架橋の切断を以下のように行った。HRP基質（100μl）をプレートの各ウェルに加え、37℃で15分間インキュベートした。記録はDynatech ELISAプレートリーダーで行った。

40

【0075】

定義

ヘテロ環 ヘテロアリアルが同じ置換基で別々に列記される場合を除いて、用語“ヘテロ環”はヘテロアリアルを含む。

【0076】

本明細書に記載されるすべての刊行物及び参考文献（特許及び特許出願に限定されない）は、それぞれの刊行物又は参考文献が、特に、及び個別的に完全に記載されているものとして本明細書に参照として組み込まれることを示しているかのごとく、全体として参照により本明細書に組み込まれる。本出願が優先権を主張する任意の特許出願は、また刊行物及び参考文献についての上述のごとく、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

50

本発明は好ましい実施態様を強調して記載されているが、好ましい装置及び方法における変化が使用されてもよいこと、及び本発明が特に本明細書に記載されるもの以外の別の方法で行ってもよいことを目的とすることは当業者にとって明らかである。従って、本発明は特許請求の範囲によって定義される発明の意図及び範囲内に包含されるすべての修正を含む。

【図面の簡単な説明】

【0077】

【図1】4, 5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの眼内注入後の房水流出率に対する影響を示す。

【図2】4, 5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドによる治療後の房水流出率に対するピロカルピン投与経路の影響を示す。

10

【図3】無処置のウサギの角膜を通る4, 5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの浸透を示す。

【図4】霊長類における筋肉内ピロカルピン刺激調節応答に対する4, 5-ジメチル-3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-チアゾリウムクロリドの影響を示す。

【図1】

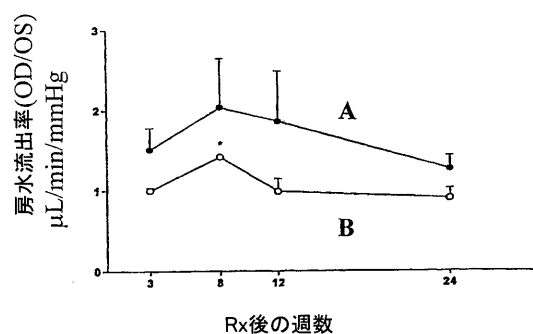


Fig. 1

【図2】

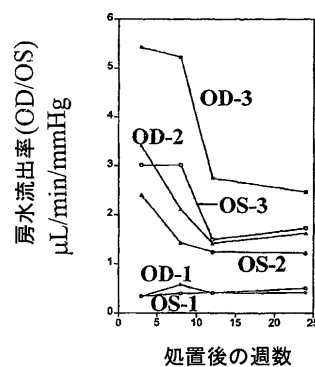


Fig. 2

【 図 4 】

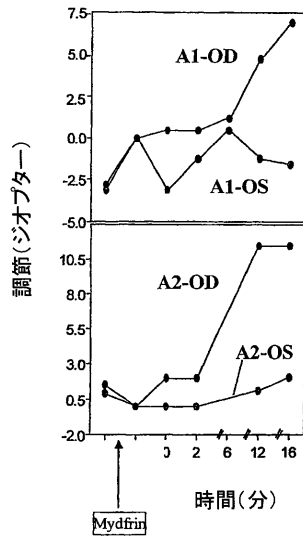


Fig. 4

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/053158 A1

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/427** (74) Agent: JACKSON, Arthur, E.; Dechert, P.O. Box 5218, Princeton, NJ 08543 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/49550
- (22) International Filing Date:
28 December 2001 (28.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/259,426 29 December 2000 (29.12.2000) US
60/296,257 6 June 2001 (06.06.2001) US
60/307,418 24 July 2001 (24.07.2001) US
- (71) Applicant: ALTEON, INC. [US/US]; 170 Williams Drive, Ramsey, NJ 07446 (US).
- (72) Inventors: EGAN, John, J.; 169 East 69th, Apt. 6D, New York, NY 10021 (US). WAGLE, Dilip; 6, Prabhshali Apts., Anil Park, Nal stop, Karve Road, Urwadwane, Pune 411 004 (IN). VASAN, Sarav; 150 East 30th, Apt. 2E, New York, NY 10016 (US). GALL, Martin; 21 Knollwood Drive, Morristown, NJ 07960 (US). BELL, Stanley, C.; 732 Brechin Lane, Narberth, PA 19072 (US). LAYOIE, Edmond, J.; 3 Guilford Court, Princeton Junction, NJ 08550 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/053158 A1

(54) Title: METHOD FOR TREATING GLAUCOMA TB

(57) Abstract: Provided is a method of treating or ameliorating or preventing glaucoma, decreasing intraocular pressure or improving or ameliorating ocular accommodation in an animal, including a human comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of the formula (I).

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 1 -

METHOD FOR TREATING GLAUCOMA IB

The present invention claims the priority of US Applications 60/307,418, filed 24
5 July 2001, 60/296,257, filed 6 June 2001, and 60/259,426, filed 29 December 2000.

The present invention relates to methods for treating glaucoma or improving
accommodation (i.e. the process by which the eye adjusts for vision at different
distances), and to compounds and compositions for use in such treating. In one aspect,
the present invention relates to a method of decreasing the intraocular pressure caused by
10 glaucoma.

Diabetes is the major determinant to the development of visual disability and
blindness in parts of the world unencumbered by causes related to malnutrition or
infectious diseases. Retinopathy is the leading cause of blindness in diabetics and is a
progressive, degenerative disease. Of the many risk factors believed to be associated
15 with diabetic retinopathy, the level of glucose in the plasma has been widely
investigated. It is well accepted that a lower incidence of retinopathy is associated with
decreased plasma levels of glucose.

Ophthalmologic disorders in diabetes include opacification and glaucoma. As the
occurrence of these indications is correlated with the persistent hyperglycemia of the
20 disease. Although the incidence of glaucoma is significant in diabetic populations,
glaucoma affects a substantial portion of the general aging population as well.

Primary open angle glaucoma occurs in approximately 4% of diabetics compared
to 1.8% of the general population. The reasons for the increase in intraocular pressure
that is observed in this disorder are not completely understood. The increase in
25 intraocular pressure that characterizes glaucoma is likely caused by an impairment in the
drainage of fluid from the eye at the trabecular meshwork since trabeculectomy restores,
at least for a period of time, normal intraocular pressures. The origin of this impairment
to fluid movement is currently unknown but may be related to a physical obstruction or
restriction to movement of proteins that make up a sieving system in the trabecular
30 meshwork. The trabecular meshwork functions as a sieving system that maintains a
restricted flow of intraocular fluid from the eye. The result of excess restriction of this
flow is a back pressure that causes increased intraocular pressure.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 2 -

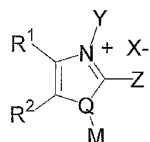
Replacement of the trabecular meshwork (trabeculectomy) remains an established surgical procedure for improving the filtering of intraocular fluid and for overall reduction of intraocular pressure. This remedy is invasive and of limited effectiveness, since pressure elevation frequently recurs after the procedures.

- 5 Current chronic pharmaceutical therapies impose a measure of risk on an already medically compromised patient population. The use of topical B-blockers may affect underlying cardiovascular disease, and carbonic anhydrase inhibitors (e.g. Diamox™) may cause metabolic acidosis. The use of pressure-lowering drugs will be affected by the state of renal disease in compromised elderly and diabetic patients. The drawbacks associated with current pharmaceutical therapies highlight an unmet medical need for a chronic pharmaceutical intervention that is distinct in mechanism of action from current therapies.

- 10 New strategies for pharmaceutical intervention in the treatment of glaucoma based upon new mechanisms of action need to be identified. In addition, pharmaceutical agents that decrease the intraocular pressure associated with glaucoma are needed. Also, the methods of improving accommodation provided by the invention allow one to avoid costly and burdensome optical solutions, such as the use of separate reading glasses or glasses with bifocal lenses.

Summary of the Invention

- 20 In one embodiment, the invention relates to a method of treating or ameliorating or preventing glaucoma, decreasing intraocular pressure or improving or ameliorating ocular accommodation in an animal, including a human comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of the formula I:



- 25 wherein the substituent groups are defined below.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 3 -

Brief Description of the Drawings

Figure 1 depicts the effect on outflow facility after intraocular injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride.

5 **Figure 2** depicts the effect of pilocarpine route of administration on outflow facility post treatment with 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride.

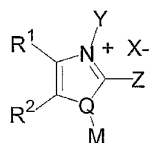
Figure 3 depicts the penetration of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride through an intact rabbit cornea.

10 **Figure 4** depicts the effect of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride on intramuscular pilocarpine-stimulated accommodative response in primates.

Detailed Description of the Invention

In accordance with the present invention a method is provided for the treatment of an animal, preferably a mammal, preferably a human with ophthalmologic disorders including glaucoma and reduced accommodation. Briefly the method of the present invention provides for a method of treatment of mammals with glaucoma or reduced accommodation that can be caused by age or certain age-related diseased states such as diabetes. The method provides for administration of classes of inhibitors of advanced glycation. The invention further provides for methods to monitor the improvement in the ocular condition during the course of the administration of compound.

20 Provided is a method of treating or ameliorating an indication of the invention in an animal, including a human, comprising administering an effective amount of (A) a compound of the formula I:



25

wherein

a. R¹ and R² are

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 4 -

1. independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, allyl, amino, ω-alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-yl, Ar {wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of Ar)}, Ar-alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-, or together R₁ and R₂ comprise methylenedioxy [in one embodiment, independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, (C₁-C₃)alkylenedioxy, allyl, ω-alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, halo, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl, Ar {wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of Ar)}, Ar-alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-]; or
2. together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring system; or
3. together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to two double bonds including any fused double bond of the -olium or -onium

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 5 -

- containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the group consisting of alkyl, alkoxycarbonyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, fluoro, or oxo substituents [in one embodiment, together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to two double bonds including the fused double bond of the -olium or -onium containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the group consisting of alkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, carboxy, fluoro, or oxo substituents]; or
4. together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl-, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups [in one embodiment, together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally substituted with one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups]; or
5. together with their ring carbons form a five to eight membered heterocycle, wherein the heterocycle consists of ring atoms selected from the group consisting of carbon, nitrogen, and S(O)_n, where n=0,1, or 2;
- b. Z is
1. hydrogen, alkyl, Ar-CH₂;
 2. a group of the formula -NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ may be independently hydrogen, alkyl, Ar, or Ar-alkyl;
 3. a group of the formula -CH(OR¹¹)R¹², wherein R¹¹ is hydrogen, methyl, ethyl or CH₃C(O)-; and R¹² is [C₁ to C₆]alkyl, Ar, or CO₂R¹³ wherein R¹³ is hydrogen methyl or ethyl;
 4. a group of the formula -C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²
 5. a group of the formula -CH₂WAr, wherein W is -(C=O)- or -S(O)_n- where n=1 or 2; or
 6. a group of the formula -CH₂C≡C-R¹⁴, wherein R¹⁴ is (C₁-C₆)alkyl;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 6 -

c. Y is

1. amino, or

2. a group of the formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ wherein

- 5 (a) R^5 is hydrogen, alkyl-, cycloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, (N-[C₆ or C₁₀]aryl)(N-alkyl)aminoalkyl-, piperidin-1-ylalkyl-, 1-pyrrolidinylalkyl, azetidylalkyl, 4-alkylpiperazin-1-ylalkyl, 4-alkylpiperidin-1-ylalkyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-ylalkyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-ylalkyl, azetidin-1-ylalkyl, morpholin-4-ylalkyl, thiomorpholin-4-ylalkyl, piperidin-1-ylalkyl, [C₆ or C₁₀]aryl, or
- 10 independently the same as R^6 [in one embodiment, hydrogen or alkyl];
- (b) R^6 is
- (1) hydrogen, alkyl (which can be substituted by alkoxycarbonyl), alkenyl, alkynyl, cyano- or R_s , wherein R_s is a C₆ or C₁₀ aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- 15 (2) a group of the formula $-\text{W}-\text{R}^7$, wherein R^7 is alkyl, alkoxy, hydroxy or R_s , wherein W is $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where n=1 or 2;
- (3) a group of the formula $-\text{W}-\text{OR}^8$ wherein R^8 is hydrogen or alkyl,
- (4) a group of the formula $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_s$; or
- 20 (5) a group of the formula $-\text{W}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, wherein
- [a] R^9 is hydrogen and R^{10} is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by
- (i) [C₆ or C₁₀]aryl, or
- (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered
- 25 heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, and morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a
- 30 substituted phenyl or pyridine ring, wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of the heteroaryl ring [in one

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 7 -

embodiment, a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a substituted phenyl], or

(iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or

[b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or

[c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, said heterocycle; or

[d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or

[e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy [in one embodiment, R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 8 -

three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N,
each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more
halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy; or

[f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen;

5 d. Q is N, O or S;

e. M is absent when Q is O or S;

f. M is alkyl, vinyl or allyl, or independently the same as Y; and

g. X is a pharmaceutically acceptable anion, or

(B) a pharmaceutically acceptable salt of the compound,

10 wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically
noted, one or more substituents selected from the group consisting of acylamino,
acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl,
alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, alkylsulfonyl,
alkylsulfinyl, ω-alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, amino, ArC(O)-,
15 ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl,
dialkylamino, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto,
nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl-, 4-
[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl,
piperidin-1-yl [in one embodiment, aryl or Ar can be substituted with, in addition
20 to any substitutions specifically noted, one or more substituents selected from the
group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl,
alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, (C₁-C₃)alkylenedioxy,
alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, ω-alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, ArC(O)-,
ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, halo,
25 trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl,
sulfonic acid]; and

wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any
substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxycarbonyl,
alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio,
30 amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, dialkylamino, fluoro, fluoroalkyl,
difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl [in one
embodiment, heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 9 -

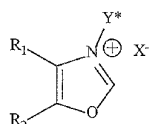
addition to any substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, fluoro, fluoroalkyl, difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl].

5

In one embodiment, the compound of formula I, is that wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{R}^6$. In another embodiment, the compound of formula I, is that of formula I, wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{R}^7$. In another embodiment, the compound of formula I, is that of formula I, wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{R}_s$. In another embodiment, the compound of formula I, is that of formula I, wherein R^1 and R^2 together with their ring carbons form a C_6 - or C_{10} - aromatic fused ring which can be substituted by one or more halo, amino, alkyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl or ω -alkylenesulfonic acid groups, or a C_1 - C_3 alkylenedioxy group with the proviso that when Q is nitrogen R^1 and R^2 do not form a C_6 fused aromatic ring. In another embodiment, the compound of formula I, is that of the compound of formula I, wherein Q is S, and Y and Z are both $-\text{NH}_2$.

15

Further provided are compounds of formula II:



(II)

wherein

20 a. R^1 and R^2 are as set forth above;

b. Y^* is a group of the formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ wherein

(a) R^5 is hydrogen, alkyl-, cycloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, (N-[C_6 or C_{10}]aryl)(N-alkyl)aminoalkyl-, piperidin-1-ylalkyl-, 1-pyrrolidinylalkyl, azetidinyllalkyl, 4-alkylpiperazin-1-ylalkyl, 4-alkylpiperidin-1-ylalkyl, 4-[C_6 or C_{10}]aryl piperazin-1-ylalkyl, 4-[C_6 or C_{10}]aryl piperidin-1-ylalkyl, azetidin-1-ylalkyl, morpholin-4-ylalkyl, thiomorpholin-4-ylalkyl, piperidin-1-ylalkyl, [C_6 or C_{10}]aryl, or independently the same as R^6 (in one embodiment, R^5 is hydrogen or alkyl);

25

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 10 -

(b) R⁶ is(1) cyano or R_T, wherein R_T is a C₆ or C₁₀ aryl (in one embodiment, cyano);(2) a group of the formula -W-R_s, wherein W is -C(=O)- or -S(O)_n- where n=1 or 2, and R_s is a C₆ or C₁₀ aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur;(3) a group of the formula -W-N(R⁹)R¹⁰, wherein[a] R⁹ is hydrogen and R¹⁰ is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by(i) [C₆ or C₁₀]aryl, or(ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperidin-1-yl, azetidin-1-yl, and morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a phenyl or pyridine ring, wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of the heteroaryl ring (in one embodiment, the optional substituents are one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a phenyl, which phenyl can be substituted with the general substitutions), or

(iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or

[b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or[c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or[d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 11 -

- [e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy (in one embodiment, the optional substituents are one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy); or
- [f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen; and
- 15 g. X is a pharmaceutically acceptable anion, or
 (B) a pharmaceutically acceptable salt of the compound,
 wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, one or more of the Aryl General Substitutions or the Aryl Preferred General Substitutions;
- 20 wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, the Heterocycle General Substitutions or the Heterocycle Preferred General Substitutions;
- wherein the compound of formula II differs from a salt of 3-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]-oxazolium by one or more of the lack or replacement of one of the methoxy substitutions, or the presence of one or more additional substitutions [preferably the differences in substitutions total two or more]; and
- 25 wherein the compound of formula II differs from a salt of 5-phenyl-3-phenylmethyl-oxazolium by one or more of the lack or replacement of the 5-phenyl substitution, or the presence of one or more additional substitutions [preferably the differences in substitutions total two or more].
- 30

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 12 -

Also provided are pharmaceutical formulations of compounds of formula II and a pharmaceutically acceptable excipient. The compounds of formula II are useful in the methods of the invention.

5 5-Phenyl-3-phenylmethyl-oxazolium chloride is described in Takamizawa et al., Chem. Pharm. Bull., 22(7): 1526-41, 1974, as an intermediate for synthesizing 1,4-oxazin-3-one and azetidin-2-one derivatives. 3-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]-oxazolium is described in J. Med. Chem., 32: 2301-6, 1989, as an inactive member of a series of compounds that sought to explore the glucose lowering effect of, particularly, certain imidazolium compounds.

10 In addition to the methods, compounds, and compositions thereof described herein, the invention provides methods or use in the treatments of the invention, or in the manufacture of a medicament for such therapeutic use.

Primary open angle glaucoma is characterized by an increase in intraocular pressure. The condition of open angle glaucoma is characterized by an increase in the pressure within a person's eye or eyes, called the intraocular pressure. The normal pressure is about 15 mmHg. Elevated pressures of 20-30 mm Hg create a strong risk of damage to the optic nerve and blindness.

Glucose reacts with proteins by a non-enzymatic, post-translational modification process called non-enzymatic glycosylation. The resulting sugar-derived adduct, the advanced glycosylation end product (AGE), matures to a molecular species that is reactive, and can readily bond to amino groups on adjacent proteins, resulting in the formation of AGE cross-links between proteins.

20 It has now been found that certain compounds that inhibit the formation of such sugar-derived adducts, or in some cases are believed to deactivate such adducts or break resulting crosslinks, can reduce intraocular pressure or ameliorate a trend towards elevated pressure.

Structural matrix proteins isolated from tissues of diabetics and aged individuals are more highly crosslinked than those from nondiabetics or younger individuals and are more resistant to both enzymatic and chemical hydrolysis *in vitro*. It is this cross-linked state of proteins that is believed to cause stiffness of tissues. The cleavage of AGE cross-links between proteins can provide a mechanism-based therapy for restoration of normal tissue function. An agent that cleaves AGE cross-links between proteins or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 13 -

inhibits their formation can restore more normal sieving function and movement to the trabecular meshwork.

In accordance with the present invention, methods for administering pharmaceutical compositions containing certain compounds have been developed for reducing the intraocular pressure associated with glaucoma. These agents are either substituted thiazolium, oxazolium, or imidazolium agents as shown in the Summary section above.

Pharmaceutical compositions of the invention include administering an intraocular pressure decreasing amount of a compound of the formula I.

The alkyl, and alkenyl groups referred to below include both C1 to C6 linear and branched alkyl and alkenyl groups, unless otherwise noted. Alkoxy groups include linear or branched C1 to C6 alkoxy groups, unless otherwise noted.

"Ar" (consistent with the rules governing aromaticity) refers to a C₆ or C₁₀ aryl, or a 5 or 6 membered heteroaryl ring. The heteroaryl ring contains at least one and up to three atoms of N for the 6 membered heteroaryl ring. The 5 membered heteroaryl ring contains; (1) from one to three atoms of N, or (2) one atom of O or S and zero to two atoms of N. The aryl or heteroaryl is optionally substituted as set forth below. Nonlimiting examples of heteroaryl groups include: pyrrolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and pyridazinyl.

"Ar" can be fused to either a benzene, pyridine, pyrimidine, pyridazine, or (1,2,3) triazine ring.

"Rs" refers to a C₆ or C₁₀ aryl group (optionally substituted as set forth below) or a heterocycle containing 4-10 ring members and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur (wherein said heterocycle is optionally substituted as set forth below). Where Rs is a non aromatic heterocycle containing sulfur atom as ring members, the sulfur atoms can exist in various oxidation states, as S(O)_n, where n is 0, 1, or 2.

As used herein, C₆ or C₁₀ aryl groups and heterocycles containing 4 to 10 ring members are monocyclic or bicyclic. The ring fusions of the bicyclic heterocycles are at carbon-carbon bonds.

In certain embodiments of the invention, the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums of the invention contain R¹ and R² substitutions that together with their ring carbons (the C4-C5 carbons of the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums) form a

In certain embodiments of the invention, the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums of the invention contain R¹ and R² substitutions that together with their ring carbons (the C4-C5 carbons of the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums) form a five to eight membered heterocycle (i.e. a bicyclic heterocycle is formed). In these embodiments the heterocycle is preferably not aromatic. Particular compounds within these embodiments contain sulfur atoms in the ring fused to the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums. These sulfur atoms in these particular compounds can exist in various oxidation states, as S(O)_n, where n is 0, 1, or 2.

In certain embodiments of the invention, the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums of the invention contain R¹ and R² substitutions that together with their ring carbons (the C4-C5 carbons of the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums) form a five or six membered heteroaryl ring (i.e., a bicyclic aromatic heterocycle is formed). A preferred bicyclic aromatic heterocycle of the invention is a purine analog [Q is N and R¹ and R² together with their ring carbons (the C4 and C5 of the imidazolium ring) form a pyrimidine ring].

25 In certain embodiments, the thiazoliums, imidazoliums, and oxazoliums of the invention contain a Y group which can be $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{R}^6$. In those embodiments wherein R^5 is alkenyl, preferably alkenyl is $-\text{C}=\text{C}-\text{R}^E$, where R^E is alkyl, H, or hydroxy(C_1-C_6)alkyl. In those embodiments wherein R^5 is alkynyl, preferably alkynyl is $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^F$, where R^F is alkyl, hydrogen, or hydroxy(C_1-C_6)alkyl.

Aryl or Ar_n can generally be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted one or more substituents selected from the group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C1-C3)alkylenedioxy, alkylsulfonyl

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 15 -

[alkylS(O)₂], alkylsulfinyl [alkylS(O)-], ω-alkylenesulfonic acid [-alkylSO₃H where n=1-6], alkylthio, allyl, amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C2-C6)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid [-SO₃H], 1-pyrrolidinyl-, 4-[C6 or C10]arylpiperazin-1-yl-, 4-[C6 or C10]arylpiperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, and piperidin-1-yl.

Heterocycles, except those of Ar, can generally be substituted with acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylamino, alkylsulfonyl [alkylS(O)₂], alkylsulfinyl [alkylS(O)-], alkylthio, amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, dialkylamino, fluoro, fluoroalkyl, difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl. Preferably multiple substituents are located on different atoms of the heterocyclic ring, with the proviso that alkyl, alkylcarbonyl, and fluoro substituents can be substituted on the same carbon atom of the heterocyclic ring. Heterocycles can be substituted with one or more substituents.

The halo atoms can be fluoro, chloro, bromo or iodo. Chloro and fluoro are preferred for aryl substitutions.

For the purposes of this invention, the compounds of formula (I) are formed as biologically or pharmaceutically acceptable salts. Useful salt forms include the halides, (particularly bromides and chlorides) tosylated, methanesulfonated, brosylates, fumarates, maleates, succinates, acetates, mesitylenesulfonates and the like. Other related salts can be formed using similarly non-toxic, and biologically or pharmaceutically acceptable anions.

Representative, non-limiting examples of compounds of the present invention are:

- 25 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide
3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide
3-[2-[4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-thiazolyl]amino-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
- 30 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(6-hydroxyhexyl)thiazolium bromide
3-[2-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 16 -

- 3-(2-(1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-4-(2-hydroxypentyl)thiazolium bromide
 3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
 5 bromide
 3-(2-(1-pyrrolidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(3-methyl-2-thianaphthenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 10 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide
 3-(2-(4-thiomorpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(hexahydro-1-azepinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(4-[2-methoxyphenyl]-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
 chloride
 15 3-(2-(octahydro-1-azocinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-pyridinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(2-methyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 20 3-[2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-octylthiazolium bromide
 3-(2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-[4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-thiazolyl]amino-2-oxoethyl]-4,5-
 dimethylthiazolium chloride
 25 3-(2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dioctadecylthiazolium bromide
 3-[2-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipentylthiazolium bromide
 3-(2-(1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-didodecylthiazolium bromide
 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-5-decylthiazolium bromide
 3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolyl)-2-oxoethyl]-4,5-dioctylthiazolium
 30 bromide
 3-(2-(1-pyrrolidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-diethylthiazolium bromide
 3-[2-(3-methyl-2-thianaphthenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipentylthiazolium bromide
 3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 17 -

- 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)thiazolium bromide
 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(6-hydroxyhexyl)thiazolium bromide
 3-(2-(4-thiomorpholinyl)-2-oxoethyl)thiazolium bromide
 3-(2-(hexahydro-1-azepinyl)-2-oxoethyl)-4,5-diethylthiazolium bromide
 5 3-(2-(octahydro-1-azocinyl)-2-oxoethyl)-4,5-didecylthiazolium bromide
 3-(2-(2-pyridinyl)-2-oxoethyl)-4,5-diethylthiazolium bromide
 3-[2-(2-methyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipropylthiazolium chloride
 3-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4-methylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-5-methylthiazolium chloride
 10 3-[2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-octylthiazolium chloride
 3-aminothiazolium mesitylenesulfonate;
 3-amino-4,5-dimethylaminothiazolium mesitylenesulfonate;
 2,3-diaminothiazolinium mesitylenesulfonate;
 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 15 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methylthiazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-methylthiazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-amino-4-methylthiazolium mesitylenesulfonate;
 20 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-5-methylthiazolium bromide;
 3-(3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-5-methylthiazolium bromide;
 3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl] thiazolium bromide;
 3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]-4-methylthiazolium bromide;
 3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]-5-methylthiazolium bromide;
 25 3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide;
 30 3,4-dimethyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium iodide;
 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide;
 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride;
 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)benzothiazolium bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 18 -

- 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)benzothiazolium bromide;
 3-[2-(4'-bromophenyl)-2-oxoethyl]benzothiazolium bromide;
 3-(carboxymethyl)benzothiazolium bromide;
 2,3-(diamino)benzothiazolium mesitylenesulfonate;
 5 3-(2-amino-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-methylthiazolium bromide;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)-5-methylthiazolium bromide;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)benzothiazolium bromide;
 10 3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-amino-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium mesitylenesulfonate;
 3-(2-methyl-2-oxoethyl)thiazolium chloride;
 3-amino-4-methyl-5-(2-acetoxyethyl)thiazolium mesitylenesulfonate;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 15 3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-acetoxyethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-acetoxyethyl)thiazolium bromide;
 2-amino-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 2-amino-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)benzothiazolium bromide;
 2-amino-3-(2-amino-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 20 2-amino-3-(2-amino-2-oxoethyl)benzothiazolium bromide;
 3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-[2-(2,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 25 3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-propargylthiazolium bromide;
 3-propargyl-4-methylthiazolium bromide;
 3-propargyl-5-methylthiazolium bromide;
 3-propargyl-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 30 3-propargyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-[3-methoxyphenyl]-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-[3-methoxyphenyl]-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 19 -

- 3-(2-[3-methoxyphenyl]-2-oxoethyl)-benzothiazolium bromide;
 2,3-diamino-4-chlorobenzothiazolium mesitylenesulfonate;
 2,3-diamino-4-methylthiazolium mesitylenesulfonate;
 3-amino-4-methyl-5-vinylthiazolium mesitylenesulfonate;
 5 2,3-diamino-6-chlorobenzothiazolium
 2,6-diamino-benzothiazole dihydrochloride;
 2,6-diamino-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]benzothiazolium bromide;
 2,6-diamino-3-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]benzothiazolium bromide;
 2,6-diamino-3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]benzothiazolium bromide;
 10 2,6-diamino-3-(2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl] benzothiazolium bromide;
 2,6-diamino-3-[2-(2-phenyl)-2-oxoethyl] benzothiazolium bromide;
 2,6-diamino-3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl] benzothiazolium bromide;
 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl-ethyl acetate mesitylenesulfonate;
 2,3-diamino-5-methylthiazolium mesitylenesulfonate;
 15 3-[2-(2-naphthyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-thiazolium bromide;
 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-
 hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[2-(2,6-dichlorophenethylamino)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-
 hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 20 3-[2-diethylamino-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[2-(4-carbethoxyanilino)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide;
 3-(2-(2,6-diisopropylanilino)-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide;
 25 3-amino-4-methyl-5-[2-(2,6-dichlorobenzoyloxy)ethyl]thiazolium
 mesitylenesulfonate;
 3-[2-(4-carbomethoxy-3-hydroxyanilino)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-
 hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 2,3-diamino-4,5-dimethylthiazolium mesitylene sulfonate;
 30 2,3-diamino-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium mesitylene sulfonate;
 2,3-diamino-5-(3,4-trimethylenedioxy phenyl)-thiazolium mesitylene sulfonate;
 3-[2-(1,4-benzodioxan-6-yl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 20 -

- 3-[2-(3,4-trimethylenedioxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 3-(2-[3,4-benzodioxan-6-yl]-2-oxoethyl)thiazolium bromide;
- 3-[2-(3,4-trimethylenedioxyphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
- 5 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
- 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-methylthiazolium bromide;
- 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-5-methylthiazolium bromide;
- 10 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-benzothiazolium bromide;
- 1-methyl-3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
- 15 3-[2-(4-*n*-pentylphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
- 3-[2-(4-*n*-pentylphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 20 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-vinylthiazolium bromide;
- 3-[2-(3,5-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-vinylthiazolium bromide;
- 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)thiazolium bromide
- 3-(2-tert-butyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 25 3-(3'-methoxybenzyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride;
- 3-(2,6-dichlorobenzyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride;
- 3-(2-nitrobenzyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 3[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
- 3[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide
- 30 3[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide.
- 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 21 -

- 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 bromide
 3-[2-[4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-thiazolyl]amino-2-oxoethyl]-4,5-
 5 dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(6-
 hydroxyhexyl)thiazolium bromide
 3-[2-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 10 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-4-(2-hydroxypentyl)thiazolium bromide
 3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
 bromide
 3-(2-(1-pyrrolidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 15 3-[2-(3-methyl-2-thianaphthenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4-methyl-5-hydroxyethylthiazolium bromide
 3-(2-(4-thiomorpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 20 3-(2-(hexahydro-1-azepinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-(4-[2-methoxyphenyl]-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
 chloride
 3-(2-(octahydro-1-azocinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-(2-(2-pyridinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 25 3-[2-(2-methyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride
 3-[2-(3-phenyl-5-isoxazolyl)-2-oxoethyl]-4-octylthiazolium bromide
 30 3-(2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide
 3-[2-[4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-thiazolyl]amino-2-oxoethyl]-4,5-
 dipropylthiazolium chloride
 3-(2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dioctadecylthiazolium bromide

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 22 -

- 3-[2-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipentylthiazolium bromide
 3-(2-(1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-didodecylthiazolium bromide
 3-(2-(2-furanyl)-2-oxoethyl)-5-decylthiazolium bromide
 3-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dioctylthiazolium
 5 bromide
 3-(2-(1-pyrrolidinyl)-2-oxoethyl)-4,5-diethylthiazolium bromide
 3-[2-(3-methyl-2-thianaphthenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipentylthiazolium bromide
 3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide
 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)thiazolium bromide
 10 3-(2-(2-thienyl)-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(6-hydroxyhexyl)thiazolium bromide
 3-(2-(4-thiomorpholinyl)-2-oxoethyl)thiazolium bromide
 3-(2-(hexahydro-1-azepinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dioctylthiazolium bromide
 3-(2-(octahydro-1-azocinyl)-2-oxoethyl)-4,5-didecylthiazolium bromide
 3-(2-(2-pyridinyl)-2-oxoethyl)-4,5-dioctylthiazolium bromide
 15 3-[2-(2-methyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4,5-dipropylthiazolium chloride
 3-[2-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-4-methylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-5-methylthiazolium chloride
 3-[2-(4-benzyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-4-octylthiazolium chloride
 1-methyl-3-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 20 1-methyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-amino-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-2-amino-imidazolium mesitylene sulfonate;
 25 1-methyl-3-[2-phenyl-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 3-amino-1-(ethoxycarbonylpentyl)imidazolium mesitylenesulfonate;
 1-(ethoxycarbonylpentyl)-3-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium
 bromide;
 1-methyl-3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 30 1-methyl-3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-(ethoxycarbonylpentyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium
 bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 23 -

- 1-(4-acetylphenyl)-3-amino-imidazolium mesitylenesulfonate;
 1-(ethoxycarbonylpentyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium
 bromide;
 1-(ethoxycarbonylpentyl)-3-[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium
 5 bromide;
 1-amino-3-benzoyl-imidazolium mesitylene sulfonate;
 1-methyl-3-(2-naphth-2-yl-2-oxoethyl)imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[(4-biphen-1-yl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[(3-trifluoromethylphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 10 1-methyl-3-[4-(2,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium chloride;
 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-1-methyl-5-imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 1-methyl-3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1-phenylimidazolium chloride;
 15 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1-ethylimidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1-butylimidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1-allylimidazolium chloride;
 3-(2-trifluoromethylphenyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-(2-trifluoromethylphenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
 20 bromide;
 3-(2-trifluoromethylphenyl-2-oxoethyl)-1-methylimidazolium bromide;
 3-(2-trifluoromethylphenyl-2-oxoethyl)-1-methylimidazolium bromide;
 1-butyl-3-amino-imidazolium-mesitylenesulfonate;
 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 25 3-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-amino-1,2-dimethylimidazolium mesitylenesulfonate;
 3-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1-ethylimidazolium chloride;
 3-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1-phenylimidazolium chloride;
 30 3-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1-methylimidazolium chloride;
 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-1-ethylimidazolium bromide;
 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-1-phenylimidazolium bromide;
 3-[2-(thien-2-yl-2-oxoethyl)-1,4,5-trimethylimidazolium bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 24 -

- 3-[2-(pyrrolidin-2-yl)-2-oxoethyl]-1,4,5-trimethylimidazolium chloride;
3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
5 3-[2-(2,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-(3,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
10 3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
15 3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-amino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
bromide;
3-[2-(3,4-trimethylenedioxyphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
20 bromide;
3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(3,5-dichloroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
25 3-[2-(thiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-(piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-hexamethyleneimino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
3-[2-heptamethyleneimino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
30 3-[2-naphthyl-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
3-[2-(2-trifluoromethylphenyl)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
3-(2-methyl-2-oxoethyl)-1,2-dimethylimidazolium chloride;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 25 -

- 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-2-amino-1-methylbenzimidazolium chloride;
 3-[2-(thiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-1-methylimidazolium chloride;
 3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 5 3-[2-{6-(1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethyl-naphthalyl)}-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-(1,4-benzodioxan-6-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-(phenyl)-2-oxoethyl]-5-chloro-3-methyl-1-ethylimidazolium chloride;
 3-[2-(phenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-2-ethylthiazolium chloride;
 10 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1-methyl-2-aminoimidazolium chloride;
 3-[2-(pyrrolidin-2-yl)-2-oxoethyl]-2-amino-1-methylimidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1,2-dimethyl-5-nitroimidazolium chloride;
 3-[2-(4-acetylanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(4-carboethoxyanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 15 3-[2-(2,6-diisopropylanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-anilino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[(4-bromoanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(4-[morpholin-4-yl]phenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-dibutylamino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 20 3-[2-(2,6-dichloro-phenethylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium;
 3-[2-(3-hydroxy-4-methoxycarbonylanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-cyclopentylamino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-neopentylamino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 25 3-[2-(pyridin-2-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylimidazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1,4,5-trimethylimidazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-1,2,4,5-tetramethylimidazolium chloride;
 3-[2-{6-[1,2,3,4-tetrahydroquinoliny]}-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 30 3-[2-(2,6-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 1-vinyl-3-[2-phenyl-2-oxoethyl]imidazolium chloride;
 1-(4-hydroxyphenyl)-3-(2-phenyl-oxoethyl)imidazolium chloride;
 1-(4-acetylphenyl)-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)imidazolium chloride;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 26 -

- 1-methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)benzimidazolium chloride;
 1,5-dicyclohexyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)imidazolium chloride;
 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)imidazolium chloride;
 1-benzyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)imidazolium chloride;
 5 1-(4-methoxyphenyl)-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)imidazolium chloride;
 3-[2-(tert-butylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(2,4-difluoroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(2,4,6-trimethylanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-(2-cyclohexylamino-2-oxoethyl)-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 10 3-[2-(4-carboxy-3'-hydroxyanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
 chloride;
 3-[2-([2-morpholin-4-yl]ethylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
 chloride;
 3-[2-(3-[2-methylpiperidin-1-yl]propylamino)-2-oxoethyl]-1,2-
 15 dimethylimidazolium chloride;
 3-(2-veratrylamino-2-oxoethyl)-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(thiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(1-adamantanamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(2-adamantanamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 20 3-[2-(2-indanylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(2'-[3"-chlorobenzoyl]-5-chloroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-
 dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(4-ethoxycarbonylthiazol-2-yl)amino-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
 chloride;
 25 3-(cyclohexylamino-2-oxoethyl)-2,4,5-trimethylthiazolium chloride;
 3-[2-(2-chloroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium bromide;
 3-[2-(2-chloroanilino)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(3,4-dimethoxyphenethylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium
 chloride;
 30 3-[2-(2,4-dichloroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[2-(2,6-dichloroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
 3-[(2-pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2,4,5-tetramethylimidazolium chloride;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 27 -

- 3-[2-(4-[pyrrolidin-1-yl]piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(4-[piperidin-1-yl]piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 5 3-[2-(2,6-difluoroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 3-(2-cyclobutylamino-2-oxoethyl)-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(3,5-difluoroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(2-fluoroanilino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(1R,2R,3R,5S-isopinocampheylamino)-2-oxoethyl]-1,2-
- 10 dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]octanyl)-2-oxoethyl]-1,2-
- dimethylimidazolium chloride;
- 3-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoethyl]-1,2-
- dimethylimidazolium chloride;
- 15 3-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride;
- 1-(4-methoxyphenyl)-3-aminoimidazolium mesitylenesulfonate;
- 1-benzyl-3-aminoimidazolium mesitylenesulfonate;
- 1-vinyl-3-aminoimidazolium mesitylenesulfonate;
- 20 1-methyl-3-aminoimidazolium mesitylenesulfonate;
- 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-3-aminoimidazolium mesitylenesulfonate;
- 3-(2-phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- S(-) 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- R(-) 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 25 3-[2-(2-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(3-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide bromide;
- 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(hydroxymethyl)-thiazolium chloride;
- 3-[2-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 30 3-[2-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(2,5-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-[2-(2,3-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 28 -

- thiamine hydrochloride;
 (1-ethyl-hexanoate)-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]imidazolium bromide;
 3-[2-[6-[1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4, 4-tetramethyl-naphthalyl]]-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 5 3-[2-(3,5-dichloroanilino)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 Cocarboxylase (diphosphate ester of thiamine HCl);
 monophosphate ester of thiamine HCl;
 3-[2-(9H-fluoren-2-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 10 3-[2-[6-[1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4,4-tetramethyl-naphthalyl]]-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-[5-(3-phenylisoxazolyl)]-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(3,5-dichloroanilino)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 15 3-[2-[6-[1,2,3,4-tetrahydro-1,1,4, 4-tetramethyl-naphthalyl]]-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[2-(3-phenylisoxazol-5-yl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2'-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 20 3-[2-(3,5-dichloroanilino)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-[[2-(3-methoxybenzoyl)amino]benzyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(2-amino-5-carboethoxymethylene-thiazolyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
 25 3-[2-(morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(piperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(fur-2-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoliny)]-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 30 3-[2-(pyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(4-carboxyanilino)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 29 -

- 3-[2-(2-{3-methylbenzo[b]thienyl})-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
bromide;
- 3-[2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 5 3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(4-trifluoromethyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(2,4-difluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-[2-(tert-butyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 10 3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-[2-(4-Diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-(2-methyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-[2-(2,6-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-phenylthiazolium chloride;
- 15 3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4-phenylthiazolium chloride;
- 3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-4-phenylthiazolium bromide;
- 3-(2-methyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(hydroxyethyl) thiazolium chloride;
- 3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium;
- 3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium
20 chloride;
- 3-(1-methyl-2-phenyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-(phenylthiomethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride;
- 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
- 3-[2-(2-thien-2-yl)-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
- 25 3-[2-phenyl-2-oxoethyl]-4,5-cyclohexenyl-thiazolium bromide;
- 3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-cyclohexeno-thiazolium chloride;
- 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4,5-cyclopenteno-thiazolium bromide;
- 3-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5-cyclopenteno-thiazolium chloride;
- 3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-cyclopenteno-thiazolium bromide;
- 30 3-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-cyclopenteno-thiazolium bromide;
- 3-(2-cyanomethyl)-4,5-cyclohexeno-thiazolium bromide;
- 3-(2-cyanomethyl)-4,5-cyclopenteno-thiazolium bromide;
- 3-(2-cyanomethyl)-4,5-dimethyl-thiazolium bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 30 -

- 3-(2-methyl-2-oxoethyl)-4,5-cyclopenteno-thiazolium chloride;
 3-(2-cyanomethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(hydroxyethylsuccinyl)thiazolium chloride;
 3-[2-(thien-2-yl)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
 5 3-amino-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-thiazolium bromide;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-2,4,5-trimethylthiazolium chloride;
 3-amino-2,4,5-trimethylthiazolium mesitylenesulfonate;
 3-[2-(4-{2-methoxyphenyl}piperazin-1-yl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium
 chloride;
 10 3-[2-hydroxy-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride;
 3-(2-phenyl-2-oxoethyl)-2-aminothiazolium chloride;
 3-[2-(thiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-5-hydroxyethyl-4-methylthiazolium
 chloride;
 3-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
 15 3-[2-phenyl-2-oxoethyl]-2-isobutylthiazolium chloride;
 3-[2-(thiomorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-2,4,5 trimethylthiazolium chloride;
 3-(2-amino-2-oxoethyl)-2-methylbenzothiazolium chloride;
 3-[2-(4-acetanilino)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium chloride;
 3-[2-(4-carboethoxyanilino)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
 20 3-[2-(2,6-diisopropylanilino)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium bromide;
 3-[(4-bromoanilino)-2-oxoethyl]-2,4,5-trimethylthiazolium chloride;
 3-[2-(2-naphthyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-([3-phenylisoxazol-5-yl])-2-oxoethyl]thiazolium bromide;
 3-methyl-4,5-dimethylthiazolium chloride;
 25 3-ethyl-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-(4'-acetoxypheyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-[2-phenyl-2-oxoethyl]-4-methyl-5-(ethoxycarbonyl)thiazolium chloride;
 3-[2-(4-diethylaminophenyl)-2-oxoethyl]thiazolium chloride;
 1-methyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium bromide ;
 30 3-(2-cyanomethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide;
 3-(2-cyanomethyl)-4,5-cyclopentenothiazolium bromide;
 3-(2-cyanomethyl)-4,5-cyclohexenothiazolium bromide;
 1-methyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium bromide;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

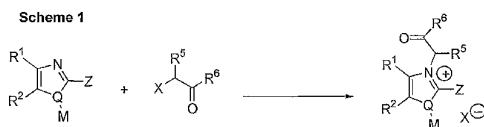
- 31 -

- 1-vinyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 1-allyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 1-(4-acetylphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 1-phenyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 1-(4-methoxyphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 1-(4-methoxycarbonylphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolium chloride;
 3-(2-cyanomethyl)-1-methylbenzimidazolium chloride;
 1,5-dicyclohexyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolium bromide;

10 as well as other biologically or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds of the general formula I wherein the R^1 , R^2 , X, Y, and Z are defined as above can be prepared by the methods of US 5,656,261; 5,853,703; and 6,007,865; or as described below. Moreover, certain of the compounds are conveniently prepared by chemical syntheses that are well-known in the art. In addition, certain of the compounds are well-known and readily available from chemical supply houses or can be prepared by synthetic methods specifically published therefor. The chemical reagents shown in the schemes below provide nonlimiting examples of means well known in the art to carry out the reaction steps shown.

Compounds of the invention wherein Y is $CH(R^5)-C(O)-R^7$ can be prepared according to the synthetic route depicted in **Scheme 1** (wherein R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , M, Q, and Z are as described above, and X is a halide). An acetyl derivative with a suitable α leaving group, for example, an α -halo acetyl derivative, can be used to alkylate a suitably substituted thiazole, oxazole, or imidazole. The alkylation reaction may be conducted at elevated temperatures in a suitable solvent, for example, acetonitrile or ethanol, or without solvent.



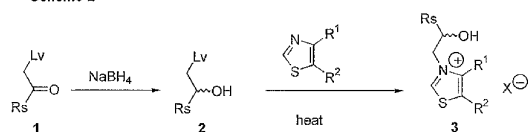
WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 32 -

- Compounds of the invention wherein R^6 is a group of the formula $-\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$ may be prepared as shown in **Schemes 2** and **3** (see below). In the nonlimiting exemplary synthetic schemes below, some product compounds are shown as specific optical isomers and others are shown as racemic compounds. One skilled in the art will appreciate that appropriate reaction conditions and reagents, that are well known in the art, can be used to customize the degree of reaction stereoselectivity. Thus, isolated stereoisomers are within the scope of compounds of the invention. For example, compound **2** can be obtained as a racemic mixture from compound **1** or as an S (compound **2a**) or R stereoisomer depending on the reducing agent employed.
- Substitution of comparable reagents to achieve different stereoselectivity, even when not shown explicitly by the scheme, is well known in the art at the time of filing. Moreover, synthetic processes and stereoselective purifications, such as chromatography on stereoselective media can be used to achieve 90%, 95%, 98%, 99% or better isomeric purity, such that compositions substantially free of the non-desired isomer can be prepared.

A synthetic scheme for making compounds of the formula I wherein Y is $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$ is shown in **Scheme 2**. A hydroxyl is incorporated into a nucleophile used to derivatize a thiazole compound, as follows:

Scheme 2

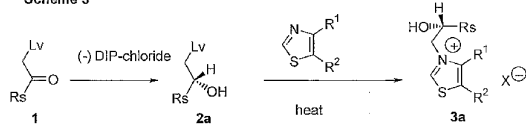
- where Lv is a leaving group such as chloro. In a related synthesis, Compound **1** is reduced with a stereoselective reducing agent such as (-) DIP-chloride [($-$)-B-chlorodiisopinocampheylborane] or (+) DIP-chloride [($+$)-B-chlorodiisopinocampheylborane]. For example:

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 33 -

Scheme 3

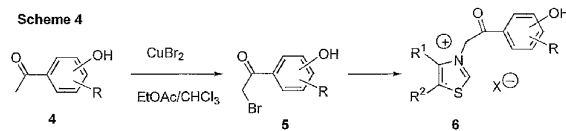


Substitution of (+) DIP-chloride results predominately in the mirror image to compound 3a.

Scheme 4 exemplifies methods of preparing compounds of the formula I wherein

- 5 Y is a group of the formula $-\text{CH}_2\text{R}^6$ wherein R^6 is a substituted or unsubstituted benzoyl moiety. In this particular preparation, acetophenones substituted in the phenyl moiety with hydroxy groups are derivatized to add a leaving group to the alpha methyl group, and the resulting intermediate is then used to alkylate thiazoles, as exemplified below:

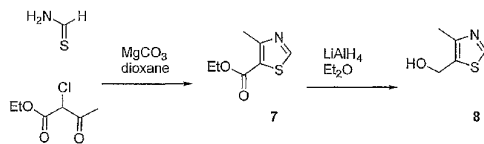
Scheme 4



10

In another synthesis, the preparation of compounds of the formula I wherein R^2 is $-\text{CH}_2\text{OH}$ are exemplified. Formamide is first converted to thioformamide by reaction with phosphorus pentasulfide. Thioformamide is reacted with ethyl 2-chloroacetoacetate in dry dioxane as follows:

Scheme 5



15

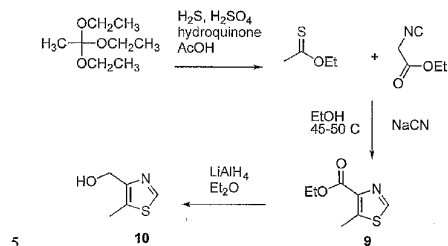
Compound 8 can then be reacted with a suitable alkylating agent to make a compound of the invention.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 34 -

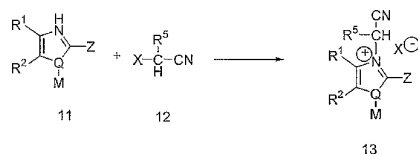
Where R^1 is $-\text{CH}_2\text{OH}$ and R^2 is $-\text{CH}_3$ in Formula I, the route shown in **Scheme 6** can be used. The preparation of a thiazole analog containing a 4-hydroxymethyl group, for example, is shown below:

Scheme 6

Compound **10** can then be alkylated with a suitable alkylating agent to make a compound of the invention.

Note that reaction conditions indicated in the various reaction schemes are exemplary: such conditions as solvent and temperature are subject to modification within ordinary skill.

A useful synthetic route for the preparation of compounds of formula I wherein Y is $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{CN}$ is shown in **Scheme 7**.

Scheme 7

wherein M, Q, R^1 , R^2 , R^5 , Y and Z are as described in the text above, and X is a halide, mesitylenesulfonate or other biologically acceptable anion. In **Scheme 7**, the appropriately substituted imidazole, oxazole, or thiazole of formula **11** is contacted with a (e.g.) halo substituted acetonitrile of formula **12** to produce compounds of the formula **13**. The reaction can be performed without any added solvent, or an anhydrous solvent can be utilized as the solvent medium. When a solvent is used, acetonitrile is a typical

WO 02/053158

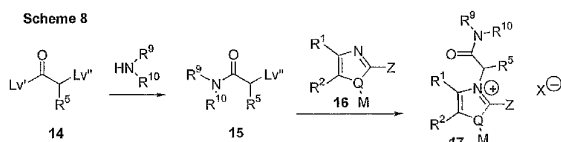
PCT/US01/49550

- 35 -

solvent for this reaction. Reaction times vary according to particular reactants and conditions, but are usually in the range of a few minutes to 48 hours at a temperature of 25-130°C.

Compounds of the formula **17** (below), wherein Y contains a carboxamido moiety, can be synthesized according to method depicted in **Scheme 8**. An appropriately substituted amine can be condensed with an activated acetyl analog (for example, an acid chloride or acid anhydride), containing an additional leaving group alpha to the carbonyl group, to provide the carboxamide **15**. Compound **15** can then be used to alkylate the heterocycle **16** to yield a compound of the invention **17**.

10



Other alkylation conditions can also be used. For example, thiazoles and imidazoles can be alkylated at the 1-position or the 2-position by vapor phase alkylation over an appropriate solid catalyst, using the corresponding alcohol as the alkyl source. See, Ono et al., in *Catalysis by Microporous Materials*, Studies in Surface Science and Catalysis, Vol. 94, Beyer et al., Eds., 1995, polypeptide.697-704. Appropriate catalysts include zeolite H-Y, zeolite H-ZSM-5 and $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ supported on silica. Reaction conditions typically include high temperatures, such as 260 and 300 °C.

In addition, N-aryl substituted thiazoliums, oxazoliums and imidazoliums can also be prepared. For example, fluoro phenyl compounds such as 4-fluorobenzoic acid methyl ester can be used to substitute the N^1 nitrogen of imidazole to make methyl-4-(1H-imidazol-1-yl)benzoate. See, Morgan et al., *J. Med. Chem.* 33: 1091-1097, 1990. These aryl substituted imidazoliums can then be reacted with an alkylating agent, for example, an α -haloacetophenone analog, to prepare a compound of the invention. Also, the amine functions of imidazoles or amine-substituted thiazoles can be acylated by dehydration or other methods known in the art.

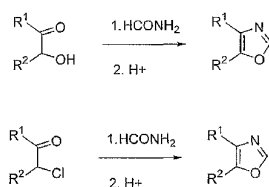
WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 36 -

3-Aminothiazoliums, 3-aminooxazoliums, and 1-alkyl-3-aminoimidazoliums can be prepared by reaction with O-mesitylene sulfonylhydroxylamine in methylene chloride. The product mesitylenesulfonate salts can be converted to their chloride salts through ion exchange with strongly basic anion exchange resins.

- 5 Substituted oxazole intermediate that are suitable intermediates for the alkylation reactions, such as those shown in **Schemes 1** and 7, can be prepared by methods known in the art. For instance, 2-unsubstituted oxazoles can be formed by condensation of formamide with either α -hydroxy or α -haloketones intermediates (H. Brederéck, R. Gommpper, H. G. v. Shuh and G. Theilig, in *Newer Methods of Preparative Organic*
 10 *Chemistry*, Vol. III, ed. W. Foerst, Academic press, New York, 1964, p. 241). The intermediates can cyclize under acid conditions to form the oxazole ring (**Scheme 9**). In addition, 2,4-disubstituted oxazoles can be prepared from α -haloketones and amides at higher temperatures using the same method.

Scheme 9

Oxazoles can be prepared by cyclization reactions of isonitriles (van Leusen, A. M. *Lect. Heterocycl. Chem.* **1980**, 5, S111; Walborsky, H. M.; Periasamy, M. P. in *The Chemistry of Functional Groups, suppl. C*, Patai, S., Rappoport, Z., Eds, Wiley-

- 20 Interscience, 1983, p. 835; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.*, **1974**, 13, 789; Schollkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 339). For example, as shown below in **Scheme 10**, the tosylmethyl isocyanide can be deprotonated by a base and reacted with a suitable electrophile (e.g. an aldehyde). The intermediate can cyclize and aromatize to provide the desired oxazole intermediate. The intermediate can then be N-
 25 alkylated by the above-described methods to furnish a compound of the invention. Other methods for preparing oxazole intermediates include 1,5-dipolar cyclization of acylated

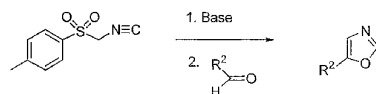
WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 37 -

nitrile ylides (Taylor E. C.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 181; Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Edn. Engl.* **1980**, 19, 947).

Scheme 10

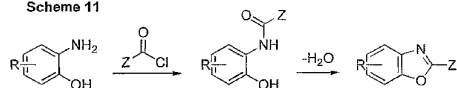


5

Benzoxazole intermediates substituted at the 2 position can be prepared from 2-aminophenols by acylation with, for example, with an acid chloride and cyclization (Scheme 11). The intermediate can then be N-alkylated by the above-described methods to furnish a compound of the invention.

10

Scheme 11



To treat glaucoma or reduced accommodation, and their associated symptoms by administration of an effective amount of a pharmaceutical compound will be recognized by clinicians. The amount includes an amount effective to reduce, ameliorate or eliminate one or more symptoms of the disease sought to be treated or the condition sought to be avoided or treated, or to otherwise produce a clinically recognizable change in the pathology of the disease or condition.

In treating glaucoma, agents of the inventions can be administered concurrently or in a combined formulation with one or more α_2 -selective adrenergic agonists, carbonic anhydrase inhibitors or prostaglandin analogs. Examples of α_2 -selective adrenergic agonists include clonidine, apraclonidine, guanfacine, guanabenz and methyldopa, which are administered in effective amounts as is known in the art. Examples of carbonic anhydrase inhibitors include acetazolamide, dichlorphenamide and methazolamide, which are administered in effective amounts as is known in the art. Examples of prostaglandin analogs include PGE₂ and PGF_{2 α} analogs, which are administered in

25

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 38 -

effective amounts as is known in the art, including effective amounts administered by topical application to the eye. Thus, the invention further provides pharmaceutical compositions comprising an agent of the invention in combination with an effective amount of an α_2 -selective adrenergic agonist, carbonic anhydrase inhibitor, prostaglandin analog, or combination thereof.

Pharmaceutical compositions can be prepared to allow a therapeutically effective quantity of the compound of the present invention, and can include a pharmaceutically acceptable carrier, selected from known materials utilized for this purpose. See, e.g., Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, 1999. Such compositions can be prepared in a variety of forms, depending on the method of administration, such as sublingual, rectal, nasal, vaginal, topical (including the use of a patch or other transdermal delivery device), by pulmonary route by use of an aerosol, or parenteral, including, for example, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal, intraarterial, intravenous or intrathecal.

In addition to the subject compound, the compositions of this invention can contain a pharmaceutically-acceptable carrier. The term "pharmaceutically-acceptable carrier", as used herein, means one or more compatible solid or liquid filler diluents or encapsulating substances that are suitable for administration to an animal, including a mammal or human. The term "compatible", as used herein, means that the components of the composition are capable of being commingled with the subject compound, and with each other, such that there is no interaction that would substantially reduce the pharmaceutical efficacy of the composition under ordinary use. Preferably when liquid dose forms are used, the compounds of the invention are soluble in the components of the composition. Pharmaceutically-acceptable carriers should, of course, be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the animal being treated.

Some examples of substances which can serve as pharmaceutically-acceptable carriers or components thereof are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, and methyl cellulose; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; solid lubricants, such as stearic acid and magnesium stearate; calcium sulfate; vegetable oils, such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, corn oil and oil of theobroma; polyols such as propylene glycol, glycerine, sorbitol,

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 39 -

mannitol, and polyethylene glycol; alginic acid; emulsifiers, such as the TweenTM brand emulsifiers; wetting agents, such sodium lauryl sulfate; coloring agents; flavoring agents; tableting agents, stabilizers; antioxidants; preservatives; pyrogen-free water; isotonic saline; and phosphate buffer solutions. The choice of a pharmaceutically-acceptable carrier to be used in conjunction with the subject compound is basically determined by the way the compound is to be administered. If the subject compound is to be injected, the preferred pharmaceutically-acceptable carrier is sterile, physiological saline, with a blood-compatible suspending agent, the pH of which has been adjusted to about 7.4.

If the preferred mode of administering the subject compound is perorally, the preferred unit dosage form is therefore tablets, capsules, lozenges, chewable tablets, and the like. Such unit dosage forms comprise a safe and effective amount of the subject compound, which is preferably from about 0.7 or 3.5 mg to about 280 mg/ 70 kg, more preferably from about 0.5 or 10 mg to about 210 mg/ 70 kg. The pharmaceutically-acceptable carrier suitable for the preparation of unit dosage forms for peroral administration are well-known in the art. Tablets typically comprise conventional pharmaceutically-compatible adjuvants as inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, mannitol, lactose and cellulose; binders such as starch, gelatin and sucrose; disintegrants such as starch, alginic acid and croscarmellose; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid and talc. Glidants such as silicon dioxide can be used to improve flow characteristics of the powder-mixture. Coloring agents, such as the FD&C dyes, can be added for appearance. Sweeteners and flavoring agents, such as aspartame, saccharin, menthol, peppermint, and fruit flavors, are useful adjuvants for chewable tablets. Capsules typically comprise one or more solid diluents disclosed above. The selection of carrier components depends on secondary considerations like taste, cost, and shelf stability, which are not critical for the purposes of this invention, and can be readily made by a person skilled in the art.

Peroral compositions also include liquid solutions, emulsions, suspensions, and the like. The pharmaceutically-acceptable carriers suitable for preparation of such compositions are well known in the art. Such liquid oral compositions preferably comprise from about 0.012% to about 0.933% of the subject compound, more preferably from about 0.033% to about 0.7%. Typical components of carriers for syrups, elixirs, emulsions and suspensions include ethanol, glycerol, propylene glycol, polyethylene

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 40 -

glycol, liquid sucrose, sorbitol and water. For a suspension, typical suspending agents include methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, cellulose (e.g. Avicel™, RC-591), tragacanth and sodium alginate; typical wetting agents include lecithin and polyethylene oxide sorbitan (e.g. polysorbate 80). Typical preservatives include methyl paraben and sodium benzoate. Peroral liquid compositions may also contain one or more components such as sweeteners, flavoring agents and colorants disclosed above.

Other compositions useful for attaining systemic delivery of the subject compounds include sublingual and buccal dosage forms. Such compositions typically comprise one or more of soluble filler substances such as sucrose, sorbitol and mannitol; and binders such as acacia, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose. Glidants, lubricants, sweeteners, colorants, antioxidants and flavoring agents disclosed above may also be included.

Compositions can also be used to deliver the compound to the site where activity is desired; such as eye drops, gels and creams for ocular disorders.

Compositions of this invention include solutions or emulsions, preferably aqueous solutions or emulsions comprising a safe and effective amount of a subject compound intended for topical intranasal administration. Such compositions preferably comprise from about 0.01% to about 10.0% w/v of a subject compound, more preferably from about 0.1% to about 2.0%. Similar compositions are preferred for systemic delivery of subject compounds by the intranasal route. Compositions intended to deliver the compound systemically by intranasal dosing preferably comprise similar amounts of a subject compound as are determined to be safe and effective by peroral or parenteral administration. Such compositions used for intranasal dosing also typically include safe and effective amounts of preservatives, such as benzalkonium chloride and thimerosal and the like; chelating agents, such as edetate sodium and others; buffers such as phosphate, citrate and acetate; tonicity agents such as sodium chloride, potassium chloride, glycerin, mannitol and others; antioxidants such as ascorbic acid, acetylcystine, sodium metabisulfite and others; aromatic agents; viscosity adjustors, such as polymers, including cellulose and derivatives thereof; and polyvinyl alcohol and acids and bases to adjust the pH of these aqueous compositions as needed. The compositions may also comprise local anesthetics or other actives. These compositions can be used as sprays, mists, drops, and the like.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 41 -

Other preferred compositions of this invention include aqueous solutions, suspensions, and dry powders comprising a safe and effective amount of a subject compound intended for atomization and inhalation administration. Such compositions are typically contained in a container with attached atomizing means. Such compositions

5 also typically include propellants such as chlorofluorocarbons 12/11 and 12/114, and more environmentally friendly fluorocarbons, or other nontoxic volatiles; solvents such as water, glycerol and ethanol, including cosolvents as needed to solvate or suspend the active agent; stabilizers such as ascorbic acid, sodium metabisulfite; preservatives such as cetylpyridinium chloride and benzalkonium chloride; tonicity adjustors such as

10 sodium chloride; buffers; and flavoring agents such as sodium saccharin. Such compositions are useful for treating respiratory disorders, such as asthma and the like.

Other preferred compositions of this invention include aqueous solutions comprising a safe and effective amount of a subject compound intended for topical intraocular administration. Such compositions preferably comprise from about 0.01% to

15 about 0.8% w/v of a subject compound, more preferably from about 0.05% to about 0.3%. Such compositions also typically include one or more of preservatives, such as benzalkonium chloride or thimerosal; vehicles, such as poloxamers, modified celluloses, povidone and purified water; tonicity adjustors, such as sodium chloride, mannitol and glycerin; buffers such as acetate, citrate, phosphate and borate; antioxidants such as

20 sodium metabisulfite, butylated hydroxy toluene and acetyl cysteine; acids and bases can be used to adjust the pH of these formulations as needed.

Other preferred compositions of this invention useful for peroral administration include solids, such as tablets and capsules, and liquids, such as solutions, suspensions and emulsions (preferably in soft gelatin capsules), comprising a safe and effective

25 amount of a subject compound. Such compositions can be coated by conventional methods, typically with pH or time-dependent coatings, such that the subject compound is released in the gastrointestinal tract at various times to extend the desired action. Such dosage forms typically include, but are not limited to, one or more of cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, ethyl

30 cellulose, EudragitTM coatings, waxes and shellac.

The compounds of the invention are administered by ocular, oral, parenteral, including, for example, using formulations suitable as eye drops. For ocular administration, ointments or droppable liquids may be delivered by ocular delivery

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 42 -

systems known to the art such as applicators or eye droppers. Such compositions can include mucomimetics such as hyaluronic acid, chondroitin sulfate, hydroxypropyl methylcellulose or polyvinyl alcohol, preservatives such as sorbic acid, EDTA or benzylchromium chloride, and the usual quantities of diluents and/or carriers. See, 5 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, as well as later editions, for information on pharmaceutical compounding.

Numerous additional administration vehicles will be apparent to those of ordinary skill in the art, including without limitation slow release formulations, liposomal formulations and polymeric matrices.

10 In another preferred embodiment, the pharmaceutically effective amount is approximately 0.1 or 0.5 to 4 mg/kg body weight daily. Still more preferably, the pharmaceutically effective amount is approximately 1 mg/kg body weight daily. In a preferred embodiment, the amount is administered in once daily doses, each dose being approximately 1 mg/kg body weight.

15 Compounds of the invention can be used in conjunction with monitoring the improvement (decrease) in the intraocular pressure in a mammal using standard methodology.

The methods of the inventions demonstrate significant utility in animal models that assess ophthalmologic function. For example, a significant improvement in fluid 20 outflow facility was seen in a study of Rhesus monkeys treated using the methods of the invention. Figure 1 below depicts the results of the experiment in four 16-18 -year old Rhesus monkeys that received a single transcorneal injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM in the anterior chamber of one eye, and Barany's solution in the adjacent eye. Needle outflow facility 25 measurements were conducted under baseline and pilocarpine-stimulated conditions at 3, 8, 12 and 24 weeks post-administration of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride. The results show a statistically significant increase in baseline outflow facility in the 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride treated vs. the control eye at 2 months, and indicate sustained improvement in pilocarpine- 30 stimulated (i.v.) facility at 8-24 weeks. Data from measurement taken during this experiment is presented in Table 1.

Table 1. Outflow Facility Data Measured at Increasing Time After Single Intracocular Injection of 4,5-Dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolidium Chloride.

Baseline	3 Weeks		8 Weeks		12 Weeks	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1820	0.315	0.306	1.03	0.264	1.367	0.298
1821	0.233	0.215	1.082	0.244	1.395	0.298
81051	0.365	0.369	0.989	0.462	0.508	0.436
81119	0.43	0.479	0.897	0.611	1.403	0.365
Mean	0.336	0.342	0.999	0.57	1.524	0.544
SEM	0.042	0.056	0.039	0.087	0.067	0.053

Baseline	24 Weeks		9 Months	
	OD	OS	OD	OS
1820			0.749	0.492
1821	0.271	0.436	0.195	0.064
81051	0.354	0.469		
81119	0.605	0.579		
Mean	0.41	0.495	0.472	0.276
SEM	0.1	0.043	0.277	0.214

WO 02/053158

44

PCT/US01/49550

Table 1 (Continued)

Post Rx#1--Pilo 1mg/kg of 0.2% IV										
3 Weeks			8 Weeks			12 Weeks				
OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS		
1820	0.661	0.53	1.248	0.696	0.379	1.837	1.001	0.443	2.263	
1821	0.623	0.297	2.097	0.649	0.224	3.794	0.632	0.673	0.938	
81051	3.369	3.842	0.877	1.69	1.675	1.009	2.081	0.772	2.698	
81119	8.981	4.965	1.809	5.215	3.427	1.522	1.957	3.087	0.634	
Mean	3.409	2.408	1.508	2.113	1.426	2.04	1.418	1.244	1.865	
SEM	1.966	1.175	0.274	1.057	0.742	0.609	0.356	0.618	0.626	

Post Rx#1--Pilo 1mg/kg of 0.2% IV										
24 Weeks			9 Months							
OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS			OD	OS	OD/OS
1820	0.532	0.673	0.938	0.561	0.55			1.047		
1821	0.873	0.596	1.464	0.41	0.059			5.966		
81051	3.364	2.387	1.409							
81119	1.623	1.219	1.27	0.545	0.355			4.007		
Mean	0.973	0.565	0.167	0.135	0.296			2.96		
SEM										

WO 02/053158

45

PCT/US01/49550

Table 1 (Continued)

	Post Rx#1/Baseline						8 Weeks						12 Weeks					
	3 Weeks		OD/OS		OD		OS		OD/OS		OD		OS		OD/OS		OD	
1820	2.1	1.733	1.212	1.926	2.497	0.918	2.72	1.433	3.375	1.483	2.275	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507
1821	2.678	1.381	1.938	2.497	0.918	2.72	1.433	3.375	1.483	2.275	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507	1.507
81051	9.226	10.404	0.887	2.61	3.629	0.719	4.098	2.117	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936	1.936
81119	20.905	10.365	2.017	5.602	5.609	0.999	3.736	5.674	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658	0.658
Mean	8.727	5.971	1.514	3.159	2.697	1.446	3.384	2.705	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594	1.594
SEM	4.369	2.549	0.277	0.826	1.078	0.444	0.382	1	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349	0.349

	Post Rx#1/Baseline						9 Months					
	24 Weeks		OD/OS		OD		OS		OD/OS		OD	
1820	2.327	1.545	1.507	0.903	1.322	0.567	0.903	1.322	0.567	0.567	0.567	0.567
1821	2.469	1.27	2.526	2.095	0.916	2.262	2.095	0.916	2.262	2.262	2.262	2.262
81051	5.561	4.126	1.111	1.502	1.121	1.465	1.502	1.121	1.465	1.465	1.465	1.465
81119	3.462	2.314	1.716	0.594	0.202	0.795	0.594	0.202	0.795	0.795	0.795	0.795
Mean	1.065	0.91	0.422	0.594	0.202	0.795	0.594	0.202	0.795	0.795	0.795	0.795
SEM	1.065	0.91	0.422	0.594	0.202	0.795	0.594	0.202	0.795	0.795	0.795	0.795

Table 1 (Continued)

Post Rx#2--Pilo 100 µg/ul I.C.											
3 Weeks				8 Weeks				12 Weeks			
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD	OS
1820	1.774	1.793	0.99	1.094	1.672	0.0655	1.796	0.883	2.033	2.033	2.033
1821	1.355	0.522	2.596	0.867	0.315	2.753	1.457	0.63	2.315	2.315	2.315
81051	5.529	3.843	1.439	4.539	3.241	1.401	4.47	1.226	3.646	3.646	3.646
81119	13.03	5.879	2.216	14.385	6.823	2.108	3.374	3.237	1.042	1.042	1.042
Mean	5.422	3.009	1.81	5.221	3.013	1.729	2.744	1.494	2.259	2.259	2.259
SEM	2.704	1.176	0.364	3.168	1.404	0.452	0.703	0.594	0.537	0.537	0.537

Post Rx#2--Pilo 100 µg/ul I.C.											
24 Weeks				9 Months							
	OD	OS	OD/OS	OD	OS	OD/OS	OD/OS	OD/OS	OD/OS	OD/OS	OD/OS
1820							1.805	1.418	1.273	1.273	1.273
1821	1.457	0.63	2.315	1.111	0.043	25.706					
81051	1.516	0.6	2.526								
81119	4.318	3.942	1.111								
Mean	2.461	1.724	1.984	1.435	0.731	13.491					
SEM	0.965	1.109	0.441	0.347	0.683	12.21					

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 47 -

The enhancement of outflow facility by pilocarpine following a single 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride treatment is influenced by the route of administration of the cholinergic agonist as shown in Figure 2. Shown are control values for baseline (OS-1), i.v. stimulation with pilocarpine (0.2%, 1 mL/kg) (OS-2), and intracameral stimulation with pilocarpine (100 µg/10 µL) (OS-3). Also shown are the corresponding experimental values (OD-1, OD-2, OD-3). Administration of the cholinergic agent, pilocarpine intravenously (i.v.) produces an enhancement over that of baseline while direct administration to the intraocular fluid by the intracameral route (i.c.) magnifies this cholinergic response. These results highlight the role of muscular innervation in the control of the intraocular fluid filtering mechanism and would seem to indicate that some physical movement of the trabecular meshwork is necessary to permit passage of intraocular fluid. Enhancement of this passage of fluid following 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride treatment indicates that AGE cross-links that have previously formed between the proteins of the trabecular meshwork have a role in causing the resistance to fluid flow.

As is apparent, the cholinergic-stimulated outflow was greatly increased over that of the non-stimulated outflow and indicates that following treatment with 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride a greater responsiveness of the trabecular meshwork to nervous input was achieved. The results described in the above experiment demonstrate improvement in ophthalmologic function.

In addition to the increased fluid outflow facility, the methods of the invention provide improvement in pilocarpine-stimulated accommodation (i.e., the process of effecting refractive changes in the shape of the lens) in animal studies. As in the regulation of outflow facility, cholinergic input stimulates the movement of the ciliary muscle to control the shape of the lens, and allows accommodation in conditions of low illumination. Accommodation is impaired in a vast majority of individuals and begins to become noticeable to the individual around the age of 40 years. Interestingly, changes in accommodative response occur much earlier in life, around 18 years of age, and progress until vision is noticeably impaired.

Physiological studies on accommodation in primates (Rhesus monkeys) were conducted following intraocular injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride (at a final concentration of 1 mM). Animals were treated for four day, twice a day (once a day on weekends) with 2 µg PGF2α followed 2 hours later with

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 48 -

- and an intraocular injection of 10 μ L of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM in the eye. The needle was kept in the eye for 30 minutes post injection. No injection was made to the control eye. 24 hours after the last injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride, a course of therapy consisting of once a day dosing for a total of 4 days, accommodative responses to i.m. pilocarpine administration was performed following phenylephrine refraction (MydrinTM, for dilating the pupils). The results in Figure 4 are for two animals with control (OS) and experimental (OD), and indicated an improvement in pilocarpine-stimulated accommodation in the animals that were studied.
- Compounds of the invention are able to gain access to the anterior chamber of the eye following topical administration of eye drops. For example, 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride was tested *in vitro* through an intact rabbit cornea for transcorneal penetration in a standard diffusion chamber apparatus (Figure 3). Corneas were mounted in a chamber *in vitro* at 37 °C with the epithelial side exposed to 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride in Barany's Solution. 1 ml samples were taken from the endothelial side 1 hour after addition of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM to the epithelial chamber. The volume of the chamber was replaced with phosphate buffered saline. The chromatogram shown above is from a 1 hour time point, with penetration calculated at 0.5%. The 1 ml sample was injected onto a 2 ml sample loop in an HPLC gradient system with a Medichem Inertsil ODS2, 5 micron column of dimensions 4.6 x 250 mm in 0.05 M sodium phosphate buffer, pH 7.4 with 10% acetonitrile. The gradient was from 10% – 40% acetonitrile over 30 min. The top panel shows a penetration study, which can be compared to the control elution of the bottom panel. A penetration value of 0.5% - 1.0% was observed at 1 and at 5 hours of diffusion, respectively.
- The success of corneal penetration of compounds of the invention was further demonstrated *in vivo* in Cynomolgus monkeys. A penetration study was conducted in the eyes of presbyotic monkeys using experimental procedures similar to those cited above. During these studies, penetration of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride was evaluated with an eye-cup which held a solution of 10 mM 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride in Barany's solution for 5 hours. A sample of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride was recovered from the anterior chamber and the quantity of remaining compound analyzed with

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 49 -

HPLC. Results indicate that approximately 2-4% of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride was recoverable in the anterior chamber of the eye following a 5 hour exposure to topical administration of the compound.

The activity of the compounds of the invention in breaking, reversing or

- 5 inhibiting the formation of AGE's or AGE-mediated crosslinks can be assayed by any of the methods described in US Patent 5,853,703.

The following examples further illustrate the present invention, but of course, should not be construed as in any way limiting its scope.

10 **EXAMPLE 1. 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride: 2-Chloro-1-phenylethanol:**

2-Chloroacetophenone (5.0 g, 32 mmol) was dissolved in methanol (25 mL) and cooled to 0°C. Sodium borohydride (1.2 g, 32 mmol) was added and stirred at 0°C for 30 minutes. The reaction mixture was neutralized by adding conc. HCl to pH 7.0 and

- 15 evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethanol (30 mL) and filtered, washed with ethanol. The ethanol was evaporated to dryness. The residue was dissolved in methylene chloride (20 mL) and dried over sodium sulfate. The methylene chloride solution was filtered and evaporated to give the desired product as an oil; yield 4.84 g (5.6%).

20 **3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride:**

The neat mixture of 2-chloro-1-phenylethanol (2.34 g, 14.9 mmol) and 4,5-dimethylthiazole (1.69 g, 14.9 mmol) were heated with stirring at 135°C for 28 hrs. It was cooled to room temperature and water (30 mL) was added to the reaction mixture with stirring, and then was extracted with ether (30 mL). The water layer was treated

25 with activated carbon and evaporated to dryness. It was crystallized from a mixture of acetonitrile and ether to give a racemic product as prisms; 0.39 g (9.7%); mp. 201-203°C.

EXAMPLE 2. S 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride:

S (-) 2-chloro-1-phenylethanol.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 50 -

2-Chloroacetophenone (3 g., 19.4 mmol) was treated with (-) DIP-chloride (6.7 g., 20.9 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at dry-ice bath temperature and left overnight. The temperature was raised to room temperature and THF was removed in vacuo. The residue was dissolved in ether (100 mL). The diethanolamine (4.58 g., 42.6 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 5 hrs. The separated solid was filtered and the filtered cake was washed with hexane (40 mL) and ether (30 mL). The combined filtrates were evaporated to dryness to give 6.36 g of crude product. This was purified by silica gel column chromatography using 1 % ether and petroleum ether 1.71 g (56 %) of the desired product was obtained as an oil.

10 **S 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride.**

The neat mixture of S (-) 2-chloro-1-phenylethanol (2.78 g., 17.8 mmol) and 4,5-dimethylthiazole (2 g., 17.7 mmol) were heated with stirring at 135°C for 25 hrs. It was cooled to room temperature and water (30 mL) was added to the reaction mixture with stirring. The solution was extracted with ether (30 mL). The ether extract was again extracted with water (30 mL). The combined water layer was evaporated to dryness and the residue was crystallized with a mixture of acetonitrile and methyl tert-butyl ether. Yield: 0.63 g. (7.7 %); mp. 189-190°C; $[\alpha]_D^{25}$ -51.765 (Water, c = 1.7732).

EXAMPLE 3. R(+) 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride:

R(+) 2-chloro-1-phenylethanol.

20 2-Chloroacetophenone (6.25 g., 40.4 mmol) was treated with (+) DIP-chloride (18 g., 56.1 mmol) in anhydrous THF (40 mL) at dry-ice bath temperature and left overnight. The temperature was raised to room temperature and THF was removed in vacuo. The residue was dissolved in ether (210 mL). The diethanolamine (9 g., 85.6 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 5 hrs. The separated solid was
25 filtered and the filtered cake was washed with ether (150 mL). The combined filtrates were evaporated to dryness to give 15.53 g. of crude product. This was purified by silica gel column chromatography using 1 % ether and petroleum ether 4.32 g (68 %) of the desired product as an oil.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 51 -

R (+) 3-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)-4,5-dimethylthiazolium chloride.

The neat mixture of R (+) 2-chloro-1-phenylethanol (4.32 g, 27.6 mmol) and 4,5-dimethylthiazole (3.12 g, 27.6 mmol) were heated with stirring at 135°C for 25 hrs. It was cooled to room temperature and water (30 mL) was added to the reaction mixture with stirring. The solution was extracted with ether (30 mL). The ether extract was again extracted with water (30 mL). The combined water layer was evaporated to dryness and the residue was crystallized with a mixture of acetonitrile and methyl tert-butyl ether. Yield: 0.44 g. (5.4 %); mp. 187-189°C; $[\alpha]_D^{25} +52.009$ (Water, c = 1.7824).

EXAMPLE 4. 3-[2-(2', 3' or 4'-monohydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide.

2-Bromo-4'-hydroxyacetophenone.

Copper (II) bromide (6 g, 26.9 mmol) was suspended in ethyl acetate (50 mL) and 4'-hydroxyacetophenone (2 g, 14.7 mmol) dissolved in chloroform (20 mL) was added to the suspension. The reaction mixture was refluxed for 8 hrs. and filtered hot through celite pad. The filtrate was evaporated to dryness to give the desired crude brown colored compound (mp=115-118°C; yield: 3.03 g, 96%). The NMR spectrum and TLC [silica gel, Hexanes:EtOAc (1:1, v/v)] was in agreement with the desired product. It was used as such in the next step of the reaction without further purification.

This method was used to prepare:

- (i) 2-Bromo-2'-hydroxyacetophenone from 2'-hydroxyacetophenone and copper (II) bromide. Yield: 3.30 g. (95%; oil).
- (ii) 2-Bromo-3'-hydroxyacetophenone from 3'-hydroxyacetophenone and copper (II) bromide. Yield: 3.20 g. (92%; oil).

3-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide.

The neat mixture of 2-bromo-4'-hydroxyacetophenone (3 g, 15 mmol) and 4,5-dimethylthiazole (1.71 g, 15 mmol) was heated at 110°C for 3 hrs. It was dissolved in acetonitrile (15 mL) and cooled to room temperature. Tert-butyl methyl ether (5 mL) was added and the reaction mixture kept at room temperature overnight. The product

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 52 -

crystallized was filtered, washed well with a mixture of acetonitrile and tert-butyl methyl ether (1:1, v/v) and dried. It was recrystallized from a mixture of acetonitrile, ethyl alcohol and tert-butyl methyl ether. Yield: 3.18 g (64%); mp. 245-247°C (dec.).

This method was used to prepare:

- 5 (i) 3-[2-(2-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide from 2-bromo-2'-hydroxyacetophenone and 4,5-dimethylthiazole. Yield: 2.05 g. (38%), mp = 208-209°C.
- (ii) 3-[2-(3-Hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide from 2-bromo-3'-hydroxyacetophenone and 4,5-dimethylthiazole. Yield: 1.52 g. (47%), mp = 235-10 237°C.

EXAMPLE 5. 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(hydroxymethyl)thiazolium chloride

Thioformamide.

- 15 To formamide (20 g, 443 mmol) dissolved in anhydrous THF (100 mL) was added phosphorous pentasulfide (P_2S_5) (20 g, 45 mmol) while maintaining the temperature at 30-35°C. The mixture was stirred overnight at room temperature, filtered and stripped of THF. The crude product was suspended in ethyl acetate (40 mL) and cooled at -78°C overnight, filtered and dried in vacuo at room temperature to give thioformamide (10.6 g, 20 39%). See Rynbrandt, R.H., Nishizawa, E.E., Balogoyen, D.P., Mezdoza, A.K., Annis, K.A.; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1507-1510.

4-Methyl-5-(ethoxycarbonyl)thiazole.

- Thioformamide (7.5 g, 122.72 mmol), ethyl 2-chloroacetoacetate (16.4 g, 99.52 mmol) 25 and magnesium carbonate (20 g, 237.22 mmol) were taken dioxane (100 mL) and heated at 110°C for 4 hrs. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered to remove magnesium carbonate. The solvent was evaporated to dryness and the residue was taken in ether (200 mL) and washed successively with 0.5 M NaOH solution (200mL x 2) and saturated brine solution (100 mL) and dried over Na_2SO_4 . It was 30 filtered and evaporated to give 4-methyl-5-(ethoxycarbonyl)thiazole as an oil which was

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 53 -

purified by silica gel column chromatography using hexanes:EtOAc (8:2, v/v) as a eluent; yield: 3.28 g (17%).

4-Methyl-5-(hydroxymethyl)thiazole.

- 5 A 250-mL, three necked round-bottomed flask fitted with a 1 00-mL dropping funnel, a nitrogen-inlet tube, and a reflux condenser was added lithium aluminum hydride (1 g, 26.35 mmol) and anhydrous ether (50mL). To the dropping funnel was added 4-methyl-5-(ethoxycarbonyl)-thiazole (3 g, 17.3 mmol) and anhydrous ether (25 mL). While the suspension of lithium aluminum hydride was gently stirred under a nitrogen atmosphere,
- 10 the solution of 4-methyl-5-(ethoxycarbonyl)thiazole was added dropwise at a rate maintaining a gentle reflux. When the addition was complete, the mixture was heated at reflux for 4 hrs. After the mixture had returned to room temperature, anhydrous ether (100 mL) was added. The gray reaction mixture was hydrolyzed by addition, in small parts, of a sufficient amount of wet sodium sulfate. The reaction mixture was filtered
- 15 through a sintered-glass funnel. The organic layer separated and dried over Na₂SO₄. It was filtered and evaporated to give desired compound as an oil; yield: 590 mg (26%).

3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-4-methyl-5-(hydroxymethyl)thiazolium chloride.

- The neat reaction of 4-methyl-5-(hydroxymethyl)thiazole (590 mg, 4.57 mmol) and 2-chloroacetophenone (710 mg, 4.59 mmol) was heated at 110°C. The mixture solidified
- 20 within 15 minutes. Acetonitrile (10 mL) was added and the mixture refluxed for another 3 hrs. It was cooled to room temperature and tert-butyl methyl ether (5 mL) was added and the reaction mixture was left overnight at room temperature. The product crystallized was filtered and washed well with a mixture of hexanes: EtOAc (1:1, v/v)
- 25 and dried. It was recrystallized from a mixture of acetonitrile/ethanol/ tert-butyl methyl ether; yield 130 mg (10%); mp.240-242°C (dec.).

EXAMPLE 6. 3-[2-(Disubstituted-dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 54 -

2-Bromo-2',4'-dihydroxyacetophenone.

Copper (II) bromide (6 g, 26.9 mmol) was suspended in ethyl acetate (50 mL) and 2',4'-dihydroxyacetophenone (2 g, 13.1 mmol) dissolved in chloroform (20 mL) was added to the suspension. The reaction mixture was refluxed for 8 hrs. and filtered hot through
5 celite pad. The filtrate was evaporated to dryness to give crude oil (3.0 g, 96%). The NMR spectrum and TLC [silica gel, Hexanes:EtOAc (1:1, v/v)] was in agreement with the desired product. It was used as such in the next step of the reaction without further purification.

This method was used to prepare:

- 10 (i) 2-Bromo-3',5'-dihydroxyacetophenone from 3',5'-dihydroxyacetophenone and copper (II) bromide.
(ii) 2-Bromo-2',5'-dihydroxyacetophenone from 2',5'-dihydroxyacetophenone and copper (II) bromide. Yield: 2.99g; 99%

15 **3-[2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide.**

The neat mixture of 2-bromo-2',4'-dihydroxyacetophenone (3 g, 13 mmol) and 4,5-dimethylthiazole (1.71 g, 13.3 mmol) was heated at 110°C for 3 hrs. It was dissolved in acetonitrile (15 mL) and cooled to room temperature. Tert-butyl methyl ether (5 mL) was added and the reaction mixture kept at room temperature overnight. The product
20 crystallized was filtered, washed well with a mixture of acetonitrile and tert-butyl methyl ether (1:1, v/v) and dried. It was recrystallized from a mixture of methanol and a few drops of water. Yield: 2.5 g (50%); mp. 257-260°C (dec.).

This method was used to prepare:

- 25 (i) 3-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide in 55% yield from 2-bromo-3',5'-dihydroxyacetophenone and 4,5-dimethylthiazole; mp. 257-258°C. Yield: 2.05 g (21%).
(ii) 3-[2-(2,5-Dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium bromide in 57% yield from 2-bromo-2,5-dihydroxyacetophenone and 4,5-dimethylthiazole; mp. 231-
30 232°C. Yield: 4.03 g (52%).

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 55 -

(iii) 3-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-4,5-dimethylthiazolium chloride in 60% yield from commercially available 2-chloro-3',4'-dihydroxyacetophenone and 4,5-dimethylthiazole; mp. 260-263°C (dec.); yield: 3.9 g (48%).

5 **EXAMPLE 7.** Preparation of 1-methyl-3-(cyanomethyl)imidazolium bromide



A mixture of 1-methylimidazole (1 g, 12.2 mmol) and bromoacetonitrile (1.46 g, 12.2 mmol) were combined and stirred. An exothermic reaction was produced and the product precipitated from the reaction mixture. After cooling the reaction mixture is
 10 allowed to cool to room temperature acetonitrile (CH₃CN) (2 mL) is added. The crude product is recovered by filtration and washed with additional CH₃CN. The crude product is dissolved in H₂O, treated with decolorizing carbon and evaporated in vacuo to dryness. The product is further purified by recrystallization from a mixture of ethanol EtOH, CH₃CN and diethyl ether to yield 1-methyl-3-(2-cyanomethylene)-imidazolium
 15 bromide as a white crystalline solid: mp 165-167 °C.

Example 8. Preparation of 3-(cyanomethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide



A mixture of 4,5-dimethylthiazole and bromoacetonitrile were heated with
 20 stirring at 95 °C for 1 hour. The product precipitated from the mixture within 30 minutes. After cooling to room temperature, the product a solution of 30% v/v of diethyl ether: CH₃CN (10 mL) was added with stirring. The crude product was recovered by filtration, and recrystallized from a mixture of EtOH and CH₃CN to yield 2.136 g of 3-(cyanomethyl)-4,5-dimethylthiazolium bromide as needles; mp 184-186 °C (dec.).

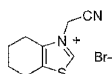
25

Example 9. Preparation of 3-(cyanomethyl)-4,5-cyclohexenothiazolium bromide

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 56 -



A mixture of thioformamide (0.8 g), 2-chlorocyclohexan-1-one (1.73 g), MgCO_3 (1.5 g) was refluxed in dioxane (12 mL) for 30 h. The reaction mixture was evaporated in vacuo, and the concentrated poured into diethyl ether (30 mL). The resulting ethereal solution was washed with 1% NaOH solution (3 x 15 mL). The combined NaOH solution was back extracted with diethyl ether. The ether layers were combined, washed with saturated NaCl solution until neutral, and then dried over Na_2SO_4 . The ethereal solution was evaporated in vacuo to afford 1.02 g of 4,5-cyclohexenethiazole.

A mixture of 4,5-cyclohexenethiazole (1 g, 7.2 mmol) and bromoacetonitrile (0.863 g, 7.2 mmol) were heated at 120 °C for 1 h. After cooling the reaction mixture was treated with a solution of 30% diethyl ether in CH_3CN (10 mL). The product was recovered by filtration and washed with additional 30% diethyl ether in CH_3CN . The product was recrystallized from a mixture of EtOH and CH_3CN to yield 0.752 g of 3-(cyanomethyl)-4,5-cyclohexenethiazolium bromide as a crystalline solid: mp 215-217 °C (dec.).

The preparation of 3-(2-cyanomethyl)-4,5-cyclopentenethiazolium bromide from 2-chlorocyclopentan-1-one is conducted as in the above procedure.

Example 10. Preparation of 3-[2-(1-pyrrolidiny)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride

N-(chloroacetyl)pyrrolidine

Pyrrolidine (63.9 g, 0.9 mole) was taken up in CH_2Cl_2 (640 mL) and cooled to 0 °C in a salt-ice water bath. To the stirred mixture was added chloroacetyl chloride (101.8 g in 450 mL of CH_2Cl_2 , 0.9 mole) dropwise maintaining the internal temperature below 15 °C. After adding the chloroacetyl chloride, the mixture was stirred for one hour at 5 °C. Sodium hydroxide solution (7 M, 190 mL) was added with vigorous stirring such that the inside temperature did not exceed 20 °C. The mixture was stirred for 15 minutes and the aqueous layer was separated. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 200 mL), water (1 x 200 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed in vacuo and the residue was

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 57 -

recrystallized from hexane to give 64.5 g (48.6% yield) of white plate crystals; mp 43 °C.

3-[2-(1-pyrrolidinyl)-2-oxoethyl]-1,2-dimethylimidazolium chloride

- 5 A mixture of N-(chloroacetyl)pyrrolidine (2.0 g, 13.55 mmol) and 1,2-dimethylimidazole (1.3 g, 13.5 mmol) were heated neat at 110 °C for 3 hours. To the reaction mixture was added acetonitrile (5 mL), and heating was continued for 20 minutes. Tert-butyl methylether (10 mL) was added, and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight. The product was recovered by filtration, and washed with a
- 10 mixture of tert-butyl methyl ether and acetonitrile (7:3 v/v, 50 mL). The crude product was recrystallized from a mixture of acetonitrile and tert-butyl methyl ether to obtain 1.23 g (41%) of a white solid; mp 191-193°C.

Example 11. Preparation of 1-butyl-3-aminoimidazolium mesitylene sulfonate

- 15 An ice-cold solution of 1-butylimidazole (7.0 g, 16.30 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (35 mL) was treated dropwise with a solution of O-mesitylene sulfonylhydroxylamine (17.8 g, 16.50 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL). After stirring for 6 hours in the ice-bath, ether (210 mL) was added with stirring over the course of 1 hour. The resulting mixture was allowed to stand at -16 °C overnight. The product was
- 20 recovered by filtration, and washed with a mixture of CH_2Cl_2 : ether (3:1 v/v) to yield a white amorphous powder; 16.70 g. The crude product was recrystallized from a mixture of CH_2Cl_2 (80 mL) and ether (80 mL) to give 12.40 g; mp 71-73 °C.

Example 12. Effect of 4,5-Dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride on

- 25 Outflow Facility in Primates
- Four 16-18 year old rhesus monkeys received a single transcorneal injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM in the anterior chamber of one eye, and Barany's solution in the adjacent eye. Pretreatment measurements of intraocular pressure were determined after stimulating
- 30 retro-orbital flow with injections of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) (2 μg). Needle outflow facility measurements were conducted under baseline and pilocarpine-stimulated (i.v.) condition at 3 weeks, 2 months, 3, 6, and 9 months post administration of 4,5-dimethyl-

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 58 -

3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride. The results are shown in **Table 1** and **Figures 1** and **2**.

5 **Example 13.** Penetration Study through an Intact Cornea in Rabbits

Corneas were mounted in a chamber *in vitro* at 37 °C with the epithelial side exposed to 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride in Barany's Solution. 1 ml samples were taken from the endothelial side 1 hour after addition of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM to 10 the epithelial chamber. The volume of the chamber was replaced with phosphate buffered saline. The chromatogram shown above is from a 1 hour time point, with penetration calculated at 0.5%. The 1 ml sample was injected onto a 2 ml sample loop in an HPLC gradient system with a Medichem Inertsil ODS2, 5 micron column of dimensions 4.6 x 250 mm in 0.05 M sodium phosphate buffer, pH 7.4 with 10% 15 acetonitrile. The gradient was from 10% – 40% acetonitrile over 30 min. The chromatograms are shown in **Figure 3**.

Example 14. Penetration Study through an Intact Cornea in Cynomolgous Monkeys

An eye cup was set in place on one eye each of two monkeys and a 10 mM 20 solution of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-thiazolium chloride in Barany's Solution was placed in the reservoir for a period of 5 hours. At the end of the experiment, the eye cup was removed, the eye was flooded repeatedly with Barany's Solution and a 10 µl sample of intraocular fluid was removed from the anterior chamber with a needle, inserted through the cornea. The 10 µl sample was injected using an 25 automatic injector system an HPLC gradient system with a Medichem Inertsil ODS2, 5 micron column of dimensions 4.6 x 250 mm in 0.05 M sodium phosphate buffer, pH 7.4 with 10% acetonitrile.

30 **Example 15.** Effect of 4,5-Dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride on Intramuscular Pilocarpine-Stimulated Accommodative Response in Primates

Animals were treated for 4 days, twice a day (once a day on weekends) with 2 µg PGF2α. On days 5–8 both eyes were treated first with 2 µg PGF2α followed 2 hours

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 59 -

later with an intraocular injection of 10 μ L of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)thiazolium chloride at a final concentration of 1 mM in the eye. The needle was kept in the eye for 30 minutes post injection. No injection was made to the control eye. Twenty-four hours after the last injection of 4,5-dimethyl-3-(2-oxo-2-

- 5 phenylethyl)thiazolium chloride, a course of therapy consisting of once a day dosing for a total of 4 days, accommodative responses to i.m. pilocarpine administration was performed following phenylephrine refraction. The results are depicted in **Figure 4**.

Example 16 - Cross-Linking Inhibition Assay

- 10 The following method was used to evaluate the ability of the compounds to inhibit the cross-linking of glycated bovine serum albumin (AGE-BSA) to rat tail tendon collagen-coated 96-well plates.

AGE-BSA was prepared by incubating BSA at a concentration of 200 mg per ml with 200 mM glucose in 0.4M sodium phosphate buffer, pH 7.4 at 37°C for 12 weeks.

- 15 The glycated BSA was then extensively dialyzed against phosphate buffer solution (PBS) for 48 hours with additional 5 times buffer exchanges. The rat tail tendon collagen coated plate was blocked first with 300 microliters of Superblock blocking buffer (Pierce Chemical, Rockford, IL) for one hour. The blocking solution was removed from the wells by washing the plate twice with phosphate buffered saline (PBS)-Tween 20
20 solution (0.05% Tween 20) using a NUNC-multiprobe (Nalge Nunc, Rochester, NY) or Dynatech ELISA-plate (Dynatech, Alexandria, VA) washer. Cross-linking of AGE-BSA (1 to 10 microgram per well depending on the batch of AGE-BSA) to rat tail tendon collagen coated plate was performed with and without the testing compound dissolved in PBS buffer at pH 7.4 at one or more desired concentrations by the addition of 50
25 microliters each of the AGE-BSA diluted in PBS or in the solution of test compound at 37°C for 4 hours. Unbrowned BSA in PBS buffer with or without testing compound were added to the separate wells as the blanks. The un-cross-linked AGE-BSA was then removed by washing the wells three times with PBS-Tween buffer. The amount of AGE-BSA crosslinked to the tail tendon collagen-coated plate was then quantitated using
30 a polyclonal antibody raised against AGE-RNase. After a one-hour incubation period, AGE antibody was removed by washing 4 times with PBS-Tween.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 60 -

The bound AGE antibody was then detected with the addition of horseradish peroxidase-conjugated secondary antibody—goat anti-rabbit immunoglobulin and incubation for 30 minutes. The substrate of 2,2-azino-di(3-ethylbenzthiazoline sulfonic acid) (ABTS chromogen) (Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA) was added. The reaction was allowed for an additional 15 minutes and the absorbance was read at 410 nm in a Dynatech plate reader.

Example 17 - Cross-Link Breaking Assay

To ascertain the ability of the compounds of the instant invention to break or reverse already formed advanced glycosylation endproducts, a sandwich enzyme immunoassay was applied. Generally, the assay utilizes collagen-coated 96 well microtiter plates that are obtained commercially. AGE-modified protein (AGE-BSA) is incubated on the collagen-coated wells for four hours, is washed off the wells with PBS-Tween and solutions of the test compounds are added. Following an incubation period of 16 hours (37°C) cross-link-breaking is detected using an antibody raised against AGE-ribonuclease or with an antibody against BSA.

Preparation of solutions and buffers

Bovine Serum Albumin (Type V) (BSA) (from Calbiochem) solution was prepared as follows: 400 mg of Type V BSA (bovine serum albumin) was added for each ml of 0.4 M sodium phosphate buffer, pH 7.4. A 400 mM glucose solution was prepared by dissolving 7.2 grams of dextrose in 100 ml of 0.4 M sodium phosphate buffer, pH 7.4. The BSA and glucose solutions were mixed 1:1 and incubated at 37°C for 12 weeks. The pH of the incubation mixture was monitored weekly and adjusted to pH 7.4 if necessary. After 12 weeks, the AGE-BSA solution was dialyzed against PBS for 48 hours with four buffer changes, each at a 1:500 ratio of solution to dialysis buffer. Protein concentration was determined by the micro-Lowry method. The AGE-BSA stock solution was aliquoted and stored at -20°C.

Test compounds were dissolved in PBS and the pH was adjusted to pH 7.4, if necessary. AGE-BSA stock solution was diluted in PBS to measure maximum crosslinking and in the inhibitor solution for testing inhibitory activity of compounds. The concentration of AGE-BSA necessary to achieve the optimum sensitivity was determined by initial titration of each lot of AGE-BSA.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 61 -

Substrates for detection of secondary antibody binding were prepared by diluting the HRP substrate buffer (Zymed) 1:10 in distilled water and mixing with ABTS chromogen (Zymed) 1:50 just prior to use.

Assay Procedures

5 Biocoat plates were blocked with 300 microliters of Superbloc (Pierce Chemical). Plates were blocked for one hour at room temperature and were washed with PBS-Tween (0.05% v/v) three times with the Dynatech platewasher before addition of test reagents.

The first three wells of the Biocoat plate were used for the reagent blank. Fifty microliters of solutions AGE-BSA were added to test wells in triplicate and only PBS in 10 blank wells. The plate was incubated at 37°C for four hours and washed with PBS-Tween three times. Fifty microliters of PBS was added to the control wells and 50 microliters of the test prospective agent was added to the test wells and blank. The plate was incubated overnight (approximately 16 hours) with prospective agent, followed by washing in PBS before addition of primary antibody.

15 (Prior to use, each lot of primary antibody, either anti-BSA or anti-RNase, was tested for optimum binding capacity in this assay by preparing serial dilutions (1:500 to 1:2000) and plating 50 microliters of each dilution in the wells of Biocoat plates. Optimum primary antibody was determined from saturation kinetics.) Fifty microliters of primary antibody of appropriate dilution, was added and incubated for one hour at 20 room temperature. The plate was then washed with PBS-Tween.

Plates were incubated with the secondary antibody, HRP-(Goat-anti-rabbit), which was diluted 1:4000 in PBS and used as the final secondary antibody. The incubation was performed at room temperature for thirty minutes.

25 Detection of maximum crosslinking and breaking of AGE crosslinking was performed as follows. HRP substrate (100 microliter) was added to each well of the plate and was incubated at 37°C for fifteen minutes. Readings were taken in the Dynatech ELISA-plate reader.

Definition

30 **Heterocycle.** Except where heteroaryl is separately recited for the same substituent, the term "heterocycle" includes heteroaryl.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 62 -

All publications and references, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference in their entirety as if each individual publication or reference were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as being fully set forth. Any patent
5 application to which this application claims priority is also incorporated by reference herein in its entirety in the manner described above for publications and references.

While this invention has been described with an emphasis upon preferred embodiments, it will be obvious to those of ordinary skill in the art that variations in the preferred devices and methods may be used and that it is intended that the invention may
10 be practiced otherwise than as specifically described herein. Accordingly, this invention includes all modifications encompassed within the spirit and scope of the invention as defined by the claims that follow.

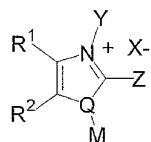
WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 63 -

What is claimed:

1. A method of decreasing intraocular pressure or improving ocular accommodation in an animal, including a human, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of (A) a compound of the formula I:



wherein

a. R¹ and R² are

- 10 1. independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, allyl, amino, ω-alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, 15 thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, Ar {wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two 20 atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of Ar)}, Ar-alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-, or together R₁ and R₂ comprise methylenedioxy; or 25 2. together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring system; or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 64 -

3. together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to two double bonds including any fused double bond of the -olium or -onium containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the group consisting of alkyl, alkoxy, carbonyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, fluoro, or oxo substituents; or
4. together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl-, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups; or
5. together with their ring carbons form a five to eight membered heterocycle, wherein the heterocycle consists of ring atoms selected from the group consisting of carbon, nitrogen, and S(O)_n, where n=0, 1, or 2;
- b. Z is
1. hydrogen, alkyl, Ar-CH₂;
 2. a group of the formula -NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ may be independently hydrogen, alkyl, Ar, or Ar-alkyl;
 3. a group of the formula -CH(OR¹¹)R¹², wherein R¹¹ is hydrogen, methyl, ethyl or CH₃C(O)-; and R¹² is [C₁ to C₆]alkyl, Ar, or CO₂R¹³ wherein R¹³ is hydrogen methyl or ethyl;
 4. a group of the formula -C(CO₂R¹³)(OR¹¹)R¹²
 5. a group of the formula -CH₂WAr, wherein W is -(C=O)- or -S(O)_n- where n=1 or 2; or
 6. a group of the formula -CH₂C≡C-R¹⁴, wherein R¹⁴ is (C₁-C₆)alkyl;
- c. Y is
1. amino, or
 2. a group of the formula -CH(R⁵)-R⁶ wherein
- (a) R⁵ is hydrogen, alkyl-, cycloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, (N-[C₆ or C₁₀]aryl)(N-alkyl)aminoalkyl-, piperidin-1-ylalkyl-, 1-pyrrolidinylalkyl, azetidinyalkyl, 4-alkylpiperazin-1-ylalkyl, 4-alkylpiperidin-1-ylalkyl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-ylalkyl, 4-[C₆ or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 65 -

C₁₀aryl)piperidin-1-ylalkyl, azetidin-1-ylalkyl, morpholin-4-ylalkyl, thiomorpholin-4-ylalkyl, piperidin-1-ylalkyl, [C₆ or C₁₀]aryl, or independently the same as R⁶;

(b) R⁶ is

- 5 (1) hydrogen, alkyl (which can be substituted by alkoxy carbonyl), alkenyl, alkynyl, cyano- or Rs, wherein Rs is a C₆ or C₁₀ aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- (2) a group of the formula -W-R⁷, wherein R⁷ is alkyl, alkoxy, hydroxy or
10 Rs, wherein W is -C(=O)- or -S(O)_n- where n=1 or 2;
- (3) a group of the formula -W-OR⁸ wherein R⁸ is hydrogen or alkyl,
- (4) a group of the formula -CH(OH)Rs; or
- (5) a group of the formula -W-N(R⁹)R¹⁰, wherein
15 [a] R⁹ is hydrogen and R¹⁰ is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by
 - (i) [C₆ or C₁₀]aryl, or
 - (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered
20 heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, and morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a
25 substituted phenyl or pyridine ring, wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of the heteroaryl ring, or
 - (iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- 30 [b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or
- [c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, said heterocycle; or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 66 -

- [d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or
- [e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy; or
- [f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen; or
- 15 **d.** Q is N, O or S;
- e.** M is absent when Q is O or S;
- f.** M is alkyl, vinyl or allyl, or independently the same as Y; and
- g.** X is a pharmaceutically acceptable anion, or
- (B)** a pharmaceutically acceptable salt of the compound,
- 20 wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, one or more substituents selected from the group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, ω-alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, amino, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl; and
- 30 wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkyl, alkyl, alkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio,

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 67 -

amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, dialkylamino, fluoro, fluoroalkyl, difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl.

2. The method of claim 1, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula -CH(R⁵)R⁶.
3. The method of claim 2, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula -CH(R⁵)-W-R⁷.
4. The method of claim 2, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula -CH(R⁵)-W-Rs.
5. The method of Claim 1, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein R¹ and R² together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring which can be substituted by one or more halo, amino, alkyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl or ω -alkylenesulfonic acid groups, or a C₁-C₃ alkylenedioxy group with the proviso that when Q is nitrogen R¹ and R² do not form a C₆ fused aromatic ring.
6. The method of Claim 1, comprising administering an intraocular pressure decreasing amount of a compound of the compound of formula I, wherein Q is S, and Y and Z are both -NH₂.
7. The method of Claim 1, further comprising administering an effective amount of a cholinergic agent.
8. The method of Claim 1, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein a. R¹ and R² are

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 68 -

1. independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, (C₁-C₃)alkylenedioxy, allyl, ω -alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, halo, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl,
 - 5 Ar {wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of Ar)}, Ar-alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-; or
 2. together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring system; or
 - 15 3. together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to two double bonds including any fused double bond of the -olium or -onium containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the group consisting of alkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, carboxy, fluoro, or oxo substituents; or
 - 20 4. together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally substituted with one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups; or
 - 25 5. together with their ring carbons form a five to eight membered heterocycle, wherein the heterocycle consists of ring atoms selected from the group consisting of carbon, nitrogen, and S(O)_n, where n=0, 1, or 2;
- b. Z is
 1. hydrogen, alkyl, Ar-CH₂;
 - 30 2. a group of the formula -NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ may be independently hydrogen, alkyl, Ar, or Ar-alkyl;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 69 -

3. a group of the formula $-\text{CH}(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$, wherein R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$; and R^{12} is $[\text{C}_1 \text{ to } \text{C}_6]\text{alkyl}$, Ar, or CO_2R^{13} wherein R^{13} is hydrogen methyl or ethyl;
4. a group of the formula $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{13})(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$
5. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{WAr}$, wherein W is $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2; or
6. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{14}$, wherein R^{14} is $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;
- c. Y is
1. amino, or
2. a group of the formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ wherein
- (a) R^5 is hydrogen or alkyl;
- (b) R^6 is
- (1) hydrogen, alkyl (which can be substituted by alkoxycarbonyl), alkenyl, alkynyl, cyano- or Rs , wherein Rs is a C_6 or C_{10} aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- (2) a group of the formula $-\text{W}-\text{R}^7$, wherein R^7 is alkyl, alkoxy, hydroxy or Rs , wherein W is $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2;
- (3) a group of the formula $-\text{W}-\text{OR}^8$ wherein R^8 is hydrogen or alkyl,
- (4) a group of the formula $-\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$; or
- (5) a group of the formula $-\text{W}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, wherein
- [a] R^9 is hydrogen and R^{10} is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by
- (i) $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$, or
- (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more halo or $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkylenedioxy}$ groups, or fused to a substituted phenyl, or
- (iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 70 -

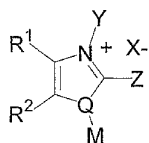
- [b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or
- [c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, said heterocycle; or
- 5 [d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or
- [e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a
- 10 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy; or
- 15 [f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen; or
- d. Q is N, O or S;
- e. M is absent when Q is O or S;
- f. M is alkyl, vinyl or allyl, or independently the same as Y; and
- g. X is a pharmaceutically acceptable anion, or
- 20 (B) a pharmaceutically acceptable salt of the compound,
- wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, one or more substituents selected from the group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, (C₁-C₃)alkylenedioxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, ω-
- 25 alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid; and
- wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxycarbonyl,
- 30 alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, fluoro, fluoroalkyl, difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 71 -

9. The method of claim 8, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{R}^6$.
10. The method of claim 9, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{R}^7$.
11. The method of claim 9, comprising administering an intraocular pressure decreasing or accommodation improving amount of a compound of formula I, wherein Y is according to formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{W}-\text{Rs}$.
12. The method of Claim 1, comprising administering an intraocular pressure decreasing amount of the compound of formula I, wherein Q is S, Y and Z are both $-\text{NH}_2$.
13. Use of (A) a compound of the formula I for manufacturing a medicament for decreasing intraocular pressure or improving ocular accommodation in an animal, including a human,



20

wherein

a. R^1 and R^2 are

1. independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C_1-C_3) alkylenedioxy, allyl, amino, ω -alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, hydroxy, $(\text{C}_2-$

25

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 72 -

- C₆hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl,
 alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl,
 thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, 4-[C₆ or
 C₁₀]aryl piperazin-1-yl, Ar $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar
 is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered
 heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl
 ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two
 atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyridine, pyrimidine,
 pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-
 carbon double bond of Ar) $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, Ar-alkyl, Ar-O-, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-,
 ArNH-, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-
 alkyl)N-C(O)-, or together R₁ and R₂ comprise methylenedioxy; or
 2. together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring system; or
 3. together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to
 two double bonds including any fused double bond of the -olium or -onium
 containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the
 group consisting of alkyl, alkoxy carbonyl, amino, aminocarbonyl, carboxy,
 fluoro, or oxo substituents; or
 4. together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein
 the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-
 membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of
 O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally
 substituted with one or more 1-pyrrolidinyl-, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl,
 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-
 yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups; or
 5. together with their ring carbons form a five to eight membered heterocycle,
 wherein the heterocycle consists of ring atoms selected from the group consisting
 of carbon, nitrogen, and S(O)_n, where n=0,1, or 2;
- b. Z is
1. hydrogen, alkyl, Ar-CH₂;
 2. a group of the formula -NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ may be independently
 hydrogen, alkyl, Ar, or Ar-alkyl;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 73 -

3. a group of the formula $-\text{CH}(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$, wherein R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$; and R^{12} is $[\text{C}_1 \text{ to } \text{C}_6]\text{alkyl}$, Ar , or CO_2R^{13} wherein R^{13} is hydrogen methyl or ethyl;
4. a group of the formula $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{13})(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$
5. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{WAr}$, wherein W is $-(\text{C}=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2; or
6. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{14}$, wherein R^{14} is $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;
- c. Y is
1. amino, or
2. a group of the formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ wherein
- (a) R^5 is hydrogen, alkyl-, cycloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, $(\text{N}-[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl})(\text{N-alkyl})\text{aminoalkyl-}$, piperidin-1-ylalkyl-, 1-pyrrolidinylalkyl-, azetidylalkyl-, 4-alkylpiperazin-1-ylalkyl-, 4-alkylpiperidin-1-ylalkyl-, 4- $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$ piperazin-1-ylalkyl-, 4- $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$ piperidin-1-ylalkyl-, azetidin-1-ylalkyl-, morpholin-4-ylalkyl-, thiomorpholin-4-ylalkyl-, piperidin-1-ylalkyl-, $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$, or independently the same as R^6 ;
- (b) R^6 is
- (1) hydrogen, alkyl (which can be substituted by alkoxy carbonyl), alkenyl, alkynyl, cyano- or Rs , wherein Rs is a C_6 or C_{10} aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- (2) a group of the formula $-\text{W}-\text{R}^7$, wherein R^7 is alkyl, alkoxy, hydroxy or Rs , wherein W is $-(\text{C}=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2;
- (3) a group of the formula $-\text{W}-\text{OR}^8$ wherein R^8 is hydrogen or alkyl,
- (4) a group of the formula $-\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$; or
- (5) a group of the formula $-\text{W}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, wherein
- [a] R^9 is hydrogen and R^{10} is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by
- (i) $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$, or
- (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 74 -

- or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, and morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a substituted phenyl or pyridine ring, wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of the heteroaryl ring, or
- (iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- [b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or
- [c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, said heterocycle; or
- [d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or
- [e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)arylalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy; or
- [f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen; or
- d. Q is N, O or S;
- e. M is absent when Q is O or S;
- f. M is alkyl, vinyl or allyl, or independently the same as Y; and
- g. X is a pharmaceutically acceptable anion, or
- (B) a pharmaceutically acceptable salt of the compound,

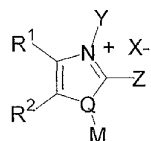
WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 75 -

- wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, one or more substituents selected from the group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, ω-alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, amino, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperazin-1-yl-, 4-[C₆ or C₁₀]arylpiperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl; and
- wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, dialkylamino, fluoro, fluoroalkyl, difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl.

14. Use of (A) a compound of the formula I for manufacturing a medicament for decreasing intraocular pressure or improving ocular accommodation in an animal, including a human,



wherein

a. R¹ and R² are

1. independently selected from hydrogen, acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, allyl, amino, ω-alkylenesulfonic acid, carbamoyl, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, hydroxy, (C₂-

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 76 -

- C₆hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, trifluoromethyl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, Ar {wherein, consistent with the rules of aromaticity, Ar is C₆ or C₁₀ aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring can be fused to a benzene, pyridine, pyrimidine, pyridazine, pyrazine, or (1,2,3)triazine (wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of Ar)}, Ar-alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)-, and (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-, or together R₁ and R₂ comprise methylenedioxy; or
2. together with their ring carbons form a C₆- or C₁₀- aromatic fused ring system; or
3. together with their ring carbons form a C₅-C₇ fused cycloalkyl ring having up to two double bonds including any fused double bond of the -olium or -onium containing ring, which cycloalkyl ring can be substituted by one or more of the group consisting of alkyl, alkoxy carbonyl, amino, aminocarbonyl, carboxy, fluoro, or oxo substituents; or
4. together with their ring carbons form a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each heteroaryl ring may be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl-, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups; or
5. together with their ring carbons form a five to eight membered heterocycle, wherein the heterocycle consists of ring atoms selected from the group consisting of carbon, nitrogen, and S(O)_n, where n=0,1, or 2;
- b. Z is**
1. hydrogen, alkyl, Ar-CH₂;
2. a group of the formula -NR³R⁴, wherein R³ and R⁴ may be independently hydrogen, alkyl, Ar, or Ar-alkyl;

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 77 -

3. a group of the formula $-\text{CH}(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$, wherein R^{11} is hydrogen, methyl, ethyl or $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$; and R^{12} is $[\text{C}_1 \text{ to } \text{C}_6]\text{alkyl}$, Ar , or CO_2R^{13} wherein R^{13} is hydrogen methyl or ethyl;
4. a group of the formula $-\text{C}(\text{CO}_2\text{R}^{13})(\text{OR}^{11})\text{R}^{12}$
5. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{WAr}$, wherein W is $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2; or
6. a group of the formula $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{14}$, wherein R^{14} is $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;
- c. Y is
1. amino, or
2. a group of the formula $-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{R}^6$ wherein
- (a) R^5 is hydrogen, alkyl-, cycloalkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aminoalkyl-, dialkylaminoalkyl-, $(\text{N}-[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl})(\text{N-alkyl})\text{aminoalkyl-}$, piperidin-1-ylalkyl-, 1-pyrrolidinylalkyl, azetidylalkyl, 4-alkylpiperazin-1-ylalkyl, 4-alkylpiperidin-1-ylalkyl, 4- $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$ piperazin-1-ylalkyl, 4- $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$ piperidin-1-ylalkyl, azetidin-1-ylalkyl, morpholin-4-ylalkyl, thiomorpholin-4-ylalkyl, piperidin-1-ylalkyl, $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$, or independently the same as R^6 ;
- (b) R^6 is
- (i) hydrogen, alkyl (which can be substituted by alkoxycarbonyl), alkenyl, alkynyl, cyano- or Rs , wherein Rs is a C_6 or C_{10} aryl or a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- (2) a group of the formula $-\text{W}-\text{R}^7$, wherein R^7 is alkyl, alkoxy, hydroxy or Rs , wherein W is $-\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{S}(\text{O})_n-$ where $n=1$ or 2;
- (3) a group of the formula $-\text{W}-\text{OR}^8$ wherein R^8 is hydrogen or alkyl,
- (4) a group of the formula $-\text{CH}(\text{OH})\text{Rs}$; or
- (5) a group of the formula $-\text{W}-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$, wherein
- [a] R^9 is hydrogen and R^{10} is an alkyl or cycloalkyl, optionally substituted by
- (i) $[\text{C}_6 \text{ or } \text{C}_{10}]\text{aryl}$, or
- (ii) a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 78 -

- or one atom of O or S and zero to two atoms of N, said heteroaryl ring can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, and morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy groups, or fused to a substituted phenyl or pyridine ring, wherein the ring fusion is at a carbon-carbon double bond of the heteroaryl ring, or
- (iii) a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur; or
- [b] R⁹ is hydrogen or lower alkyl and R¹⁰ is Ar; or
- [c] R⁹ is hydrogen or lower alkyl, and R¹⁰ is a heterocycle containing 4-10 ring atoms of which 1-3 are heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, nitrogen and sulfur, said heterocycle; or
- [d] R⁹ and R¹⁰ are both alkyl groups; or
- [e] R⁹ and R¹⁰ together with N form a heterocycle containing 4-10 ring atoms which can incorporate up to one additional heteroatom selected from the group of N, O or S in the ring, wherein the heterocycle is optionally substituted with (C₆-or C₁₀)aryl, (C₆-or C₁₀)aryllalkyl, or a 5- or 6-membered heteroaryl ring, wherein the 6-membered heteroaryl ring contains one to three atoms of N, and the 5-membered heteroaryl ring contains from one to three atoms of N or one atom of O or S and zero to two atoms of N, each such heteroaryl can be optionally substituted with one or more 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl, halo or (C₁-C₃)alkylenedioxy; or
- [f] R⁹ and R¹⁰ are both hydrogen; or
- d. Q is N, O or S;
- e. M is absent when Q is O or S;
- f. M is alkyl, vinyl or allyl, or independently the same as Y; and
- g. X is a pharmaceutically acceptable anion, or
- (B) a pharmaceutically acceptable salt of the compound,

WO 02/053158

PCT/US01/49550

- 79 -

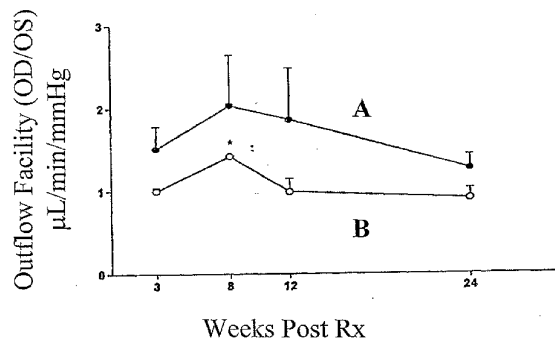
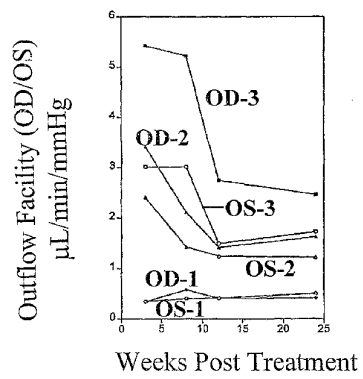
wherein aryl or Ar can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, one or more substituents selected from the group consisting of acylamino, acyloxyalkyl, alkanoyl, alkanoylalkyl, alkenyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, (C₁-C₃)alkylenedioxy, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, ω-alkylenesulfonic acid, alkylthio, allyl, amino, ArC(O)-, 5 ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, carboxy, carboxyalkyl, cycloalkyl, dialkylamino, halo, trifluoromethyl, hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, mercapto, nitro, sulfamoyl, sulfonic acid, 1-pyrrolidinyl, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperazin-1-yl-, 4-[C₆ or C₁₀]aryl piperidin-1-yl, azetidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, 10 piperidin-1-yl; and

wherein heterocycles, except those of Ar, can be substituted with, in addition to any substitutions specifically noted, acylamino, alkanoyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylamino, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, alkylthio, amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, carboxy, dialkylamino, fluoro, fluoroalkyl, 15 difluoroalkyl, hydroxy, mercapto, sulfamoyl, or trifluoromethyl.

WO 02/053158

PCT/US01/49550

1/2

**Fig. 1****Fig. 2**

WO 02/053158

PCT/US01/49550

2/2

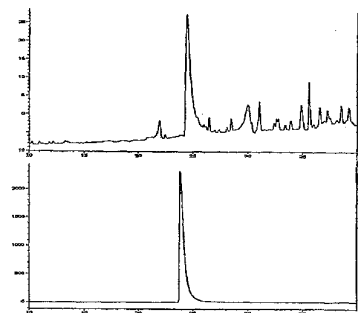


Fig. 3

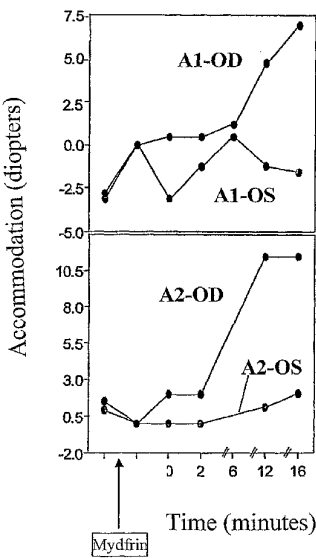


Fig. 4

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/46550
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/427 US CL : 514/365, 527.8, 536.8, 314, 326, 342 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/365, 527.8, 536.8, 314, 326, 342 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN/CAS ONLINE, CA REGISTRY, USPATFOL, PCTFUL structure search & search terms: glaucoma, ocular or intraocular pressure		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A --- X	US 6,121,300 A (WAGLE et al) 19 September 2000, see entire text, especially abstract and column 7.	1-12 ----- 13-14
A --- X	US 5,853,703 A (CERAMI et al) 29 December 1998, abstract and claims.	1-12 ----- 13-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents.	"T" Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application first cited to understand the principle or theory underlying the invention.	
"A" Document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" Document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"B" Earlier document published on or after the international filing date	"Y" Document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered in view of or in combination with other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art	
"L" Document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason as specified	"G" Document member of the same patent family	
"D" Document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" Document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 16 APRIL 2002	Date of mailing of the international search report 20 MAY 2002	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20581 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer: <i>Vickie Bell-Harris for</i> VICKIE RIM Telephone No. (703) 305-1235	

Form PCT/IS/2001 (Revised March 1999)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/10	A 6 1 P 27/10	
C 0 7 D 233/60	C 0 7 D 233/60	1 0 4
C 0 7 D 233/61	C 0 7 D 233/61	1 0 3
C 0 7 D 277/22	C 0 7 D 277/22	
C 0 7 D 277/24	C 0 7 D 277/24	
C 0 7 D 277/62	C 0 7 D 277/62	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

(72)発明者 イーガン ジョン ジェイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 1 ニューヨーク イースト シクスティーナインス
1 6 9 アpartment 6ディー

(72)発明者 ウェイグル ディリップ
インド 4 1 1 0 0 4 ピューン エランドウェイん カーヴ ロード ナル ストップ アニル
パーク プラバシャリ アpartment 6

(72)発明者 ヴァサン サラ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 1 6 ニューヨーク イースト サーティース 1 5
0 アpartment 2イー

(72)発明者 ガル マーティン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 6 0 モーリスタウン ノールウッド ドライヴ
2 1

(72)発明者 ベル スタンリー シー
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9 0 7 2 ナーバース ブレーバーン レーン 7 3 2

(72)発明者 ラヴォイエ エドモンド ジェイ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 5 0 プリンストン ジャンクション ギルフォード
コート 3

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA07 AA19 NA05 NA14 ZA331 ZC022
4C086 AA01 AA02 BC38 BC82 BC84 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04
NA05 NA14 ZA33