

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6004894号
(P6004894)

(45) 発行日 平成28年10月12日 (2016. 10. 12)

(24) 登録日 平成28年9月16日 (2016. 9. 16)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4709

請求項の数 15 外国語出願 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2012-239025 (P2012-239025)
 (22) 出願日 平成24年10月30日 (2012. 10. 30)
 (65) 公開番号 特開2014-88343 (P2014-88343A)
 (43) 公開日 平成26年5月15日 (2014. 5. 15)
 審査請求日 平成27年9月9日 (2015. 9. 9)

(73) 特許権者 512280976
 ウベルシダッド アウトノマ デ バルセ
 ロナ
 スペイン ベリエテラ (セルダニョーラ
 デル バリエス) 08193 カンプス
 ウニベルシタリ エセ/エネ

(73) 特許権者 306001703
 コンセホ スペリオール デ インベステ
 イガシオネス シエンティフィカス
 スペイン国, 28006 マドリッド, セ
 ー/セラノー 117

(73) 特許権者 504147243
 国立大学法人 岡山大学
 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号

最終頁に続く

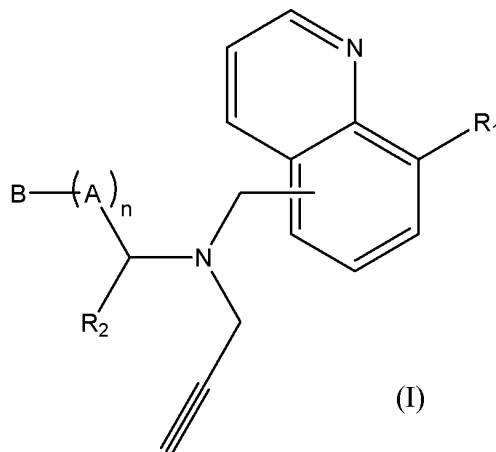
(54) 【発明の名称】 多標的志向型神経防護作用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



もしくはその塩、あるいはその立体異性体の形態またはそれらの混合物のいずれかであり、ここで、

R₁およびR₂は、同じか異なり、それぞれ独立して次のものからなる群から選択され：H；

OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル C_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; ハロ- (C_1-C_6) アルキル; 直線状または分岐状の (C_2-C_6) アルケニル; F; Cl; Br; I; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SH}$; $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{OCONH}_2$; $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OCON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) -アルキル, (C_1-C_6) -アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものから成る群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニルカルボニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) -アルキル, (C_1-C_6) -アルコキシ, およびCN; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) -アルキル, (C_1-C_6) -アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から独立に選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) -アルキル, (C_1-C_6) -アルコキシ, およびCN、

n は0~1の整数であり、

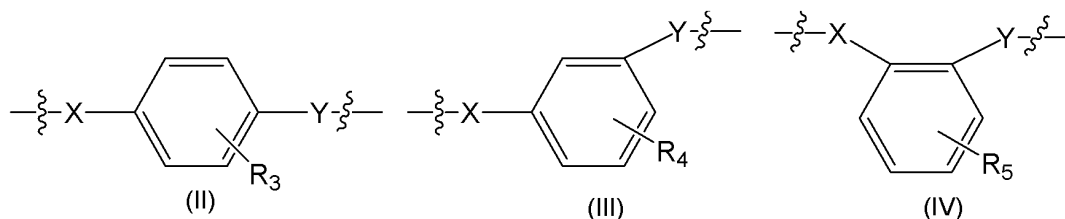
Aは次のものからなる群から選択され

(i) $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{X}-(\text{CH}_2)_{n2}-$ ここで、 $n1$ と $n2$ はそれぞれ独立して0~6から選択される整数である;

(ii) $-\text{X}-(\text{CH}_2)_{n3}-\text{Y}-$ ここで、 $n3$ は1~6の整数である;

(iii) 次のものからなる群から選択される二価のラジカル

【化2】

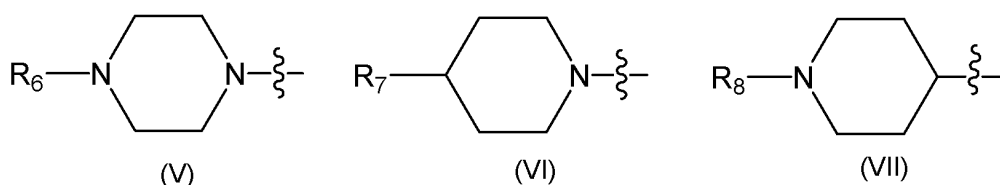


ここで、 R_3 、 R_4 および R_5 は、H, OH, ハロゲン, CN, (C_1-C_4) アルキル, ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル, ハロ (C_1-C_6) アルキル, および (C_1-C_6) アルコキシから選択され;

ここで、XおよびYはそれぞれ独立してO, NHおよび CH_2 から選択され; そしてここで、波線はそこを通じてA部が結合する位置を示し、X原子はB部に、またY原子は式(I)の化合物の背骨構造に結合しており、

Bは次のものからなる群から選択され

【化3】



ここで、波線はそこを通じてB部分がA部分のX原子に結合する位置を示し、 R_6 、 R_7 及び R_8

は、次のものからなる群から選択され；

H; OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; ハロ- (C_1-C_6) アルキル; 直線状または分岐状 (C_2-C_6) アルケニル; F; Cl; Br; I; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SH}$; $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{OCONH}_2$; $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OCON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニルカルボニル; OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; ならびに1~4個の環を持つ既知の炭素環またはヘテロ環の環系の中の1つのC-ラジカル、ここで前述の環系を構成している環の各々は、

5~7員環であり、各員は独立してC, N, O, S, CH, CH_2 , NHから選択され、

飽和しているか、部分的に不飽和であるか、または芳香族であり、

分離しているか、または部分的にもしくは完全に縮環しており；

環系の一部を構成する各環は任意で、次のものからなる群から選択される少なくとも1つのラジカルにより置換されている; H; OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; ハロ- (C_1-C_6) アルキル; 直線状または分岐状 (C_2-C_6) アルケニル; F; Cl; Br; I; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}(\text{C}_1\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SH}$; $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{OCONH}_2$; $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OCON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; ただし、A部が $-\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-$, または式(II), (III)もしくは(IV)のラジカルで、XがNH または Oであるとき、Bは式(VII)のラジカルである。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物、ここで、Bは式(VII)のラジカルである；ここで R_8 は請求項1において定義したとおりのラジカルである。

【請求項3】

請求項1~2のいずれかに記載の化合物、ここで、 R_8 は次のものからなる群から選択される: H; OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; CF_3 ; CN; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHCH}_3$; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{N}$

(CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₃)₂; -CH₂N(CH₂CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂; -SH; -SCH₃; -SCH₂CH₃; -SO-CH₃; -SO-CH₂CH₃; -SO₂-CH₃; -SO₂-CH₂CH₃; -SO₂N(CH₃)₂; -SO₂NHCH₃; -NO₂; -OCN(CH₃)₂; -OCONHCH₃; -OCON(CH₂CH₃)₂; -C=NH; -C=NCH₃; -C=NCH₂CH₃; -NCH₃C(O)CH₃; -NC(H₃)C(O)CH₂CH₃; -N=CH₂; -N=C(CH₃)₂; -N=C(CH₂CH₃)₂; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; (C₁-C₃)アルキルフェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)アルキルフェニルカルボニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; (C₁-C₃)-アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃.

10

【請求項4】

請求項1～3のいずれかに記載の化合物、ここで、nは0～1の整数であり、B-A部が次のものからなる群から選択される: B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-; B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-; B-(CH₂)_{n1}-CH₂-; B-(CH₂)_{n1}-O-; B-(CH₂)_{n1}-NH-; B-O-(CH₂)_{n2}-; B-NH-(CH₂)_{n2}-; B-; B-O-; B-NH-; B-O-(CH₂)_{n3}-O-; B-O-(CH₂)_{n3}-NH-; B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-; およびB-NH-(CH₂)_{n3}-O-;

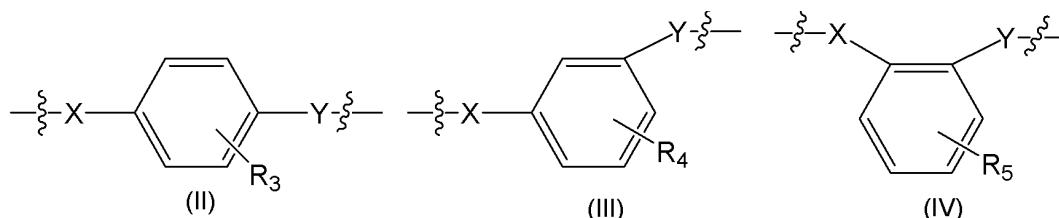
Bは請求項1で定義したとおりであり、n₁, n₂およびn₃はそれぞれ独立して1～4から選択される整数である。

20

【請求項5】

請求項1～3のいずれかに記載の化合物、ここで、nは1であり、A部は次のものからなる群から選択される二価のラジカルである:

【化4】



30

ここで、R₃, R₄ およびR₅は次のものから選択され: H, OH, ハロゲン, CN, (C₁-C₄)アルキル, ハロ(C₁-C₆)-アルキル, および(C₁-C₆)アルコキシ、

ここで、XおよびYはそれぞれ独立してO, NHおよびCH₂から選択され、また波線はそこを通じてA部が結合する位置を示し、X原子はB部に結合し、Y原子は式(1)の化合物の背骨構造に結合している。

【請求項6】

請求項1～5のいずれかに記載の化合物、ここで、R₁およびR₂は、同じか異なり、それぞれ独立して次のものからなる群から選択される: H; OH; -CH₂-NH-CH₂CCH; -NH-CH₂CCH; -CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH; -N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH; 直線状または分岐状(C₁-C₆)アルキル; ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル; ハロ-(C₁-C₆)アルキル; -NH₂; -CN; -C(O)(C₁-C₄)アルキル; -COO(C₁-C₄)アルキル; -OC(O)(C₁-C₄)アルキル; -C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂; -NH(C₁-C₄)アルキル; -N((C₁-C₄)アルキル)₂; -(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル; -SH; -S(C₁-C₄)アルキル; -SO-(C₁-C₄)アルキル; -SO₂-(C₁-C₄)アルキル; -SO₂NH₂; -SONH(C₁-C₄)アルキル; -SON((C₁-C₄)アルキル)₂; -OCONH₂; -OCONH(C₁-C₄)アルキル; -OCON((C₁-C₄)アルキル)₂; およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)アルキルフェニル: ハロ(C₁-C₆)-アルキル, OH, ハロゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN。

40

【請求項7】

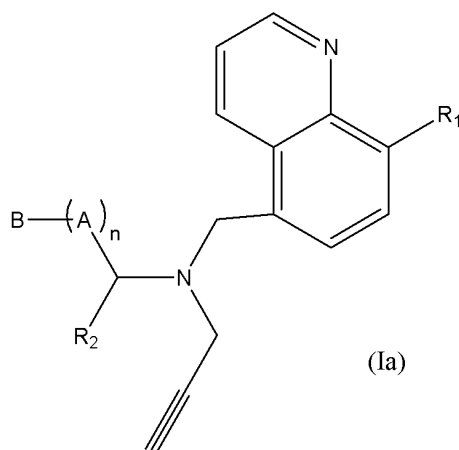
50

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、ここで、 R_1 は次のものからなる群から選択される：OH； $-NH_2$ ； $-CN$ ； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-COO(C_1-C_4)$ アルキル； $-OC(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-(C_1-C_4)$ アルキル- $NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SH$ ； $-S(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2NH_2$ ； $-SONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-OCONH_2$ ； $-OCONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-OCON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニル：ハロ (C_1-C_6) -アルキル，OH，ハロゲン， (C_1-C_6) -アルキル， (C_1-C_6) -アルコキシ，およびCN。

【請求項 8】

式 (Ia) の化合物である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物：

【化 5】



ここで、

R_1 は次のものから選択され：OH； $-NH_2$ ； $-CN$ ； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-COO(C_1-C_4)$ アルキル； $-OC(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-(C_1-C_4)$ アルキル- $NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SH$ ； $-S(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2NH_2$ ； $-SONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-OCONH_2$ ； $-OCONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-OCON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) -アルキルフェニル；ハロ (C_1-C_6) -アルキル，OH，ハロゲン， (C_1-C_6) -アルキル， (C_1-C_6) -アルコキシ，およびCN、

R_2 は次のものから選択され：H；OH； $-CH_2-NH-CH_2CCH$ ； $-NH-CH_2CCH$ ； $-CH_2-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ； $-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ；直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル；ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル；ハロ- (C_1-C_6) アルキル； $-NH_2$ ； $-CN$ ； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-COO(C_1-C_4)$ アルキル； $-OC(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-N((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-(C_1-C_4)$ アルキル- $NH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SH$ ； $-S(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル； $-SO_2NH_2$ ； $-SONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-SON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ； $-OCONH_2$ ； $-OCONH(C_1-C_4)$ アルキル； $-OCON((C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ ；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) -アルキルフェニル；ハロ (C_1-C_6) -アルキル，OH，ハロゲン， (C_1-C_6) -アルキル， (C_1-C_6) -アルコキシ，およびCN、

Bは式(VII)のラジカルであり、ここで R_8 は次のものからなる群から選択され：H；OH； $-CH_2-NH-CH_2CCH$ ； $-NH-CH_2CCH$ ； $-CH_2-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ； $-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ；直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル；ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル； CF_3 ；CN； $-O(C_1-C_4)$ アルキル； (C_1-C_4) アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)H$ ； $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-COOH$ ； $-COO(C_1-C_4)$ アルキル； $-OC(O)H$ ； $-OC(O)(C_1-C_4)$ アルキル； $-C(O)NHCH_3$ ； $-C(O)N(CH_3)_2$ ； $-NH_2$ ； $-NHCH_3$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2CH_2NH_2$ ； $-CH_2NHCH_3$ ； $-CH_2N(CH_3)_2$ ； $-CH_2CH$

10

20

30

40

50

$_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{SH}$; $-\text{SCH}_3$; $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{SO}-\text{CH}_3$; $-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{OCONHCH}_3$; $-\text{OCON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}=\text{NH}$; $-\text{C}=\text{NCH}_3$; $-\text{C}=\text{NCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル; CF_3 , F, Cl, Br, I, CN, OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -アルキルフェニルフェニルカルボニル, (C_1-C_3) -アルキルフェニルカルボニル, フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) -アルキルフェニルカルボニル: CF_3 , F, Cl, Br, I, CN, OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: CF_3 , F, Cl, Br, I, CN, OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; (C_1-C_3) -アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) -アルキルフェニル; CF_3 , F, Cl, Br, I, CN, OH, $-\text{CH}_3$, $-\text{H}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, および $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

10

ここで、nは0～1の整数であり、

B-A部は次のものからなる群から選択され: $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{CH}_2-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-$; $\text{B}-\text{O}-$; $\text{B}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{O}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{NH}-$; および $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{O}-$,

Bは上記のように定義され、 n_1 , n_2 および n_3 はそれぞれ独立して1～4から選択される整数である。

20

【請求項9】

式(Ia)の化合物である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物、ここで、

R_1 はOH; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{COOCH}_3$; および $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択され、

R_2 はH; OH; および $-\text{CN}$ から選択され、

Bは式(VII)でのラジカルであり、ここで R_3 は次のものからなる群から選択され: H; OH; エチルメチル; エチル; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{COOCH}_3$; $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$; $-\text{OCONH}_2$; フェニル; およびベンジル、

ここでnは0～1の整数であり、

B-A部は次のものからなる群から選択され: $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{CH}_2-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}-$; $\text{B}-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$; $\text{B}-$; $\text{B}-\text{O}-$; $\text{B}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{O}-$; $\text{B}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{NH}-$; $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{NH}-$; および $\text{B}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n_3}-\text{O}-$,

30

そして、 n_1 , n_2 および n_3 はそれぞれ独立して1～2から選択される整数である。

【請求項10】

次のものから選択される、請求項1～9のいずれかに記載の化合物:

2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)アセトニトリル (2);

5-(((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチルキノリン-8-オール (3);

40

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)プロパンニトリル (4);

5-(((1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチルキノリン-8-オール (5);

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)ブタンニトリル (6);

5-(((3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (7)。

【請求項11】

請求項1～10のいずれかで定義された式(I)の化合物またはその薬学的に許容され

50

る塩の治療有効量を、薬学的に許容される賦形剤、担体、またはそれらの混合物の適切な量とともに含有する医薬組成物。

【請求項 1 2】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかで定義された式 (I) の化合物。

【請求項 1 3】

ヒトを含む哺乳動物の神経変性障害、疾患および/または症状の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかで定義された式 (I) の化合物。

【請求項 1 4】

神経変性障害、疾患および/または症状がアルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

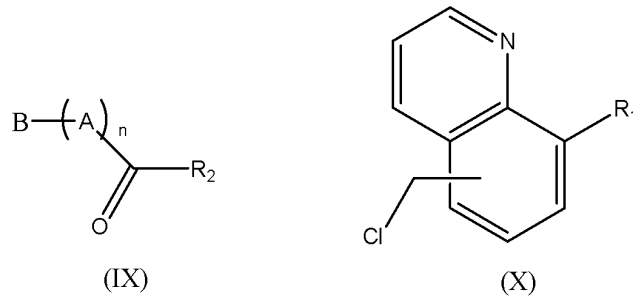
10

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかで定義された式 (I) の化合物を調製するための方法であって、

式 (IX) の化合物のプロパルギルアミンとの還元的アミノ化を含み、続いて式 (X) の 5-クロロメチル-キノリン-8-イル置換化合物を用いる N-アルキル化を行うか、

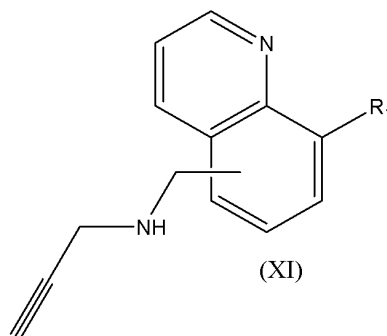
【化 6】



20

あるいは代わりに、式 (X) の 5-(クロロメチル)キノリン-8イル誘導体をプロパルギルアミンと反応させて、式 (XI) の 5-((プロパ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)キノリン-8-イル誘導体を生成し、続いて式 (IX) のアルデヒドとの還元的アミノ化を行うか、

【化 7】

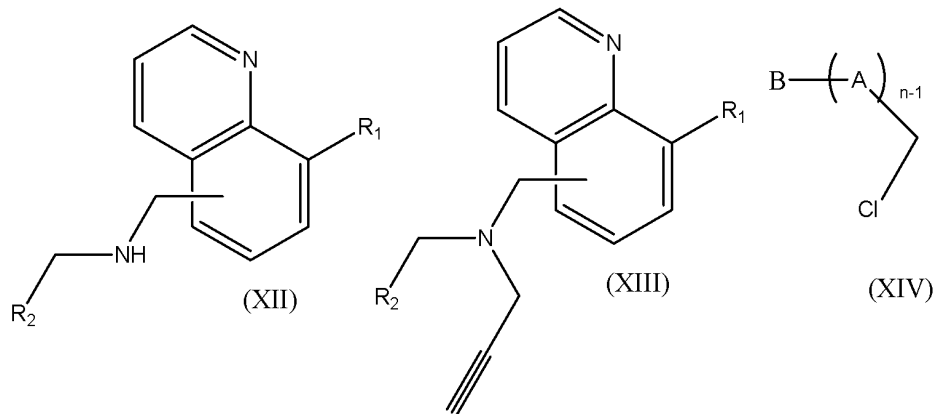


30

あるいは代わりに、式 (XII) の化合物をプロパルギルアミンと反応させ、タイプ (XIII) の中間体を生成させ、続いて一般構造 (XIV) の塩化物と反応させる方法。

40

【化 8】



10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患、障害および状態の予防および/または治療において有用な、バイオメタルキレート化、脳のMAO阻害および/またはコリンエステラーゼ阻害によって媒介される、多標的指向型リガンドに関する。

【背景技術】

20

【0002】

アルツハイマー型認知症 (AD) は、進行性の記憶喪失および他の認知障害を特徴とする加齢に関連した神経変性プロセスである。その病因は解明されていないが、アミロイド-

(A) の沈着、タウタンパク質の凝集、酸化ストレスおよびアセチルコリン (ACh) の不足が、ADの病態に重要な影響を及ぼすと考えられている。コリン作動性理論は、ADにおけるコリン作動性ニューロンの損失の結果、学習及び記憶機能を媒介する特定の脳領域においてAChが低レベルになることを示唆している。したがって、AD患者は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChEI) であるタクリン、リバスチグミン、ドネペジルおよびガランタミンによって治療されてきたが、その成果は限られていた。これは、おそらくADの多因子性の性質によるもので、その事実は“一分子、複数のターゲット”方法論に基づく新しい多標的指向型リガンド (MTDL) の探索を引き起こした。かくして、このような関連から、例えば、コリンエステラーゼとモノアミン酸化酵素の両方に同時に結合することができる多能性分子が研究された。

30

【0003】

モノアミン酸化酵素 (MAO、EC1.4.3.4) は、様々な生体および生体異物アミンの酸化的脱アミノ化を触媒、同時に過酸化水素を生産するので、ADの治療の際に考慮すべき重要な酵素である。過酸化水素は、毒性ラジカル酸素種の生産においてフェントン反応を介する重要な中間体であり、明らかにADの進行に関与している。MAOはニューロン、グリア細胞および他の細胞のミトコンドリア外膜に結合しているFAD含有酵素である。MAOは2つのアイソザイム、MAO-AとMAO-Bとして存在し、それぞれ異なる基質特異性、阻害剤に対する感受性、およびアミノ酸配列を示す。MAO-Aは優先的にノルエピネフリンおよびセロトニンを酸化し、クロルジリン [chlorgyline] によって選択的に阻害される。一方で、MAO-Bは優先的に α -フェニルエチルアミンを脱アミノ化し、1-デプレニル [1-deprenyl] によって不可逆的に阻害される。ラットのMAO-AとヒトのMAO-BのX線結晶構造が報告されている。これに関連して、またMTDLアプローチを使って、リバスチグミンのカルバメート部位を、よく知られたMAO-B阻害剤であるラザギリンに存在するインドールアミン部位とつなぐことにより、ラドスティギル [ladostigil] を生み出すという非常に成功したアプローチが生まれた。臨床試験に到達したこの化合物の潜在的な治療効果は、A タンパク質前駆体の切断を調節するためのプロパルギルアミン含有化合物の能力を示した最近の知見によっても支持されている。MAOおよびAChEをターゲットとする新しいハイブリッド化合物と

40

50

【 0 0 1 2 】

治療法の開発のための薬剤候補として、多標的活性を有し、血液脳関門を含む良好な細胞膜通過性も発揮する分子を供給することはとても望ましいことである。

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 3 】

本発明者らは、良好なマルチターゲットの活性を持つ多能性ハイブリッドである新規の一連の化合物を見つけることに成功している。それら一連の化合物は、神経変性および脳血管性の障害、疾患および/または状態に關与する2つの鍵となる酵素系で相互作用することができ、そして、そのような障害、疾患および/または状態の治療における医薬を処方する際に特に有用となるような特定の特性を示す。本発明による新たな化合物は、コリンエステラーゼ (AChE、BuChE) と同様にアミンオキシダーゼ (MAO) に同時に結合するマルチターゲット指向リガンドである。

10

【 0 0 1 4 】

さらに、式(1)の本発明の化合物は、細胞内でバイオメタルに結合するのに適している特定のバイオメタルキレート剤である。本発明の化合物は、良好な輸送特性を有し、細胞膜を通過するため、細胞内で過剰になっているバイオメタル(特に鉄、銅および亜鉛)に配位することになる。これらのバイオメタルとの複合体は自由に細胞を離れ、急速に排出されることが期待される。さらに、本発明の化合物は、血液脳関門(BBB)を通過することができるため、神経変性疾患、障害及び状態の治療に適した候補となる。

20

【 0 0 1 5 】

そのバイオメタルへのキレート特性により、本発明の化合物は、酸化ストレス、金属毒性、脳内でのバイオメタルのホメオスタシス異常〔dyshomeostasis〕に対する活性と共に、 β -アミロイドタンパク質前駆体 (APP) 制御の調節、A β の低減、およびバイオメタルであるFe、CuおよびZnによって誘発されるA β 凝集の抑制の能力を持つ、神経保護キレート剤である。

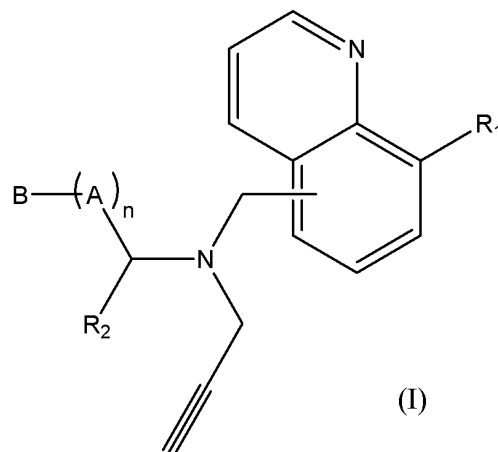
【 0 0 1 6 】

したがって、第1の側面において、本発明は、式(1)の化合物

【 0 0 1 7 】

【 化 2 】

30



40

【 0 0 1 8 】

もしくはその塩、あるいはその立体異性体の形態またはそれらの混合物のいずれかを提供し、ここで、

R₁およびR₂は、同じか異なり、それぞれ独立して次のものからなる群から選択され：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルC₂H₂CCH；直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；ハロ-(C₁-C₆)アルキル；直線状または分岐状の(C₂-C₆)アルケニル；F；Cl；Br；I；-NO₂；-NH₂；

50

-CN; -O(C₁-C₄)アルキル; (C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル; -C(O)H; -C(O)(C₁-C₄)アルキル; -COOH; -COO(C₁-C₄)アルキル; -OC(O)H; -OC(O)(C₁-C₄)アルキル; -C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂; -NH(C₁-C₄)アルキル; -N((C₁-C₄)アルキル)₂; -(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル; -SH; -S(C₁-C₄)アルキル; -SO-(C₁-C₄)アルキル; -SO₂-(C₁-C₄)アルキル; -SO₂NH₂; -SONH(C₁-C₄)アルキル; -SON((C₁-C₄)アルキル)₂; -OCONH₂; -OCONH(C₁-C₄)アルキル; -OCON((C₁-C₄)アルキル)₂; -C=N(C₁-C₄)アルキル; -NHC(O)(C₁-C₄)アルキル; -N(C₁-C₄)アルキルC(O)(C₁-C₄)アルキル; -N(C₁-C₄)アルキルC(O)H; -N=CH₂; -N=CH(C₁-C₄)アルキル; -N=C((C₁-C₄)アルキル)₂; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: ハロ(C₁-C₆)-アルキル, OH, ハロゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN; (C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものから成る群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)アルキルフェニルカルボニル: ハロ(C₁-C₆)-アルキル, OH, ハロゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: ハロ(C₁-C₆)-アルキル, OH, ハロゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN; (C₁-C₃)-アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から独立に選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)アルキルフェニル: ハロ(C₁-C₆)-アルキル, OH, ハロゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN,

nは0~1の整数であり、

Aは次のものからなる群から選択され

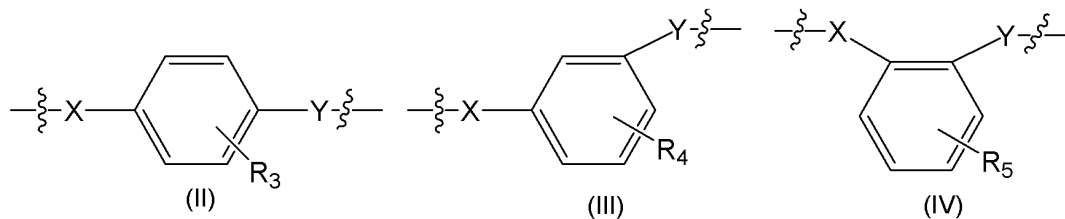
(i) -(CH₂)_{n1}-X-(CH₂)_{n2}- ここで、n1 と n2はそれぞれ独立して0~6から選択される整数である;

(ii) -X-(CH₂)_{n3}-Y- ここで、n3は1~6の整数である;

(iii) 次のものからなる群から選択される二価のラジカル

【0019】

【化3】



【0020】

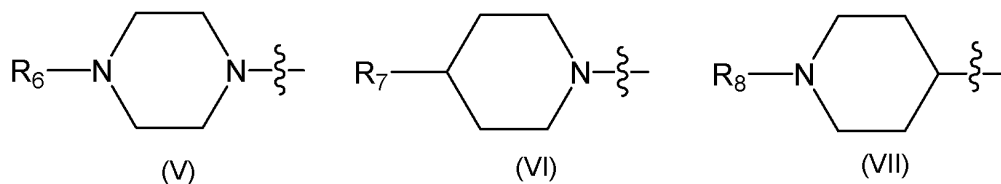
ここで、R₃、R₄およびR₅は、H, OH, ハロゲン, CN, (C₁-C₄)アルキル, ヒドロキシ-(C₁-C₄)アルキル, ハロ(C₁-C₆)アルキル, および(C₁-C₆)アルコキシから選択され;

ここで、XおよびYはそれぞれ独立してO, NHおよびCH₂から選択され; そしてここで、波線はそこを通じてA部が結合する位置を示し、X原子はB部に、またY原子は式(I)の化合物の背骨構造に結合しており、

Bは次のものからなる群から選択され

【0021】

【化4】



【0022】

10

20

30

40

50

ここで、波線はそこを通じてB部分がA部分のX原子に結合する位置を示し、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、次のものからなる群から選択され；

H; OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; ハロ- (C_1-C_6) アルキル; 直線状または分岐状 (C_2-C_6) アルケニル; F; Cl; Br; I; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SH}$; $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{OCONH}_2$; $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OCON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている (C_1-C_3) アルキルフェニルカルボニル; OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; (C_1-C_3) -アルキルフェニル; (C_1-C_3) アルキルフェニル: ハロ (C_1-C_6) -アルキル, OH, ハロゲン, (C_1-C_6) アルキル, (C_1-C_6) アルコキシ, およびCN; ならびに1~4個の環を持つ既知の炭素環またはヘテロ環の環系の中の1つのC-ラジカル、ここで前述の環系を構成している環の各々は、

5~7員環であり、各員は独立してC, N, O, S, CH, CH_2 , NHから選択され、

飽和しているか、部分的に不飽和であるか、または芳香族であり、

分離しているか、または部分的にもしくは完全に縮環しており；

環系の一部を構成する各環は任意で、次のものからなる群から選択される少なくとも1つのラジカルにより置換されている; H; OH; $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CCH}$; $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; ハロ- (C_1-C_6) アルキル; 直線状または分岐状 (C_2-C_6) アルケニル; F; Cl; Br; I; $-\text{NO}_2$; $-\text{NH}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{COOH}$; $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SH}$; $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{SON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{OCONH}_2$; $-\text{OCONH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{OCON}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; $-\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{N}=\text{CH}_2$; $-\text{N}=\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル; $-\text{N}=\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ アルキル) $_2$; ただし、A部が $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\cdots\text{Y}-$, または式(II), (III)もしくは(IV)のラジカルで、XがNHまたはOであるとき、Bは式(VII)のラジカルである。

【0023】

本発明の別の側面は、少なくとも1種の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1種以上の薬学的に許容される賦形剤、担体、またはそれらの混合物を含有する医薬組成物に関連する。

【0024】

本発明の第3の側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害剤、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ(SSAO)の阻害剤、コリンエステラーゼ(AChE, BuChE)の阻害剤および/またはバイオメタルキレート剤として使用するのための、とりわけ医薬として使用するための本発明の第1の側面に係る化合物を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明の第4の側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療のための医薬の製造のための式(1)の化合物の使用である。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。本発明のこの側面はまた、本発明の第1の側面において定義されたとおりの式(1)の化合物の、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療における使用として構築することができる。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。

10

【 0 0 2 6 】

代わりに、この側面は、それを必要とする哺乳動物、特にヒトにおける、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態を治療するための方法として構築することができる。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。その方法は、患者に式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的賦形剤、担体またはそれらの混合物と一緒に投与することを含む。

【 0 0 2 7 】

本発明の追加的な側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療のための医薬の調製における、式(1)の化合物の使用を提供する。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。ここで、当該治療は、同時に、連続的に、または別々に、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来の治療において有用な1種以上の活性成分を対象に投与することを含む。

20

【 0 0 2 8 】

代わりに、この側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療において使用するための式(1)の化合物を提供するものとして構築することができる。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。ここで、当該治療は、同時に、連続的に、または別々に、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来の治療において有用な1種以上の活性成分を対象に投与することを含む。

30

【 0 0 2 9 】

さらに、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療方法が提供される。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。当該治療は、そのような障害、疾患および/または状態を被っている、ヒトを含む哺乳動物に、同時に、連続的に、または別々に、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物の治療有効量と、そのような障害、疾患および/または状態の従来の治療において有用な1種以上の活性成分を対象に投与することを含む。

40

【 0 0 3 0 】

本発明の別の態様は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療において、同時に、連続的に、または別々に使用するための医薬の調製における、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来の治療において有用な1種以上の活性成分を含有する複合剤[combined preparation]の使用を提供する。そのような障害、疾患および/または状態は好ましくは神経変性障害である。代わりに、この側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバ

50

イオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療において、同時に、連続的に、または別々に使用するための、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来治療において有用な1種以上の活性成分を含有する複合製剤を提供するものとして構築することができる。そのような障害、疾患および/または状態は好ましくは神経変性障害である。

【0031】

さらに、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療方法が提供される。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。当該方法は、同時に、連続的に、または別々に、そのような障害、疾患および/または状態を被っている、ヒトを含む哺乳動物に、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来治療において有用な1種以上の活性成分を含有する複合製剤の治療有効量を投与することを含む。

10

【0032】

別の側面は、少なくとも1種の前記で定義した通りの式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来治療において有用な1種以上の活性成分の使用を含む、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、併用療法[combined therapy]における式(1)の化合物の使用に関する。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。

20

【0033】

代わりに、この側面は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化によって媒介される、障害、疾患および/または状態の治療における、式(1)の化合物の使用を提供するためのものとして構築することができる。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。当該使用は、式(1)の化合物の使用と、そのような障害、疾患および/または状態の従来治療において有用な1種以上の活性成分の使用を含む、併用療法におけるものである。

30

【0034】

さらに、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルのキレート化による、障害、疾患および/または状態の治療方法が提供される。そのような障害、疾患および/または状態は、好ましくは神経変性障害である。当該方法は、式(1)の化合物と、そのような障害、疾患および/または状態の従来治療において有用な1種以上の活性成分の併用療法を含む。

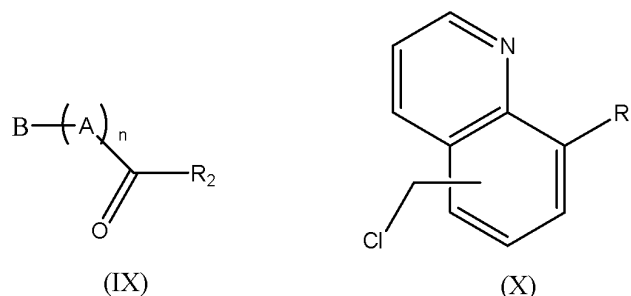
【0035】

本発明のさらなる別の側面は、式(1)の化合物を調製するための方法に関連し、当該方法は、式(IX)のアルデヒドのプロパギルアミンとの還元的アミノ化を含み、続いて式(X)の5-クロロメチル-キノリン-8-イル置換化合物を用いるN-アルキル化が行われる。

40

【0036】

【化5】



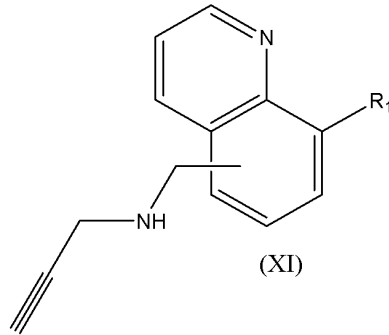
50

【0037】

代わりに、式(1)の化合物は、式(X)の5-(クロロメチル)キノリン-8-イル誘導体から出発して、プロパルギルアミンとの反応により式(XI)の5-((プロパ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)キノリン-8-イル誘導体を与え、続いて式(IX)のアルデヒドとの還元的アミノ化を行うことにより調製することができる。

【0038】

【化6】



10

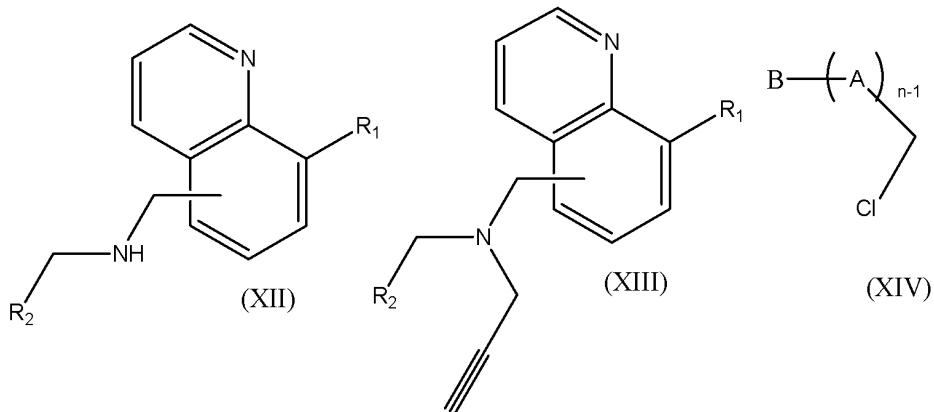
【0039】

代わりに、式(1)の化合物は、式(XII)の化合物のプロパギルアミンとの反応により、タイプ(XIII)の中間体を生成させる反応、および一般構造(XIV)の塩化物との反応

20

【0040】

【化7】



30

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】化合物6による、アセチルチオコリン(ATCh)のEeAChE加水分解の定常状態阻害。初期速度および基質濃度(0.1~1 mM)のラインウィーバー・バーク〔Lineweaver-Burk〕逆数プロットが表示されている。各直線はデータの加重最小二乗解析から得られた。

40

【図2】化合物6による、ラット肝臓MAO-Aの定常状態阻害。初期速度および基質濃度(0.1~1 mM)のラインウィーバー・バーク逆数プロットが表示されている。各直線はデータの加重最小二乗解析から得られた。

【図3】化合物6による、ラット肝臓MAO-Bの定常状態阻害。初期速度および基質濃度(0.1~1 mM)のラインウィーバー・バーク逆数プロットが表示されている。各直線はデータの加重最小二乗解析から得られた。

【図4】化合物6、クロルジリンおよびI-デプレニルによる、MAO-A及びMAO-B阻害の可逆性の研究。MAO-AおよびMAO-Bはそれぞれ10および20 μMにおいて、それぞれI-デプレニルおよびクロルジリンを6、20および50 nMでそれぞれ用いて、すべてのケースで30分間で阻害した。緩衝液を用いて3回の連続した遠心分離を行った。MAO-AおよびMAO-Bの両方の活

50

性は6で著しく復活し(Aにおいて $56.5 \pm 9.3\%$ 、及びBにおいて $55.8 \pm 4.0\%$ の回復)、そして予想通り、MAO-AおよびMAO-Bの活性は、クロルジリンおよび1-デプレニルが用いられた時に不変のままであった。データは3反復の、4回または5回の独立した実験の平均値 \pm SEMである。*** 未処理のコントロールと比較して、 $P < 0.01$ で有意。

【図5】化合物6を用いて、MAOの異なるプレインキュベーション時間(0~360分)で、時間依存性の阻害を行った。MAO-AおよびMAO-Bの両方の活性は、化合物6によって阻害されたときに時間依存性であることが判明した。データは3反復で行った、3回の独立した実験の平均値 \pm SEMである。

【図6】化合物6を用いて、MAOの異なるプレインキュベーション時間(0~240分)で、時間依存性の阻害を行った。MAO-AおよびMAO-Bの両方は時間依存性であることが判明した。データは3反復で行った、3回の独立した実験の平均値 \pm SEMである。

【図7】Fe(III)およびCu(II)と化合物6との錯形成の吸光光度検出。【図7a】(a)化合物6(10 μ M)、(b)化合物6(10 μ M)+Fe₂(SO₄)₃(6.25 μ M)、(c)化合物6+Fe₂(SO₄)₃(12.5 μ M)のUV-Visスペクトル。すべての溶液はトリス緩衝液pH7.4を用いて作った。スペクトルは短時間のインキュベーション後に得た。【図7b】(a)化合物6(10 μ M)、(b)化合物6(10 μ M)+Fe₂(SO₄)₃(6.25 μ M)、(c)化合物6+Fe₂(SO₄)₃(12.5 μ M)のUV-Visスペクトル。すべての溶液はトリス緩衝液pH7.4を用いて作った。スペクトルは一晚のインキュベーション後に得た。【図7c】(a)化合物6(10 μ M)、(b)化合物6(10 μ M)+Cu(SO₄)₂(6.25 μ M)、(c)化合物6+Cu(SO₄)₂(12.5 μ M)のUV-Visスペクトル。すべての溶液は、トリス緩衝液pH7.4を用いて作った。スペクトルは短時間のインキュベーション後に得た。

【発明の詳細な説明】

【0042】

前述したように、第1の態様において、本発明は式(1)の化合物、もしくはその塩、あるいはその立体異性体の形態またはそれらの混合物のいずれかを提供する。

【0043】

本発明の好ましい実施形態によれば、式(1)の化合物は、式中、Bが式(VII)のラジカルであり、R₈が上記で定義されたラジカルであるものである。

【0044】

本発明のより好ましい実施形態に従えば、化合物はR₈が次のものからなる群から選ばれるものである：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；直鎖または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；CF₃；CN；-O(C₁-C₄)アルキル；(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル；-C(O)H；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COOH；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)H；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)NHCH₃；-C(O)N(CH₃)₂；-NH₂；-NHCH₃；-N(CH₃)₂；-CH₂NH₂；-CH₂CH₂NH₂；-CH₂NHCH₃；-CH₂N(CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₃)₂；-CH₂N(CH₂CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂；-SH；-SCH₃；-SCH₂CH₃；-SO-CH₃；-SO-CH₂CH₃；-SO₂-CH₃；-SO₂-CH₂CH₃；-SO₂N(CH₃)₂；-SO₂NHCH₃；-NO₂；-OCON(CH₃)₂；-OCONHCH₃；-OCON(CH₂CH₃)₂；-C=NH；-C=NCH₃；-C=NCH₂CH₃；-NCH₃C(O)CH₃；-NCH₃C(O)CH₂CH₃；-N=CH₂；-N=C(CH₃)₂；-N=C(CH₂CH₃)₂；フェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；-(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル，(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；フェニル；少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；(C₁-C₃)-アルキルフェニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃。

【0045】

本発明の他の好ましい実施形態に従えば、 R_8 は1～2個の環を持つ既知の炭素環またはヘテロ環の環系の中の1つのC-ラジカルであり、ここで前述の環系を構成している環の各々は、

5～6員環であり、各員は独立してC, N, O, S, CH, CH_2 , NHから選択され、飽和しているか、部分的に不飽和であるか、または芳香属であり、

各環の一部を構成する各環は任意で、次のものからなる群から選択される少なくとも1つのラジカルにより置換されている：H; OH; $-CH_2-NH-CH_2CCH$; $-NH-CH_2CCH$; $-CH_2-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル; CF_3 ; CN; $-O(C_1-C_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル; $-C(O)H$; $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル; $-COOH$; $-COO(C_1-C_4)$ アルキル; $-OC(O)H$; $-O$ 10
 $C(O)(C_1-C_4)$ アルキル; $-C(O)NHCH_3$; $-C(O)N(CH_3)_2$; $-NH_2$; $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$; $-CH_2NH_2$; $-CH_2CH_2NH_2$; $-CH_2NHCH_3$; $-CH_2N(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$; $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$; $-SH$; $-SCH_3$; $-SCH_2CH_3$; $-SO-CH_3$; $-SO-CH_2CH_3$; $-SO_2-CH_3$; $-SO_2-CH_2CH_3$; $-SO_2N(CH_3)_2$; $-SO_2NHCH_3$; $-NO_2$; $-OCON(CH_3)_2$; $-OCONHCH_3$; $-OCON(CH_2CH_3)_2$; $-C=NH$; $-C=NCH_3$; $-C=NCH_2CH_3$; $-NCH_3C(O)CH_3$; $-NCH_3C(O)CH_2CH_3$; $-N=CH_2$; $-N=C(CH_3)_2$; $N=C(CH_2CH_3)_2$ 。

【0046】

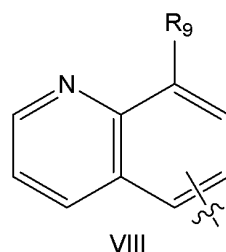
特に望ましい化合物では R_8 は次のものから選ばれ：ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチオラニル、ピリジニル、ピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル 20
 , インドリル、インデニル、ジヒドロインデニル、ナフタレニル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、アデニル、グアニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリニル、およびイソキノリニル、環系の一部を構成する各環は任意で、次のものからなる群から選択される少なくとも1つのラジカルにより置換されている：H; OH; $-CH_2-NH-CH_2CCH$; $-NH-CH_2CCH$; $-CH_2-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ; $-N(C_1-C_4)$ アルキル CH_2CCH ; 直線状または分岐状の (C_1-C_6) アルキル; ヒドロキシ- (C_1-C_4) アルキル; CF_3 ; CN; $-O(C_1-C_4)$ アルキル; (C_1-C_4) アルキル- $O-(C_1-C_4)$ アルキル; $-C(O)H$; $-C(O)(C_1-C_4)$ アルキル; $-COOH$; $-COO(C_1-C_4)$ アルキル; $-OC(O)H$; $-OC(O)(C_1-C_4)$ アルキル; $-C(O)N$ 30
 HCH_3 ; $-C(O)N(CH_3)_2$; $-NH_2$; $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$; $-CH_2NH_2$; $-CH_2CH_2NH_2$; $-CH_2NHCH_3$; $-CH_2N(CH_3)_2$; $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$; $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$; $-SH$; $-SCH_3$; $-SCH_2CH_3$; $-SO-CH_3$; $-SO-CH_2CH_3$; $-SO_2-CH_3$; $-SO_2-CH_2CH_3$; $-SO_2N(CH_3)_2$; $-SO_2NHCH_3$; $-NO_2$; $-OCON(CH_3)_2$; $-OCONHCH_3$; $-OCON(CH_2CH_3)_2$; $-C=NH$; $-C=NCH_3$; $-C=NCH_2CH_3$; $-NCH_3C(O)CH_3$; $-NCH_3C(O)CH_2CH_3$; $-N=CH_2$; $-N=C(CH_3)_2$; $-N=C(CH_2CH_3)_2$ 。

【0047】

本発明の化合物の特に好ましい群は、 R_8 が式(VIII)のキノリニルであるものである：

【0048】

【化8】



【0049】

ここで、波線はそこを通じて式(VIII)のキノリニルラジカルが式(VII)のラジカルの窒

10

20

30

40

50

素原子に結合する位置を示し、R₉ラジカルは次のものからなる群から選ばれる：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；CF₃；CN；-O(C₁-C₄)アルキル；(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル；-C(O)H；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COOH；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)H；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)NHCH₃；-C(O)N(CH₃)₂；-NH₂；-NHCH₃；-N(CH₃)₂；-CH₂NH₂；-CH₂CH₂NH₂；-CH₂NHCH₃；-CH₂N(CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₃)₂；-CH₂N(CH₂CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂；-SH；-SCH₃；-SCH₂CH₃；-SO-CH₃；-SO-CH₂CH₃；-SO₂-CH₃；-SO₂-CH₂CH₃；-SO₂N(CH₃)₂；-SO₂NHCH₃；-NO₂；-OCON(CH₃)₂；-OCONHCH₃；-OCON(CH₂CH₃)₂；-C=NH；-C=NCH₃；-C=NCH₂CH₃；-NCH₃C(O)CH₃；-NCH₃C(O)CH₂CH₃；-N=CH₂；-N=C(CH₃)₂；-N=C(CH₂CH₃)₂。

10

【 0 0 5 0 】

本発明の他の実施形態によれば、式(1)の化合物は、式中、nが0~1の整数であり、B-A部が次のものからなる群から選択されるものであり：B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-CH₂-；B-(CH₂)_{n1}-O-；B-(CH₂)_{n1}-NH-；B-O-(CH₂)_{n2}-；B-NH-(CH₂)_{n2}-；B-；B-O-；B-NH-；B-O-(CH₂)_{n3}-O-；B-O-(CH₂)_{n3}-NH-；B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-；およびB-NH-(CH₂)_{n3}-O-

Bは上記で定義されたとおりであり、n₁、n₂およびn₃はそれぞれ独立して1~4から選択される整数である。

【 0 0 5 1 】

本発明の特に好ましい実施形態に従えば、その化合物は、式中、nが0~1の整数であり、B-A部が次のものからなる群から選択されるものであり：B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-CH₂-；B-(CH₂)_{n1}-O-；B-(CH₂)_{n1}-NH-；B-O-(CH₂)_{n2}-；B-NH-(CH₂)_{n2}-；B-；B-O-；B-NH-；B-O-(CH₂)_{n3}-O-；B-O-(CH₂)_{n3}-NH-；B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-；およびB-NH-(CH₂)_{n3}-O-

20

n₁、n₂およびn₃はそれぞれ独立して1~4から選択される整数であり、Bは式(VII)のラジカルであり、R₈は次のものからなる群から選択される：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；CF₃；CN；-O(C₁-C₄)アルキル；(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル；-C(O)H；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COOH；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)H；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)NHCH₃；-C(O)N(CH₃)₂；-NH₂；-NHCH₃；-N(CH₃)₂；-CH₂NH₂；-CH₂CH₂NH₂；-CH₂NHCH₃；-CH₂N(CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₃)₂；-CH₂N(CH₂CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂；-SH；-SCH₃；-SCH₂CH₃；-SO-CH₃；-SO-CH₂CH₃；-SO₂-CH₃；-SO₂-CH₂CH₃；-SO₂N(CH₃)₂；-SO₂NHCH₃；-NO₂；-OCON(CH₃)₂；-OCONHCH₃；-OCON(CH₂CH₃)₂；-C=NH；-C=NCH₃；-C=NCH₂CH₃；-NCH₃C(O)CH₃；-NCH₃C(O)CH₂CH₃；-N=CH₂；-N=C(CH₃)₂；-N=C(CH₂CH₃)₂；フェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル：CF₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、および-OCH₂CH₃；-(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているアルキルフェニルカルボニル：CF₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、および-OCH₂CH₃；フェニル；少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル：CF₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、および-OCH₂CH₃；(C₁-C₃)-アルキルフェニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：CF₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、および-OCH₂CH₃。

30

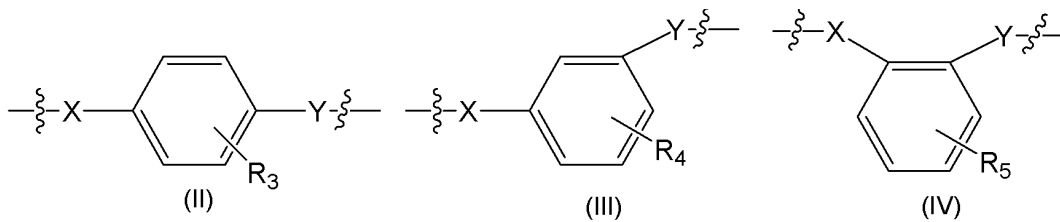
40

【 0 0 5 2 】

本発明の他の好ましい実施形態によれば、式(1)の化合物は、式中、nが1であり、A部が次のものからなる群から選択される二価のラジカルであるものである：

【 0 0 5 3 】

【化9】



【0054】

10

ここで、R₃、R₄ およびR₅は次のものから選択され：H、OH、ハロゲン、CN、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₆)-アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシ、

XおよびYはそれぞれ独立してO、NHおよびCH₂から選択され、また波線はそこを通じてA部が結合する位置を示し、X原子はB部に結合し、Y原子は式(I)の化合物の背骨構造に結合している。

【0055】

本発明の特に望ましい実施形態に従えば、その化合物はnが1であり、A部は式(II)、(III)または(IV)の二価のラジカルから選択され、ここで、R₃、R₄ およびR₅は次のものから選択され：H、OH、ハロゲン、CN、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₆)-アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシ、XおよびYはそれぞれ独立してO、NHおよびCH₂から選択され、また波線はそこを通じてA部が結合する位置を示し、X原子はB部に結合し、Y原子は式(I)の化合物の背骨構造に結合しており、

20

またBは式(VII)のラジカルであり、R₈は次のものからなる群から選択される：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CC H；直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；CF₃；CN；-O(C₁-C₄)アルキル；(C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル；-C(O)H；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COOH；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)H；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)NHCH₃；-C(O)N(CH₃)₂；-NH₂；-NHCH₃；-N(CH₃)₂；-CH₂NH₂；-CH₂CH₂NH₂；-CH₂NHCH₃；-CH₂N(CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₃)₂；-CH₂N(CH₂CH₃)₂；-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂；-SH；-SCH₃；-SCH₂CH₃；-SO-CH₃；-SO-CH₂CH₃；-SO₂-CH₃；-SO₂-CH₂CH₃；-SO₂N(CH₃)₂；-SO₂NHCH₃；-NO₂；-OCON(CH₃)₂；-OCO NHCH₃；-OCON(CH₂CH₃)₂；-C=NH；-C=NCH₃；-C=NCH₂CH₃；-NCH₃C(O)CH₃；-NCH₃C(O)CH₂CH₃；-N=CH₂；-N=C(CH₃)₂；-N=C(CH₂CH₃)₂；フェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；フェニル；少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；(C₁-C₃)-アルキルフェニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃。

30

40

【0056】

本発明の他の好ましい実施形態によれば、式(I)の化合物は、R₁およびR₂は、同じか異なり、それぞれ独立して次のものからなる群から選択される：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；直線状または

50

分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；ハロ-(C₁-C₆)アルキル；-NH₂；-CN；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂；-NH(C₁-C₄)アルキル；-N((C₁-C₄)アルキル)₂；-(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル；-SH；-S(C₁-C₄)アルキル；-SO-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂NH₂；-SONH(C₁-C₄)アルキル；-SON((C₁-C₄)アルキル)₂；-OCONH₂；-OCONH(C₁-C₄)アルキル；-OCON((C₁-C₄)アルキル)₂；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：ハロ(C₁-C₆)-アルキル，OH，ハロゲン，(C₁-C₆)-アルキル，(C₁-C₆)-アルコキシ，およびCN。

【0057】

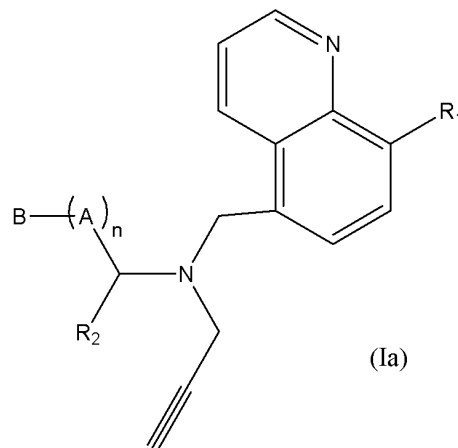
好ましくは、R₁は次のものからなる群から選択される：OH；-NH₂；-CN；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂；-NH(C₁-C₄)アルキル；-N((C₁-C₄)アルキル)₂；-(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル；-SH；-S(C₁-C₄)アルキル；-SO-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂NH₂；-SONH(C₁-C₄)アルキル；-SON((C₁-C₄)アルキル)₂；-OCONH₂；-OCONH(C₁-C₄)アルキル；-OCON((C₁-C₄)アルキル)₂；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：ハロ(C₁-C₆)-アルキル，OH，ハロゲン，(C₁-C₆)-アルキル，(C₁-C₆)-アルコキシ，およびCN。

【0058】

化合物の特に望ましい群は、式(1a)のものである：

【0059】

【化10】



【0060】

ここで、R₁は次のものから選択される：OH；-NH₂；-CN；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂；-NH(C₁-C₄)アルキル；-N((C₁-C₄)アルキル)₂；-(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル；-SH；-S(C₁-C₄)アルキル；-SO-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂NH₂；-SONH(C₁-C₄)アルキル；-SON((C₁-C₄)アルキル)₂；-OCONH₂；-OCONH(C₁-C₄)アルキル；-OCON((C₁-C₄)アルキル)₂；およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：ハロ(C₁-C₆)-アルキル，OH，ハロゲン，(C₁-C₆)-アルキル，(C₁-C₆)-アルコキシ，およびCN。

R₂は次のものから選択される：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；-CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH；直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル；ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル；ハロ-(C₁-C₆)アルキル；-NH₂；-CN；-C(O)(C₁-C₄)アルキル；-COO(C₁-C₄)アルキル；-OC(O)(C₁-C₄)アルキル；-C(O)N((C₁-C₄)アルキル)₂；-NH(C₁-C₄)アルキル；-N((C₁-C₄)アルキル)₂；-(C₁-C₄)アルキル-NH(C₁-C₄)アルキル；-SH；-S(C₁-C₄)アルキル；-SO-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂-(C₁-C₄)アルキル；-SO₂NH₂；-SONH(C₁-C₄)アルキル；-SON((C₁-C₄)アルキル)₂；-OCONH₂；-OCONH(C₁-C₄)アルキル；-OCON((C₁-C₄)アル

10

20

30

40

50

キル)₂; およびフェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル: 八口(C₁-C₆)-アルキル, OH, 八口ゲン, (C₁-C₆)-アルキル, (C₁-C₆)-アルコキシ, およびCN、

Bは式(VII)のラジカルであり、ここで、R₈は次のものからなる群から選択される: H; OH; -CH₂-NH-CH₂CCH; -NH-CH₂CCH; -CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH; -N(C₁-C₄)アルキルC H₂CCH; 直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル; ヒドロキシ-(C₁-C₆)アルキル; CF₃; CN; -O(C₁-C₄)アルキル; (C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル; -C(O)H; -C(O)(C₁-C₄)アルキル; -COOH; -COO(C₁-C₄)アルキル; -OC(O)H; -OC(O)(C₁-C₄)アルキル; -C(O)NHCH₃; -C(O)N(CH₃)₂; -NH₂; -NHCH₃; -N(CH₃)₂; -CH₂NH₂; -CH₂CH₂NH₂; -CH₂NHCH₃; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂; -SH; -SCH₃; -SCH₂CH₃; -SO-CH₃; -SO-CH₂CH₃; -SO₂-CH₃; -SO₂-CH₂CH₃; -SO₂N(CH₃)₂; -SO₂NHCH₃; -NO₂; -OCON(CH₃)₂; -OCONHCH₃; -OCON(CH₂CH₃)₂; -C=NH; -C=NCH₃; -C=NCH₂CH₃; -NCH₃C(O)CH₃; -NCH₃C(O)C H₂CH₃; -N=CH₂; -N=C(CH₃)₂; -N=C(CH₂CH₃)₂; フェニルカルボニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニルカルボニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; -(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル, フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニルカルボニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; フェニル; 少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃; (C₁-C₃)-アルキルフェニル; フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル: CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, および-OCH₂CH₃、

あるいはその代わりに、R₈は次のものから選択されるラジカルであり: ピロリル, フラニル, チオフェニル, ピラゾリル, イミダゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, イソチアゾリル, ジチオラニル, ピリジニル, ピラニル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピペラジニル, ベンゾフラニル, イソベンゾフラニル, インドリル, インデニル, ジヒドロインデニル, ナフタレニル, イソインドリル, インドリジニル, インドリニル, イソインドリニル, アデニル, グアニル, ベンズイミダゾリル, インダゾリル, ベンゾオキサゾリル, ベンズイソオキサゾリル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾフラザニル, ベンゾトリアゾリル, ベンゾチオフラニル, ベンゾチアゾリル, ベンゾチアジアゾリル, クロメニル, イソクロメニル, クロマニル, イソクロマニル, ベンゾジオキサニル, キノリニル, およびイソキノリニル、環系の一部を構成する各環は任意で、次のものからなる群から選択される少なくとも1つのラジカルにより置換されている: H; OH; -CH₂-NH-CH₂CCH; -NH-CH₂CCH; -CH₂-N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH; -N(C₁-C₄)アルキルCH₂CCH; 直線状または分岐状の(C₁-C₆)アルキル; ヒドロキシ-(C₁-C₄)アルキル; CF₃; CN; -O(C₁-C₄)アルキル; (C₁-C₄)アルキル-O-(C₁-C₄)アルキル; -C(O)H; -C(O)(C₁-C₄)アルキル; -COOH; -COO(C₁-C₄)アルキル; -OC(O)H; -OC(O)(C₁-C₄)アルキル; -C(O)NHCH₃; -C(O)N(CH₃)₂; -NH₂; -NHCH₃; -N(CH₃)₂; -CH₂NH₂; -CH₂CH₂NH₂; -CH₂NHCH₃; -CH₂N(CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₃)₂; -CH₂N(CH₂CH₃)₂; -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂; -SH; -SCH₃; -SCH₂CH₃; -SO-CH₃; -SO-CH₂CH₃; -SO₂-CH₃; -SO₂-CH₂CH₃; -SO₂N(CH₃)₂; -SO₂NHCH₃; -NO₂; -OCON(CH₃)₂; -OCONHCH₃; -OCON(CH₂CH₃)₂; -C=NH; -C=NCH₃; -C=NCH₂CH₃; -NCH₃C(O)CH₃; -NCH₃C(O)CH₂CH₃; -N=CH₂; -N=C(CH₃)₂; -N=C(CH₂CH₃)₂、

ここで、nは0~1の整数であり、

B-A部は次のものからなる群から選択され: B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-; B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-; B-(CH₂)_{n1}-CH₂-; B-(CH₂)_{n1}-O-; B-(CH₂)_{n1}-NH-; B-O-(CH₂)_{n2}-; B-NH-(CH₂)_{n2}-; B-; B-O-; B-NH-; B-O-(CH₂)_{n3}-O-; B-O-(CH₂)_{n3}-NH-; B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-; およびB-NH(C H₂)_{n3}-O-

そして、n1, n2およびn3はそれぞれ独立して1~4から選択される整数である。

【0061】

他の好ましい実施形態において、発明は式(1a)の化合物に関連しており、ここで、

10

20

30

40

50

R₁は次のものから選ばれ：OH；-NH₂；-CN；-C(O)CH₃；-COOCH₃；-OC(O)CH₃；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているメチルフェニル：OH，ハロゲン，メチル，エチル，メトキシ，およびCN、

R₂は次のものから選択され：H；OH；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；メチル；エチル；-CH₂OH；-NH₂；-CN；-C(O)CH₃；-COOCH₃；-OC(O)CH₃；および-OCONH₂、

Bは式(VII)のラジカルであり、ここで、R₈は次のものからなる群から選択され：H；O H；-CH₂-NH-CH₂CCH；-NH-CH₂CCH；メチル；エチル；-CH₂OH；-NH₂；-CN；-C(O)CH₃；-COOCH₃；-OC(O)CH₃；-OCONH₂；フェニル；少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されているフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃；(C₁-C₃)-アルキルフェニル；フェニル部が少なくとも次のものからなる群から選択されるラジカルで置換されている(C₁-C₃)-アルキルフェニル：CF₃，F，Cl，Br，I，CN，OH，-CH₃，-CH₂CH₃，-OCH₃，および-OCH₂CH₃、

ここで、nは0～1の整数であり、

B-A部は次のものからなる群から選択され：B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-CH₂-；B-(CH₂)_{n1}-O-；B-(CH₂)_{n1}-NH-；B-O-(CH₂)_{n2}-；B-NH-(CH₂)_{n2}-；B-；B-O-；B-NH-；B-O-(CH₂)_{n3}-O-；B-O-(CH₂)_{n3}-NH-；B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-；およびB-NH-(CH₂)_{n3}-O-；

そして、n₁，n₂およびn₃はそれぞれ独立して1～4から選択される整数である。

【0062】

より好ましい化合物は式(I)のものであり、ここで

R₁は次のものからなる群から選択され：OH；-NH₂；-CN；-C(O)CH₃；-COOCH₃；および-O C(O)CH₃、

R₂は次のものから選択され：H；OH；および-CN、

Bは式(VII)のラジカルで、ここで、R₈は次のものからなる群から選択され：H；OH；メチル；エチル；-CH₂OH；-NH₂；-CN；-C(O)CH₃；-COOCH₃；-OC(O)CH₃；-OCONH₂；フェニル；およびベンジル、

ここで、nは0～1の整数であり、

B-A部は次のものからなる群から選択され：B-(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-NH-(CH₂)_{n2}-；B-(CH₂)_{n1}-CH₂-；B-(CH₂)_{n1}-O-；B-(CH₂)_{n1}-NH-；B-O-(CH₂)_{n2}-；B-NH-(CH₂)_{n2}-；B-；B-O-；B-NH-；B-O-(CH₂)_{n3}-O-；B-O-(CH₂)_{n3}-NH-；B-NH-(CH₂)_{n3}-NH-；およびB-NH-(CH₂)_{n3}-O-、

そしてn₁，n₂およびn₃はそれぞれ独立して1～2から選択される整数である。

【0063】

この第1の側面における特に好ましい実施形態において、本発明は次から選択される式(I)の化合物に関連する：

2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)アセトニトリル (2)；

5-(((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチルキノリン-8-オール (3)；

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)プロパンニトリル (4)；

5-(((1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチルキノリン-8-オール (5)；

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)ブタンニトリル (6)；

5-(((3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (7)。

【0064】

本発明の化合物は多官能性化合物で、化合物に抗アポトーシスと神経保護の両方の機能を賦与する少なくとも1つの残基、化合物に脳のMAO阻害機能を賦与する少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の残基、及び化合物にバイオメタルキレート化機能を賦与する少なくとも1つの残基を含む。

【0065】

したがって、本発明の化合物は、アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害、コリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害およびバイオメタルキレート化によって媒介される疾患、障害及び状態の治療および/または予防に有用である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、神経変性障害の治療および/または予防のために有用であり、好ましくは、そのような神経変性障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病および脳の鉄蓄積(NBIA)を伴う神経変性から選択される。

【0066】

パーキンソン病やADなどの疾患における本発明の化合物の使用の“予防”という側面は、さらなる神経変性およびその疾患のさらなる進行の防止を含む。

【0067】

ADの主要な病理学的特徴の一つは、脳アミロイド血管症(CAA)である。CAAは、ADのほとんどのケースで存在し、脳血管におけるA β の沈着を特徴としており、それが血管平滑筋細胞および内皮細胞の変性を誘導している。セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ(SSAO)は、AD-CAA患者の脳組織で過剰発現し、それがA β 沈着と共に局在する。この過剰発現は、重度のAD患者の血漿中の高SSAO活性と相関している。また、SSAOの触媒活性は、インビトロで平滑筋細胞のアポトーシスを誘導することができ、ADに関連する血管損傷に寄与している。したがって、本発明の化合物の活性を評価するために、セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ(SSAO)を阻害する能力が放射化学的に決定された。

【0068】

アミノオキシダーゼ(MAO)の阻害及び/又はコリンエステラーゼ(AChE、BuChE)の阻害および/またはバイオメタルキレート化によって媒介される疾患、状態および/または障害の従来の治療において有用である活性剤は、好ましくはリバスチグミンアール、ドネペジル、ガラントミンおよびメマンチンである。

【0069】

さらに、本発明は、上述された特定の好ましい実施形態のすべての可能な組み合わせに及ぶ。

【0070】

本発明による化合物が塩の形態である場合、これらは好ましくは薬学的に許容される塩である。ここで使用されるところの用語“薬学的に許容される塩”は、有機及び無機酸から誘導される塩を指す。一般式(1)の化合物は、従来の方法によって、その薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される溶媒和物に変換することができる。例えば、そのような塩は、1つ以上の化合物を薬学的に許容される金属水酸化物または他の金属塩基の水溶液で処理し、好ましくは窒素雰囲気中、減圧下で、得られた溶液を蒸発乾固することにより調製することができる。代わりに、式(1)の化合物の溶液は、所望の金属のアルコキシドと混合してもよく、その溶液はその後、蒸発乾固される。薬学的に許容される水酸化物、塩基、およびアルコキシドは、この目的のための価値ある陽イオンを含み、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む(これらに限定されない)。他の代表的な薬学的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、プロピオン酸塩、硝酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩および同様に知られている許容される酸を含む。

【0071】

塩の形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態である化合物を提供する。ここに記載の化合物のプロドラッグは、被験者への投与の際に、式(1)の化合物、および/またはその塩および/またはそれらの溶媒和物を生成するための代謝的または化学的プロセスによる化学変換を受ける化合物である。プロドラッグは、患者へのプロドラッグの投与後に、加水分解、代謝などのインビボでの生理作用を通じて化学修飾されて、本発明の化合物に

10

20

30

40

50

なる、薬理的に活性または不活性な化合物である。さらに、プロドラッグは、イクスビボ〔ex vivo〕の環境における化学的または生化学的方法により、本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは適当な酵素と共に経皮パッチリザーバーに入れたときに、ゆっくりと本発明の化合物に変換することができる。プロドラッグ作製および使用に関わる適性および技術は、当業者によってよく知られている。

【0072】

本発明のある化合物が不斉炭素原子（光学中心）および/または二重結合を有していることは、当業者には明らかである。したがって、ここで言及される化合物の全ての立体異性体、およびそれらの混合物、例えば、置換基のいずれかにある不斉炭素が原因で存在するかもしれないものであり、エナンチオマーの形態（たとえ不斉炭素が存在しなくても生存するかもしれない）およびジアステレオマーの形態を含むものが意図され、好ましい実施形態の範囲内にある。また、例えば他の異性体を実質的に含まない、あるいは、例えばラセミ体としてまたは全ての他のもしくは他の選択された幾何異性体と混合していてもよい、個々の立体異性体が発明の範囲内であることが意図される。そのため、ここで言及される任意の化合物は、ラセミ体、1つ以上のエナンチオマーの形態、1つ以上のアトロプ異性体の形態、およびそれらの混合物を表していることが意図される。

【0073】

一般的な手順が、不特定の立体化学を有する化合物の調製に関連するものとして示されていることに留意すべきである。しかしながら、そのような手順は、例えば不斉中心における立体化学が（S）または（R）である場合に、特定の立体化学の化合物に対して一般的に適用可能である。また、1つの立体化学（例えば（R））を有する化合物はしばしば、例えば反転などのよく知られた方法を用いて、反対の立体化学（すなわち（S））を有するものを調製するために利用することができる。同じことが、Z/E異性体にも適用される。したがって、ここに記載の調製プロセスは、立体異性体の混合物と同様、高光学純度〔enantiopure〕の化合物を与えるように変更することができる。立体特異試薬の使用を含む様々なプロセスにより、またはその調製プロセス中に化合物にキラル中心を導入することにより、特定の立体異性体または特定の混合物を調製することが可能である。さらに、当事者間に知られている標準的な分割の技術により、化合物が調製された後に立体異性体を分離することが可能である。

【0074】

式（I）の化合物は、溶媒和の無い化合物または溶媒和物（例えば水和物）のいずれかとして、結晶形態をとることができ、両方の形態が発明の範囲内にあることが意図される。溶媒和の方法は、当該技術分野で一般的に知られている。

【0075】

本発明のある化合物は、複数の結晶または非晶質の形態で存在し得る。一般的に、すべての物理的な形態は、本発明によって企図される用途のために同価値であり、本発明の範囲内であることが意図される。

【0076】

また、本発明は、式（II）による本発明の化合物（またはその薬学的に許容される塩）および1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。その担体は、組成物の他の成分と融和性があり、そのレシピエントに対して有害でないという意味で“薬学的に許容される”ものでなければならない。

【0077】

適当な担体、賦形剤などは標準的な薬学的な教科書から見つけ出すことができる。

【0078】

本発明の化合物は、任意の医薬製剤の形態で投与することができ、その性質は、よく知られているように、活性化合物の性質およびその投与経路に依存する。任意の投与経路、例えば、経口、非経口、経鼻、眼、直腸および局所投与を用いることができる。当事者であれば、利用可能な知識を考慮しながら、必要なパラメータおよび賦形剤を確立していく。

【0079】

治療上の使用において、投与量は、患者の要求、治療される状態の重症度、および採用される化合物に応じて変化させることができる。特定の状況における最適投薬量の決定は、当該分野の技術の範囲内である。

【0080】

本発明の化合物は、上述した状態または障害を治療するための他の既知の治療薬と実質的に同様の方法で使用することができる。もちろん、投与される用量は、単一投与、複数回投与、または毎日の投与にかかわらず、数ある要因の中でもとりわけ、採用される特定の化合物、選択された投与経路、レシピエントの体重および体表面、患者の体調、および病期によって変動する。投与される用量は、境界を定義すべき事項ではないが、通常、所望の薬理的又は生理学的効果を達成するための有効量、または活性薬物の代謝リリース時に投与製剤から生産される薬理的に活性なフリーフォームのモル基準でのそれとの同等量とする。当業界における習熟した内科医は、好ましい実施形態の化合物の有効投与のための、適切なプロトコルを突き止めることができるだろう。

10

【0081】

前述したような式(1)の化合物を調製するための方法も本発明の範囲内に包含される。

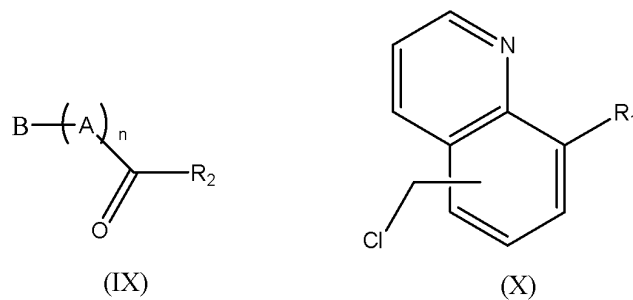
【0082】

$R_2 = H$ であり、 R_1 、 n 、 A および B は上記で定義した通りである式(1)の化合物は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaCNBH_3)の存在下で、式(IX)のアルデヒドのプロパルギルアミンとの反応を行い、続いて式(X)の5-(クロロメチル)キノリン-8-イル誘導体との反応を行うことで調製することができる。

20

【0083】

【化11】



30

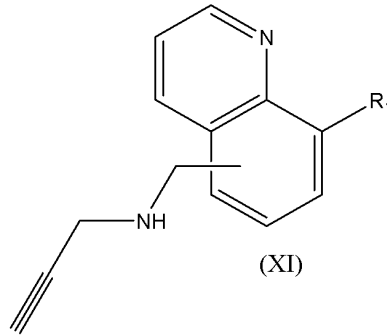
【0084】

代わりに、 $R_2 = H$ であり、 R_1 、 n 、 A および B は上記で定義した通りである式(1)の化合物は、式(X)の5-(クロロメチル)キノリン-8-イル誘導体から出発して、プロパルギルアミンとの反応により式(XI)の5-((プロパ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)キノリン-8-イル誘導体を生じさせ、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaCNBH_3)の存在下で、式(IX)のアルデヒドとの反応を行うことにより調製することができる。

【0085】

40

【化12】



10

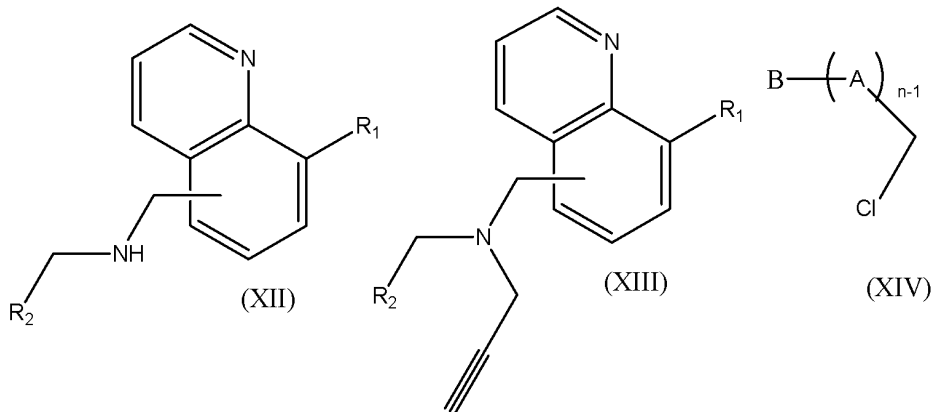
【0086】

$R_2 = \text{CN}, \text{CO}_2\text{R}_3, \text{SO}_2(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)$ である式(1)の化合物は、それぞれ、アミノアセトニトリル、グリシンエチルエステル塩酸塩、および1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]メタンアミンの、式(X)の(クロロメチル)キノリン-8-イル誘導体との反応によって式(XI)の化合物を生じさせ、続いてプロパルギルアミンとの反応によりタイプ(XIII)の中間体を生成させる反応、および一般構造(XIV)の塩化物との反応を行うことにより調製することができる。

【0087】

【化13】

20



30

【0088】

[定義]

別段の規定がない限り、ここで使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を持つ。

【0089】

用語“MAO応答性障害”およびその変形は、MAO阻害剤の生物学的機能が、疾患または状態の発生および/またはコースに影響を与える、および/あるいはMAOの調節が疾患または状態の発生、コースおよび/または症状を変化させる、疾患または状態を指す。MAO応答性障害を有する被験者における活性レベルやMAOの調節(例えば阻害)は、その疾患の重症度および/または期間を減らすことができ、可能性を減少させる、疾患または状態の発症を防止または遅延させる、および/あるいは疾患又は状態の1つ以上の症状の改善を引き起こす。

40

【0090】

用語“ChE応答性障害”およびその変形は、MAO阻害剤の生物学的機能が、疾患または状態の発生および/またはコースに影響を与える、および/あるいはChEの調節が疾患または状態の発生、コースおよび/または症状を変化させる、疾患または状態を指す。ChE応答性障害を有する被験者における活性レベルやChEの調節(例えば阻害)は、その疾患の重症度および/または期間を減らすことができ、可能性を減少させる、疾患または状態の

50

発症を防止または遅延させる、および／あるいは疾患又は状態の1つ以上の症状の改善を引き起こす。

【0091】

本明細書を通じて、用語“治療”は、症状の原因、効果または進行を排除、軽減または改善するものと意味づけられ、進行速度の低下、進行速度の停止、状態の改善、および状態の回復が含まれている。予防的措置（例えば予防）としての治療も含まれている。用語“治療”は、2つ以上の治療治療や療法が組み合わされた、例えば連続的または同時に行われる、併用治療および併用療法〔combination treatments and therapies〕を含む。本発明の目的のために、治療は状態の1つ以上の症状の緩和、改善または除去、状態の程度の縮小、状態の状況の安定化（すなわち悪化させない）、状態の進行の遅延または減速、状態の状況の改善または緩和、および状態の寛解（部分的または全体的を問わず）を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0092】

先に定義した治療は、単独療法として適用してもよいし、本発明の化合物に加えて、そのような疾患、状態および／または障害の従来の治療において有用な1つ以上の活性剤を含んでもよい。

【0093】

表現“併用療法”は、同時に、連続的に、または別々に、少なくとも1つの上で定義した式(1)の化合物およびそのような疾患、状態および／または障害の従来の治療において有用な1つ以上の活性剤を等要することに適用される、製薬学的調製物を指す。

20

【0094】

用語“知られている環系”は、当該技術分野で知られている環系を指し、化学的に可能ではない環系を除外することが意図されている。

【0095】

本発明によれば、“分離している”環によって形成されている環系は、その環系は2つ、3つまたは4つの環によって形成されており、該環は1つの環の原子からの他の環の原子への結合を介して結合されていることを意味する。

【0096】

用語“分離している”はまた、環系が1つだけの環を有する実施形態を包含する。1つの環からなる既知の環系の例示的な非限定的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、フェニル、シクロヘプテニル、アジリジニル、オキシラニル〔oxirenyl〕、チラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチオラニル、ピリジニル、ピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、オキサジニル、チアジニル、ジチアニル、およびジオキサニルに由来するものである。

30

【0097】

本発明によれば、“完全に縮環している”環を有する環系は、その環系は2つ以上の原子が2つの隣接する環によって共有されている、2つ、3つまたは4つの環によって形成されていることを意味する。完全に縮環している2つの環からなる既知の環系の例示的な非限定的な例は、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、インドール、インデン、ジヒドロインデン、ナフタレン、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾジオキサール、ベンゾフラザン、ベンゾトリアゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、複素環クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキササン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、プテリジンに由来するものである。3個の縮合環からなる既知の環系の例示的な非限定的な例としては、カルバゾール、ジベ

40

50

ンゾフラン、ジベンゾチオフェン、カルボリン、ペリミジン、ピリドインドール、アクリジン、キサンテン、チオキサンテン、オキサントレン、フェノキサチン、フェナジン、フェノキサジン、フェノチアジン、チアントレン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジンがある。

【0098】

本発明によれば、環系が“部分的に縮環している”場合、これはその環系が3つまたは4つの環によって形成されており、その環の少なくとも2つが完全に縮環し（つまり、2つ以上の原子が2つの隣接する環によって共有されている）、残りの環が1つの環の原子から縮環した環のうちの1つの原子への結合を介して結合されていることを意味する。

【0099】

本発明において、用語“アルケン”は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、不飽和の化学的な化合物として理解される。好ましくは、アルケンは1,3-ジエン、1,3,5-トリエン、末端アルケンおよび内部アルケンからなる群より選択される。

【0100】

ここで用いられる用語“(C₁-C₆)アルキル”は、飽和した、分岐状または直線状の、1から6の炭素水素原子を有する炭化水素鎖を指す。好ましくは、“(C₁-C₆)アルキル”は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルおよびt-ブチルから選択される非置換の基である。

【0101】

ここで用いられる用語“(C₁-C₆)アルコキシ”は、飽和した、分岐状または直線状の、酸素に結合した、1から6の炭素水素原子を有する炭化水素鎖（つまり、上で定義した(C₁-C₆)アルキル）、すなわち(C₁-C₆)アルキル-Oを指す。好ましくは、用語“(C₁-C₆)アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、およびt-ブトキシから選択される非置換の基である。

【0102】

用語“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むものと意味づけられる。

【0103】

ここで用いられる用語“製薬学的に許容される”は、健全な医学的判断の範囲内で、対象者（例えばヒト）の組織との接触における使用のために適しており、過剰の毒性、刺激、アレルギー性反応、又は他の問題または合併症がなく、合理的な利益/危険性の割合と釣り合っている、化合物、材料、組成物、および/または投薬形態に関係している。それぞれの担体、賦形剤などは、その剤型の他の成分と融和性があるという意味においても“許容される”ものでなくてはならない。

【0104】

ここで用いられる用語“治療有効量”は、活性化合物、あるいは活性化合物を含有する材料、組成物または投薬形態の量に関係しており、何らかの望ましい治療上の効果を生み出すために有効なものである。

【0105】

明細書および特許請求の範囲を通じて、用語“含有する”およびこの用語の変形は、他の技術的特徴、添加物、成分、またはステップを排除することは意図されない。さらに、用語“含有する”は、“からなる”の場合を含む。発明の付加的な目的、利点および特徴は、明細書の検討において当業者に明らかになる、あるいは発明の実施により習得されるだろう。以下の実施例および図面は、例証のために提供されるのであり、それらには本発明を制限することは意図されていない。図面に関係する、または特許請求の範囲で括弧に入れられている参照符号は、単に特許請求の範囲の理解度を向上させようとするものであり、特許請求の範囲を制限するものと理解すべきではない。さらに、本発明は個々に記載されている全ての特別なまたは好ましい実施形態の、全ての可能性のある組み合わせに及ぶ。

【実施例】

【0106】

融点はKoffler装置を使い補正せずに決定した。 ^1H NMRおよび ^{13}C NMRは重クロロホルム (CDCl_3) または重ジメチルスルフィド (DMSO-d_6) 中で、300, 400または600 MHz、および100または150 MHzでそれぞれ測定し、溶媒のピーク [CDCl_3 : 7.27 (D), 77.2 (C) ppm; D_2O : 4.60 ppmおよび DMSO-d_6 : 2.49 (D), 40 (C) ppm]を内部標準とした。化学シフトの決定は標準的なNMR実験 (^1H , ^{13}C -DEPT, ^1H , ^1H -COSY, gHSQC, gHMBC)に基づいて行った。質量分析はAPI-ESをイオン化源にしてGC/MS分析計で測定した。元素分析はCNQO (CSIC, Madrid, Spain)で行った。TLCはシリカF254上で行い、254 nmのUVランプで、またはニンヒドリン、アニスアルデヒドまたはリンモリブデン- H_2SO_4 呈色剤で焦がして検出した。無水の溶媒を各実験に用いた。カラムクロマトグラフィーはシリカゲル60 (230 メッシュ)で行った。

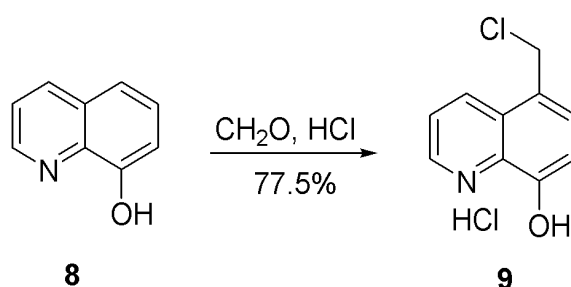
10

【 0 1 0 7 】

[実施例 1] 中間体5-(クロロメチル)キノリン-8-オール (9) の合成

【 0 1 0 8 】

【 化 1 4 】



20

【 0 1 0 9 】

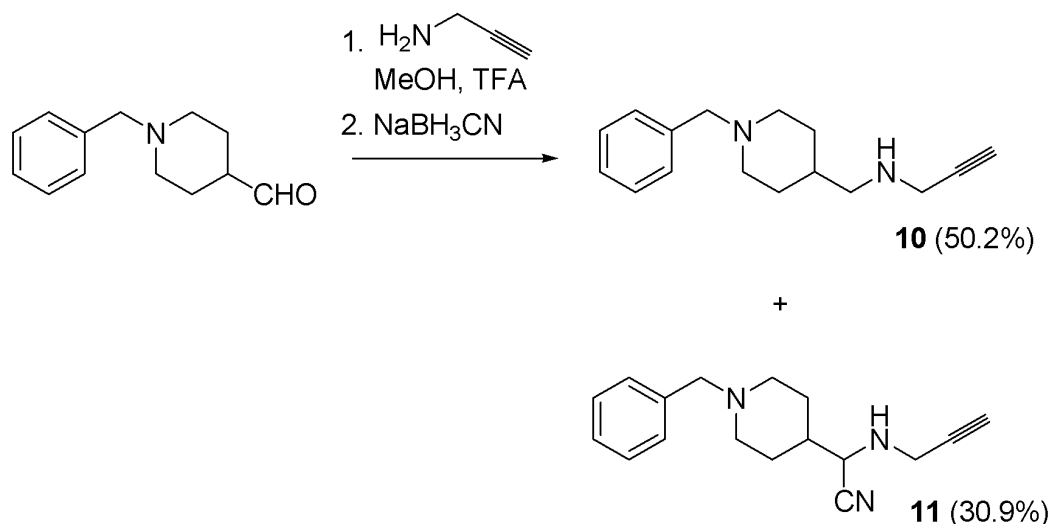
0 に冷やししながら、8-ヒドロキシキノリン (14.6 g, 100 mmol) の濃塩酸 (44 mL) 溶液に、37%ホルマリン溶液 (20 mL) を加えた。次に、塩酸ガスを攪拌しながらその溶液の中に2時間通じた。反応液を室温まで昇温し、さらに6時間攪拌し、さらに2時間放置した。生成物をろ別し、固体を濃塩酸で洗い、明るい黄色の個体として目的物9 (19.9 g, 77.5%) を得た: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 5.30 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 9.12 (dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 9.24 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H)。

30

[実施例 2] 中間体N-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]プロパ-2-イン-1-アミン (10) および(1-1-ベンジルピペリジン-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アセトニトリル (11) の合成

【 0 1 1 0 】

【化15】



10

【0111】

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド (407 mg, 2.0 mmol) およびプロパルギルアミン (165 mg, 3.0 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液に、0 に冷やしなから、少量の $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (5 滴) を加えた。1 時間攪拌した後、 NaBH_3CN (189 mg, 2.9 mmol) をその溶液に少量ずつに分けて加えた。反応混合物室温で一晩攪拌し、次いで飽和 NaHCO_3 水溶液で反応停止 [quench] した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで AcOEt で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮して、混合物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 溶出溶媒は $\text{hexane}/\text{AcOEt} = 5:1$ から AcOEt 、次いで $\text{AcOEt}/\text{MeOH} = 4:1$ v/v に変えた) で精製し、化合物 10 (232 mg, 50.2%) を橙色の油状物として、また生成物 11 (165 mg, 30.9%) を橙色の油状物として得た。

20

N-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]プロパ-2-イン-1-アミン (10) : $R_f = 0.23$ ($\text{AcOEt}/\text{MeOH} = 4:1$); IR (film) 3287, 3028, 2918, 2801, 2758, 1495, 1454, 1366, 1342, 1121, 1078 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.15-1.55 (m, 3 H), 1.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 2 H), 1.95-2.11 (m, 2 H), 2.20 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.94 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 3.33-3.65 (m, 4 H), 7.19-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 30.1, 35.8, 38.4, 53.4, 54.5, 63.1, 71.4, 82.2, 127.3, 128.3, 129.4, 137.3。

30

(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アセトニトリル (11) : $R_f = 0.78$ ($\text{AcOEt}/\text{MeOH} = 4:1$); IR (film) 3296, 2940, 2920, 2803, 2760, 1732, 1452, 1368, 1246, 1223, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.37-1.72 (m, 4 H), 1.76-1.88 (m, 2 H), 1.92-2.02 (m, 2 H), 2.26-2.33 (m, 1 H), 2.87-2.98 (m, 2 H), 3.44-3.69 (m, 5 H), 7.17-7.44 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 28.4, 29.0, 36.8, 39.0, 53.0, 54.5, 63.0, 72.8, 80.1, 118.7, 127.1, 128.2, 129.1, 138.3。

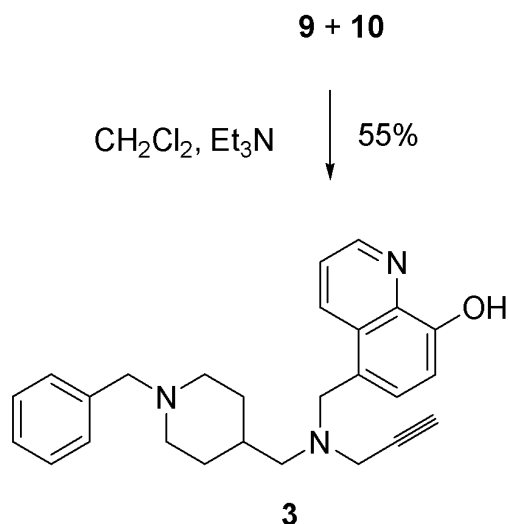
40

【0112】

[実施例 3] 5-((((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (3) の合成

【0113】

【化 1 6】



10

【 0 1 1 4 】

化合物10 (638 mg, 2.6 mmol) および塩化物9 (694 mg, 2.7 mmol) の塩化メチレン (1 2 mL) の攪拌溶液に、Et₃N (1.09 mL, 5.2 mmol) を室温下で加えた。混合物を一晩攪拌した後、水で反応を中止した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/AcOEtのグラジエントを5:1から1:1 v/vに増加させた) で精製して、アミン3 (572 mg, 55%) を明るい褐色の固体として得た: mp 128.5 ; IR (KBr) 3320, 3248, 2946, 2914, 2754, 2365, 1734, 1580, 1506, 1478, 1422, 1366, 1279, 1229, 1192, 1128, 1065 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.97-1.14 (m, 2 H), 1.32-1.48 (m, 1 H), 1.60 (d, J= 12.5 Hz, 2 H), 1.84 (t, J= 11.0 Hz, 2 H), 2.19 (s, 1 H), 2.36 (d, J= 7.2 Hz, 2 H), 2.76 (d, J= 11.1 Hz, 2 H), 3.15 (d, J= 1.9 Hz, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 6.98 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.12-7.37 (m, 7 H), 8.53 (dd, J= 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J= 4.2, 1.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 30.8, 33.5, 40.8, 53.6, 56.6, 59.1, 63.5, 73.4, 78.4, 108.7, 121.3, 124.9, 126.9, 127.8, 128.1, 129.1, 129.2, 134.1, 138.5, 138.7, 147.5, 151.9. Anal. Calcd for C₂₆H₂₉N₃O: C, 78.16; H, 7.32; N, 10.52. Found: C, 78.05; H, 7.36; N, 10.40.

20

30

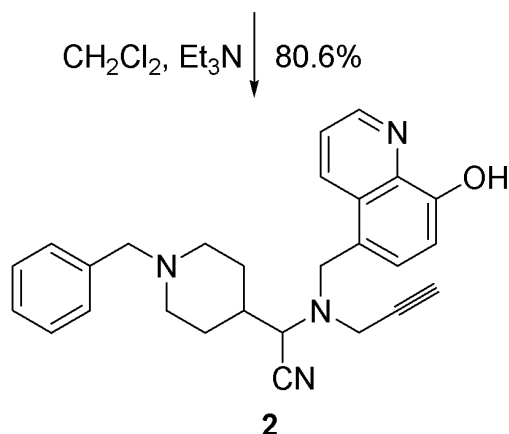
【 0 1 1 5 】

[実施例 4] 2-(ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)アセトニトリル (2) の合成

【 0 1 1 6 】

【化17】

9 + 11



10

【0117】

化合物11 (70 mg, 0.29 mmol) および Et_3N (0.085 mL, 0.58 mmol) の塩化メチレン (2 mL) の溶液に、塩化物9 (70 mg, 0.25 mmol) を加えた。混合物を30分室温で撹拌した後、塩水 [brine] を加えた。生成物を塩化メチレンで抽出し、抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、次いで真空中で濃縮した。得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane/ AcOEt のグラジエントを5:1から1:1 v/vに増加させて) で精製して、化合物2 (99 mg, 80.6%) を白色の固体として得た: IR (KBr) 3443, 3300, 3026, 2949, 2814, 1580, 1504, 1476, 1454, 1424, 1371, 1269, 1229, 1193, 1150, 1072 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 0.68-0.70 (m, 1 H), 1.17-1.22 (m, 1 H), 1.65-1.95 (m, 5 H), 2.41 (s, 1 H), 2.65 (s, 1 H), 2.81-2.83 (m, 1 H), 3.23-3.29 (m, 2 H), 3.34 (s, 1 H), 3.45-3.48 (m, 1 H), 3.68 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J=13.8$ Hz, 1 H), 7.1-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 5 H), 7.40-7.44 (m, 2 H), 8.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.76 (d, $J=4.2$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 29.4, 30.7, 36.0, 40.0, 52.5, 54.2, 57.7, 63.1, 74.0, 78.8, 84.7, 108.9, 111.8, 116.0, 121.7, 122.2, 127.2, 127.5, 128.2, 129.3, 130.0, 134.0, 138.8, 148.9, 152.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$: C, 76.39; H, 6.65; N, 13.20. Found: C, 76.45; H, 6.75; N 13.17。

20

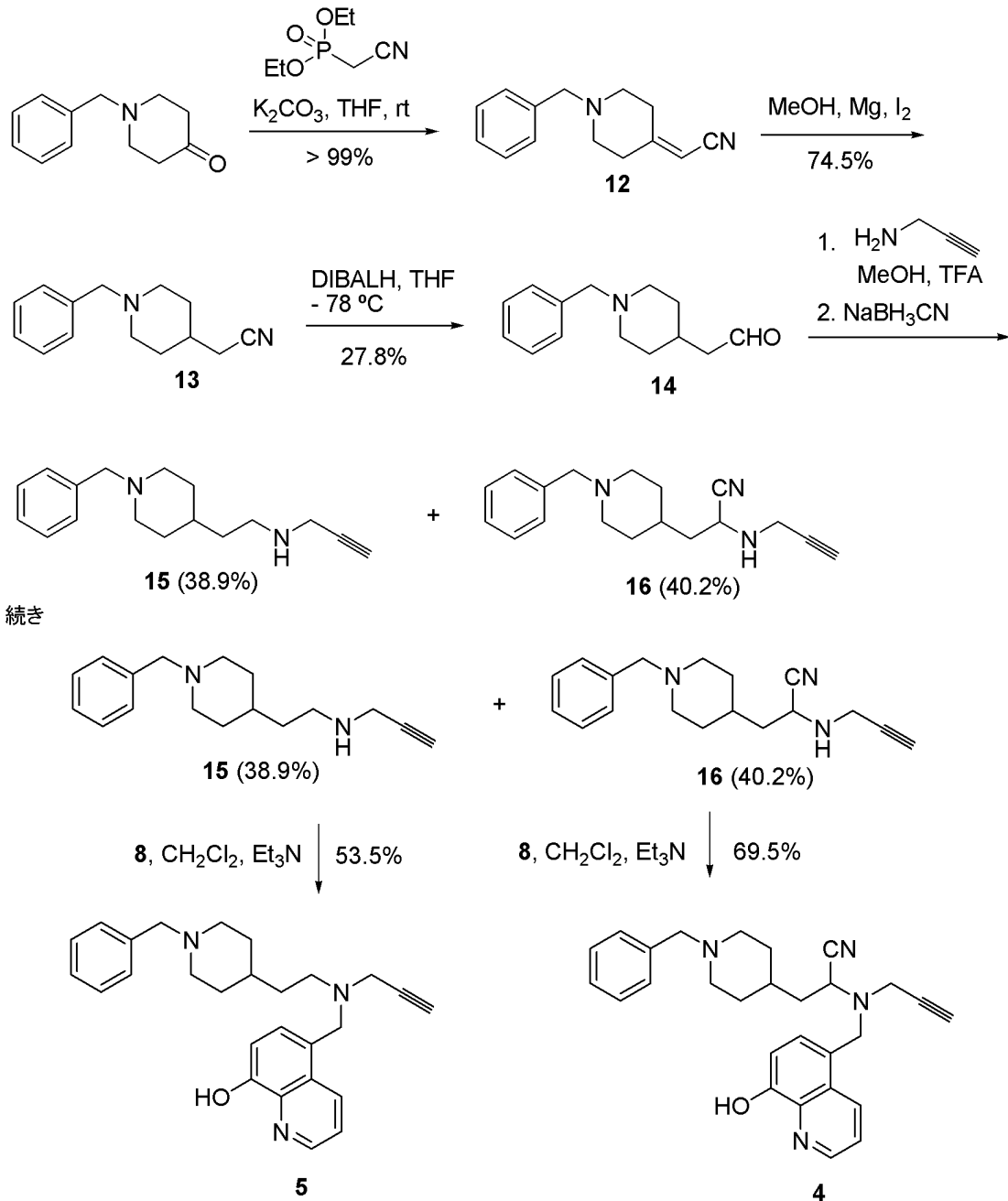
30

【0118】

[実施例5] 5-(((1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチルキノリン-8-オール (5) および3-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)プロパンニトリル (4) の合成

【0119】

【化18】



【0120】

ジエチル(シアノメチル)ホスファイト：ジエチル(シアノメチル)ホスファイトは、トリエチルホスファイト(1等量)およびクロロアセトニトリル(1等量)を150 で3.5時間加熱して調製した。粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

【0121】

(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)アセトニトリル(12)：ジエチル(シアノメチル)ホスファイト(2.13 g, 12 mmol)および K_2CO_3 (1.39 g, 10 mmol)の乾燥THF(5 mL)溶液を室温で15分間攪拌した。次いで混合液を20分間加熱還流した。室温まで冷却した後、1-ベンジル-4-ピペリドン(1.90 g, 10 mmol)をこの溶液に滴下した。次いで混合液を12時間加熱還流した。室温まで冷却した後、10% K_2CO_3 水溶液を加えた。反応混合物をAcOEtで抽出し、有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物12 [2.7 g, >99.0%; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.40 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.51-2.63 (m, 6 H), 3.55 (s, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 7.26-7.34 (m, 5 H)]を得た。これはそのまま次のステップに用いた。

【 0 1 2 2 】

(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトニトリル (13) : ニトリル12 (2.7 g, 10 mmol) のMeOH (100 mL) 溶液に、Mg (4.6 g, 191 mmol) および微量のI₂を加えた。灰色のゲルになるまで混合物を撹拌した。濃HClを加えた後、混合物は透明な溶液になった。次いで、10 N NaOHで処理してアルカリ性にした。沈殿物を濾過し、大量のEtOAcで洗った。濾液をEtOAcで抽出し、合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して、生成物13 (1.59 g, 74.5 %)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.48 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.78 (m, 2 H), 2.00 (t, J = 52.77 Hz, 2 H), 2.28 (d, J = 6.60 Hz, 2 H), 2.93 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 7.24-7.34 (m, 5 H)。

【 0 1 2 3 】

(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アセトアルデヒド (14) : オープンで乾燥し、アルゴンでパージしたフラスコに、ニトリル13 (1.29 g, 6.0 mmol) およびTHF (13 mL)を加えた。混合物を-78 °Cまで冷却し、シリンジを通じて反応物にDIBAL-H (6.22 mL, 1 mmol/mL)を加えた。反応物を1時間、-78 °Cで撹拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液で反応を停止した。沈殿物を濾過し、大量のEtOAcで洗った。濾液をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥した。真空中で濃縮した後、粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 v/v) で精製し、生成物 10 (365 mg, 27.8%) を橙色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20-1.50 (m, 2 H), 1.60-2.15 (m, 5 H), 2.36 (dd, J = 6.7, 1.76 Hz, 2 H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 7.17-7.42 (m, 5 H), 9.76 (t, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 1 2 4 】

N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロパ-2-イン-1-アミン (15) および3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)プロパンニトリル (16) : 化合物14 (365 mg, 1.68 mmol) およびプロパルギルアミン (187 mg, 3.4 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液を1時間、0 °Cで撹拌し、次いでNaBH₃CN (214 mg, 3.4 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物に水を加え、減圧下でMeOHを除去した。次いで、飽和NaHCO₃水溶液を加え、混合物をAcOEtで抽出した。分離した有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶出溶媒はhexane/AcOEt 5:1から1:5 v/vに変え、次いでAcOEt から AcOEt/MeOH 4:1 v/vに変えた)によりさらなる精製を達成し、化合物15 (168 mg, 38.9%) を橙色の油状物として、また生成物16 (190 mg, 40.2%) を橙色の油状物として得た。N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]プロパ-2-イン-1-アミン (15) : R_f = 0.11 (MeOH/AcOEt = 1:4); IR (film) 3302, 2922, 2945, 2801, 2758, 1493, 1454, 1366, 1148, 1121, 1078, 1028 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.15-1.45 (m, 5H), 1.61 (d, J = 10.5 Hz, 2 H), 1.94 (t, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.13 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.84 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.30-3.55 (m, 4 H), 7.12-7.33 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 32.1, 33.5, 36.4, 38.2, 46.0, 53.7, 63.3, 71.4, 82.2, 127.0, 128.1, 129.3, 129.4, 137.6。3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)プロパンニトリル (16) : R_f = 0.56 (MeOH/AcOEt = 1:4); IR (film) 3295, 2924, 2905, 2782, 1493, 1452, 1388, 1343, 1125, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.15-1.38 (m, 2 H), 1.43-1.73 (m, 5 H), 1.92 (t, J = 11.5 Hz, 2 H), 2.21 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 2.82 (d, J = 10.7 Hz, 2 H), 3.35-3.64 (m, 4 H), 3.66-3.78 (m, 1H), 7.13-7.33 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 31.7, 31.9, 32.2, 36.4, 39.9, 46.9 53.2, 63.2, 72.7, 79.8, 119.6, 126.9, 128.0, 129.0, 129.1, 138.1。

【 0 1 2 5 】

5-(((2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (5) : CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中の化合物15 (46 mg, 0.18 mmol) およびEt₃N (0.053 mL, 0.38 mmol) の0 °Cに冷却した混合物に、塩化物8 (47 mg, 0.18 mmol)を加えた。一晩室温で撹拌した後、5% NaHCO₃水溶液で反応を停止した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、抽出物をMg₂SO₄上で乾燥し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマト

10

20

30

40

50

フラフィー (hexane/AcOEtをグラジエントで5:1から1:1 v/vに増加させた) で精製して、化合物5 (40 mg, 53.5%) を黄色の油状物として得た。IR (film) 3254, 2945, 2915, 2805, 2758, 1578, 1508, 1478, 1420, 1375, 1350, 1279, 1231, 1194, 1148, 1121 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (s, 3 H), 1.44 (d, $J = 33.20$ Hz, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 2.67 (t, $J = 2.40$ Hz, 1 H), 2.58 (t, $J = 7.20$ Hz, 2 H), 2.83 (d, $J = 11.20$ Hz, 2 H), 3.26 (d, $J = 2.40$ Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.00$ Hz, 1 H), 7.30-7.44 (m, 7 H), 8.61-8.61 (m, 1 H), 8.76-8.77 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 32.2, 33.5, 33.9, 41.0, 50.3, 53.7, 55.9, 63.3, 73.3, 78.3, 108.7, 121.4, 124.9, 127.0, 127.9, 128.1, 129.2, 129.3, 134.0, 138.7, 147.5, 151.8. HRMS. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}$ (MH⁺): 414.2545. Found: 414.2570 (MH⁺).

10

【 0 1 2 6 】

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)プロパンニトリル (4): CH_2Cl_2 (6 mL) 中の16 (84 mg, 0.3 mmol) および Et_3N (0.093 mL, 0.67 mmol) の冷却した混合物に、塩化物8 (7 mg, 0.3 mmol) を0 で加えた。一晩室温で攪拌した後、5% NaHCO_3 水溶液で反応を停止した。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を Mg_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEtのグラジエントを5:1から1:1 v/vに増加させた) で精製して、化合物4 (91.4 mg, 69.5%) を橙色の油状物として得た。IR (film) 3298, 2934, 2807, 1580, 1505, 1476, 1370, 1273, 1233, 1198, 1148, 1072, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.81-0.93 (m, 1 H), 0.93-1.07 (m, 1 H), 1.12-1.32 (m, 2 H), 1.38-1.62 (m, 3 H), 1.69 (ddd, $J = 14.1, 8.8, 5.5$ Hz, 1 H), 1.76-1.89 (m, 1 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 2.58 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H), 2.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 3.21-3.32 (m, 1 H), 3.36-3.53 (m, 3 H), 3.65-3.75 (m, 2 H), 4.60 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.21-7.33 (m, 5 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 8.58-8.65 (m, 1 H), 8.75-8.81 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 30.6, 31.5, 37.2, 39.8, 49.6, 52.7, 53.0, 53.6, 62.8, 74.1, 78.6, 108.9, 117.0, 121.6, 122.3, 127.2, 127.5, 128.1, 129.3, 129.8, 133.6, 138.6, 147.7, 152.5. HRMS. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ (MH⁺): 439.2428. Found: 439.2532 (MH⁺).

20

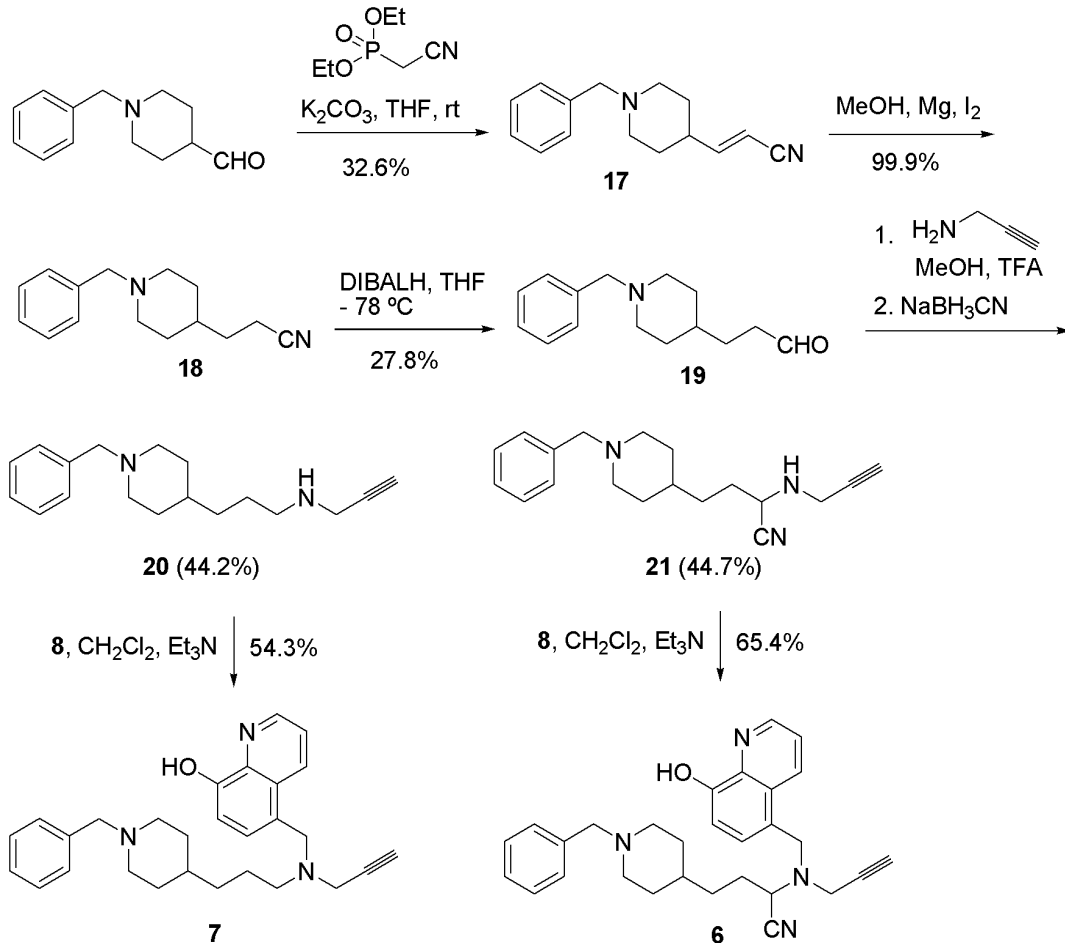
【 0 1 2 7 】

[実施例 6] 5-(((3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)(プロパ-2-インイル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (7) および4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-インイル)アミノ)ブタンニトリル (6) の合成

30

【 0 1 2 8 】

【化19】



【0129】

(2E)-3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパ-2-エンニトリル (17) : 乾燥THF (100 mL) 中のジエチル(シアノメチル)ホスホナート (2.2 g, 12 mmol) および K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol) の混合物を15分間室温で攪拌し、次いで20分間加熱還流した。室温まで冷却した後、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシアルデヒド (2.0 g, 10 mmol) を加えた。混合物を3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、10% K_2CO_3 水溶液 (100 mL) を加えた。生成物を AcOEt で抽出し、 MgSO_4 上で乾燥した。真空中で濃縮した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , hexane/ AcOEt を5:1から1:1 v/vへ) で精製して、ニトリル17 (1.0 g, 収率44.5%, $R_f = 0.70$) および (0.74 g, 32.6%) を白色の固体として得た。 $R_f = 0.30$ (hexane/ $\text{AcOEt} = 1:2$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.40-1.60 (m, 2 H), 1.62-1.77 (m, 2 H), 1.93-2.14 (m, 2 H), 2.51-2.71 (m, 1 H), 2.89 (d, $J = 11.7$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 5.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 6.31 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 7.19-7.38 (m, 5 H)。

【0130】

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパンニトリル (18) : 17 (1.74 g, 7.70 mmol) の室温の MeOH (33 mL) 溶液に、 Mg 末 (3.70 g, 154 mmol) および微量の I_2 をその混合物に加えた。灰色のゲルになるまで混合物を攪拌した。濃 HCl を加えた後、混合物は透明な溶液になった。次いで、10 N NaOH で処理してアルカリ性にした。沈殿物を濾過し、大量の EtOAc で洗った。濾液を AcOEt で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 上で乾燥し、真空中で [in vacuo] 濃縮して、粗生成物18 (1.76 g, 99.9%) を橙色の油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.17-1.52 (m, 3 H), 1.54-1.73 (m, 4 H), 1.96 (td, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.89 (d, $J = 11.8$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 7.19-7.37 (m, 5 H)。

【 0 1 3 1 】

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロパナール (19) : オープンで乾燥し、アルゴンでパージしたフラスコに、ニトリル18 (1.00 g, 4.4mmol) およびTHF (10 mL) を加えた。反応物を -78 °C まで冷却し、シリンジを通じて反応物にDIBAL-H (4.54 mL, 1mmol/mL) を加えた。混合物を1時間、-78 °C で攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液で反応を停止した。沈殿物を濾過し、大量のEtOAcで洗った。濾液をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥した。真空中で濃縮した後、粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂/ MeOH =20:1 v/v) で精製して、アルデヒド19 (427 mg, 42.7%) を橙色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.16-1.35 (m, 3 H), 1.52-1.72 (m, 4 H), 1.92 (t, J= 11.8 Hz, 2 H), 2.43 (td, J= 7.5, 1.6 Hz, 2 H), 2.87 (d, J= 11.1 Hz, 2 H), 3.44-3.53 (m, 2 H), 7.19-7.38 (m, 5 H), 9.76 (t, J= 1.6 Hz, 1 H)。

10

【 0 1 3 2 】

N-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル]プロパ-2-イン-1-アミン (20) および4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ブタンニトリル (21) : アルデヒド19 (427 mg, 1.9 mmol) およびプロパギルアミン (204 mg, 3.7 mmol) のMeOH (6 mL) 溶液を1時間、0 °C で攪拌し、次いでNaBH₃CN (1.3 g, 2.0 mmol) を加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。混合物に水を加え、減圧下でMeOHを除去した。次いで、飽和NaHCO₃水溶液を加え、混合物をAcOEtで抽出した。分離した有機相をMgSO₄上で乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶出溶媒はhexane /AcOEt 5:1から1:5v/vにグラジエントで変え、次いでAcOEtからAcOEt/MeOH 4:1 v/vに変えた) によりさらなる精製を達成し、生成物20 (221 mg, 44.2%) を黄色の油状物として得た。N-[3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル]プロパ-2-イン-1-アミン 20: R_f = 0.19 (MeOH/AcOEt= 1:4); IR (film) 3304, 3028, 2922, 2847, 2794, 2758, 1495, 1452, 1386, 1343, 1119, 1028 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 1.10-1.26 (m, 5 H), 1.33-1.46 (m, 2 H), 1.58 (d, J= 9.9 Hz, 2 H), 1.87 (br s, 2 H), 2.13 (t, J= 2.3 Hz, 1 H), 2.31-2.39 (m, 1 H), 2.59 (t, J= 7.1 Hz, 1 H), 2.81 (d, J= 10.8 Hz, 2 H), 3.35 (d, J= 2.3 Hz, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 7.13-7.29 (m, 5 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 24.6, 27.0, 32.2, 32.3, 34.1, 35.6, 38.0, 48.8, 53.8, 63.4, 71.1, 82.2, 126.7, 128.0, 129.1, 138.4。4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ブタンニトリル 21: R_f = 0.59 (MeOH/AcOEt= 1:4); IR (film) 3296, 2911, 2845, 2801, 2780, 1493, 1452, 1368, 1343, 1312, 1260, 1146, 1119, 1074; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.18-1.69 (m, 8 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.85-2.02 (m, 2 H), 2.23-2.37 (m, 1 H), 2.87 (d, J= 10.5 Hz, 2 H), 3.29-3.76 (m, 4 H), 7.16-7.38 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 31.0, 31.6, 32.1, 32.2, 32.3, 35.4, 36.6, 49.5, 53.7, 63.4, 72.8, 80.0, 119.4, 126.7, 127.9, 128.9, 138.1。

20

30

【 0 1 3 3 】

5-(((3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)キノリン-8-オール (7) : CH₂Cl₂ (15 mL) 中のアミン20 (189 mg, 0.70 mmol) およびEt₃N (0.51 ml, 2.5 mmol) の0 °C に冷却した混合物に、塩化物9 (186 mg, 0.73 mmol) を加えた。一晩室温で攪拌した後、5% NaHCO₃水溶液で反応を停止した。生成物をCH₂Cl₂で抽出し、抽出物をMg₂SO₄上で乾燥し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, hexane/AcOEtをグラジエントで5:1から1:1 v/vに増加させた) で精製し、化合物7 (162 mg, 54.3%) を黄色の油状物として得た。IR (film) 3381, 3293, 2911, 2801, 1738, 1580, 1505, 1476, 1425, 1373, 1289, 1238, 1198, 1047 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.99-1.33 (m, 5 H), 1.42-1.66 (m, 4 H), 1.86 (t, J= 11.3 Hz, 2 H), 2.29 (t, J= 2.1 Hz, 1 H), 2.56 (t, J= 7.1 Hz, 2 H), 2.86 (d, J= 11.4 Hz, 2 H), 3.26 (d, J= 2.2 Hz, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 7.09 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.20-7.37 (m, 5 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 8.65 (dd, J= 8.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J= 4.1, 1.3 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 24.4, 32.2, 34.0, 35.3, 40.9, 53.2, 53.8, 55.8, 63.4, 73.4, 78.4, 108.9, 121.4, 124.9, 127.0, 127

40

50

.9, 128.2, 129.2, 129.3, 134.1, 138.7, 147.6, 152.0. Anal. Calcd for $C_{28}H_{33}N_3O$: C, 78.65; H, 7.78; N, 9.98. Found; C, 76.90; H, 8.03; N 9.83.

【 0 1 3 4 】

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(((8-ヒドロキシキノリン-5-イル)メチル)(プロパ-2-イニル)アミノ)ブタンニトリル (6) : CH_2Cl_2 (6 mL) 中のアミン21 (89 mg, 0.3 mmol) および Et_3N (0.09 mL, 0.7 mmol) の0 の混合物に、塩化物9 (77 mg, 0.3 mmol) を加えた。一晚室温で攪拌した後、5% $NaHCO_3$ 水溶液で反応を停止し、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した。抽出物を Mg_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , hexane/AcOEt のグラジエントを5:1から1:1 v/vに増加させて) で精製して、化合物6 (89 mg, 65.4%) を黄色の油状物として得た。IR (film) 3295, 2931, 2812, 1578, 1505, 1476, 1371, 1271, 1203, 1196, 1148, 1123, 1072, 1028 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.90 (m, 1 H), 1.03-1.35 (m, 4 H), 1.45 (d, 1 H), 1.73-1.76 (m, 4 H), 2.42 (s, 1H), 2.80 (t, J= 14.40 Hz, 2H), 3.29 (m, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.58 (t, J= 8.00 Hz, 1 H), 3.75 (d, J= 12.8 Hz, 1 H), 4.58 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J= 7.60 Hz, 1 H), 7.29-7.46 (m, 7 H), 8.61-8.64 (m, 1 H), 8.78-8.80 (m, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 28.1, 31.5, 31.9, 32.0, 34.4, 39.8, 52.3, 53.4, 53.5, 53.7, 63.3, 74.2, 78.6, 108.9, 117.2, 121.8, 122.5, 127.1, 127.6, 128.2, 129.3, 129.9, 133.7, 138.8, 147.9, 152.6. HRMS. Calcd for $C_{29}H_{32}N_4O$ (MH⁺): 453.2654. Found: 452.2526 (MH⁺).

【 0 1 3 5 】

生物学的アッセイ

[実施例 7] 金属結合アッセイ

8-キノリノールが鉄や銅などのバイオメタルの強力なキレート剤であることは知られている。これは抗酸化型薬剤にとって重要な前提条件である。というのは、神経変性疾患に関係していると考えられているのは、脳内での過剰な鉄の貯蔵および鉄が媒介するフリーラジカルの発生だからである。したがって、銅よりも鉄に対して高い選択性を有するキレート剤だけが、銅の代わりに鉄をキレート化し、有望な神経保護効果を有すると期待される。8-キノリノールおよびその誘導体のキレート化特性と、それらの抗酸化能との間の潜在的な相関関係や、その誘導体および最も確立されている鉄キレート化薬剤、デスフェラルールと、抗酸化特性との間の相関関係について議論するため、新たに合成した化合物の安定性定数の信頼性のある測定が必要である。化合物の銅/鉄錯体の安定性定数の測定のために、分光光度法を用いた。

【 0 1 3 6 】

金属結合アッセイは、Fe(III)-6 錯体およびCu(II)-6 錯体の形成を分光光度法により検出することによって実行した。化合物6の10 μM における吸収スペクトルを、220 nmから300 nmにかけて、2つのバイオメタルについて評価し、2つの吸収極大がおよそ240 nmおよび257 nmに表れることが明らかになった(図7)。Cu(II)-6 錯体の形成は、 $CuSO_4$ 溶液を加えた後わずか数分で簡単に決定できた。実行したCu(II)の濃度の両方において、240 nmバンドは完全に消え、一方で新たなバンドが275 nmに表れた。鉄のキレート化に関する限り、インキュベーション時間はいくらかの吸収シフトを検出するための制限要因となった。Fe₂(SO₄)₃を加えて数分後、スペクトルに目立った変化は観察されなかった。一晚インキュベーションした後新たな検出を実行し、240 nmバンドの深色性〔bathochromic〕のシフトが250 nmにもう一つのもを出現させることを明らかにした。

【 0 1 3 7 】

[実施例 8] MAO阻害活性

ラット脳MAOの調製

ラットを断頭して脳の重さをはかり、氷冷のTris 10nM pH7.2および0.25Mサッカロース緩衝剤に入れた。続く全ての後続の処置はほぼ4 でおこなった。脳を0.25M Tris-サッカロース緩衝液中、テフロン-ガラスホモジナイザーでホモジネートし、その後、Tris緩衝液を加えて最終的に10%ホモジネートにした。このホモジネートを手術用ガーゼを通して

10

20

30

40

50

ろ過し、600gで10分間、2回遠心分離にかけた。ペレットを0.25M Tris-サッカロース緩衝液中で再懸濁し、10000gで10分間、2回遠心分離にかけた。最後に、0.1Mカリウムリン酸pH7.4緩衝液で10 mg/mlで再懸濁したタンパク質保存液を調製し、後のMAOアッセイのために-20 で氷結した。タンパク質濃度は、Bradford試薬で[]=595 nmで、ウシ血清 (BS A) から取ったアルブミンを標準に用いて決定した。

【0138】

MAO-AおよびMAO-Bの阻害

FowlerとTiptonの方法 (C. J. Fowler, K. F. Tipton, Biochem. Pharmacol. 1981, 30, 3329-3332) を使い、MAO-AおよびMAO-B活性を、ラット脳ホモジネート中のin vitroインキュベーションにおいて、被検分子の濃度を変化させながら決定した。

10

【0139】

被検分子のin vitro阻害活性は、2つのラット脳MAOアイソフォームに対して試験した。それら化合物の多能性プロフィルを試験するために、DHP 2~7の希釈液をリン酸カリウム緩衝液pH7.4に加え、適切な酵素調製物の希釈液 (タンパク質全量50~100mg) で、37 で30分間インキュベーションした後、¹⁴C-標識したMAO-AおよびMAO-B基質; それぞれ100 μM 5-ヒドロキシトリプトアミン (5-HT) および20 μMフェニルエチルアミン (PEA) を加えた。酵素反応は、MAO-Aについて20分間、MAO-Bについて4分間行ない、2M クエン酸を用いて停止した。

【0140】

代謝産物を抽出し、液体シンチレーション計測法でcpm単位で決定し、酵素活性単位 (p mol/min・mgタンパク質) で表した。

20

【0141】

クロルジリン及びデプレニル阻害プロフィルは、それぞれMAO-AおよびMAO-B特異的阻害剤として実施した。

【0142】

【表1】

表1. 本発明の化合物によるラット肝臓モノアミノオキシダーゼ (MAO-A および MAO-B) およびウシ肺 SSAO の阻害

化合物	ウシ SSAO	ラット MAO-A	ラット MAO-B	MAO-B/ MAO-A
M-30(a)	-	0.037 ± 0.02	0.057 ± 0.02	1.5
ドネペジル 1	-	850 ± 13	15 ± 2.2	0.020
2	17.98 ± 5.0	22.07 ± 0.7	39.48 ± 1.4	1.7
3	≥ 100	85.36 ± 3.7	19.41 ± 3.2	0.22
4	2.79 ± 0.7	9.67 ± 1.5	12.36 ± 2.5	1.2
5	39.71 ± 16.0	≥ 100	50.08 ± 0.5	≥ 0.5
6	2.01 ± 0.5	6.16 ± 0.7	10.21 ± 0.9	1.7
7	61.08 ± 21.4	≥ 100	34.54 ± 3.5	≥ 0.34

30

(a) H. Zheng, M. B. H. Youdim, M. Fridkin, ACS Chem. Biol. 2010, 5, 603-610.

【0143】

数値は、4反復で行った、少なくとも3回の異なる実験の平均値 ± その平均値の標準誤差を表す。

【0144】

表1に示すように、ほとんどの化合物誘導体は弱いMAO阻害剤であり、化合物4および6は両方の酵素に対して中程度の、ほとんど等しい効力の阻害活性を示し、最も効力があ

50

るものは化合物 6 であった [ラットMAO-A ($IC_{50} = 6.16 \pm 0.7 \mu M$; ラットMAO-B ($IC_{50} = 10.21 \pm 0.9 \mu M$)]。参照化合物のM30と比べたとき、最も効力がある阻害剤化合物 6 はMAO-AおよびMAO-Bの阻害について、それぞれ166倍および179倍活性が低い。しかしながら、ドネペジル 1 と比べた場合、阻害剤 6 は138倍活性が高く、MAO-AおよびMAO-Bに対してそれぞれ等しい効力を保持している。以前と同様に、同じ構造 - 活性関係を適用する；同じ値のnでは、 α -アミノニトリルは、MAO-Bに対する化合物 2 を例外として、両方の酵素に対して対応するアミンよりも効力がある。

【 0 1 4 5 】

SSAOの阻害について、我々は同じ生物機能的な傾向を観察した(表 1 参照)。最も効力があるのは化合物 6 であり [ウシSSAO ($IC_{50} = 2.01 \pm 0.5 \mu M$)]、化合物 4 と同じ範囲にある。この結果は特に興味深い、何故ならばMAOは一級、二級、及び三級アミンの酸化的脱アミノ化を触媒するのに、SSAOの活性は一級に限られるようだからである。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物のMAO阻害機構の型を決定するために、化合物 6 について速度論研究を行なった。両方の酵素についてのラインウィーバー・バーク逆数プロット)から、非競争性阻害が確立された [図 2 (MAO-A); 図 3 (MAO-B)]。化合物 6 の濃度に対する二重逆数プロットの傾きから、 K_i 値はそれぞれ $8.41 \pm 1.32 \mu M$ および $10.81 \pm 2.43 \mu M$ であると見積もられた。

【 0 1 4 7 】

次に、化合物 6 の阻害の可逆性を扱った。我々は、化合物 6 が可逆的にMAO-AおよびMAO-Bの両方を阻害することを観察し、阻害剤は 3 回の連続する遠心分離および緩衝液での洗浄によって有意に復活した(図 4)。同時に、MAO-Aの不可逆的な阻害剤としてのクロルジリンの可逆性、およびMAO-Bの不可逆的な阻害剤としての1-デプレニルの可逆性も、参照用化合物として行った。

【 0 1 4 8 】

得られた結果の可逆性を裏付けるために、長いプレインキュベーション時間(0-360分)についての時間依存性阻害評価を、化合物 6 の存在下にMAO-AおよびMAO-B活性の両方に対して実施した(図 5)。この場合、用いた化合物 6 の濃度は、両方の酵素に対して $20 \mu M$ であった。

【 0 1 4 9 】

MAO-AおよびMAO-Bの両方に対して、プレインキュベーション時間が180分の前には、完全な活性の阻害に到達せず、そのため非可逆的に振る舞うことが明らかになった。独立した阻害アッセイを、2つのMAOアイソフォームの両方に対して、異なるプレインキュベーション時間で実施した(図 6)。 IC_{50} 値(表 2)は、プレインキュベーション時間が長くなると、化合物の効力が漸進的に増大することを示し、これは前の結果を立証するものである。

【 0 1 5 0 】

【表 2】

表2. 化合物6による、異なるプレインキュベーション時間(0-240分)における、ラット肝臓由来 MAO-A および MAO-B の阻害[$IC_{50}(\mu M)$]

	プレインキュベーション時間(分)による IC_{50} (μM)			
	0	30	60	240
MAO-A	29.1	5.8	2.3	0.7
MAO-B	61.7	9.3	3.3	1.2

【 0 1 5 1 】

[実施例 9] コリンエステラーゼ (ChE) 阻害活性

新しい化合物の、デンキウナギ〔*electrophorus electricus*〕アセチルコリンエステラーゼ (eeAChE) およびウマ血清〔*equine serum*〕ブチリルコリンエステラーゼ (eqBuChE) に対する *in vitro* 活性を、Ellmanの方法 (G. L. Ellman, et al., *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7, 88-95) を使い、ドネベジルおよびM30を参照化合物にして決定した (表3)

【0152】

DHP 2 ~ 7 誘導体の希釈液を調製し、333 μ Mの5,5 -ジチオビス2-ニトロ安息香酸 (DTNB)、0.02% BSA入り0.1Mのリン酸緩衝液pH 8 および酵素溶液：0.02 U/mlのeeAChEおよび0.017 U/mlのeqBuChEに加えた。基質を加える前に、溶液を37 °Cで20分間インキュベートした。アセチルコリンヨード塩 (450 μ M最終濃度) およびS-ブチリルチオコリンヨード塩 (300 μ M最終濃度) を、0.02 U/mlのeeAChEおよび0.017 U/mlのeqBuChEの基質として用いた。加えたら、用いた反応時間はEeAChEに対しては5分間、eqBuChEに対しては30分間であった。

【0153】

次に、吸光度を405nmで決定し、両方のコリンエステラーゼ (ChE) に対する信頼できる IC_{50} 値を決定するために、活性百分率で表した。

【0154】

【表3】

表3. 本発明の化合物によるデンキウナギ由来 AChE (EeAChE) およびウマ血清ブチリルコリンエステラーゼ (eqBuChE) の阻害 [IC_{50} (μ M)]

化合物	EeAChE	eqBuChE	BuChE/AChE
M-30 ^(a)	113.86 \pm 14.05	\geq 100	-
ドネベジル 1	0.0067 \pm 0.0004	7.4 \pm 0.1	1100
2	14.53 \pm 3.7	13.5 \pm 1.8	0.92
3	17.03 \pm 4.7	12.8 \pm 1.4	0.75
4	5.53 \pm 0.5	6.06 \pm 0.6	1.1
5	5.01 \pm 0.8	14.47 \pm 3.6	2.8
6	1.77 \pm 0.1	1.63 \pm 0.25	0.92
7	2.67 \pm 0.4	4.52 \pm 0.3	1.6

^(a) H. Zheng, M. B. H. Youdim, M. Fridkin, *ACS Chem. Biol.* 2010, 5, 603-610.

【0155】

数値は、4反復で行った、少なくとも3回の異なる実験の平均値 \pm その平均値の標準誤差を表す。

【0156】

ドネベジル 1 に比べて、化合物 6 はEeAChEの阻害については著しく効力が低いが、eqBuChE阻害についてはより活性である (4.5倍)。M-30に比べて、化合物 6 はEeAChEの阻害については64倍活性が高く、BuChE阻害についてはより効果的である。なぜならM-30はこの酵素に対して不活性だからである。

【0157】

これらの化合物のEeAChE阻害機構を決定するために、阻害剤 6 について速度論的研究を行なった。阻害の型は、ラインウィーバー・パーク逆数プロット (図1) の解析から確立した。このプロットは、阻害濃度がより高くなるにつれて、傾きが増大し (低い V_{max})、切片も増大する (高い K_m) を示している。これは混合型の阻害を示唆している。化合物 6 について定常状態阻害の図式の分析は図1に示されている。化合物 6 の濃度に対する二重

逆数プロットの傾きから、 K_i 値は $1.21 \pm 0.25 \mu\text{M}$ であると見積もられた。

【 0 1 5 8 】

化合物 2 ~ 7 は、高収率で、短い合成順序により、簡単に入手できる前駆物質から、容易に調製された。化合物 2 ~ 7 の生物機能的な評価は、これらのハイブリッド化合物は中程度の、マイクロモルの範囲で、非選択的なChEおよびMAO阻害剤であることを示している。化合物 6 は特に興味深い結果を示し、可逆的で、非競争的なMAO-A/ MAO阻害剤、および混合型のEeAChE阻害剤である。関連のあるM-30A、M-30の脱メチル化誘導体、またはM-30B [“ 5,5' - ((プロパ-2-イン-1-イルアザネジル)ビス(メチレン))ビス(キノリン-8-オール) ”] [H. Zheng, S. Gal, L. M. Weiner, O. Bar-Am, A. Warshawsky, M. Fridkin, M. B. H. Youdim, J. Neurochem. 2005, 95, 68-78.] に比べて、化合物 6 は極めて類似するMAO 10
阻害作用プロファイルを示す。

【 0 1 5 9 】

[本出願で引用した文献]

WO2004/41151 (Yeda Res. Dev. Co.)

WO2010/86860 (Yeda Res. Dev. Co.)

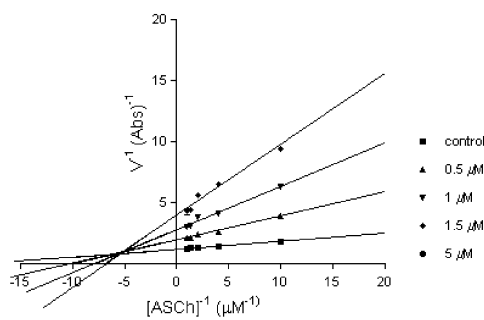
C. J. Fowler, et al., Biochem. Pharmacol. 1981, 30, 3329-3332

H. Zheng, et al., ACS Chem. Biol. 2010, 5, 603-610

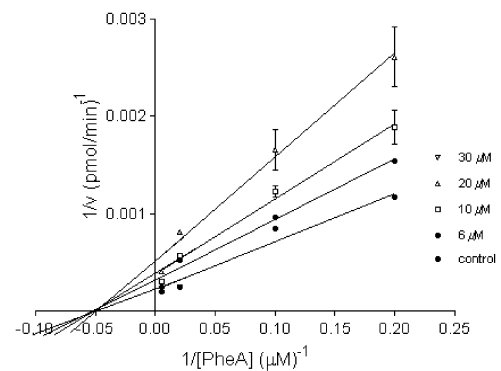
G. L. Ellman, et al., Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95

H. Zheng, et al., J. Neurochem. 2005, 95, 68-78.

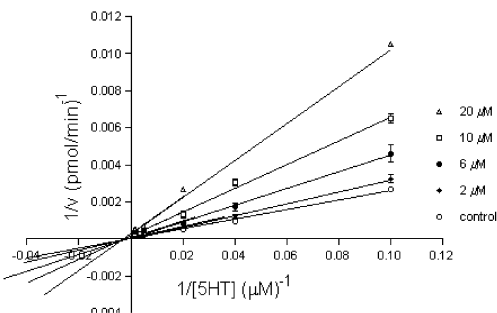
【 図 1 】



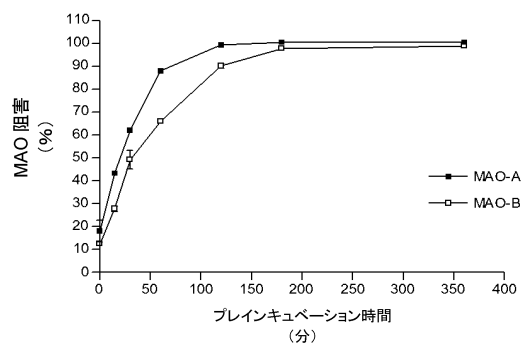
【 図 3 】



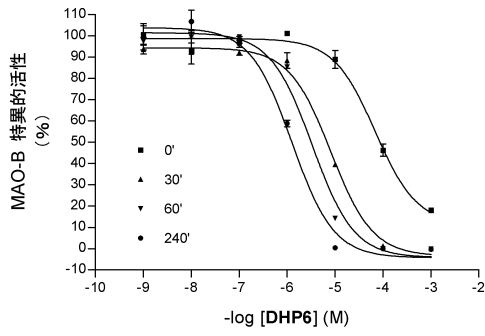
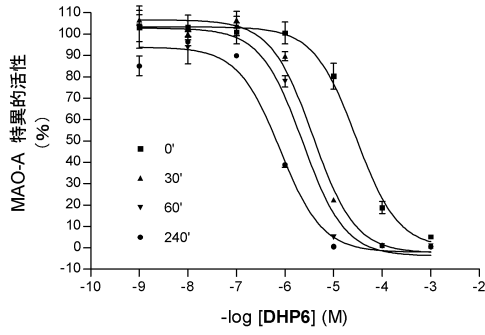
【 図 2 】



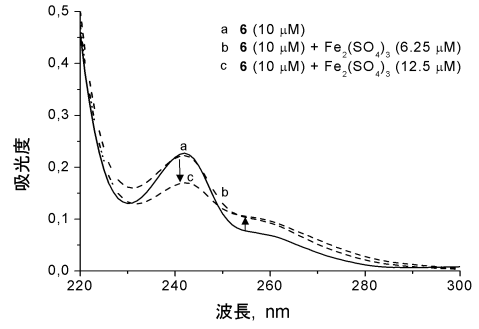
【 図 5 】



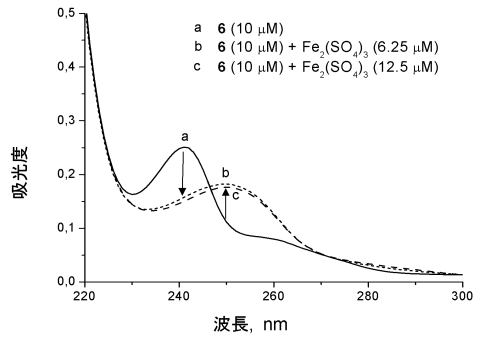
【 図 6 】



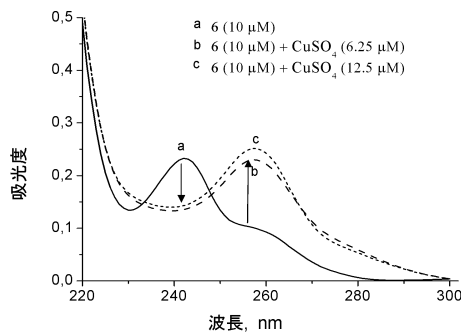
【 図 7 a) 】



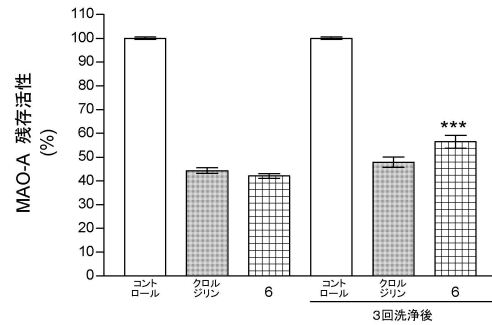
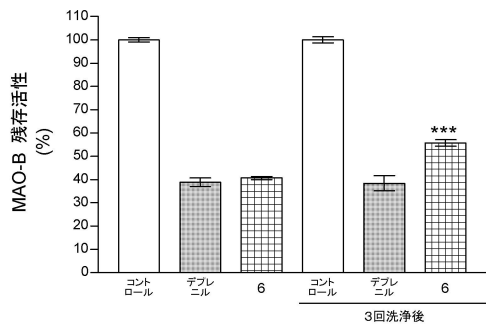
【 図 7 b) 】



【 図 7 c) 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(73)特許権者 512280987

ユニベルシダッド デ アルカラ
スペイン アルカラ デ エナーレス 28801 プラサ デ サン ディエゴ, エセ/エネ

(74)代理人 110001070

特許業務法人SSINPAT

(72)発明者 エステバン, ヘルルド

スペイン セルダニョーラ デル バリエス 08193 カンプス デ ラ ウアベ エセ/エネ

(72)発明者 ウンセタ, メルセデス

スペイン セルダニョーラ デル バリエス 08193 ユニベルシダッド アウトノマ デ
バルセロナ インスティチュート デ ネウロシエンシズ カンプス デ ラ ウアベ エセ/
エネ

(72)発明者 井口 勉

岡山県岡山市北区津島中1丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内

(72)発明者 マルコ-コンテレス ホセ ルイス

スペイン マドリッド 28006 フアン デ ラ シエルバ, 3 セーエセイセー

(72)発明者 サマディ, アブデロウアイド

スペイン マドリッド 28006 フアン デ ラ シエルバ, 3 セーエセイセー

(72)発明者 イリエバ, イサベル

スペイン アルカラ デ エナーレス 28801 プラサ デ サン ディエゴ, エセ/エネ
ユニベルシダッド デ アルカラ

(72)発明者 尾島 昌樹

岡山県岡山市北区津島中1丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内

(72)発明者 王 力

岡山県岡山市北区津島中1丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2010/086860(WO, A1)

国際公開第2011/113988(WO, A1)

国際公開第2012/020389(WO, A1)

European Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, 46, pp.4665-4668

ACS CHEMICAL BIOLOGY, 2010年, 5(6), pp.603-610

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)