

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5945227号
(P5945227)

(45) 発行日 平成28年7月5日(2016.7.5)

(24) 登録日 平成28年6月3日(2016.6.3)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 213/80	(2006.01)	C O 7 D 213/80	
C O 7 D 213/82	(2006.01)	C O 7 D 213/82	C S P
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455	

請求項の数 7 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-549459 (P2012-549459)
(86) (22) 出願日	平成23年1月22日 (2011.1.22)
(65) 公表番号	特表2013-533843 (P2013-533843A)
(43) 公表日	平成25年8月29日 (2013.8.29)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/050290
(87) 国際公開番号	W02011/089576
(87) 国際公開日	平成23年7月28日 (2011.7.28)
審査請求日	平成26年1月20日 (2014.1.20)
(31) 優先権主張番号	198/MUM/2010
(32) 優先日	平成22年1月25日 (2010.1.25)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

(73) 特許権者	512193252 カレウス セラピューティクス エスエー スイス国 ラ シャーデーフォンド シ ーエイチー2300, フリッツーコーボイ ザー, ルー 40
(74) 代理人	110000659 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(72) 発明者	アケラ, ベンカテスワール インド国 500082 ハイデラバド, ドワラカプリ パンジャグッタ, サイ ラ ーガ レジデンシー #202 63-3 47/22エー

最終頁に続く

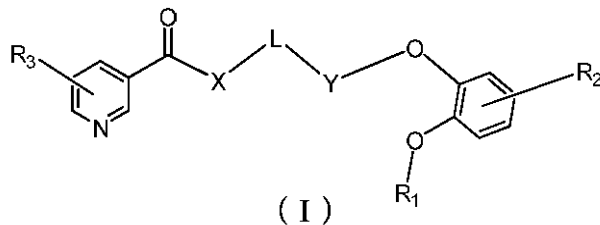
(54) 【発明の名称】 Aβ42の生成を減少させる新規な組成物及びアルツハイマー病 (AD) の治療におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬剤利用可能な塩若しくは立体異性体。

【化1】



式中、XはO又はNR'から選択され、

Lは、化学結合、又は置換若しくは非置換C₁₋₄アルキレンであり、前記置換基はRaであり、

XとLは、それらの結合位置と共に置換または非置換の5員環ヘテロシクリルを形成でき、ここで該ヘテロシクリルは、

【化2】



であり、

Yは、化学結合または - C (O) - であり、

R₁は、H又はC₁₋₃アルキル基であり、

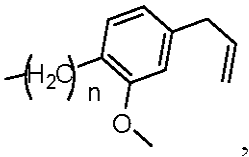
R₂は、C₂₋₃アルケニル基であり、

R₃はHであり、

R_aは、H、OR'、-CH₂-CH₂-C(O)₂R'、-CH₂-C(O)₂R'、C(O)₂R'、C(O)R'、NHR'、NR'₂、SR'、C(O)NHR'、C(O)NR'₂、(CH₂)_nOR'、(CH₂)_nSR'、置換または非置換C₁₋₆アルキルから選択され、該置換基は、OMe、S-Me、イソプロピル、イソブチル、-(CH₂)_n-Ph、-(CH₂)_n-Ph-OMe、-(CH₂)_n-インドール、

10

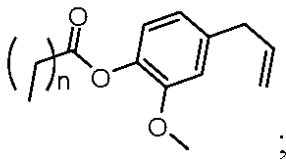
【化3】



20

および

【化4】



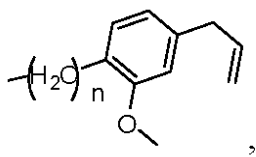
30

から選択され、

nは、0から5の整数であり、

R'は、H、C₁₋₅アルキル、-(CH₂)_n-Ph、-(CH₂)_n-Ph-OMe、-(CH₂)_n-インドール、

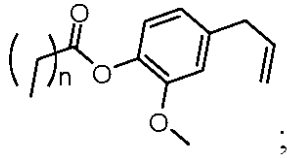
【化5】



40

および

【化 6】



から選択され、

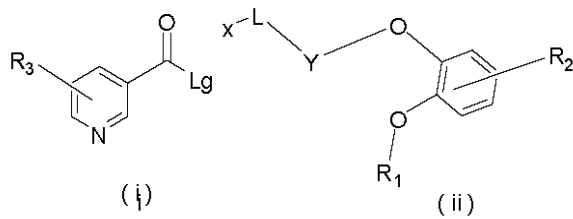
R' はHである。

10

【請求項 2】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物を調製する方法であって、化合物 (i) を化合物 (i i) と結合させるステップを含む方法。

【化 7】



20

L g はOHであり；

R₁ はメチル基であり；

R₂ は - C H₂ - C H = C H₂ であり；

R₃ はHであり；

L は、化学結合、又は置換若しくは非置換 C₁ - 4 アルキレンであり、前記置換基は請求項 1 記載の R a であり、

X は、OHであり、

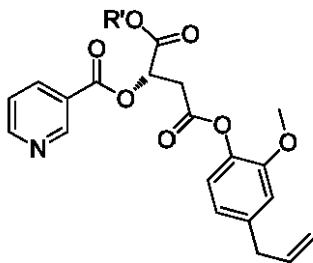
30

Y は、- C (O) - である。

【請求項 3】

下記式で表される化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【化 8】



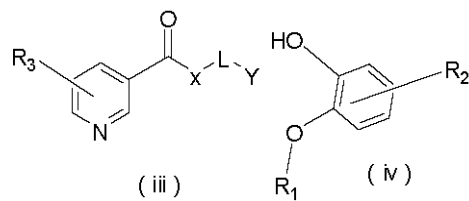
40

R' はH、- C H₃、及び - C H₂ C H₃ から選択される。

【請求項 4】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物を調製する方法であって、化合物 (i i i) を化合物 (i v) と反応させるステップを含む方法。

【化9】



R_1 はメチル基であり；

R_2 は $-CH_2-CH=CH_2$ であり；

R_3 はHであり；

Lは、化学結合、又は置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキレンであり、前記置換基は請求項1記載の R_a であり、

XはO又は NR'' であり、

Yは $COOH$ である。

【請求項5】

治療効果量の請求項1記載の式(I)の化合物又はその薬剤利用可能な塩形態若しくは立体異性体を含む薬剤組成物。

【請求項6】

アルツハイマー病(AD)、痴呆症、並びに虚血性卒中及びパーキンソン病で成る群から選択される神経変性疾病を治療又は軽減するための薬剤の製造のための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項7】

治療効果量の請求項1記載の式(I)の化合物又はその薬剤利用可能な塩形態若しくは立体異性体と、薬剤利用可能な賦形剤と、を含む、アルツハイマー病(AD)、痴呆症、虚血性卒中およびパーキンソン病からなる群から選択される神経変性疾病を治療又は軽減するための薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

アルツハイマー病(AD)は、アミロイドベータペプチド(A β ペプチド)と称される小型疎水性ペプチドの過剰生成を特徴とする。A β 42ペプチドは特に神経毒性であり、この病気の病態形成を発症させる。本明細書ではA β 42の生成を減少させ、AD、痴呆症および他の神経変性疾病の治療に利用できる一連の小型分子化合物を解説する。この神経変性疾病には虚血性卒中やパーキンソン病が含まれる。本明細書ではさらに、このような小型分子並びに小型分子を含んだ薬剤組成物の製造方法も説明されている。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病(AD)は、特定ニューロン(神経)細胞の大幅な減少が関与する変性中枢神経の疾病であり、臨床学的には、徐々に神経機能を低下させ、究極的には死に至らしめる、記憶力、認識力、論理的思考力、判断力および感情安定性の進行的な喪失を特徴とする病気である。この病気は現在、米国内において約四百万人も罹患させており、毎年十万人を死に至らしめている。

【0003】

SDを患う患者の脳は、ニューロン変性およびアミロイド斑並びに神経原線維変等と様々に称される特徴的な病変を示す。現在のところ、ADの唯一の確定的な診断法は、培検脳におけるこれらプラーク(斑)の存在の判定である。アミロイドカスケードまたはアミロイド仮説と呼称されるADのための有力な科学的仮説によれば、特定のアミロイド変性ペ

10

20

30

40

50

プチドやベータアミロイドペプチドの進行的な脳内蓄積が、ADの病態形成において有害な役割を果たしており、認知症および痴呆症の発症を、数年あるいは、可能性としては数十年も先行する(Hardy J, Selkoe DJ, Science, 2002 297(5580):353 - 356)。従って、これらペプチドの生成の防止はADの治療に対する製薬産業の取り組みにおける焦点となっている。

【0004】

A ペプチドは、神経細胞および他の細胞内で発見されるアミロイド前駆体タンパク質(A β PP)、母本膜貫通タンパク質の過剰処理の結果として生成される(Selkoe, DJ. Trends Cell Biol. 1998, 8(11):447 - 453)。主としてアミロイド斑は、アスパルチルプロテアーゼ、ベータセクレターゼ、および続くプレセニリン依存ガンマセクレターゼ裂開により触媒される連続的タンパク質分解によってアミロイド前駆体タンパク質(A β PP)から誘導される40および42のアミノ酸ペプチド(それぞれA β 40およびA β 42と呼称)から成る。A β 42はA β 40よりもさらに疎水性であり、溶解度が低く、アミロイド斑において支配的な種である。A β 42は凝固性および蓄積性がさらに高いため、神経毒並びにシナプス損失を引き起こしやすい。従って、薬剤開発のための全ての努力はA β 42の生成に注がれ、他のベータアミロイドペプチド種には注がれていない(Selkoe DJ, Schenk D. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43:545 - 584)。

10

【0005】

A β 42の過剰生成の引き金を引く多数の原因および危険因子が存在する。特に、加齢、頭部損傷/外傷、ApoE/4キャリアのごとき遺伝性症状、心血管病および2型糖尿病は全て、A β 42の増加した生成を促し、よってアルツハイマー病の発症の前兆となるであろう。増強されたA β 42の生成および病気の発症、進行並びに病態形成に密接に関わる2つの分子関与事象は、活性酸素種(ROS)の発生と、ニューロンによるエネルギー生成の低減である(Moreira PI et al., CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 2008; 7:3 - 10)。ROSの発生および結果としての細胞損傷/応答は、感受可能なニューロンで見られる特徴的なAD病理に非常に深く関わると考えられる。ニューロンによるエネルギー生成での欠陥は疾病進行過程の非常に早期に観察される。ニューロンにおけるエネルギー不足は、ATPである細胞内エネルギーの分子形態の合成における減少として定義される。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Hardy J, Selkoe DJ, Science, 2002 297(5580):353 - 356

【非特許文献2】Selkoe, DJ. Trends Cell Biol. 1998, 8(11):447 - 453

【非特許文献3】Selkoe DJ, Schenk D. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003; 43:545 - 584

【非特許文献4】Moreira PI et al., CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 2008; 7:3 - 10

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらの事象、すなわちA β 42の生成を減少させる方法およびこの疾病の治療法としての神経酸化性ストレスおよびエネルギー欠乏の両方を標的にした既知の薬剤または小型分子化合物は存在しない。本明細書では、これら両方の事象に同時的に対処できる一連の化合物を解説し、それら化合物がA β 42の生成を減少させ、罹患動物モデルにおいて認知力を改善させることを解説する。

40

【0008】

新規であるピリジンカルボン酸誘導体が、細胞内でのA β の生成を抑制/減少させることが発見された。

【課題を解決するための手段】

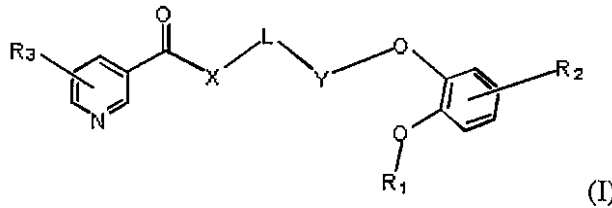
50

【0009】

発明の要旨

本発明は、式(I)の新規な化合物、または薬学的に利用可能なその塩、プロドラッグもしくは立体異性体に関する。

【化1】



10

【0010】

式中、XはO、NR'、Sまたは置換あるいは非置換アルキレンから選択でき、

Lは、化学結合、または置換あるいは非置換アルキレンでよく、好適には置換または非置換C1-4アルキレンであり、好適には置換基はRaから選択でき、

XとLは、それらの結合位置と共に置換または非置換シクロアルキルあるいは置換または非置換ヘテロシクリルを形成でき、

Yは、化学結合、-C(O)-、-S(O)₂-、NR'または置換あるいは非置換アルキレンでよく、

R₁は、H、置換または非置換アルキル、あるいは置換または非置換シクロアルキルでよく、

R₂は、H、(CH₂)_nOR'、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルカノイル、置換または非置換アリール、置換または非置換ラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、あるいは置換または非置換シクロアルキルから選択でき、

R₃は、H、OH、ハロゲン、NR'、C(O)₂R'、C(O)NR'、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコイル、あるいは置換または非置換シクロアルキルでよく、

Raは、H、OR'、C(O)₂R'、C(O)R'、NR'、N(NR'')NR'、SR'、SO₂R'、SO₂NR'、NSO₂R'、C(O)NR'、(CH₂)_nOR'、(CH₂)_nSR'、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換シクロアルキル、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルでよく、

nは、0から5の整数でよく、

R'とR''は、独立的に、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換シクロアルキル、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルから選択できる。

【0011】

本発明はさらに、式(I)の化合物を生成する方法も提供する。

【0012】

本発明はさらに、治療効果量の本発明の化合物または化合物の組み合わせ、あるいは化学式(I)の薬剤利用可能なその塩形態物、立体異性体あるいはプロドラッグ、並びに薬剤利用可能なキャリア(運搬体)を含んだ薬剤組成物をも提供する。

【0013】

本発明はさらに、アルツハイマー病(AD)、痴呆症、および虚血性卒中、パーキンソン病のごとき他の神経変性疾病の治療または症状の緩和に有効である化合物を提供する。

【0014】

本発明はさらに、アルツハイマー病(AD)、痴呆症、および虚血性卒中、パーキンソ

40

50

ン病のごとき他の神経変性疾病を治療または症状を緩和する方法を提供する。この方法は患者に対して本発明の化合物またはその組成物を投与することを含む。

【0015】

式(I)の化合物の薬剤利用可能な塩も本発明の範囲内である。同様に、水和物を含んで、式(I)の化合物の薬剤利用できる溶媒和物も想定範囲内である。

【0016】

構造的に、式(I)は、ここで説明する属群の化学構造から想定可能なエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む全ての立体異性体を包含する。

【0017】

想定される全てのものは式(I)の化合物のプロドラッグである。

10

【0018】

本発明の1実施態様によれば、XがOである式(I)の化合物が提供される。

【0019】

1実施態様によれば、XがNである式(I)の化合物が提供される。

【0020】

1実施態様によれば、Lが化学結合である式(I)の化合物が提供される。

【0021】

1実施態様によれば、Lが置換または非置換アルキレンである式(I)の化合物が提供される。

【0022】

20

1実施態様によれば、Yが-C(O)-である式(I)の化合物が提供される。

【0023】

1実施態様によれば、R₁が置換または非置換アルキルである式(I)の化合物が提供される。

【0024】

1実施態様によれば、R₂がH、置換または非置換アルキル、またはC₂H₂CH=CH₂である化学式(I)の化合物が提供される。

【0025】

1実施態様によれば、R₃がHである式(I)の化合物が提供される。

【0026】

30

1実施態様によれば、XとLがそれらの結合位置と共に置換または非置換ヘテロシクリルを形成できる式(I)の化合物が提供される。

【0027】

1実施態様によれば、R_aがH、置換または非置換アルキル、C(O)₂R'、-C₃H₆SC₂H₃、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、並びに置換または非置換ヘテロシクリルである式(I)の化合物が提供される。

【0028】

1実施態様によれば、nが3である式(I)の化合物が提供される。

【0029】

1実施態様によれば、R'とR''が独立的に、H、C₂H₅および4-アリル-6-メトキシフェニルから選択される式(I)の化合物が提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】ラットの新たな物体認知試験における認知機能の改善に関する化合物9の効果。新規であって、よく知られている物体の探検に費やされる時間に関して、ビヒクル(賦形薬)(2mL/kg、経口)+ビヒクル(1mL/kg、腹腔内)、ビヒクル(2mL/kg、経口)+スコポラミン(1mg/kg、腹腔内)、ドネベジル(1mg/kg、腹腔内)+スコポラミン(1mg/kg、腹腔内)、化合物-9(10mg/kg、経口)+スコポラミン(1mg/kg、腹腔内)、化合物-9(30mg/kg、経口)+スコポラミン(1mg/kg、経口)、および化合物-9(90mg/kg、経口)+スコポ

50

ラミン (1 mg / kg、腹腔内) の平均 (± S . E . M) 効果。

【図2】ラットの新たな物体認知試験における認知機能の改善に関する化合物9の効果。新規であって、よく知られている物体の探検に費やされる時間に関して、ビヒクル (2 mL / kg、経口) + ビヒクル (1 mL / kg、腹腔内)、ビヒクル (2 mL / kg、経口) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内)、ドネペジル (1 mg / kg、腹腔内) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内)、化合物 - 9 (0.3 mg / kg、経口) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内)、化合物 - 9 (0.3 mg / kg、経口) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内)、化合物 - 9 (1 mg / kg、経口) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内)、および化合物 - 9 (3 mg / kg、経口) + スコポラミン (1 mg / kg、腹腔内) の平均 (± S . E . M) 効果。

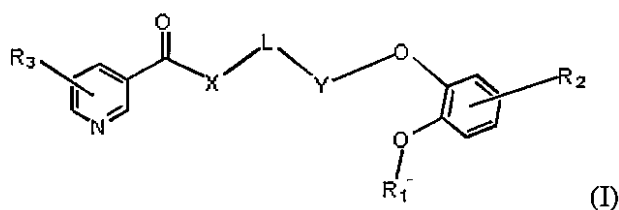
10

【0031】

発明の詳細な説明

本発明は式 (I) の新たな化合物、または薬学的に利用可能なその塩、プロドラッグもしくは立体異性体に関する。

【化2】



20

【0032】

ここで、XはO、NR^{''}、S、または置換あるいは非置換アルキレンから選択でき、

Lは、化学結合、または置換あるいは非置換アルキレンでよく、好適には置換または非置換C1 - 4アルキレンであり、好適には置換基はR_aから選択でき、

XとLは、それらの結合位置と共に置換または非置換シクロアルキルあるいは置換または非置換ヘテロシクリルを形成でき、

Yは、化学結合、-C(O)-、-S(O)₂-、NR^{''}または置換あるいは非置換アルキレンでよく、

30

R₁は、H、置換または非置換アルキル、あるいは置換または非置換シクロアルキルでよく、

R₂は、H、(CH₂)_nOR[']、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルカノイル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、あるいは置換または非置換シクロアルキルから選択でき、

R₃は、H、OH、ハロゲン、NR^{''}、C(O)₂R^{''}、C(O)NR^{''}、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコイル、あるいは置換または非置換シクロアルキルでよく、

40

R_aは、H、OR[']、C(O)₂R[']、C(O)R[']、NR[']、N(NR^{''})NR[']、SR[']、S(O)₂R[']、S(O)₂NR[']、NS(O)₂R[']、C(O)NR[']、(CH₂)_nOR[']、(CH₂)_nSR[']、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換シクロアルキル、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルでよく、

nは、0から5の整数でよく、

R[']とR^{''}は、独立的に、H、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換シクロアルキル、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルから選択できる。

【0033】

50

本発明はさらに、式 (I) の化合物を生成する方法も提供する。

【 0 0 3 4 】

本発明はまた、治療効果量の本発明の化合物または化合物の組み合わせ、あるいはその薬剤利用可能な塩形態物、立体異性体、並びに薬剤利用可能なキャリアを含んだ薬剤組成物を提供する。

【 0 0 3 5 】

本発明はさらに、アルツハイマー病 (A D)、痴呆症、および虚血性卒中、パーキンソン病のごとき他の神経変性疾病を治療または症状の緩和に有効である化合物を提供する。

【 0 0 3 6 】

本発明はさらに、アルツハイマー病 (A D)、痴呆症、および虚血性卒中、パーキンソン病のごとき他の神経変性疾病を治療または症状の緩和する方法を提供する。この方法は患者に対する本発明の化合物またはその組成物の投与を含む。

10

【 0 0 3 7 】

化学式 (I) の化合物の薬剤利用可能な塩も想定範囲内である。同様に、水和物を含んで化学式 (I) の化合物の薬剤利用できる溶媒和物も想定範囲内である。

【 0 0 3 8 】

構造的に化学式 (I) は、ここで説明する属群の化学構造から想定できるエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む全ての立体異性体を包含するものである。

【 0 0 3 9 】

想定内の全てのものは化学式 (I) の化合物のプロドラッグである。

20

【 0 0 4 0 】

本発明の 1 実施例によれば、X が O である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 1 】

1 実施例によれば、X が N である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 2 】

1 実施例によれば、L が化学結合である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 3 】

1 実施例によれば、L が置換または非置換アルキレンである化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 4 】

30

1 実施例によれば、Y が - C (O) - である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 5 】

1 実施例によれば、R₁ が置換または非置換アルキルである化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 6 】

1 実施例によれば、R₂ が H、置換または非置換アルキル、または C H₂ C H = C H₂ である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 7 】

1 実施例によれば、R₃ が H である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 8 】

40

1 実施例によれば、X と L がそれらの結合位置と共に置換または非置換ヘテロシクリルを形成できる化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 4 9 】

1 実施例によれば、R_a が H、置換または非置換アルキル、C (O)₂ R'、- C₃ H₆ S C H₃、置換または非置換フェニル、置換または非置換ベンジル、並びに置換または非置換ヘテロシクリルである化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 5 0 】

1 実施例によれば、n が 3 である化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 5 1 】

1 実施例によれば、R' と R'' が独立的に、H、C H₃ および 4 - アリル - 6 - メト

50

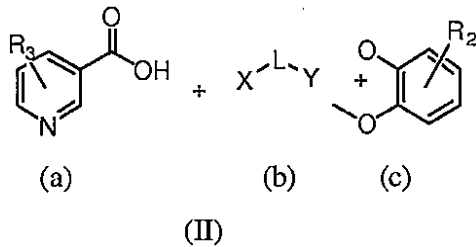
キシフェニルから選択される化学式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 5 2 】

1 実施例によれば、化学式 (I I) の化合物と化学式 (I I) の薬剤組成物の組み合わせが提供される。

【 0 0 5 3 】

【 化 3 】



10

【 0 0 5 4 】

化学式 (I I) は、ピリジンカルボン酸、X - L - Y およびメトキシベンゼン誘導体のごときである全部で 3 種の成分 (a)、(b) および (c) を含んでいる。ここで X と Y は H であり、または化学式 (I) において前記された化合物群であり、アルツハイマー病の治療に使用される。

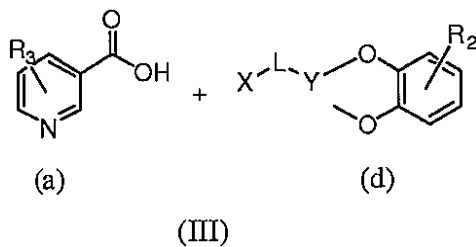
20

【 0 0 5 5 】

もう 1 つの実施例によれば、化学式 (I I I) の化合物および化学式 (I I I) の薬剤組成物の組み合わせがさらに提供される。

【 0 0 5 6 】

【 化 4 】



30

【 0 0 5 7 】

この組み合わせは化学式 (I I I) の 2 つの成分を含む。これら 2 つの成分 (a) と (d) はピリジンカルボン酸およびメトキシベンゼン誘導体のごときのものである。ここで X と Y は H であり、または化学式 (I) で前記された化合物群であり、アルツハイマー病、痴呆症および虚血性卒中並びパーキンソン病等である他の神経変性疾病の治療に使用される。

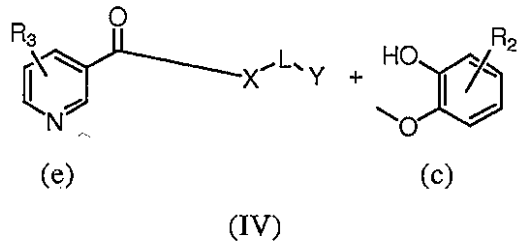
40

【 0 0 5 8 】

さらにもう 1 つの実施例によれば、化学式 (I V) の化合物および化学式 (I V) の薬剤組成物の組み合わせが提供される。

【 0 0 5 9 】

【化5】



10

【0060】

この組み合わせはピリジンカルボン酸誘導体およびメトキシベンゼン誘導体のごとき2つの成分を含む。ここでXとYはHであり、または化学式(IV)の2つの成分を含む化学式(I)で前記された化合物群であり、アルツハイマー病、痴呆症および他の神経変性疾患の治療に使用される。

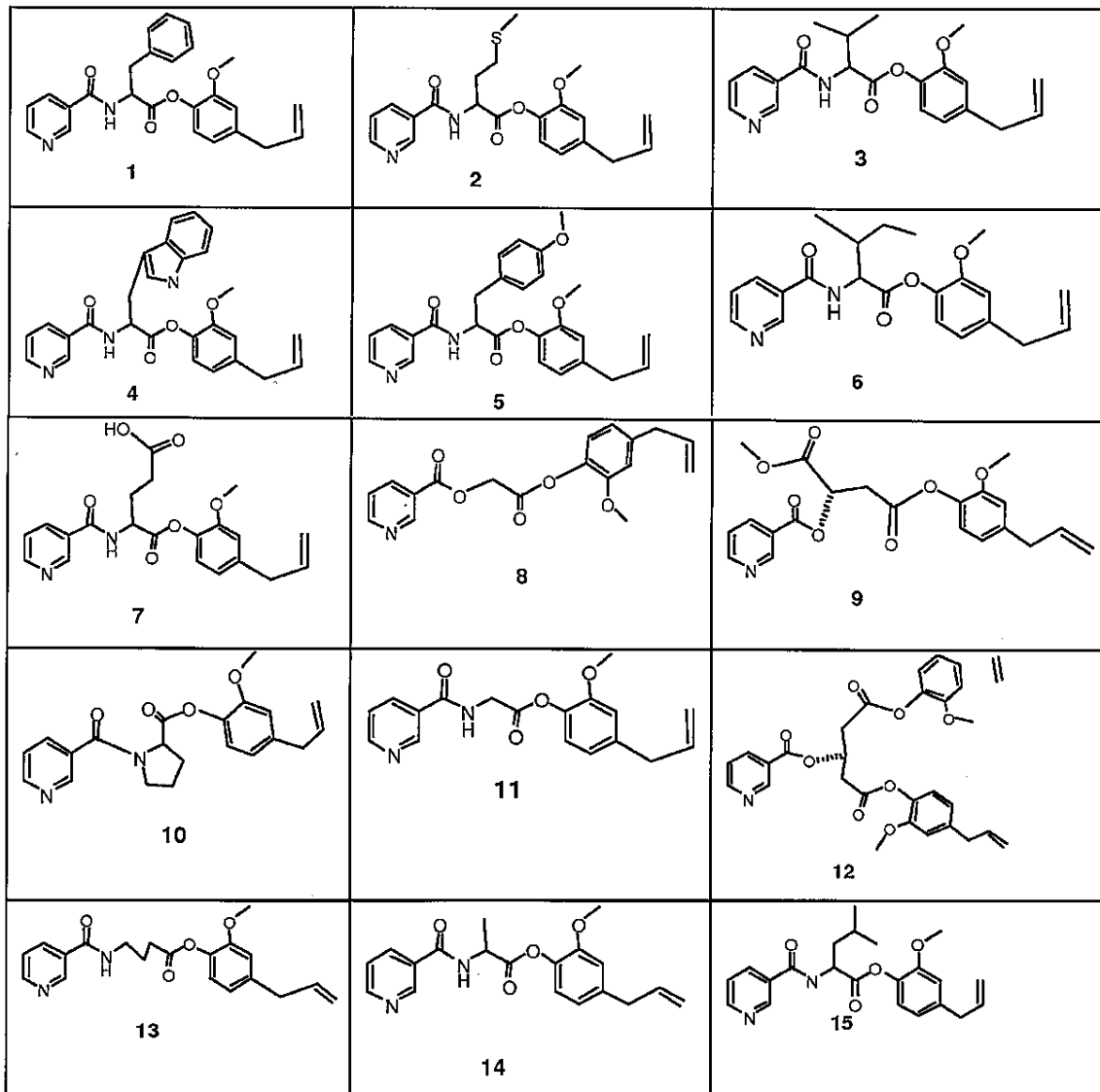
【0061】

本発明の1好適実施例では、本発明の化合物は以下のものである。

【0062】

【化6】

20



30

40

50

【 0 0 6 3 】

ここで、「アルキル」とは、炭素原子および水素原子だけで成り、不飽和部を含まず、1個から8個の炭素原子を有し、1つの化学結合によって分子の残り部分に結合している直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖状基のことであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、並びに1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)である。

【 0 0 6 4 】

「アルケニル」とは、炭素-炭素の二重結合を含み、2個から約10個の炭素原子を有した直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素基であり、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソ-プロピル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、並びに2-ブテニルである。

10

【 0 0 6 5 】

「アルカノイル基」とは、2個から10個の炭素原子を含んだ、直鎖または分岐鎖の脂肪族アシル基(好適にはC2-6アルカノイル基)または芳香族アシル基のことであり、その例にはアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基およびベンゾイル基が含まれており、中でもアセチル基が好適である。

【 0 0 6 6 】

「シクロアルキル」とは、3個から約12個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。多環式シクロアルキル基の例には、限定はしないが、ペルヒドロナフチル、アダマンチル、およびノルボルニル基、架橋環式基、およびスピロ二環式基であり、例えば、スピロ(4,4)ノン-2-イルである。

20

【 0 0 6 7 】

「アリール」とは、6個から14個の炭素原子を有した芳香族ラジカル(基)のことであり、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびジフェニルである。

【 0 0 6 8 】

「アリールアルキル」とは、前記のアルキル基に直接的に化学結合した前記のアリール基のことであり、例えば、-CH₂C₆H₅および-C₂H₅C₆H₅である。

30

【 0 0 6 9 】

「置換」とは、同一基または異なる基での同一位置または異なる位置にある1個から3個の置換分のことであり。

【 0 0 7 0 】

「アルキニル」とは、2個から6個の炭素原子を有し、少なくとも1つのアルキニル飽和部を有したアルキニル基のことであり、その例としてはアセチレニルやプロパルギルがある。

【 0 0 7 1 】

「ヘテロシクリル」および「複素環」とは、安定した三員環から十五員環ラジカルで、炭素原子、および、窒素、リン、酸素および硫黄から選択される1個から5個のヘテロ原子で成るものである。本発明の目的においては、この複素環式ラジカルは単環式、二環式または三環式の環系であり、縮合、架橋またはスピロ環式系を含み、オプションで複素環式ラジカル中の窒素、リン、炭素、酸素または硫黄原子を様々な酸化状態に酸化することができる。さらに、窒素原子はオプションで四級化でき、環式ラジカルは部分的または完全に飽和化できる(すなわち、複素環式またはヘテロアリール化できる)。

40

【 0 0 7 2 】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル基に直接的に化学結合した複素環式ラジカルのことである。ヘテロシクリルアルキルラジカルは、安定した構造を提供するアルキル基の任意の炭素原子にて主構造部に結合できる。

【 0 0 7 3 】

50

特に言及がない限り、ここで使用する「置換された」とは、次の置換基のいずれか、または任意の組み合わせにおける置換を意味する。これら置換基とは、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、ハロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環式環、置換または非置換グアニジン、 $COOR_x$ 、 $-C(O)R_x$ 、 $-C(S)R_x$ 、 $-(C(O)NR_xR_y$ 、 $-C(O)ONR_xR_y$ 、 $-NR_yCONR_yR_z$ 、 $-N(R_x)SOR_y$ 、 $-N(R_x)SO_2R_y$ 、 $-(=N-N(R_x)R_y)$ 、 $-NR_xC(O)OR_y$ 、 $-NR_xR_y$ 、 $-NR_xC(O)R_y$ 、 $-NR_xC(S)R_y$ 、 $-NR_xC(S)NR_yR_z$ 、 $-SONR_xR_y$ 、 $-SO_2NR_xR_y$ 、 $-OR_x$ 、 $-OR_xC(O)NR_yR_z$ 、 $-OR_xC(O)OR_y$ 、 $-OC(O)R_x$ 、 $-OC(O)NR_xR_y$ 、 $-R_xNR_yC(O)R_z$ 、 $-R_xOR_y$ 、 $-R_xC(O)OR_y$ 、 $-R_xC(O)NR_yR_z$ 、 $-R_xC(O)R_y$ 、 $-R_xOC(O)R_y$ 、 $-SR_x$ 、 $-SOR_x$ 、 $-SO_2R_x$ 、および $-ONO_2$ であり、 R_x 、 R_y および R_z は独立的に、水素、置換または非置換アルキル、ハロアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換複素環式環から選択される。前記の“置換”基の置換分をさらに置換することはできない。例えば、「置換アルキル」の置換分が「置換アリール」であるとき、「置換アリール」の置換分は「置換アルケニル」ではあり得ない。

【0074】

“ハロゲン”または“ハロ”とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を含むものである。

【0075】

「ハロアルキル」とは、ハロゲン原子で置換されたアルキル基を含む基のことであり、アルキル基は前記のものであり、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり、例えば、トリフルオロメチル、ジフロロメチルである。

【0076】

「アルコキシ基」とは、1個から6個の炭素原子を含んだ直鎖あるいは分枝鎖アルコキシ基のことである。好適なものはC1 - 4アルコキシ基であり、メトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基、およびタート - ブトキシ基が含まれる。

【0077】

「アルコキシカルボニル基」とは、直鎖あるいは分枝鎖のC1 - 5アルコキシ基およびカルボニル基を含む。好適なものはC2 - 5アルコキシカルボニル基であり、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、およびブトキシカルボニル基を含む。それらの中ではメトキシカルボニル基が好適である。

【0078】

「プロドラッグ」とは、生体内で変性されて化学式(I)、(II)または(IIA)の化合物、あるいはそれらの薬剤利用可能な塩、水和物または溶媒和物を生成するものである。この変性は様々なメカニズムで発生し、例えば、血液中の加水分解で発生する。プロドラッグの利用の説明は、T・ヒグチおよびW・ステラの「新規な搬送システムとしてのプロドラッグ」(ACSシンポジウムシリーズの巻14)並びに「薬剤設計における生

10

20

30

40

50

物可逆性運搬体」(Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)において提供されている。

【0079】

病状、疾病、疾患、病気または症状の“治療”とは以下を含む。

(1) 病状、疾病、疾患、病気または症状により苦しんでいる患者、あるいは罹患しやすいがそのような病状、疾病、疾患、病気または症状の臨床的症状あるいは準臨床的症状を経験または発現していない患者に発生する病状、疾病、疾患、病気または症状の予防または遅延化する行為。

(2) 病状、疾病、疾患、病気または症状を抑制、すなわち、病状、疾病、疾患、病気または症状、あるいはそれらの少なくとも1つの臨床的または準臨床的症状の進行を停止させ、または抑える行為。

(3) 病状、疾病、疾患、病気または症状から患者を解放、すなわち、病状、疾病、疾患、病気または症状、またはそれらの臨床的あるいは準臨床的症状の少なくとも1つを軽減させる行為。

(4) 病状、疾病、疾患、病気または症状、あるいはそれらの少なくとも1つの臨床的または準臨床的症状を緩和させる行為。

【0080】

本発明で解説されている化合物は塩を形成することができる。本発明の非限定的な薬剤利用可能な塩の形成部分の例には、キラル塩基の有機塩基塩の無機塩基塩から誘導された塩、天然アミノ酸の塩、および非天然アミノ酸の塩が含まれる。本発明の一部の化合物は、立体異性体(例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー)の形態で存在できる。式(I)で説明される包括的化合物に関して、本願はこれら立体異性体形態、並びにそれらの混合物を包含する。従来技術が特定の立体異性体の合成または分離を教示する限りにおいて、本願の異なる立体異性体形態は、従来技術で知られる方法によって互いに分離できる。あるいは所定の異性体が、立体合成または非対称合成によって得られるであろう。ここで解説する化合物の互換異性形態と混合物も本発明の想定範囲内である。

【0081】

薬剤利用可能な溶媒和物には、水和物および結晶化した他の溶剤(アルコール等)が含まれる。本発明の化合物は、当該分野で知られた方法によって、低分子量の溶剤による溶媒和物を形成できる。

【0082】

薬剤組成物

本願で記載される薬剤組成物には、ここで説明する少なくとも一種の化合物と、少なくとも一種の薬剤利用可能な賦形剤(例えば、薬剤利用できるキャリアまたは希釈剤)が含まれる。好適には、想定範囲内の薬剤組成物は、ここで解説する化合物を、AD、痴呆症、または他の神経変性疾病を治療するのに十分である量で含む。

【0083】

例えば、想定範囲内の対象物(者)は、生体細胞および人間を含む哺乳動物を含むものである。本発明の化合物は、薬剤利用できる賦形剤(キャリアまたは希釈剤)と関連しており、あるいはキャリアにより希釈され、またはカプセル、錠剤、粉末、シロップ、パッチ等々の形態のキャリア内に内包されるものでよい。

【0084】

適したキャリアの例には、限定はしないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシレート化キャストオイル(ひまし油)、ピーナツオイル、オリーブオイル、ゼラチン、ラクトース、テラアルバ、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、またはセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ素酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド、およびジグリセリド、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが含まれる。

【 0 0 8 5 】

キャリアまたは希釈剤には、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを単独あるいはワックスと混合させた、徐放性物質が含まれる。

【 0 0 8 6 】

薬剤組成物は、1以上の薬剤利用可能な補助剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、浸透圧調整塩、緩衝剤、甘味剤、風味剤、着色剤、またはそれらの組み合わせをさらに含むことができる。本発明の薬剤組成物は、従来の手法を採用して、対象物（者）への投与後に活性成分を迅速的、持続的または遅延的に放出させるように形成できる。

【 0 0 8 7 】

ここで説明する薬剤組成物は、例えば、レミントンの「薬剤科学及び実践」（第20版、2003年、Lippincott Williams & Wilkins）において解説されている。例えば、活性化合物はキャリアと混合可能であり、あるいはキャリアで希釈できる。キャリアが希釈剤として利用される場合には、ビヒクル（賦形剤）、補助剤、あるいは活性化合物の媒質として作用する固形、半固形、あるいは液体材料でよい。活性化合物は、顆粒状の固形容器、例えば、サシェに吸着させることが可能である。

10

【 0 0 8 8 】

薬剤組成物は、例えば、カプセル、錠剤、エアゾール、溶液、懸濁液、または注射液の形態でよい。

【 0 0 8 9 】

薬剤投与経路は、活性化合物を適した作用部位または所望の作用部位に効果的に送り届けるものであればどのようなものであってもよい。適した投与経路には、限定はしないが、経口、経鼻、肺投与、舌下、真皮下、皮内、経皮、非経口、経直腸、デポー形態、皮下、経静脈、経尿道、筋肉内、鼻内、眼内（目薬等による）あるいは経局所（局所軟膏等による）が含まれる。この中では経口経路が好適である。

20

【 0 0 9 0 】

固形の経口投与薬形態には、限定はしないが、錠剤、カプセル（軟質または硬質ゼラチン）、糖衣形態物（粉末またはペレット状の活性成分含有）、トローチおよびロゼンジが含まれる。錠剤、糖衣形態物、またはタルク、及びノ又は炭水化物のキャリアあるいは結合剤、等々を有するカプセルが特に経口投与には適している。錠剤、糖衣形態物またはカプセルのための好適なキャリアには、ラクトース、コーンスターチ、及びノ又はジャガイモ澱粉が含まれる。糖化ビヒクルが利用されている場合にはシロップまたはエリキサーが利用できる。

30

【 0 0 9 1 】

従来の錠剤化技術により製造できる典型的な錠剤は次のものを含むことができる。（1）芯剤：活性化合物（純化合物またはその塩）、250mgのコロイド状二酸化ケイ素（「Aerosil」登録商標）、1.5マウンドの微結晶セルロース（「Avicel」登録商標）、70mgの変性セルロースゴム（「Ac-Di-Sol」登録商標）、および7.5mgのステアリン酸マグネシウム；（2）コーティング剤：HPMC、約9mgのマイワセット（Mywacett）9-40T、および約0.9mgのアシル化モノグリセリド。

40

【 0 0 9 2 】

液体処方物には、限定はしないが、シロップ、乳化剤、軟質ゼラチン、および水性または非水性液懸濁物または溶液のごとき殺菌注射液が含まれる。

【 0 0 9 3 】

非経口投与のために特に適しているのは、注射液または懸濁液であり、好適にはポリヒドロキシ化キヤスターオイルに溶解された活性化合物を含んだ水溶液である。

【 0 0 9 4 】

治療方法

本発明は、アミロイド-ベータ-42ペプチド（A 42ペプチド）と関連する疾病の症状を治療または緩和する方法を提供する。この方法は、対象者に式（I）の化合物を投

50

与するステップを含む。対象の疾病にはアルツハイマー病、痴呆症、および虚血性卒中やパーキンソン病のごとき他の神経変性疾病が含まれる。

【0095】

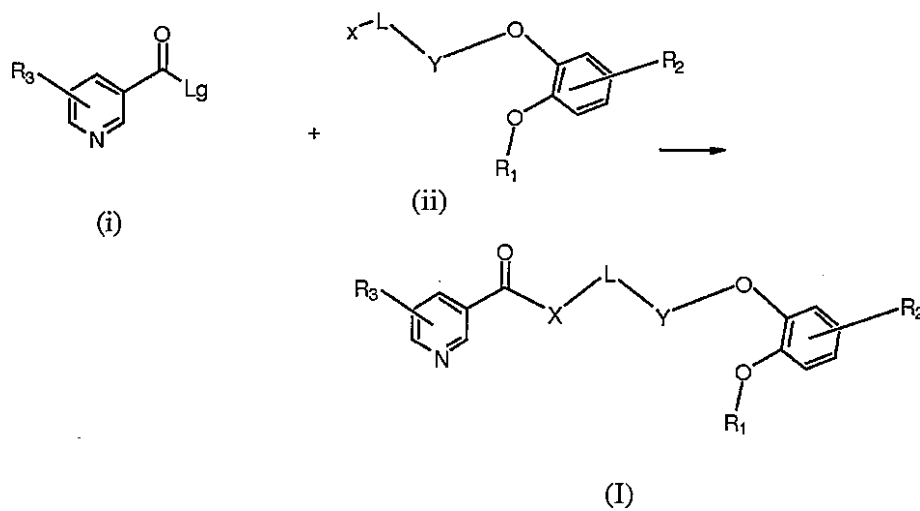
調製方法

ここで説明する化合物は従来方法により調製できる。さらに、ここで説明する化合物はスキーム1からスキーム2で示される反応順序に従って調製できる。さらに、特定の塩基、試薬、溶媒和物、結合剤、等々が言及されている以下のスキームでは、知られている他の塩基、試薬、溶媒和物、結合剤、等々も使用可能であり、本発明の範囲に含まれる。本分野で知られているように利用される、例えば反応温度及び/又は反応時間等の反応条件の改変も本発明の範囲に含まれる。これらスキームで使用される化合物の全ての立体異性体もまた、特に例外が明記されていない限り、本発明の範囲に含まれる。

10

【0096】

【化7】



20

【0097】

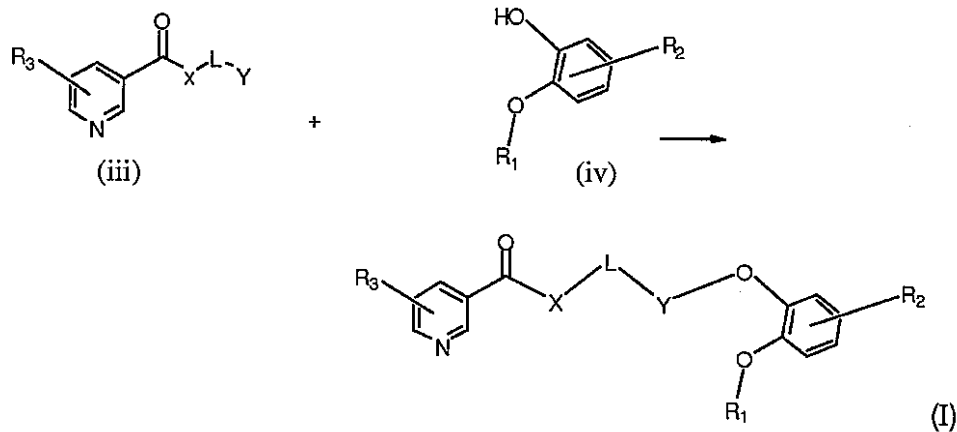
Lgが脱離基である式(i)の化合物は、従来方法によって式(ii)の化合物と反応させることができる。例えば、式(I)の化合物を得るため、LgがOHであれば、例えば、N-メチルモルホリン(NMM)、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルエチルアミン、ジクロロメタン、酢酸エチル、等々のごとき溶剤内で、DCC、N,N,N',N'-テトラメチル-0-(ベンゾトリアゾール-1-yl)ウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、等々のごとき結合剤の存在下で、式(i)は式(ii)と結合できる。

30

【0098】

40

【化 8】



【0099】

同様に、上述の方法に従って、式(iii)と式(iv)の化合物を結合させることで式(I)の化合物が調製できる。

【0100】

生体外実験および生体内実験の方法
ヒトの神経細胞モデル

20

A 42の生成のためのモデルとして薬剤試験のためにヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞が利用された。これら細胞は、供給元の指示に従って37℃で95%の大気湿度、5%のCO₂の条件下、10%のウシ胎児血清が補完されたダルベッコ変性イーグル培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)またはダルベッコ変性イーグル培養基/ハムF-12培養基(Ham's F-12 medium)、100ユニット/mlのペニシリン、および100μg/mlのステプトマイシン内で培養された。典型的に、これら細胞は化合物と共に一晚培養され、続いて培養基は、以下で説明するようにA 42の定量のために回収された。細胞毒性はMTT測定法でモニターされ、細胞損失を考慮して全ての報告データは補正された。

30

【0101】

A 42の定量のためのサンドイッチ式酵素結合免疫吸着検査法(SELSA)

捕捉抗体、検出抗体、および二次抗体、並びにA 42の標準純化調製物がシグマオールドリッチから得られた。細胞は化合物の存在下または不在下で24時間培養され、調節された培養基はSELISAに供された。

【0102】

ウイスタラット(Wistar Rat)の新規物体認知におけるスコポラミン誘発記憶欠損に対する化合物9の影響試験

認知における改善を試験するのに多用されるラット認知モデルにより、薬剤の効果が試験された。すなわち、新規物体認知におけるスコポラミン誘発記憶欠損に対する効果が試験された(Ennaceur A. Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1:Behavioral data. Behav Brain Res. 1988;31:47-59)。雄ラットに、ピヒクルまたは試験化合物(0、1、3、10、30、または100mg/kg体重のドネゼピルまたは化合物)が、習慣化開始前に7日間投与され、新規対象物体認知実験期間中、継続された。

40

【0103】

試験は次のように行われる。1日目にラットは自身の実験場に20分間順応され(ピヒクルまたは試験化合物の投与1時間後)、自身の住処に戻される。2日目にラットはピヒクルまたは試験化合物を実験の1時間前に投与される。慣れ段階の30分前にドネゼピルが1回投与される。スコポラミン(1mg/kg、腹腔内)が実験の20分前に注射され

50

る。スコポラミン投与の20分後、ラットは慣れ段階に供される。ラットの取り扱いは、実験場にラットを送る前に10から15秒間、手の平に動物を別個に置くことで行われる。慣れ段階でラットは、黄色のマスキングテープで覆われた2つの類似した対象物体（見慣れた物体、プラスチックボトル、12cm高、5cm径）を含んだ実験場を3分間探索することを許される。個別の対象物体の探索に費やされた時間が手持ちのストップウォッチで研究者（治療には無関与）によって記録される。全ての実験はビデオ記録される。対象物体の探索とは、匂い行動および舐め行動であり、対象物体の1cmの半径範囲内で鼻毛を動かしながら、前足で対象物体に触れたり、鼻を対象物体に向けて突き出したりする行動である。実験終了後、動物は自分の居所に戻される。3分間の実験中断後、ラットは3分間の選択実験を供される。この段階でラットは見慣れた物体のコピーと新規物体（琥珀色ガラス瓶、11.5cm高、4.5cm径）を含む実験場の探索が許される。新規および見慣れた物体の探索に費やされた時間は、手持ちのストップウォッチで同一実験者（慣れ段階を記録し、治療に無関与の実験者）によって記録される。

10

【0104】

それぞれの動物による探索は、実験場の上方に設置されたカメラを介してDVDレコーダにより記録される。慣れ化実験中に15秒以上探索したラットと、選択実験中に10秒以上費やしたラットはデータ分析により考察される。これは動物が対象物体の実験を受けたことを確認するためである。選択探索（慣れ段階で他方の対象物体よりも20秒余分に費やした一方の対象物体の探索）を示すラットはデータ分析のために考察されない。新規対象物体認知実験は4日間行われる。すなわち、最初に6匹の動物が最初の2日間に実験され、次に6匹の動物が次の2日間に実験される（従って、慣れ化前に7日の投与スケジュールが、全動物に7回のビヒクルまたは試験薬が投与されるように実行される。全体で、それぞれの動物はビヒクルまたは試験薬を9回投与される）。

20

【0105】

統計分析：それぞれの処置群で、新規対象物体と見慣れた対象物体に費やされた時間がスチューデントペアt検定により比較される。薬剤処置群の識別指標は、クラスカル・ワリス検定を利用してビヒクル群の識別指標と比較される。識別指標とは、選択実験において新規対象物体と見慣れた対象物体の探索に費やされた総合時間に対する、新規対象物体の探索に費やされた時間の割合である。識別指標に基づき部外者（グループズ部外者検定、平均値からの2を超える標準偏差以上または以下）は統計分析に考察されない。

30

【0106】

ラットモデルにおける脳A₄₂レベルに対する化合物9の効果試験
薬剤処置

動物が体重に応じて異なる処置群にランダムに振り分けられる。実験動物に試験化合物が2週間、経口投与され、対照動物にはビヒクルのみが投与される。

【0107】

脳組織準備

研究の最後に、動物は最終投与の2時間後に処分され、脳サンプルが切除され、ドライアイスによって直ちに凍結される。凍結脳サンプルは、50mMのNaCl（pH10）とプロテアーゼ抑制剤を含有した3容量（w/v）の冷却された0.2%のジチルアミンにおいて均質化され、続いて、遠心分離機を使用して4、15000rpmにて30分間、遠心分離処理される。得られる上澄み液は可溶性分画として維持され、10%の0.5Mのトリス-HCl（pH6.8）を加えて中和される。

40

【0108】

A₄₂レベルの決定

プラズマ内のA₄₂レベル、CSFおよび脳組織抽出物が、シグマ（抗アミロイドペプチド、裂分部位42、A1976）からの抗A₄₂抗体を使用してELISAにより決定される。

【0109】

ELISAプロトコル

50

脳組織摘出物の A - 4 2 レベルは E L I S A によって決定された。モノクローナル抗アミロイドクローン B A M - 1 0 モノクローナル抗体 (シグマ、A 3 9 8 1) が 1 : 1 0 0 0 にコーティング緩衝剤により希釈され、1 . 5 μ g / μ L の実験用濃度が得られた。ウェル (凹部) あたり 1 0 0 μ L のこの溶液は 1 6 から 1 8 時間、4 にて 9 6 ウェルイミュノプレート (N U N C) 内でコーティングされた。プレートは 2 3 0 μ L のウォッシュ緩衝液で 3 回洗浄された。ウェルは 1 5 0 μ L のブロック緩衝液で 1 時間ブロックされた。プレートは 2 3 0 μ L のウォッシュ緩衝液で 3 回洗浄された。サンプルである標準 (2 5 0 0 - 1 . 1 n g / m l) とブランクが適したウェルに加えられ、2 時間穏やかに揺籃されながら培養された。続いてプレートは 2 3 0 μ L のウォッシュ緩衝液で 3 回洗浄された。二次抗体 (抗アミロイドペプチド、裂分部位 4 2、シグマ A 1 9 7 6) が 1 % の B S A で 1 : 1 0 0 0 に希釈され、1 . 2 5 μ g / μ L の実験用濃度が得られた。この 1 0 0 μ L がウェルあたりに追加され、2 時間穏やかに揺籃されながら培養された。プレートは 2 3 0 μ L の洗浄緩衝液で 3 回洗浄された。1 0 0 μ L の検出抗体である抗 - ラビット I g G の全分子 H R P 抱合体 (1 % の B S A で 1 : 1 0 0 0 に希釈されたシグマ A 6 1 5 4) がウェルに加えられ、2 時間穏やかに揺籃されながら培養された。プレートは 2 3 0 μ L のウォッシュ緩衝液により 3 回洗浄され、1 0 0 μ L のストレパビジン H R P (1 % B S A により 1 : 2 0 0 に希釈) による洗浄が続いた。プレートは 2 3 0 μ L のウォッシュ緩衝液で 3 回洗浄され、1 0 0 μ L の T M B / H 2 O 2 基剤が加えられ、2 0 分間培養された。反応物は 5 0 μ L の 2 N H 2 S O 4 を加えてトップ蒸留処理され、吸光度がマイクロプレートリーダー (バイオテック社) で 4 5 0 / 5 7 0 m m にて測定された。

10

20

【 0 1 1 0 】

ウイスタラットのモーリス水迷路を利用した記憶欠落に対する化合物 9 の効果

モーリス水迷路は認知試験に普通に使用される (F' Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Res Brain Res Rev. 2001;36:60 - 90)。雄のウイスタラットが研究に使用される。水迷路は、水 (2 4 \pm 2) で満たされた 1 . 8 m 径、0 . 6 m 高の円形タンクである。1 6 c m 径のプラットフォームが、4 想像象限の 1 つの中心で水面下 1 . 0 c m に置かれる。これは全てのラットで同じ条件である。学習実験に先立って化合物 9 が 5 日間投与され、学習実験中に継続された。学習実験中、化合物 9 が実験の 6 0 分前に投与された。ドネペジルは 5 0 分間の学習実験に投与された。スコポラミンは 3 0 分間の学習実験に投与された。ラットは徐々に降下され、まず足が水中に浸けられた。ラットはプラットフォームを捜して 6 0 秒間泳がされた。この時間中にプラットフォームが見つけれたら実験は停止され、ラットはプラットフォーム上に 3 0 秒間滞在するのを許され、迷路から取り出された。プラットフォームが 6 0 秒の実験中に見つけれなければ、ラットは手により視覚的手掛かりに面してプラットフォーム上に置かれ、プラットフォーム上に 3 0 秒間滞在が許され、迷路から取り出された。ラットはプラットフォームから取り出され (ラットは取り出される前に前方から研究者の手を確実に見せられる)、タオルで優しく拭き乾かす。それぞれのラットは 1 日に 4 回、この実験を受けた。迷路は 8 箇所を開始点を有する。1 日目と 3 日目に、ラットは第 1、第 3、第 5、第 7 の開始点から開始した。2 日目と 4 日目にはラットは第 2、第 4、第 6、第 7 の開始点から開始した。記憶の維持は第 5 日目に評価され、それぞれの動物は 1 回の 1 2 0 秒のプロープ調査を受け、その間、プラットフォームはプールから取り除かれていた。ラットは記憶維持実験に先立っては何も処置されなかった。ラットは加熱ランプの下に 5 分間置かれ、自身の居所に戻された。プラットフォームに到達する時間 (m s)、泳ぐ速度 (c m / s) および行路長 (c m) が学習実験で測定された。標的象限 (学習訓練中にプラットフォームが置かれた象限) で費やされた百分率時間はプロープ実験で計算された。ラットは継続観察され、ビデオモット 2 ソフトを使用してデータが発生された。

30

40

【 0 1 1 1 】

実験は 1 0 日間に亘って行われた。すなわち、最初の 6 匹の動物 (ラット) が最初の 5 日間に実験され、次の 6 匹の動物が次の 5 日間に実験された (全動物が 9 回のビヒクルま

50

たは試験薬を受けるように予備処置および試験スケジュールが組まれた)。得られたデータは、反復測定双方向ANOVAで分析され、続いてグラフパッドプリズムソフトウェアパッケージを使用してボンフェローニ後試験によって分析された。

【0112】

アルツハイマー病Tg2576マウスのトランスジェニックモデルにおける化合物9の効果

研究は生後6ヶ月のTg(HuApp695.K670-M671L)2576トランスジェニックおよび同齢のC57B16/SJL非トランスジェニック対照マウス(Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice, Science. 1996;274:99-102)。マウスはジャクソン研究所から取得され、コロニーが設立された。Tg2576トランスジェニックマウスは、二重スエーデン突然変異を有する人間のAPPを過剰発現している。Tg2756と対照マウスは4週間、(1)ピヒクルのみ(n=10)あるいは(2)化合物9(50mg/kg、経口投与量、n=10)で処置された。溶解性の脳A_β-42とA_β-40が典型的な前述のELISAプロトコルを使用して測定された。

10

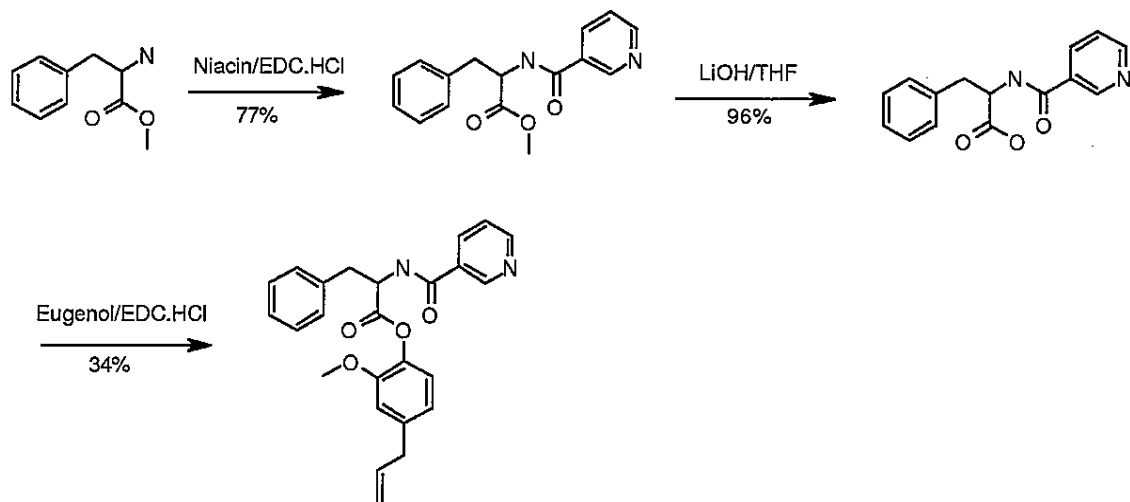
【実施例】

【0113】

実施例1：3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸-4-アリル2-メトキシ-フェニルエステルの調製

20

【化9】



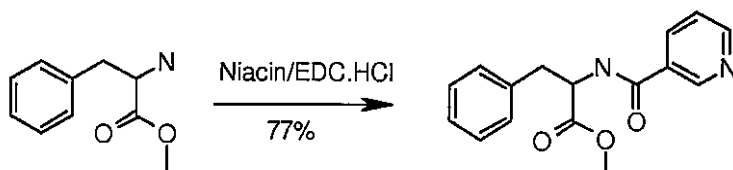
30

【0114】

ステップ1：3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステルの調製

40

【化10】



【0115】

DCM(20mL)内のニコチン酸(1.64g、1.11mmol)の溶液にEDC

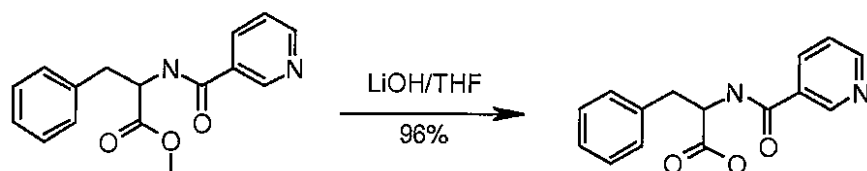
50

I. HCl (4.2 g, 2.22 mmol)、N-メチルモルホリン (3.6 mL、3.33 mmol) およびフェニルアラニンメチルエステル (2.0 g、1.11 mmol) が加えられた。混合物は窒素内で室温 (25 °C) にて一晩攪拌された。得られた混合物は DCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で 2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、オフホワイトの固体として生成物が得られた。

【0116】

ステップ 2 : 3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸の調製

【化11】



10

【0117】

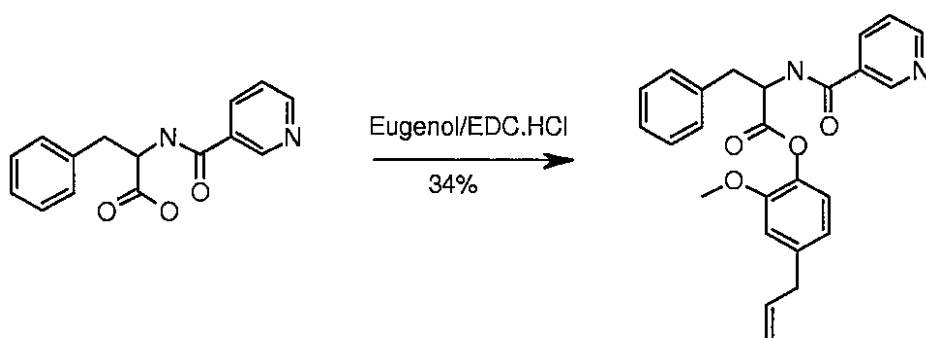
メタノール (10 mL) 内の 3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸メチルエステル (1.2 g、4.2 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中に溶解した LiOH (0.885 g、21.1 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25 °C) にて 2 時間攪拌された。THF が反応混合物から蒸発され、1.5 N HCl で酸化され、その後に酢酸エチル (200 mL) で抽出され、濃縮されて黄色固体 (1.0 g、96%) として生成物が得られた。

20

【0118】

ステップ 3 : 3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸-4-アリル2-メトキシ-フェニルエステルの調製

【化12】



30

40

【0119】

DCM (3 mL) 内の 3-フェニル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸 (0.350 g、1.2 mmol) の溶液に EDC.HCl (0.450 g、2.4 mmol)、N-メチルモルホリン (0.4 mL、3.6 mmol) およびユーージノール (0.23 mL、0.0015 mmol) が加えられた。混合物は窒素雰囲気下で室温 (25 °C) にて一晩攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィで純化处理され、オフホワイト固体 (0.170 g、34%) として生成物が得られた。

【0120】

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.18 - 3.43 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 4.92 - 5.13 (bs, 1 H), 6.76 - 6.78 (m, 1 H), 6.97 - 7.00 (m, 2 H), 7.91 - 7.53 (m, 6 H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.24 (m, 1 H)

【0121】

LCMS (ESI) m/z : 416.9 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

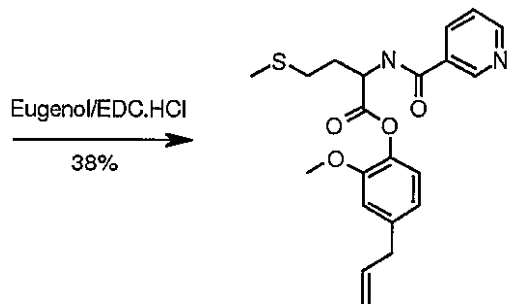
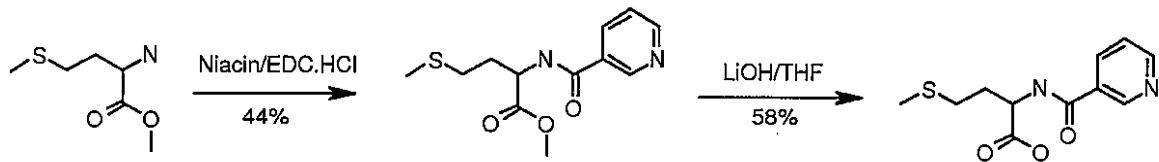
HPLC 純度: 97.72%

化合物の性質: オフホワイト固体

【0122】

実施例 2: 4-メチル-スルファニル-2-[(ピリジン-3カルボニル)-アミノ]酪酸-4-アрил-2-メトキシフェニルエステルの調製

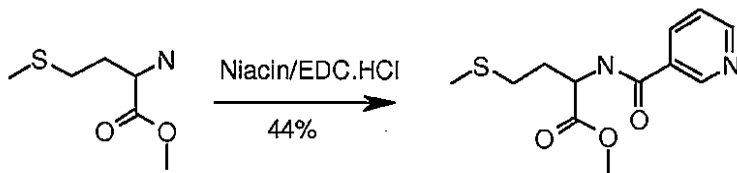
【化13】



【0123】

ステップ 1: 4-メチル-スルファニル-2-[(ピリジン-3カルボニル)-アミノ]酪酸メチルエステルの調製

【化14】



【0124】

DCM (20 mL) 内のニコチン酸 (1.8 g, 14.7 mmol) の溶液に、窒素雰囲気内で EDCI.HCl (4.7 g, 24.6 mmol)、N-メチルモルホリン (6.7 mL, 61.5 mmol) およびメチオニンエステル (2.0 g, 12.3 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25) にて 2 時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で 2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、黄色固体 (1.45 g, 44%) として生成物が得られた。

10

20

30

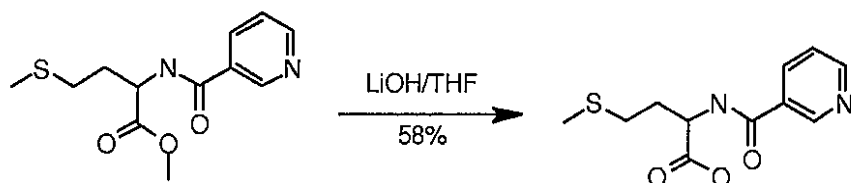
40

50

【0125】

ステップ2：4-メチル-スルファニル-2-[(ピリジン-3カルボニル)-アミノ]酪酸の調製

【化15】



10

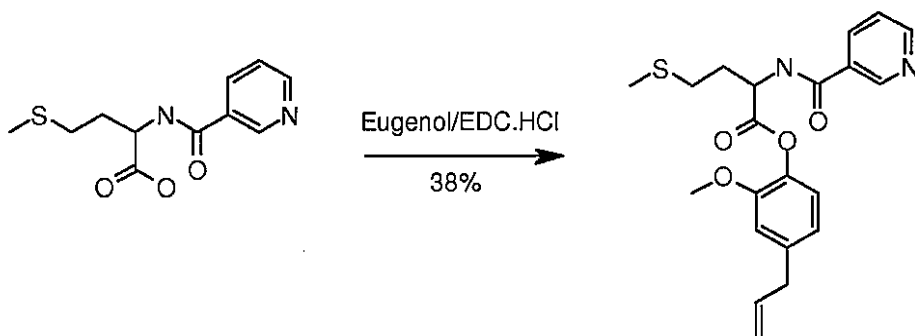
【0126】

メタノール(5 mL)内のエステル(0.5 g、1.54 mmol)の溶液に水(3 mL)に溶解されたLiOH(0.32 g、7.73 mmol)が加えられた。混合物は室温(25)にて2時間攪拌された。得られた混合物の溶媒が蒸発され、水(10 mL)で希釈され、1.5 N HClで酸化され、酢酸エチル(100 mL)で抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて黄色固体(0.23 g、58%)が得られた。

【0127】

ステップ3：4-メチル-スルファニル-2-[(ピリジン-3カルボニル)-アミノ]酪酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

【化16】



30

【0128】

DCM(3 mL)内の4-メチル-スルファニル-2-[(ピリジン-3カルボニル)-アミノ]酪酸(0.25 g、0.98 mmol)の溶液にN-メチルモルホリン(0.21 g、1.96 mmol)、EDCI.HCl(0.56 g、0.29 mmol)およびユーギノール(0.15 mL、0.98 mmol)が加えられた。混合物は窒素下で室温(25)にて一晩攪拌された。得られた混合物はDCM(100 mL)で希釈され、水で洗浄され(50 mLで3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化処理され、白色固体(0.15 g、38%)として生成物が得られた。

40

【0129】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) d (ppm) : 2.17 (s、3 H)、2.46 - 2.52 (m、2 H)、2.80 - 2.84 (m、2 H)、3.38 (d、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、5.08 - 5.28 (m、3 H)、5.89 - 6.02 (m、1 H)、6.76 - 6.78 (m、2 H)、7.00 - 7.05 (m、1 H)、7.71 - 7.59 (m、1 H)、8.60 - 8.82 (m、3 H)、9.69 (bs、1 H)

【0130】

LCMS (ESI) m/z : 400.9 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

50

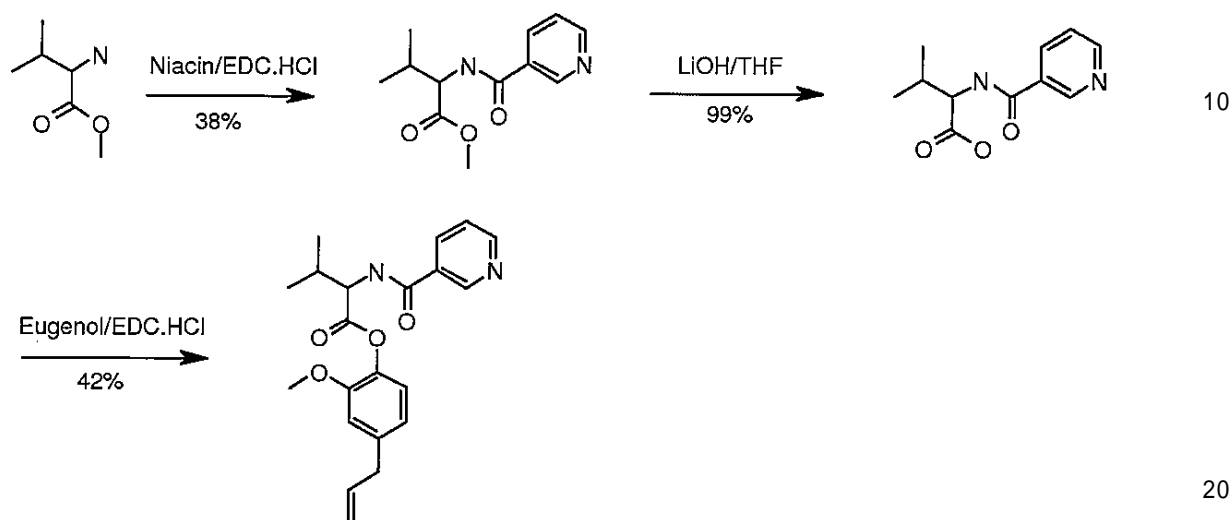
HPLC純度：91.41%

化合物の性質：白色固体

【0131】

実施例3：3-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-酪酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

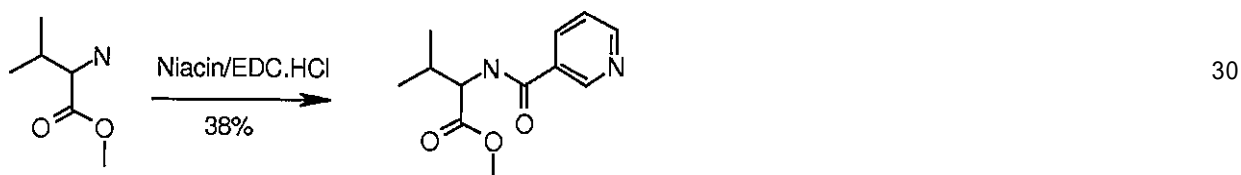
【化17】



【0132】

ステップ1：3-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-酪酸メチルエステルの調製

【化18】



【0133】

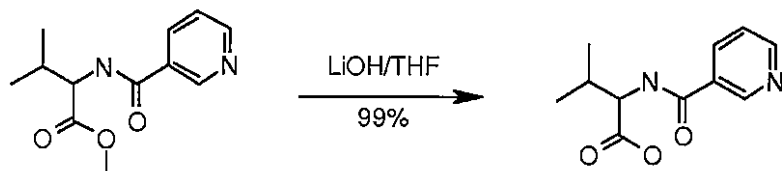
DCM (30 mL) 内の L-バリンメチルエステル (3.0 g、2.29 mmol) の溶液に N-メチルモルホリン (11.5 mL、11.45 mmol)、EDCI.HCl (8.7 g、45.8 mmol) およびニコチン酸 (3.3 g、27.4 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25) にて3時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化処理され、粘性固体 (2.0 g、38%) として生成物が得られた。

40

【0134】

ステップ2：3-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-酪酸の調製

【化19】



【0135】

メタノール (15 mL)、THF (9 mL) 内の 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ - 酪酸メチルエステル (1.5 g、6.3 mmol) の溶液に、水 (3 mL) に溶解された LiOH (1.3 g、31.7 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25 °C) にて 2 時間攪拌された。溶媒が反応混合物から蒸発され、水 (15 mL) 内に溶解され、1.5 N HCl で酸化され、酢酸エチル (150 mL) で抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて黄色固体 (1.38 g、99%) として生成物が得られた。

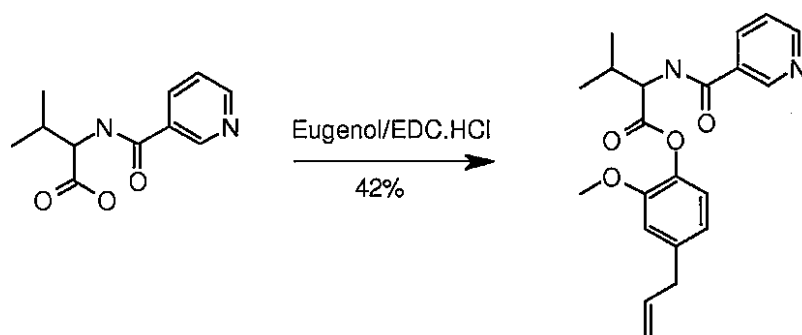
10

【0136】

ステップ 3 : 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ - 酪酸 - 4 - アリル - 2 - メトキシフェニルエステルの調製

【化20】

20



30

【0137】

DCM (3 mL) 内の 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ - 酪酸 (0.3 g、1.35 mmol) の溶液に N - メチルモルホリン (0.44 mL、4.0 mmol)、EDCI.HCl (0.51 g、2.7 mmol) およびユーギノール (0.24 mL、1.62 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25 °C) にて一晩攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体 (0.20 g、42%) として生成物が得られた。

40

【0138】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.79 - 0.87 (m、6H)、2.20 - 2.30 (m、1H)、3.36 (m、2H)、3.72 (s、3H)、4.59 - 4.61 (bs、1H)、5.04 - 5.14 (m、2H)、5.96 - 5.98 (m、1H)、6.75 - 6.78 (m、1H)、6.95 - 7.00 (m、2H)、7.51 - 7.56 (m、1H)、8.23 - 8.25 (m、1H)、8.72 - 8.74 (m、1H)、8.97 - 9.05 (m、2H)

【0139】

LCMS (ESI) m/z : 369.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

50

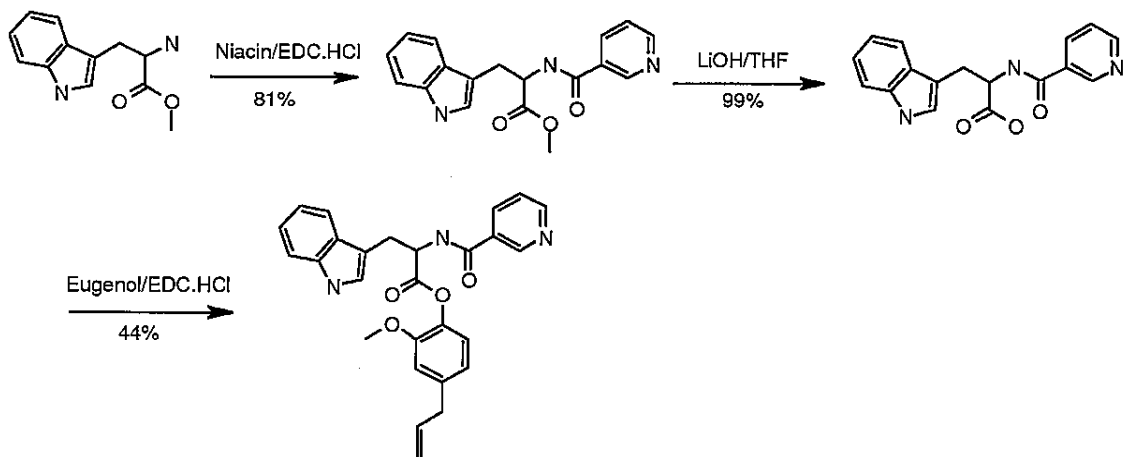
HPLC純度：92.86%

化合物の性質：白色固体

【0140】

実施例4：3-(1H-インドール-3-yl)-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸-5-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

【化21】



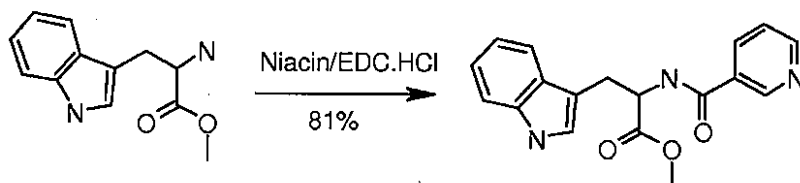
10

20

【0141】

ステップ1：3-(1H-インドール-3-yl)-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸メチルエステルの調製

【化22】



30

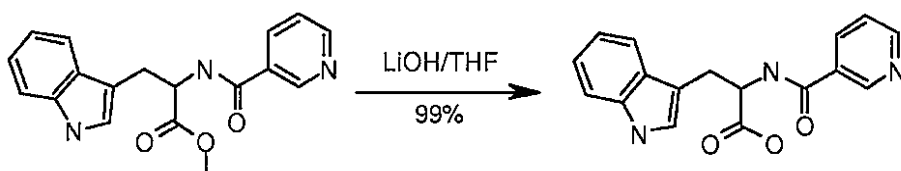
【0142】

DCM (20 mL) 内のメチルエステル (2.0 g、9.2 mmol) の溶液に N-メチルモルホリン (5 mL、46.0 mmol)、EDCI.HCl (3.5 g、18.4 mmol) およびニコチン酸 (2.0 g、9.2 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25 °C) にて 2 時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (150 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、オフホワイト固体 (2.4 g、81%) として生成物が得られた。

【0143】

ステップ2：3-(1H-インドール-3-yl)-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸の調製

【化23】



40

50

【0144】

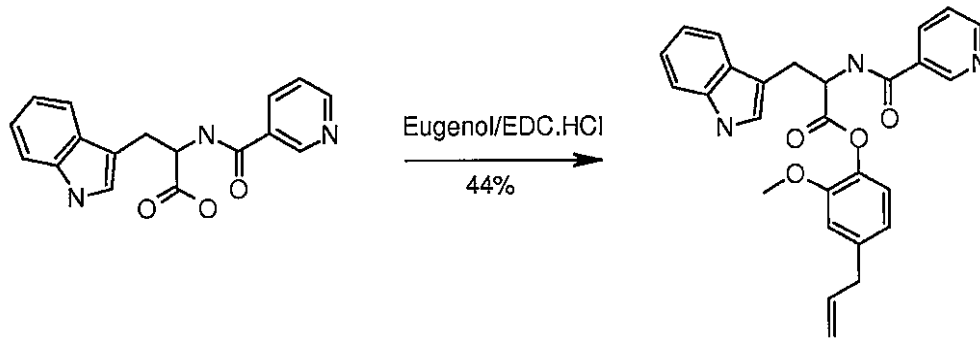
メタノール（5 mL）、THF（9 mL）内の3（1H-インドール-3-yl）-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸メチルエステル（0.5 g、1.6 mmol）の溶液に、水（3 mL）に溶解されたLiOH（0.39 g、7.7 mmol）が加えられた。混合物は室温（25）にて2時間攪拌された。溶媒が除去され、反応塊は1.5N HClで酸化され、酢酸エチル（100 mL）で希釈され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて無色固体（0.48 g、99%）として生成物が得られた。

【0145】

ステップ3：3（1H-インドール-3-yl）-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸-5-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

10

【化24】



20

【0146】

DCM内の3（1H-インドール-3-yl）-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-プロピオン酸（0.23 g、0.74 mmol）の溶液にN-メチルモルホリン（0.15 g、1.44 mmol）、EDCI.HCl（0.42 g、2.2 mmol）およびユーキノール（0.12 g、0.74 mmol）が加えられた。混合物は窒素下で室温（25）にて3時間攪拌された。得られた混合物はDCM（50 mL）で希釈され、水で洗浄され（50 mLで3回）、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、黄色低溶性固体（0.15 g、44%）として生成物が得られた。

30

【0147】

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、DMSO- d_6 ） δ （ppm）：3.37（d、 $J = 6.6$ Hz、2H）、3.40 - 3.49（m、1H）、3.74（s、3H）、5.05 - 5.14（m、3H）、5.90 - 6.01（m、1H）、6.75 - 6.78（m、1H）、6.94 - 7.07（m、4H）、7.32 - 7.36（m、2H）、7.56 - 7.64（m、2H）、8.22 - 8.32（m、1H）、8.74（d、 $J = 4.5$ Hz、1H）、9.01（s、1H）、9.29（d、 $J = 7.8$ Hz、1H）、10.91（s、1H）

40

【0148】

LCMS（ESI） m/z ：455.8（ $[M+H]^+$ ）

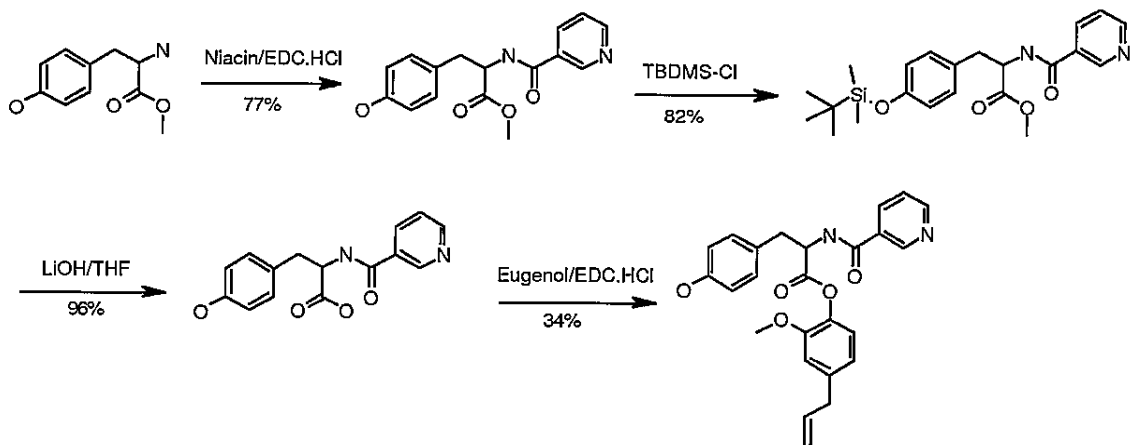
HPLC純度：99.58%

化合物の性質：黄色低溶性固体

【0149】

実施例5：3-（4-ヒドロキシフェニル）-2-〔（ピリジン-3-カルボニル）アミノ〕プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

【化25】



10

【0150】

ステップ1：3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(ピリジン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステルの調製

【化26】



20

【0151】

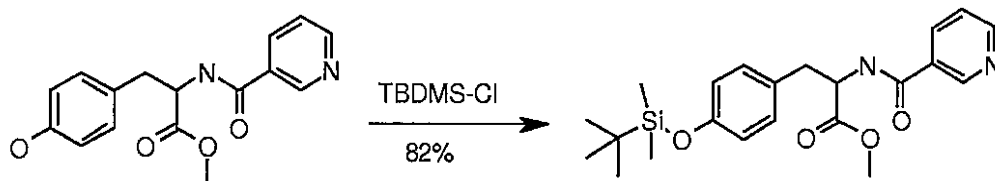
DCM (20 mL) 内のナイアシン (1.26 g、10.24 mmol) の溶液に N-メチルモルホリン (2.25 mL、25.0 mmol)、EDCI.HCl (5.87 g、30.73 mmol)、EDCI.HCl (5.87 g、30.73 mmol)、およびアミン (2.0 g、10.24 mmol) が窒素雰囲気内で加えられた。混合物は窒素下で室温 (25 °C) にて3時間攪拌された。得られた混合物はDCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体 (1.7 g、56.6%) として生成物が得られた。

30

【0152】

ステップ2：3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-2-[(ピリジン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステルの調製

【化27】



40

【0153】

DMF (1 mL) 内の3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(ピリジン-3-カル

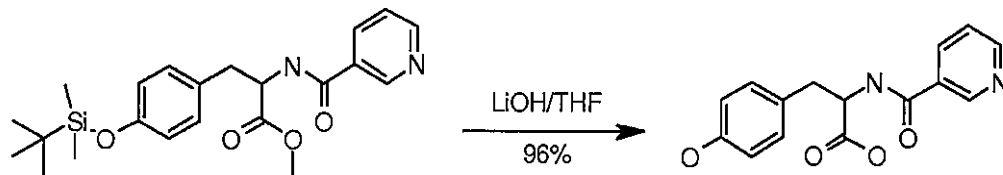
50

ボニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル(0.53g、1.76mmol)の溶液にN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.47mL、2.00mmol)が加えられ、続いて反応塊は0に冷却され、t-ブチル-ジメチル-塩化シリル(0.26g、1.76mmol)が反応塊に0で加えられた。混合物は室温(25)にて5時間攪拌された。得られた反応混合物は氷で冷却され、酢酸エチル(100mL)で希釈され、水で洗浄され(50mLで3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒は減圧下で蒸発され、薄茶液体(0.6g、82%)として生成物が得られた。

【0154】

ステップ3: 3-[4-(t-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)フェニル]2-[(ピリジン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸の調製

【化28】



10

20

【0155】

メタノール(1mL)、THF(3mL)内のメチルエステル(0.91g)の溶液に、水(1mL)に溶解したLiOH(0.45g、10.97mmol)が加えられた。混合物は室温(25)にて3時間攪拌された。反応混合物から溶媒が除去され、反応塊は1.5N HCl(pH=2~4)を使用して酸化された。遊離酸は酢酸エチル(200mL)で抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。得られた黄色固体は次のステップに直接使用された。

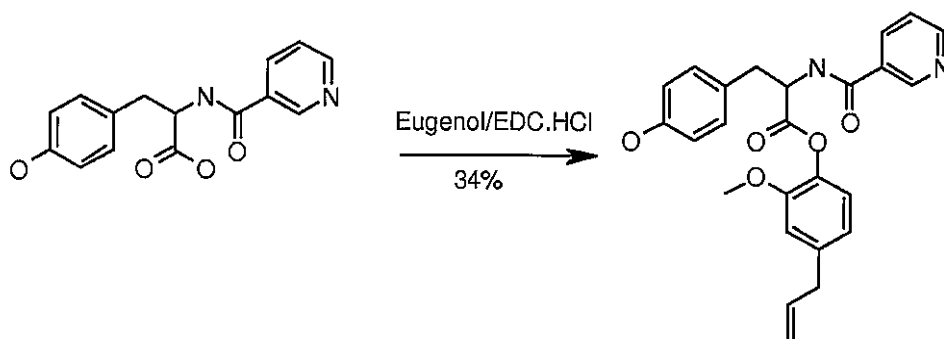
【0156】

注: この酸処理中、t-ブチルジメチル塩化シリル裂分が観察された。

【0157】

ステップ4: 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[(ピリジン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

【化29】



30

40

【0158】

DCM(40mL)内の3-[4-(t-ブチル-ジメチル-シリルオキシ)フェニル]2-[(ピリジン-3-カルボニル)アミノ]プロピオン酸(0.498g、17.4mmol)の溶液にN-メチルモルホリン(0.528g、5.2mmol)、EDC.HCl(0.66g、3.4mmol)およびユーキノール(0.22g、13.9mmol)が加えられた。混合物は窒素下で室温(25)にて3時間攪拌された。得られ

50

た混合物はDCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化処理され、薄黄色固体 (0.75 g、31.5%) として生成物が得られた。

【0159】

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.11 - 3.47 (m、4H)、4.52 (s、3H)、5.06 - 5.14 (m、3H)、5.94 - 6.03 (m、1H)、6.74 - 6.81 (m、3H)、6.92 - 6.98 (m、2H)、7.18 - 7.21 (m、2H)、7.51 - 7.55 (m、1H)、8.15 - 8.19 (m、1H)、8.68 (d、 $J = 3.9$ Hz、1H)、8.90 (bs、1H)

10

【0160】

LCMS (ESI) m/z : 433.1 ($[M+H]^+$)

HPLC 純度 : 99.5%

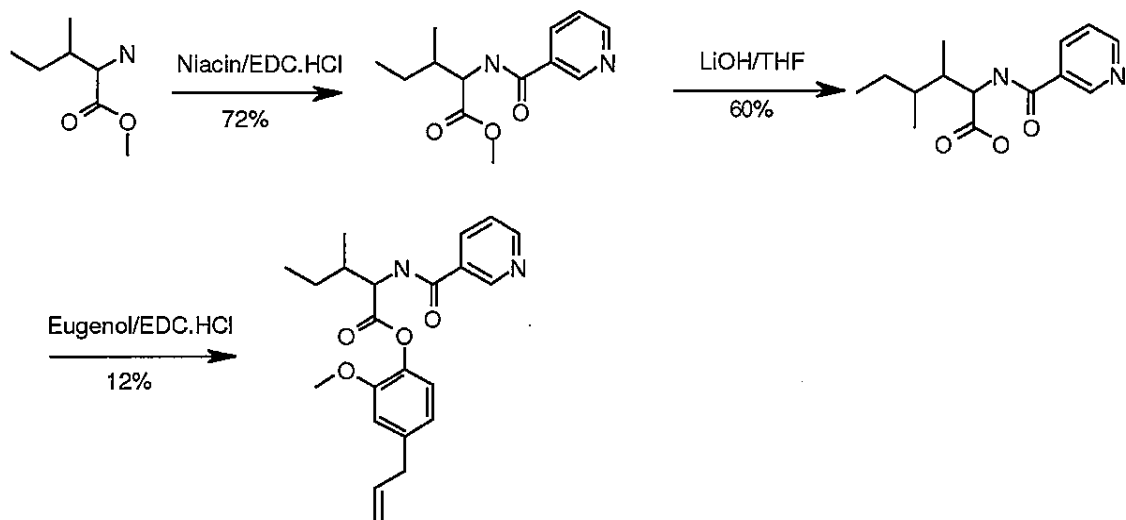
化合物の性質 : 薄黄色固体

【0161】

実施例6 : 3-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

KU-020の合成

【化30】



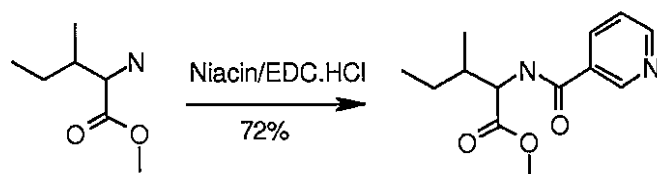
20

30

【0162】

ステップ1 : 3-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル-アミノ]-ペンタン酸メチルエステルの調製

【化31】



40

【0163】

DCM (20 mL) 内のニコチン酸 (2.0 g、16.5 mmol) の溶液に N-メ

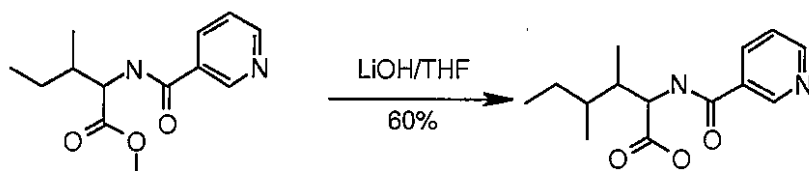
50

チルモルホリン (6.9 mL、49.5 mmol)、EDCI・HCl (6.3 g、33.0 mmol) およびイソロイシンメチルエステル (3.0 g、16.5 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25) にて 2.5 時間攪拌された。得られた混合物は DCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、黄色固体 (2.9 g、72%) として生成物が得られた。

【0164】

ステップ 2 : 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル - アミノ] - ペンタン酸の調製

【化 3 2】



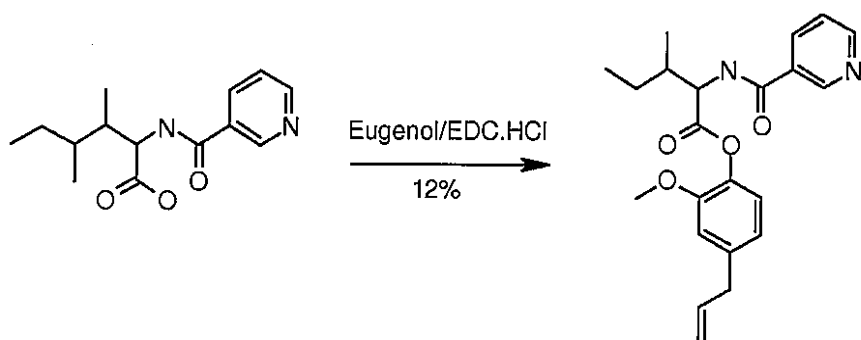
【0165】

メタノール (10 mL)、THF (9 mL) 内の 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル - アミノ] - ペンタン酸メチルエステル (1.5 g、5.9 mmol) の溶液に、水 (3 mL) に溶解された LiOH (1.25 g、29.9 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25) にて 3 時間攪拌された。メタノールと THF は反応塊から除去され、1.5 N HCl (pH = 2 ~ 3) を使用して酸化された。反応塊は酢酸エチル (100 mL) で 3 回抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて、薄黄色固体 (0.7 g、50%) として生成物が得られた。

【0166】

ステップ 3 : 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル] - アミノ - ペンタン酸 - 4 - アリル - 2 - メトキシフェニルエステルの調製

【化 3 3】



【0167】

DCM (4 mL) 内の 3 - メチル - 2 - [ピリジン - 3 - カルボニル - アミノ] - ペンタン酸 (0.47 g、1.59 mmol) の溶液に N - メチルモルホリン (9.49 g、4.9 mmol)、EDCI・HCl (0.62 g、3.28 mmol) およびユージオール (0.26 g、1.59 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25) にて 4 時間攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体 (0.12 g

10

20

30

40

50

、19.3%)として生成物が得られた。

【0168】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 0.91 - 0.98 (m, 3H)、1.06 - 1.14 (m, 3H)、1.20 - 1.41 (m, 1H)、1.50 - 1.70 (m, 1H)、2.09 - 2.30 (m, 1H)、3.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)、3.72 (s, 3H)、4.63 - 4.87 (m, 1H)、5.04 - 5.13 (m, 2H)、5.96 - 5.98 (m, 1H)、6.76 - 6.79 (m, 1H)、6.95 - 7.00 (m, 2H)、7.50 - 7.55 (m, 1H)、8.21 - 8.25 (m, 1H)、8.72 - 8.74 (m, 1H)、8.89 - 9.04 (m, 3H)

【0169】

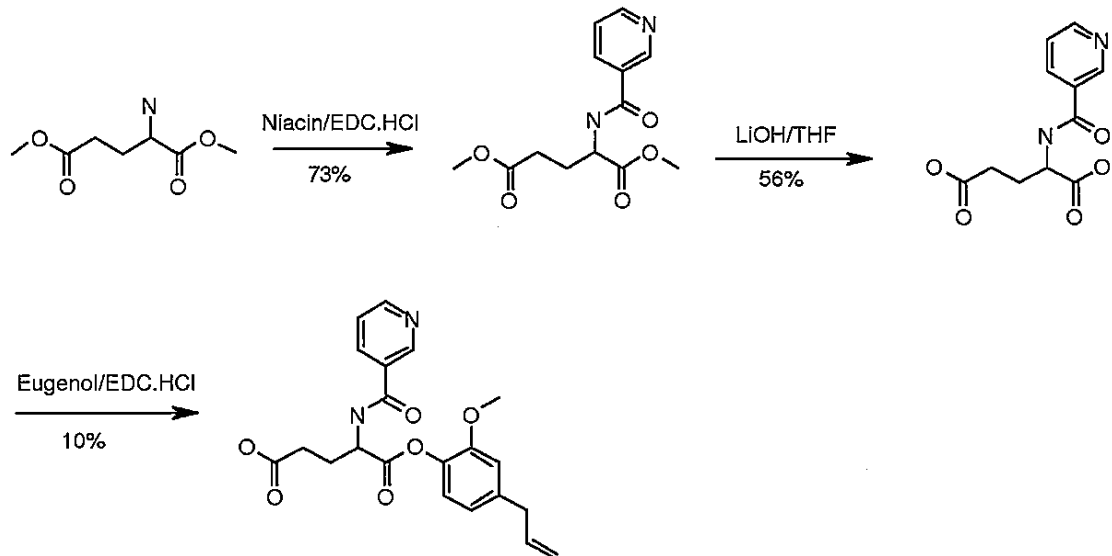
LCMS (ESI) m/z : 382.9 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

化合物の性質: 白色固体

【0170】

実施例7: 2-[ピリジン-3-カルボニル-アミノ]-ペンタンダイオイク(dioic)酸-1-(4-アリル-2-メトキシフェニル)エステルの調製

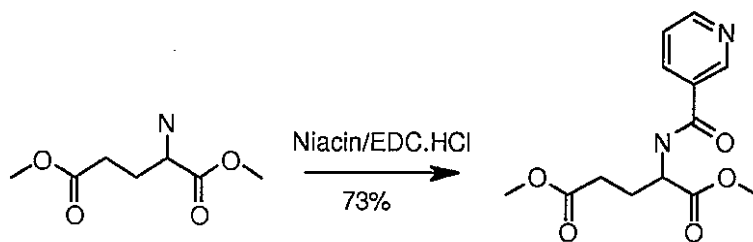
【化34】



【0171】

ステップ1: 2-ベンゾイルアミノ-ペンタンダイオイク酸ジメチルエステルの調製

【化35】



【0172】

DCM (20 mL) 内のナイアシン (1.4 g, 11.42 mmol) の溶液に N-メチルモルホリン (3.76 g, 34.2 mmol)、EDCI.HCl (4.36 g, 3

10

20

30

40

50

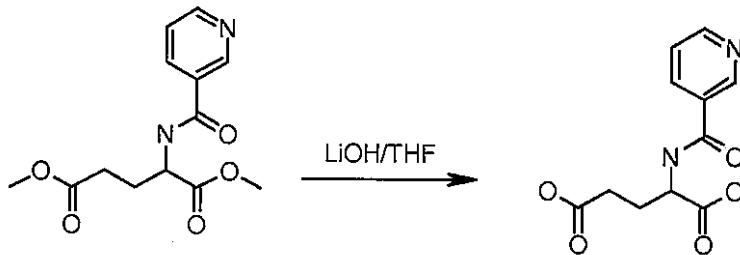
4.2 mmol) および L-グルタミン酸ジメチルエステル (2.0 g、11.42 mmol) が加えられた。混合物は窒素下で室温 (25) にて3時間攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、薄黄色オイル (3.1 g、73%) として生成物が得られた。

【0173】

ステップ2: 2-[ピリジン-3-カルボニル-アミノ]-ペンタンダイオイック酸の生成

【化36】

10



20

【0174】

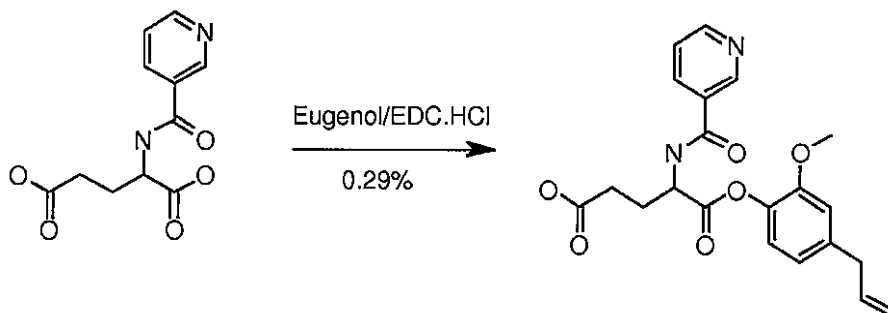
メタノール (2 mL)、THF (9 mL) 内の 2-ベンゾイルアミノ-ペンタンダイオイック酸ジメチルエステル (0.25 g、0.89 mmol) の溶液に、水 (3 mL) に溶解された LiOH (0.037 g、8.9 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25) にて2時間攪拌された。THF、メタノールが除去され、pHは1.5 NHCl で1に調節され、反応塊は酢酸エチル (100 mL) で3度抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。分析から、形成されたモノ酸およびジ酸は次のステップ (1.6 g) に供された。

【0175】

ステップ3: 2-[ピリジン-3-カルボニル-アミノ]-ペンタンダイオイック酸-1-(4-アリル-2-メトキシフェニル) エステルの調製

30

【化37】



40

【0176】

DCM (10 mL) 内のジ酸 (100 mg、0.42 mmol) の溶液に N-メチルホルリン (0.085 g、0.84 mmol)、EDCI.HCl (0.097 g、0.50 mmol) およびユーギノール (0.055 g、0.33 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25) にて2時間攪拌された。反応混合物は水 (5 mL) で冷却され、DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。未精製反応塊は分取 HPLC で純化处理され、薄黄色固体 (0

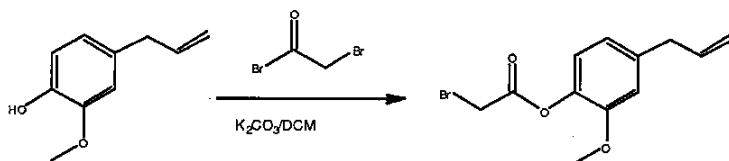
50

. 16 g、0.29%) が得られた。

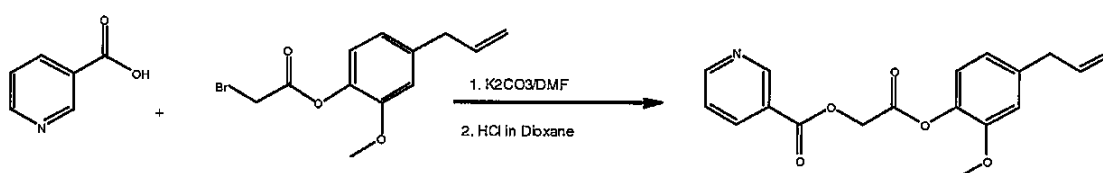
【0177】

実施例 8：ニコチン酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェノキシカルボニルメチルエステル
(塩酸塩) の調製

【化 38】



10

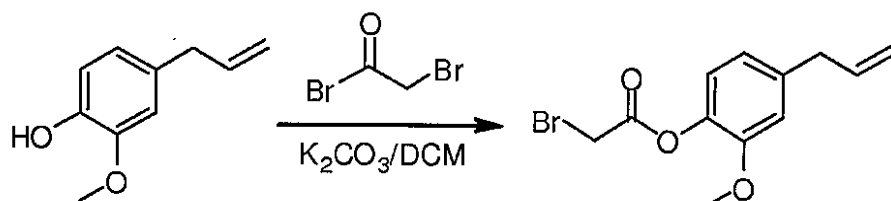


20

【0178】

ステップ 1：プロモ - 酢酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルの調製

【化 39】



30

【0179】

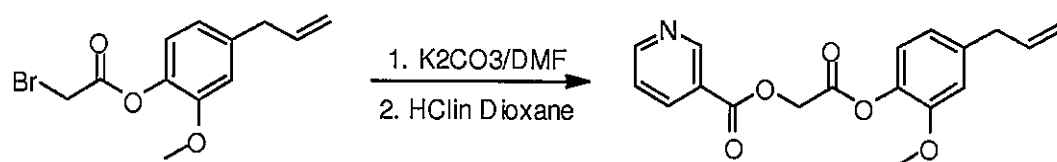
ジクロロメタン (5 mL) 内のユージオール (500 mg、3.03 mmol) の溶液に K_2CO_3 (1.0 g、7.57 mmol) が加えられ、0 でプロモアセチルプロミド (931 mg、4.54 mmol) が追加された。混合物は室温 (25) にて 1 時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (200 mL で 2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、粘性オイル (500 mg、63%) としてプロモ - 酢酸 - 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルが得られた。

40

【0180】

ステップ 2：ニコチン酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェノキシカルボニルメチルエステルの調製

【化40】



【0181】

10

DMF (4.0 mL) 内のニコチン酸 (172 mg、1.40 mmol) の溶液に 0 にて K_2CO_3 (605 mg、4.83 mmol) が加えられた。この混合物に DMF (1.0 mL) 内の化合物 (I-a) (500 mg、1.75 mmol) の溶液が同温で加えられた。混合物は室温 (25) にて 1 時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル (400 mL) で希釈され、水で洗浄され (200 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、粘性オイル (500 mg) として生成物が得られた。

【0182】

ジエチルエーテル (5.0 mL) 内の上記生成物 (500 mg、1.52 mmol) の溶液にジオキサン (0.36 mL、0.95 mmol) 内の 4M HCl の溶液が 0 にて加えられた。反応混合物は室温 (25) にて 1.5 時間攪拌され、無色の沈下物が得られた。溶媒はデカントされ、減圧下で乾燥され、無色固体 (450、85%) が得られた。

20

【0183】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.37 (d、 $J = 6.9$ Hz、1H)、3.77 (s、3H)、5.04 - 5.14 (m、2H)、5.28 (s、1H)、5.90 - 6.02 (m、1H)、6.77 - 6.81 (m、1H)、6.98 (d、 $J = 1.5$ Hz、1H)、7.05 - 7.07 (m、1H)、7.71 - 7.75 (m、1H)、8.47 - 8.51 (m、1H)、8.92 - 8.94 (m、1H)、9.21 (d、 $J = 1.2$ Hz、1H)

30

【0184】

LCMS (ESI) m/z : 328.2 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

HPLC 純度 : 99.41%

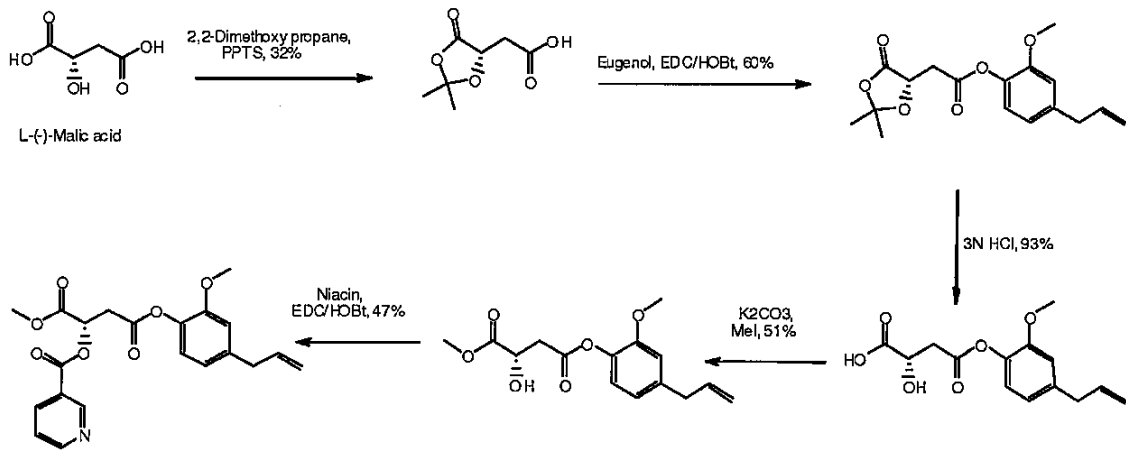
化合物の性質 : 薄黄色固体

溶解範囲 : 109.3 ~ 111.2

【0185】

実施例 9 : 2 - (ピリジン - 3 - カルボニロキシ) - 琥珀酸 4 - (4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニル) エステル 1 - メチルエステルの調製

【化41】

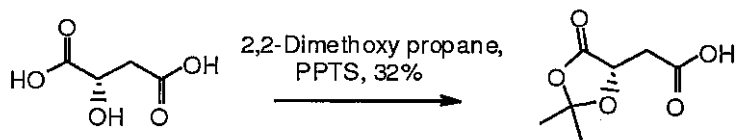


【0186】

ステップ1：(S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサラン-4-yl)-酢酸の調製

20

【化42】



【0187】

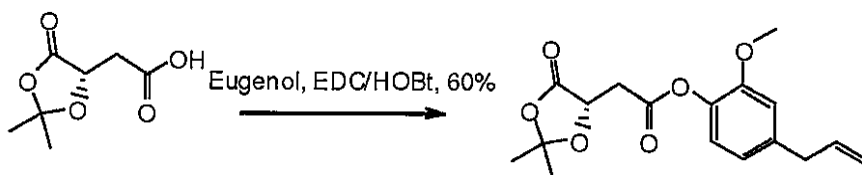
2,2-ジメトキシプロパン(5.0 mL)内のL-(-)-マリン酸(5.0 g、37.3 mmol)の懸濁液に室温(25)にてPPTS(0.13 g、0.5 mmol)が加えられた。混合物は同じ温度で48時間攪拌された。得られた混合物は水(100 mL)とジクロロメタン(250 mL)の間で分離され、水性層がジクロロメタンで2度抽出された(100 mLで2回)。組み合わせられた有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥され、減圧下で濃縮され、無色固体(2.1 g、32%)が得られた。

30

【0188】

ステップ2：(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサラン-4-yl)-酢酸4-アリル-2-メトキシ-フェニルエステルの調製

【化43】



【0189】

ジクロロメタン内の((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサラン-4-yl)-酢酸(2.1 g、12.0 mmol)の溶液に氷点(0)にてN-エチルジイソプロピルアミン(10.3 mL)、EDCI·HCl(6.9 g、36.0 mmol)、HOBt(1.8 g、12.0 mmol)、DMAP(0.14 g、1.2 m

50

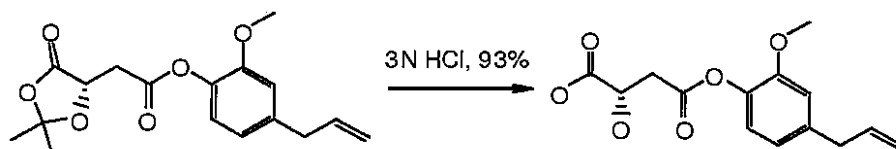
mol) が加えられ、反応混合物は同一の温度で15分間攪拌された。続いて、ユージノール(2.18 g、13.2 mmol) が反応混合物に同一温度で加えられ、混合物は室温(25 °C)にて12時間攪拌された。得られた混合物はジクロロメタン(200 mL)で希釈され、水で洗浄され(100 mL、4回)、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。未精製生成物はカラムクロマトグラフィによってさらに純化处理され、無色固体(2.3 g、60%) が得られた。

【0190】

ステップ3: 2-ヒドロキシ-琥珀酸-4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル)エステルの調製

【化44】

10



【0191】

THF(10.0 mL)内の(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサソリン-4-イル)-酢酸4-アリル-2-メトキシ-フェニルエステル(1.0 g、3.12 mmol)の溶液に室温(25 °C)にて1N塩酸(10 mL)が加えられ、反応混合物は同一温度で6時間攪拌された。溶媒は分量に蒸発され、塩化ナトリウムで飽和处理され、生成物は酢酸エチルで抽出された(100 mLで2回)。有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されてオフホワイト固体(0.81 g、93%) が得られた。

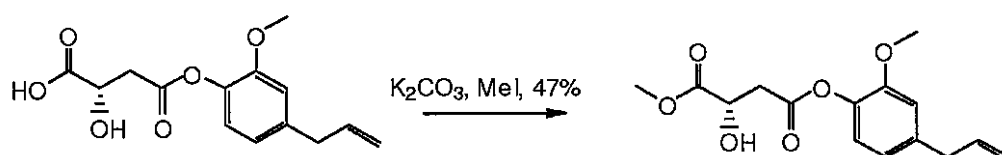
20

【0192】

ステップ4: 2-ヒドロキシ-琥珀酸4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル)エステル1-メチルエステルの調製

【化45】

30



【0193】

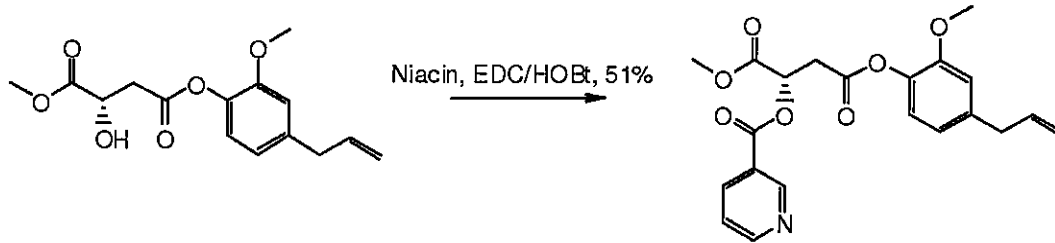
乾燥DMF(2.0 mL)内の2-ヒドロキシ-琥珀酸4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル)エステル(0.1 g、0.35 mmol)の溶液に乾燥K₂CO₃が加えられ、0 °Cにてヨウ化メチルが追加され、反応混合物は室温(25 °C)にて1時間攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル(50.0 mL)で希釈され、濾過された。濾過液は水で洗浄され(200 mL、4回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。揮発物の揮発で得られた未精製生成物はカラムクロマトグラフィで純化处理され、オレンジ色粘液(0.05 g、47%) が得られた。

40

【0194】

ステップ5: 2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)-琥珀酸4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル)エステル1-メチルエステルの調製

【化46】



10

【0195】

ジクロロメタン (10.0 mL) 内のナイアシン (90 mg, 0.7 mmol) の懸濁液に N-エチルジイソプロピルアミン (0.58 mL, 3.0 mmol)、EDCI・HCl (380 mg, 2.0 mmol)、HOBt (50 mg, 0.3 mmol) が 0 にて加えられ、15 分間攪拌された。続いて、2-ヒドロキシ-琥珀酸 4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル) エステル (200 mg, 0.6 mmol) が同一温度で加えられ、反応混合物は室温 (25) にて 5 時間攪拌された。反応混合物は DCM (150 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL, 4 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。揮発物の揮発で得られた未精製生成物はカラムクロマトグラフィで純化处理され、薄黄色粘性オイル (140 g, 51%) が得られた。

20

【0196】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 5.10 - 5.13 (m, 1H), 5.85 - 5.98 (m, 2H), 6.74 - 6.76 (m, 2H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 8.35 - 8.39 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H)

【0197】

LCMS (ESI) m/z : 400.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

HPLC 純度: 99.23%

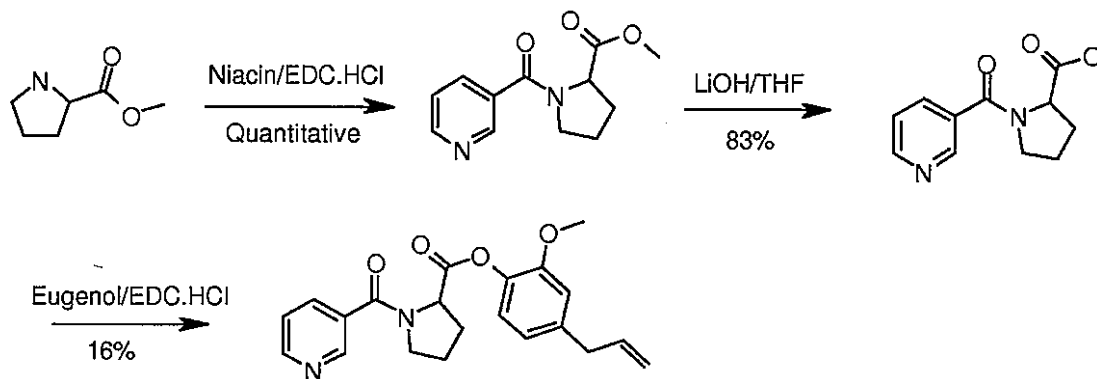
30

化合物の性質: 薄黄色粘性オイルは冷蔵庫内で保管されると低溶解性固体 (48) となる。

【0198】

実施例 10: 1-(ピリジン-3-カルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-アリル-2-メトキシ-フェニル エステルの調製

【化47】



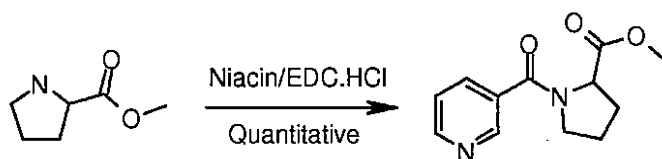
40

【0199】

50

ステップ 1 : 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの調整

【化 4 8】



10

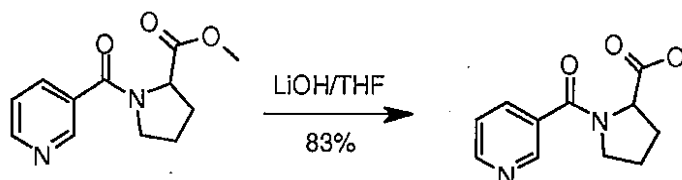
【 0 2 0 0】

DCM (10 mL) 内のナイアシン (0.4 g、3.50 mmol) の溶液に L - プロリンメチルエステル (0.5 g、3.21 mmol)、N - メチルモルホリン (1.1 mL、10.5 mmol)、EDC.HCl (1.2 g、6.4 mmol)、および触媒量の DMAP が 0 にて加えられた。混合物は室温 (25) にて 2 時間攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL、2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。減圧下で溶媒は蒸発され、黄色ガム状オイル (1.3 g) として生成物が得られた。

【 0 2 0 1】

ステップ 2 : 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸の調製

【化 4 9】



30

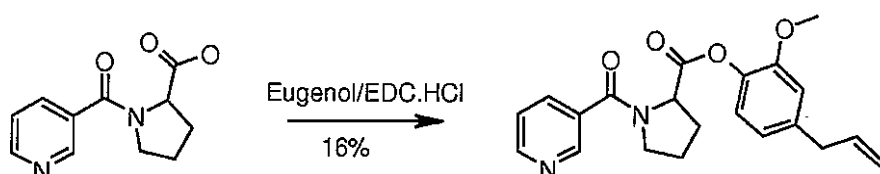
【 0 2 0 2】

THF (13 mL) 内の 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.3 g、5.4 mmol) の溶液に室温 (25) にて水 (1.3 mL) 中の水酸化リチウム (0.34 g、8.1 mmol) が加えられた。混合物は室温 (25) にて 2 時間攪拌された。THF は反応混合物から蒸発され、残留物はメタノールに溶解され、pH = 4 に酸化され、濾過され、蒸発され、蒸発で得られた粘液はジエチルエーテルで滴定され、オフホワイト固体 (1.0 g、83%) として化合物が得られた。

【 0 2 0 3】

ステップ 4 : 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルの調製

【化 5 0】



50

【0204】

DCM (20 mL) 内のユーキノール (0.7 g、4.2 mmol) の溶液に 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 g、4.6 mmol) が加えられ、続いて、N - メチルモルホリン (2.7 mL、25.2 mmol)、EDC・HCl (1.6 g、8.4 mmol)、および触媒量の DMA P が室温にて加えられた。混合物は室温 (25) にて 12 時間攪拌された。混合物は DCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で 2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物得はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、薄黄色ガム状化合物 (260 mL、16%) として生成物が得られた。

10

【0205】

LCMS (ESI) m/z : 367.0 ($[M+H]^+$)

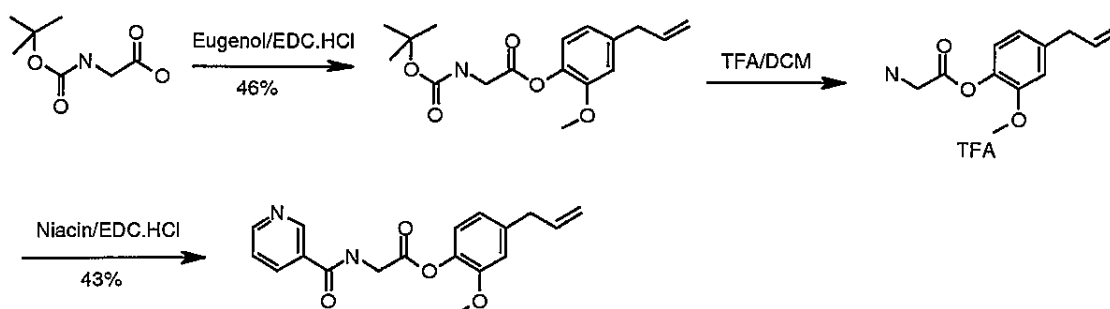
HPLC 純度: 99.26%

化合物の性質: 薄黄色ガム状固体

【0206】

実施例 11: [(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルの調製

【化 5 1】



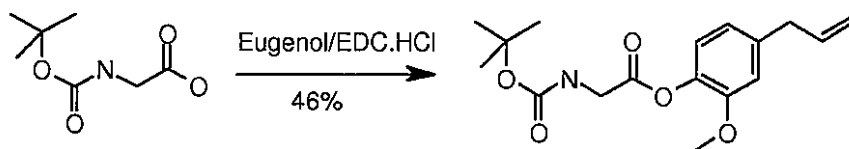
20

30

【0207】

ステップ 1: アミノ - 酢酸 4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルの調製

【化 5 2】



40

【0208】

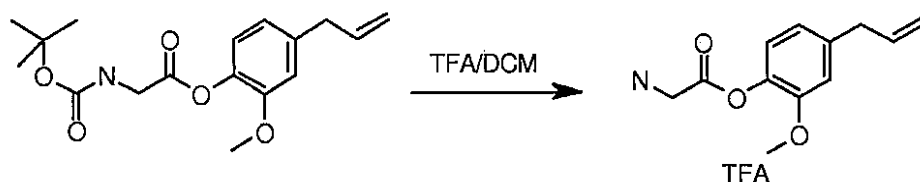
DCM (20 mL) 内のユーキノール (0.3 g、1.82 mmol) の溶液に Boc - グリシン (0.35 g、2.01 mmol)、N - メチルモルホリン (0.65 mL、6.00 mmol)、EDC・HCl (0.76 g、4.0 mmol)、および DMA P が氷点にて加えられた。混合物は室温 (25) にて 12 時間攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で 2 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、薄黄色オイル (300 mg、46.9%) として生成物が得られた。

【0209】

50

ステップ2：アミノ - 酢酸4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルトリフルオロ酢酸の調製

【化53】



10

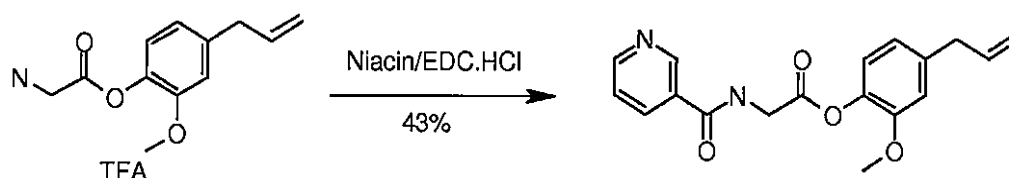
【0210】

DCM (10 mL) 内のアミノ - 酢酸4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステル (0.3 g) の溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) が氷点にて滴下された。混合物は室温 (25) にて2時間攪拌された。溶媒は完全に除去され、反応混合物は次のステップに持ち越された。

【0211】

ステップ3：[(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステルの調製

【化54】



20

【0212】

DCM (20 mL) 内のアミノ - 酢酸4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニルエステル (510 mg、1.7 mmol) の溶液にナイアシン (0.23 g、1.9 mmol)、N - メチルモリホリン (0.96 mL、8.8 mmol)、EDC.HCl (0.68 g、3.5 mmol) が氷点にて加えられた。混合物は室温 (25) にて2時間攪拌された。得られた混合物はDCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で2回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで純化処理され、オフホワイト固体 (210 mg、43%) として生成物が得られた。

30

【0213】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 3.40 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、3.84 (s、3H)、4.55 (d、 $J = 5.1$ Hz、2H)、5.09 - 5.15 (m、2H)、5.92 - 6.01 (m、1H)、6.78 - 6.83 (m、2H)、6.96 - 7.02 (m、1H)、7.39 - 7.43 (m、1H)、8.15 - 8.19 (m、1H)、8.74 - 8.96 (m、1H)、9.07 (D、 $J = 2.1$ Hz、1H)

40

【0214】

LCMS (ESI) m/z : 372.0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$)

HPLC 純度 : 98.25%

化合物の性質 : オフホワイト固体

【0215】

実施例12：(S) - 2 - ヒドロキシ - 琥珀酸ビス - (4 - アリル - 2 - メトキシ - フェ

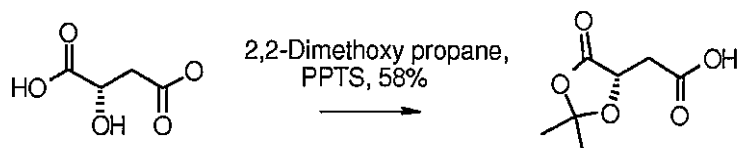
50

ニル) エステルの調製

【0216】

ステップ1: ((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸の調製

【化55】



L-(-)-Malic acid

10

【0217】

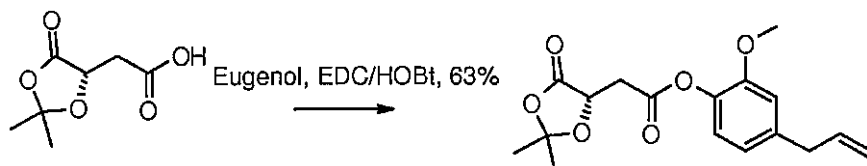
2,2-ジメトキシプロパン(200 mL)内のL-(-)-マリン酸(100.0 g、0.74 mol)の溶液にPPTS(2.60 g、15.11 mmol)が室温(25)にて加えられた。混合物は同温で48時間攪拌された。得られた混合物は水(1.0 L)とジクロロメタン(2.5 L)の間で分離され、水性層がジクロロメタンで2度(500 mLで2回)抽出された。組み合わされた有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥され、減

20

【0218】

ステップ2: ((2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-yl)-酢酸 4-アリル-2-メトキシ-フェニルエステルの調製

【化56】



30

【0219】

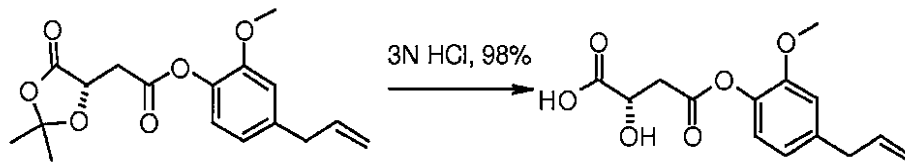
ジクロロメタン(300 mL)内の((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸(30.0 g、0.17 mmol)の溶液にN-エチルジイソプロピルアミン(147 mL、0.86 mol)、EDCI·HCl(98.0 g、0.51 mol)、HOBt(13.1 g、0.08 mol)、DMAP(0.2 g、0.01 mol)が氷点にて加えられ、混合物は同温で15分間攪拌された。続いてユーヅノール(26.1 mL、0.17 mol)が反応混合物に同温で加えられ、混合物は室温(25)にて5時間攪拌された。得られた混合物はジクロロメタン(2.0 L)で希釈され、水で洗浄され(500 mLで4回)、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。溶媒の蒸発で得られた残留物はペテロリウムエーテルで洗浄され、オフホワイト固体(35.0 g、63%)として生成物が得られた。

40

【0220】

ステップ3: 2-ヒドロキシ-琥珀酸 4-(4-アリル-2-メトキシ-フェニル)エステルの調製

【化57】



10

【0221】

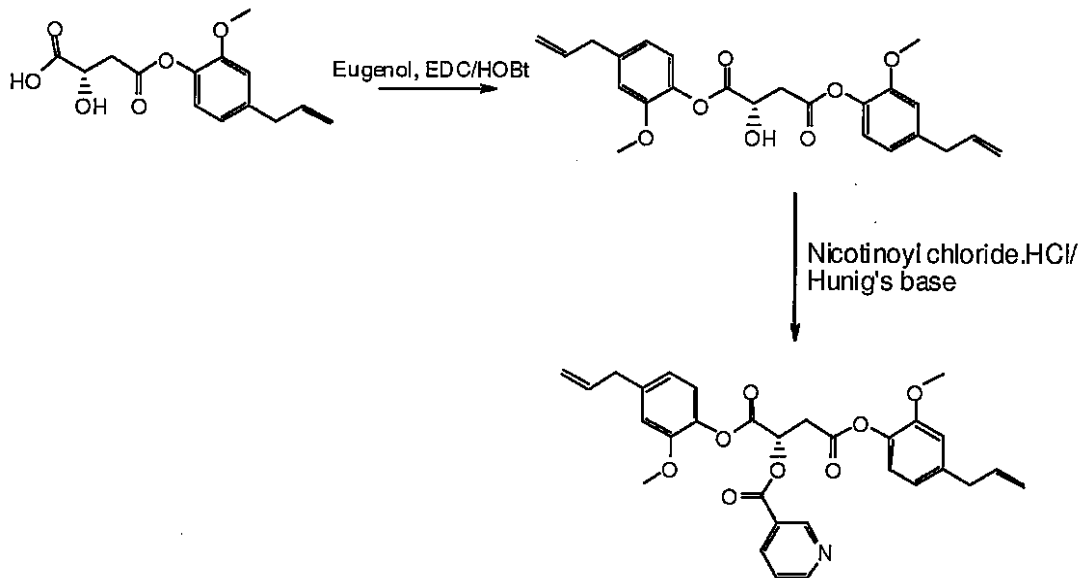
THF (350 mL) 内の (2, 2 - ジメチル - 5 - オキシ - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - 酢酸 4 - アリル - 2 - メトキシフェニルエステル (35.0 g、0.10 mol) の溶液に 1 N 塩酸 (350 mL) が室温 (25) にて加えられ、混合物は同温で 8 時間間攪拌された。溶媒は分量に蒸発され、塩化ナトリウムで飽和処理され、生成物は酢酸エチルで抽出された (740 mL で 2 回)。有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて、オフホワイト固体 (30.0 g、98%) として生成物が得られた。

【0222】

ステップ 4 : (S) - 2 - ヒドロキシ - 琥珀酸ビス - (4 - アリル - 2 - メトキシ - フェニル) エステルの調製

20

【化58】



30

【0223】

ジクロロメタン (450 mL) 内の 2 - ヒドロキシ - 琥珀酸 4 - (4 - アリル - メトキシ - フェニル) エステル (20.0 g、0.07 mol) の溶液に N - エチルジイソプロピルアミン (61.0 mL、0.35 mol)、EDCI.HCl (40.8 g、0.21 mol)、HOBt (5.4 g、0.03 mmol)、DMAc (87 mg、0.7 mmol) が氷点にて加えられ、反応混合物は同温で 15 分間攪拌された。続いてユーギノール (11.7 g、0.07 mol) が反応混合物に同温で加えられ、混合物は室温 (25) にて 2 時間間攪拌された。

40

【0224】

得られた混合物に N - エチルジイソプロピルアミン (24.0 mL、0.14 mol) が加えられ、続いて塩化ニコチノイル塩酸 (25.4 g、0.14 mol) が氷点 (0) にて加えられ、混合物は室温 (25) にて 2 時間間攪拌された。得られた混合物は酢酸

50

エチル (2.0 L) で希釈され、水で洗浄され (1.0 L で 4 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮された。得られた非精製生成物はカラムクロマトグラフィでさらに純化処理され、黄色粘液 (10.02 g、37%) が得られた。

【0225】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.34 - 3.38 (m、4H)、3.53 - 3.55 (m、2H)、3.65 (s、3H)、5.04 - 5.08 (m、2H)、5.13 (s、1H)、5.14 (s、1H)、5.92 - 6.02 (m、3H)、6.77 - 6.80 (m、2H)、6.95 - 7.06 (m、4H)、7.63 - 7.67 (m、1H)、8.36 - 8.40 (m、1H)、8.88 - 8.90 (m、1H)、9.18 (s、1H)

10

【0226】

LCMS (ESI) m/z : 532.1 ($[M+H]^+$)

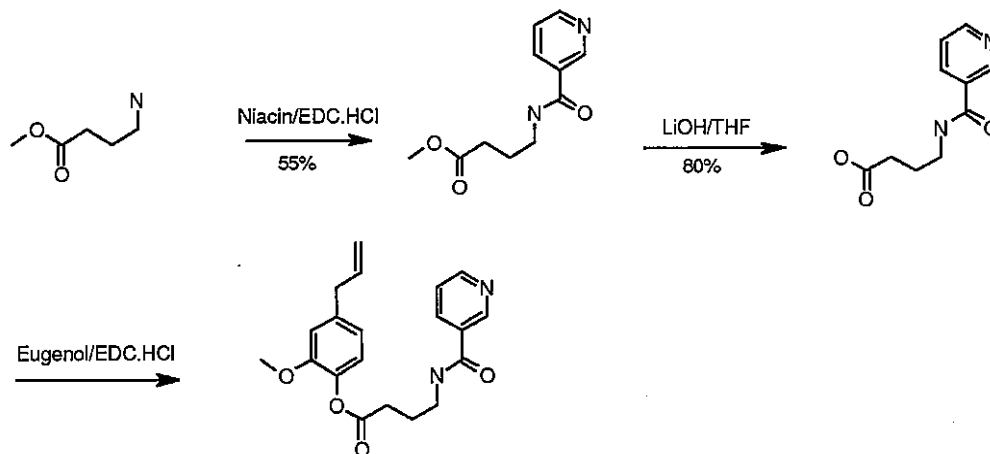
HPLC 純度 : 98.42%

化合物の性質 : 薄黄色粘性オイル

【0227】

実施例 13 : 4 - [(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - ブチル酸 - 4 - アリル - 2 - メトキシフェニルエステルの調製

【化59】



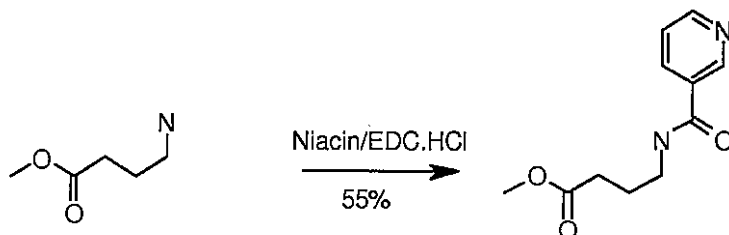
20

30

【0228】

ステップ 1 : 4 [(ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - ブチル酸メチルエステルの調製

【化60】



40

【0229】

ニコチン酸 (1.6 g、13.0 mmol) の溶液に N - メチルモルホリン (4.29 mL、39.04 mmol)、EDCI.HCl (4.0 g、26.0 mmol)、およびアミン (2.0 g、13.00 mmol) がえられた。混合物は窒素雰囲気中、室温 (

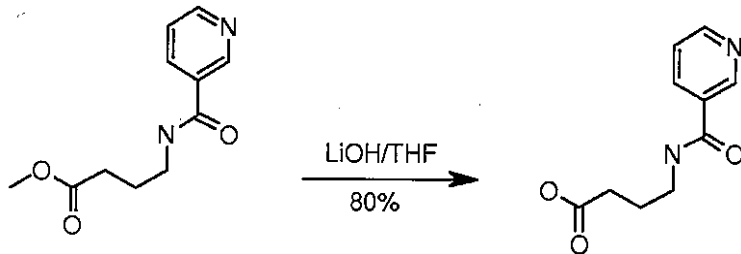
50

25)にて3時間攪拌された。得られた混合物はDCM(200mL)で希釈され、水で洗浄され(100mLで2回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた非精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体(1.59g、55.7%)として生成物が得られた。

【0230】

ステップ2：4[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ブチル酸の生成

【化61】



【0231】

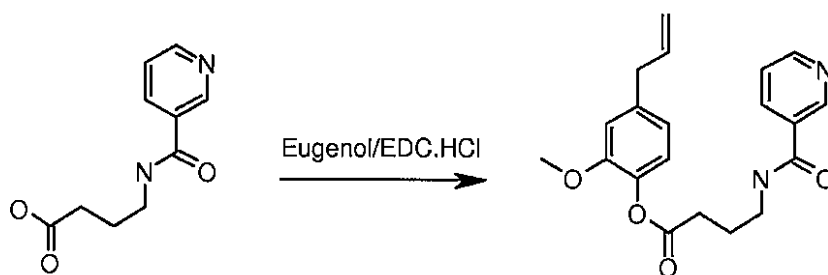
THF(14mL)中の4[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ブチル酸メチルエステル(0.8g、3.4mmol)の溶液に、水(6mL)に溶解したLiOH(0.75g、17.9mmol)が加えられた。混合物は室温(25)にて一晩攪拌された。50%の開始物質がその状態で放置された。続いて反応混合物は45にて加熱された。反応は進行しなかった。反応混合物はクロロホルムで処理され、開始物質が回復された。水性層は水で希釈され、1.5N HClで酸化(pH=3)され、酢酸エチル(150mL)で抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて、黄色固体(0.6g、80%)が得られた。

20

【0232】

ステップ3：4[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ブチル酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

【化62】



【0233】

DMF(10mL)中の4[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ブチル酸(0.6g、2.8mmol)の溶液にN-メチルモルホリン(0.9mL、4.8mmol)、EDCI.HCl(1.1g、5.7mmol)、およびユーギノール(0.4mL、4.8mmol)が加えられた。混合物は窒素雰囲気内で室温(25)にて一晩攪拌された。得られた混合物は酢酸エチル(200mL)で希釈され、水で洗浄され(100mLで4回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物は分取HPLCでさらに純化处理され、無色固体として生成物が得られた。

40

【0234】

LCMS(ESI)m/z: 355.1([M+H]⁺)

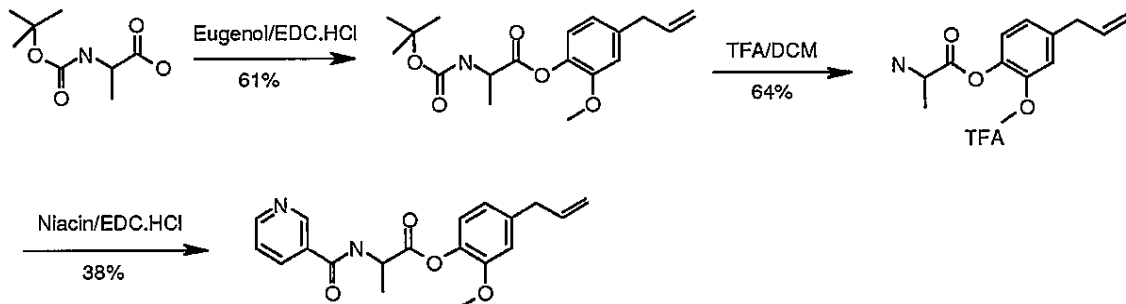
50

化合物の性質：無色固体

【0235】

実施例14：4-アリル-2-メトキシフェニル2-(ニコチンアミド)プロパノエートの調製

【化63】

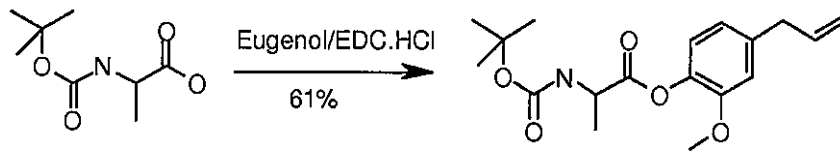


10

【0236】

ステップ1：2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシ-フェニルエステルの調製

【化64】



20

【0237】

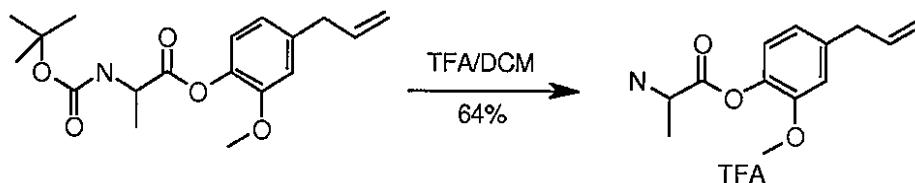
DCM (30 mL) 中の N-ボック-アラニン (3 g, 14.7 mmol) の溶液に EDC.HCl (3.73 g, 29.5 mmol)、N-メチルモルホリン (2.86 mL、44.2 mmol)、およびユーヅノール (1.5 mL、14.7 mmol) が氷点 (0) にて加えられた。混合物は窒素雰囲気内で室温 (25) にて2時間攪拌された。得られた混合物は DCM (300 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、オフホワイト固体 (3 g、61%) として生成物が得られた。

30

【0238】

ステップ2：2[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシ-フェニルエステルの調製

【化65】



40

【0239】

DCM (10 mL) 中の 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステル (1.0 g, 2.9 mmol) の溶液にトリフル

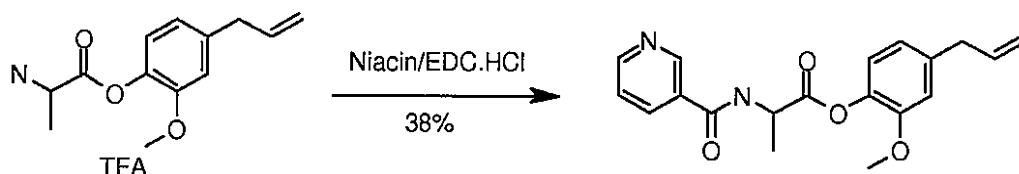
50

オロ酢酸 (1.0 g、8.9 mmol) が氷点 (0) にて滴下された。混合物は窒素雰囲気内で室温 (25) にて2時間攪拌され、真空下で TFA が除去された。未精製塊の pH は重炭酸溶液で6から7に調節された。遊離アミンが酢酸エチル (100 mL) で抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されてオフホワイト固体 (0.45 g、64%) が得られた。

【0240】

ステップ3:

【化66】



10

【0241】

DCM (6 mL) 中のニコチン酸 (0.280 g、0.42 mmol) の溶液に EDCI.HCl (0.876 g、0.85 mmol)、N-メチルモルホリン (0.74 mL、1.27 mmol)、および 2 [(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステル (0.543 g、0.42 mmol) が窒素雰囲気内で加えられた。混合物は窒素雰囲気内で室温 (25) にて2時間攪拌された。得られた混合物は DCM (100 mL) で希釈され、水で洗浄され (50 mL で3回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体 (0.30 g、38.4%) の生成物が得られた。

20

【0242】

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ (ppm): 1.79 (d、J = 7.2 Hz、3H)、3.38 - 3.44 (m、2H)、3.83 (s、3H)、4.38 (bs、1H)、5.02 - 5.14 (m、3H)、5.89 - 6.02 (m、1H)、6.76 - 6.78 (m、2H)、6.85 - 7.02 (m、1H)、7.60 (bs、1H)、8.10 (bs、1H)、8.57 (bs、1H)、8.77 (bs、1H)、9.56 (s、1H)

30

【0243】

LCMS (ESI) m/z: 341.0 ([M+H]⁺)

HPLC 純度: 92.07%

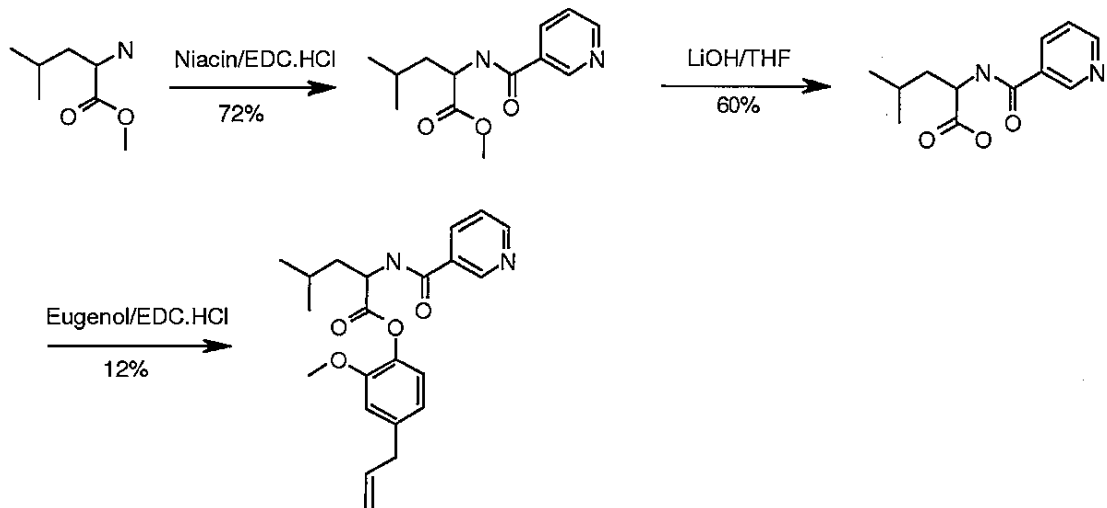
化合物の性質: 白色固体

【0244】

実施例 15: 4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

40

【化67】



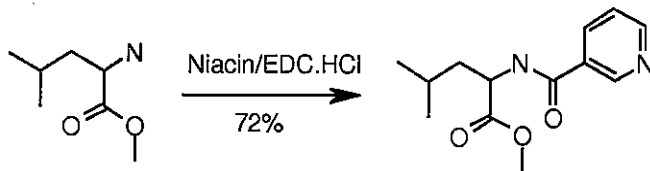
10

【0245】

ステップ1：4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸メチルエステルの調製

20

【化68】



【0246】

DCM (20 mL) 中のナイアシン (1.35 g、11.0 mmol) の溶液に N-メチルモルホリン (3.34 g、33.00 mmol)、EDCI.HCl (4.2 g、22.02 mmol)、および L-ロイシンメチルエステル塩酸 (2.0 g、11.0 mmol) が加えられた。混合物は窒素雰囲気内で室温 (25 °C) にて 2.5 時間攪拌された。得られた混合物は DCM (200 mL) で希釈され、水で洗浄され (100 mL で 3 回)、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体 (2.0 g、72%) として生成物が得られた。

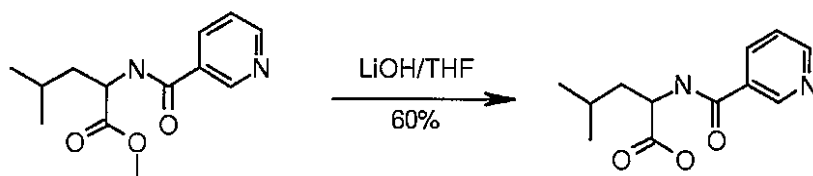
30

【0247】

ステップ2：4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸の調製

40

【化69】



50

【0248】

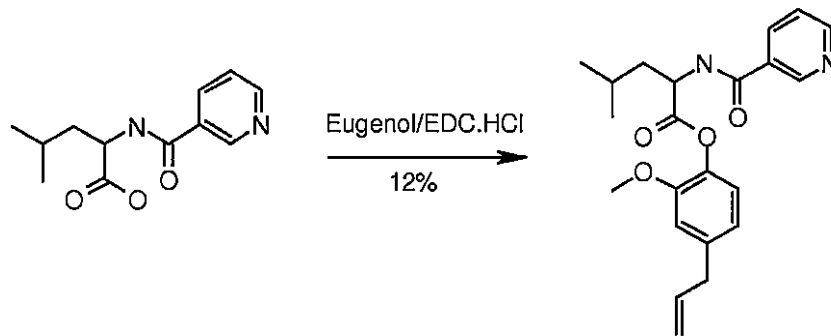
メタノール（8 mL）、THF（3 mL）中の4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸メチルエステル（0.80 g、3.3 mmol）の溶液に、水（9 mL）に溶解されたLiOH（0.7 g、16.9 mmol）が加えられた。混合物は室温（25℃）にて2.5時間攪拌された。メタノールとTHFが反応塊から除去され、1.5 N HClで酸化（pH = 1）された。反応塊は酢酸エチル（100 mL）で3回抽出され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濃縮されて薄黄色固体（0.45 g、60%）として生成物が得られた。

【0249】

ステップ3：4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸-4-アリル-2-メトキシフェニルエステルの調製

10

【化70】



20

【0250】

DCM（5 mL）中の4-メチル-2-[ピリジン-3-カルボニル]-アミノ-ペンタン酸（0.47 g、1.99 mmol）の溶液にN-メチルモルホリン（0.6 mL、5.99 mmol）、EDCI.HCl（0.76 g、3.99 mmol）、およびユーギノール（0.32 mL、1.99 mmol）が加えられた。混合物は窒素雰囲気内で室温（25℃）にて2.5時間攪拌された。得られた混合物はDCM（100 mL）で希釈され、水で洗浄され（50 mLで3回）、硫酸ナトリウム上で乾燥された。溶媒の蒸発で得られた未精製生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィでさらに純化处理され、白色固体（0.09 g、12%）として生成物が得られた。

30

【0251】

¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）δ（ppm）：0.94 - 0.99（m、6H）、1.79 - 1.93（m、3H）、3.36（d、J = 9.3 Hz、2H）、3.73（s、3H）、4.75（bs、1H）、5.04 - 5.14（m、2H）、5.92 - 5.98（m、1H）、6.75 - 6.78（m、1H）、6.95 - 7.00（m、2H）、7.51 - 7.56（m、1H）、8.23 - 8.27（m、1H）、8.72 - 8.74（m、1H）、8.05 - 9.125（m、2H）

【0252】

LCMS（ESI）m/z：383.0（[M+H]⁺）

HPLC純度：98.59%

化合物の性質：白色固体

【0253】

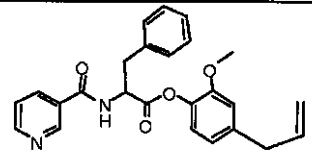
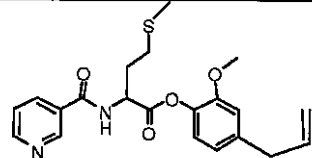
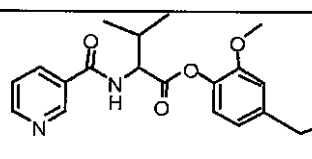
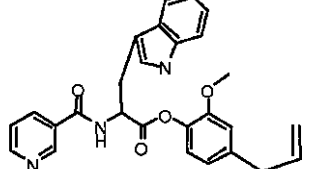
ヒトの神経SH-SY5Y細胞における化合物によるA_β42の生成の減少

化合物の濃度を増加させつつ細胞が一晩培養された。続いて細胞培地は回収され、培地のA_β42はサンドイッチELISAにより定量された。結果を表1に示す。

【0254】

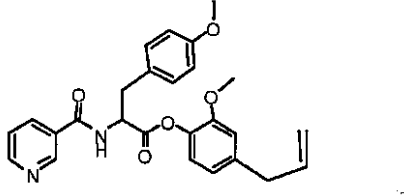
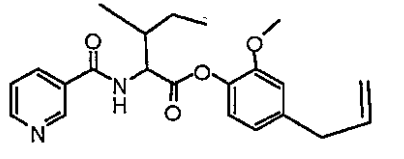
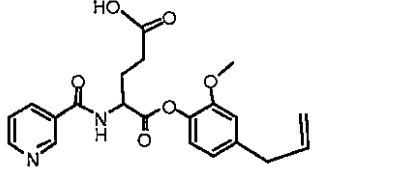
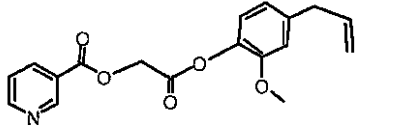
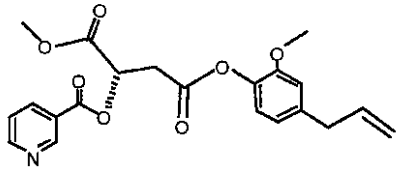
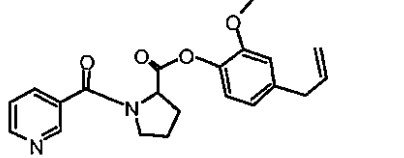
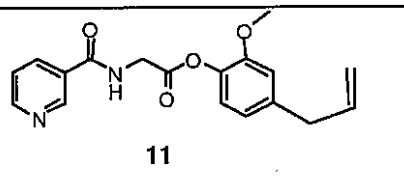
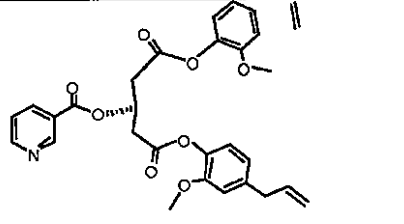
40

【表 1】

Compound No.	Structure	AB42 IC50(μM)
1		>52.25
2		>52.25
3		>52.25
4		>52.25

10

20

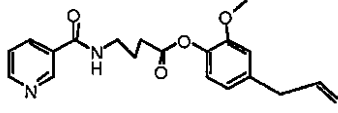
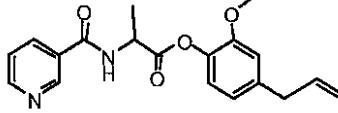
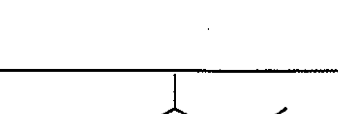
5		>52.25
6		>52.25
7		>52.25
8		>15.0
9		18.67
10		33.4
11	 11	15.9
12		>52.25

10

20

30

40

13		26.1
14		15.36
15		>52.25

10

表 1 : 化合物の A 4 2 分泌阻害効果

【 0 2 5 5 】

化合物 9 はラットの新規物体認知試験 (N O R T) で認知機能を増強する

化合物 9 は上記の方法に従って N O R T 試験によって試験された。特に、化合物は、試験された全ての投与量 (0 から 9 0 m g / k g / 一日) にて、見慣れた対象物体と新規な対象物体とを区別する能力において、説明されているように認知機能が改善することが示され、その改善は対照ドネペジル以上であった (図 1 および図 2) 。

20

【 0 2 5 6 】

A 4 2 の脳レベルに対する化合物 9 の効果

2 週間のラットの処置 (治療) 後、脳内の溶解性 A 4 2 レベル (表 2) が予測され、表 2 に示されている。治療効果の低下を暗示している、このペプチドのレベルの化合物による投与量が関与した減少が存在した。

【 0 2 5 7 】

【 表 2 】

30

治療群	Aβ-42 レベル (ng/mg protein) Mean ± SE	パーセンテージ変更
Control	56.51 ± 7.57	
シンバスタチン 250 mg/kg	60.83 ± 7.65	8
化合物 9, 10 mg/kg	44.14 ± 7.88	-22
化合物 9, 25 mg/kg	31.03 ± 3.98*	-45
化合物 9, 50 mg/kg	21.85 ± 1.75**	-61

40

表 2 : 化合物 9 によるラット治療後の脳内 A 4 2 レベル

$P < 0.05$, ** $P < 0.001$, 対照と比較したダンネット検定による一元配置分散分析法

注: シンバスタチン群は 12 日目に停止

【 0 2 5 8 】

50

モリス水迷路試験での認知に対する化合物9の効果

モリス水迷路研究の結果（この方法で提供）は表3で示されている。改善認知の程度は動物による標的象限への到達時間により計られる。ビヒクルで治療された群の標的への到達時間は、1日目、2日目、3日目および4日目のスコポラミン治療群よりも大幅に短かった。ビヒクル治療群の行程距離および水泳速度は4日目でスコポラミン治療群と比較して大幅に減少した。同様に、ドネペジル治療群においてもスコポラミン治療群と比べて標的に対する到達時間と行程距離の大幅な短縮が2日目、3日目および4日目に観察された。

【0259】

化合物9（3mg/kg、経口）治療群において、スコポラミン治療群と比較して標的に対する到達時間の大幅な減少が、1日目、2日目、3日目および4日目に観察され、標的への行程距離の大幅な減少が3日目と4日目に観察された。化合物9（1mg/kg、経口）治療群において、スコポラミン治療群と比較して標的に対する行程距離の大幅な減少が3日目に観察された。観察された効果は認知特性によるものであると推察された（なぜなら水泳速度に変化がなかったから）。化合物9（1mg/kg、経口）治療群において、スコポラミン治療群と比較して標的に対する行程距離の大幅な減少が4日目に観察された。化合物9（3および10mg/kg、経口）治療群の水泳速度において、スコポラミン治療群と比較して大幅な減少が3日目に観察された。ドネペジル治療群とスコポラミン治療群との間の水泳速度に大きな違いは観察されなかった。化合物9（10mg/kg、経口）治療群において、スコポラミン治療群と比較して標的に対する行程距離の大幅な減少が4日目に観察された。

10

20

【0260】

プローブ実験中に、スコポラミン治療群と較べてビヒクル治療動物は標的象限において長時間を費やした。しかし、スコポラミン治療群と較べたとき、化合物9とドネペジルとの間には大きな観察されなかった。ビヒクル、スコポラミン、ドネペジル、および化合物9の治療群間で水泳速度に大きな相違は観察されなかった。

【0261】

結論すれば、改善、特に標的に対する到達時間の改善において、化合物9は肯定的な認知特性を示し、認知疾病の治療に有効であると考えられる。

【0262】

30

【表 3】

日	群	値	標的到達時間 (ms)	水泳速度 (cm/s)	行程距離 (cm)
1 日目	ビヒクル (2mL/kg,p.o.)	Mean	49303.75 [^]	22.27***	1078.92**
		SEM	2514.12	0.67	60.55
	スコポラミン (0.5 mg/kg,s.c.)	Mean	56949.50	26.04	1508.81
		SEM	1593.09	0.77	62.20
	ドネペジル (3 mg/kg,s.c.)	Mean	53015.29	24.60	1321.73
		SEM	2170.12	0.84	71.87
	化合物 9 (1 mg/kg,p.o.)	Mean	53859.40	26.53	1423.43
		SEM	2287.66	0.75	74.17
	化合物 9 (3 mg/kg,p.o.)	Mean	50283.22 [^]	25.77	1329.08
		SEM	2821.08	0.86	87.59
	化合物 9 (10 mg/kg,p.o.)	Mean	54445.94	26.93	1480.57
		SEM	2383.13	0.72	77.90
2 日目	ビヒクル (2mL/kg,p.o.)	Mean	31236.14***	22.93***	709.49***
		SEM	3273.45	0.81	76.79
	スコポラミン (0.5 mg/kg,s.c.)	Mean	57037.77	30.12	1745.79
		SEM	1710.81	0.85	70.90
	ドネペジル	Mean	47781.85 ^{^^}	30.12	1489.34 [^]

10

20

	(3 mg/kg,s.c.)	SEM	2777.89	0.65	95.23	
	化合物 9 (1 mg/kg,p.o.)	Mean	51421.60	30.67	1619.28	
		SEM	2759.16	0.66	96.01	
	化合物 9 (3 mg/kg,p.o.)	Mean	48347.97 [^]	29.97	1503.53	
		SEM	3002.61	0.75	102.46	
	化合物 9 (10 mg/kg,p.o.)	Mean	53382.85	31.99	1755.96	
		SEM	2451.57	0.70	89.20	10
3 日目	ビヒクル (2mL/kg,p.o.)	Mean	24898.10 ^{***}	21.50 ^{***}	576.09 ^{***}	
		SEM	2855.42	0.71	73.16	
	スコポラミン (0.5 mg/kg,s.c.)	Mean	51356.46	32.77	1727.72	
		SEM	2843.63	0.59	99.42	
	ドネベジル (3 mg/kg,s.c.)	Mean	37535.77 ^{**}	30.75	1168.44 ^{***}	
		SEM	3516.51	0.85	111.90	
	化合物 9 (1 mg/kg,p.o.)	Mean	43128.23	31.07	1414.4745 [^]	20
		SEM	3469.37	0.89	122.33	
	化合物 9 (3 mg/kg,p.o.)	Mean	32780.27 ^{**}	28.45 ^{**}	1038.10 ^{**}	
		SEM	3646.14	1.03	126.01	
	化合物 9 (10 mg/kg,p.o.)	Mean	45171.54	30.89 [^]	1509.45	
		SEM	3358.79	0.91	119.36	
4 日目	ビヒクル (2mL/kg,p.o.)	Mean	21939.72 ^{***}	21.57 ^{***}	475.66	
		SEM	2501.90	0.62	56.11	30
	スコポラミン (0.5 mg/kg,s.c.)	Mean	47889.29	32.74	1573.41	
		SEM	3146.50	0.58	108.41	
	ドネベジル (3 mg/kg,s.c.)	Mean	30444.375 ^{***}	32.34	1003.127 ^{***}	
		SEM	3333.25	0.68	113.98	
	化合物 9 (1 mg/kg,p.o.)	Mean	40643.54	29.51 [*]	1233.92 [*]	
		SEM	3435.86	1.00	115.11	
	化合物 9 (3 mg/kg,p.o.)	Mean	31915.04 ^{***}	28.57 ^{***}	946.10 ^{***}	40
		SEM	3377.04	0.65	106.14	
	化合物 9 (10 mg/kg,p.o.)	Mean	40663.06	29.36 ^{**}	1254.41 [^]	
		SEM	3350.15	0.75	111.67	

表 3 : 学習実験での水迷路における標的到達時間、水泳速度、および行程距離、並びにプロープ実験での標的象限における滞在時間率および水泳速度に対する化合物 9 の平均 (± S . E . M .) 効果

【 0 2 6 3 】

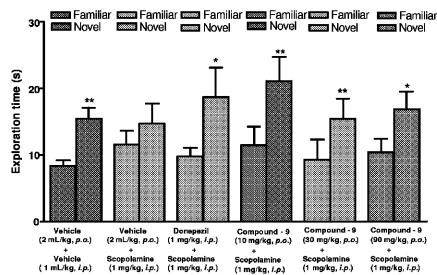
化合物 9 による治療は T g 2 5 7 6 マウスモデルの A ペプチド低減を引き起こす

4 週間に亘った化合物 9 (5 0 m g / k g / 日、経口) による T g 2 5 7 6 マウスの治

療で、溶解性 A - 4 2 と A - 4 0 の脳レベルはそれぞれ 2 2 % と 2 3 % 減少した。この減少は、アルツハイマー病に関連する 2 つの発病性ペプチドを低減させるこの化合物の性能を証明しており、この化合物の治療効果を暗示する。

【 図 1 】

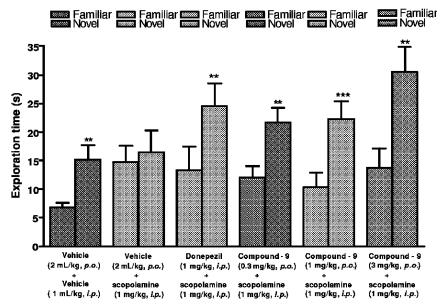
Figure 1



**P<0.01, *P<0.05 Vs familiar object (Paired t-test)

【 図 2 】

Figure 2



***P<0.001, **P<0.01 Vs familiar object (Paired t-test)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
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 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10

(72)発明者 サクセナ, ウダイ

アメリカ合衆国 30345 ジョージア州, アトランタ, クラベイトレール, 2919

(72)発明者 カラム, アンジー レディ

インド国 500034 ハイデラバド, バンジャラヒルズ, ロードナンバー5, ハウスナンバー86

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2008/138834(WO, A1)

国際公開第01/000197(WO, A1)

特公昭45-011902(JP, B1)

英国特許第01097664(GB, B)

特開昭61-063669(JP, A)

国際公開第2003/097604(WO, A1)

米国特許第04659722(US, A)

米国特許第04332959(US, A)

国際公開第2004/011410(WO, A1)

国際公開第2008/013963(WO, A1)

国際公開第98/045268(WO, A1)

国際公開第2008/065500(WO, A1)

国際公開第2010/005581(WO, A1)

Medicinal Chemistry Research, 2008年, Volume 17, Issue 8, 515-529

SCHOBERT R, PT(II) COMPLEXES OF A COMBRETASTATIN A-4 ANALOGOUS CHALCONE: 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2009年 1月22日, V52 N2, P241-246, EFFECTS OF CONJUGATION ON CYTOTOXICITY, TUMOR SPECIFICITY, AND LONG-TERM TUMOR GROWTH SUPPRESSION

SADANANDAN E. VELU, TETHERED DIMER INHIBITORS OF NAD SYNTHETASE: PARALLEL SYNTHESIS OF AN ARYL-SUBSTITUTED SAR LIBRARY, JOURNAL OF COMBINATORIAL CHEMISTRY, 2005年, V7 N6, P898-904

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)