

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6049216号
(P6049216)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日(2016.12.2)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	103E
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/437	
A61P 3/10	(2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 3/10	

請求項の数 16 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-501607 (P2014-501607)
(86) (22) 出願日	平成24年3月28日(2012.3.28)
(65) 公表番号	特表2014-510741 (P2014-510741A)
(43) 公表日	平成26年5月1日(2014.5.1)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/055570
(87) 國際公開番号	W02012/130912
(87) 國際公開日	平成24年10月4日(2012.10.4)
審査請求日	平成27年3月27日(2015.3.27)
(31) 優先権主張番号	61/468,163
(32) 優先日	平成23年3月28日(2011.3.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	513244487 エスジェイティーエモレキュラーリサーチ、エス.エル.スペインイエーオ1005ビトリアダト38ビー
(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(72) 発明者	アグレダ ナバハス、ホアン カルロス スペインイエーオ1005ビトリア ダト38ビー 1エムワイ2エーアイ -エスジェイティージェイ、エス.エル.

最終頁に続く

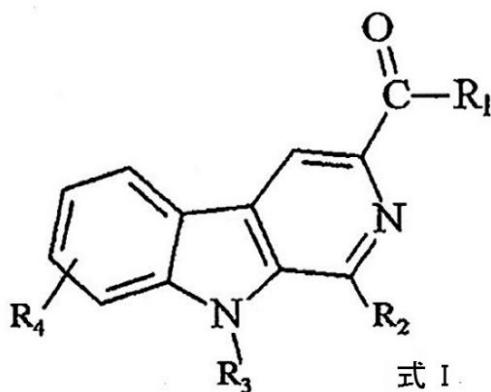
(54) 【発明の名称】メタボリック症候群の処置のための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩であつて：

【化1】

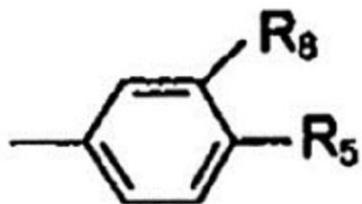


10

式中、独立的に、

R₂は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

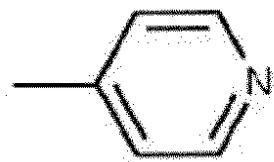
【化2】



及び以下の複素環、

【化3】

10



から選択され、

R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され；

20

R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；
式中、独立的に、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_3 はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_4 はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、 R_4 はメトキシラジカルであり；

そしてハロゲンである場合、 R_4 はフッ素であり；

R_8 は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択され、

30

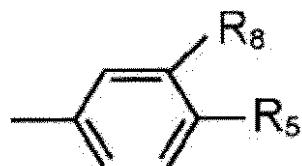
式中、

R_1 は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、 $HNC_2CH_2N(C_2H_5)_2$ 、 HNC_2CH_2OH 又は $HNC_2CH_2OCH_3$ から選択され、

線形のモノ又はジアルキルアミンは $NH - (CH_2)_n - NH_2$ 基であり、nの値は、2、3、又は4であり、

R_1 が $HNC_2CH_2N(C_2H_5)_2$ 基の場合、 R_2 は以下の式であり、

【化4】

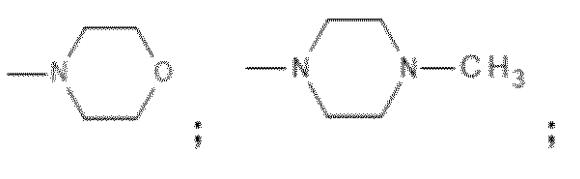


40

R_3 、 R_4 及び R_8 はHであり、 R_5 は OCH_3 であり、一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

R_1 が円形のアミンである場合、円形のアミンは以下から選択され、

【化5】



および、

R_5 は H、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、又はハロゲン - アルキルから選択され、

R_5 及び R_8 が両方とも H である場合はない、

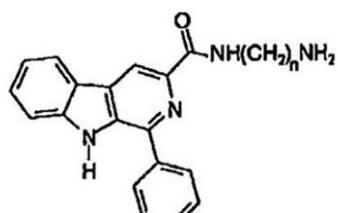
ことを特徴とする、化合物。

10

【請求項2】

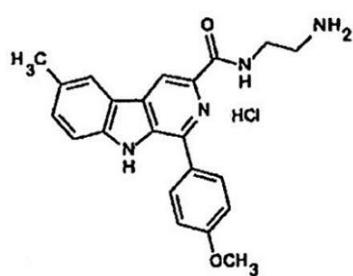
以下の式のように、4a、5a、17a、17b、17c、21a、21b、21c、
21d、21e、21f、23a、23b、23c、23d、23e、23f、26a、
又は26b から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【化6】



n=2 (4a)

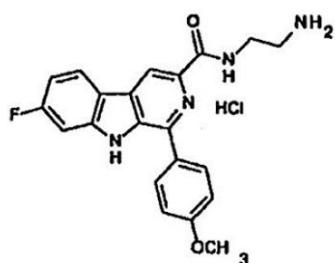
n=3 (5a)



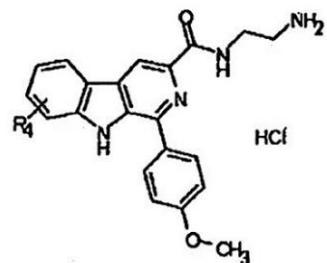
(17a)

20

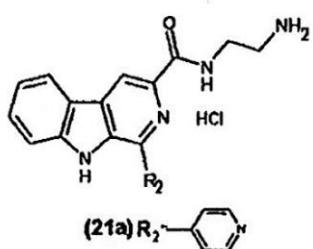
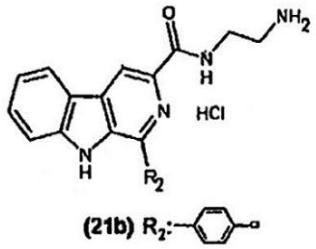
【化7】



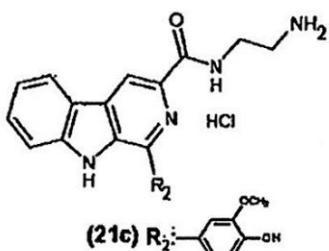
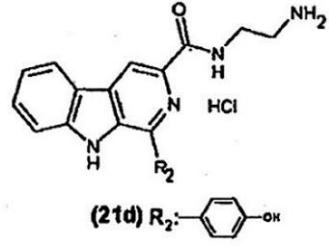
(17b)

(17c) R₄:6-OCH₃

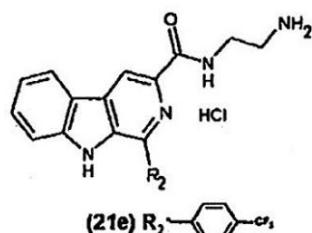
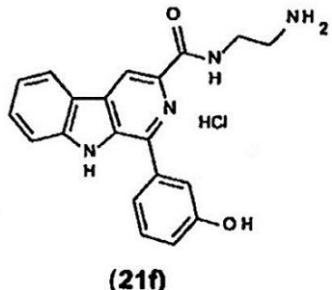
10

(21a) R₂:2-pyridyl(21b) R₂:4-phenyl

20

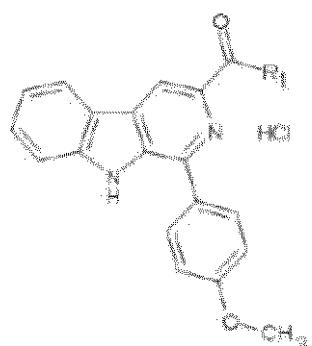
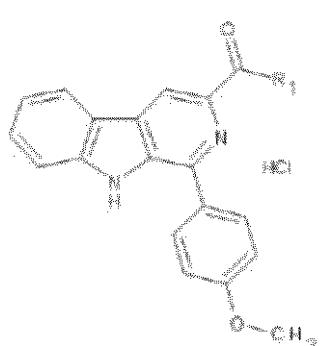
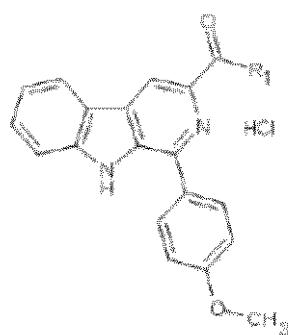
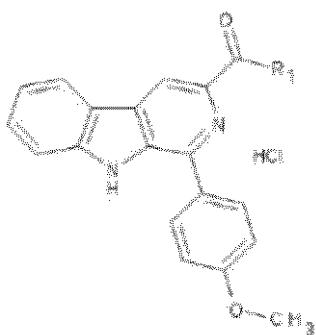
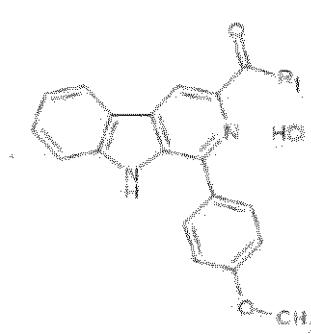
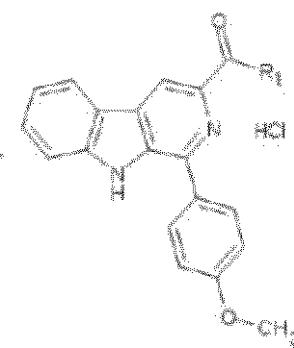
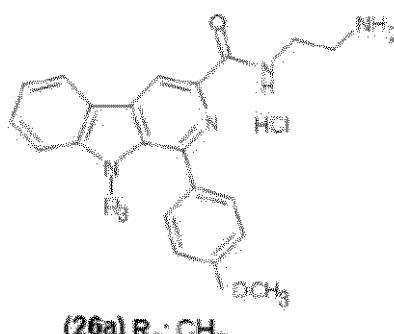
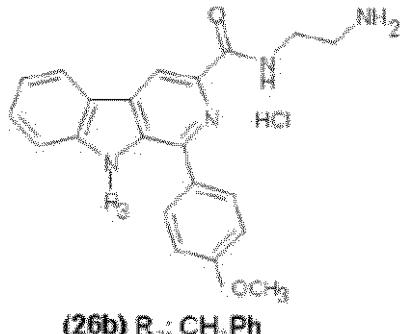
(21c) R₂:3-phenyl-4-hydroxybenzyl(21d) R₂:4-phenyl-2-hydroxybenzyl

30

(21e) R₂:4-phenyl-2-methylbenzyl

(21f)

【化 8】

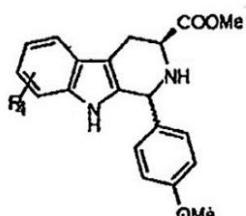
(23a) $R_1: -N(\text{Cyclohexene})\text{CH}_2$ (23b) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (23c) $R_1: N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (23d) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (23e) $R_1: \text{HN}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (23f) $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (26a) $R_1: \text{CH}_3$ (26b) $R_1: \text{CH}_2\text{Ph}$

【請求項 3】

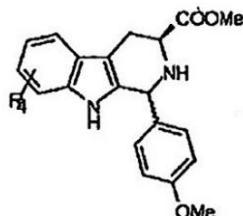
以下の式のように、14a、14b、14c、15b、15c、16a、16b、16c

c、18e、19f、20a、20b、20c、20d、20e、20f、22a、22b、22c、22d、22e、22f、24a、24b、25a、又は25bから選択される、請求項1または2に記載の化合物の合成における、中間化合物。

【化9】

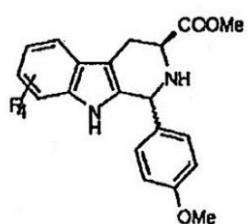


(14a) R_4 : 6-CH₃



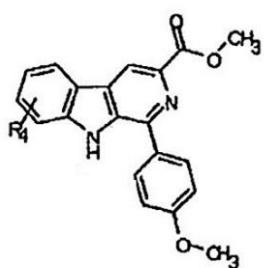
(14b) R_4 : 7-F

10

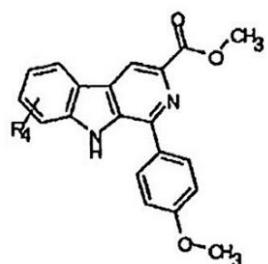


(14c) R_4 : 6-OCH₃

20



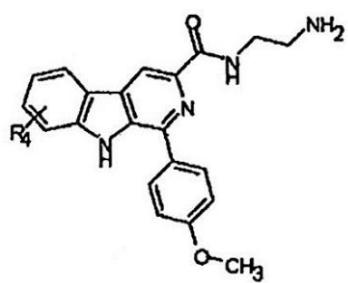
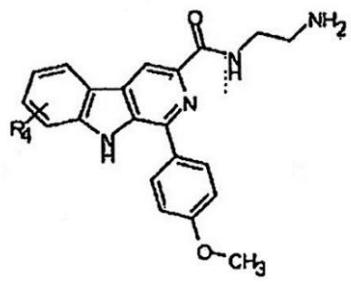
(15b) R_4 : 6-F



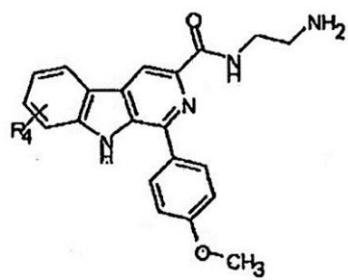
(15c) R_4 : 6-OCH₃

30

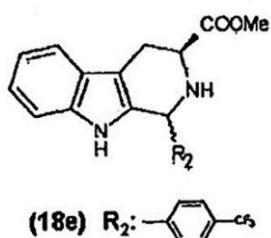
【化 10】

(16a) *R*₄: 6-CH₃(16b) *R*₄: 7-F

10

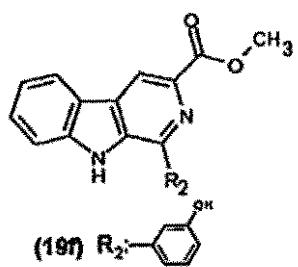
(16c) *R*₄: 6-OCH₃

20

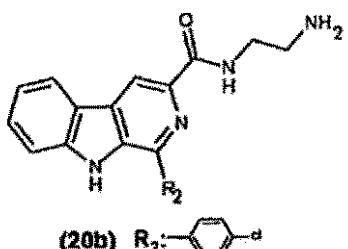
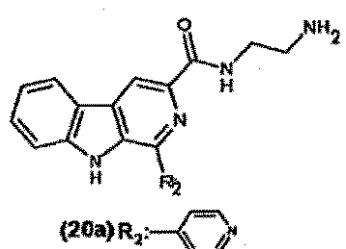
(18e) *R*₂: -C₆H₄-OCH₃

30

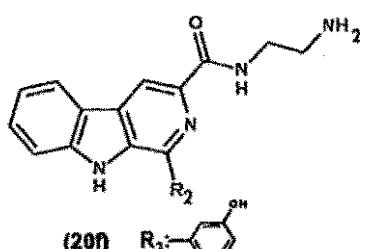
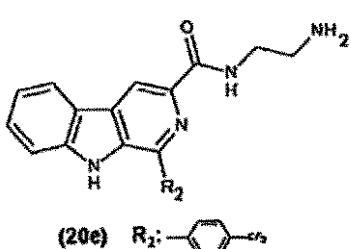
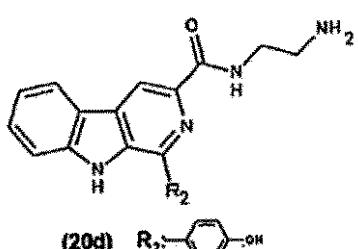
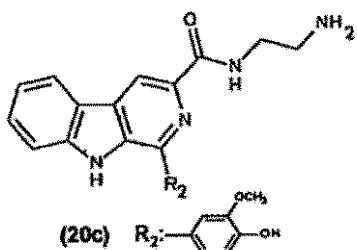
【化 11】



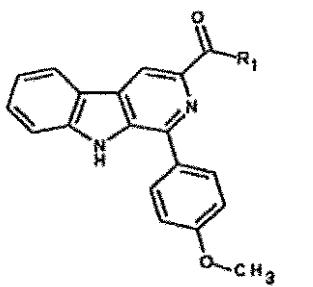
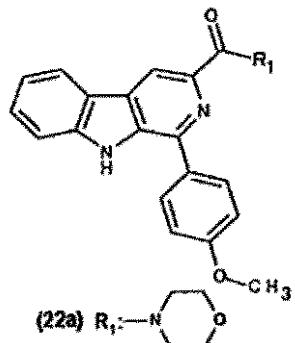
10



20

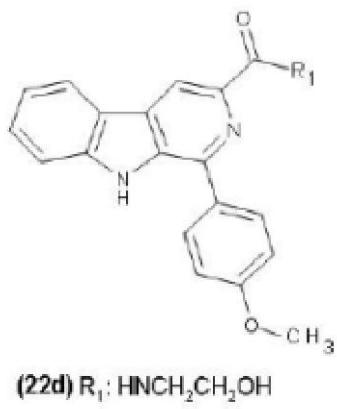
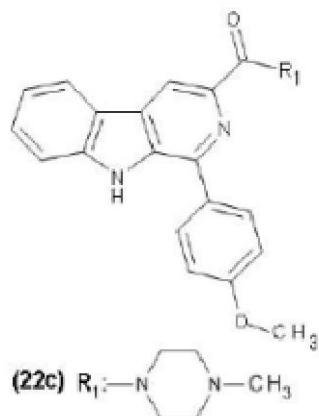


30

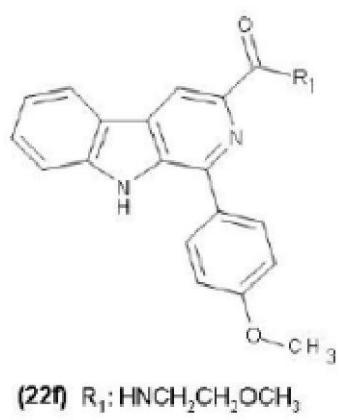
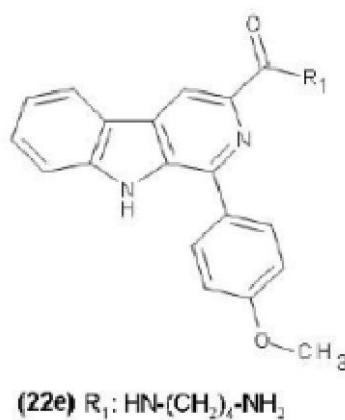


40

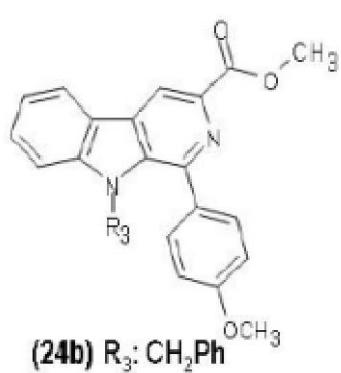
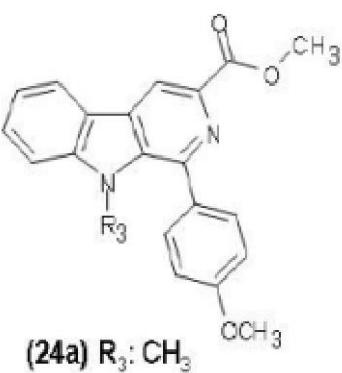
【化12】



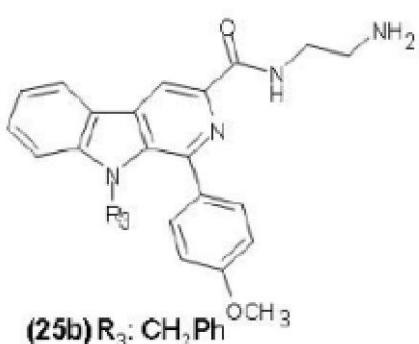
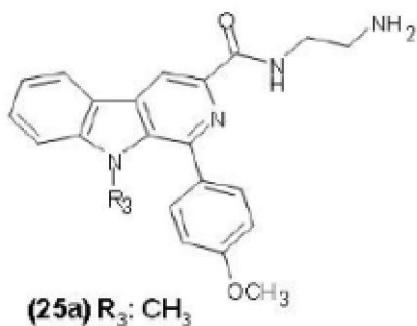
10



20



30



40

【請求項4】

請求項1または2に記載の少なくとも1つの化合物を含み、それらの薬学的に許容可能

50

な塩、又はそれらの組み合わせ、並びに、隨意に、少なくとも1つの不活性化合物、担体、または賦形剤を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項5】

請求項1または2に記載の少なくとも1つの化合物を含み、それらの美容的に許容可能な塩、又はそれらの組み合わせ、並びに、隨意に、少なくとも1つの不活性化合物、担体、または賦形剤を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項6】

請求項1または2に記載の少なくとも1つの化合物を含み、それらの食品用で許容可能な塩、又はそれらの組み合わせ、並びに、隨意に、少なくとも1つの不活性化合物、担体、または賦形剤を含むことを特徴とする、栄養補助食品組成物、又は機能的な食品添加剤組成物。

10

【請求項7】

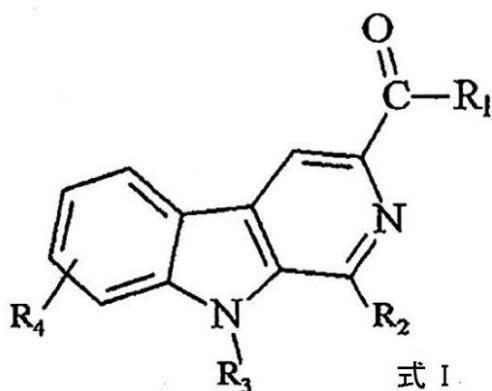
請求項1又は2に記載の化合物あるいはそれらの組み合わせ、及び隨意に少なくとも1つの不活性な化合物、担体又は賦形剤を含む、メタボリック症候群、代謝疾患又は代謝障害、糖尿病、高血圧、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満又は体重過剰の処置のための医薬組成物。

【請求項8】

メタボリック症候群、代謝疾患、又は代謝障害の処置又は予防のための、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

20

【化13】



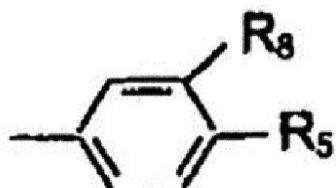
30

式中、独立的に、

R₁は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂、H N C H₂ C H₂ O H又はH N C H₂ C H₂ O C H₃から選択され；

R₂は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

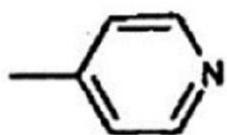
【化14】



40

および以下の複素環：

【化15】



から選択され；

R₃ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； 10

R₄ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

式中、独立的に、

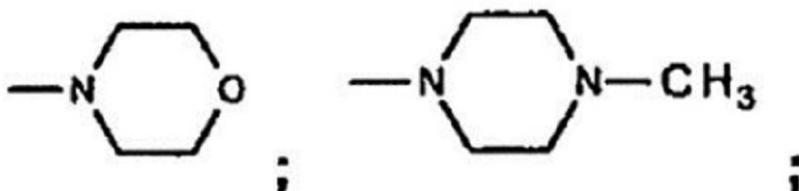
線形のアルキルアミンである場合、R₁ は、nが2、3又は4であるNH-(CH₂)_n-NH₂ 又はNH-N=CH-フェニル-R₇ から選択され；

および、

円形のアミンである場合、R₁ は、以下の式から選択され：

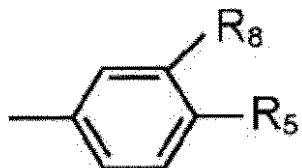
【化16】

20



R₁ が HN-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ の場合、R₂ は以下の式であり、

【化17】



30

R₃、R₄ 及び R₈ はHであり、R₅ はOCH₃ であり、一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり； 40

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され；

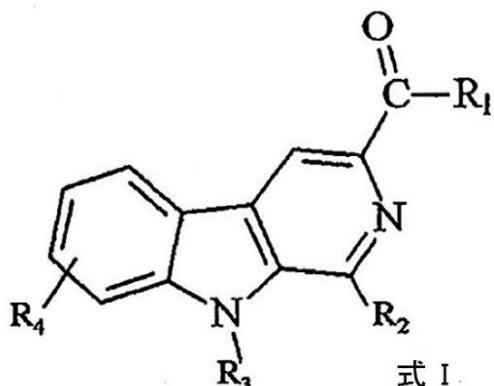
R₇ は、H又はNO₂ から選択され；

R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項9】

糖尿病の処置または予防のための、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化18】

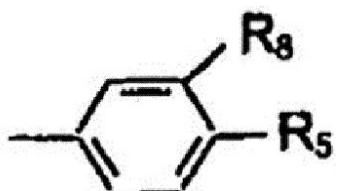


10

式中、独立的に、

 R_1 は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、 $HNC(H_2)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $HNC(H_2)CH_2OH$ 又は $HNC(H_2)CH_2OCH_3$ から選択され； R_2 は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

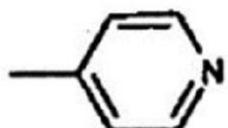
【化19】



20

および以下の複素環：

【化20】



30

から選択され；

 R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

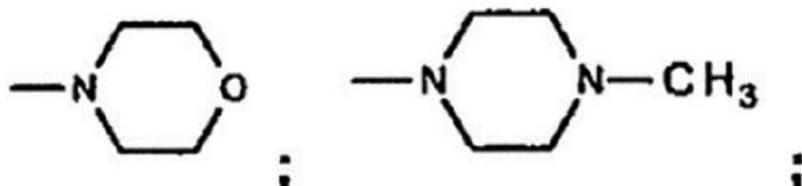
式中、独立的に、

線形のアルキルアミンである場合、 R_1 は、nが2、3又は4である $NH - (CH_2)_n - NH_2$ 又は $NH - N = CH - \text{フェニル} - R_7$ であり；

および、

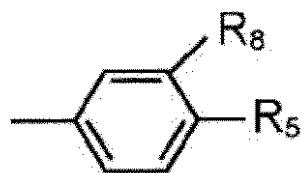
円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【化21】



50

R₁ が H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂ の場合、R₂ は以下の式であり、
【化 2 2】



R₃、R₄ 及び R₈ は H であり、R₅ は O C H₃ であり、一般的な式 I の化合物は塩酸塩
であり、
10

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメ
チルであり；

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメ
チルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり；

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン - アルキルから選択され
；

R₇ は、H 又は N O₂ から選択され；

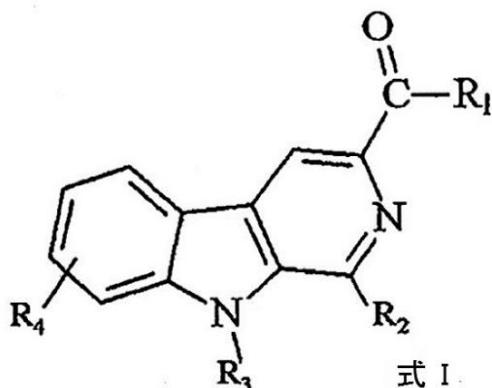
R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、
20

ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 10】

高血圧の処置又は予防のための、一般的な式 I の化合物と、その任意の薬学的に、美容
的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化 2 3】

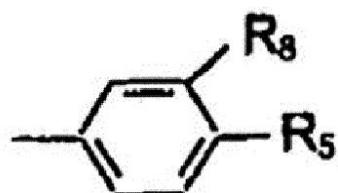


式中、独立的に、

R₁ は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂
、H N C H₂ C H₂ O H 又は H N C H₂ C H₂ O C H₃ から選択され；
30

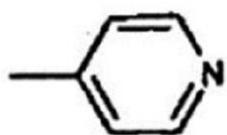
R₂ は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

【化 2 4】



および以下の複素環：

【化25】



から選択され；

R₃ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； 10

R₄ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

式中、独立的に、

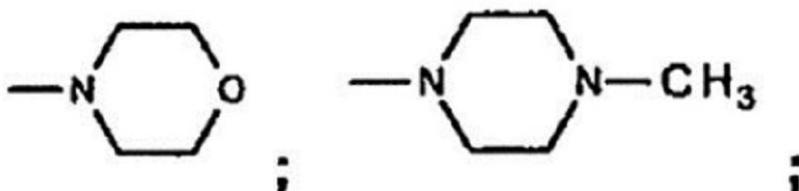
線形のアルキルアミンである場合、R₁ は、nが2、3又は4であるNH-(CH₂)_n-NH₂ 又はNH-N=CH-フェニル-R₇ であり；

および、

円形のアミンである場合、R₁ は、以下の式から選択され：

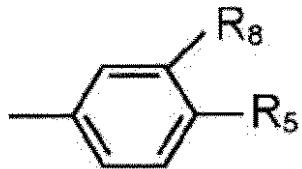
【化26】

20



R₁ がHNCH₂CH₂N(CH₃)₂ の場合、R₂ は以下の式であり、

【化27】



30

R₃、R₄ 及びR₈ はH であり、R₅ はOC₂H₅ であり、一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり； 40

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され；

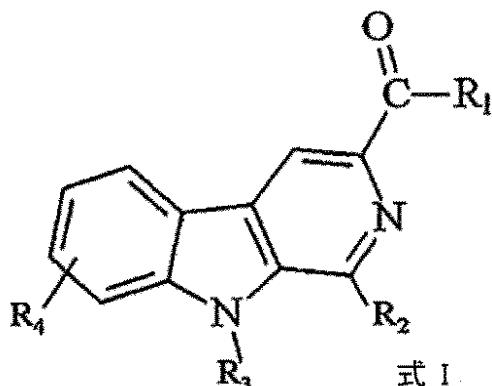
R₇ は、H 又はNO₂ から選択され；

R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項11】

高脂血症の処置又は予防のための、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化 28】

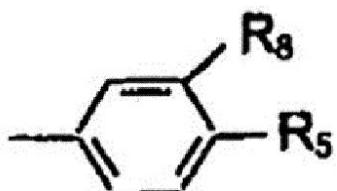


10

式中、独立的に、

 R_1 は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、 $HNC(H_2)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $HNC(H_2)CH_2OH$ 又は $HNC(H_2)CH_2OCH_3$ から選択され； R_2 は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

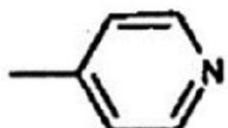
【化 29】



20

および以下の複素環：

【化 30】



30

から選択され；

 R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

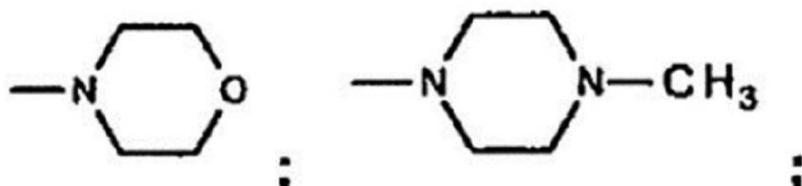
式中、独立的に、

線形のアルキルアミンである場合、 R_1 は、nが2、3又は4である $NH - (CH_2)_n - NH_2$ 又は $NH - N = CH - \text{フェニル} - R_7$ であり；

および、

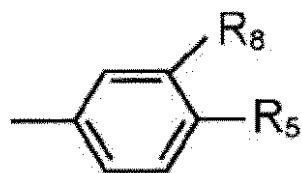
円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【化 31】



50

R₁ が H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂ の場合、 R₂ は以下の式であり、
【化 3 2】



R₃、R₄ 及び R₈ は H であり、R₅ は O C H₃ であり、一般的な式 I の化合物は塩酸塩
であり、
10

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり；

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン - アルキルから選択され；

R₇ は、H 又は N O₂ から選択され；

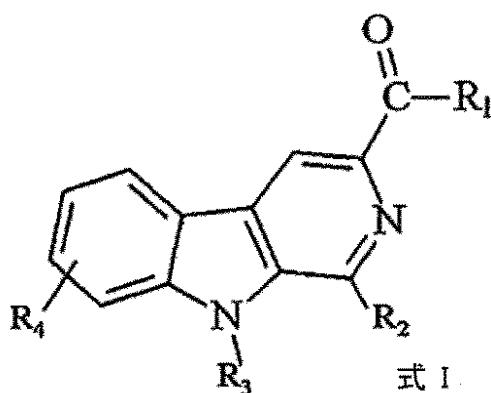
R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、
20

ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 2】

高コレステロール血症の処置又は予防のための、一般的な式 I の化合物と、その任意の
薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化 3 3】

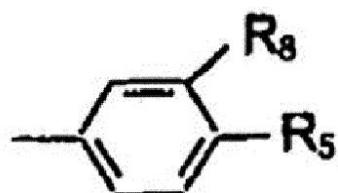


式中、独立的に、

R₁ は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂
、H N C H₂ C H₂ OH 又は H N C H₂ C H₂ O C H₃ から選択され；

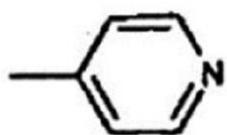
R₂ は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：
40

【化 3 4】



および以下の複素環：

【化35】



から選択され；

R₃ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； 10

R₄ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

式中、独立的に、

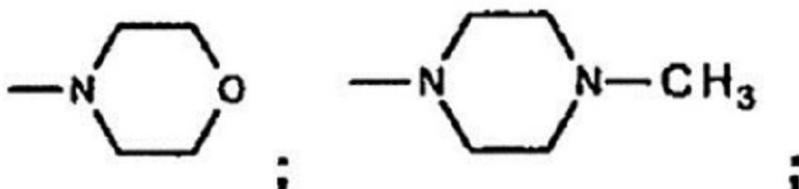
線形のアルキルアミンである場合、R₁ は、nが2、3又は4であるNH-(CH₂)_n-NH₂ 又はNH-N=CH-フェニル-R₇ であり；

および、

円形のアミンである場合、R₁ は、以下の式から選択され：

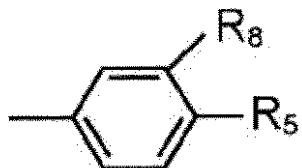
【化36】

20



R₁ がHNCH₂CH₂N(CH₃)₂ の場合 R₂ は以下の式であり、

【化37】



30

R₃、R₄ 及び R₈ はHであり、R₅ はOCH₃ であり、一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり； 40

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され；

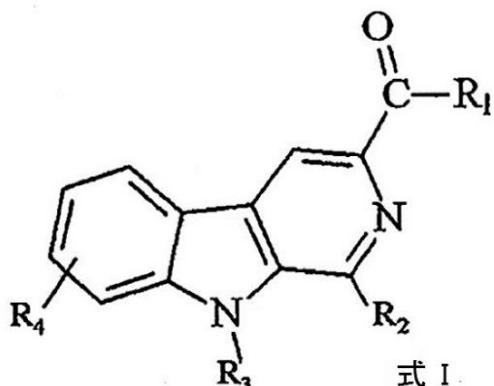
R₇ は、H又はNO₂ から選択され；

R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項13】

高トリグリセリド血症の処置又は予防のための、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化38】

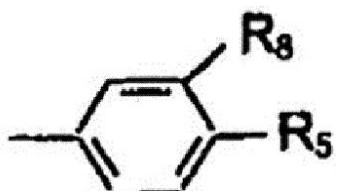


10

式中、独立的に、

 R_1 は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、 $HNC(H_2)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $HNC(H_2)CH_2OH$ 又は $HNC(H_2)CH_2OCH_3$ から選択され； R_2 は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

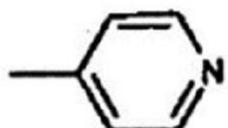
【化39】



20

および以下の複素環：

【化40】



30

から選択され；

 R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

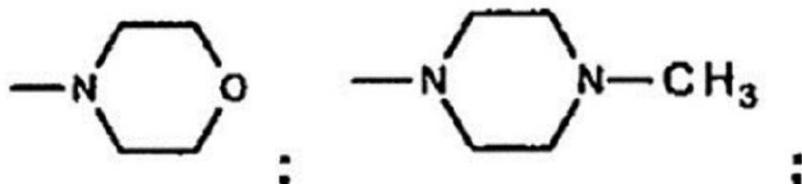
式中、独立的に、

線形のアルキルアミンである場合、 R_1 は、nが2、3又は4である $NH-(CH_2)_n-NH_2$ 又は $NH-N=C(H)-フェニル-R_7$ であり；

および、

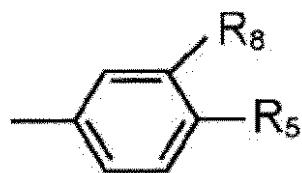
円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【化41】



50

R₁ が H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂ の場合 R₂ は以下の式であり、
【化 4 2】



R₃、R₄ 及び R₈ は H であり、R₅ は O C H₃ であり、一般的な式 I の化合物は塩酸塩
であり、
10

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり；

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン - アルキルから選択され；

R₇ は、H 又は N O₂ から選択され；

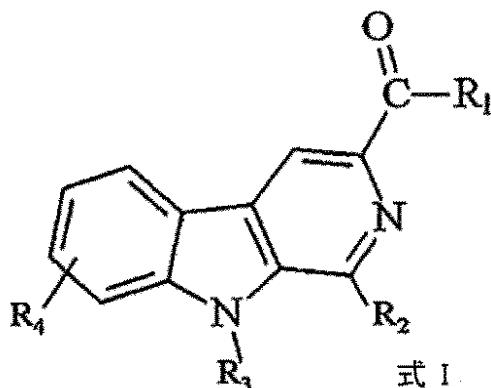
R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、
20

ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 1 4】

肥満症又は体重過剰の処置又は予防のための、一般的な式 I の化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む医薬組成物であって：

【化 4 3】

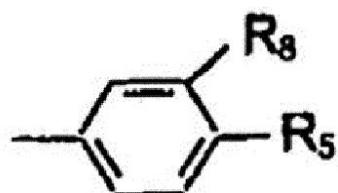


式中、独立的に、

R₁ は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂
、H N C H₂ C H₂ OH 又は H N C H₂ C H₂ O C H₃ から選択され；

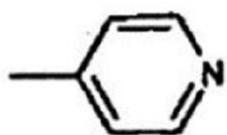
R₂ は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：
40

【化 4 4】



および以下の複素環：

【化45】



から選択され；

R₃ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； 10

R₄ は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

式中、独立的に、

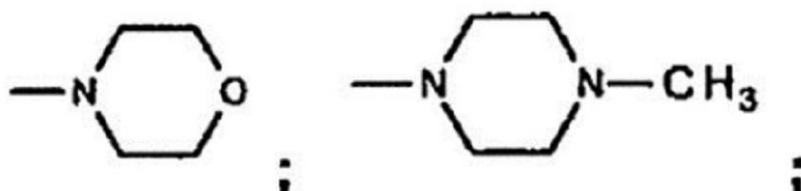
線形のアルキルアミンである場合、R₁ は、nが2、3又は4であるNH-(CH₂)_n-NH₂ 又はNH-N=CH-フェニル-R₇ であり

および、

円形のアミンである場合、R₁ は、以下の式から選択され：

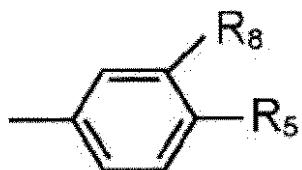
【化46】

20



R₁ が HN-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ の場合 R₂ は以下の式であり、

【化47】



30

R₃、R₄ 及び R₈ はHであり、R₅ はOCH₃ であり、一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり； 40

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され；

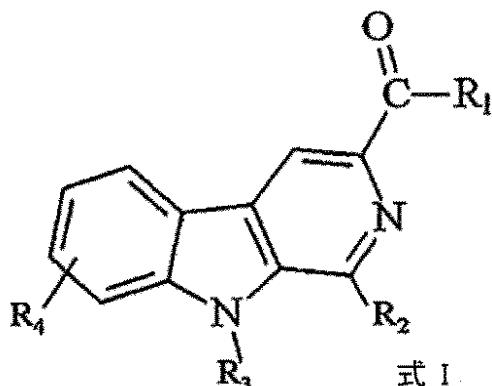
R₇ は、H又はNO₂ から選択され；

R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項15】

肥満症又は体重過剰の処置のための、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む美容的組成物であって：

【化48】

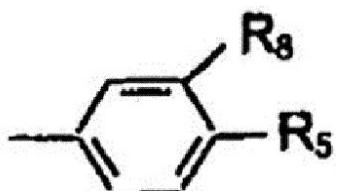


10

式中、独立的に、

 R_1 は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、 $HNC(H_2)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $HNC(H_2)CH_2OH$ 又は $HNC(H_2)CH_2OCH_3$ から選択され； R_2 は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

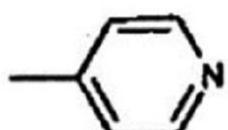
【化49】



20

および以下の複素環：

【化50】



30

から選択され；

 R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され； R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

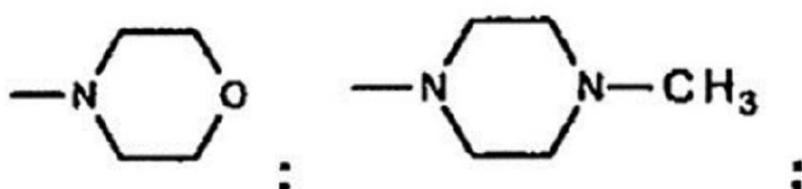
式中、独立的に、

線形のアルキルアミンである場合、nが2、3又は4である $NH - (CH_2)_n - NH_2$
又は $NH - N = CH -$ フェニル - R_7 であり；

および、

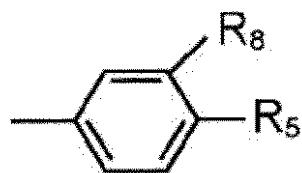
円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【化51】



50

R₁ が H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂ の場合 R₂ は以下の式であり、
【化 5 2】



R₃、R₄ 及び R₈ は H であり、R₅ は O C H₃ であり、一般的な式 I の化合物は塩酸塩
であり、
10

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₃ はメチルであり；

1 乃至 5 の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、R₄ はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、R₄ はメトキシラジカルであり；

およびハロゲンである場合、R₄ はフッ素であり；

R₅ は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン - アルキルから選択され；

R₇ は、H 又は N O₂ から選択され；

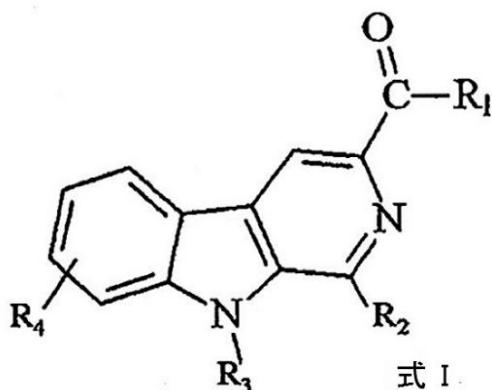
R₈ は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、
20

ことを特徴とする、美容的組成物。

【請求項 1 6】

糖尿病、グルコース血中濃度の上昇、高血圧、血中コレステロール濃度の上昇、血液トリグリセリド濃度の上昇、肥満症、又は体重過剰に関連する症状を予防又は減少させるための、一般的な式 I の化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む機能的な食品添加剤組成物又は栄養補助食品組成物であって：

【化 5 3】

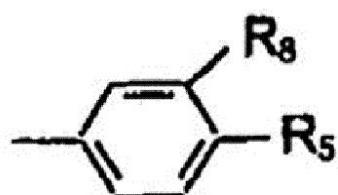


式中、独立的に、

R₁ は、線形或いは円形のモノ又はジアルキルアミン、H N C H₂ C H₂ N (C H₃)₂
40 、H N C H₂ C H₂ O H 又は H N C H₂ C H₂ O C H₃ から選択され；

R₂ は、以下の式から選択されるベンゼンにより置換した環：

【化 5 4】



10

20

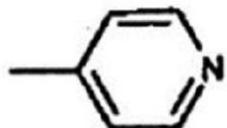
30

40

50

および以下の複素環：

【化55】



から選択され；

10

R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され；

R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され；

式中、独立的に、

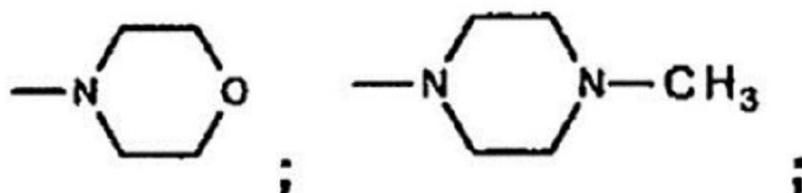
線形のアルキルアミンである場合、nが2、3又は4である $NH - (CH_2)_n - NH_2$ 又は $NH - N = CH - \text{フェニル} - R_7$ であり；

および、

円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【化56】

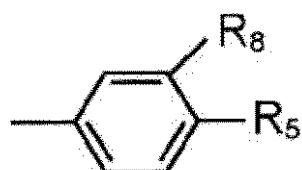
20



R_1 が $\underline{HN} CH_2 CH_2 N (CH_3)_2$ の場合 R_2 は以下の式であり、

【化57】

30



R_3 、 R_4 及び R_8 はHであり、

R_5 は OCH_3 であり、

一般的な式Iの化合物は塩酸塩であり、

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_3 はメチルであり；

40

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_4 はメチルであり；

アルコキシラジカルである場合、 R_4 はメトキシラジカルであり；

およびハロゲンである場合、 R_4 はフッ素であり；

R_5 は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され；

R_7 は、H又は NO_2 から選択され；

R_8 は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択される、

ことを特徴とする、機能的な食品添加剤組成物又は栄養補助食品組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な -カルボリン(carbolinic)化合物、及び、メタボリック症候群、I型糖尿病及びII型糖尿病等の代謝病の処置のためのその使用に言及する。

【背景技術】

【0002】

-カルボリン化合物は、抗菌作用及び抗ウイルス活性、代謝に対する作用、及び強力な抗腫瘍性薬剤(1, 2)として等の、広範囲の重要な生物学的及び薬理学的な特性を提示する、インドールアルカロイド、天然のもの(natural)、及び合成のもの(synthetic)のクラスを含む。様々な研究は、-カルボリン骨格の1、3、及び9の位置における異なる置換により、-カルボリンアルカロイド誘導体を得るために進展してきた。故に、本発明は、低用量でさえ、当該技術分野に存在する類似の化合物と比べて、改善された治療上の活性を示す、メタボリック症候群の処置、及び特に糖尿病の処置に有用である、新規な -カルボリン誘導体の合成に言及する。メタボリック症候群は、高血圧、肥満、高脂血症及び糖尿病(3)、とりわけ、心疾患の危険性の増加に関連するもの等の、因子の収集を表わす。メタボリック症候群は、大きくは肥満症(4)の普及率の増加の結果として、ますます一般的なものになりつつある。メタボリック症候群のための第一の臨床的な介入は生活様式の変化であるということが、一般的に認められているが、これは、多くの患者の危険因子を標準化するのに不十分であり、そのため、残存する危険性は、薬物治療を正当化するのに十分に高い。複数の危険因子をより効果的に標的化し、それにより多剤投与(3, 4)を備えた問題を最小化するという、治療戦略における関心が増えつつある。

WO 2010 / 080756は、体重を減少させる、体脂肪のパーセンテージを減少させる、肥満症を処置する、体重減少を促進または助長する、所望される体重の維持を促進または助長する、および所望されない体重増加を予防または減少するための、ハルミンおよびハルミン誘導体に関し、II型糖尿病、耐糖能低下、冠動脈疾患、高血圧およびアテローム性動脈硬化症などの、肥満症に関係し、通常の体脂肪のパーセンテージより高い障害の処置に言及している。

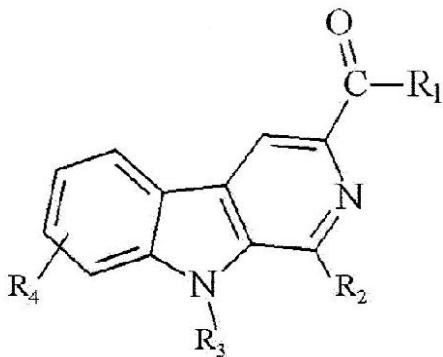
【発明の概要】

【0003】

本発明は、一般的な式Iの化合物と、その任意の薬学的に、美容的に、又は食品用で許容可能な塩を含む：

【0004】

【化1】



【0005】

式中、独立的に、

R₁は、線形或いは円形(cyclic)の、モノ又はジアルキルアミン；アミノアルキルアルコール又はアミノアルキルエーテルから選択され得；

R₂は、ベンゼン環又は複素環(heterocycles)から選択され得；

10

20

30

40

50

R_3 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され得；

R_4 は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され得る。

【0006】

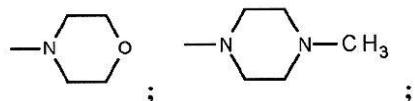
一般的な式Iに従う好ましい化合物は、独立して、以下のようなものである：

線形のアルキルアミンである場合、 R_1 は、 $NH - (CH_2)_n - NH_2$ ； $NH - (CH_2)_n - R_6$ から選択され、 n は、0と4の間の値であり； $NH - N = CH -$ フェニル- R_7 であり；

及び円形のアミンである場合、 R_1 は、以下の式から選択され：

【0007】

【化2】



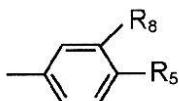
【0008】

アミノアルキルアルコール基である場合、 R_1 は $HNC(H_2)CH_2OH$ であり；そしてアミノアルキルエーテル基である場合、 R_1 は $HNC(H_2)CH_2OCH_3$ であり；

ベンゼンにより置換した環である場合、 R_2 は、以下の式から選択され：

【0009】

【化3】

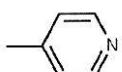


【0010】

そして複素環である場合、 R_2 は以下の式であり：

【0011】

【化4】



【0012】

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_3 はメチルであり；

1乃至5の炭素の直線のアルキルから選択される炭化水素ラジカルである場合、 R_4 はメチルであり；アルコキシラジカルである場合、 R_4 はメトキシラジカルであり；そしてハロゲンである場合、 R_4 はフッ素であり；

R_5 は、H；アルコキシ；ハロゲン；ヒドロキシ；又はハロゲン-アルキルから選択され得；

R_6 は、アルキル、ヒドロキシ、又はアルコキシの部分から選択され得；

R_7 は、H又はNO₂から選択され得；

R_8 は、H；ヒドロキシ；アルコキシから選択され得る。

【0013】

好ましい化合物は、 R_5 が、メトキシ；塩素、OH又はトリフルオロメチルから選択され得、好ましくは R_5 がHである場合に R_8 がOHであり、 R_5 がOHである場合に R_8 がOCH₃である化合物である。

【0014】

好ましい化合物は、 R_6 がOH、エチル、又はメトキシから選択される化合物である。

10

20

30

40

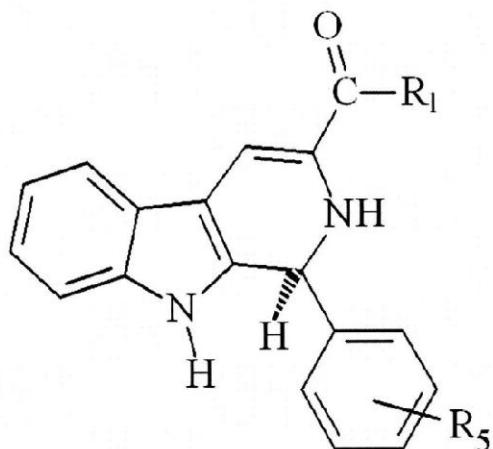
50

【0015】

更に好ましい化合物は、式IIと式IIIを有する化合物であり：

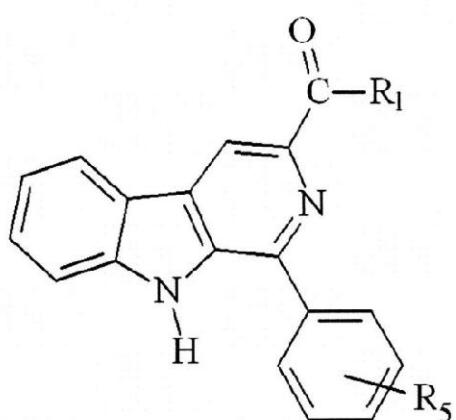
【0016】

【化5】



式II

10



式III

20

30

【0017】

式中、独立的に、

R_1 は、 $O H$ 、 $p - O C H_3$ 、 n が 0 と 3 の間の値である $N H - (C H_2)_n - N H_2$ ；又は $N H - N = C H -$ フェニル - R_6 から選択され得；

R_5 は、 $O C H_3$ 又は H から選択され得；

R_7 は、 H 又は $p - N O_2$ から選択され得；

より著しく、好ましい化合物は、 R_1 が $O H$ 基である場合に R_5 が H 又は $p - O C H_3$ から選択される化合物である。 40

【0018】

更に好ましい化合物は、 R_1 が $O H$ 基であり R_5 が $p - O C H_3$ である式Iaから、又は、 R_1 が $O H$ 基であり R_5 が H である式Ibから選択される式IIを有する化合物である。

【0019】

また、好ましい化合物は、 R_1 が $O C H_3$ 基である場合に R_5 が H 又は $p - O C H_3$ から選択される化合物である。

【0020】

本発明に従う好ましい化合物は、 R_1 が $O C H_3$ 基であり R_5 が $p - O C H_3$ である式 50

2 a から、 R₁ が OCH₃ 基であり R₅ が H である式 2 b から選択される式 I I を有する化合物；又は、 R₁ が OCH₃ 基であり R₅ が p-OCH₃ である式 3 a から、又は R₁ が OCH₃ 基であり R₅ が H である式 3 b から選択される式 I I I を有する化合物である。

【 0 0 2 1 】

また、好ましい化合物は、 R₁ が、 n の値が 2 又は 3 である NH-(CH₂)_n-NH₂ 基である場合に、 R₅ が p-OCH₃ である化合物である。

【 0 0 2 2 】

本発明に従う好ましい化合物は、 R₁ が NH(CH₂)₂NH₂ であり R₅ が p-OCH₃ である式 4 a から；又は R₁ が NH(CH₂)₃NH₂ であり R₅ が p-OCH₃ である式 5 a から選択される式 I I I を有する化合物である。 10

【 0 0 2 3 】

本発明に従うより好ましい化合物は、式 I I I を有する化合物であり、ここで、 R₁ が、 n の値が 0 である NH-(CH₂)_n-NH₂ 基である場合、 R₅ は、 H 又は p-OCH₃ から選択される。

【 0 0 2 4 】

化合物はまた、本発明において、 R₁ が NH₂NH₂ であり R₅ が p-OCH₃ である式 6 a から；又は R₁ が NH₂NH₂ であり R₅ が H である式 6 b から選択される、式 I I I を有する化合物を含む。

【 0 0 2 5 】

より著しく、好ましい化合物は、式 I I I において、 R₁ が NH-N=CH-フェニル基である場合、 R₅ が p-OCH₃ であり、 R₁ が、 p-NO₂ 基により置換された NH-N=CH-フェニル基である場合に、 R₅ が H である、化合物である。 20

【 0 0 2 6 】

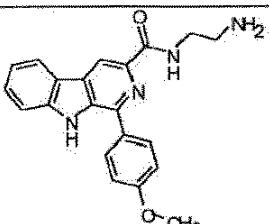
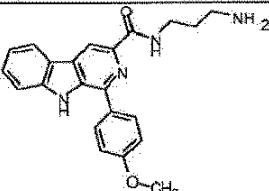
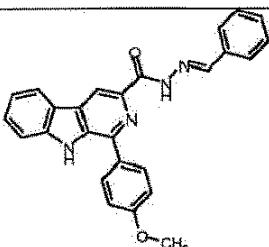
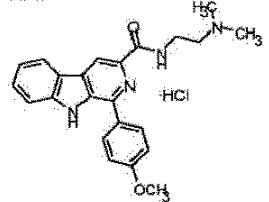
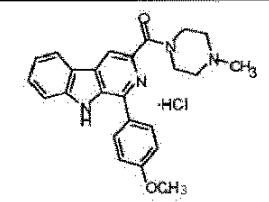
本発明の範囲に含まれる化合物はまた、 R₁ が NH-N=CH-フェニル基であり R₅ が p-OCH₃ である式 7 a から；又は R₁ が NH-N=CH-フェニル-p-NO₂ 基であり R₅ が H である式 7 b から選択される、式 I I I を有する化合物である。

【 0 0 2 7 】

本発明に従う、更に最も好ましい化合物は、表 1 に示されるような、化合物 4 a、5 a、7 a、17 a、17 b、17 c、21 a、21 b、21 c、21 d、21 e、21 f、23 a、23 b、23 c、23 d、23 e、23 f、26 a、又は 26 b の中に選択される。 30

【 0 0 2 8 】

【表 1 - 1】

化合物	構造	名称
IFC-110248S (ANIS-NH ₂ 又は 4a)		N(-エチルアミン)-1-置換ベンゾ-β-カルボリン-3-カルボキサミド
IFC-1102-57S (5a)		N(-プロピルアミン)-1-置換ベンゾ-β-カルボリン-3-カルボキサミド
IFC-1201-04 (PGP-11048SR1 or 7a)		3-(カルボヒドラジル-N'-置換フェニル)-1-置換ベンゾ-β-カルボリン-3-カルボヒドラジド
JHG-1117-26 (23b)		N-(2-ジメチルアミノエチル)-1-(4-メキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
JHG-1117-28 (23c)		[1-(4-メキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-イル]- -(4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン 塩酸塩

【0029】

【表 1 - 2】

JHG-1117-29 (26a)		N-(2-アミノエチル)-1-(4-メキシフェニル)-9-メチル-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1102-79 (21a)		N-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
JHG-1117-24 (23a)		[1-(4-メキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-イル]-4-モリホルニル-メタノン 塩酸塩
JHG-1117-27S2 (23e)		N-(4-アミノブチル)-1-(4-メキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
JHG-1117-41 (23d)		N-(2-ヒドロキシエチル)-1-(4-メキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
JHG-1117-43 (26b)		N-(2-アミノエチル)-9-ベンジル-1-(4-メキシフェニル)ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1102-92 (21b)		N-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド

【0030】

【表 1 - 3】

IFC-1102-93 (21c)		N-(2-アミノエチル)-1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1102-96 (21e)		N-(2-アミノエチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1102-94 (21d)		N-(2-アミノエチル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1201-04 (17a)		N-(2-アミノエチル)-6-メチル-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1201-07 (17c)		N-(2-アミノエチル)-6-メキシ-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1201-05 (17b)		N-(2-アミノエチル)-7-フルオロ-1-(4-メトキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩
IFC-1201-06 (21f)		N-(2-アミノエチル)-1-(3-ヒドロキシフェニル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド 塩酸塩

【0031】

【表1-4】

IFC-1201-09 (23f)		N-(2-メトキシエチル)-1-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピリド[3,4-b]インドール-3-カルボキサミド塩酸塩
----------------------	--	---

10

【0032】

本発明はまた、以前に記載した化合物の、化合物の合成における、全ての中間化合物をカバーする。特に、本発明は、1a、1b、2a、2b、3a、3b、6a、6b、7b、8、9、13、14a、14b、14c、15a、15b、15c、16a、16b、16c、18a、18b、18c、18d、18e、18f、19a、19b、19c、19d、19e、19f、20a、20b、20c、20d、20e、20f、22a、22b、22c、22d、22e、22f、24a、24b、25a、又は25bから選択される中間化合物をカバーする。

【0033】

本発明は、医薬組成物、美容的組成物、機能的な食品添加剤組成物、又は栄養補助食品組成物を含み、該組成物は、一般的な式I、II、及びIIIによって表わされる前述の化合物、並びにそれらの薬学的、美容的、又は食品用に許容可能な或いは差し支えのない塩、及びそれらの、随意に任意の不活性成分、担体、賦形剤又は似たようなものとの組み合わせの、少なくとも何れかを含む。

20

【0034】

本発明はまた、薬としての使用、又は薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

【0035】

本発明はまた、メタボリック症候群、代謝疾患、又は代謝障害の処置又は予防における使用、又はメタボリック症候群、代謝疾患、又は代謝障害の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

30

【0036】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f、又は26bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬合成物を含み、それらは、メタボリック症候群の処置又は予防における使用、或いはメタボリック症候群の処置又は予防用の薬の製造における使用に、特に適している。

【0037】

40

本発明はまた、糖尿病の処置又は予防における使用、又は糖尿病の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

【0038】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f、又は26bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬合成物を含み、それらは、糖尿病の処置又は予防における使用、或いは糖尿病の処置又は予防用の薬の製造における使用に、特に適している。

【0039】

50

本発明はまた、高血圧の処置又は予防における使用、又は高血圧の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

【0040】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f、又は26bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬組成物を含み、それらは、高血圧の処置又は予防における使用、或いは高血圧の処置又は予防用の薬の製造における使用に、特に適している。より好ましくは、化合物4a、5a、及び7a、又は同じものを含む任意の医薬組成物は、高血圧の処置又は予防における使用、或いは高血圧の処置又は予防用の薬の製造における使用のために選択される。10

【0041】

本発明はまた、主に高コレステロール血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高コレステロール血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

【0042】

好ましくは、本発明はまた、主に高コレステロール血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高コレステロール血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f、又は26bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬組成物を含む。より好ましくは、化合物4a、5a、及び7a、又は同じものを含む任意の医薬組成物は、主に高コレステロール血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高コレステロール血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のために選択される。20

【0043】

本発明はまた、主に高トリグリセリド血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高トリグリセリド血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。30

【0044】

好ましくは、本発明はまた、主に高トリグリセリド血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高トリグリセリド血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、7a、21a、21b、21e、23a、23b、23d、23e、23f、又は26bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬組成物を含む。より好ましくは、化合物4aは、主に高トリグリセリド血症として評価される高脂血症の処置又は予防における使用、又は高脂血症の処置又は予防用の、及び一般的に、高トリグリセリド血症の処置又は予防用の薬を製造するための使用のために選択される。40

【0045】

本発明はまた、肥満症又は体重過剰の処置又は予防における使用、又は肥満症又は体重過剰の処置又は予防用の薬を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。

【0046】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4a、5a、50

7 a、21 a、21 b、21 e、23 a、23 b、23 d、23 e、23 f、又は26 bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬合成物を含み、それらは全て、肥満症又は体重過剰の処置又は予防における使用、又は肥満症又は体重過剰の処置又は予防用の薬を製造するための使用に適している。より好ましくは、化合物5 a、又は同じものを含む任意の医薬組成物は、肥満症又は体重過剰の処置又は予防における使用、又は肥満症又は体重過剰の処置又は予防用の薬を製造するための使用のために選択される。

【0047】

本発明はまた、特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品(cosmetic)としての使用、又は特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。10

【0048】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4 a、5 a、7 a、21 a、21 b、21 e、23 a、23 b、23 d、23 e、23 f、又は26 bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬合成物を含み、それらは、特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品としての使用、又は特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品を製造するための使用に適している。より好ましくは、化合物5 a、又は同じものを含む任意の医薬組成物は、特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品としての使用、又は特に肥満症又は体重過剰を減らすための化粧品を製造するための使用のために選択される。20

【0049】

本発明はまた、糖尿病、グルコース血中濃度の上昇、高血圧、血中コレステロール濃度の上昇、血液トリグリセリド濃度の上昇、肥満症、又は体重過剰に関連する症状を特に予防又は減少するための、機能的な食品添加剤(food functional additive)又は栄養補助食品としての使用、又は糖尿病、グルコース血中濃度の上昇、高血圧、血中コレステロール濃度の上昇、血液トリグリセリド濃度の上昇、肥満症、又は体重過剰に関連する症状を特に予防又は減少するための、機能的な食品添加剤又は栄養補助食品を製造するための使用のため、以前に開示したような一般的な式I、II、又はIIIによってカバーされる化合物、又は、同じものを含む任意の医薬組成物の何れかを含む。30

【0050】

好ましくは、本発明はまた、単独或いはそれらを組み合わせて得られる、4 a、5 a、7 a、21 a、21 b、21 e、23 a、23 b、23 d、23 e、23 f、又は26 bとして名づけられる化合物、又は同じものを含む医薬合成物を含み、それらは、糖尿病、グルコース血中濃度の上昇、高血圧、血中コレステロール濃度の上昇、血液トリグリセリド濃度の上昇、肥満症、又は体重過剰に関連する症状を特に予防又は減少するための、機能的な食品添加剤又は栄養補助食品としての使用、又は糖尿病、グルコース血中濃度の上昇、高血圧、血中コレステロール濃度の上昇、血液トリグリセリド濃度の上昇、肥満症、又は体重過剰に関連する症状を特に予防又は減少するための、機能的な食品添加剤又は栄養補助食品を製造するための使用に、特に適している。40

【0051】

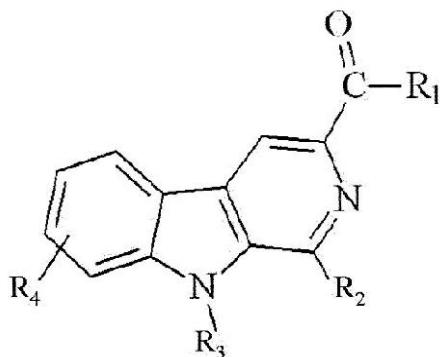
本発明はまた、式I、II、又はIIIによって表わされる異なる化合物を生成するためのプロセスを開示する。

【0052】

特に、式Iの化合物、その任意の薬学的、美容的、又は食糧に許容可能な塩の合成のプロセスが、開示されてきた：

【0053】

【化6】



10

【0054】

式中、独立的に、

R₁は、線形或いは円形の、モノ又はジアルキルアミン；アミノアルキルアルコール又はアミノアルキルエーテルから選択され得；

R₂は、ベンゼン環又は複素環から選択され得；

R₃は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；又はベンジル基から選択され得；

R₄は、H；1乃至5の炭素の直線又は分枝したアルキルから選択された炭化水素ラジカル；ヒドロキシ又はアルコキシのラジカル；又はハロゲンから選択され得、それらは、以下のものを含む：

i. 化合物1a又は1bをそれぞれ得る、L-トリプトファンと、アニスアルデヒド(a)又はベンズアルデヒド(b)から選択されるアルデヒドとの縮合反応；

ii. アルコール中で化合物1a又は1bをそれぞれ希釈し、対応する溶液に酸を加え；アルコールの蒸発後、結果として生じる生成物は塩基により中和され；その後、有機相は有機溶媒により抽出され、乾燥して溶媒を除去した後、化合物2a又は2bを得た；

iii. 化合物2a又は2bを有機溶媒中で溶解し、沈殿物を得るまで酸を加え；沈殿物を濾過してエーテルにより洗浄し、結果、化合物3a又は3bをそれぞれ得た。

iv. 化合物3aを、エチレンジアミン又はプロピレンジアミンの何れかと反応させ、化合物4a又は5aをそれぞれ得て；代わりに、化合物3a又は3bを、沈殿物が形成されるまで、アルコール溶液中でヒドラジンと反応させ；沈殿物を濾過してアルコールにより洗浄し、化合物6a又は6bをそれぞれ得た。

v. 水中の化合物6a又は6bの溶液に、酸を加え、可溶化後、アルコール溶液中の各々のアルデヒド、化合物6aのためのベンズアルデヒド、及び化合物6bのためのp-ニトロベンズアルデヒドを加え；塩基中和後、沈殿物を形成し、それを濾過してアルコールにより再結晶化し、結果、化合物7aと7bをそれぞれ得る。

【0055】

以前のプロセスの実施形態は、工程iv)が、代わりに以下のものと交換されるということである：

iv' 化合物3aを、1,3-ジアミンプロパン(diaminepropane)中で溶解し、過剰なジアミンを除去し；形成された固体を、アセトンにより粉末にし、その後濾過して、化合物5aを得る；

【0056】

本明細書に開示されるプロセスの別の実施形態は、工程v)が、代わりに以下のものと交換されるということである：

v' 化合物6aのアルコール懸濁液を加熱し、その後、ベンズアルデヒドを、可溶化が完了するまでアルコール溶液中にも加え；未精製物を濃縮し、固体を得て、それをアルコールにより再結晶化し、化合物7aを得る。

【0057】

化合物の生成プロセスのための、上述の好ましい実施形態の追加のプロセスの工程は、

20

30

30

40

50

2a、2b、3a、3b、4a、5a、6a、6b、7a、又は7bの中で選択して得られる任意の化合物が、対応する円を形成するために酸と更に反応し、ここで、酸はHClであり、形成される塩は、対応する塩化物（chlorhydrate）であることである。

【0058】

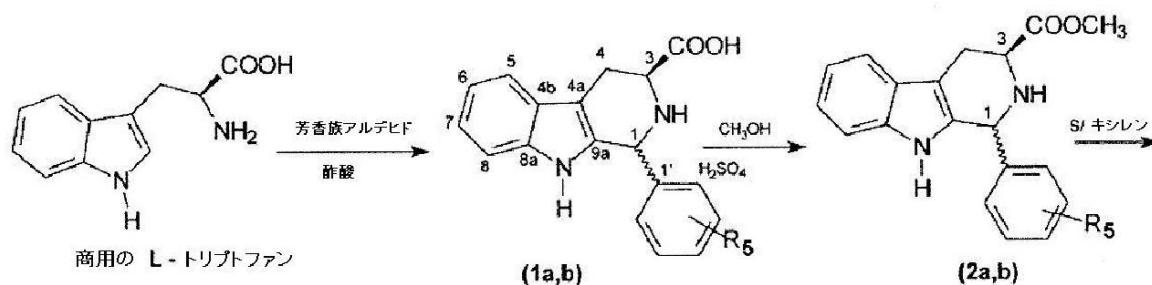
本発明はまた、請求された化合物の各々1つの調製のための異なるプロセスを開示する。

【0059】

【化7】

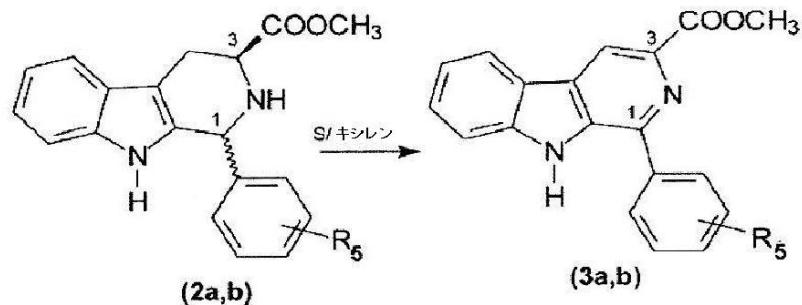
A.- β -カルボリン誘導体の合成の模式図 I

10



20

- (a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$
(b) $R_5 = H$



30

- (a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$
(b) $R_5 = H$

S: 硫黄 ; S/キシレン

【0060】

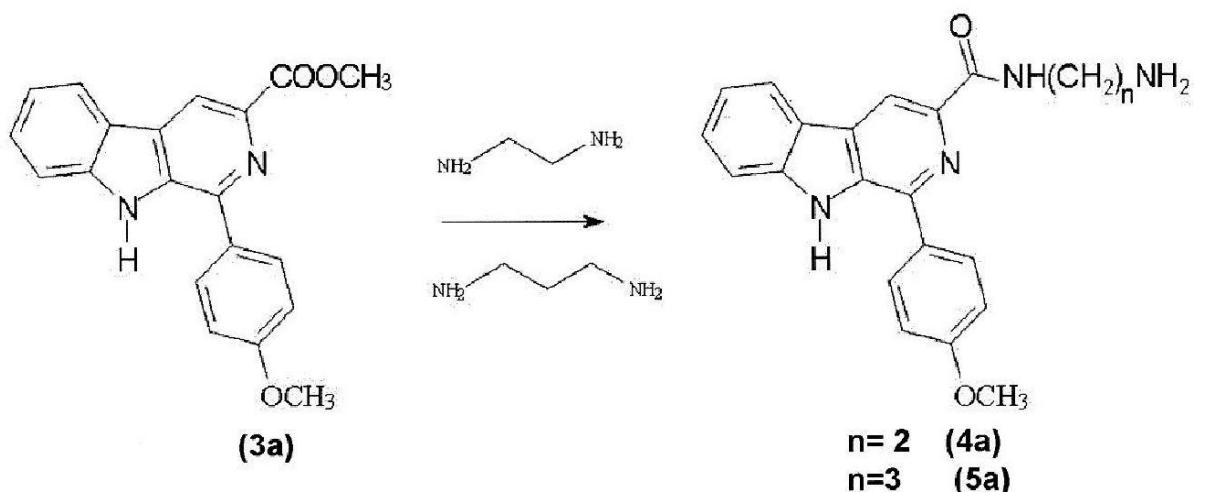
40

本発明の目的のため、波状の結合は、対応する置換基が軸又は赤道（equatorial）内にあり得ることを示す。

【0061】

【化8】

B.- カルボキサミド誘導体の合成の模式図II:

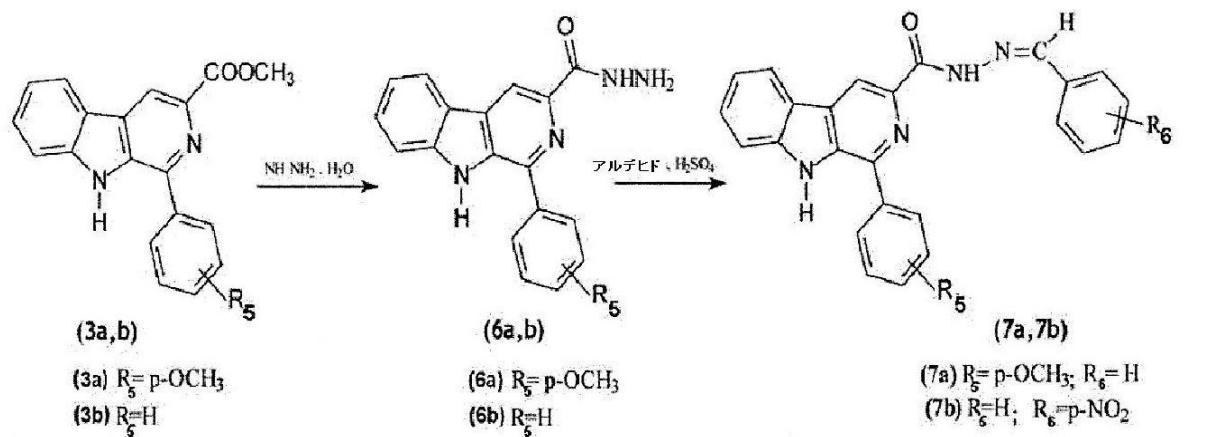


20

【0062】

【化9】

C.- カルボヒドラジド誘導体の合成の模式図III:

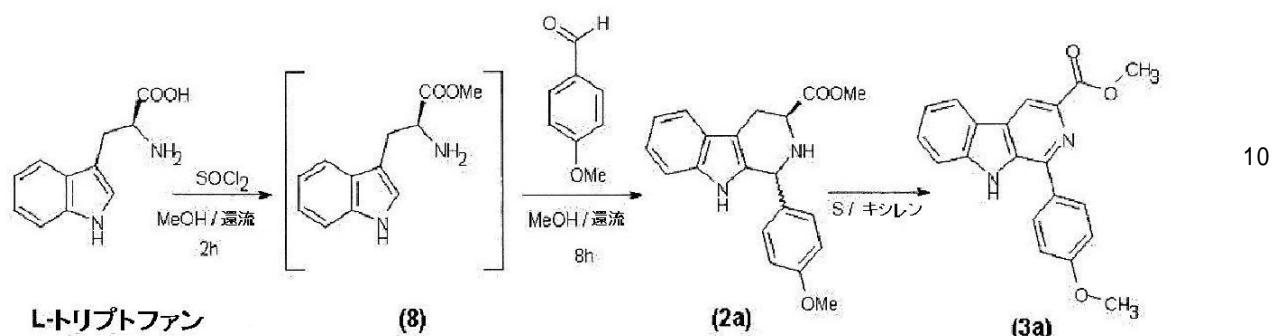


40

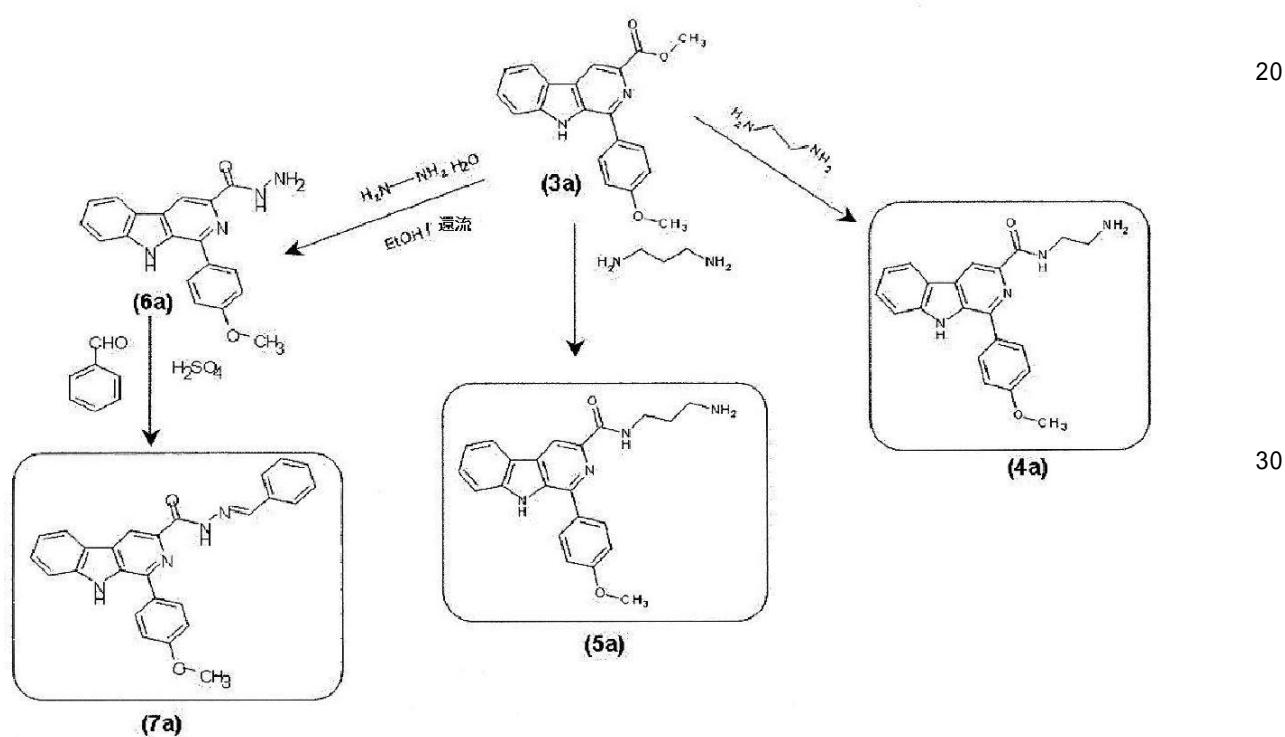
【0063】

【化10】

D.- 化合物4a、5a及び7aの代替的な合成の模式図IV



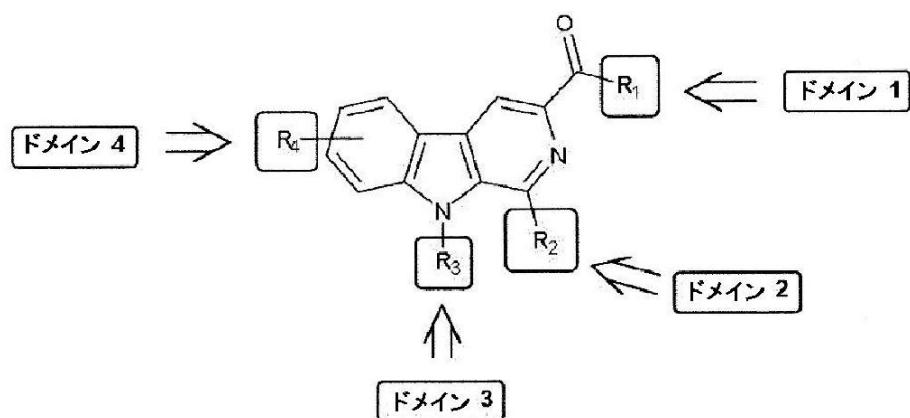
MeOH: メタノール; S: 硫黄;



【0064】

【化11】

E.- 一般的な式Iの誘導体の合成の模式図V。前記誘導体の合成のために修飾されたドメインを、以下の模式図VIに示す。



10

【0065】

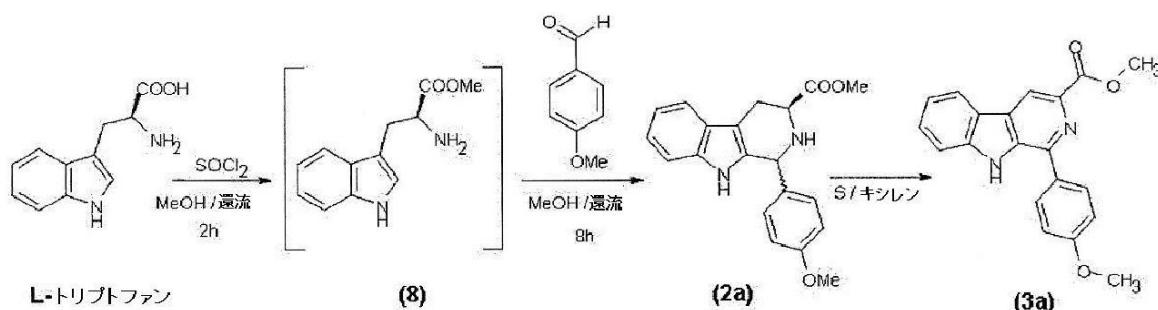
20

E 1 : ドメイン 1 (R₁)における変動

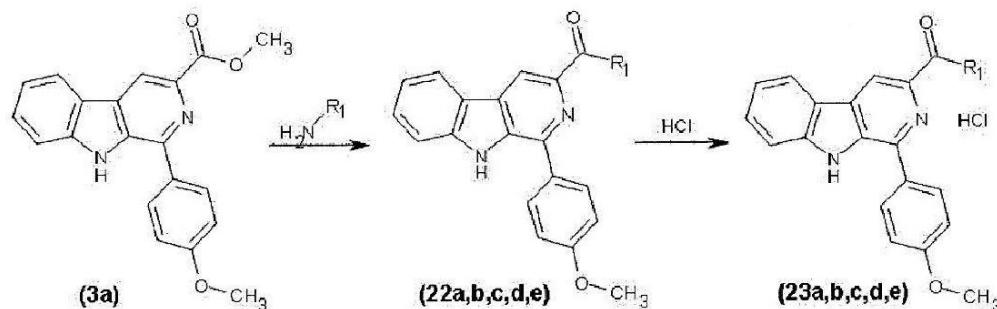
ドメイン 1 における変動は、最後の工程において異なるアミンと反応させることにより達成される。合成は、模式図 V I において表わされる：

【0066】

【化12】



30



40

【0067】

【表2】

ドメイン1(R₁)における変動

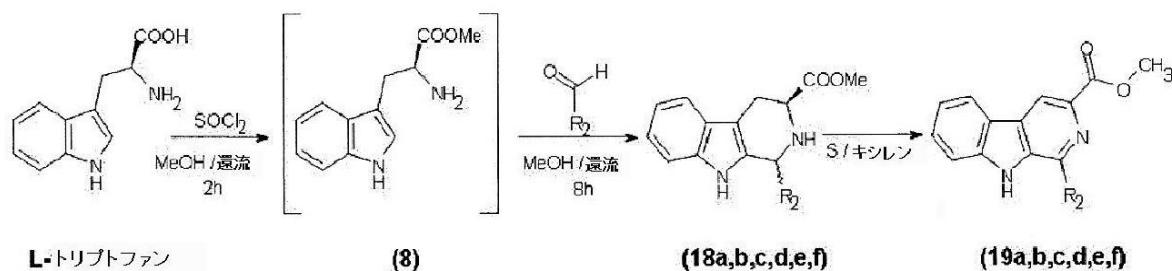
化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
23a (JHG-1117-24)			H	H	10
23b (JHG-1117-26)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ N-(2-ジメチルアミノエチル)		H	H	
23c (JHG-1117-28)			H	H	
23d (JHG-1117-41)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ N-2-ヒドロキシエチル		H	H	
23e (JHG-1117-27S2)	$\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ N-(4-アミノブチル)		H	H	20
23f (IFC-1201-09)	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ N-(2-メトキシエチル)		H	H	

【0068】

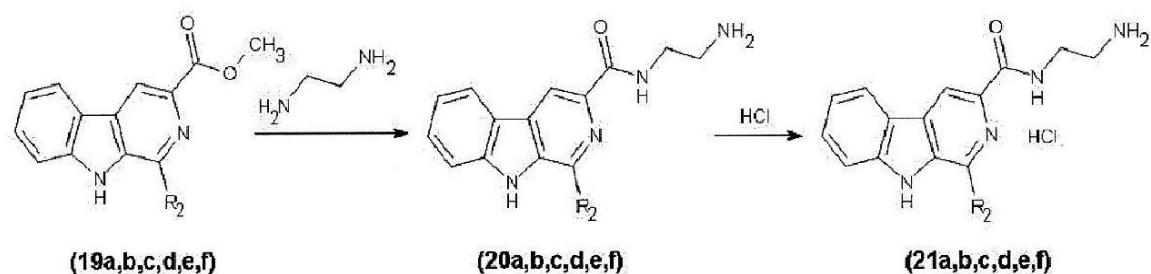
E 2 : ドメイン2 (R₂)における変動L - トリプトファンメチルエステルと異なるアルデヒドとの間の反応により、異なるR₂を備えた化合物がもたらされる。合成は、模式図VIIにおいて表わされる：

【0069】

【化13】



10



20

【0070】

【表3】

ドメイン2 (R_2) における変動

化合物	R_1	R_2	R_3	R_4
21a (IFC-1102-79)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(4-ピリジル)	H	H
21b (IFC-1102-92)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(4-クロロフェニル)	H	H
21c (IFC-1102-93)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)	H	H
21d (IFC-1102-94)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(4-ヒドロキシフェニル)	H	H
21e (IFC-1102-96)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)	H	H
21f (IFC-1201-06)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	- 1-(3-ヒドロキシフェニル)	H	H

30

40

【0071】

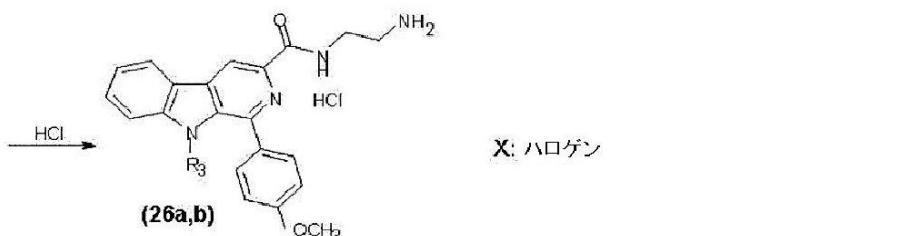
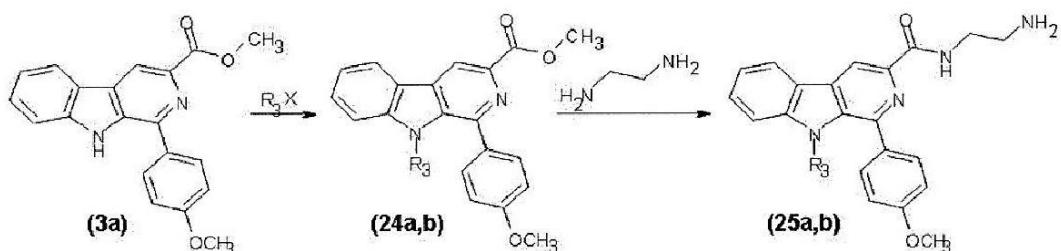
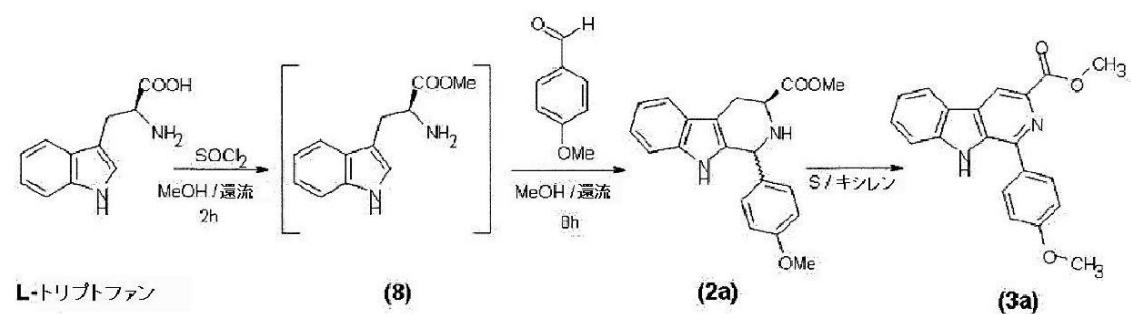
E3 : ドメイン3 (R_3) における変動

50

ドメイン3における変動は、模式図VIIIIに示される合成方法に従って達成される：

【0072】

【化14】



【0073】

【表4】

ドメイン3 (R_3)における変動

30

化合物	R_1	R_2	R_3	R_4
26a (JHG-1117-29)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	--OCH ₃ 1-(4-メトキシフェニル)	CH ₃ メチル	H
26b (JHG-1117-43)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	--OCH ₃ 1-(4-メトキシフェニル)	CH ₂ Ph ベンジル	H

CH₂Ph: ベンジル基

40

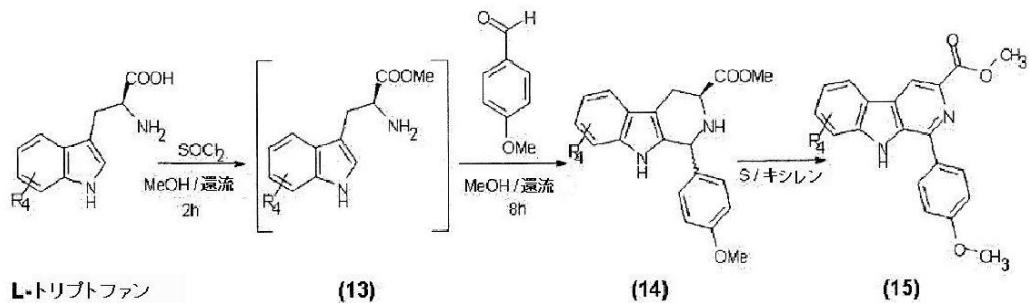
【0074】

E4: ドメイン4 (R_4)における変動

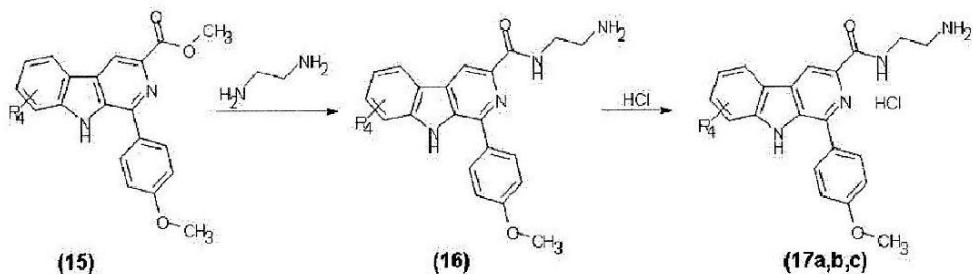
異なる R_4 を備えた化合物を得ることは、出発物質として様々なトリプトファンを使用するのに必要である。合成は、模式図IXにおいて表わされる：

【0075】

【化15】



10



【0076】

20

【表5】

ドメイン4 (R_4)における変動

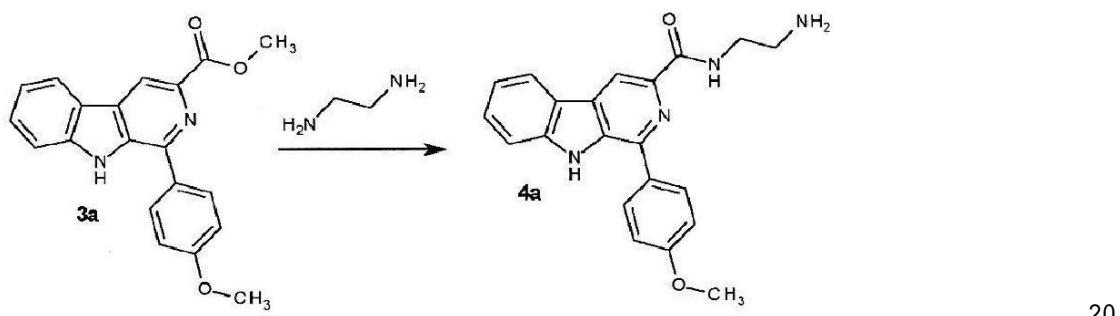
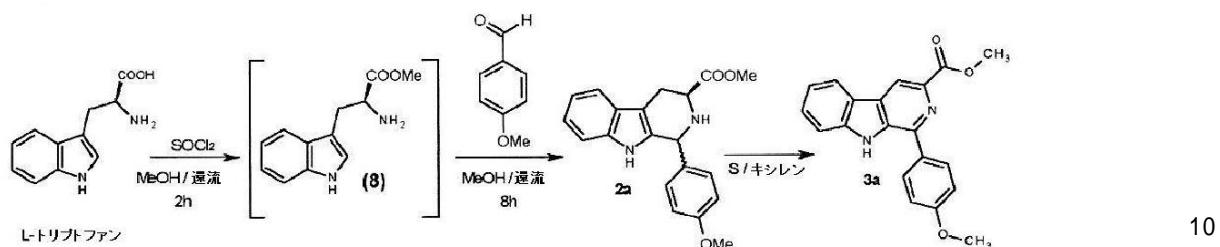
化合物	R_1	R_2	R_3	R_4
17a (IFC-1201-04)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	— 1-(4-メトキシフェニル)	H	CH ₃ メチル
17b (IFC-1201-05)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	— 1-(4-メトキシフェニル)	H	F フルオロ
17c (IFC-1201-07)	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂ N-(2-アミノエチル)	— 1-(4-メトキシフェニル)	H	OCH ₃ メトキシ

30

【0077】

【化16】

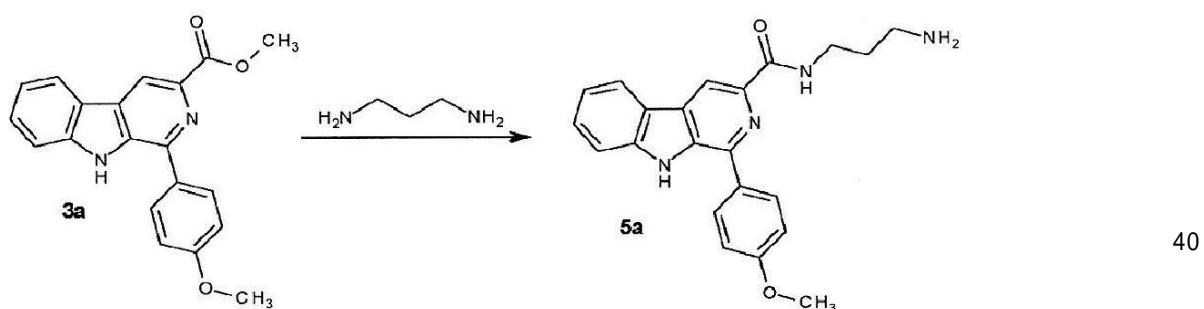
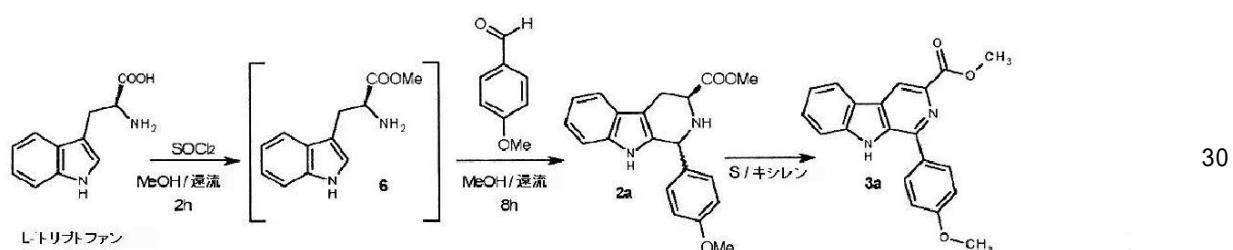
F.- 化合物4a(IFC-110248S)の代替的な合成の模式図X:



【0078】

【化17】

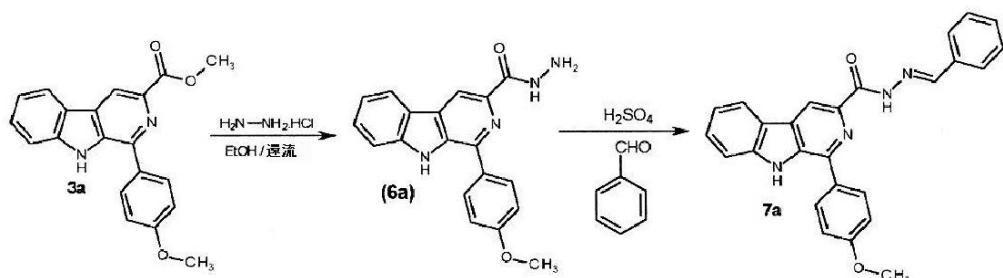
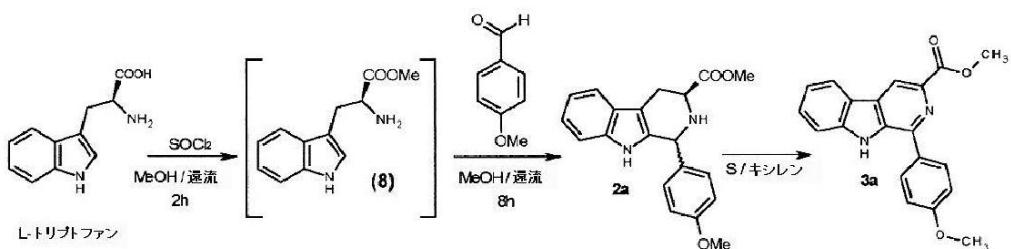
G.- 化合物5aの代替的な合成の模式図XI:



【0079】

【化18】

H.- 化合物7aの代替的な合成の模式図XII:

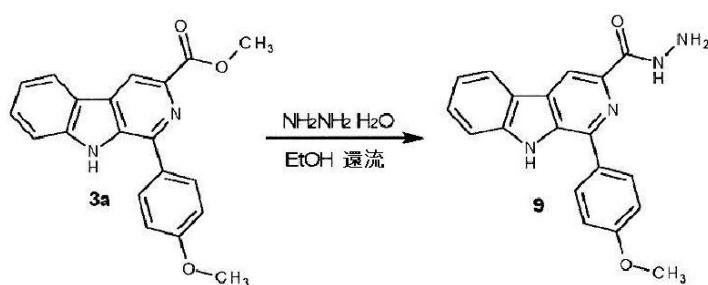
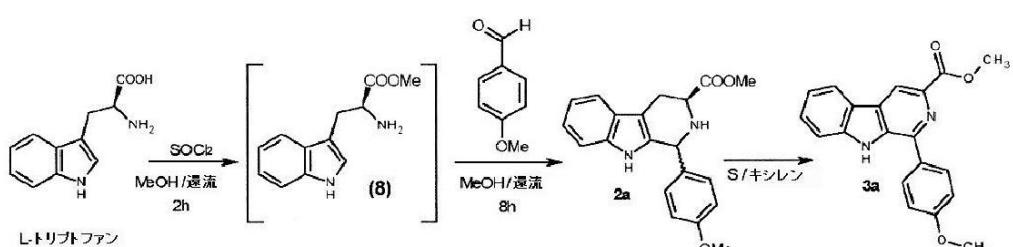


20

【0080】

【化19】

H.- 化合物9の代替的な合成の模式図XIII:



40

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1】標準のラット(対照)において過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、5mg/kgの用量で実験動物に経口投与してちょうど1日後(A)と3日後(B)の、3-(カルボヒドラジル(carbohydrazyl))-N'-フェニル置換(phenoxy substituted)-1-ベンゾ置換(benzosubstituted)-

50

-カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7a又はANIS-BZ)の血糖低下作用。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^*P < 0.05$ 、 $^{**}P < 0.01$ 。

【図2】標準のラットにおいて過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、0.5、1、及び5mg/kgの用量での、3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7a又はANIS-BZ)の、3日後の血糖低下作用。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^{**}P < 0.01$ 、 $^{***}P < 0.001$ 。

【図3】標準のラット(対照)において過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、5mg/kgの用量で実験動物に経口投与してちょうど1日後(A)と3日後(B)の、N(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4a又はANIS-NH2)の血糖低下作用。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^*P < 0.05$ 、 $^{**}P < 0.01$ 。

【図4】標準のラットにおいて過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、0.5、1、及び5mg/kgの用量での、N(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4a又はANIS-NH2)の、3日後の血糖低下作用。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^{**}P < 0.01$ 。

【図5】未処置のSHラット(ビヒクル又は対照)の血漿コレステロール値と比較した、最初の4日は5mg/kgの用量、次の4日の間は10mg/kgの用量、及び処置期間(25日)の終わりまで15mg/Kgの用量で4a又は5a又は7aにより処置され、或いは、メトホルミン(MET)(300mg/Kgで水中に溶解される陽性対照)により処置されるSHR高血圧ラットにおける、血漿コレステロール値。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^*P < 0.05$ 及び $^{***}P < 0.001$ 。

【図6】未処置のSHラット(ビヒクル又は対照)の血漿コレステロール値と比較した、最初の4日は5mg/kgの用量、次の4日の間は10mg/kgの用量、及び処置期間(25日)の終わりまで15mg/Kgの用量で4aにより処置され、或いは、メトホルミン(MET)(300mg/Kgで水中に溶解される陽性対照)により処置されるSHR高血圧ラットにおける、血漿トリグリセリド値。各棒は、6の動物の平均±SEMを表わす。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^*P < 0.05$ 。

【図7】標準のラット(対照)において過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、10mg/kgの用量で実験動物に経口投与して3日後の、化合物23b又は21aの血糖低下作用。各棒は、6の動物の平均を表わし、縦線はS.E.Mを示す。ビヒクル処置した対照グループと比較して、 $^*P < 0.05$ ； $^{**}P < 0.01$ ； $^{***}P < 0.001$ 。

【図8】標準のラット(対照)において過度に負荷されるグルコースによって誘発される血糖の増加及びメトホルミン(MET)により達成される血糖低下と比較して、10mg/kgの用量で実験動物に経口投与して5日後の、化合物21b、21e、23e、23a、又は26bの血糖低下作用。各棒は、5乃至8の動物の平均を表わし、縦線は、ビヒクル処置した対照グループと比較して、S.E.Mを示す。アスタリスクは、ビヒクル処置した対照グループと比較した有意水準を表わす(Newman-Keulsの検査後の一元配置分散分析)。 $(^*p < 0.05$ ； $^{**}p < 0.01$ ， $^{***}p < 0.001$)。

【0082】

定義

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「メタボリック症候群」は、高血圧、肥満症、高脂血症、糖尿病、中心性肥満、高血糖、高血圧、及び肝臓の脂肪症、とりわ

10

20

30

40

50

け、心疾患の危険性の増加に関連するもの等の、因子の集まり（代謝異常）を指す。メタボリック症候群は、大きくは肥満症（4）の普及率の増加の結果として、ますます一般的なものになりつつある。メタボリック症候群の国際糖尿病機関の定義（International Diabetes Foundation definition）は、中心性肥満（肥満度指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ ）、及び1)トリグリセリド $> 150 \text{ mg/dL}$ ；2)高密度のリポタンパク質（HDL） $< 40 \text{ mg/kL}$ （男性において）、 $< 50 \text{ mg/dL}$ （女性において）、又は低HDLの特定の処置；3)高血圧（BP）、例えば、収縮期のBP $> 130 \text{ mm Hg}$ 又は心拡張期のBP $> 85 \text{ mm Hg}$ 、或いは、上昇したBPの処置、上昇したBPの以前の診断；及び4)空腹時血糖値 $> 100 \text{ mg/dL}$ 又は2型糖尿病の以前の診断の、2以上である。本特許出願の目的のため、「メタボリック症候群」、「代謝疾患」、又は「代謝障害」のような用語は、同義語（synonyms）として取られるべきである。10

【0083】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「糖尿病」は、身体が十分なインスリンを生成しない、或いは生成されるインスリンに細胞が応答しないといった理由の何れかにより、血糖値が高いヒトにおける代謝疾患のグループである。糖尿病には、3つの主要なタイプがある：(1)Ⅰ型糖尿病（T1D）：インスリンを生成する身体の不全から生じ、現在は、インスリンを注入するヒトを要求する。（また、インスリン依存性糖尿病、略してIDDM、及び小児糖尿病とも称される）(2)Ⅱ型糖尿病（T2D）：インスリン抵抗性、細胞がインスリンを適切に使用できない状態であり、時に絶対的インスリン欠乏と組み合わせられるものから生じる。（以前は、インスリン非依存性糖尿病、略してNIDDM、及び成人発症型糖尿病と称していた）(3)妊娠糖尿病（GD）：以前に一度も糖尿病を患つことなく、妊娠中に高い血液グルコース値を有する、妊娠中の女性に生じる。これは、T2Dの進行に先立ち得る。20

【0084】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「高脂血症又は高リポタンパク血症」、又は「高脂血症」は、血液中の任意の又は全ての脂質及び/又はリポタンパク質の異常に上昇した値の疾病を指す。

【0085】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「高コレステロール血症」は、血液中のコレステロールの高い値の存在を指す。それは、用語「高脂血症」（血液中の脂質の上昇した値）及び「高リポタンパク血症」（血液中のリポタンパク質の上昇した値）に密接に関連する。30

【0086】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「高トリグリセリド血症」は、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドを含む、全てのグリセリドの高い値を指す。それは、たとえ高コレステロール血症（高いコレステロール値）がなくとも、心疾患、即ちアテローム性動脈硬化に関連付けられてきた。

【0087】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「高血圧（hypertension）又は高血圧（high blood pressure）或いは動脈の高血圧」は、動脈内の血圧が上昇する慢性の内科的疾患を指す。これは、血管を通る血液を循環させるため、心臓に通常よりも激しい動きを要求する。安静時の通常の血圧は、収縮期に100 - 140 mmHg（上部の読み取り）と心拡張期に60 - 90 mmHg（下部の読み取り）の範囲内にある。高血圧は、持続的に140 / 90 mmHg以上である場合に存在すると言われている。高血圧は、卒中、心筋梗塞（心臓発作）、心不全、動脈の動脈瘤（例えば、大動脈瘤）、末梢動脈障害の主な危険因子であり、慢性腎臓病の原因である。動脈圧の中程度の上昇であっても、平均寿命の短縮に関連する。40

【0088】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「肥満症又は中心性肥満」は、過剰50

な体脂肪が、健康に悪影響を及ぼし、平均準用の減少及び／又は健康問題の増加を引き起こす程度にまで蓄積する、内科的疾患を指す。肥満度指数（B M I）、体重と身長を比較する測定は、ヒトのB M Iが25と30kg/m²の間である場合に太り過ぎであると定義し、30kg/m²より大きい場合は肥満であると定義する。

【0089】

本発明によると、本明細書で使用されるような用語「栄養補助食品又は栄養豊富な食物（nutraceutical food）」は、食物又は食物の一部である任意の物質を指し、疾患の予防及び処置を含む、医療上又は健康上の利益を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0090】

本発明は、制限的なではないが実証的な目的を持つ以下の実施例にわたって、本明細書に記載される。

10

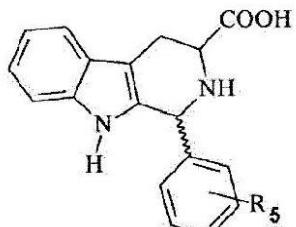
【実施例】

【0091】

実施例1：1-ベンゾ置換-テトラヒドロ-3-カルボリン-3-カルボン酸誘導体（化合物1a及び1b）の合成プロセス：

【0092】

【化20】



20

(1a) R₅ = p-OCH₃ (p=“パラ”位置)

(1b) R₅ = H

【0093】

3-カルボキシ-テトラヒドロ-3-カルボリン-1-ベンゾ置換（化合物1a及び1b）の誘導体を、商用のL-トリプトファン（5.0mmol）の縮合により、次のアルデヒド：アニスアルデヒド（a）及びベンズアルデヒド（b）の1.1の等量と共に得た。混合物を冰酢酸（20ml）中で略2時間、還流下で保ち、その後、pHを濃縮した水酸化アンモニウムによりpH=5に調節し、結果として生じる沈殿物を水で洗浄し、吸引漏斗において濾過した。反応により、シスとトランスの生成物（R-及びR-基）の混合物を得た。生成物1a又は1bを、92%及び87%の収率でそれぞれ得た。

30

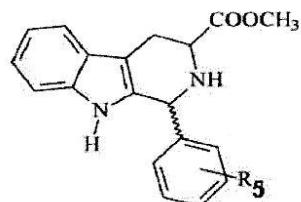
【0094】

実施例2：メチル-1-ベンゾ置換-テトラヒドロ-3-カルボリン-3-カルボキシラート誘導体（化合物2a及び2b）の合成プロセス：

【0095】

40

【化21】

(2a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$ (2b) $R_5 = H$

10

【0096】

M e t O H (1 0 m l) 中の 3 - カルボキシ - テトラヒドロ - - - カルボリン - 1 - ベンゾ置換 (化合物 1 a 及び 1 b) の溶液 (3 . 5 m m o l) に、 1 . 0 m l の濃縮した H 2 S O 4 を加えた。溶液を、 略 4 8 時間、 還流と攪拌下で保った。全てのメタノールの蒸発後、 結果として生じる生成物を、 1 0 % の重炭酸ナトリウムの溶液で中和した。有機相を酢酸エチル (3 × 1 0 m l) により抽出し、 硫酸ナトリウム無水物により乾燥し、 乾燥剤を濾過した後、 溶剤を回転 - 蒸発器により除去した。化合物 (2 a 又は 2 b) を、 それぞれ、 8 2 乃至 8 7 % の産出量で得た。

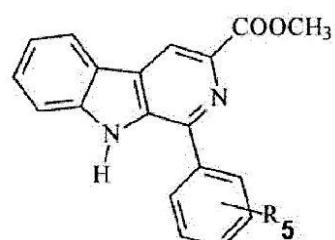
【0097】

20

実施例 3 : メチル 1 - ベンゾ置換 - - - カルボリン - 3 - カルボキシラート誘導体 (化合物 3 a 又は 3 b) の合成プロセス :

【0098】

【化22】



30

(3a) $R_5 = p\text{-OCH}_3$ (3b) $R_5 = H$

【0099】

キシレン (2 5 m l) 中のメチル - テトラヒドロ - - - カルボリン - 3 - カルボキシラート (化合物 2 a 又は 2 b) の 2 . 0 m m o l の溶液に、 2 . 5 の硫黄の等量を加えた。溶液を 1 2 時間、 還流及び攪拌下で保ち、 その後、 攪拌下で、 0 度で 3 時間保った。形成した沈殿物を吸引漏斗において濾過し、 石油エーテルで洗浄した。生成物 (3 a 及び 3 b) を、 7 0 乃至 7 3 % の収率の範囲で得た。

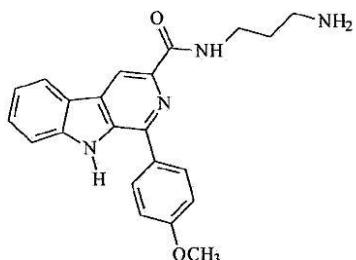
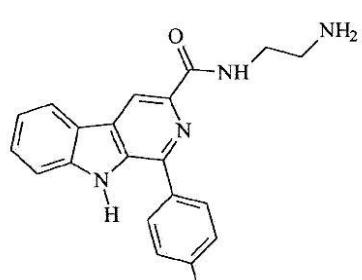
40

【0100】

実施例 4 : N (- エチルアミン) - 1 - ベンゾ置換 - - - カルボリン - 3 - カルボキサミド (化合物 4 a) 及び N (- プロピルアミン) - 1 - ベンゾ置換 - - - カルボリン - 3 - カルボキサミド (化合物 5 a) の合成プロセス :

【0101】

【化23】



10

【0102】

略 6 . 0 m l のエチレンジアミンを備えた化合物 3 a (2 . 0 m m o l) を、室温で 24 時間攪拌した。メタノールによるアミンの蒸発及び再結晶の後、55 % の産出量で化合物 4 a を得た。

【0103】

プロピルアミン - - カルボリン誘導体（化合物 5 a）を、略 3 2 時間、還流下で C H C l₃ / M e O H 1 : 1 において、メチル - - カルボリン - 3 - カルボキサミド誘導体（化合物 3 a）(1 . 7 m m o l) にプロピレンジアミンの等モルの量を加えることにより、得た。反応を、薄層のクロマトグラフィーによって監視した。全てのクロロホルム及びメタノールの蒸発後、回転する上は月において、生成物をメタノール / アセトンにより再結晶化し、68 % の全収率を得た。

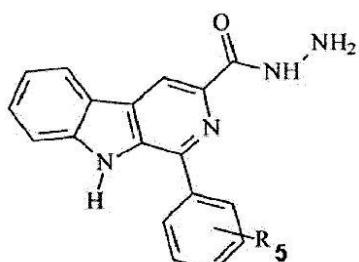
20

【0104】

実施例 5 : N - (ヒドラジル) - 1 - ベンゾ置換 - - カルボリン - 3 - カルボヒドラジド（化合物 6 a 及び 6 b）の合成プロセス：

【0105】

【化24】

(6a) R₇ = p-OCH₃(6b) R₇ = H

30

【0106】

エタノール (4 0 m l) 中の化合物 (3 a) 又は (3 b) の溶液 (2 . 9 7 m m o l) に、48 . 2 m m o l の水和したヒドラジンを加えた。反応混合物を 7 2 時間、還流下で保った。形成した沈殿物を、吸引漏斗において濾過し、エタノールで洗浄した。生成物 6 a 及び 6 b を、72 乃至 76 % の範囲の収率で得た。

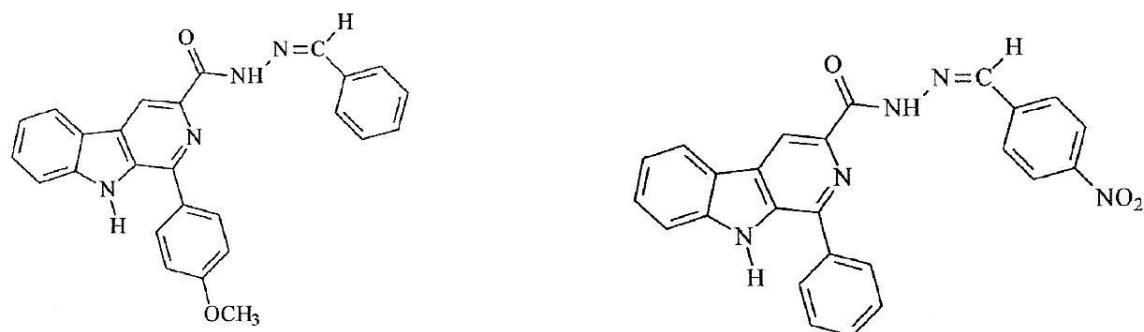
40

【0107】

実施例 6 : 3 - (カルボヒドラジル - n' - フェニル置換) - 1 - ベンゾ置換 - - カルボリン - 3 - カルボヒドラジド（化合物 7 a 及び 7 b）の合成プロセス：

【0108】

【化25】



10

7a

7b

【0109】

水(10ml)中の、(化合物6a)又は(化合物6b)の何れかであるN-ヒドラジル- -カルボリン(1.0mmol)誘導体の溶液に、濃縮硫酸を2滴加えた。可溶化が完了するまで、混合物を65℃で、攪拌下で保った。その後、エタノール(10ml)中の、各芳香族アルデヒド(化合物6aのためのベンズアルデヒド、或いは化合物6bのためのp-ニトロベンズアルデヒド)の1.50mmolを加え、24時間還流において保った。混合物を氷槽に入れ、10%の重炭酸ナトリウム溶液で中和し、形成した沈殿物を吸引漏斗において濾過し、メタノールにより再結晶化した。生成物7a及び7bを、58乃至60%の範囲の収率で得た。

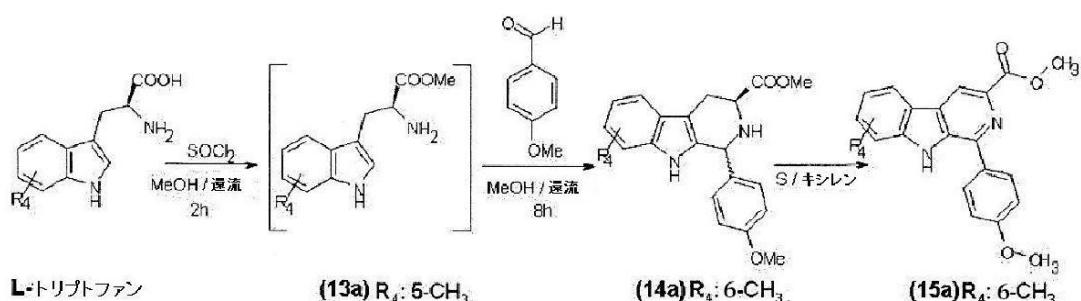
20

【0110】

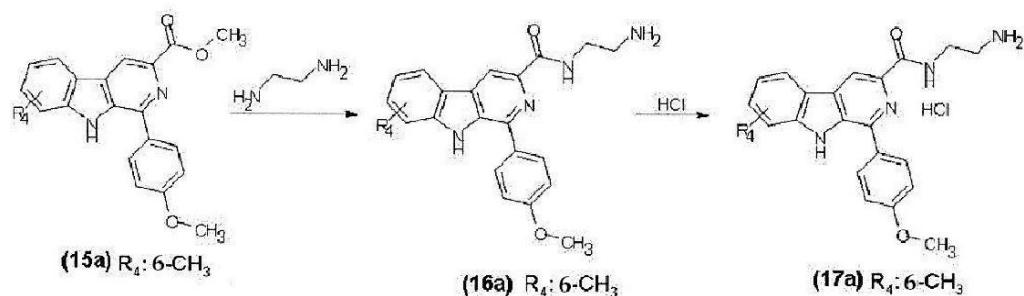
実施例7：化合物17a(IFC-1201-04)の合成プロセス：

【0111】

【化26】



30



40

【0112】

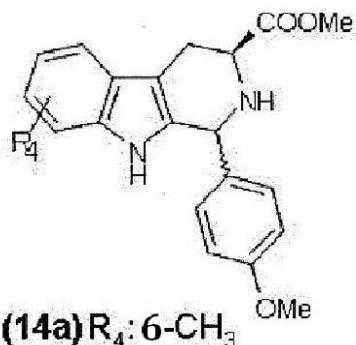
MeOH(10mL)中の5-メチル-DL-トリプトファン(1g; 4.58mmol)の懸濁液に、0℃で、塩化チオニル(0.4mL; 5.49mmol)を液滴で加えた。混合物を還流した(80℃)。4時間後、p-アニスアルデヒドを一部、加熱溶液(613mg; 5.03mmol)にわたって加えた。10時間後のHPLC-MSは、ジアステレオ異性体を示した。混合物を室温にまで冷却し、濃縮乾固した。結果として生

50

じる未精製物を、水(50mL)中で溶解した。DCMを加え(20mL)、飽和したNaHCO₃を、pH=7になるまで加えた。層を分離し、水相をDCMにより抽出した。有機質層を、H₂Oとブラインで洗浄した。層を分離し、有機質層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、ヘキサン/アセトン20%)、837mgのジアステレオ異性体の混合物を得た。収率:52%。HPLC-Ms:99%(IFC-1201-01CF2)。

【0113】

【化27】



10

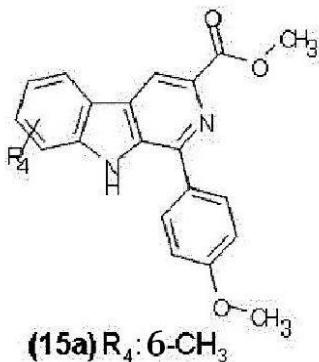
【0114】

キシレン(混合物; 40mL)中の化合物14a(820mg; 2.37mmol)の溶液に、硫黄(229mg; 7.11mmol)を加えた。混合物を還流した。20時間後のHPClは、合計の転換を示した。反応物を冷却し、2時間攪拌した。形成した固体物を濾過した。この固体物を石油エーテルで洗浄した。597gの化合物15aを得た。収率:73%、HPLC-Ms:98%。(IFC-1201-03S1)融点(M.p.): 285-286。

20

【0115】

【化28】



30

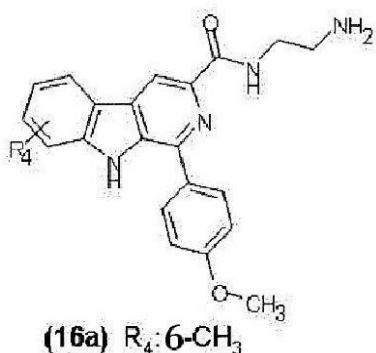
【0116】

化合物15a(597mg、1.72mmol)を、エチレンジアミン(4.6mL、6.9mmol)中で溶解した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。HPLC-Msは、合計の転換を示した。溶剤を蒸発させて乾燥し、得られた固体物を45で、オープン内で乾燥させた。552.9mgの化合物16aを得た。収率:86%。HPLC-Ms:98%。(IFC-1201-04 遊離塩基)M.p.: 207-208。

40

【0117】

【化 2 9】



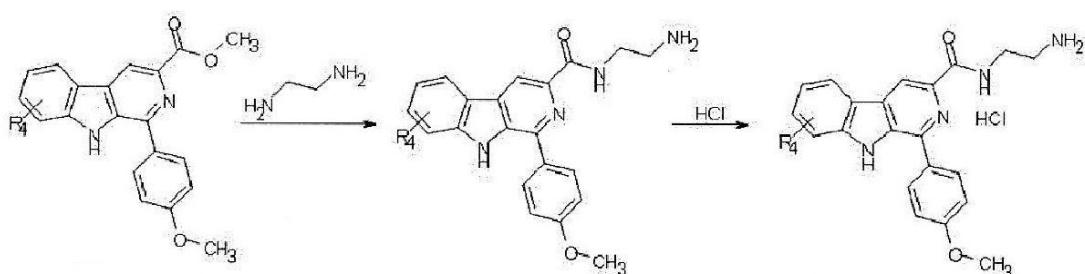
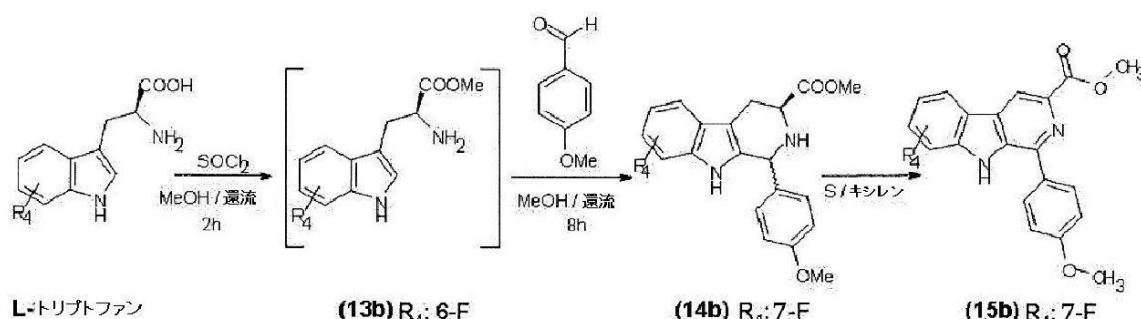
【 0 1 1 8 】 最終的に、520 mg (1 . 3 9 m m o l) の化合物 1 6 a を、エタノール (1 3 mL) 中で溶解し、エタノール (5 mL) 中の H C l 1 . 2 5 M を、2 時間室温で滴下で加えた。形成された固体物を、濾過し、489 mg の化合物 1 7 a (I F C - 1 2 0 1 - 0 4)を得た。収率：96%、H P L C - M s : 98%。(I F C - 1 2 0 1 - 0 4) M . p . : 2 5 5 - 2 5 6 。

[0 1 1 9]

実施例 8：化合物 17 b (IFC-1201-05) の合成プロセス：

[0 1 2 0]

【化 3 0】



[0 1 2 1]

0 % MeOH (7.5 mL) 中の 6 - フルオル - D , L - トリプトファン (1.5 g ; 6.75 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (0.6 mL ; 8.1 mmol) を滴下で加えた。混合物を 4 時間還流させた。HPLC-MS は、出発物質を示さず、p - アニスアルデヒドを、加熱溶液 (756 mg ; 1.1 等量) にわたって加え、混合物を一晩攪拌した。14 時間後の HPLC-MS は、2 つのジアステレオ異性体 (66 %) を示した。

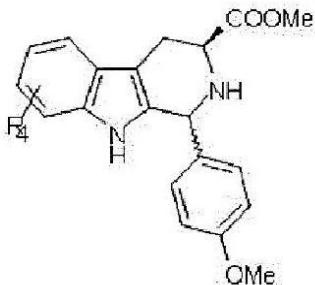
[0 1 2 2]

混食物を、寒温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた未精製物を、水(500 ml)

L) と DCM (20 mL)との間で分配し、飽和した NaHCO₃を、pH = 7まで加えた。層を分離し、水相を DCM によって抽出した。有機質層を、H₂O およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ によって乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残留物 (1.9 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / AcOEt 2 : 1 1 : 2) によって精製し、化合物のジアステレオ異性体 (14b または JHG-1117-50CF2) の 870 mg の混合物を得た。収率：36%。HPLC - MS : 91%。

【0123】

【化31】



10

(14b) R₄:7-F

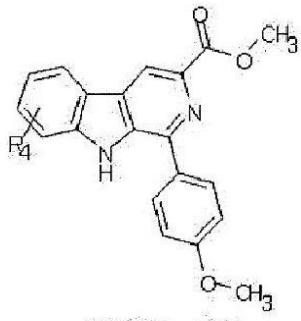
【0124】

キシレン（混合物；31 mL）中の化合物 14b (860 mg; 2.43 mmol) の溶液に、硫黄 (390 mg; 12.14 mmol) を加えた。混合物を活発に還流させた。16時間後のHPLCは、合計の転換を示した。反応物を、一晩冷蔵庫で冷却した。形成された固体物を、濾過し、石油エーテル (2 × 20 mL) で洗浄し、620 mg の所望の化合物 15b (JHG-1117-54S)を得た。収率：73%、HPLC - MS : 100%。M.p. : 275 - 276°。

20

【0125】

【化32】



30

(15b) R₄:7-F

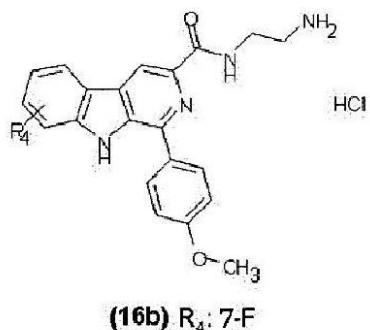
【0126】

化合物 15b (580 mg; 16.57 mmol) を、エチレンジアミン (4.4 mL; 66.29 mmol) 中で溶解し、混合物を 16 時間室温で攪拌した。TLC は合計の転換を示す。混合物を濃縮乾固し、残留物を、一晩水 (25 mL) と攪拌することによって粉末にした。白色固体物を、濾過し、乾燥し、550 mg (HPLC - MS 97%；収率：88%) の化合物 16b (JHG-1117-57T)を得た。M.p. : 186 - 187°。

40

【0127】

【化33】

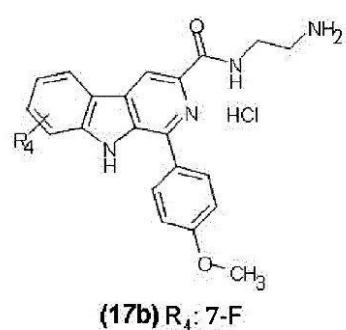


【0128】

最終的に、化合物16b(510mg; 1.35mmol)を、エタノール(13mL)中で溶解し、EtOH(5ml)中のHCl 1.25Mを加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、3時間室温で攪拌し、濾過した。生成物を、黄色固体17b(IFC-1201-05)として得た：528mg；HPLC-MS：99%收率：97%。
M.p.：249-250。

【0129】

【化34】



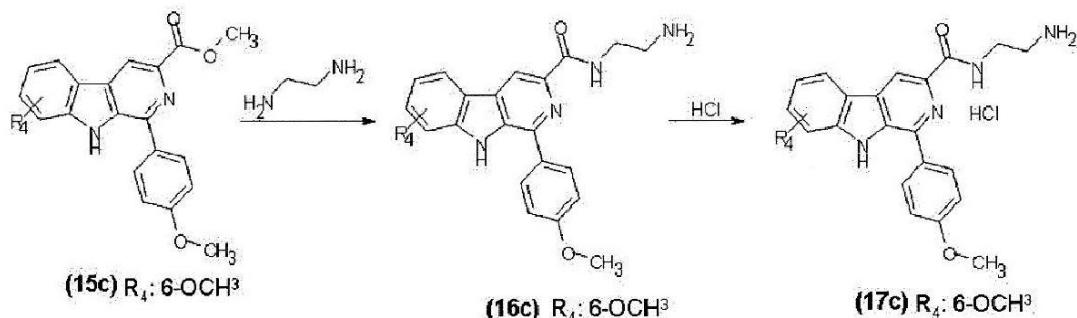
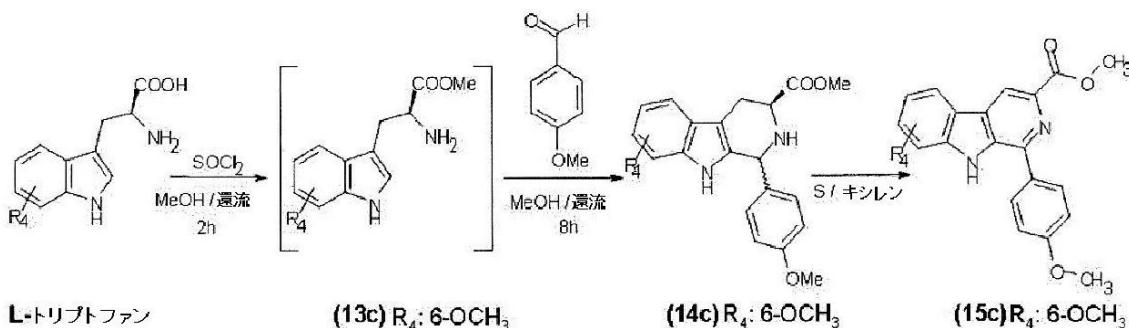
【0130】

実施例9：化合物17c(IFC-1201-07)の合成プロセス：

【0131】

30

【化35】



【0132】

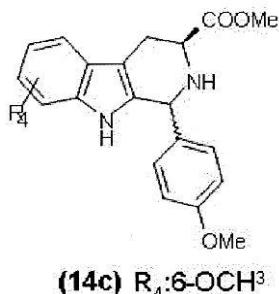
0でのMeOH(5mL)中の5-メトキシ-L-トリプトファン(1g; 4.27mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(0.37mL; 5.12mmol)を滴下で加えた。混合物を4時間還流させた。HPLC-MSは出発物質を示さなかった。P-アニスアルデヒドを、加熱溶液(756mg; 1.1等量)にわたって加え、混合物を一晩攪拌した。14時間後のHPLC-MSは、2つのジアステレオ異性体(79%)を示した。

【0133】

混合物を、室温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた未精製物を、水(50mL)中で溶解した。DCMを加え(20mL)、飽和したNaHCO₃を、pH=7まで加えた。層を分離し、水相をDCMによって抽出した。混合した有機質層を、分離し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。残留物(1.85g)を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 3:1)によって精製し、化合物14c(JHG-1117-49CF1)のジアステレオ異性体の226mgの混合物を得た。収率: 15%。HPLC-MS: 95%。別の未確認の不純物を、恐らく分解が原因で得た(800mg)。

【0134】

【化36】



【0135】

キシレン(混合物; 7mL)中の化合物14c(180mg; 0.49mmol)の溶

50

液に、硫黄(80mg; 2.46mmol)を加えた。混合物を還流させた。16時間後のHPLCは、合計の転換を示した。反応物を冷却し、MTBEを加えた。溶液を、2時間冷蔵庫で保存した。形成された固体物を、濾過し、石油エーテルで洗浄し、140mgの所望の化合物を得た。濾液を、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/DCM/AcOEt 9:1)によって精製し、追加の14mgの化合物15c(JHG-1117-56s)を得た。両方の固体物を結合し、154mgを得た。収率: 87%、HPLC-MS: 97%。

【0136】

【化37】

(15c) R₄:6-OCH₃

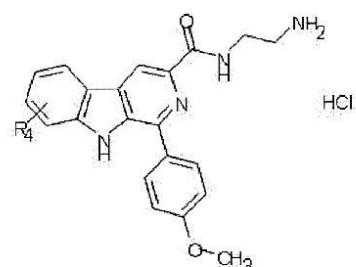
10

【0137】

化合物15c(155mg; 0.428mmol)を、エチレンジアミン(1.1mL; 17.12mmol)中で溶解し、混合物を、16時間室温で攪拌した。TLCは合計の転換を示す。混合物を、濃縮乾固し、残りのエチレンジアミンのトレース(traces)を除去するために、H₂OおよびEtOHを追えることで同時蒸着した。化合物16c(IFC-1201-07 遊離塩基)を得た: 190mg(HPLC-MS 97%)。

【0138】

【化38】

(16c) R₄:6-OCH₃

30

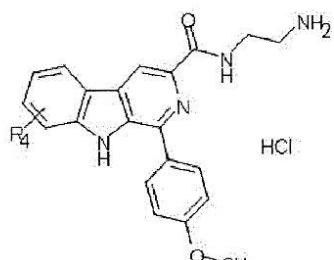
【0139】

最終的に、化合物16c(190mg; 0.428mmol)を、エタノール(4.2mL)中で溶解し、EtOH(1.6mL)中のHCl 1.25Mを加えた。黄色固体物が形成された。懸濁液を、3時間室温で攪拌し、濾過した。生成物を、黄色固体物17c(IFC-1201-07)として得た: 160mg; HPLC-MS: 96%。収率: 90%(IFC-1201-07) M.p.: 215-216。

【0140】

40

【化 3 9】



(17c) R₂-6-OCH₃

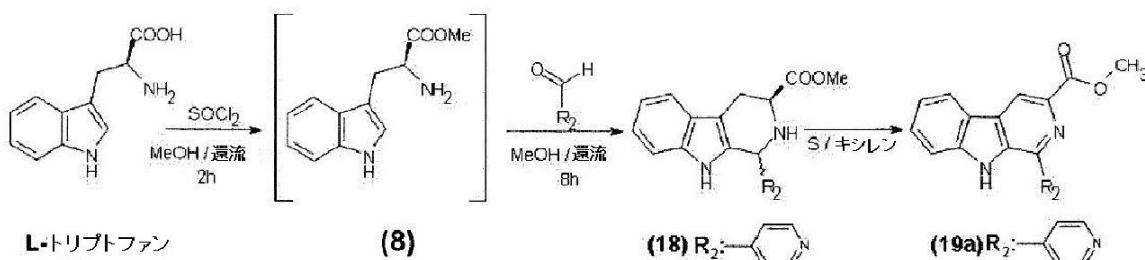
10

[0 1 4 1]

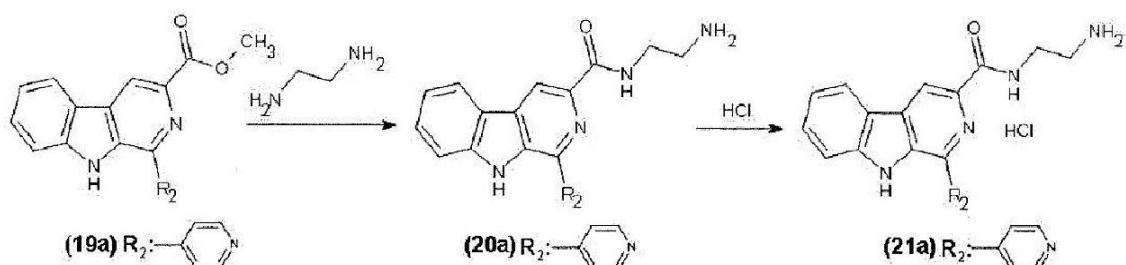
実施例 10：化合物 21a (TEC-1102-79) の合成プロセス：

[0 1 4 2]

【化 4 0】



30



30

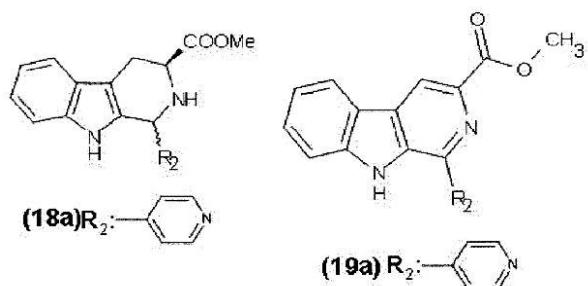
[0 1 4 3]

0 % の MeOH (7 mL) 中の L - リジン (700 mg; 3.42 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (0.3 mL; 1.2 異量) を滴下で加えた。合計の溶液を観察した。混合物を還流させた (80 °C)。2 時間後の HPLC - MS (液体クロマトグラフィー - 質量分析) は、メチルエステルへの合計の転換を示した。アルデヒドを一部、加熱溶液 (403 mg; 1.1 異量) にわたって加えた。混合物をもう 9 時間還流させた。攪拌を不可能にする黄色固体を得た。固体を、濾過し、MeOH で洗浄した。黄色固体を得た: 390 mg。HPLC - MS データは、それが塩酸塩形態で化合物 19a (94%; M = 303) に相当することを示す。NMR (核磁気共鳴) スペクトルは構造を確認する。固体を、水中で溶解し、飽和した NaHCO₃ を、pH = 8 まで加えた。白色固体を懸濁液中で観察した。それを濾過し、生成物 19a (IFC - 1102 - 75S2) を得た: 280 mg、HPLC - MS 99%; 収率: 27%。NMR 構造を確認した。反応物からの第 1 の濾液を、濃縮乾固し、水中に溶かし、飽和した NaHCO₃ 溶液によって pH = 8 まで運んだ (carried)。ベージュ固体を得た。それを濾過し、化合物 18a (62%) および 19a (IFC - 1102 - 75S2) (7%) の 509 mg の混合物を得た。

40

【0144】

【化41】



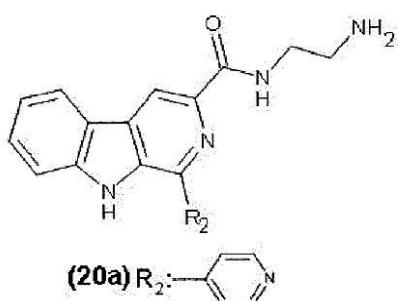
10

【0145】

化合物19a (180 mg; 0.59 mmol)を、エチレンジアミン(1.6 mL; 40.6等量)中で溶解し、混合物を、16時間室温で攪拌した。TLC(薄層クロマトグラフィー)は合計の転換を示す。混合物を濃縮乾固した。ベージュ固体を得た：19.1.5 mg; HPLC-MS 96% 生成物20a (IFC-1102-79 遊離塩基)；收率：98%。

【0146】

【化42】



20

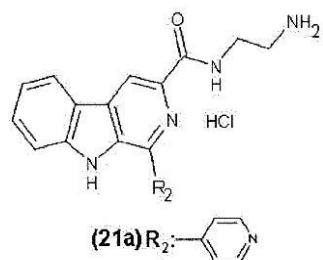
【0147】

最終的に、化合物20a (188 mg)を、エタノール(5 mL)中で溶解し、エタノール(2.3 mL)中のHCl 1.25 Mを滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2時間室温で攪拌し、濾過した。生成物を、黄色固体21a (IFC-1102-79)として得た：197 mg; HPLC-MS 99%。收率：95%。この化合物は2回に分けた送達であった(delivery in two batches)。

30

【0148】

【化43】



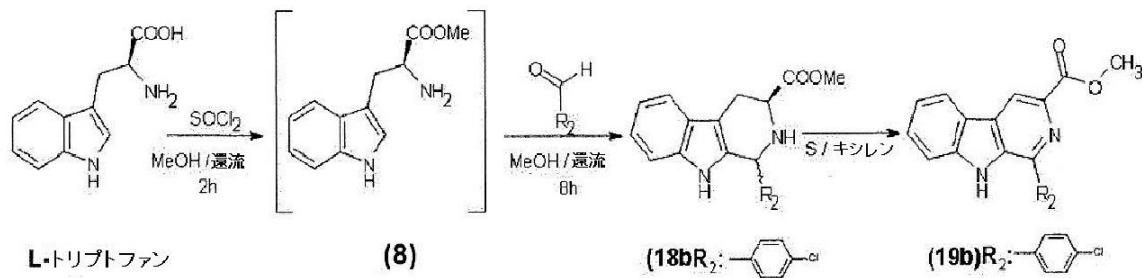
40

【0149】

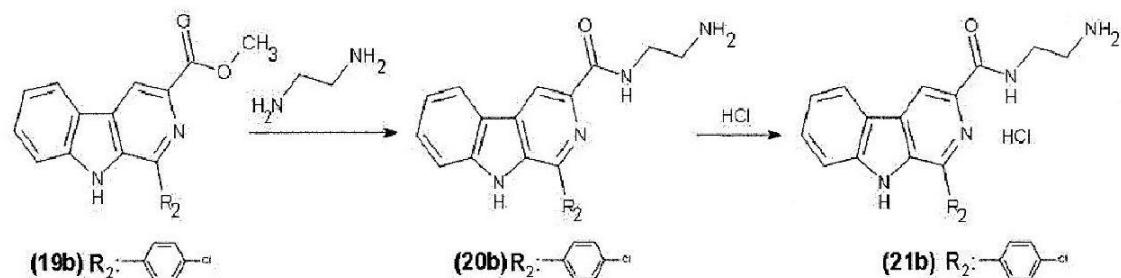
実施例11：化合物21b (IFC-1102-92)の合成プロセス：

【0150】

【化44】



10



20

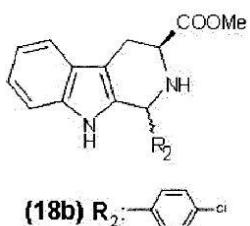
【0151】

0でのMeOH(10mL)中のL-トリプトファン(1g; 4.89mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(0.43mL; 1.2等量)を滴下で加えた。合計の溶液を観察した。混合物を還流させた(80)。2時間後のHPLC-MSは、メチルエステルへの合計の転換を示した。アルデヒドを一部、加熱溶液(756mg; 1.1等量)にわたって加えた。10時間後のHPLC-MSは、所望の質量とともに3つのピークを示した。それらのうちの2つは、18bのジアステレオ異性体に相当し、もう1つは、中間のイミンであるように見える。混合物を、反応を完了するためにもう8時間還流させた。8時間後のHPLCは、30%のイミン(imina)での放出(evolution)を示さなかった。混合物を、室温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた未精製物を、水中で溶解し、飽和したNaHCO₃を、pH=8まで加えた。白色固体物が形成された。それをDCMによって抽出した。有機質層を、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄によって乾燥し、濃縮した。白色固体物を得た: 1.65g(HPLCは、生成物18bおよびイミンを示した)。この固体物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、440mgの18b(IFC-1102-82-C2F2)(HPLC-MS 96%)を得た; 収率: 28%。

30

【0152】

【化45】



40

【0153】

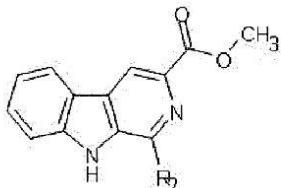
キシレン(混合物; 12mL)中の化合物18b(250mg; 0.73mmol)の溶液に、硫黄(64mg; 2.7等量)を加えた。混合物を還流させた。20時間後のHPLCは、出発物質18bの量をほとんど示さなかったため、硫黄をさらに加えた(0.7

50

等量)。4時間後のHPLCは、合計の転換を示した。反応物を、3時間氷水浴によって冷却した。明るい赤色固体を得て、濾過し、石油エーテルで洗浄した。生成物19b(IFC-1102-88S1)を、褐色固体として得た: 189mg; HPLC-MS 99%; 収率: 77%。

【0154】

【化46】

(19b)R₂: R₂-

10

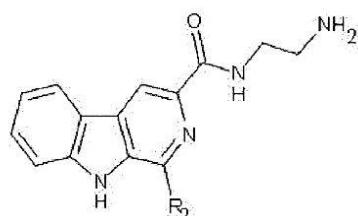
【0155】

化合物19b(169mg; 0.50mmol)を、エチレンジアミン(1.6mL; 48等量)中で溶解し、16時間室温で攪拌した。TLCは合計の転換を確認した。混合物を濃縮乾固した。生成物20bを、ベージュ固体として得た: 174mg; HPLC-MS: 98%。RMNは、少量のエチレンジアミンを示したため、それを水で洗浄し、濾過し、乾燥した。純生成物20b(IFC-1102-92遊離塩基)を得た: 155mg; 収率: (77%)

20

【0156】

【化47】

(20b) R₂-

30

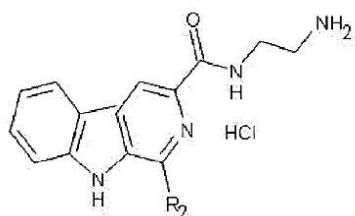
【0157】

化合物20b(155mg; 0.42mmol)を、エタノール(5ml)中で溶解し、EtOH(2ml)中のHCl(1.25M)を滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2時間室温で攪拌し、濾過した。生成物を、黄色固体21b(IFC-1102-92)として得た: 125mg; HPLC-MS 98%。収率: 74%。この化合物は2回に分けた送達であった。

【0158】

【化48】

40

(21b) R₂-

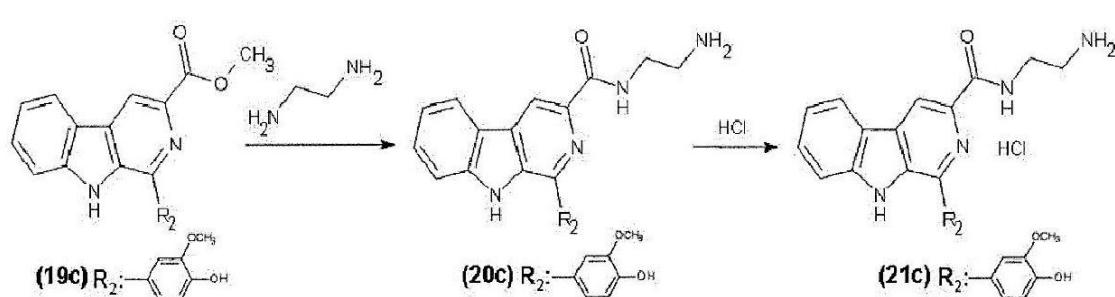
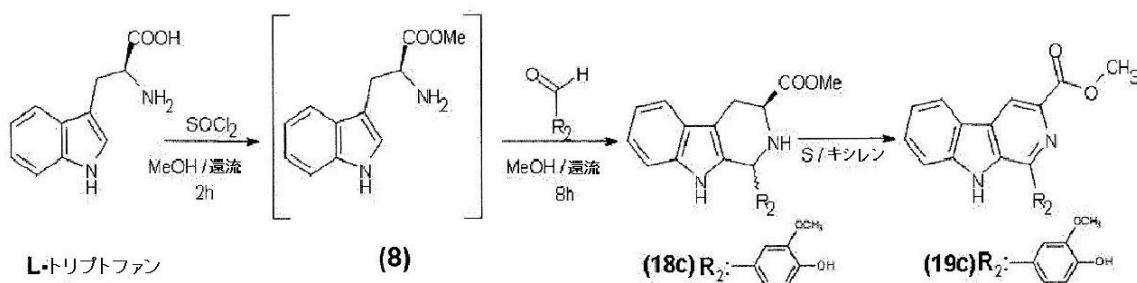
【0159】

50

実施例 12：化合物 21c (IFC - 1102 - 93) の合成プロセス：

【0160】

【化49】

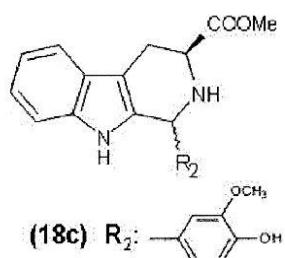


【0161】

0 での MeOH (10 mL) 中の L - リジトファン (1 g ; 4.89 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (0.43 mL ; 1.2 等量) を滴下で加えた。合計の溶液を観察した。混合物を還流させた (80)。2 時間後の HPLC - MS は、メチルエステルへの合計の転換を示した。アルデヒドを一部、加熱溶液 (818 mg ; 1.1 等量) にわたって加えた。10 時間後の HPLC - MS は、所望の質量とともに 3 つのピークを示した。それらのうちの 2 つは、18c のジアステレオ異性体に相当し、もう 1 つは、中間のイミンであるように見える。混合物を、反応を完了するために、もう 8 時間還流させた。8 時間後の HPLC は、12 % のイミンでの放出をほとんど示さなかった。混合物を、室温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた未精製物を、水中で溶解し、飽和した NaHCO₃ を、pH = 8 まで加えた。白色固体物が形成された。それを、濾過し、水で洗浄した。白色固体物を得た：1.03 g (HPLC は、生成物 18c (80%) およびイミンを示した)。この固体物を、シリカゲルクロマトグラフィーカラムによって精製し、810 mg の 18c (IFC - 1102 - 83CF1) (HPLC - MS 99%) を得た；收率：47%。

【0162】

【化50】



【0163】

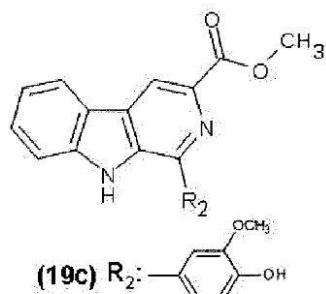
キシレン (混合物；12 mL) 中の化合物 18c (250 mg ; 0.71 mmol) の溶液に、硫黄 (64 mg ; 2.8 等量) を加えた。混合物を還流させた。20 時間後の H

50

P L C は、出発物質の化合物 18c の量をほとんど示さなかったため、硫黄をさらに加えた(0.7等量)。4時間後のH P C L は、合計の転換を示す。反応物を、3時間氷水浴によって冷却した。淡黄色固体を得て、濾過し、石油エーテルで洗浄した。生成物 19c (I F C - 1102 - 89S1) を、黄色固体として得た: 170mg; H P L C - M S 92%; 収率: 69%。

【0164】

【化51】



10

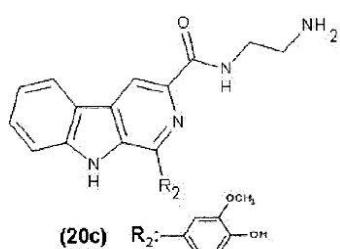
【0165】

化合物 19c (155mg; 0.44mmol) を、エチレンジアミン (1.6mL; 54等量) 中で溶解し、16時間室温で攪拌した。H P L C - M S は、合計の転換を確認した。混合物を濃縮乾固した。生成物 20c (I F C - 1102 - 93 遊離塩基) を、ベージュ固体として得た: 160mg; H P L C - M S 98%; 収率: (97%)。

20

【0166】

【化52】



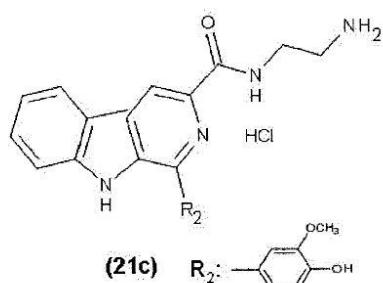
30

【0167】

化合物 20c (150mg; 0.40mmol) を、エタノール (5mL) 中で溶解し、EtOH (2mL) 中の HCl 1.25M を滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2時間室温で攪拌した。生成物を、黄色固体 21c (I F C - 1102 - 93) として得た: 133mg; H P L C - M S 97% 収率: 72%。(I F C - 1102 - 93)。この化合物は2回に分けた送達であった。

【0168】

【化53】



40

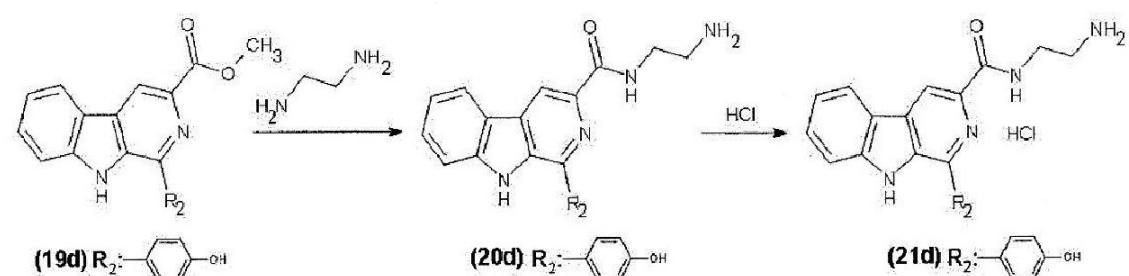
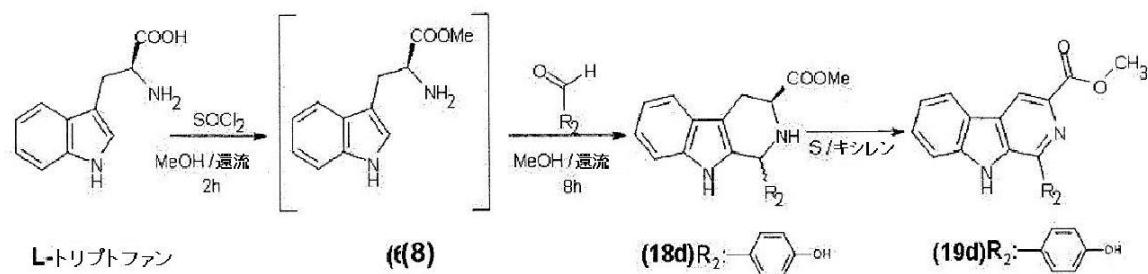
【0169】

実施例 13: 化合物 21d (I F C - 1102 - 94) の合成プロセス:

50

【0170】

【化54】

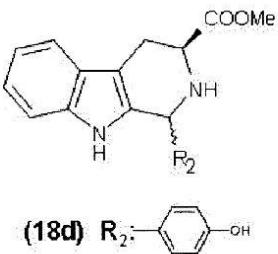


【0171】

0 での MeOH (30 mL) 中の L - トリプトファン (3 g ; 14.69 mmol) の懸濁液に、塩化チオニル (1.3 mL ; 17.9 mmol) を滴下で加えた。合計の溶液を観察した。混合物を還流させた (80)。2 時間後の HPLC - MS は、メチルエステルへの合計の転換を示した。アルデヒドを一部、加熱溶液 (1.97 g ; 16.13 mmol) にわたって加えた。28 時間後の HPLC - MS は、合計の転換を示した。混合物を、室温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた未精製物を、水中で溶解し、飽和した NaHCO₃ を、pH = 8 まで加えた。白色固体物が形成された。それを、濾過し、水で洗浄した。褐色固体物を得た : 3.45 g (HPLC : 90%)。この固体物を、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (SiO₂ ヘキサン / アセトン 30%) によって精製し、1.08 g の 18d (IFC - 1102 - 85CF1) (HPLC - MS 99%) を得た；收率 : 23%。

【0172】

【化55】



【0173】

キシレン (混合物 ; 25 mL) 中の化合物 18d (500 mg ; 1.55 mmol) の溶液に、硫黄 (140 mg ; 4.34 mmol) を加えた。混合物を還流させた。64 時間後の HPLC は、合計の転換を示した。反応物を、一晩 0 まで冷却した。淡黄色固体物を得て、濾過し、石油エーテルで洗浄した。化合物 19d (IFC - 1102 - 91S1) を、黄色固体物として得た : 170 mg ; HPLC - MS 96%；收率 : 82%

30

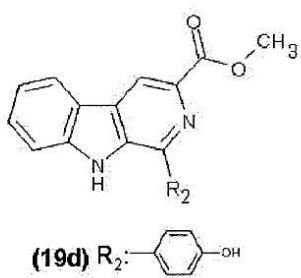
40

50

。 M . p . : 2 6 0 - 2 6 1 。

【 0 1 7 4 】

【 化 5 6 】

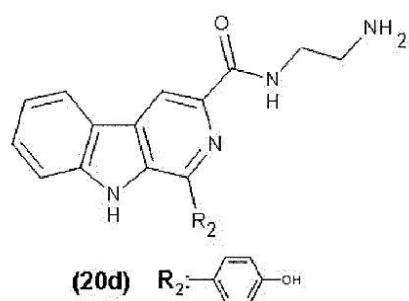


【 0 1 7 5 】

化合物 19 d (3 7 2 m g ; 1 . 1 7 m m o l) を、エチレンジアミン (3 . 1 m L ; 4 6 . 8 m m o l) 中で溶解し、一晩室温で攪拌した。H P L C - M S は、合計の転換を確認した。混合物を濃縮乾固した。生成物 20 d (I F C - 1 1 0 2 - 9 4 遊離塩基) を、ベージュ固体として得た： 4 1 7 m g ; H P L C - M S 9 4 % ; 収率：(定量) 。 M . p . : 2 3 8 - 2 3 9 。

【 0 1 7 6 】

【 化 5 7 】

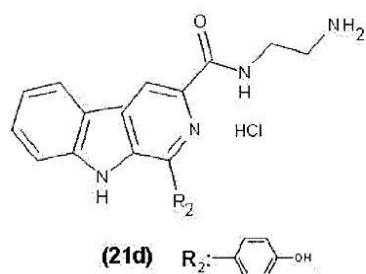


【 0 1 7 7 】

化合物 20 d (4 0 0 m g ; 1 . 1 5 m m o l) を、エタノール (5 m l) 中で溶解し、E t O H (5 m l) 中の H C l 1 . 2 5 M を滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2 時間室温で攪拌し、濾過した。固体を、エタノールで洗浄し、4 5 °C でオーブン中で乾燥した。生成物を、黄色固体 21 d (I F C - 1 1 0 2 - 9 4) として得た： 3 0 9 m g ; H P L C - M S 9 8 % 。収率：7 0 % 。 M . p . : 3 0 1 - 3 0 3 。この化合物は2回に分けた送達であった。

【 0 1 7 8 】

【 化 5 8 】



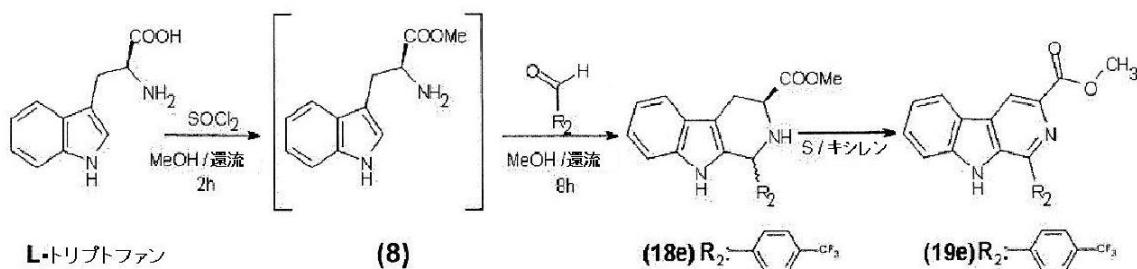
【 0 1 7 9 】

実施例 1 4 : 化合物 21 e (I F C - 1 1 0 2 - 9 6) の合成プロセス :

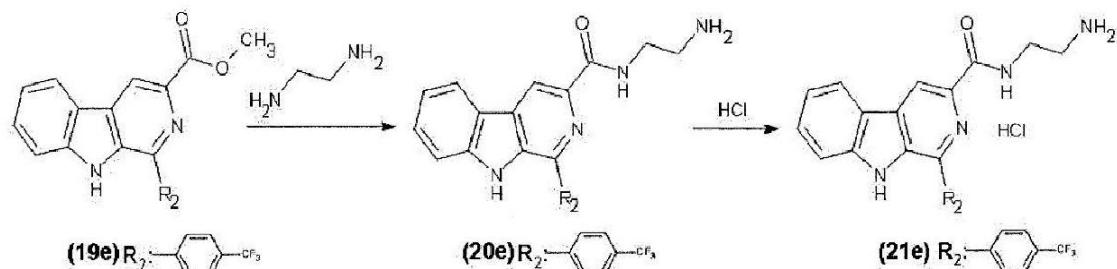
【 0 1 8 0 】

50

【化 5 9】



10



20

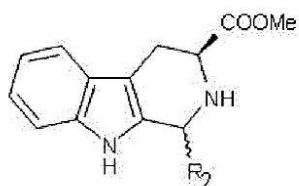
【0181】

L-トリプトファン (2.62 g、12.84 mmol e s) を、MeOH (5.47 mL) 中で懸濁し、0°で冷却した。SOCl₂ (1.14 mL、15.52 mmol e s) を、滴下で加え、反応混合物を、加熱し、2時間還流させた。LC-MS (液体クロマトグラフィー-質量分析) は、出発物質を示さなかった。4-(トリフルオロメチル)-ベンズアルデヒド (2.03 mL、11.89 mmol e s) を加え、反応混合物を、6時間還流で攪拌した。反応が終了したことを確認した後に、それを蒸発乾固した。残留物を、水 (27 mL) 中で溶解し、飽和したNaHCO₃ (17.28 mL) で中和し、EtOAc (3 × 54 mL) で洗浄した。相を分離し、有機質層を蒸発乾固した。未精製物を、溶離液としてヘキサン/EtOAc 5:1から1:1を使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物18e (AST-1112-83) (2.18 g、収率: 45.4%) を、透明な褐色固体として得た。LC-MS = 95.6%。

30

【0182】

【化60】



40

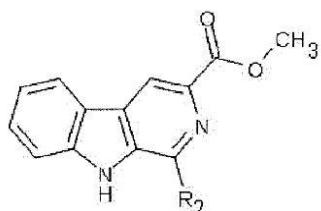
【0183】

化合物18e (2.18 g、5.82 mmol e s) を、キシレン (81 mL) の混合物中で懸濁し、S (0.465 g、14.55 mmol e s) を加えた。混合物を還流させた。LC-MS は出発物質を示さなかった。反応混合物を、4までに冷却し、固体を濾過し、石油エーテル (10 mL) で洗浄した。化合物19e (AST-1112-84) (1.4 g、収率 65%) を、褐色固体として得た。LC-MS = 98.5%。

50

【0184】

【化61】

(19e) $R_2: -C_6H_4-CH_2-CF_3$

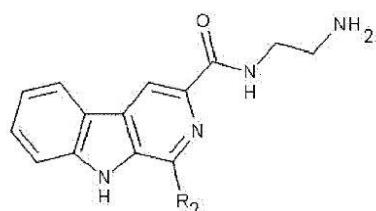
10

【0185】

化合物19e(1.0g; 2.7mmol)を、エチレンジアミン(7.2mL; 40等量)中で溶解し、16時間室温で攪拌した。HPLC-MSは、合計の転換を確認した。混合物を濃縮乾固した。生成物20e(IFC-1102-96)を、ベージュ固体物として得た：1.07g；HPLC-MS 98%。収率：99%。

【0186】

【化62】

(20e) $R_2: -C_6H_4-CH_2-CF_3$

20

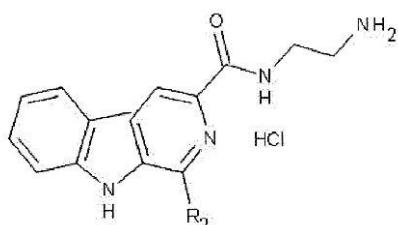
【0187】

化合物20e(513mg; 1.28mmol)を、エタノール(13mL)中で溶解し、EtOH(5mL)中のHCl 1.25Mを滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2時間室温で攪拌し、濾過した。生成物21e(IFC-1102-96)を、黄色固体物として得た：465mg；HPLC-MS 98%。収率：84%。M.p.：283-284。

30

【0188】

【化63】

(21e) $R_2: -C_6H_4-CH_2-CF_3$

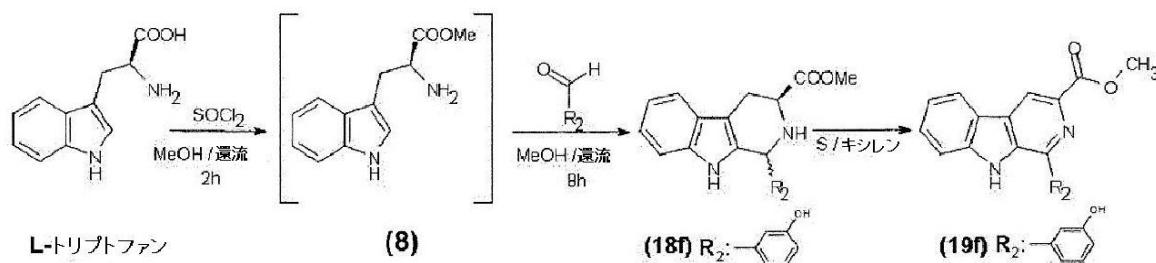
40

【0189】

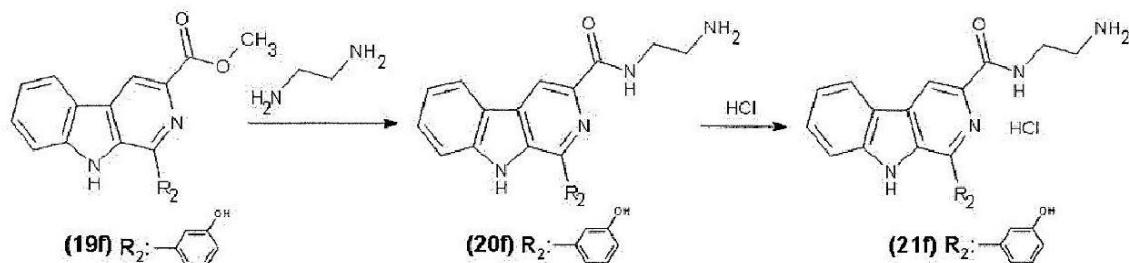
実施例15：化合物21f(IFC-1201-06)の合成プロセス：

【0190】

【化64】



10



【0191】

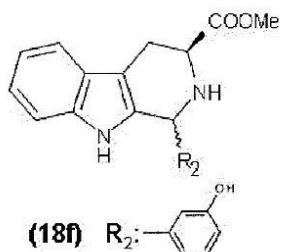
20

L-トリプトファン (2.00 g、9.88 mmoles) を、MeOH (20 mL) 中で懸濁し、0°で冷却した。SOC1₂ (0.87 mL、12 mmoles) を、滴下で加え、反応混合物を、加熱し、2時間還流させた。LC-MSは、出発物質を示さなかった。3-ヒドロオキシベンズアルデヒド (1.31 g、10 mmoles) を加え、反応混合物を一晩還流で攪拌した。反応が終了したことを確認した後に、それを蒸発乾固した。残留物を、水 (27 mL) で溶かし、飽和したNAHCO₃ (17.28 mL) で中和した。褐色固体物が形成され、それを濾過した。この固体物を、溶離液としてヘキサン/アセトン 7:3 から 1:1 を使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物18f (IFC-1102-90CF1) (945 mg、収率: 30%) を、透明な褐色固体物として得た。Lc-Mc = 98%。

30

【0192】

【化65】



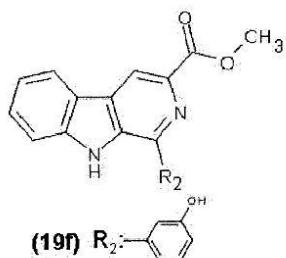
40

【0193】

化合物18f (445 mg、1.38 mmoles) を、キシレン (25 mL) の混合物中で懸濁し、S (133 mg、4.15 mmoles) を加えた。混合物を44時間還流させた。LC-MSは出発物質を示さなかった。反応混合物を、4°まで冷却し、固体物は濾過し、石油エーテル (10 mL) で洗浄した。化合物19f (IFC-1201-02S1) (263 mg、収率60%) を、褐色固体物として得た。Lc-Mc = 90%。

【0194】

【化66】

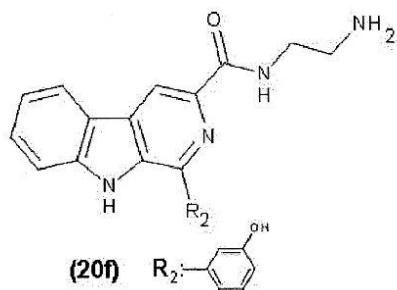


【0195】

化合物19f (263mg; 0.82mmol)を、エチレンジアミン (2.6mL; 39mmol) 中で溶解し、16時間室温で攪拌した。HPLC-MSは、合計の転換を確認した。混合物を濃縮乾固した。生成物20f (IFC-1201-06)を、ベージュ固体として得た：196.8mg; HPLC-MS 91%。収率：75%。

【0196】

【化67】

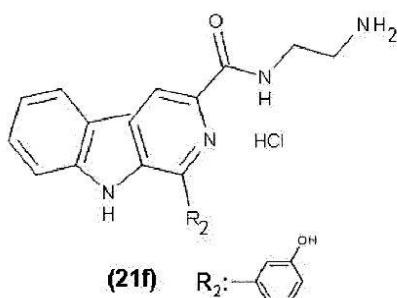


【0197】

化合物20f (196mg; 0.61mmol)を、エタノール (4mL) で溶解し、EtOH (1.5mL) 中のHCl 1.25Mを滴下で加えた。黄色固体が形成された。懸濁液を、2時間室温で攪拌し、濾過した。生成物21f (IFC-1201-06)を、黄色固体として得た：108mg; HPLC-MS 96%。収率：52%。

【0198】

【化68】



【0199】

実施例16：化合物23a (JHG-1117-24)の合成プロセス：

【0200】

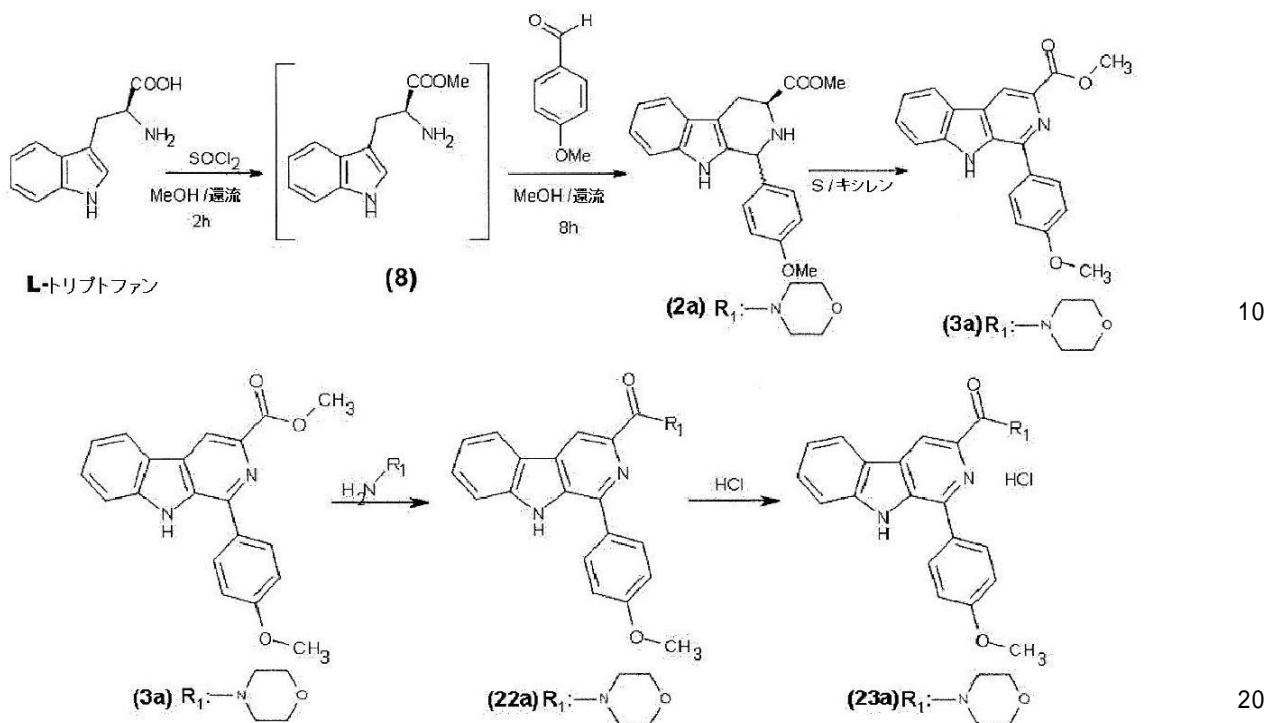
10

20

30

40

【化69】



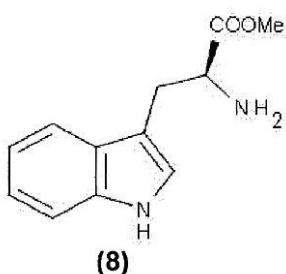
【0201】

L-トリプトファン(20g、0.098mol)を、メタノール(100ml)中で懸濁した。この懸濁液を0で冷却し、 SOCl_2 (8.75mL、0.12mol)を滴下で加えた。反応混合物を、加熱し、2.5時間還流させた。この間に、出発物質を完全に溶解し、溶液は暗いオレンジ色であった。2時間後、アリコートを、濃縮乾固し、HPLC-MS(99%の化合物6(IQT-11-37))および $^1\text{H-NMR}$ によって分析し、出発物質が消えたことを確認した。

【0202】

【化70】

30



【0203】

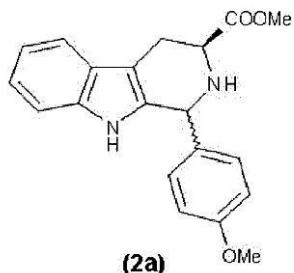
p-アニスアルデヒド(32.5mL、0.28mol)を、前もって調製された溶液にわたって加え、この混合物を15時間還流させた。この後、反応をHPLC-MSによって確認した。出発物質は消えた。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を、 H_2O (250mL)中で溶解し、飽和した(sat.) NaHCO_3 (~100mL)でpH~7まで中和した。この溶液を、酢酸エチル($3 \times 400\text{mL}$)によって抽出した。有機質層を、 H_2O ($2 \times 400\text{mL}$)および飽和した NaCl ($2 \times 200\text{mL}$)で洗浄した。有機質層を、 Na_2SO_4 によって乾燥し、濾過し、濃縮乾固し、未精製物(HPLC-MS(純粋):2つのジアステレオ異性体の94%の混合物)の30gの化合物2a(IQT-11-37)(収率:91%)を得た。この未精製物を、さらなる精製なしで、次の工程で使用した。

【0204】

40

50

【化71】

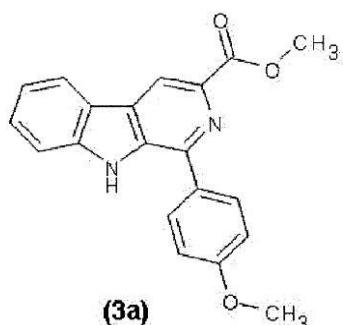


【0205】

化合物2(29.22g、0.087mol)を、キシレン(1080mL)の混合物中で懸濁し、S(13.9g、0.43mol)を加えた。混合物を22時間還流させた。TLCおよびLC-MS:SMは観察されなかった。この後、反応物を、3で冷却し、一晩攪拌し続けた。褐色固体を、濾過し、石油エーテルで洗浄した。HPLC-MS(94%の3aおよび3%のキシレン)および¹H-NMRによる確認は、純粋な化合物3aを示さなかった。褐色固体(21.5g)を、シリカゲル(DCM DCM-AcOEt 9:1)中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、純粋な化合物3a(IQT-11-37)(15.1g; 収率: 52%)を得た。

【0206】

【化72】



【0207】

室温でのEtOH(4ml)中の化合物3a(400mg、1.20mmol)の懸濁液に、モルホリン(0.5ml; 6mmol)を加えた。出発物質を溶解し、混合物を加熱し、還流させた。43時間後、LC-MSは、SM(42%の化合物22a)を示さなかった。混合物を室温まで冷却し、水(15ml)を加えた。混合物を、30分間攪拌し、濾過した。得たクリーム色の固体(260mg)を、シリカゲル(ヘキサン:AcOEt 1:1)中のカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋な化合物22a(JHG-1117-11-CF1)(140mg; LC-MS: 100%; 収率: 30%)を得た。

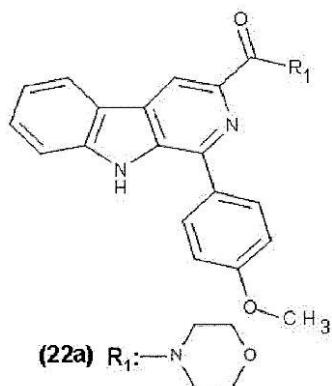
【0208】

10

20

30

【化73】



10

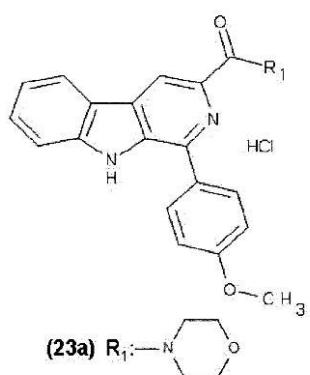
【0209】

化合物22a (136 mg; 0.340 mmol)を、EtOH (13.6 ml; 17.0 mmol)中のHCl (g)の1.25 Mの溶液によって処理し、一晩攪拌した。沈殿した浅黄色固体を、濾過し、冷たいEtOHで洗浄し、純粋な化合物23a (JHG-1117-24) (130 mg; LC-MS: 99%; 収率: 83%)を得た。
118 mgを2回に分けて送達した (delivered)。

【0210】

【化74】

20



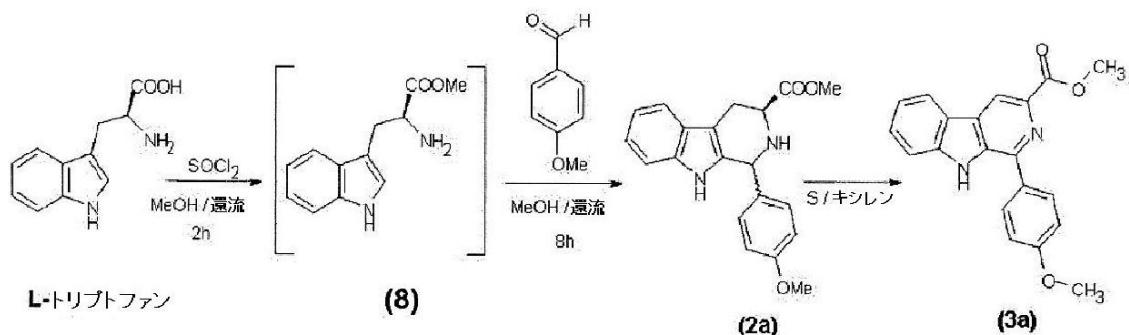
30

【0211】

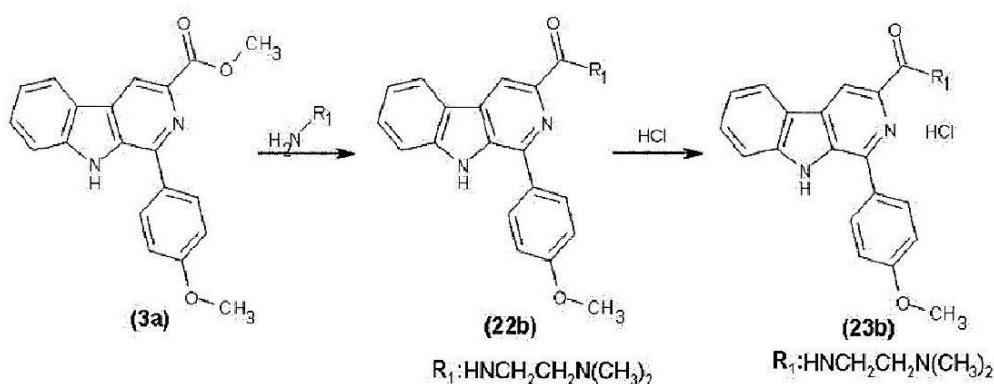
実施例17：化合物23b (JHG-1117-26)の合成プロセス：

【0212】

【化75】



10



20

【0213】

化合物3a (0.60g、1.80mmol)（実施例16を参照）を、一晩室温で、N,N-ジメチルエチレンジアミン (8.2mL、75.1mmol) 中で溶かし、攪拌した。15時間後のTLCは、残りの出発物質を示した。混合物を、50°で加熱し、さらに4時間後、反応は終了した。混合物を、濃縮乾固し、過剰なジメチルエチレンジアミンを除去した。未精製物を、水中で粉末にし、濾過し、シリカゲル（アセトン アセトン : EtOH 9 : 1）中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製された、490mgの褐色固体を得た。純粋な化合物22b (JHG-1117-5-CF1)を、浅黄色固体 (240mg; LC-MS: 100%; 収率: 34%)として得た。

30

【0214】

【化76】



40

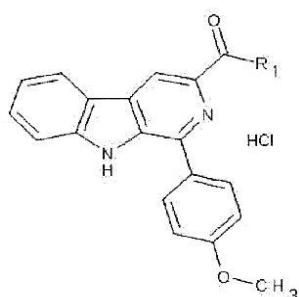
【0215】

化合物22b (240mg; 0.618mmol)を、EtOH (24.7mL; 30.9mmol) 中のHCl (g) の1.25Mの溶液によって処理した。形成されたオレンジ色の溶液を、15時間室温で攪拌した。溶媒を除去し、結果として生じた赤みがかった油を、2時間iPrOHによって粉末にした。得た固体を、濾過し、MTBEで洗浄し、純粋な化合物23b (JHG-1117-26) (170mg; LC-MS: 100%; 収率: 65%)を得た。120mgを送達された（2回に分けて）。

50

【 0 2 1 6 】

【化 7 7】



(23b) R₁:HNCH₂CH₂N(CH₃)₃

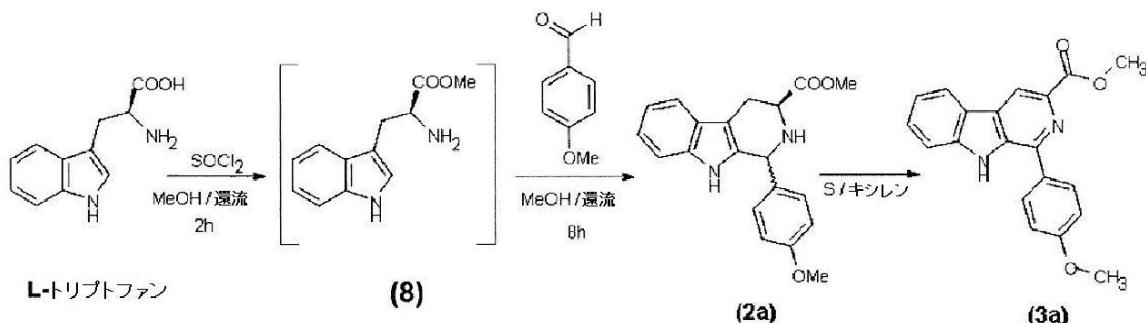
10

【 0 2 1 7 】

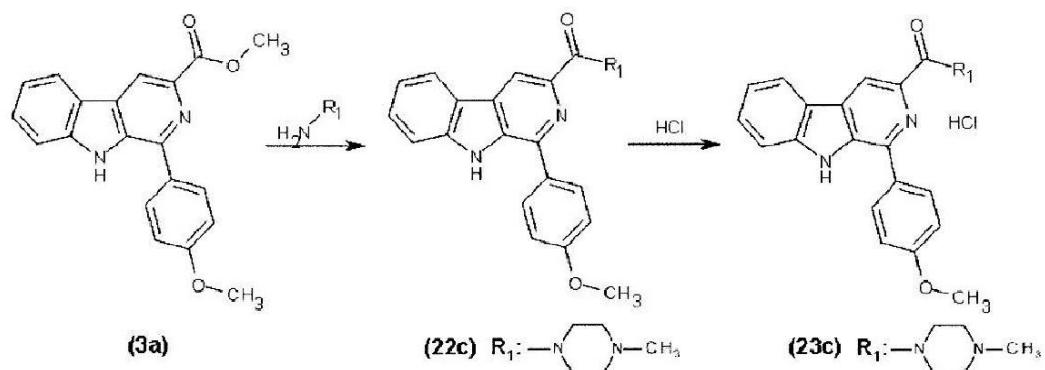
実施例 18：化合物 23c (JHG-1117-28) の合成プロセス：

【 0 2 1 8 】

【化 7 8】



20



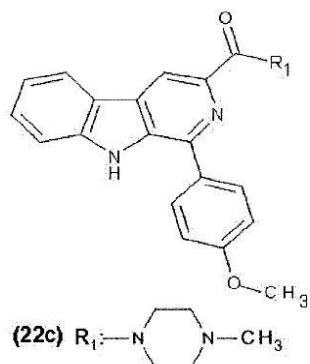
30

【 0 2 1 9 】

室温での E t O H (4 m l) 中の化合物 3 a (実施例 1 6 を参照) (4 0 0 m g , 1 . 2 0 m m o l) の懸濁液に、 N - メチルピペラジン (5 . 4 m l ; 4 8 . 7 m m o l) を加えた。出発物質を溶解し、黄色の溶液を加熱し、還流させた。 1 3 7 時間後、 L C - M S は、 S M (2 7 % の化合物 2 2 c) を示さなかった。混合物を、室温まで冷却し、濃縮乾固した。結果として生じた黒油を、水 (1 0 m l) 中に沈殿させ、得た透明な褐色固体を、濾過し、水で洗浄し、乾燥した。この固体 (3 3 0 m g ; L C - M S によって 4 9 % の 2 2 c) を、シリカゲル (アセトン アセトン : E t O H 1 0 : 1) 中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、純粋な化合物 2 2 c (J H G - 1 1 1 7 - 1 0 - C F 1) (1 4 7 m g ; L C - M S : 9 6 % ; 収率 : 3 0 %) を得た。

〔 0 2 2 0 〕

【化79】



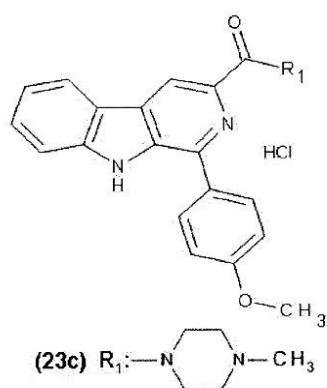
10

【0221】

化合物22c (136mg; 0.340mmol)を、EtOH (13.6ml; 17.0mmol)中のHCl (g)の1.25Mの溶液によって処理し、一晩攪拌した。沈殿した浅黄色固体を、濾過し、冷たいEtOHで洗浄し、純粋な化合物23c (JHG-1117-28) (148mg; LC-MS: 97%; 収率: 99%)を得た。
132mgを送達した(2回に分けて)。

【0222】

【化80】



20

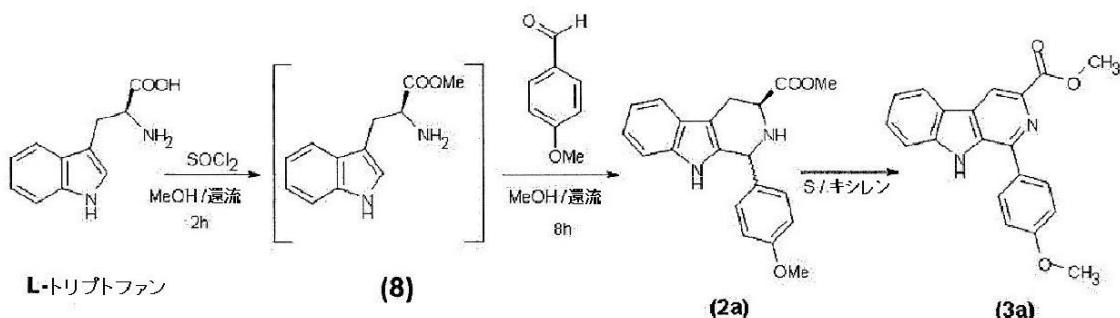
【0223】

実施例19：化合物23d (JHG-1107-30S)の合成プロセス：

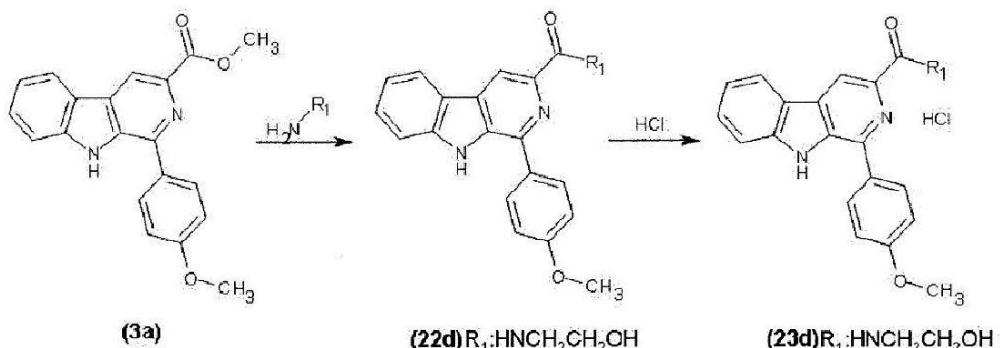
【0224】

30

【化 8 1】



10



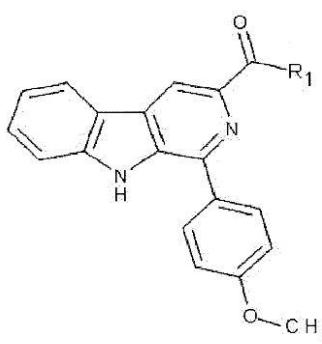
20

【0225】

化合物3a（実施例16を参照）（0.50g、1.50mmol）と2-アミノエタノール（2.7ml、4.5mmol）の混合物を、100まで加熱し、5時間攪拌した。TLCは出発物質を示さなかった。混合物を、室温まで冷却し、水を加えた（20ml）。10分後、沈殿した白色固体物を、濾過し、真空下で乾燥し、化合物22d（JHG-1117-30s）（500mg；LC-MS：99%；収率：92%）を得た。

【0226】

【化82】



(22d) R<sub>1</sub>:HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

30

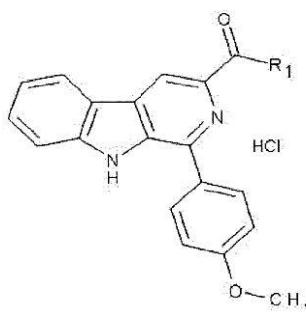
【0227】

EtOH（24.6ml；30.72mmol）中のHCl（g）の1.25Mの溶液中の化合物22d（370mg；1.02mmol）の懸濁液を、5時間攪拌した。この後、出発物質はTLCによって消された。化合物23d（JHG-1117-41）の沈殿した固体物を、濾過し、一晩真空下で乾燥した（330mg；LC-MS：100%；収率：81%）。126mgを送達した（2回に分けて）。

【0228】

40

【化 8 3】

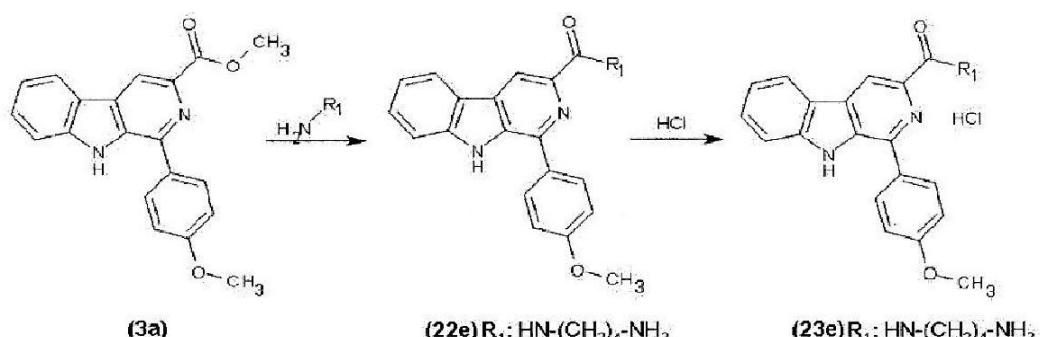
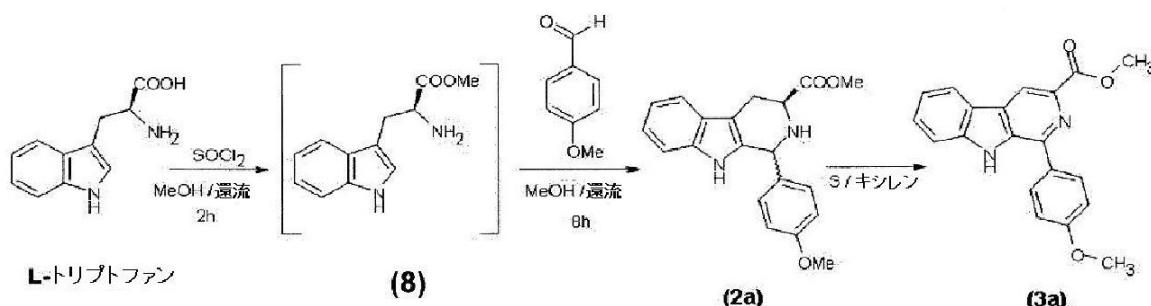
(23d) R₁: HNCH₂CH₂OH

【0229】

実施例 20：化合物 23e (JHG-1117-8) の合成プロセス：

【0230】

【化 8 4】



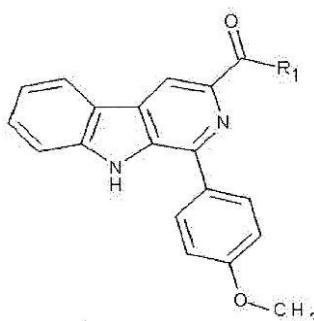
【0231】

D C M (5 ml) 中の化合物 3a (実施例 16 を参照) (0.50 g、1.50 mmol) の溶液に、1,4-ジアミノブタン (2.65 g、3.0 mmol) を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。22 時間後の T L C は、残りの出発物質を示さなかった。水 (15 ml) を加え、相を分離した。有機質層を、水 (8 × 30 ml) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。得た黄色油 (700 mg) を、シリカゲル (アセトン アセトン : EtOH 9 : 1) 中のカラムクロマトグラフィーによって精製し、その後、M T B E によって処理し、濃縮乾固し (この処理を 2 回繰り返した)、緑がかかった固体 (420 mg; LC - M S : 97%; 収率: 72%) として化合物 22e (JHG-1117-8) を得た。

【0232】

40

【化 8 5】

(22e) R₁: HN-(CH₂)₄-NH₂

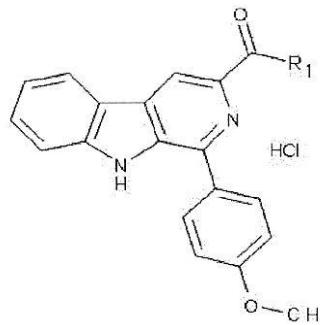
10

【0233】

化合物 22e (390 mg; 1.00 mmol) を、EtOH (35 ml; 43.7 mol) 中の HCl (g) の 1.25 M の溶液中で溶解した。混合物を、15 時間室温で攪拌した。溶媒を除去し、結果として生じた赤みがかった油を、2 時間 iPrOH によって粉末にし、濾過し、混合物 iPrOH - MTBE 1:1 で洗浄し、薄茶色固体物 (LC-MS: 87% 23e)を得た。この固体物を、熱い iPrOH (15 ml) 中で懸濁し、3 時間攪拌した。暖かい懸濁液を、濾過し、乾燥し、ベージュ固体物 (160 mg; LC-MS: 97%; 収率: 38%) として純粋な化合物 23e (JHG-1117-27-S2)を得た。124 mg の化合物 23e を送達した (2 回に分けて)。

【0234】

【化 8 6】

(23e) R₁: HN-(CH₂)₄-NH₂

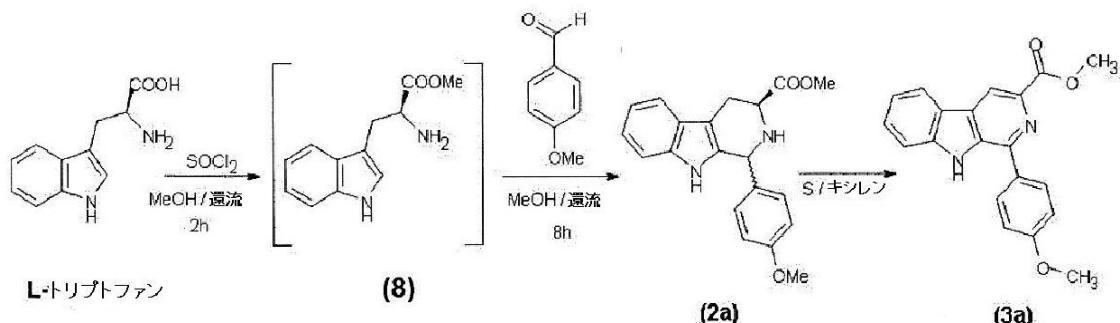
30

【0235】

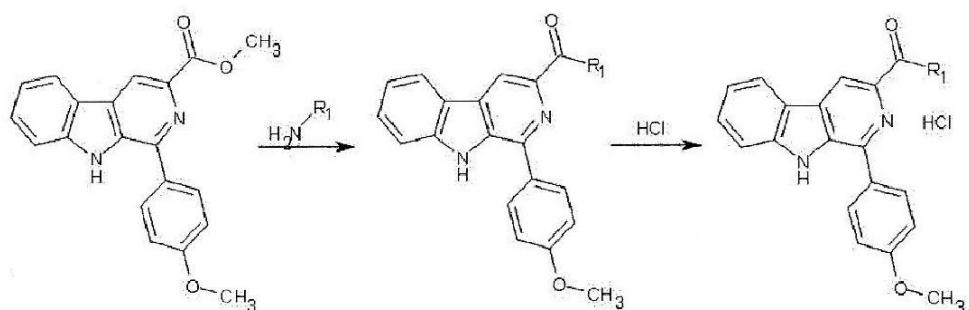
実施例 21：化合物 23f (IFC-1201-09) の合成プロセス：

【0236】

【化 8 7】



10



20

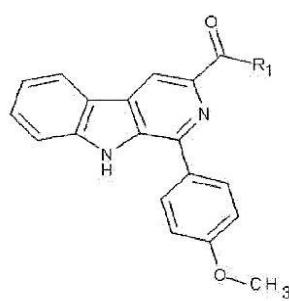
[0 2 3 7 1]

(実施例 16において開示されるプロセスによって得た) 化合物 3a (1.0 g g, 3.0 mmol) を、2-メトキシエチルアミン (6.7 mL, 78 mmol) 中で溶解し、混合物を 3 日間室温で攪拌した。この後、白色固体物が形成された。この固体物を、濾過し、水で洗浄し、45°でオープン中で乾燥した。616 mg の化合物 22f (IFC-1201-09 遊離塩基)を得た (LC-MS: 98%; 収率: 55%)。M.p.: 200-201°。

[0 2 3 8]

【化 8 8】

30



(22D) R₁: HNCH₂CH₂OCH₃

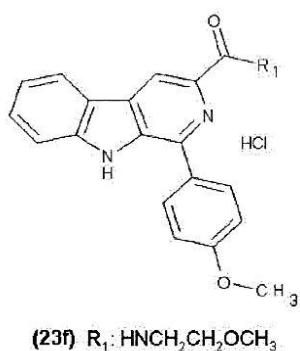
40

[0 2 3 9]

化合物22f(362mg; 0.93mmol)を、エタノール(9mL)中で溶解し、EtOH(3.5mL)中のHCl(g)の1.25Mの溶液を加えた。混合物を、4時間室温で攪拌した。黄色固体が形成され、それを、濾過し、EtOHで洗浄し、30.7mgの黄色固体(収率: 75%、LC-MS: 87% 23f)を得た。(IFC-1201-09)を送達した(2回に分けて)。M.p.: 109-110°。

[0 2 4 0]

【化 8 9】

(23f) R₁: HNCH₂CH₂OCH₃

【0241】

実施例22：化合物26a（JHG-1117-29）の合成プロセス：

【0242】

【化90】

20

L-トリプトファン (8) (2a) (3a)

(3a) (24a) (25a)

(26a)

30

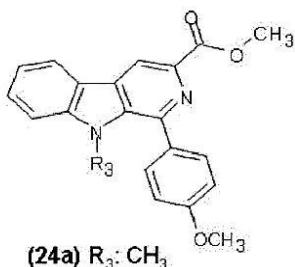
【0243】

無水のDMF（5ml）中の化合物3a（実施例15を参照）（300mg、0.9mmol）の溶液に、室温でのN₂下で、鉛油（55mg、1.35mmol）中のNaH 60%の分散液を加えた（混合物は赤い溶液に変わる）。混合物を10分間攪拌し、MeI（0.17ml；2.7mmol）を滴下で加えた。反応混合物を一晩この温度で攪拌した。LC-MSは出発物質を示さなかった。水（25ml）およびAcOEt（25ml）を加え、相を分離した。有機質層を、H₂O（2x）およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。結果として生じた黄色油（370mg）を、シリカゲル（ヘキサン-AcOEt 2:1 1:1）中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、浅黄色固体（260mg；LC-MS: 100%；收率: 84%）として化合物24a（JHG-1117-14-CF1）を得た。

【0244】

40

【化91】

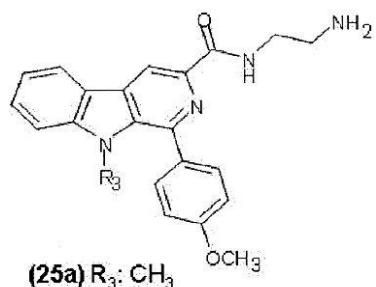


【0245】

10
DCM (3 ml) 中の化合物 24a (0.50 g, 1.50 mmol) の溶液に、エチレンジアミン (2 ml; 30 mmol) を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。15時間後の TLC は、残りの出発物質を示さなかった。水 (10 ml) を加え、DCMを蒸発させた。沈殿したクリーム固体を、濾過し、過剰なエチレンジアミンを除去するために、水 (3×10 ml) で数回洗浄した。純粋な化合物 25a (JHG-1117-19-S) を、ベージュ固体 (270 mg; LC-MS: 98%; 収率: 96%) として得た。

【0246】

【化92】

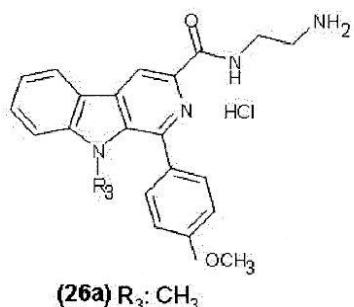


【0247】

化合物 25a (260 mg; 0.694 mmol) を、室温で、EtOH (18 ml; 22.5 mmol) 中の HCl (g) の 1.25 M の溶液によって処置し、5 分間の攪拌後に最初の溶液は懸濁液に変わった。この温度で 15 時間後、混合物を、濾過し、さらに冷たい EtOH で洗浄し、一晩真空下で乾燥した (285 mg; LC-MS: 98%; 収率: 定量 (Quantität))。132 mg の化合物 26a (JHG-1117-29) を送達した (2 回に分けて)。

【0248】

【化93】

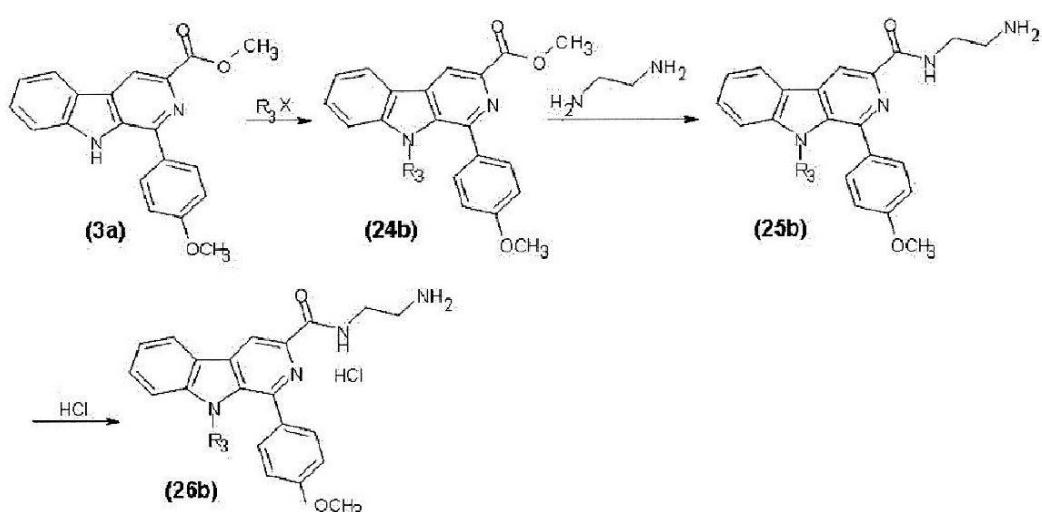
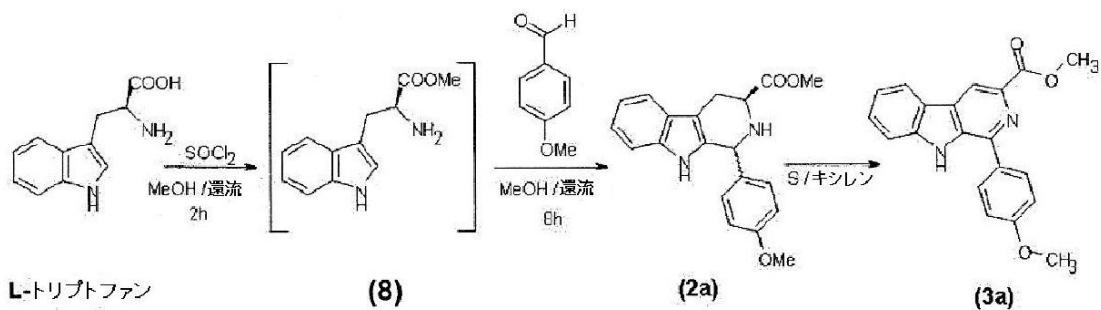


【0249】

実施例 23：化合物 26b (JHG-1117-43) の合成プロセス：

【0250】

【化94】

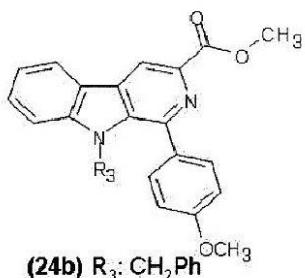


【0251】

無水の D M F (1 0 m l) 中の化合物 3 a (実施例 1 6 を参照) (5 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) の溶液に、室温での N 2 下で、鉛油 (9 0 m g 、 2 . 2 5 m m o l) 中の N a H 6 0 % の分散液を加えた (混合物は赤い溶液に変わる) 。混合物を、1 0 分間攪拌し、臭化ベンジル (0 . 7 2 m l ; 6 . 0 2 m m o l) を滴下で加えた。反応混合物を、4 . 5 時間この温度で攪拌した。T L C は出発物質を示さなかった。水 (5 0 m l) および A c O E t (2 0 m l) を加え、相を分離した。有機質層を、H 2 O (3 x) 、飽和した (s a t) N H 4 C l およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。結果として生じた固体物 (1 . 5 g) を、アセトンによって粉末にし、白色固体物 (2 1 0 m g ; L C - M S : 9 9 % ; J H G - 1 1 1 7 - 3 1 - S) を得た。濾液を、濃縮し (9 0 0 m g) 、シリカゲル (ヘキサン - A c O E t 4 : 1 3 : 1) 中のフラッシュクロマトグラフィーによってされ精製し、別の白色固体物 (2 8 0 m g ; L C - M S : 1 0 0 % ; J H G - 1 1 1 7 - 3 1 - C F 1) を得た。両方の固体物を結合し、化合物 2 4 b (J H G - 1 1 1 7 - 3 1) 4 9 0 m g を得た (収率 : 7 7 %) 。

【0252】

【化95】



CH₂Ph: ベンジル基

10

20

30

40

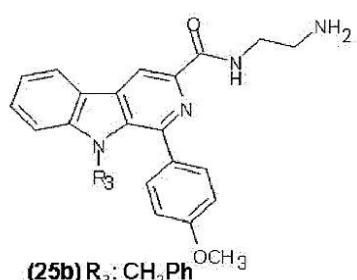
50

【0253】

D C M (7 m l) 中の化合物 24 b (4 5 0 m g , 1 . 0 6 6 m m o l) の溶液に、エチレンジアミン (2 m l ; 3 0 m m o l) は加え、混合物を一晩室温で攪拌した。15時間後の T L C は、残りの出発物質を示さなかった。水 (1 5 m l) を加え、D C M を蒸発させた。固体物が形成されるまで、水中で懸濁したオレンジ固体物を粉末にした。この固体物の、濾過、水での洗浄および乾燥によって、純粋な化合物 25 b (J H G - 1 1 1 7 - 3 7 - S 2) (4 0 4 m g ; L C - M S : 9 9 % ; 収率 : 8 4 %) を得た。

【0254】

【化96】

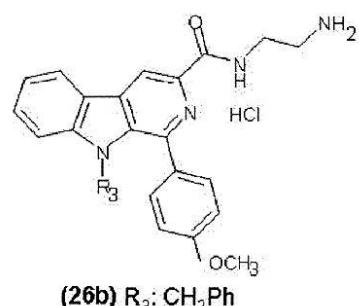


【0255】

化合物 25 b (4 0 0 m g ; 0 . 8 8 9 m m o l) を、室温で、E t O H (2 1 . 3 m l ; 2 6 . 6 7 m m o l) 中の H C l (g) の 1 . 2 5 M の溶液によって処置し、5分間の攪拌後に最初の溶液は懸濁液に変わった。この温度で2時間後、混合物を、濾過し、さらに冷たい E t O H で洗浄し、一晩真空下で乾燥した (2 3 0 m g ; L C - M S : 1 0 0 % ; 収率 : 5 3 %) 。 1 2 7 m g (J H G - 1 1 1 7 - 4 3) を送達した (2 回に分けて) 。

【0256】

【化97】

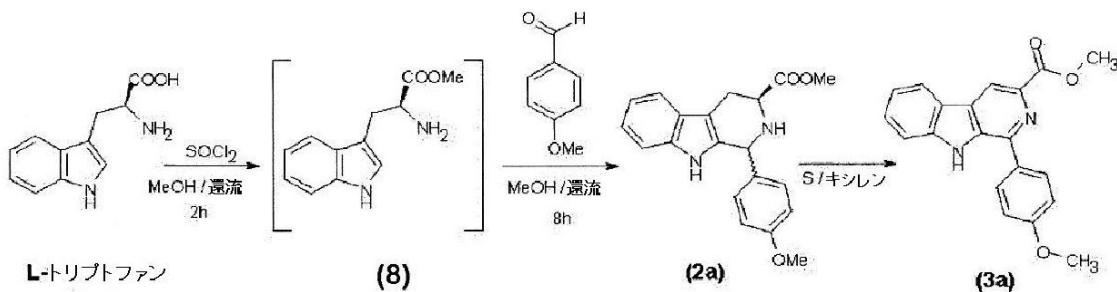


【0257】

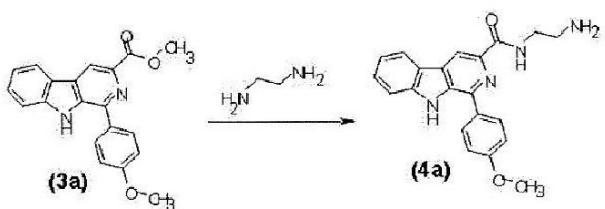
実施例 24：化合物 4 a (I F C - 1 1 0 2 - 4 8 S) の代替的な合成プロセス：

【0258】

【化 9 8】



10



【 0 2 5 9 】

化合物 8 を得るために、L-トリプトファン (50 g, 0.24 mol) をメタノール (100 mL) 中で懸濁した。この懸濁液を、0 °C で冷却し、 SOCl_2 (21.5 mL, 0.29 mol) を滴下で加えた。反応混合物を、加熱し、2 時間還流させた。この間に、出発物質を、完全に溶解し、溶液は濃かった (dark)。2 時間後、アリコートを濃縮乾固し、HPLC-MS および $^1\text{H-NMR}$ によって分析し、化合物 6a を得たこと及び出発物質が消えたことを確認した。

20

【 0 2 6 0 】

化合物 2 a を得るために、第 1 のアニスアルデヒド (32.5 mL、0.28 mol) を、前もって調製された溶液にわたって加え、この混合物を 8 時間還流された。この後、反応を、HPLC-MS によって確認した。出発物質は消えた。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を、H₂O (500 mL) 中で溶解し、飽和した NaHCO₃ で中和した (~320 mL)。この溶液を、酢酸エチル (3 × 1 L) によって抽出した。有機質層を、H₂O (2 × 1 L) および飽和した NaCl で洗浄した (2 × 500 mL)。有機質層を、Na₂SO₄ によって乾燥し、濾過し、濃縮乾固し、82.9 g の未精製物を得た (HPLC-MS 純度：2 つのジアステレオ異性体の 76 % の混合物)。この未精製物を、SiO₂ (溶離液：ヘキサン / EtOAc 3 : 1 EtOAc) 中のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。この場合 (必要でない)、2 つのジアステレオマーを分離し、分析した。その後、これらを結合し、化合物 3 a を調製した。ジアステレオ異性体の 54.88 g の混合物 (収率す：67%) を、90% より大きい純度で得た。

30

【 0 2 6 1 】

化合物 3 a を得るために、前もって得た化合物 2 (5 0 . 0 g, 0 . 1 4 8 m o l) を、キシレン (1 8 0 0 mL) の混合物中で懸濁し、S (2 3 . 6 8 g, 0 . 7 4 m o l) を加えた。混合物を 2 2 時間還流させた。この後、反応物を、4 に冷却し、一晩攪拌を続けた。薄茶色固体を得た。この固体を、石油エーテルで洗浄し、H P L C - M S および 1 H - N M R によって確認した。3 9 . 1 1 g (収率 : 7 9 %) の化合物 3 a を得た。

40

【 0 2 6 2 】

最終的に、得た化合物 4 a に、前もって得た化合物 3 a (5 . 6 g、0 . 0 1 7 mol) を、エチレンジアミン (5 1 mL、0 . 7 3 mol) 中で懸濁し、この溶液を、一晩室温で攪拌した。反応を、TLC によって確認した。反応混合物を、濃縮乾固し、過剰なエチレンジアミンを除去した。7 . 4 g の化合物 4 a を得た。この化合物を、メタノール (9 0 mL) 中で再結晶し、一晩冷却を続けた。得た固体物を濾過した。最終的に、4 . 8

50

g (收率: 78%) の化合物 4a (IFC - 1102 - 48S) を、98.6% の純度で本明細書に開示されるプロセスによって得た。

【0263】

化合物 4a の塩酸塩 (4a HCl) を得るために、化合物 4a (0.1g, 0.27 mmol) を、室温で、EtOH (0.43mL, 0.54mmol) 中の HCl (g) の 1.25M の溶液によって処理し、5 時間の攪拌後に初の溶液は懸濁液に変わった。白色固体物 (57mg の化合物 4a HCl) が形成された。それを、濾過し、冷たい EtOH で洗浄した。確認するために、得た化合物 4a HCl が、一塩酸塩または二塩酸塩であるかどうかを確認するために、必要に応じて、例えば、HPLC、LC-MS などの元素分析を行った。得た化合物は、水に可溶性である。構造を NMR によって確認した。

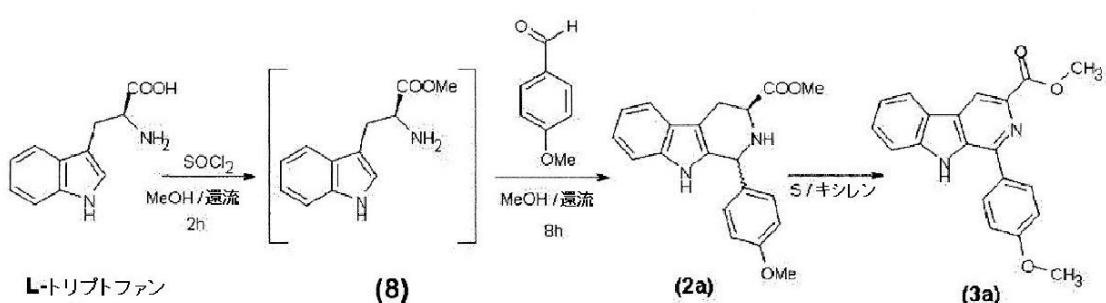
10

【0264】

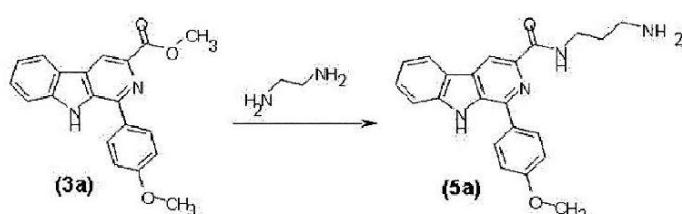
実施例 25：化合物 5a (IFC - 1102 - 57S) の合成プロセス：

【0265】

【化99】



20



30

【0266】

(実施例 24 で開示されるプロセスによって得た) 化合物 3a (6.0g; 18mmol) を、1,3-ジアミンプロパン (60mL; 40等量) 中で溶解し、一晩室温で攪拌した。16時間後、HPLC-MS は、合計の転換を示した。過剰なジアミンを、回転減圧蒸発器で除去した。褐色固体物が得た。この固体物を、2時間アセトンによって粉末にし、その後、濾過し、化合物 5a (HPLC-MS (純度): 98%) に相当する白色固体物を得た。この固体物の ^1H -NMR は、残りのジアミンを示したため、さらに水で洗浄することが必要であった。固体物を、濾過し、40°で真空下でオーブン中で乾燥した。固体物を、アセトンで再び洗浄し、濾過し、乾燥した。5.42g (收率: 80%) の化合物 5a を、白色固体物 (純度 HPLC-MS: 99%) として得た。

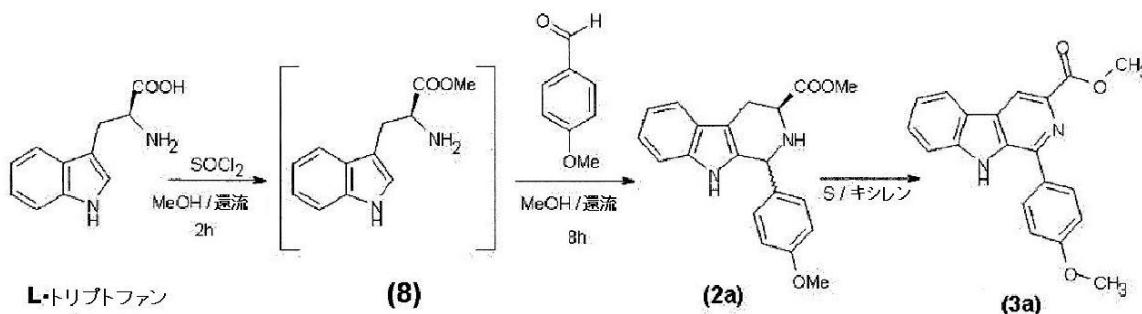
40

【0267】

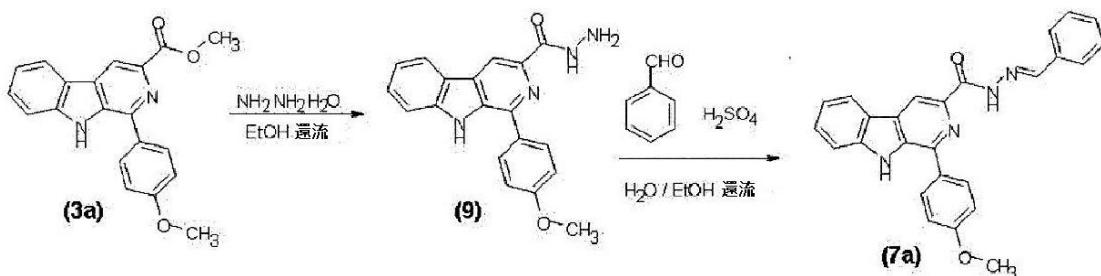
実施例 26：化合物 7a (PGP - 11048SR1) の合成プロセス：

【0268】

【化100】



10



【0269】

20

(実施例24に開示されるプロセスによって得た)化合物3a(13g; 39.15mmol)を、エタノール(500mL)中で懸濁し、ヒドラジン-水和物(20mL; 626.4mmol)を室温で加えた。反応混合物を29時間還流させた。この後、反応物を、冷却し、未精製物を濾過した。得た固体物を、EtOH(70mL)で洗浄し、乾燥し、白色固体として12.2g(収率: 94%)の化合物9(純度HPLC-MS: 93%)を得た。

【0270】

方法A:

化合物9(12g; 36.14mmol)を、室温でH2O(360mL)およびH2SO4(0.6mL; 0.011mmol)中に懸濁した。反応混合物を、30分間還流された(T^aext: 100)。完全な溶解化は観察されなかった)。その後、EtOH(360mL)中のベンズアルデヒド(5.5mL; 54.21mmol)の溶液を、40分の間ゆっくり加えた。反応物を、20時間還流させた。未精製物を、0まで冷却し、NaHCO₃(10%)pH~7で中和した。未精製物を、濾過し、乾燥した。得た固体物を、MeOH(1.85L de MeOH中の15.9g)中で再結晶し、白色固体として10.5gの化合物7a(純度HPLC-MS: 99%; 収率: 69%)を得た。

30

【0271】

方法B:

化合物9(400mg; 1.2mmol)を、EtOH(12mL)中で懸濁し、加熱し、還流させた。EtOH(12mL)中のベンズアルデヒド(0.18mL; 1.8mmol)を、ゆっくり加えた(付加が終了したときに溶解化は十分であった)。反応物を、18時間還流させた。未精製物を、濃縮し、固体物(700mg)を得た。この固体物を、MeOH(70mL de MeOH中の700mg)中で再結晶し、白色固体として418mgの化合物7a(純度HPLC-MS: 99%; 収率: 83%)を得た。

40

【0272】

実施例27: 実験動物における前臨床研究。血糖正常のラットで行った経口グルコース負荷試験における3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボヒドラジドの誘導体(化合物7aまたはANIS-BZ)の効果。

50

【0273】

Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotheriumによって提供された、雄のウィスターラットを利用した。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を 22 ± 2 で維持し、明／暗のサイクルは12時間であった。

【0274】

すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。

【0275】

グルコース寛容性試験は、糖尿病または耐糖能低下(5)の診断のための参考方法である。10

【0276】

異なるラットの群を、3日間、0.5、1または 5 mg/kg の用量またはビヒクル(对照)で、1日1回、3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7aまたはANIS-BZ)の誘導体によって経口で処置した。同様に、別のラットの群は、3日間、1日に1回、経口で、 300 mg/kg の用量で、メトホルミン(グルコース血中濃度を減少させるために使用される関連作用薬)を受けた。経口グルコース負荷試験を、グルコース溶液(2 g/kg の体質量)の投与によって行った。血糖を、ゼロ時間(経口投与前)およびグルコース過負荷の60分後に測定した。20

【0277】

図1Aは、1日目に、 5 mg/kg の用量での3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7aまたはANIS-BZ)による経口処置が、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を減少させたことを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い(a doses 60 times fold higher)。

【0278】

図1Bは、3日後、 5 mg/kg の用量での、3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7aまたはANIS-BZ)による経口処置が、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を減少させたことを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い。30

【0279】

図2は、3-(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボヒドラジド(化合物7aまたはANIS-BZ)による経口処置の3日後に、 1 mg/kg および 5 mg/kg の用量のみが、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を統計的に有意に減少させたことを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い。40

【0280】

実施例28：実験動物における前臨床研究。血糖正常のラットで行った経口グルコース負荷試験でのN(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4aまたはANIS-NH₂)の効果。

【0281】

ラットの異なる群を、3日間、0.5、1または 5 mg/kg の用量またはビヒクルで、1日1回、N(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換-カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4aまたはANIS-NH₂)によって、経口処置した。同様に、ラットの別の群は、1日に1回、3日間、経口で、 300 mg/kg の用量でメトホルミンを受けた。経口グルコース負荷試験を、グルコース溶液(2 g/kg の体質量)の投与によって行った。血糖は、ゼロ時間(経口投与前)時間およびグルコース過負荷の60分後に測定50

される。

【0282】

図3Aは、1日目に、5 mg / kgの用量でのn(カルボヒドラジル-N'-フェニル置換)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボヒドラジドカルボリン3-カルボキサミド(化合物7aまたはANIS-BZ)による経口処置が、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を減少させたことを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い。

【0283】

図3Bは、3日後に、5 mg / kgの用量でのN(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4aまたはANIS-NH2)による経口処置が、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を減少させることを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い。

10

【0284】

図4は、N(-エチルアミン)-1-ベンゾ置換--カルボリン-3-カルボキサミド(化合物4aまたはANIS-NH2)での経口処置の3日後に、1 mg / kgおよび5 mg / kgの用量のみが、対照群と比較したときに、経口グルコースの過負荷を受けた動物の血糖値を統計的に有意に減少させたことを示す。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は60倍高い。

【0285】

20

実施例29：実験動物における前臨床研究。SHR高血圧ラットにおいて行われる、化合物4a(IFC-1102-48S)、5a(IFC-1102-57S)および7a(PGP-11048SR1)の収縮期血圧試験への効果。

【0286】

雄の自然発症高血圧ラット(SHR)は、Charles River Laboratories(USA)によって提供された。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を 22 ± 2 で維持し、明/暗のサイクルは12時間であった。すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。

【0287】

30

異なるラットの群を、初めの4日間、5 mg / kgの化合物4aまたは5aまたは6aによって、次の4日間、10 mg / kgによって、および同じ4日間、治療期間の終わりまで15 mg / kgまたはビヒクル(対照)によって、1日に1回、経口処置した。同様に、別のラットの群は、1日目から処置の終わりまで、経口で、300 mg / kgの用量のメトホルミン(MET)(グルコース血中濃度を減少させるために使用される関連作用薬)を受けた。血漿コレステロール値を、コレステロール酸化酵素/ペルオキシダーゼ法(BioSystems S.A., Barcelona, Spain)による薬物の投与の12時間後に、3回繰り返して測定した。血液サンプルを、大腿静脈機能(punction)によって得た。全体の処置にわたって同じラットでの毎日の測定を可能にする、非侵襲性の特徴のためにこの方法を選んだ。

40

【0288】

本発明で開示される、化合物4a、5a、および少ない程度での化合物7aは、異なる時間および処置の用量で、SHRラットにおいて収縮期血圧に対する阻害効果を示す。5-15 mg / kgでのこの効果は、300 mg / kgでのメトホルミンの効果より大きい。化合物4a($p < 0.001$)、5a($p < 0.001$)および7a($p < 0.05$)によって処置されたラットは、ビヒクル-対照の群と比較して、5-7%の間の収縮期血圧を、統計的に有意に減少させた。

【0289】

実施例30：実験動物における前臨床研究。SHR高血圧ラットで行われた、血漿コレステロール値の試験に対する、化合物4a(IFC-1102-48S)、5a(IFC-

50

1102-57S) および 7a (PGP-11048SR1) の効果。

【0290】

雄の SHR は、 Charles River Laboratories (USA) によって提供された。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を 22 ± 2 で維持し、明 / 暗のサイクルは 12 時間であった。すべての手順は、 Animal Experimentation Ethics Committee に従った。

【0291】

異なるラットの群を、初めの 4 日間、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ の化合物 4a または 5a または 6a によって、次の 4 日間、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ によって、および同じ 4 日間、治療期間の終わりまで $15 \text{ mg} / \text{kg}$ またはビヒクル (対照) によって、1日に1回、経口処置した。同様に、別のラットの群は、1日目から処置の終わりまで、経口で、 $300 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で、メトホルミン (グルコース血中濃度を減少させるために使用される関連作用薬) を受けた。血圧を、コンピューター化されたオシロメーターのシステムレコーダー (Nyprem システム 645、Cibertec) を有する tail-cuff 法によって、暖められた、抑制された、意識下のラットにおいて、薬物投与の 4 時間後 3 回繰り返して測定した。全体の処置にわたって同じラットでの毎日の測定を可能にする、非侵襲性の特徴のためにこの方法を選んだ。10

【0292】

本発明で開示される、化合物 4a、5a および 7a は、SHR ラットにおいて、メトホルミン ($300 \text{ mg} / \text{kg}$) に類似している 25 日間の処置 ($15 \text{ mg} / \text{kg}$) での血漿コレステロール値の阻害を示す (図 5) が、メトホルミンは、はるかに高い濃度 (20 倍高い) で効果があった。この結果は、前記化合物が、高コレステロール血圧またはメタボリック症候群を処置するための薬剤になる候補であることを示す。血漿コレステロール値に対する効果は、化合物 5a および 7a に関して顕著であった (図 5)。20

【0293】

実施例 31：実験動物における前臨床研究。SHR 高血圧ラットで行った、血漿トリグリセリド値の試験に対する化合物 4a (IFC-1102-48S) の効果。

【0294】

雄の SHR は、 Charles River Laboratories (USA) によって提供された。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を 22 ± 2 で維持し、明 / 暗のサイクルは 12 時間であった。すべての手順は、 Animal Experimentation Ethics Committee に従った。30

【0295】

異なるラットの群を、初めの 4 日間、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ の化合物 4a によって、次の 4 日間、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ によって、および同じ 4 日間、治療期間の終わりまで $15 \text{ mg} / \text{kg}$ またはビヒクル (対照) によって、1日に1回、経口処置した。同様に、別のラットの群は、1日目から処置の終わりまで、経口で、 $300 \text{ mg} / \text{kg}$ の用量で、メトホルミン (グルコース血中濃度を減少させるために使用される関連作用薬) を受けた。血漿トリグリセリド値を、グリセリンリン酸オキシダーゼ / ベルオキシダーゼ法 (BioSystems S.A., Barcelona, Spain) による薬物投与の 12 時間後に 3 回繰り返して測定した。血液サンプルを、大腿静脈機能によって得た。全体の処置にわたって同じラットでの毎日の測定を可能にする、非侵襲性の特徴のためにこの方法を選んだ。40

【0296】

図 6 に示されるように、本発明で開示される化合物 4a は、SHR ラットにおいて、25 日間の処置 ($5 - 15 \text{ mg} / \text{kg}$) での血漿トリグリセリド値の阻害を統計的に有意に ($p < 0.05$) 示す。

【0297】

実施例 32：実験動物における前臨床研究。SHR 高血圧ラットにおける体重に対する化合物 5a (IFC-1102-57S) の効果。

【0298】

10

20

30

40

50

雄のS H Rは、Charles River Laboratories (U S A)によって提供された。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を 22 ± 2 で維持し、明／暗のサイクルは12時間であった。すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。

【0299】

異なるラットの群を、初めの4日間、5 mg / kgの化合物5aによって、次の4日間、10 mg / kgによって、および同じ4日間、治療期間の終わりまで15 mg / kgまたはビヒクル(対照)によって、1日に1回、経口処置した。同様に、別のラットの群は、1日目から処置の終わりまで、経口で、300 mg / kgの用量で、メトホルミン(グルコース血中濃度を減少させるために使用される関連作用薬)を受けた。ラットを、CH 10 YO MK 2000Bの精度のウェイト室で計量した。

【0300】

化合物5aは、対照の処置されていないラット($p < 0.05$)と比較して、S H R体重の低下に統計的に有意な効果を示した。

【0301】

実施例33：実験動物における前臨床研究。S H R高血圧ラットで行った、血糖値試験に対する化合物4a(I F C - 1102 - 48S)の効果。

【0302】

雄のS H Rは、Charles River Laboratories (U S A)によって提供された。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。食物を、グルコースを決定する12時間前に取り除いた。室温を 22 ± 2 で維持し、明／暗のサイクルは12時間であった。すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。20

【0303】

異なるラットの群を、初めの4日間、5 mg / kgの化合物4aによって、次の4日間、10 mg / kgによって、および同じ4日間、治療期間の終わりまで15 mg / kgまたはビヒクル(対照)によって、1日に1回、経口処置した。同様に、別のラットの群は、1日目から処置の終わりまで、経口で、300 mg / kgの用量でメトホルミンを受けた。血糖値を、GLUCOCARD TM Gメーター、GT-1810の助けが加わった薬物投与の12時間後に、3回繰り返して測定した。結果を、化合物と同じ投与量でのメトホルミンの効果と比較した。血液サンプルを、大腿静脈機能によって得た。全体の処置にわたって同じラットでの毎日の測定を可能にする、非侵襲性の特徴のためにこの方法を選んだ。30

【0304】

化合物4aは、ビヒクル-対照の群と比較して、5 - 7 %の間の4 - 15日の治療期間の後に5から15 mg / kgまでの用量の範囲における、統計的に有意な($p < 0.01$)血糖値の減少を示した。メトホルミン(23日間に300 mg / kg)は、血糖値に対してわずかに大きな効果があったが、用量は試験化合物の効果よりはるかに多かった。S H Rは、血糖を研究するための最良のモデルではないが、得た結果は、糖尿病の他の動物モデルにおいて以前に得た結果と類似しており、本明細書に開示される試験化合物が、血糖値を調整する肯定的な効果を有することを示唆している。40

【0305】

実施例34：キイロショウジョウバエ(Oregon-R株)モデルにおける、化合物4a(I F C - 1102 - 48S)、5a(I F C - 1102 - 57S)および7a(PG P - 11048SR1)の毒性学研究。

【0306】

この研究の目的は、キイロショウジョウバエ(Oregon-R)において、幼生から成虫の生存能力および発達期間に対する化合物5a、6aおよび7aの潜在的な毒性作用を試験し、比較することであった。これらの研究は、動物、好ましくは哺乳動物の症状発現前の研究の間に起こり得る、潜在的な有害な毒物学上の作用を予測する目的に関連する50

予測的役割を有している。さらに、提供されるデータは非常に定量的である。

【0307】

研究手順は、European UnionおよびInstitutional Committee for Animal Research of the University of the Balearic Islands (Spain)によって確認され、認可された。

【0308】

キイロショウジョウバエ(Oregon-R)を、University of the Balearic Islands (Spain)によって得た。幼虫は、処置中に食物を自由に食べることができた。幼虫を、試験される適切な用量の化合物を補足された基本食料品上で播種した。化合物をそれぞれ、基本食料品中で溶解した、1、10、100、1000および2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で試験した。

10

【0309】

キイロショウジョウバエ(Oregon-R株)を、25および昼-夜のサイクルでの65%湿度で、表面上を殺真菌剤(メチル-4-ヒドロキシベンゾアート)、抗菌(プロピオン酸)、および活性な酵母粉末を補足した、30mlの酵母培地(水、寒天、塩、糖、および不活性な酵母)を含有している150mlのボトル中での直列伝送(serial transfers)によって維持した。ハエの成虫を、24時間、直列伝送システムから生鮮食品の入ったボトルまで伝送した。5日齢の成虫を、寒天、水、酢酸、およびエチルアルコールの混合物を、その上に少量の活性な酵母とともに含有している、卵収集装置(egg collecting devices)(層)上に置いた。2時間ごとに、層状のガラス(layer glasses)を変更し、この方法で、ガラスの卵は、それらの中では2時間の極大差で、類似した年齢である。幼虫が孵化するまで、層のガラスを、ペトリ皿において少なくとも22時間25で維持した。50匹の幼虫を、立体顕微鏡の下でランセットによって採取し、5mlの食物で10×2cmバイアル中に播種した。バイアルを、1、10および100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、4a、5aおよび7aによって補足した。陽性対照として、350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で酢酸銅(有毒)を使用した。

20

【0310】

各バイアルから出現した成虫のハエの数を、培養物が消耗するまで毎日数えた。調査したパラメーターは、幼虫-成虫の生存度(V)および発達期間であった。

30

【0311】

生存度は $V = N_A / N_L$ として表わされ、一方で N_L は幼虫(ケースに25匹)の入力数であり、 N_A はこれらの N_L の幼虫から出現する成虫の出力数である。発達期間を、式 $DT = N_{id_i} / N_i$ によって数日測定し、式中、 N_i は、幼虫が培地に置かれた後の日 d_i に出現するハエの数字である。

【0312】

データを、示されたハエの数で三重のバイアルを含む、3回の独立した実験からの平均 $\pm SEM$ 値として表わす。

【0313】

対照幼虫のVおよびDTは、それぞれ、およそ85%および12日のものであった。結果は、幼虫-成虫生存度および発達期間が、試験された濃度の4a、5aおよび7aの化合物によって影響を受けなかったことを示した(表6、7および8)。これらの結果は、アッセイされた用量で、これらの4a、5aおよび7aの化合物に対する潜在的な安全性プロフィールを示したが、少なくとも化合物5aおよび7aに対して、安全性プロフィールは、2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの用量に達し得る。

40

【0314】

【表6】

*Drosophila melanogaster*の、幼虫から成虫までの生存能力及び成長時間における、化合物4a(IFC-1102-48S)の効果

化合物4a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	幼虫から成虫までの生存能力 (発生した成虫のハエの%)	幼虫から成虫までの成長時間
0	85.46 ± 2.5	11.90 ± 0.2
1	86.19 ± 2.2	10.96 ± 0.2
10	79.96 ± 3.9	10.37 ± 0.6
100	85.91 ± 1.9	10.70 ± 0.1
酢酸銅 (350 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	0	適用せず

10

【0315】

【表7】

*Drosophila melanogaster*の、幼虫から成虫までの生存能力及び成長時間における、化合物5a(IFC-1102-57S)の効果

20

化合物5a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	幼虫から成虫までの生存能力 (発生した成虫のハエの%)	幼虫から成虫までの成長時間
0	85.46 ± 2.2	11.90 ± 0.2
1	86.91 ± 6.2	12.96 ± 0.6
10	93.48 ± 3.0	12.12 ± 0.2
100	80.74 ± 4.6	11.81 ± 0.5
酢酸銅 (350 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	0	適用せず

【0316】

30

【表8】

*Drosophila melanogaster*の、幼虫から成虫までの生存能力及び成長時間における、化合物7a(PGP-11048SR1)の効果

化合物7a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	幼虫から成虫までの生存能力 (発生した成虫のハエの%)	幼虫から成虫までの成長時間
0	85.46 ± 2.5	11.90 ± 0.2
1	92.23 ± 3.0	11.03 ± 0.2
10	92.32 ± 2.6	10.51 ± 1.6
100	99.51 ± 4.9	11.52 ± 0.4
酢酸銅 (350 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	0	適用せず

40

【0317】

実施例35：マウスのモデルにおける、化合物4a(IFC-1102-48S)、5a(IFC-1102-57S)および7a(PGP-11048SR1)の毒性学研究。

【0318】

実験を、雌のSwissマウス(20 - 30 g)を使用して行い、制御された湿度(60 - 80 %)、温度(22 ± 1)によって、12時間の明 - 暗のサイクル下で収容した

50

。食物と水は、マウスにとって自由に利用可能であった。

【0319】

14日目まで、急性毒性徴候の観察のために、4a、5aおよび7aの一回量を、雌のマウス($n = 6$)に経口で(2000 mg/kg)投与した。処置後、動物を最初の1時間観察し、その後6時間まで毎時間観察し、続いて14日間毎日観察した。観察は、中毒症状の行動および発症を含み、Guidelines of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD, 2008)に従って行った。

【0320】

すべての化合物を、無菌食塩水中に溶解し、体重に基づいてマウスに経口での胃管栄養法によって投与した(例えば $20 \mu\text{L}$ を受けた 20 g)。

【0321】

データを、実験の平均±S.E.Mとして表わした。統計的有意差を、一元配置分散分析(ANOVA)によって測定し、その後、ニューマン クールズ検定によって測定した。 $p < 0.05$ を、統計的に有意であると考えた。グラフを描き、統計分析を、Windows(登録商標)(GraphPad Software, San Diego, CA, USA)用のGraphPadバージョン5.00 forを使用して行った。

【0322】

マウスにおける4a、5aまたは7aの化合物の経口(2000 mg/kg)投与によって、14日間の観察後に死亡または行動障害はもたらされなかった。

【0323】

実施例36：血糖正常のラットで行った、経口グルコース負荷試験での化合物23bまたは21aの効果。

【0324】

Matto Grosso do Sul's Federal University's Biotheriumによって提供された、雄のウィスターラットを利用した。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を、制御された湿度(60-80%)で 22 ± 2 で維持し、明/暗のサイクルは12時間であった。

【0325】

すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。

【0326】

グルコース負荷試験を、Al-Awaki et al.(6)に記載されるように評価した。

【0327】

ラットを、食塩水の溶液のみを受け取った対照群、化合物23bの群(10 mg/kg)、化合物21aの群(10 mg/kg)およびメトホルミン300 mg/kgの群である4匹の動物の6つの群に無作為に分けた。それぞれの処置を、5日間、経口で及び毎日行った。

【0328】

1、3、および5日目で、ラットの異なる群を、試験前に一晩(少なくとも12時間)絶食させたが、水を無制限に与えた。経口グルコース負荷試験を、Al-Awadi et al.(6)に従って、グルコース溶液(2 g/kgの重量)の投与によって行った。血糖を、-30分(経口抽出の投与の直前)時間0(グルコース過負荷前)に、およびグルコース過負荷の60分後に、尾静脈から集めた血液サンプルにおいて測定した。血清グルコース濃度を、製造の指示に従って、商用キット(Accuchek-performa(Roche))を使用して、グルコースオキシダーゼ法(7)によって測定した。

【0329】

動物は、1日当たり一回量で、10 mg/kgの用量において経口で、化合物23bまたは21aを受け、3日目に化合物23bおよび21aによって誘発された、グルコース

10

20

30

40

50

値の有意な減少があった(図7)。同様に、メトホルミンでの経口処置は、血糖値の減少を誘発するが、用量は30倍高い(図11)。5日目に、化合物23bおよびメトホルミン(しかし30倍高い用量で)だけが、対照群に関してグルコース値を減少させた。

【0330】

実施例37: 血糖正常のラットで行った、経口グルコース負荷試験での化合物21b、21e、23e、23a、23dまたは26bの効果。

【0331】

Matto Grosso do Sul's Federal University's Biotheriumによって提供された、雄のウイスターラット(200-300g)を利用した。実験が行われるまで、動物は、自由に飲食できた。室温を、制御された湿度(60-80%)で 22 ± 2 で維持し、明/暗のサイクルは12時間であった。すべての手順は、Animal Experimentation Ethics Committeeに従った。
10

【0332】

グルコース負荷試験を、Al-Awaki et al.(6)に記載されるように評価した。

【0333】

化合物21b、23aおよび23dを、初めに $20 \mu\text{l}$ のエタノール中に希釈し、その後、 $980 \mu\text{l}$ の食塩水中に希釈した。化合物21e、23eおよび26bを、無菌食塩水中に溶解し、体重に基づいてマウスに経口での胃管栄養法によって投与した(例えば $200 \mu\text{L}$ を受けた200g)。
20

【0334】

54匹のラットを、ビヒクルの溶液のみを受けた対照群($n = 8$)、化合物21bの群($n = 5$)(10 mg / kg)、化合物21eの群($n = 5$)(10 mg / kg)、化合物23eの群($n = 5$)(10 mg / kg)、化合物23dの群($n = 5$)(10 mg / kg)、化合物26bの群($n = 5$)(10 mg / kg)およびメトホルミン($n = 6$) 300 mg / kg の群である、5-8匹の動物の7つの群に無作為に分けた。それぞれの処置を、5日間、経口で及び毎日行った。

【0335】

1、3、および5日目で、ラットの異なる群を、試験前に一晩(少なくとも12時間)絶食させたが、水を無制限に与えた。経口グルコース負荷試験を、Al-Awadi et al.(6)に従って、グルコース溶液(2 g / kg の重量)の投与によって行った。血糖を、-30分(経口抽出の投与の直前)時間0(グルコース過負荷前)に、およびグルコース過負荷の60分後に、尾静脈から集めた血液サンプルにおいて測定した。血清グルコース濃度を、製造の指示に従って、商用キット(Accuchek-performa(Roche))を使用して、グルコースオキシダーゼ法(7)によって測定した。
30

【0336】

動物は、1日当たり一回量で、 10 mg / kg の用量において経口で、化合物21b、21e、23e、23dまたは26bを受けた。1日目に、化合物21e、23eおよび23a、および陽性対照のメトホルミンによって誘発されたグルコース値の有意な減少があったが、用量は30倍高かった。3日目に、化合物21eおよび23eおよび陽性対照のメトホルミンによって誘発されたグルコース値の有意な減少があった。5日目に、化合物21b、21e、23e、23dまたは26bおよびメトホルミン(しかし30倍高い用量で)は、対照群に関するグルコース値を減少させた(図8)。
40

【0337】

<参考文献>

1. - Molina P, Fresneda PM, Garcia-Zafra S, Almendros P. Tetrahedron Letters 1994, 35, 8851.

2. - Moty A, Sakai S, Aimi N, Takayama H, Kitajima M, Shorbagi A, Ahmed AN, Omar NM. European Journal Medicinal Chemistry 1997, 32, 1009.

3. - Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nat Rev Drug Discov. 2006 5(4):295-309.

4. - Crunkhorn (2011). Metabolic disease: Birch bark compound combats metabolic syndrome. Nature Reviews Drug Discovery 10, 175.

5. - Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichenelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab 46(1) 2002.

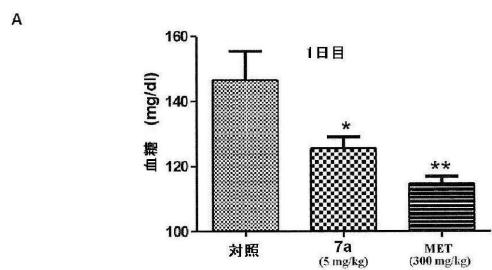
6. - Al-Awadi FM, Khattar MA, Gumaa KA: On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. Diabetologia. 1985 Jul; 28(7):432-4.

7. - Trinder P.: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. J Clin Pathol. 1969 Mar; 22(2):158-61.

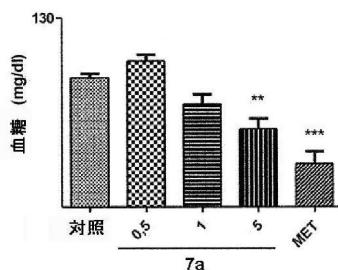
10

20

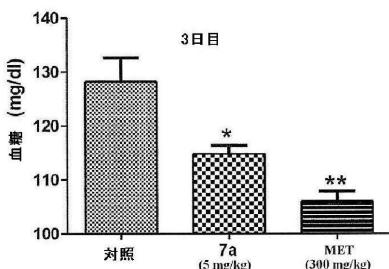
【図1】



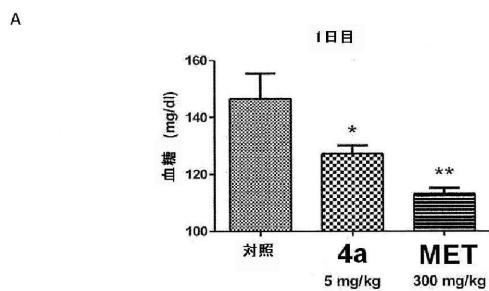
【図2】



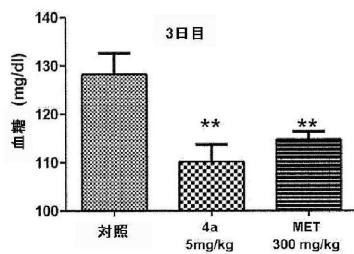
B



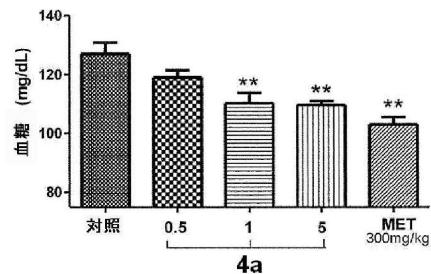
【図3】



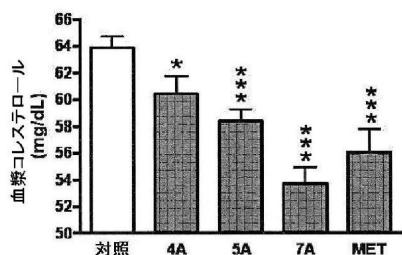
B



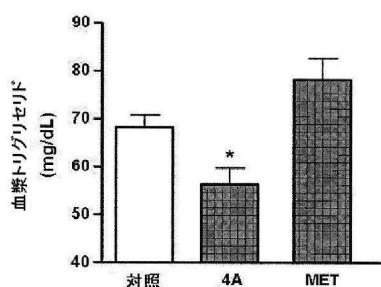
【図4】



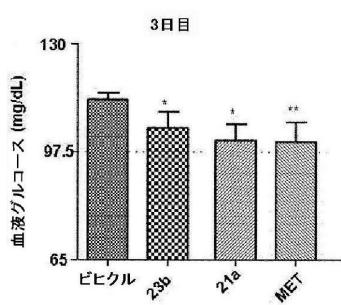
【図5】



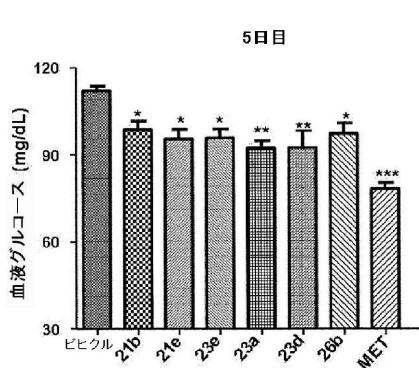
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 K	8/49 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 K 8/49
A 6 1 Q	19/06 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00
A 2 3 L	33/00 (2016.01)	A 6 1 Q 19/06
		A 2 3 L 33/00

(72)発明者 ミキオ カッスヤ , ロベルト
スペイン イー - 0 1 0 0 5 ピトリア ダト 3 8 ピー 1 エムワイ 2 エーアイ - エスジェイ
ティー - ジェイ , エス . エル .

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 8 1 6 5 4 (U S , A 1)
欧州特許出願公開第 0 2 0 3 3 9 6 2 (E P , A 1)
国際公開第 2 0 1 0 / 0 8 0 7 5 6 (W O , A 1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry , 1 9 9 9 年 , 7 , pp.1223-1236
FILE REGISTRY ON STN, RN 942217-51-8, ENTERED STN:12 JUL 2007
FILE REGISTRY ON STN, RN 952200-85-0, ENTERED STN:01 NOV 2007

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)