

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-503769

(P2017-503769A)

(43) 公表日 平成29年2月2日 (2017. 2. 2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 229/12 (2006. 01)	C 0 7 C 229/12	4 C 0 5 5
C 0 7 D 311/16 (2006. 01)	C 0 7 D 311/16 1 O 1	4 C 0 6 2
A 6 1 K 31/352 (2006. 01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/30 (2006. 01)	C 0 7 D 213/30 C S P	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4409 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4409	4 H 0 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-537057 (P2016-537057)
 (86) (22) 出願日 平成26年8月29日 (2014. 8. 29)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年4月22日 (2016. 4. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2014/000658
 (87) 国際公開番号 W02015/027324
 (87) 国際公開日 平成27年3月5日 (2015. 3. 5)
 (31) 優先権主張番号 61/872, 552
 (32) 優先日 平成25年8月30日 (2013. 8. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 300066874
 ザ・ユニバーシティ・オブ・ブリティッシュ
 ユ・コロンビア
 カナダ国 V 6 T 1 Z 3 ブリティッシ
 ユ コロンビア、バンクーバー、アグロノ
 ミー ロード 1 0 3-6 1 9 0、ユニバ
 ーシティー・インダストリー リエゾン オ
 フィス

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択的 MAO-B 阻害剤化合物、その医薬組成物及びその使用

(57) 【要約】

本明細書は、MAO阻害において使用される式Iの構造を有する一連の化合物、及びバリア疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心血管代謝疾患の治療に対する化合物の使用を開示する。

【化1】

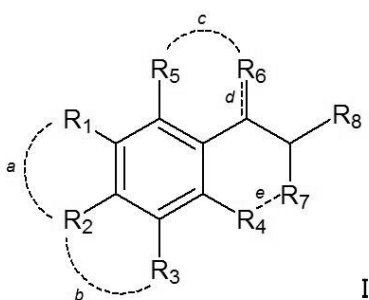
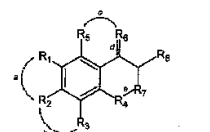
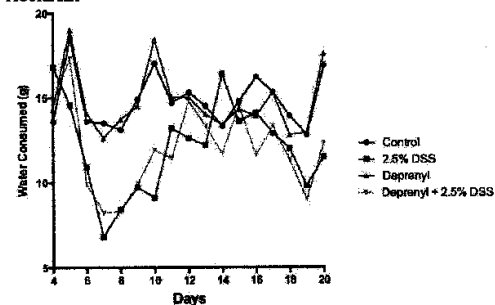


FIGURE 22A

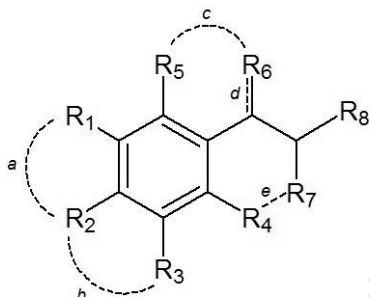


【選択図】 図22A

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造を有する化合物



10

上記式I中、

R_1 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキルから選択され、C1-4アルキル中の炭素は0または1つの NR_{13} ヘテロ原子随意に置換でき、また、ここで、1つ以上のC1-4アルキル水素原子は、随意にC5-7シクロアルキルで置換でき、ここで、C5-7シクロアルキル環は随意に0またはNのヘテロ原子で置換でき、ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキル環の水素原子は随意に独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetArt、と置換でき；

20

R_2 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキルから選択され、ここで、C1-4アルキル中の炭素は0または1つの NR_{13} ヘテロ原子随意に置換でき、また、ここで、1つ以上のC1-4アルキル水素原子は、随意にC5-7シクロアルキルで置換でき、ここで、C5-7シクロアルキル環は随意に0またはNのヘテロ原子で置換でき、ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキル環の水素原子は随意に独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetArt、と置換でき；

R_3 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキル。ここで、C1-4アルキル中の炭素は0または1つの NR_{13} ヘテロ原子と随意に置換でき、また、ここで、1つ以上のC1-4アルキル水素原子は、随意に、C5-7シクロアルキルで置換でき、ここで、C5-7シクロアルキル環は随意に0またはNヘテロ原子で置換でき、また、ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキル環の水素原子は随意に独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetArt、と置換でき；

30

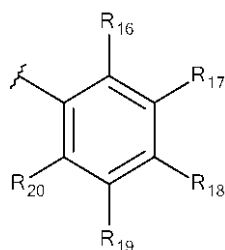
R_{13} は、HまたはMeであり；

R_{14} は、HまたはMeであり；

R_{15} は、H、Me、 CF_3 のいずれかであり；

Arは、

40



であり；

上記式中、 R_{16} - R_{20} は、H、C1-4 alkyl、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、C

50

OR₁₄、CO₂R₁₄、CONHR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、から、随意に、独立して選択され；

ここで、HetArは非置換、または、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾールまたはイソチアゾール環と、種々に置換され；

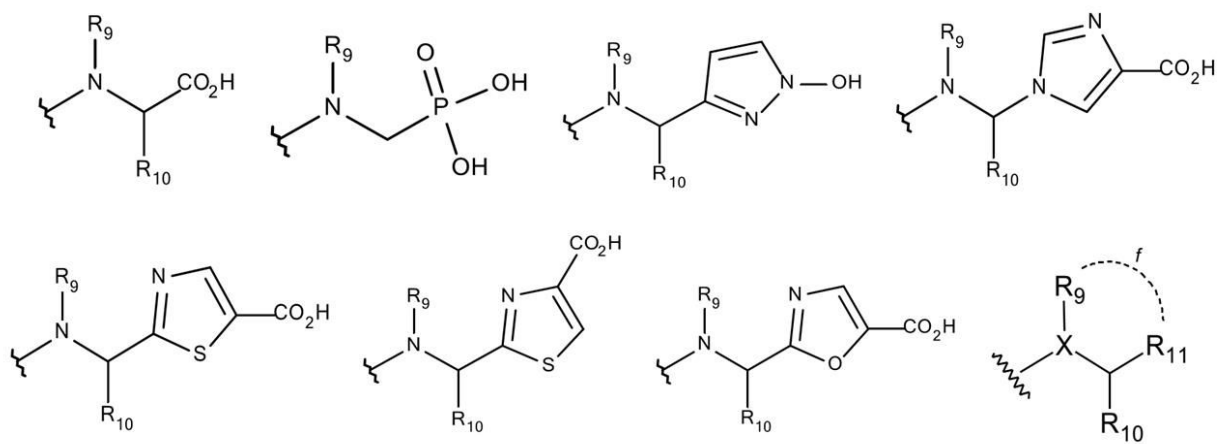
R₄は、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシ、から随意に選択され；

R₅は、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシ、から随意に選択され；

R₆は、HまたはCH₂N(Me)CH₂CO₂H、とすることができ；

R₇は、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OR₁₄、CO
N(R₁₄)₂、CO₂R₁₄、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシ、から
随意に選択でき；

R₈は、



10

20

とすることができ；

ここで、Xは、NまたはCであり；

R₉は、H、Me、Et、イソプロピルであり；

R₁₀は、H、Me、Et、CH₂OH、CH₂SH、CH₂CO₂H、CH₂CH₂CO₂H、CH₂C(O)NH₂、CH₂CH₂CONH₂であ
り；

30

R₁₁は、CO₂H、ホスフェート、N-ヒドロキシ、アリール-R₁₂、ヘテロアリール-R₁₂であ
り；

R₁₂は、CO₂H、リン酸塩、CNであって、

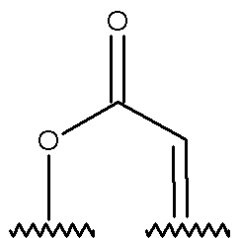
R₁とR₂は、aを介して随意にC5-7環を形成するため共有結合し、環構造は、随意に、メチ
レンジオキシ(-OCH₂O-)、テトラヒドロフラン(-OCH₂CH₂)、ジオキサン(-OCH₂CH₂O-
)、ラクトン(-O(C=O)CH₂-または-O(C=O)CH₂CH₂-)、不飽和ラクトン(-O(C=O)CH
CH-)、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イ
ソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造を含み；

R₂とR₃は、aを介して、随意に共有結合し、C5-7環構造を形成し；

40

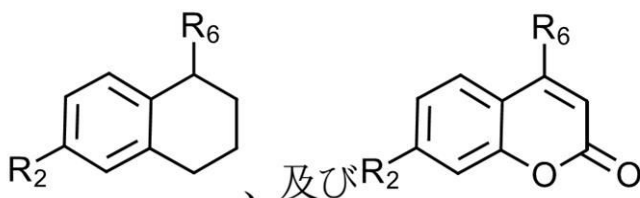
ここで、環構造は随意に、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、テトラヒドロフラン(-OCH₂CH
2)、ジオキサン(-OCH₂CH₂O-)、ラクトン(-O(C=O)CH₂-または-O(C=O)CH₂CH₂-)、
不飽和ラクトン(-O(C=O)CHCH-)、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、
ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造を含み
；

R₅とR₆は、cを介して、随意に共有結合し、C5-7環構造を形成し、結合dは単結合または二
重結合であっても良く、環構造は、一般的な構造を有する、ピリジン、ピリミジン、イソ
オキサゾール、イソチアゾール、フラン、ピラゾール、ピロール、チオフェン、または不
飽和δラクトンとすることができ；



R₄とR₇は、eを介して随意に共有結合し、二重リング構造を形成し、下記から選択され；

10



R₉とR₁₁は、fを介して随意に共有結合し、窒素複素環を形成し、窒素複素環はピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾールを含む。

20

【請求項2】

R₁は、H、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、CO₂H、CON(R₁₄)₂、NHCHO、OR₁₅、N(R₁₅)₂、のいずれかであり；

R₂は、1つのC1-4アルキルであって、C1-4アルキル中の炭素を随意にOと置換でき、また、ここで、1つ以上のC1-4アルキル水素原子を随意にC5-7シクロアルキルと置換でき、C5-7シクロアルキル環は随意にOまたはNヘテロ原子と置換され、1つ以上のC5-7シクロアルキル環水素原子が、随意に、独立して、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OMe、COR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、CO₂H、CON(R₁₄)₂、NHCHOと置換され；

R₃は、H、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、CO₂H、CON(R₁₄)₂、NHCHO、OR₁₅、N(R₁₅)₂、のいずれかであり；

R₄は、随意に、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄から選択でき；

30

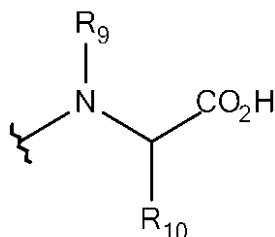
R₅は、随意に、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄から選択でき；

R₆は、HまたはCH₂N(Me)CH₂CO₂Hとすることができ；

R₇は、随意に、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂O R₁₄、CO₂R₁₄から選択でき；

R₈は、

40



であり、上記式中、

R₉は、H、Me、Et、のいずれかであり；

R₁₀は、H、Me、Et、CH₂OH、CH₂SH、CH₂CO₂H、CH₂CH₂CO₂H、CH₂C(O)NH₂、CH₂CH₂CONH₂、のいずれかであり；

R₁₃は、HまたはMeであり；

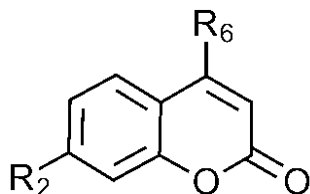
50

R₁₄は、HまたはMeであり；

R₁₅は、H、Me、CF₃のいずれかであって；

R₁とR₂は、aを介してC5-7環を形成するために随意に共有結合し、環構造は、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、テトラヒドロフラン(-OCH₂CH₂)、ジオキサン(-OCH₂CH₂O-)、ラクトン(-O(C=O)CH₂-または-O(C=O)CH₂CH₂-)、不飽和ラクトン(-O(C=O)CHCH-)、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造を、随意に含み；

R₄とR₇は、eを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、以下



10

の構造を有する請求項1の記載の化合物。

【請求項3】

R₂は、1つのC1-4アルキルであり；

ここで、C1-4アルキル中の炭素は随意にOと置換され；

また、1つ以上のC 1-4アルキルの水素原子は、随意にC 5-7シクロアルキルと置換する。

ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキルの環水素原子は、随意に個別に、F、Cl、Br、I、C

20

N、NO₂、OMe、CO₂Hと置換され；

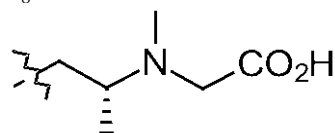
R₄は、Hであり；

R₅は、Hであり；

R₆は、Hであり；

R₇は、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-phenyl、CH₂OH、CO₂Me、のいずれかであり；

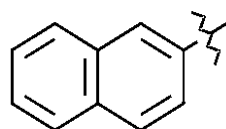
R₈は、



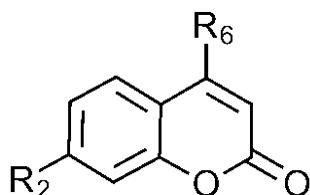
30

であって、

R₁とR₂は、aを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、以下の構造を有し；



R₄とR₇は、eを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、以下

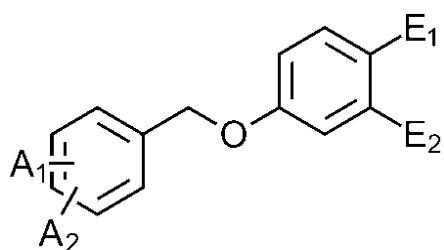


40

の構造を有する請求項1または2の化合物。

【請求項4】

式IIの構造を有する、請求項1または2に記載の化合物。

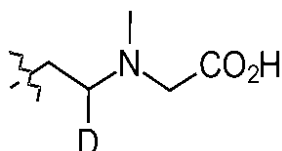


ここで、

A₁は、F、Cl、Br、CN、OMeで、NO₂、CO₂H、から選択され；

A₂は、F、Cl、Br、CN、OMeで、NO₂、CO₂H、から選択され；

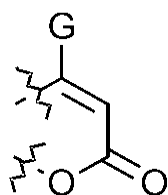
E₁は、



であり；

E₂はHであり；

E₁とE₂は、



構造を有する環を形成しており；

Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂I、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Meであり；

Gは、CH₂N(Me)CH₂CO₂Hである。

【請求項 5】

A₁は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂H、から選択され；

A₂は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂H、から選択され；

Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Me、のいずれかである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

A₁は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂H、から選択され；

A₂は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂H、から選択され；

Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Me、である、請求項 4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

A₁は、F、Cl、Br、OMe、NO₂、から選択され；

A₂は、F、Cl、Br、OMe、NO₂、から選択され；

Dは、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂OH、CO₂Meである、請求項 4、5、6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

A₁は、F、Cl、Br、OMe であり；

A₂は、F、Cl、Br、OMe のいずれかであり；

Dは、Me、CH₂Cl、CH₂OH、のいずれかである、請求項 4～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

10

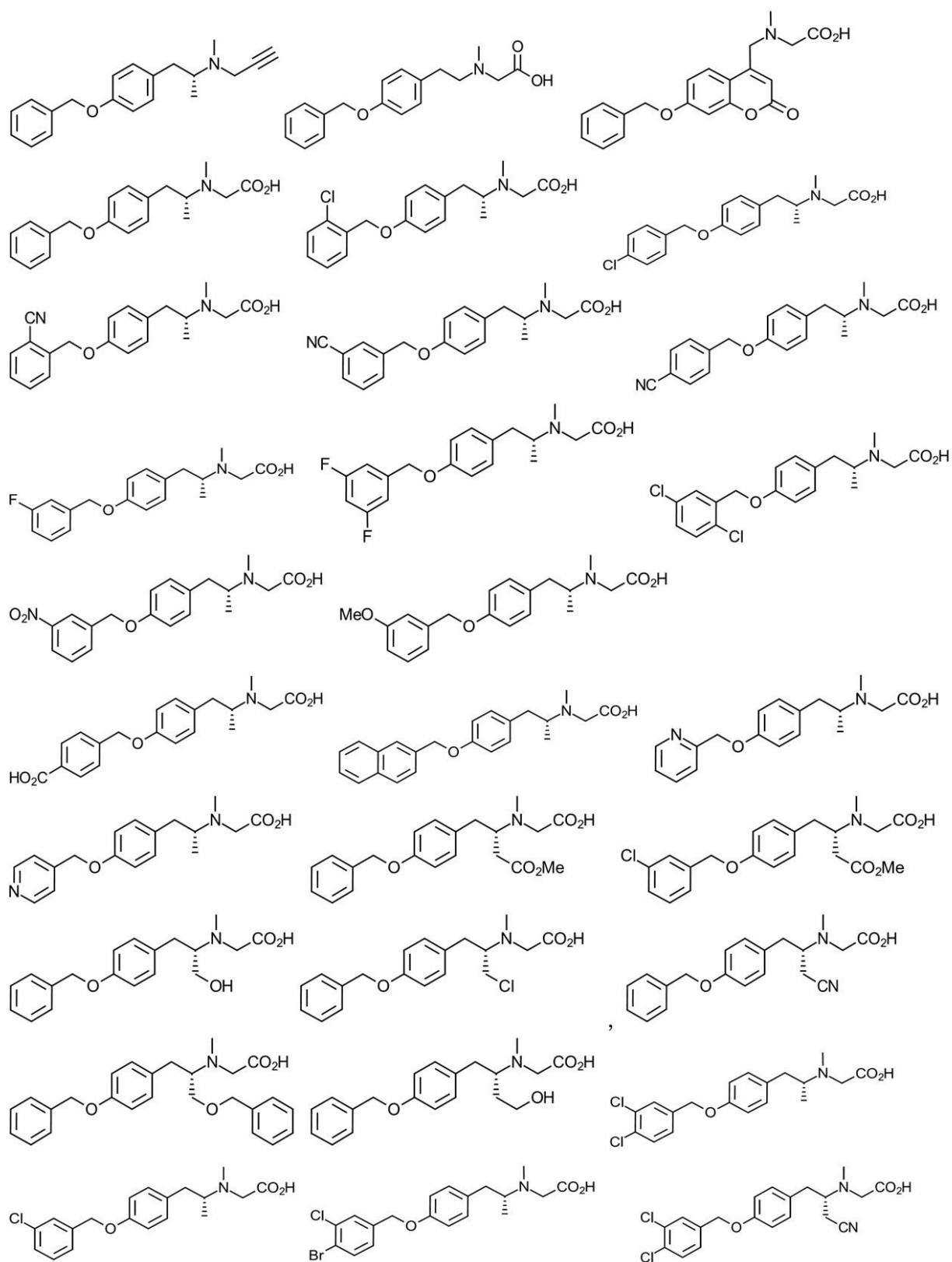
20

30

40

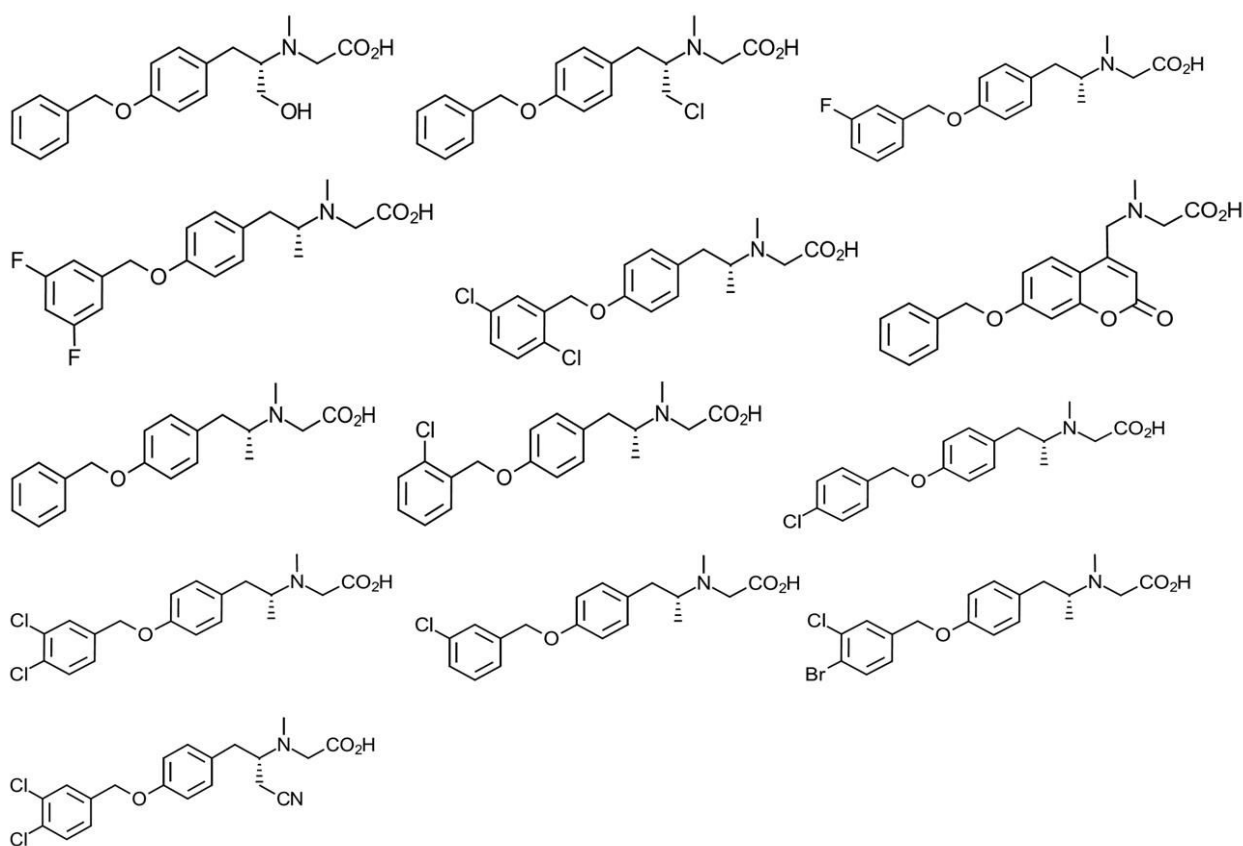
50

下記の 1 つ以上から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。



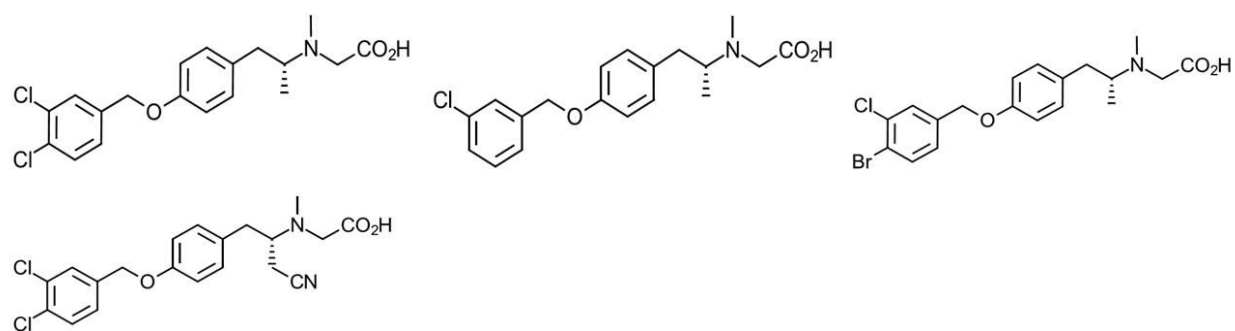
【請求項 10】

前記化合物は次の 1 つ以上から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

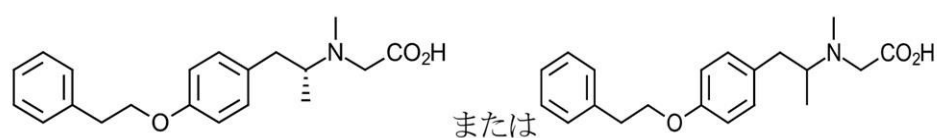


【請求項 1 1】

次の 1 つ以上から選択される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかの化合物。



【請求項 1 2】



で規定される請求項 1 の化合物。

【請求項 1 3】

バリア疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心血管代謝障害を治療の必要がある患者に対して、請求項 1 ～ 1 2 のMAO-B選択的阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

バリア疾患が、病原性細菌または喘息に起因する、敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病、下痢性疾患である、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

心血管疾患は、高血圧、脂質代謝異常、高血圧、インスリン抵抗性のいずれかである、請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

自己免疫および炎症性疾患は、関節リウマチである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

バリア疾患の治療を必要とする患者に、血液脳関門を透過する能力を低下させたMAO-B選択性阻害剤を投与することを含む方法。

【請求項 1 8】

血液脳関門を透過する能力を低下させたMAO-B選択性阻害剤が、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物である、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

(a) 請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び、

20

(b) バリア性疾患、肥満、固体上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心臓代謝障害、の治療に使用する化合物の使用説明書を含む、市販パッケージ。

【請求項 2 0】

(a) 血液脳関門を透過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤、
(b) 必要とする患者に投与する方法を含む、バリア疾患の治療のために血液脳関門を透過する能力を低下させたMAO-B選択性阻害剤の使用説明書を含む市販パッケージ。

【請求項 2 1】

30

バリア疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心血管代謝疾患の治療のための請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載される化合物の使用。

【請求項 2 2】

バリア疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心血管代謝疾患の治療のための医薬品製造における、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載される化合物の使用。

【請求項 2 3】

前記バリア疾患が、病原性細菌または喘息に起因する敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病、下痢性疾患である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 4】

40

心血管疾患が、高血圧、脂質代謝異常、高血圧、またはインスリン抵抗性のいずれかである、請求項 2 2 または 2 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 5】

自己免疫と炎症性疾患が、関節リウマチである、請求項 2 2 または 2 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

バリア疾患の治療のため、血液脳関門を透過する能力を低下させた選択性MAO-B阻害剤の使用。

【請求項 2 7】

バリア疾患治療の医薬品製造における血液脳関門を透過する能力を低下させた選択性MA

50

O-B阻害剤の使用。

【請求項 28】

血液脳関門を透過する能力を低下させた選択性MAO-B阻害剤が、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載される化合物である、請求項 26 または 27 方法。

【請求項 29】

バリア疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心血管代謝疾患の治療のために使用される、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

バリア疾患が、病原性細菌または喘息に起因する敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病、下痢性疾患のいずれかである、請求項 29 に記載の化合物。

10

【請求項 31】

心血管疾患は、高血圧、脂質代謝異常、高血圧、インスリン抵抗性のいずれかである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 32】

自己免疫および炎症性疾患が、関節リウマチである、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 33】

- (a) 請求項 1～12 の化合物、及び
- (b) 薬学的に受容可能なキャリア

を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は2013年8月30日付で提出された米国仮出願No. 61/872、552に基づく優先権を主張するものである。

技術分野

【0002】

本発明は選択的MAO-B阻害剤治療法、その医薬組成物、その使用と上皮及び内皮疾患を含むさまざまな適応症の治療方法に関するものである。特に上皮及び内皮の疾患の治療用組成物と治療方法に関する発明である。

30

【背景技術】

【0003】

背景

上皮は生活する上で不可欠である防護バリアを形成する。特に、食物、環境抗原、体内及び外部の細菌相に常にさらされる経口及びGI粘膜組織にはそうである。バリアが存在するため、細胞間隙を維持する必要がある、これは密着結合（タイト・ジャンクション：TJ）複合体組織によって維持される。マルチ分子TJ複合体は、細胞の頂端部に1つのベルトを形成し、最大3つのグループに分けることができる。(i) クローディン、オクルディン、接合接着分子などのタンパク質から構成され、細胞間隙をまたぐストランドを形成する一体型のTJ蛋白質、(ii) PDZドメインを有するTJタンパク質のような細胞質接合部分分子、すなわち閉鎖帯オクルディン（ZO-1、ZO-2、ZO-3）、(iii) アクチン細胞骨格、の3つのグループである。TJは集合すると、ペアド TJ 膜貫通タンパク質内の含水細孔の存在による、傍細胞輸送のためのイオンとサイズの選択性を示す。TJ複合体の完全性は、クローディンとアクチン細胞骨格の結合に依存する。その結合の大部分はPDZドメイン含有細胞質タンパク質ZO-1、-2、-3によって媒介される。

40

【0004】

自己分泌成長因子であるアンフィレグリン（AR）がバリアを制御するメカニズムは完全に理解されていないが、 H_2O_2 /TACE/EGFR ligand/EGFRのシグナル軸または「オキシダント誘導されたメタロプロテアーゼ依存性EGFRトランス活性化」の経路が最近提案された。（Forsyth, C.B., et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2

50

007年、321 (1) :84-97) Putnins他は、ラット歯周病モデルを使用して、罹患歯周組織に於けるEGFRシグナルの増加を同定した (Firth, J.D., et al., Journal of Clinical Periodontology, 2013年、40 (1) :8-17)。炎症性腸疾患 (IBD)、例えばクローン病や潰瘍性大腸炎の患者の組織の時系列的な分析は、ARは、健康な患者に存在しないのに対し、主に上皮においてARが発現した (T. Nishimura, et al., Oncology Report, 2008、19 (1) :105-10)。

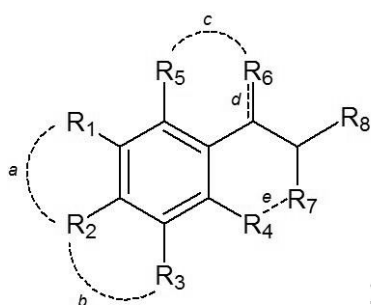
【発明の概要】

【0005】

概要

本発明は、ある特定の化合物が選択的にMAO-Bを阻害し、その化合物が血液脳関門 (BBB) を透過する能力を低下させることを偶然に発見したことに、部分的に基づくものである。この化合物は、したがって、MAO-Bの阻害が有益となる可能性のある疾患治療に重要な有用性を有する可能性がある。このような化合物は、本明細書に記載するようにMAO-Bの阻害がおそらく有益となる非CNS疾患に対して特定の有用性を有する可能性がある。その場合、限定されたり減少されたりする化合物のBBB透過性が、例えばデプレニルのような公知のさまざまなMAO-B阻害剤に共通する有害な副作用を低減または排除するのに有利となる可能性がある。

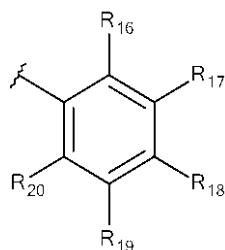
1つの実施形態によって、式Iの構造を有する化合物が提供される。



【0006】

ここで、

R_1 は、H、C1-4アルキル、から選択できる。ここで、C1-4アルキル中の炭素は随意に0または NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上を、随意にC5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環を0またはNヘテロ原子と置換できる。ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上を、随意に、独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、と置換できる。 R_2 は、H、C1-4アルキルから選択できる。ここで、C1-4アルキル中の炭素は、随意に、0または NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上は、随意に、C5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環は、随意に、0またはNヘテロ原子で置換できる。ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上は、随意に、独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、と置換できる。 R_3 は、H、C1-4アルキルから選択することができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素を随意に、0または NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上を随意に、C5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環を随意に、0またはNヘテロ原子で置換できる。ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上を随意に、独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、 $NHCHO$ 、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetArと置換できる。 R_{13} は、HまたはMeとすることができる。 R_{14} は、HまたはMeとすることができる。 R_{15} は、H、Me、 CF_3 のいずれかとすることができる。Arは、以下のとすることができる。

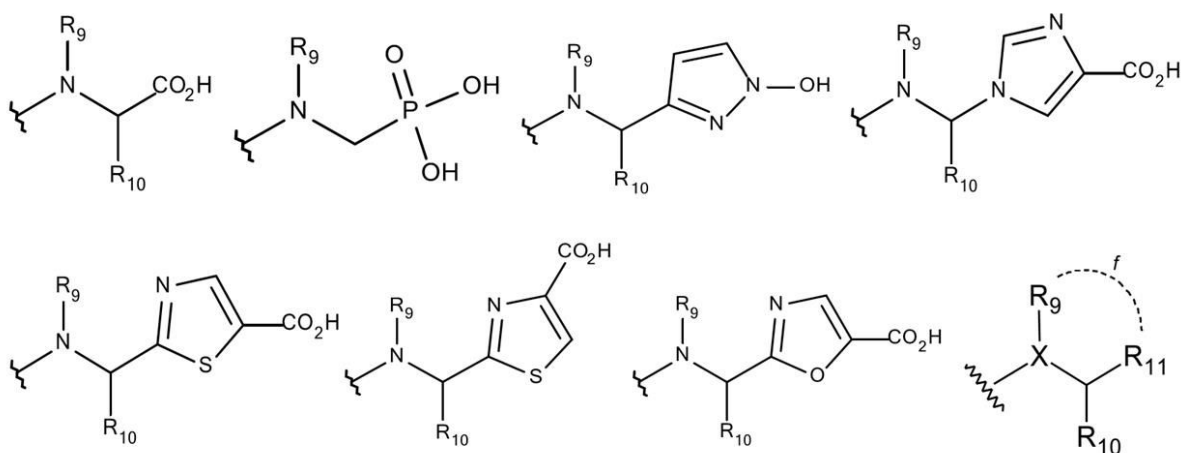


【0007】

ここで、 $R_{16} \sim R_{20}$ は、随意に、独立して、H、Cl-4アルキル、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、 $CONHR_{14}$ 、 $SO_2N(R_{14})_2$ から選択できる。ここで、HetArは、非置換、またはさまざまなピリジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環のいずれかと置換することができる。ここで、 R_4 は、随意に、H、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $NHCHO$ 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 $CONHR_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシピリジンから選択できる。 R_5 は、H、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $NHCHO$ 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 $CONHR_{14}$ 、 CO_2R_{14} 、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシピリジンから選択できる。 R_6 は、Hまたは $CH_2N(Me)CH_2CO_2H$ とすることができる。 R_7 は、必要に応じて、H、Me、 CH_2Cl 、 CH_2F 、 H_2Br 、 CH_2CN 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2OCH_2 、フェニル、 CH_2OR_{14} 、 $CON(R_{14})_2$ 、 CO_2R_{14} 、ピロール、テトラゾール、オキサジアゾール、N-ヒドロキシピリジンから選択できる。

【0008】

R_8 は、



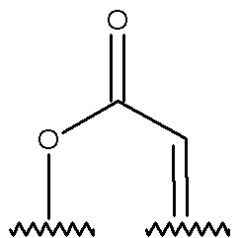
である。

【0009】

ここで、Xは、NまたはCとすることができる。 R_9 は、H、Me、Et、イソプロピルとすることができる。 R_{10} は、H、Me、Et、 CH_2OH 、 CH_2H 、 CH_2CO_2H 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $H_2CH_2CONH_2$ とすることができる。 R_{11} は、 CO_2H 、ホスフェート、N-ヒドロキシピリジン、アリーール- R_{12} 、ヘテロアリーール- R_{12} とすることができる。 R_{12} は、 CO_2H 、ホスフェート、CNとすることができる。ここで、 R_1 及び R_2 は、aを介して随意に共有結合し、C5-7環構造を形成する。ここで、環構造は随意に、メチレンジオキシ(- OCH_2O -)、テトラヒドロフラン(- OCH_2CH_2 -)、ラクトン(- $O(C=O)CH_2$ - または - $O(C=O)CH_2CH_2$ -)、不飽和ラクトン(- $O(C=O)CHCH$ -)、ピリジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造を含む。 R_2 及び R_3 は、bを介して随意に共有結合し、C5-7環構造を形成する。ここで、環構造は随意に、メチレンジオキシ(- OCH_2O -)、テトラヒドロフラン(- OCH_2CH_2 -)、ジオキサン(- OCH_2CH_2O -)、ラクトン(- $O(C=O)CH_2$ - または - $O(C=O)CH_2CH_2$ -)、不飽和ラクトン(- $O(C=O)CHCH$ -)、ピリジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造を含む。 R_5 及び

R₆は、cを介して随意に共有結合し、C5-7の環構造を形成する。ここで、結合d は単結合または二重結合である。ここで、環構造は、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラン、ピラゾール、ピロール、チオフェン、一般的な構造を有する不飽和 δ ラクトンとすることができる。

【0010】

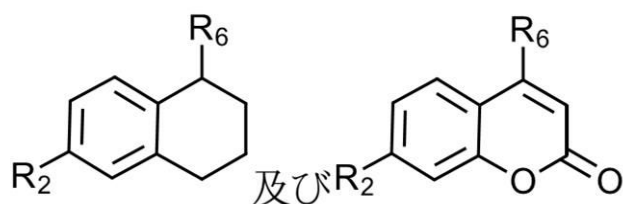


10

【0011】

；R₄及びR₇は、eを介して随意に共有結合し、

【0012】



20

【0013】

から選択される二重リング構造を形成する。R₉及びR₁₁は、fを介し随意に共有結合し、窒素複素環を形成する。ここで、窒素複素環は、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾールを含むことができる。

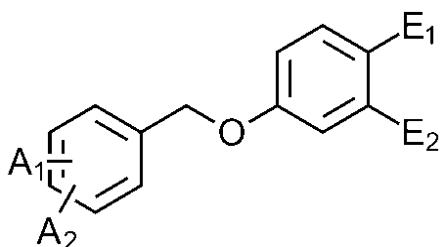
【0014】

さらなる実施形態によって、式IIの構造を有する化合物が提供される。

【0015】

30

式II

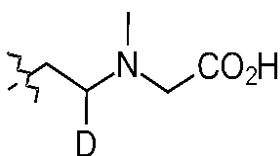


【0016】

ここでA₁は、F、Cl、Br、I、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択できる。A₂は、F、Cl、Br、I、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択できる。

E₁は、

【0017】

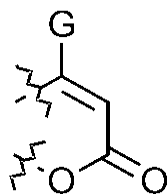


【0018】

とすることができる。また、E₂は、Hとすることができる。また、E₁及びE₂は、構造

50

【 0 0 1 9 】



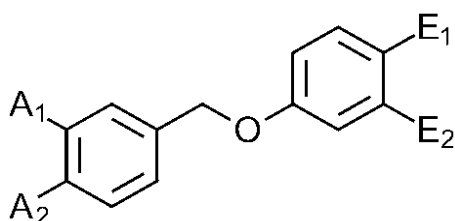
【 0 0 2 0 】

を有する環を形成し、ここで、Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂I、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Meとすることができる。そして、GはCH₂N (Me) CH₂CO₂Hとすることができる。さらなる実施形態によれば、式IIIの構造を有する化合物が提供される。

10

【 0 0 2 1 】

式III：

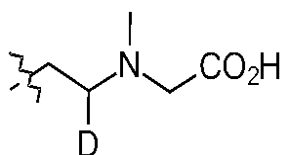


20

【 0 0 2 2 】

ここで、A₁は、F、Cl、Br、I、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択できる。A₂は、F、Cl、Br、I、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択できる。E₁は、

【 0 0 2 3 】

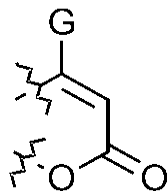


【 0 0 2 4 】

とすることができる。また、E₂は、Hとすることができる。あるいは、E₁及びE₂は、構造

30

【 0 0 2 5 】



【 0 0 2 6 】

を有する環を形成することができ、ここで、Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂I、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Meとすることができる。そして、GはCH₂N (Me) CH₂CO₂Hとすることができる。

40

【 0 0 2 7 】

さらなる実施形態によって、以下含む市販パッケージを提供できる。(a) 本明細書に記載される化合物、及び(b) バリア性疾患、肥満、固体上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心臓代謝障害の治療に使用する化合物の使用説明書。

【 0 0 2 8 】

さらなる実施形態によって、以下含む市販パッケージを提供できる。(a) 血液脳関門を透過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤、(b) 必要とする患者に投与する方法を

50

含む、バリア疾患の治療のために血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤の使用説明書。

【0029】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患、肥満、固体上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心臓代謝障害の治療のために本明細書に記載される化合物の使用を提供する。

【0030】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患、肥満、固体上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心臓代謝障害、の治療薬剤製造のために、本明細書に記載される化合物の使用を提供する。

10

【0031】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患の治療のために血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤を提供する。

【0032】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患の治療のための薬剤製造のために、血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤を提供する。

さらなる実施形態によって、バリア性疾患、肥満、固体上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患、心臓代謝障害の治療のために、本明細書に記載される化合物を提供する。

【0033】

20

さらなる実施形態によって、(a) 本明細書に記載される化合物、及び(b) 医薬上許容し得るキャリアから構成される医薬組成物を提供する。

【0034】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患、肥満、固形上皮細胞腫瘍転移、糖尿病、自己免疫及び炎症性疾患または心血管代謝障害を治療する方法が提供する。本明細書に記載される選択的MAO-B阻害剤を必要とする患者に対する投与方法を含む。

【0035】

さらなる実施形態によって、バリア性疾患を治療する方法を提供する。血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤を必要とする患者に対する投与方法を含む。

【0036】

30

R_1 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、NHCHO、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキルから選択することができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素を随意に、Oまたは NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上を随意に、C5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環を随意に、OまたはNヘテロ原子で置換できる。ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上を随意に独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、NHCHO、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetArと置換できる。

【0037】

R_2 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、NHCHO、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキルから選択することができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素を随意に、Oまたは NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上を随意に、C5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環を随意に、OまたはNヘテロ原子で置換できる。ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上を随意に独立して、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、NHCHO、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、と置換できる。

40

【0038】

R_3 は、H、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 COR_{14} 、 $SO_2N(R_{14})_2$ 、 CO_2H 、 $CON(R_{14})_2$ 、NHCHO、 OR_{15} 、 $N(R_{15})_2$ 、Ar、HetAr、C1-4アルキルから選択することができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素を随意に、Oまたは NR_{13} ヘテロ原子と置換できる。ここで、C1-4アルキルの水素原子の1つ以上を随意に、C5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7

50

シクロアルキル環を随意に、OまたはNヘテロ原子で置換できる。

【0039】

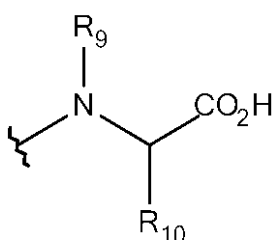
ここで、C5-7シクロアルキルの環水素原子の1つ以上は、随意に独立して、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、CO₂H、CON(R₁₄)₂、NHCHO、OR₁₅、N(R₁₅)₂、Ar、HetArと置換できる。

【0040】

R₁は、Hとすることができる。R₂はC1-4アルキルとすることができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素は、随意にOと置換できる。また、1つ以上のC1-4アルキルの水素原子を随意にC5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、C5-7シクロアルキル環を随意にOまたはNヘテロ原子と置換できる。ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキル環水素原子を、随意に独立して、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、COR₁₄、SO₂N(R₁₄)₂、CO₂H、CON(R₁₄)₂、NHCHO、OR、と置換できる。R₃は、Hとすることができる。R₄は、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄、から随意に選択される。R₅は、H、CN、NO₂、COR₁₄、NHCHO、SO₂N(R₁₄)₂、CONHR₁₄、CO₂R₁₄から随意に選択される。R₆は、HまたはCH₂N(Me)CH₂CO₂H、とすることができる。R₇は、随意に、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OR₁₄、CO₂R₁₄、から選択できる。R₈は、

10

【0041】



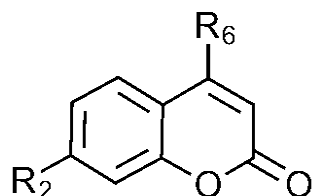
20

【0042】

とすることができる。R₉は、H、Me、Et、とすることができる。R₁₀は、H、Me、Et、CH₂OH、CH₂SH、CH₂COH、CH₂CO₂H、CH₂C(O)NH₂、CH₂CH₂CONH₂、とすることができる。R₁₃は、HまたはMeとすることができる。R₁₄は、HまたはMeとすることができる。R₁₅は、H、Me、CF₃とすることができる。R₁及びR₂は、aを介して随意に共有結合し、C5-7環構造を形成する。ここで、環構造は随意に、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、テトラヒドロフラン(-OCH₂CH₂)、ジオキササン(-OCH₂CH₂O-)、ラクトン(-O(C=O)CH₂-または-O(C=O)CH₂CH₂-)、不飽和ラクトン(-O(C=O)CHCH-)、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール環構造、を含む。R₄及びR₇は、eを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、次の構造を有することができる。

30

【0043】



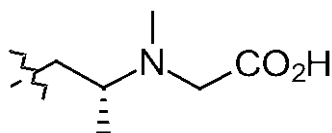
40

【0044】

R₂は、C1-4アルキルとすることができる。ここで、C1-4アルキル中の炭素は、随意にOと置換できる。また、1つ以上のC1-4アルキルの水素原子は、随意にC5-7シクロアルキルと置換できる。ここで、1つ以上のC5-7シクロアルキルの環水素原子は、随意に個別に、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OMe、CO₂Hと置換できる。R₄は、Hとすることができる。R₅は、Hとすることができる。R₆は、Hとすることができる。R₇は、H、Me、CH₂Cl、CH₂F、CH₂Br、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Me、とすることができる。R₈は、

50

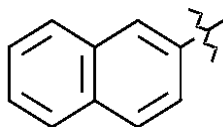
【0045】



【0046】

とすることができる。R₁及びR₂は、aを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、以下の構造を有することができる。

【0047】

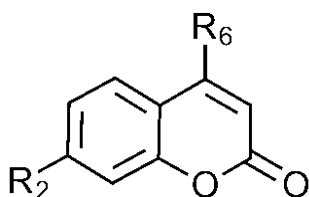


10

【0048】

R₄及びR₇は、eを介して随意に共有結合し、二重環構造を形成し、以下の構造を有することができる。

【0049】



20

【0050】

A₁は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択される。A₂は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択される。Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Me、とすることができる。A₁は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択される。A₂は、F、Cl、Br、CN、OMe、NO₂、CO₂Hから選択される。Dは、H、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂-フェニル、CH₂OH、CO₂Me、とすることができる。

【0051】

30

A₁は、F、Cl、Br、OMe、NO₂-から選択される。A₂は、F、Cl、Br、OMe、NO₂-から選択される。Dは、Me、CH₂Cl、CH₂CN、CH₂OH、CO₂Me とすることができる。

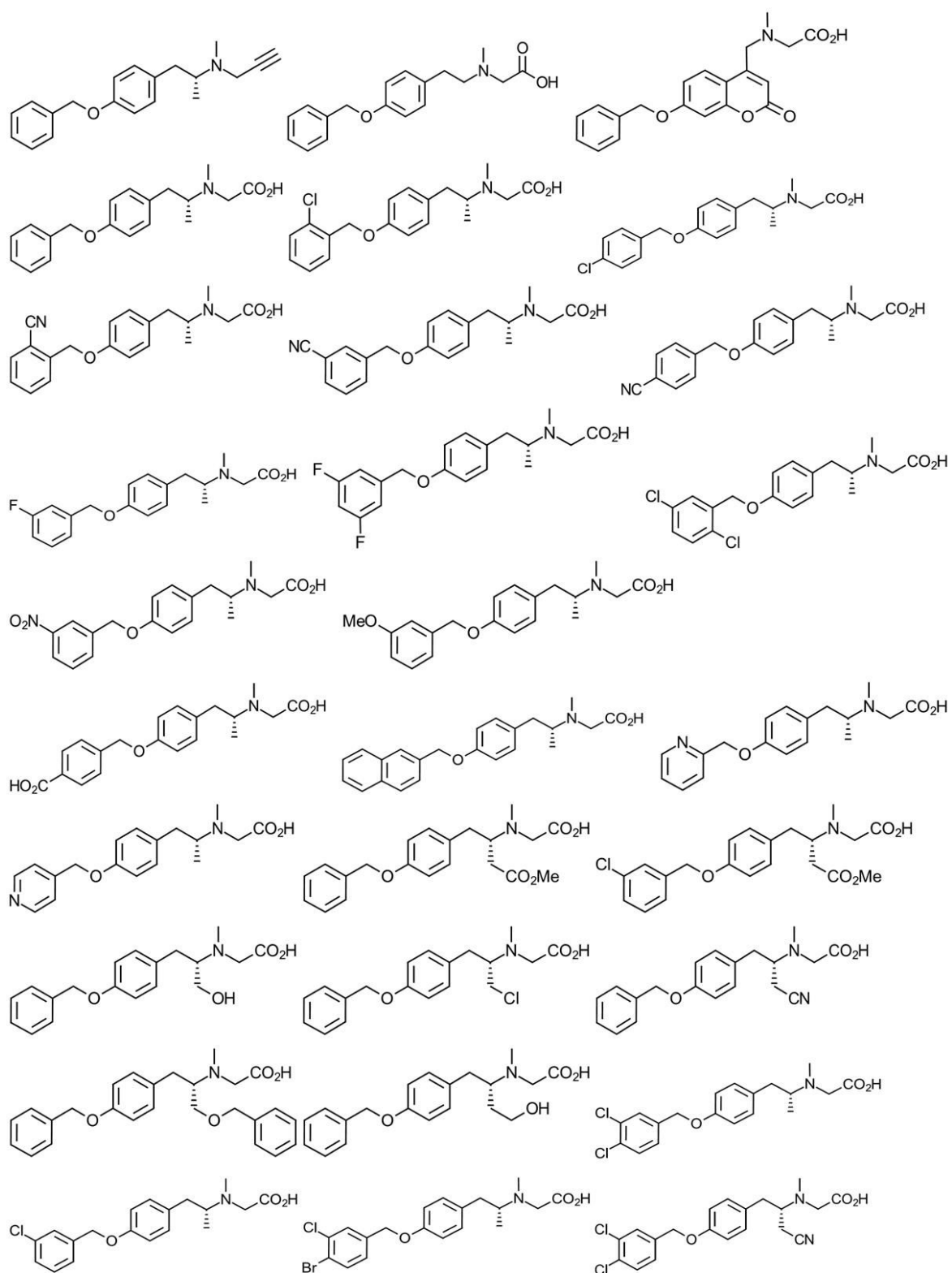
【0052】

A₁は、F、Cl、Br、OMe とすることができる。A₂は、F、Cl、Br、OMe とすることができる。Dは、Me、CH₂Cl、CH₂OH とすることができる。

【0053】

化合物は、次の1つ以上から選択することができる。

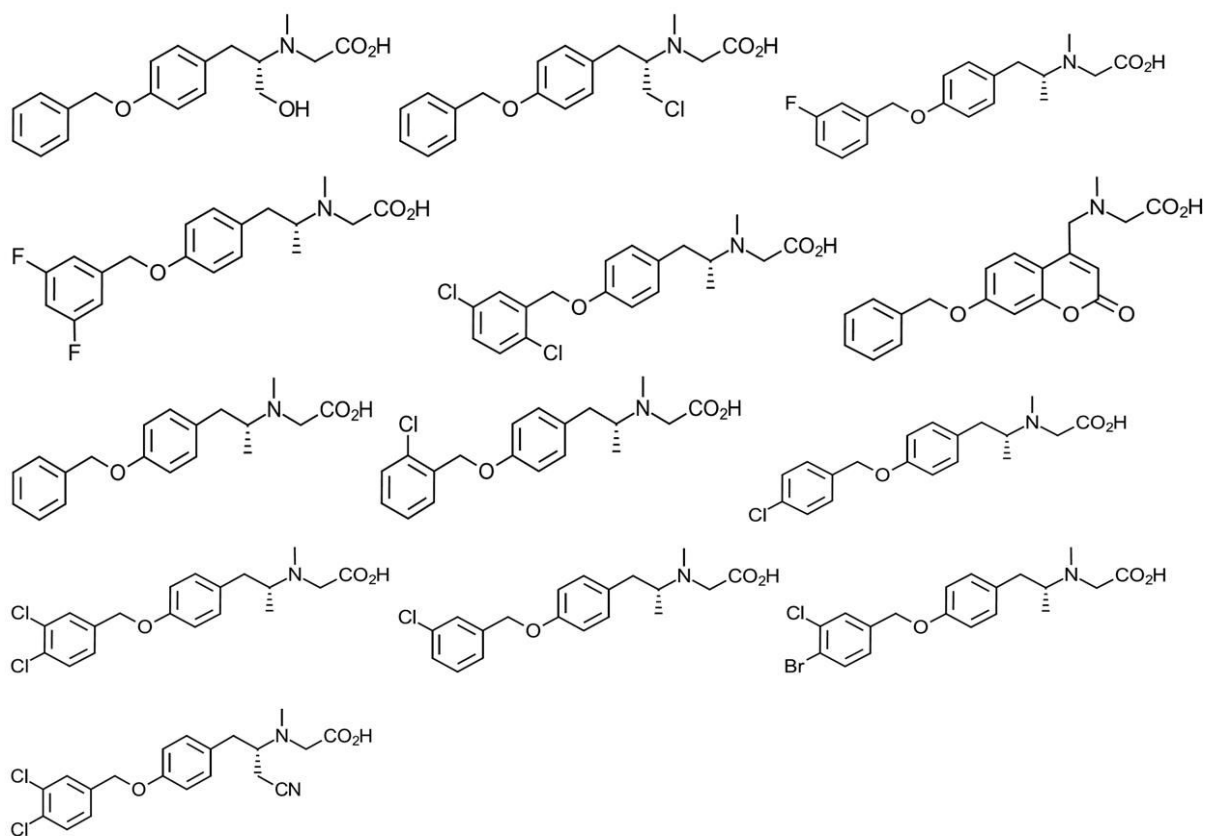
【0054】



【 0 0 5 5 】

化合物は、次の1つ以上から選択することができる。

【 0 0 5 6 】



10

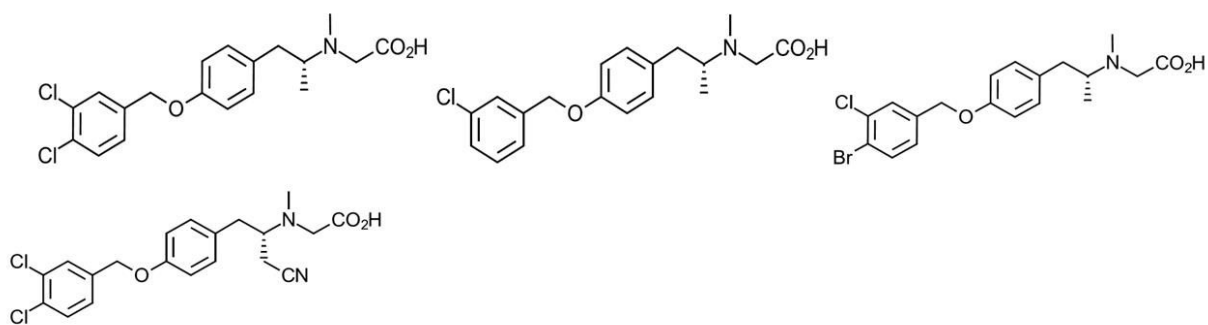
20

【 0 0 5 7 】

化合物は、次の1つ以上から選択することができる。

【 0 0 5 8 】

30

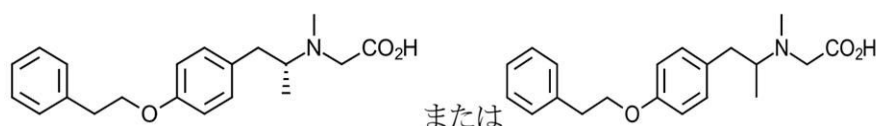


40

【 0 0 5 9 】

化合物は、

【 0 0 6 0 】



とすることができる。

【0061】

10

バリア性疾患は、敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病原性細菌、喘息に起因する下痢性疾患とすることができる。心血管疾患は、高血圧、脂質異常症、高血圧、インスリン抵抗性とすることができる。自己免疫及び炎症性疾患は、関節リウマチとすることができる。

【0062】

20

血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤は、本明細書に記載される化合物とすることができる。バリア性疾患は、敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病原性細菌、喘息に起因する下痢性疾患とすることができる。心血管疾患は、高血圧、脂質異常症、高血圧、インスリン抵抗性とすることができる。自己免疫及び炎症性疾患は、関節リウマチとすることができる。血液脳関門を通過する能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤は、本明細書に記載される化合物とすることができる。バリア性疾患は、敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病原性細菌、喘息に起因する下痢性疾患とすることができる。心血管疾患は、高血圧、脂質異常症、高血圧、インスリン抵抗性とすることができる。自己免疫及び炎症性疾患は、関節リウマチとすることができる。

【図面の簡単な説明】

【0063】

添付した図を参照して、本発明をより詳細に説明する。図1は、極性デプレニル類似体A-T合成の合成スキームを示す。

図2は、極性デプレニル類似体Uの調製のための合成スキームを示す。

30

図3は、極性デプレニル類似体V及びWの調製のための合成スキームを示す。

図4は、極性デプレニル類似体のX、Y、Z、AA、ABの調製のための合成スキームを示す。

図5は、極性デプレニル類似体ACの調製のための合成スキームを示す。

図6は、クマリン誘導体AD合成の合成スキームを示す。

図7は、BBB透過能力を減少させたり喪失させる間、MAO-Bと親和性を維持し、新しい極性類似体を作成する修飾を行うデプレニルの3つのゾーン概略図を示す。

図8は、サフィナミドとクマリンから抽出した分子1から4を示す。

図9は、MAO-A及びMAO-B酵素活性上の活性とデプレニルとクロルジリンの活性と選択性を示す。無細胞蛍光モノアミンオキシダーゼA及びBの検出アッセイを、組換えヒトMAO-A及びMAO-Bの酵素活性を評価するために実施した。予想されるように、選択的MAO-B阻害剤であるデプレニルは、MAO-B酵素に対する0.0068 μM の計算 IC_{50} を有する高い阻害活性を示す。選択的MAO阻害剤であるクロルジリンはMAO-酵素に対する0.00027 μM の計算 IC_{50} を有する高い阻害活性を示す。アッセイはデータを確認するために繰り返し実施された。

40

図10A及びBは、MAO-A及びMAO-B酵素活性に対するデノボ合成のMAO-B阻害剤の活性及び選択性を示す。無細胞蛍光モノアミンオキシダーゼA&Bの検出アッセイは、組換えヒトMAO-A及びMAO-Bの化合物PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191の酵素活性を評価するために実行した。PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191は、本デノボ合成MAO-B阻害剤は、MAO-Bに対しそれぞれ、0.27、0.20、0.21、0.30 μM の、 IC_{50} 値を有する。PS-RG0103とPS-RG0216の両化合物は、MAO-Aに対する活性を持たない。化合物PS-RG0245とPS-AD0191は、それぞれ、MAO-Aに対して17.2と54.6 μM の IC_{50} をもたらした。データを確認するためアッセイを繰り返した。

50

図11は、デプレニル、セチリジン、デノボ合成、のMAO-B阻害剤のインビトロBBB透過性比較を示す。野生型マディンダービーイヌ細胞（MDCK-WT）は、化合物PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191のCNS透過性を予測するために使用した。公知のCNS透過性及び不透過性化合物、デプレニル、セチリジンを、それぞれ比較のために試験した。デプレニルは、計算見掛け透過性（ P_{app} ）が 44.0 ± 2.5 （ $\times 10^{-6}$ センチメートル/秒）という高い透過性を示す。血液脳関門の通過低下潜在性¹による低い鎮静作用を有するセチリジン、H1-アンタゴニスト抗ヒスタミンは、 1.7 ± 1.3 （ $\times 10^{-6}$ センチメートル/秒）という低 P_{app} 値を有する。比較のために、PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191、本デノボ合成MAO-B阻害剤は、また、 2.2 ± 0.2 、 1.2 ± 0.1 、 3.6 ± 0.2 、 7.9 ± 1.4 、 2.2 ± 0.2 （ $\times 10^{-6}$ センチメートル/秒）という低 P_{app} 値を有する。事後ダネットの多重比較テストと共に一元配置分散（ANOVA）分析は、すべての4つのデノボ合成MAO-B阻害剤はMDCK-WT細胞におけるデプレニルより、透過性は大幅に少ないが、PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245は、セチリジンと異なるものではないことを示す。この実験は3回反復実施された。

¹Snowman AM and Snyder SH.セチリジン：神経伝達物質受容体に対するアクションJournal of Allergy and Clinical Immunology1990年、86（6 pt 2）：p.1025-8.

図12A-Cは、化合物のデプレニル、PS-RG0103とPS-RG0216上で実行された、マウス及びヒトの肝ミクロソームにおける安定性アッセイを示す。（A）公知の選択的不可逆的MAO-B阻害剤であるデプレニルは、マウスとヒトのミクロソームがそれぞれ室温で60分後、2.5%未満と15%を残留することを示す。化合物（B）PS-RG0103及び（C）は、PS-RG0216は60分間の安定性を示し、マウスのミクロソームがそれぞれ69%と74%、ヒトのミクロソームがそれぞれ93%と91%の残留を示す。

図13は、化合物デプレニル、PS-RG0103とPS-RG0216上で行われたマウス肝細胞の安定性アッセイを示す。公知のMAO-B阻害剤であるデプレニルは、室温で60分後、2.5%未満の残留を示した。化合物PS-RG0103とPS-RG0216は、それぞれ101%及び100%の安定性を示した。

図14は、潰瘍性大腸炎（UC）患者から疾患部位に優先的に誘導されたMAO Bタンパク質の発現を示す。パンチ生検を潰瘍性大腸炎患者の患部及びその腸の隣接する非罹患部（対照群）から採取した。生検をフラッシュ凍結し予め冷却したイソペンタン/液体窒素浴を用いてクライオモールド中の低温型にOCT化合物に包埋した。免疫蛍光用として、組織を3%パラホルムアルデヒドで固定し、5%血清、0.05%のTween-20、PBS中の0.1%BSAでブロックした。MAO-Aの組織染色を $5 \mu\text{g/ml}$ のマウス抗MAO-A抗体（ミリポア（登録商標）、カタログ番号MABN306）使用して実施し、上皮細胞の密着結合を強調表示するためにウサギ抗クロードイン-3抗体 $1.25 \mu\text{g}$ （インビトロジェン（登録商標）、カタログ番号341700）で対比染色し、それぞれ、AlexaFluor 594（登録商標）ヤギ抗ウサギIgG（赤色 - 表示せず）及びAlexaFluor 488（登録商標）ヤギ抗マウスIgG（緑色 - 表示せず）を用いて、二次抗体としてラベル付けをした。MAO-Bの組織染色は、 $15 \mu\text{g/ml}$ のウサギ抗MAO-B抗体（Sigma（登録商標）、カタログ番号M1946）のを使用して実施し、上皮細胞密着を強調表示するため $10 \mu\text{g/ml}$ のマウス抗クロードイン-1抗体（インビトロジェン（登録商標）、カタログ番号37-4900）で対比染色し、それぞれ、AlexaFluor 568（登録商標）マウス抗マウスIgG（赤色、表示せず）及びAlexaFluor 488（登録商標）ウサギ抗IgG（緑色、表示せず）を用いて二次抗体としてラベル付けし、 $63\times$ 倍率の共焦点縮小コピーを使用して観察した。代表的な画像（患者2）は、主に上皮に位置するMAO A発現（緑色、表示せず）及び、健常と疾患の部位間の僅かな変化を示す。対照的に、MAO A非罹患上皮細胞における発現と比較した場合、MAO-Bタンパク質は弱い発現（赤 - 図示せず）を示した。しかしながら、疾患部位のMAO Bの発現が、大幅に上皮及び結合組織区画の両方で増加した。図15 A - Cは、3つの上皮細胞株において、デプレニルがLPS誘導性バリアの損失を減少させる。トランスウェル（登録商標）房で培養され、LPS±デプレニル（D）、PLE、IEC-6、MDCKで処理された、ブタ腸上皮（PLE）、ラット腸上皮（IEC-6）、マディンDarbyイヌ腎臓（MDCK-I）細胞株は、（T）によって、デプレニル±LPS（L）と共に72時間、高原投与された。MDCK-I培養物は、LPS及び $40 \mu\text{M}$ デプレニルの濃度範囲で処理した。それぞれの場合において、TEERは処置

後48時間ごとに測定した。統計的に有意な差が確認された。具体的には、3つすべての細胞株において、LPSはバリア (TEER) ($P < 0.01$) [#s 2,4,6]及びLPS+デプレニル ($P < 0.01$) を有意に減少させ、TEERを対照群、(CTL) ($P < 0.01$) [#s 1、3、5]以上に優位に誘導した。

図16は、一意にMDCK-I細胞TEERに影響を与える、MAO A/B、MAO B、MAOクラスの阻害剤を示す。トランスウェル培養物は細胞プレーティング後72時間 (T) 処理した。チューキー事後検定と共に一元配置分散ANOVAを使用する、144時間バリア (TEER) の分析によって、LPS ($P < 0.01$) であるTERの有意な減少が見られた。TEERは、5と40 μm フェネルジン、5と40 μm デプレニル、パルギリン、5 μM モクロベミドに対して対照群 (CTL) ($P < 0.01$) 以上、増加した。しかし、5と40 μm のクロルジリンはバリア ($p < 0.01$) を有意に減少させた。

図17は、MDCK (NBL-2) 細胞内の経上皮電気抵抗 (TEER) 上のデプレニル及び新規MAO B阻害剤の効果を示す。(A) .MDCK (NBL-2) 細胞を、10%FBSを含有するMEM α 培地 (#12561 - 056、Gibco(登録商標)) 中の42000細胞/ cm^2 で、24 - ウェル・ポリエステル・トランスウェル上に播種した。TEERを、メディアの変化の後、播種後2日目から、Millicell(登録商標)ERS-2 voltohmmeter (ミリポア(登録商標)) 使用して測定した。3日目に、TEERを測定し、細胞を、10 μM デプレニル、RG0103、RG0216、RG0245、または完全培地 (矢印) 中の溶媒対照群 (H_2O) で処理した。6、7、8、9、10、13日目に、TEERを測定した。6及び8日目に、上記の処理を含み、培地を変更した。データは、平均±標準偏差 ($N=4$) を表す。(B) .毎日のP値及び処置群については、溶媒対照群と比較した。統計的有意性は、SPS S (IBM) は一元配置分散分析及びチューキー事後検定を用いて決定した。

図18は、Caco - 2細胞の経上皮電気抵抗 (TEER) 上、デプレニル及び新規MAO B阻害剤の効果を示す。A. Caco-2細胞を、10%FBS、1×グルタマックス (#35050-061、Gibco(登録商標))、1×ペニシリン-ストレプトマイシン (#15140-122、Gibco(登録商標)) を含有する、DMEM培地 (#10313-021、Gibco(登録商標)) に挿入された、24ウェル・ポリエステル・トランスウェル上に、76000細胞/ cm^2 で、播種した。TEERは、メディアの変化に続いて、ミリセル (登録商標) ERS-2ボルトオーム計 (Millipore(登録商標)) 使用して、播種後2日目から測定を開始した。5、7、9、11、13日目に、TEERを測定した。14日目に、細胞を、20 μM デプレニル、RG0103、RG0216、RG0245、AD0191または完全培地 (矢印) 中の溶媒対照群 (H_2O) で処理した。16、19、21、23日目、TEERを測定し、培地は、上記の処理を含む変更された。データは、平均±標準偏差 ($N=4$) を表す。毎日のP値及び処置群については、溶媒対照群と比較した。統計的有意性は、SPSS (IBM) は一元配置分散分析及びチューキー事後検定を用いて決定した。

図19は、LPS及びTNF α 処理ヒト上皮結腸直腸腺癌細胞におけるデプレニル及びRG0216による、IL-8タンパク質発現の減衰を示す。Caco-2細胞を、10%FBSを含む、DMEM培地 (#10313-021、Gibco(登録商標)) ポリスチレン96ウェル・プレートに、83300細胞/ cm^2 で播種した。播種後5日目に、ウェルを2.5%FBSを含む新鮮な培地と交換した。細胞を、6または7日目に、4時間、または12時間、または24時間、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のLPS、または50ng/mlのTNF α 単独、または1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のLPS、またはTNF α +20 μM デプレニル、またはRG0216で、処理された。処理した細胞の上清を、セクター・イメージャー2400A (MSD(登録商標)) によって測定されたヒト炎症性7-Plex超高感度キット (登録商標) (K15008C、MSD(登録商標)) を使用して、プロ及び抗炎症性サイトカインのタンパク質について分析した。左パネル対照群 (培地のみ) によって処理した細胞の上清中のIL-8タンパク質の絶対濃度、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のLPS、50ng/mlのTNF α 右パネル1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のLPSによって誘導または減衰されたIL-8絶対濃度、50 ng/mlのTNF α ±デプレニル、RG0216値は、処理された細胞の上清サイトカイン濃度から、上清サイトカイン濃度を差し引くことによって決定された。結果は、平均±標準偏差として表された ($n=3$) された。統計的有意性は、一元配置分散分析及びSPSS (IBM(登録商標)) によるチューキー事後検定によって、対照群とLPSまたはTNF α (E&F) (上部パネル) またはLPSまたはTNF α 及びデプレニルまたはRG0216 (下のパネル) を用いて決定された。
* $p < .05$ 、** $p < .001$

10

20

30

40

50

図面20A-Fは、デプレニル及び新規MAO B阻害剤による、LPS処理ヒト腸内微小血管内皮細胞（HIMEC）における、IL-8（A&B）、IL-6（C&D）及びTNF α タンパク質発現の減衰を示す。ヒト微小血管内皮細胞を、20%FBSを含有するMCDB 131培地中（#10372-019、Gibco（登録商標））中の、フィブロネクチン・コーティングしたポリスチレン96ウェルプレートに、37500細胞/cm²で播種した。播種後2日目に、ウェルを2.5%FBSを含む新鮮な培地と交換した。細胞は、3日目に、1時間または3時間、10、100、1000ng/mlのLPS単独、または1000 ng/mlのLPS+10 μ Mデプレニル、またはRG0103、またはRG0216、またはRG0245、またはAD191で処理した。処理した細胞の上清を、セクター・イメージャー2400A（MSD（登録商標））によって測定されたヒト炎症性7-Plex超高感度キット（登録商標）（K15008C、MSD（登録商標））を使用して、プロ及び抗炎症性サイトカインのタンパク質について分析した。左パネル対照群（培地のみ）またはLPS濃縮によって処理された細胞上清中の、IL-8、IL-6、TNF α のタンパク質の絶対濃縮右パネル絶対IL-8、または絶対IL-6、または1000ng/mlのLPS±新規MAO B阻害剤によって誘導されたか減衰されたTNF α 濃縮値は、処理された細胞の上清サイトカイン濃度から、上清サイトカイン濃度を差し引くことによって決定された。結果は、平均±標準偏差として表された（n=3）された。統計的有意性は、一元配置分散分析及びSPSS（IBM（登録商標））によるチューキー事後検定を使用して、対照群とLPS（左パネル）またはLPSと新規MAO B阻害剤（右パネル）によって決定される。*p<.05、**p<.001

10

図21A及びBは、3%DSS誘発大腸炎と上皮細胞-細胞クロードイン-3ローカライゼーションの保護を示す。対照群であるデプレニル±DSS処理C57BL/6マウスは、飲料水中の3%DSSで処置した動物を7日目に殺処理した。（A）DSS処置マウスにおいては、グロス結腸画像は緩い便とH&E染色切片と関連し、深い陰窩及び無秩序な上皮を実証した。（B）古典的なクロードイン-3局在診断を実証した対照群マウスは、DSS処置された動物中では、激しい障害を受けた。これとは対照的に、クロードイン-3は、DSS+デプレニル処置動物の上皮細胞間接触をよりローカライズした。増加した細胞浸潤は、DAPI（青）染色によって、DSS処置動物で、明白となる。図22A及びBは、C57BL/6マウスにおけるDSS誘発大腸炎のデプレニル効果を示す。体重約20gのメスで8-12週齢のC57BL/6マウスをCharles Riverから入手した。飲料水に添加した2.5%のDSS（40-50 kDa、アフィメトリクス（登録商標））を7日間投与し、大腸炎を誘導した。8日目からは、水をすべてのグループに与えた。DSS処理の2日前、マウスは3 mg/kgのデプレニル、その後の実験期間中一日一回、皮下注射した。各治療グループは、1つのケージに収容された5匹のマウスによって構成される。全実験中、飲用溶液（A）の消費量を決定するため、マウスに投与する前と翌日に秤量した。毎日、体重を測定し、特定の日に体重を2日目の体重で除算して決定した。値は、2日目（B）からの変化をパーセントとして表示する。

20

30

【発明を実施する形態】

【0064】

発明の詳細な説明

本明細書で直接定義されていない用語は、本発明の技術分野で理解される一般的にその関連する意味を有するものと理解されるべきである。本明細書全体を通して使用される以下の用語は、他に別段の表示がない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

40

【0065】

本発明者等は、プロ酸化酵素であるモノアミンオキシダーゼB（MAO-B）の遺伝子及びタンパク質の発現が、上皮バリア疾患のモデルにおいて増加することを実証した。2つの生体モデルにおいて、本発明者は、臨床承認されたMAO阻害剤が劇的にバリアを改善し、歯周病を減少させ、ヒトの病原性E. Coli感染症の腸粘膜肥厚症菌下痢モデルにおいて消化管のバリアを保護することを示した。これらの知見は、MAO阻害剤は、粘膜の疾患を治療に使用できることを示唆する。しかし、現在の形において、MAO阻害剤は、血液脳関門（BBB）を通過するので、重大な副作用及び薬物相互作用に結び付く。MAO阻害剤、特に、BBB通過能力を低下させた特定のMAO-B阻害剤は、本明細書に記載される望ましくない副作用を引き起こすことなく、上皮バリア疾患などの非CNS疾患を治療するのに有用であり

50

得る。

【0066】

本明細書で使用する上皮疾患と内皮疾患という用語は、それぞれ、上皮及び内皮細胞が関与する疾患を意味する。本明細書で使用されるバリア疾患は、上皮疾患と内皮疾患の両方を指す。胃腸（GI）管において、上皮細胞は間質組織の微生物汚染による防止し、栄養及び水の輸送を支援するためにバリアを形成する。形質膜に加えて、細胞間タイト・ジャンクションは、上皮バリア機能の主な細胞決定因子である。特定のタンパク質の変異または異常な調節シグナルの結果としての、タイト・ジャンクション構造の破壊は、病気の原因及び病気の影響の両方となる。多くの胃腸疾患は、クローン病及び潰瘍性大腸炎などの上皮バリア疾患として特徴付けられる。同様に、歯周炎のような多くの口腔疾患は上皮バリア疾患である。上皮細胞が関与する他の疾患には喘息も含まれる。内皮細胞疾患は、LPS誘導性の内皮細胞の透過性亢進を含まれる。

10

【0067】

バリア疾患のその他の例として、敗血症を挙げることができる。内皮細胞におけるサイトカイン/ケモカインのLPS誘導性の発現は、MAO B阻害剤をおそらく敗血症による血管虚脱の治療に使用できるという仮説に基づくものである。敗血症は、内皮細胞におけるシステム全体のサイトカインの激発を誘発し、これによってサイトカインの発現、血管虚脱につながるバリアの損失に至ると考えられている。

【0068】

おそらくバリア疾患と考えられていない充実性上皮細胞腫瘍も、また、MAO-B特異的阻害剤の恩恵を受ける可能性があり、これは、充実性上皮細胞腫瘍の転移を減少させるために使用できる。

20

【0069】

非選択的MAO阻害剤（フェネルジン及びトラニルシプロミン）での治療は、PGE2合成の潜在的な阻害を介するか（Lieb、1983年、International Journal of Immunopharmacology 983;5（4）:353-7、US 4409243及びUS 4490385）、腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）レベルを減少させること（Altschuler他、2000年、International Journal of Immunopharmacology、2000 Nov;22（11）:1007-8）によって（あるいはその両方）、リウマチ関節炎の停止または寛解をもたらすことが報告されている

【0070】

肥満は、脂肪組織の過剰蓄積と定義される慢性の医学的状态である。肥満の有病率は、グローバルな有病率が過去30年間でほぼ倍増したことに伴って、劇的に増加している。世界保健機関（WHO）は、世界中で5億人以上に相当する、男性の10%と20歳以上の女性の14%が肥満と分類されたことが、2008年に報告された。（WHO、2013年）肥満は、しばしば、2型糖尿病、炎症性疾患（関節リウマチなど）、心血管代謝疾患などの有害な合併症を引き起こし、多数の癌形態を引き起こすリスクを増大させる。肥満とは、ボディマス指数（BMI）が30以上と定義される。指数は固体の伸長に対する体重による尺度である。BMIは、体重（キログラム）を身長（メートル）の2乗で割って算定される。正常で健康的な体重は、BMIが20から24.9の間にあると定義される。肥満を対象とする治療は、患者の脂肪組織量の削減に焦点をあてる。これによってBMIのレベルを正常な範囲に低下させる。

30

40

【0071】

MAO阻害剤は、臨床的に、CNS障害の治療に有用であることが示されている。しかしながら、MAO阻害剤が、また、末梢（非CNS）機構を介して抗肥満活性を有するという発見は、肥満の治療の新たなアプローチを提供する。MAO酵素は、多数の末梢（非CNS）組織において、MAO活性の高いレベルを有する腹部及び乳房ヒト脂肪細胞（Pizzinat他、1999年、Biochemical Pharmacology、58（11）:1735-42）と共に、すでに識別されている。（Saura他、（1992年）、Journal of Neuroscience 12（5）:1977年から1999年）非選択的MAO A/B阻害剤フェネルジンを利用し、脂肪細胞におけるMAO活性を阻害することが示された。（Carpenne他、Pharmacological Research）、2008年、57（6）:426-34）さらに、肥満及び非肥満の両方のラットにおいて、MAO活性を阻害し、フェネルジンは体重増加を抑制し、腹

50

腔内脂肪組織を減少させた。(Carpene他、Pharmacological Research、2007年、56 (6) :522-30)、(Carpene他、Pharmacological Research、2008年、57 (6) :426-34)

【0072】

Jenrin Discovery社によるさらなる研究(米国2007/0078172、米国2014/0155355、米国8541475、米国8,138,209、米国7956220)によって、未処理の対照群と比較した場合、選択的MAO-B阻害剤L-セレギリンで処理されたラットは、14週間の研究の過程で14%低い体重増加を示した。重要事項として、2つの群の食物摂取比較によって、体重増加の減少はCNSの媒介による食欲抑制作用の結果ではないことを示した。研究の結論として、個々の組織や臓器の重量分析は体重増加の減少は、ほぼ独占的に脂肪組織の選択的減少によるものであることを明らかにした。総体脂肪の評価は、L-セレギリンを投与したラットの全身の脂肪は、対照群ラットと比較して30%減少したことが明らかとなった。最後に、血漿レプチン・レベルを、全体的な肥満症のバイオマーカーは、L-セレギリンを投与したラットにおいて有意に(41%)減少した。

10

【0073】

MAO阻害剤のCNS効果を削減または排除することができれば、MAO阻害剤の末梢媒介抗肥満特性は、肥満症治療及びそれらの併存疾患の臨床関連治療薬としての使用を可能にすべきである。従って、制限的CNS効果またはCNS効果を排除したMAO-B阻害剤を発見同定することが非常に重要である。これらのMAO-B阻害剤は、実質的にカロリー摂取量を低下させることなく、体重減少を促進することが期待される。これらの阻害剤は、体重減少に相加的または相乗的效果を生じると予想される。食欲抑制剤またはリパーゼ阻害剤として機能するように設計された薬剤と組み合わせて投与することができる。同様に、上述の適応症(例えば、糖尿病、心血管疾患、炎症性疾患及びそれらの組み合わせ)を治療に有用であることが示される1つ以上の上述した他の薬剤と共に、MAO-B阻害剤を同時投与することにより、相加的または相乗的な効果に有益であることが期待されている。

20

【0074】

本明細書で使用されるように、用語「MAO-B」は、モノアミンオキシダーゼB、ヒトにおけるMAOB遺伝子によってコードされている酵素、EntrezGene ID: 4129モノアミンオキシダーゼは、モノアミンの酸化を触媒する酵素のファミリーである。ヒトにおいては2つのタイプ、MAO-A及びMAO-Bが存在する。

【0075】

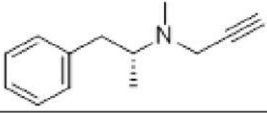
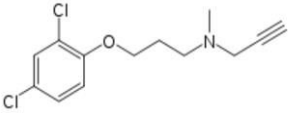
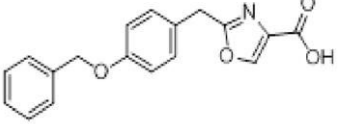
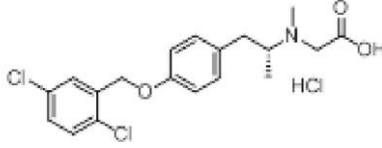
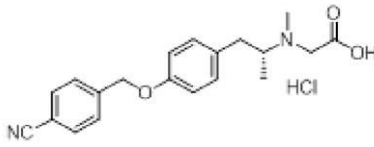
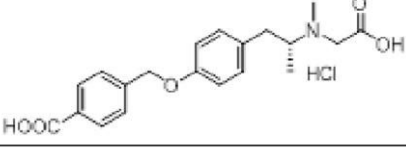
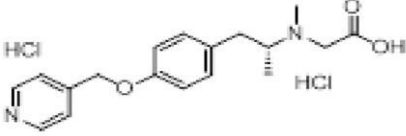
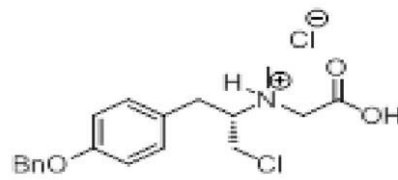
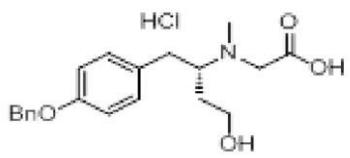
MAO阻害剤は、技術分野で知られている。(例えば、デプレニル、クロルジリン、Jenrin Discovery社によって記述された、米国2007/0078172、米国2014/0155355、米国8541475、米国8,138,209、米国7956220)さらに、本出願は所望の活性を有する化合物の番号を識別する。試験した化合物を表1に列挙する。

30

【0076】

【表 1】

表 1 - 試験した化合物

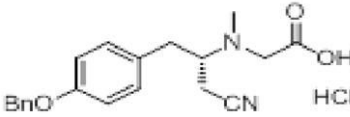
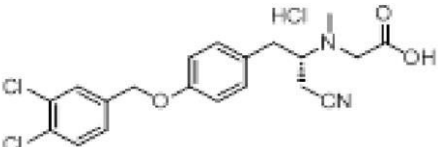
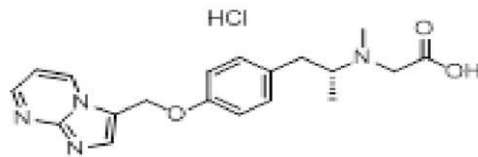
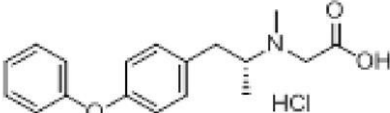
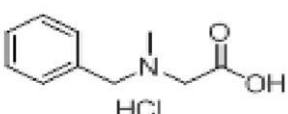
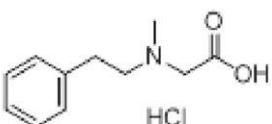
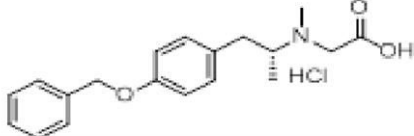
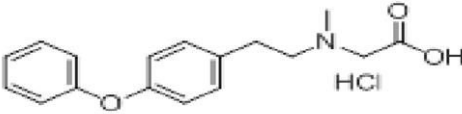
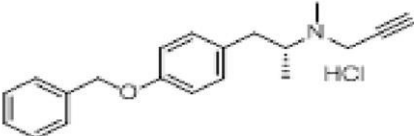
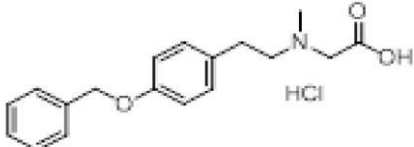
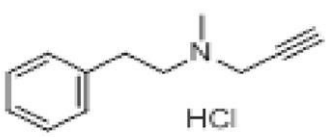
化合物 コード	化合物構造	分子式	MW (g/mol)
デプレニル		$C_{13}H_{17}N$	187.281
クロルジリン		$C_{13}H_{15}Cl_2NO$	272.17
PS-AD0031		$C_{18}H_{15}NO_4$	309.316
PS-AD0064		$C_{19}H_{22}NO_3Cl_3$	418.742
PS-AD0065		$C_{20}H_{23}N_2O_3Cl$	374.861
PS-AD0065 B		$C_{20}H_{24}NO_5Cl$	393.864
PS-AD0068		$C_{18}H_{24}N_2O_3Cl_2$	387.301
PS-AD0095		$C_{19}H_{23}Cl_2NO_3$	384.297
PS-AD0179		$C_{20}H_{26}ClNO_4$	379.878

10

20

30

40

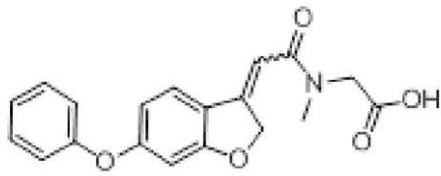
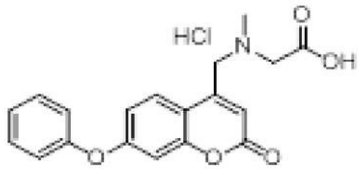
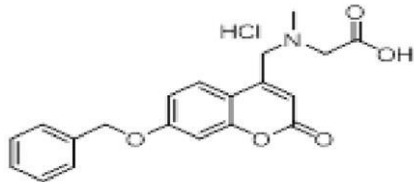
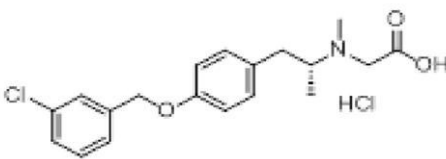
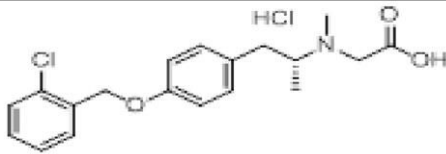
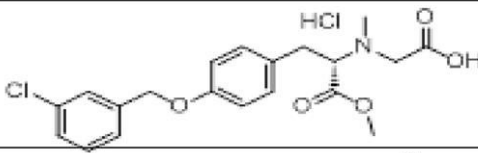
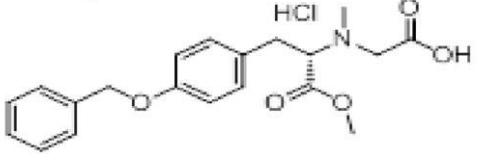
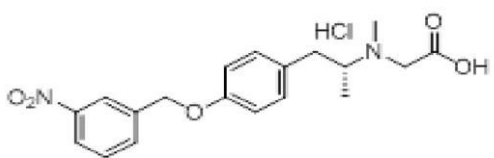
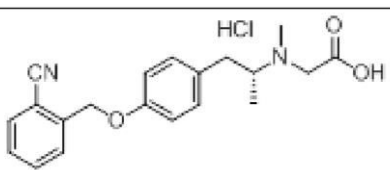
PS-AD0186		$C_{20}H_{23}ClN_2O_3$	374.861
PS-AD0191		$C_{20}H_{21}Cl_3N_2O_3$	443.751
PS-AD0223		$C_{19}H_{23}ClN_4O_3$	390.864
PS-RG0008		$C_{18}H_{22}NO_3Cl$	335.825
PS-RG0019		$C_{10}H_{14}NO_2Cl$	215.677
PS-RG0020		$C_{11}H_{18}NO_2Cl$	229.703
PS-RG0031A		$C_{19}H_{24}NO_3Cl$	349.852
PS-RG0058		$C_{17}H_{20}NO_3Cl$	321.799
PS-RG0061		$C_{20}H_{24}NOCl$	329.864
PS-RG0064		$C_{18}H_{22}NO_3Cl$	335.825
PS-RG0070		$C_{12}H_{16}NCl$	209.715

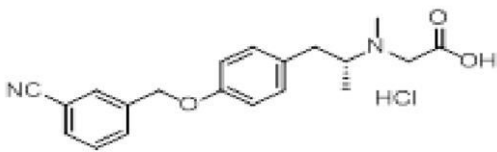
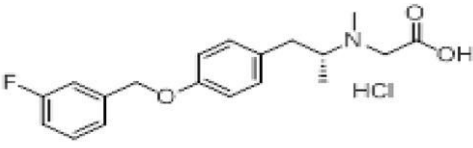
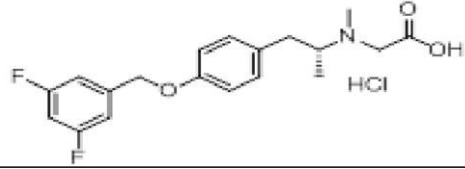
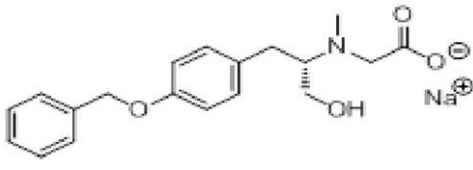
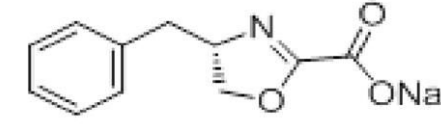
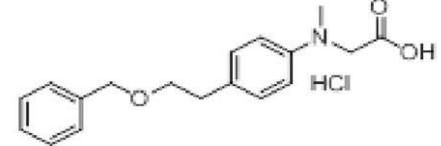
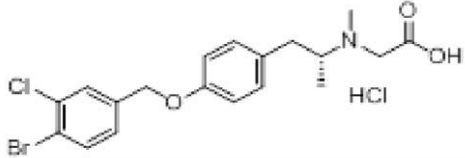
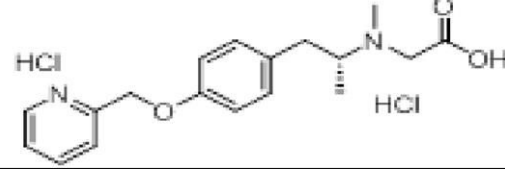
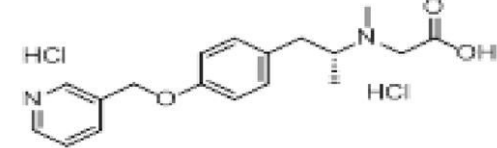
10

20

30

40

PS-RG0080		$C_{19}H_{17}NO_5$	339.342	
PS-RG0097		$C_{19}H_{18}NO_5Cl$	379.803	10
PS-RG0098		$C_{20}H_{20}NO_5Cl$	389.83	
PS-RG0103		$C_{19}H_{23}NO_3Cl_2$	384.297	20
PS-RG0121		$C_{19}H_{23}NO_3Cl_2$	384.297	
PS-RG0122		$C_{20}H_{23}NO_5Cl_2$	428.306	30
PS-RG0123		$C_{20}H_{24}NO_5Cl$	393.861	
PS-RG0128		$C_{19}H_{23}N_2O_5Cl$	394.849	
PS-RG0171		$C_{20}H_{23}N_2O_3Cl$	374.861	40

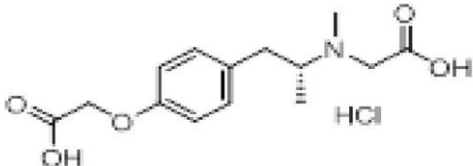
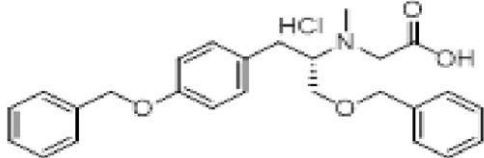
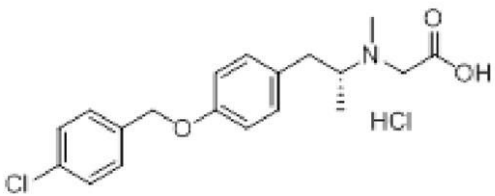
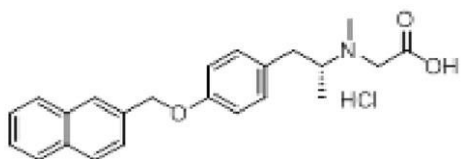
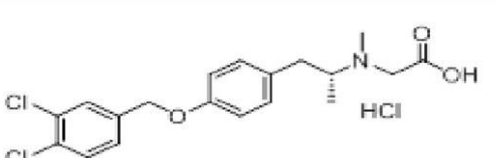
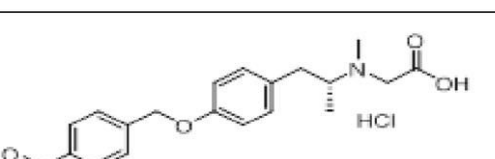
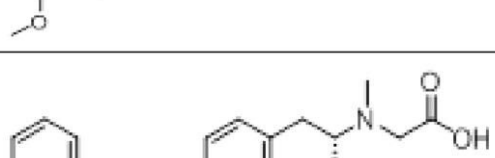
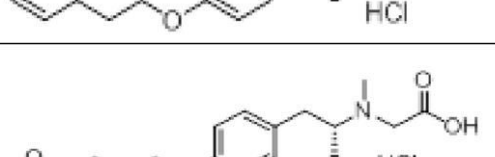
PS-RG0172		$C_{20}H_{23}N_2O_3Cl$	374.861
PS-RG0173		$C_{19}H_{23}FNO_3Cl$	367.842
PS-RG0174		$C_{19}H_{22}F_2NO_3Cl$	385.833
PS-RG0188		$C_{19}H_{22}NO_4Na$	351.372
PS-RG0200		$C_{11}H_{10}NO_3Na$	227.192
PS-RG0210		$C_{18}H_{22}NO_3Cl$	335.825
PS-RG0216		$C_{19}H_{22}NO_3BrCl_2$	463.193
PS-RG0217		$C_{18}H_{24}N_2O_3Cl_2$	387.301
PS-RG0218		$C_{18}H_{24}N_2O_3Cl_2$	387.301

10

20

30

40

PS-RG0219		$C_{14}H_{20}NO_5Cl$	317.765	
PS-RG0221		$C_{26}H_{30}NO_4Cl$	455.979	10
PS-RG0226		$C_{19}H_{23}NO_3Cl_2$	384.297	
PS-RG0227		$C_{23}H_{26}NO_3Cl$	399.915	20
PS-RG0245		$C_{19}H_{22}NO_3Cl_3$	418.739	
PS-RG0246		$C_{21}H_{26}NO_3Cl$	407.891	30
PS-RG0247		$C_{20}H_{26}NO_3Cl$	363.882	
PS-RG0264		$C_{20}H_{26}NO_4Cl$	379.881	40

【 0 0 7 7 】

これはCOOH及びN(R)₂は、それぞれが対応するイオン（例えば、カルボキシレートイオン及びアンモニウムイオン）を含むということを、当業者は、理解するであろう。または、イオンが示されている場合、対応イオンが存在することを当業者は、理解するであろう。

【0078】

当業者は、本明細書に記載される化合物部分の共有結合点を、例えば、制限なく、限定することなく、ある条件下で開裂することを理解するであろう。指定された条件とは、例えば、制限なく、インビボ酵素的または非酵素的方法を含むことがある。自発的な部分開裂は、例えば、制限なく、発生することがあり、あるいは、それは触媒され得る別の薬剤（例えば、酵素、光、酸、温度、pH）などの物理的パラメータまたは環境パラメータの変化によって誘発される。成分は、例えば、制限なく、官能基や、1つ以上の能動または受動輸送メカニズムのための基質として作用する基や、化合物の特性を付与または増強（例えば、溶解性、生体利用効率、局在性）の作用をする基や、マスクするように作用する保護基とすることができる。

10

【0079】

いくつかの実施形態において、上記の式Iと式IIの化合物は、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、歯周病、喘息及びLPS誘発内皮細胞の透過性亢進からなる、群から選択される少なくとも1つの適応症の全身的治療に使用することができる。いくつかの実施形態において、式Iまたは式IIの化合物は、薬剤または本明細書に記載した適応症の全身的治療用の組成物調製に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のいずれかの適応症の全身治療する方法も提供される。

【0080】

本明細書に記載される化合物は、遊離形またはその塩の形態とすることができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載する化合物は、当該技術分野で公知である医薬学的に許容される塩の形態とすることができる(Berge S. et al. J. Pharm. Sci. (1977)、66 (1) :1-19)。本明細書に含まれる薬学的に許容され、使用される塩は、例えば、親化合物の望ましい薬理活性を有する。（親化合物の生物学的有効性または特性（あるいは、その両方）を保持する塩は、生物学的またはその他（あるいは、その両方）で望ましいものである）本明細書中で、塩を形成することができる1つ以上の官能基を有する記載された化合物は、例えば、薬学的に許容される塩として形成することができる。1つ以上の塩基性官能基を含む化合物は、例えば、薬学的に許容される有機または無機酸の薬学的に許容される塩を形成することができる。薬学的に許容される塩は、限定されないが、例えば、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酪酸、桂皮酸、クエン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、シクロペンタン酸、ジエチル酢酸、ジグルコン酸、ドデシルスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヘミスルホン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、イソニコチン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピメリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、酒石酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、から派生する。1つ以上の酸性官能基を含有する化合物は、薬学的に許容される塩基と共に薬学的に許容される塩を形成することが可能であり、限定するものではないが、無機塩基は例えば、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属、または第1級アミン化合物などの有機塩基、第2級アミンに基づく化合物、第3級アミン化合物、第4級アミン化合物、置換アミン、天然置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂に基づく有機基に基づくものである。薬学的に許容される塩、限定することなく、例えば、水酸化物、炭酸塩、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガンなどの薬学的に許容される金属陽イオンの重炭酸塩またはアルミニウム、アンモニア、ベンザチン、メグルミン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒス

20

30

40

50

チジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、グルカミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、プロカイン、N-エチルピペリジン、テオブロミン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、モルホリン、N、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N、N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミンまたはポリアミン樹脂、から派生する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように、化合物は酸性及び塩基性基の両方を含んでもよく、内部塩または両性イオンの形態であってもよい。例えば、限定するものではないが、ベタインなどがあげられる。本明細書に記載される塩は、当業者に公知である従来方法によって、例えば、限定するものではないが、有機酸または無機酸もしくは基との遊離形反応、または他のアニオン交換、または塩からのカチオン交換により調製することができる。当業者は、塩の調製が、化合物の単離や、精製中にその場で起こり得ること、または塩の調製が単離され精製された化合物の単離反応によって起こり得ることを理解できると考えられる。

10

【0081】

いくつかの実施形態では、化合物及びそのすべての異なる形態（例えば、遊離形態、塩、多形体、異性体形態）本明細書に記載される、例えば、溶媒付加形態、溶媒和物とすることができる。溶媒和物は、化合物またはその塩の物理的会合における溶媒の化学量論的または非化学量論量のいずれかが含まれる。溶媒は、例えば、限定するものではないが、薬学的に許容される溶媒とすることができる。例えば、溶媒が水であるとき水和物が、溶媒がアルコールであるときアルコラートが形成される。

20

【0082】

いくつかの実施形態では、化合物及びそのすべての異なる形態（例えば遊離形態、塩、溶媒和物、異性体形態）は、本明細書に記載される結晶及び非晶質形態（例えば、多形、偽、配座多形、非晶質形態）、またはこれらの組み合わせを含むことができる。多形体は、同じ元素組成の化合物の異なる結晶充填配列を含む。多形体は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学と電気特性、安定性及び溶解性（または、その一方）を有する。当業者であれば、再結晶溶媒、結晶化、貯蔵温度の速度を含むさまざまな要因によって、単結晶形態が優勢になり得ることを理解できる。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、化合物及びそのすべての異なる形態（例えば、遊離形態、塩、溶媒和物、多形体）で、本明細書に記載される幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、個々のエナンチオマー、個々のジアステレオマー、ラセミ化合物などの異性体、ジアステレオマー混合物及びその組み合わせを含むが、便宜上図示された式の説明に限定されるものではない。

【0084】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物にはそのような化合物の塩（薬学的または生理学的に許容される塩が望ましい）を含むことができる。医薬製剤は、1つ以上のキャリア、製剤の許容投与様式として選択された、治療に適した注射、吸入、局所投与、洗浄、または他のモードによる、賦形剤または希釈剤を標準的に含む。適切なキャリア、または賦形剤、または希釈剤（本明細書において互換的に使用される）は、そのような投与モードで使用する事が、当技術分野で公知である。

40

【0085】

適切な医薬組成物は、当技術分野の熟練医師によって投与の用量及び投与方法が決定され、公知の手段により製剤化することができる。非経口投与の場合、化合物は滅菌水、または生理食塩水、または、ビタミンKに使用されるような非水溶解化合物の投与に使用される薬学的に許容される賦形剤中に溶解することができる。そのような腸内投与のために、化合物を、錠剤、カプセル剤で投与するか、または液体に溶解してもよい。錠剤または

50

カプセルは、腸溶性コーティングまたは持続放出製剤とすることができる。多くの適切な製剤は、放出する化合物をポリマーまたはタンパク質微粒子によるカプセル化や、化合物を投与するために局所的または局部的に用いることができる、軟膏、ペースト、ゲル、ハイドロゲル、または溶液などが公知である。持続放出パッチまたはインプラントは、長期間にわたる放出を提供するために使用される。当業者に公知の多くの技術は、Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000) に記載される。非経口投与の製剤は、例えば、ポリエチレングリコール、植物油、水素化ナフタレンなどのポリアルキレングリコールの賦形剤を含有してもよい。生体適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド/グリコリド共重合体、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーは、化合物の放出を制御するために使用することができる。調節化合物の他の潜在的に有用な非経口送達系は、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システム、リボソームが含まれる。吸入用の製剤は、例えば、ラクトースなど、の賦形剤を含むことができる。または、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸及びデオキシコール酸を含む水溶液、または油性の点鼻薬の形態またはゲルとすることができる。

【0086】

本明細書に記載の化合物または医薬組成物、または本明細書に記載の使用は、インプラント、移植片、プロテゼ、ステント等の医療装置または器具を用いて投与することができる。また、そのような化合物または組成物を含み、放出することを意図されたインプラントを考案できる。例として、ある期間にわたって化合物を放出するように適合されたポリマー材料で作られたインプラントがある。

【0087】

本明細書に記載される医薬組成物の「有効量」は、治療的有效量または予防的有效量を含む。「治療的有效量」は、腫瘍サイズの縮小、寿命の延長、余命の延長など、所望の治療結果を達成するために必要期間の用量、効果的な量を指す。化合物の治療有効量は、疾患の状態、年齢、性別、被験体の体重、ならびに対象において所望の応答を誘発する化合物の能力などの要因によって変化する。投与計画は、最適な治療の応答が得られるように調整する。治療有効量は、化合物の任意の毒性または有害な作用よりも、治療的に有益な効果が上回るものである。「予防的有效量」は、小さな腫瘍、伸びた寿命、前立腺癌のアンドロゲン-非依存性癌への進行防止など、所望の予防結果を達成するために必要な用量及び期間で、有効な量を意味する。予防有効量が治療的有效量より少なくなるように、標準的には疾患前または疾患の初期段階の患者に予防的用量が使用される。

【0088】

投与量の値は、緩和すべき状態の重症度によって変化することに留意すべきである。任意の特定の対象について、特定投薬レジメンは、個々の必要性及び組成物の投与を管理者または監督者の専門的判断に従って、経時的に調整できる。本明細書に記載される用量の範囲は単なる例示であり、医療従事者が選択する用量範囲を限定するものではない。組成物中の活性化合物の量は、対象の疾患の、状態、年齢、性別、体重などの要因に応じて変化する。投与計画は、最適な治療の応答が得られるように調整する。例えば、単回ボラスを投与、分割用量を経時的に投与、治療状況の緊急性によって比例的に減少または増加させた用量の投与とすることができる。投与及び投薬量の均一性を容易にできることから、投薬単位形態は非経口組成物を製剤化することが有利である。

【0089】

いくつかの実施形態では、化合物及び本明細書に記載されるそのすべての異なる形態を使用することができる。例えば、限定することなく、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、歯周病、喘息及びLPS誘発内皮細胞の透過性亢進を含む）の群から選択される少なくとも1つ以上の適応症に対する他の治療方法と組み合わせて使用することができる。

【0090】

一般に、本明細書に記載のような化合物は、実質的な毒性を引き起こすことなく使用すべきである。本明細書に記載の標準的な技術を用いて、例えば、比細胞培養または実験動

物において試験し、LD50（集団の50%に対して致死的な用量）とLD100（集団の100%に致死的な用量）の間の治療指数を決定することによって、化合物の毒性決定ができる。しかしながら、重篤な疾患状態のような状況では組成物を実質的に過剰に投与することが適切となることがある。本明細書に記載される化合物は、その濃縮によっては毒性となるものがある。滴定実験は、毒性濃度及び非 - 毒性濃度を決定するために使用し得る。細胞株全体の特定化合物または組成物の特異性を調べることで、毒性を評価することができる。動物実験は、化合物が他の組織への影響があるかどうかの表示を得るために使用される。

【0091】

本明細書中に記載の化合物は、被験体に投与することができる。本明細書で使用される「被験体」は、ヒト、非 - ヒト霊長類、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコなどとしてすることができる。被験体はMAO-Bに関連した疾患を有する疑いがあるか、有する危険性があるものとしてすることができる。疾患は、上皮または内皮の疾患とすることができる。疾患は、歯周病、喘息及びLPS誘導性の内皮細胞の透過性亢進（クローン病、潰瘍性大腸炎を含む）炎症性腸疾患から選択することができる。

【0092】

一般的方法論

合成されたMAO Bの化合物は、3つのステップ画面を使用して分析される。（1）無細胞アッセイは酵素活性及び選択性を決定するために使用される。（2）化合物は、生存性、細胞毒性及びアポトーシスを調べるために、細胞培養アッセイのバンクに移動する。（3）化合物は、正のバリア保護効果及び細胞培養ベースの血液脳関門モデルを通過浸透がないことを調べるために、細胞培養ベースのアッセイの第2バンクに移動する。

【0093】

1) 無細胞酵素アッセイ - MAO A上の、MAO B特異的阻害活性及び選択性は、市販キット「Fluoro MAO AとBの検出キット（セル・テクノロジー社（登録商標））」を使用してアッセイする。このキットは、そのアルデヒドに固有のMAO A及びMAO B基質の変換から放出される H_2O_2 を測定するための非蛍光検出試薬を使用する。さらに、蛍光産物（レゾルフィン）を生成するために、検出試薬は H_2O_2 によって化学量論1:1で酸化する。MAO AとBの活性はデプレニルに関連してスクリーニングされる。この情報は、後続の直接反復合成を支援するために、医薬化学者に提供される。選択指数（SI）を実証するターゲット = MAO B / MAO A > 100及び1と300の間のIC₅₀活性は、その後、細胞ベースのアッセイを用いてスクリーニングされる。

【0094】

2) 細胞ベースのアッセイ（生存性、細胞毒性、アポトーシス） - ApoTox-Glo(登録商標) Triplex Assay (Promega社(登録商標))を使用して、無細胞酵素活性のスクリーニングで同定された阻害剤の毒性について試験された。Madine Darbyイヌ腎臓（MDCK-I）細胞とCaCo 2腸上皮細胞（GI組織のモデル）は、このアッセイを用いてスクリーニングされた。簡潔には20,000個の細胞をアッセイデプレニル、または新規MAO B阻害剤±LPS、または H_2O_2 と共に、96ウェルプレートに播種し、製造業者のプロトコルに従って、細胞生存率（400Ex/505Em）及び細胞毒性（485Ex/520Em）をアッセイした。次いで、カスパーゼ-3及び-7活性（アポトーシスのマーカー）は、カスパーゼグロ3/7を添加することによって検出される。デプレニル及び新規MAO B阻害剤は広範囲な濃度と時間にわたって試験された。

【0095】

3a) 上皮細胞バリアの形成、破壊及びMAO B阻害剤の保護の分析 - 経上皮抵抗（TER）は、バリアの完全性をスクリーニングする一般的な方法である。同じマイクロモル制御の濃度、デプレニル（陽性対照群）、新規MAO B阻害剤±LPSを添加し、TERを6日間にわたってアッセイする。TJ整合性検査におけるTERの精度が最近疑義を持たれるようになったので（Van Itallie et al., 2008）、選択的化合物のバリアの完全性と保護をトレーサー研究を用いて測定する。フルオレセインイソチオシアネート共役10 kDのデキストラン（Invitrogen(登録商標)）は、頂端トランスウェル(登録商標) コンパートメントに加えられ

、固定され、デキストラン浸透について試験される。(Umeda et al., 2006) 対照群及びデプレニル処理した細胞が頂端膜領域でトレーサーを維持することが期待される。この領域では染色した単分子層は細胞間のトレーサー浸透を表示する。

【0096】

3b) BBBの透過性の分析 - 上記のスクリーニング・プログラムに基づく選択された新規MAO B阻害剤は、血液脳関門 (BBB) のインビトロモデルを用いてスクリーニングされる。Madin-Darbyイヌ腎臓 (MDCK-WT) 及びヒトMDR1遺伝子 (MDCK-MDR1) で、トランスフェクトしたMDCK細胞は、血液脳関門 (BBB) を透過する化合物の能力を予測するために使用されるインビトロモデルにおいて確立された。治療用化合物を含む、有毒物質を脳に入ることを阻止する主要排出トランスポーターであるヒトP糖タンパク質 (P-gp) コードする遺伝子であり、MDR1でトランスフェクトされる、MDCK-MDR1細胞は特に有用である。見かけの透過性 (P_{app})、流出率 ($P_{app\ B-A}/P_{app\ A-B}$)、正味フラックス比 (流出率_{MDCK-MDR1}/流出比_{MDCK-WT}) は、化合物BBBの透過性を特定するため及びP-gpの基質である化合物を同定するための計算ができる。

10

【0097】

さまざまな代替実施の形態及び実施例は、本明細書に記載される。これらの実施形態及び実施例は、例示であり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0098】

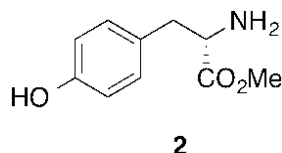
添付図1～6の実験的手順

図1の場合 (化合物AからT)

L-チロシンメチルエステル塩酸塩 (2)

20

【0099】



Chemical Formula: $C_{10}H_{13}NO_3$

Exact Mass: 195.09

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

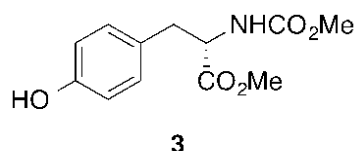
30

【0100】

化合物2は、Sanda, F. et al. in Polymer, 2010, 51, 2255-2263 によって記載された手順に従って、市販のL-チロシン1から、オフ・ホワイト固体 (19.0g、収率99%) を得た。

L-N- (メトキシカルボニル) チロシンメチルエステル (3)

【0101】



40

Chemical Formula: $C_{12}H_{15}NO_5$

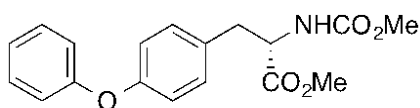
Exact Mass: 253.10

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0102】

T.P. Boyle他 (米国特許 2006074501/2006) によって記載された手順に従って、化合物3は白色固体 (16.4g、定量的収率) として2から得られた。

L- (N-メトキシカルボニル) (O-フェニル) チロシンメチルエステル (4A)

**4A**

Chemical Formula:

 $C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

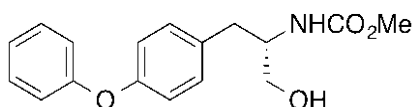
【 0 1 0 3 】

Olofsson, B他 (Organic Letters, 2011, 13, 1552-1555, Organic Letters, 2011, 13 1552 -1555) に従って、化合物3 (200mg、0.79mmol) を、0℃で、THF (2ml) 中のtert-ブチル基 (97mg、0.87mmol) を攪拌した懸濁液に加え、混合物を30分間攪拌した。ジフェニルヨードニウム硝酸塩 (325mg、0.95mmol) を一度に加え、得られた深黄色の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を0℃で水によるクエンチし、DCMで抽出した。重ね合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。黄色がかったワックスの粗残留物はカラムクロマトグラフィーされたフラッシュシリカゲル (95:5から70:30のヘキサン/EtOAc) であり、4A、無色のワックス (193mg、収率74%) を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.36-7.31 (m、2H)、7.12-7.06 (m、3H)、7.01-6.98 (m、2H)、6.95-6.91 (m、2H)、5.16 (br d、J = 7.8Hz、1H)、4.63 (dt、J = 7.8、6.0Hz、1H)、3.73 (s、3H)、3.67 (s、3H)、3.13-3.03 (m、2H)

L- (N-メトキシカルボニル) (O-フェニル) チロシノール (5A)

【 0 1 0 4 】

**5A**

Chemical Formula:

 $C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

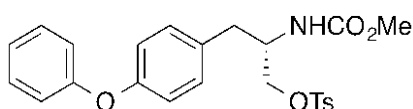
(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【 0 1 0 5 】

5B合成のために記載された手順に従い、メチルエステル4A (2.0g、6.1mmol) を5:3の混合製品5A (計算収率: 1.1 g、59%) に変換した。この混合物をさらに精製せずに次の工程に進む。

L- (N-メトキシカルボニル) (O-フェニル) チロシノール (6A)

【 0 1 0 6 】

**6A**

Chemical Formula:

 $C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【 0 1 0 7 】

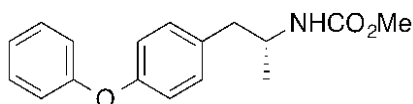
6B合成のために記載された手順に従い、アルコール5A (500g、1.66mmol) を6A (白色固形、330 g、収率44%) に変換した。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.79-7.77 (m、2H)、7.36-7.32 (m、4H)、7.13-7.09 (m、1H)、7.03-7.01 (m、2H)、6.99-6.96 (m、2H)、6.87-6.85 (m、2H)、4.89 (br d、J = 7.6Hz、1H)、4.06-3.99 (m、2H)、3.94 (dd、J = 9.5、3.0Hz、1H)、

3.62 (s, 3H)、2.87-2.75 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)

(R) -メチル (1- (4-フェノキシフェニル) プロパン-2-イル) カルバメート (7A)

【0108】



7A

Chemical Formula:

$C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

10

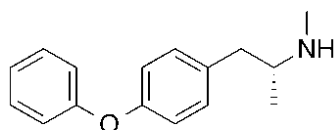
(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0109】

7B合成のために記載された手順に従い、トシレート6A (2.5g、5.5mmol) を7A (白色固形、1.3g、収率83%) に変換した。

(R) -1-4- (フェノキシ) フェニル) -N-メチルプロパン-2-アミン (8A)

【0110】



8A

Chemical Formula:

$C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

20

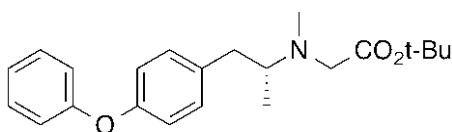
(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0111】

7B合成のために記載された手順に従い、トシレート7Aを8A (白色固形) に変換した。

N - ((R) - (1- (4- (フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン tert-ブチルエステル (9A)

【0112】



9A

Chemical Formula:

$C_{18}H_{19}NO_5$

Exact Mass: 329.13

30

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0113】

化合物8A (200mg、1.65mmol) を10-20mlのマイクロウェーブ管のDMF (10ml) 中に溶解した。 Cs_2CO_3 (538mg、1.65mmol)、及び K_2CO_3 (456mg、3.31mmol)、及びtert-ブチルプロモアセテート (244 μ L、1.65mmol) を順次加え、混合物を80℃で、90分間マイクロウェーブ条件下、加熱した。粗混合物を、次いで、濾過し、真空下で濃縮し、 H_2O 中に取り、そしてDCMで抽出した。重ね合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物はカラムクロマトグラフィーされたフラッシュシリカゲル (DMCからDCM/MeOH 95:5) であり、9A、黄色のワックス (507mg、収率80%) を得た。

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.36-7.31 (m, 2H)、7.17-7.14 (m, 2H)、7.12-7.08 (m, 1H)、7.03-6.99 (m, 2H)、6.96-6.93 (m, 2H)、3.24 (s, 2H)、3.02-2.95 (m, 2H)、2.44 (s, 3H)、2.39 (m/dd, J = 14.1、10.8 Hz, 1H)、1.50 (s, 9H)

40

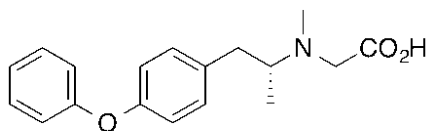
50

、0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H) .

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ : 170.2 (C_{quat})、157.8 (C_{quat})、155.5 (C_{quat})、135.5 (C_{quat})、130.6 (2CH)、129.9 (2CH)、123.2 (CH)、119.1 (2CH)、118.8 (2CH)、81.0 (C_{quat})、60.6 (CH)、56.2 (CH_2)、39.2 (CH_2)、38.4 (H_3)、28.4 (3 CH_3)、14.7 (CH_3) .

N - ((R) - (1- (4- (フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン塩酸塩 (A) (PS-RG0008)

【0114】



A

Chemical Formula:

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

Exact Mass: 329.13

10

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0115】

濃縮HCl (1.5mlの)をTHF (1.5mlの)中のtert-ブチルエステル (9A) (295mg、0.83mmol)の冷却した (0°C) 溶液に滴下し、3時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、粗生成物混合物を水に取り、DCMで洗浄した。水層の濃縮によって、薄黄色固体A (186mg、収率67%)を提供した。

20

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.05 (br s, 1H)、7.40-7.37 (m, 2H)、7.30-7.27 (m, 2H)、7.15-7.11 (m, 1H)、7.00-6.97 (m, 4H)、4.16 (br s, 2H)、3.63 (br s, 2H)、3.25 (d, J = 11.9Hz, 1H)、2.86 (s, 3H)、2.70 (t, J = 11.9, 1H)、1.12 (d, J = 6.2Hz, 3H) .

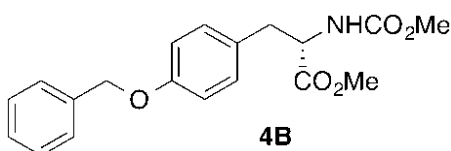
^{13}C NMR (100MHz, MeOD) δ : 168.7 (C_{quat})、158.6 (C_{quat})、158.3 (C_{quat})、132.1 (2CH)、132.0 (C_{quat})、131.1 (2CH)、124.7 (CH)、120.2 (2CH)、120.1 (2CH)、65.2 (CH)、54.1 (CH_2)、37.5 (CH_3)、37.3 (CH_2)、13.2 (H_3) .

30

HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$ について計算したm/z: 300.15942、発見:300.15891。

L- (N-メトキシカルボニル) (O -ベンジル) -チロシンメチルエステル (4B)

【0116】



4B

Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

Exact Mass: 343.14

40

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0117】

化合物3 (8.0g、32mmol)、臭化ベンジル (4.5ml、38mmol)、アセトン (125mlの)中の K_2CO_3 (5.2g、38mmol)を、室温で16時間攪拌し、次いで、3時間還流させた。固体を濾別し、濾液を真空下で濃縮乾固した。粗生成混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 9:1から1:1)し、放置すると白色固体となる半透明のワックス、4B (9.3g、収率85%)を得た。

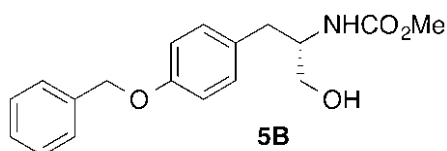
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.37 (m, 4H)、7.35-7.30 (m, 1H)、7.05-7.01 (m, 2H)、6.92-6.88 (m, 2H)、5.13 (br d, J = 7.8Hz, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.61 (dt, J = 7.8, 5.8Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)、3.09-3.00 (m, 2H)

50

)

L- (N-メトキシカルボニル) (O-フェニル) チロシノール (5B)

【0118】



Chemical Formula: $C_{18}H_{21}NO_4$
Exact Mass: 315.15

10

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

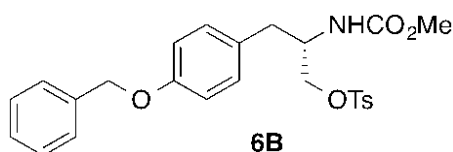
【0119】

NaBH₄ (2.2g、54mmol) を、0℃のエタノール溶液 (100ml) 中の化合物溶液 4B (7.4g、22mmol) に少量ずつ加えた。得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応をMeOHの添加によって急冷し、0℃で30分間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCMに取り、ブライン及び水で2回洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物をシリカパッド (ヘキサン/EtOAc 1:2) の短いカラムに通した。5B (4.8g、計算収率) の10:3混合物 (6.3 g) 及び無色ワックスの非同定副生成物が得られた。この混合物をさらに精製せずに次の工程に進む。

L- (N-メトキシカルボニル) (O-フェニル) チロシノール (6B)

20

【0120】



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}NO_6S$
Exact Mass: 469.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0121】

30

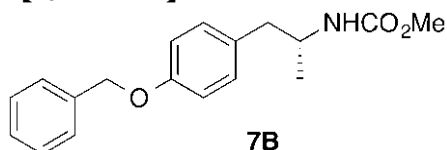
化合物5B (500mg、1.59mmol) をDCM (6ml) 及びピリジン (2ml) 中に溶解した。塩化トシル (907mg、4.76mmol) を分けて添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を水の添加により0℃で急冷し、得られた混合物をDCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 9:1から7:3) し、白色固体、6B (508mg、収率68%) を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.79-7.76 (m、2H)、7.44-7.31 (m、7H)、7.00-6.98 (m、2H)、6.85-6.83 (m、2H)、5.03 (s、2H)、4.82 (br d、J = 7.7Hz、1H)、4.03-3.95 (m、2H)、3.92 (dd、J = 9.5、2.9Hz、1H)、3.61 (s、3H)、2.84-2.71 (m、2H)、2.46 (s、3H)

40

(R) -メチル (1- (4-フェノキシフェニル) プロパン-2-イル) カルバメート (7B)

【0122】



Chemical Formula: $C_{18}H_{21}NO_3$
Exact Mass: 299.15

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

50

Yamada.K他、Synthetic Communications1998、28、1935 -1940

【0123】

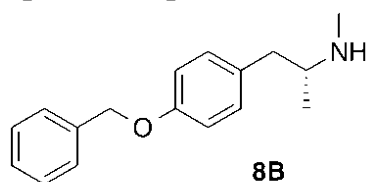
化合物6B (550mg、1.17mmol)、亜鉛末 (7.66mg、11.71mmol)、THF (5ml) 中のNaI (878mg、5.86mmol) -H₂O (0.3ml) の混合物を2.5時間還流した。残りの亜鉛を濾別し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、残渣をDCM/水に取り、層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。重ね合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。放置すると白色の固体になる、得られた無色のワックス、7B (357mg、定量的収率) を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.45-7.43 (m、2H)、7.41-7.37 (m、2H)、7.35-7.31 (m、1H)、7.12-7.09 (m、2H)、6.94-6.91 (m、2H)、5.05 (s、2H)、4.63 (br s、1H)、3.94 (br s、1H)、3.65 (s、3H)、2.80 (dd、J = 13.6、5.2Hz、1H)、2.66 (dd、J = 13.6、7.1Hz、1H)、1.13 (d、J = 6.6Hz、3H) . 10

¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ : 157.6 (C_{quat.})、156.5 (C_{quat.})、137.2 (C_{quat.})、130.53 (2CH)、130.45 (C_{quat.})、128.7 (2CH)、128.1 (CH)、127.6 (2CH)、114.9 (2CH)、70.1 (CH₂)、52.0 (CH₃)、48.2 (CH)、42.1 (CH₂)、20.3 (CH₃) .

(R) -1- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -N -メチルプロパン-2-アミン (8B)

【0124】



20

Chemical Formula: C₁₇H₂₁NO

Exact Mass: 255.16

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0125】

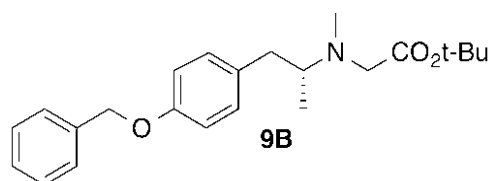
乾燥THF (5ml) 中の溶液7B (1.15g、3.84mmol) を0℃の乾燥THF (10ml) の中のLiAlH₄ (583mg、15.37mmol) の溶液にゆっくりと加えた。得られた混合物を4時間還流下で攪拌し、次いでH₂O (600 μL)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (600 μL)、H₂O (1.2ml) の連続添加により0℃でクエンチし、真空濾過によって固体を除去した。粗残留物をシリカ・ゲル・フラッシュ・カラムクロマトグラ (DCM/MeOH 98:2から9:1) し、無色ワックス、8B (529mg、収率54%) を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.45-7.42 (m、2H)、7.41-7.37 (m、2H)、7.35-7.30 (m、1H)、7.12-7.09 (m、2H)、6.94-6.90 (m、2H)、5.05 (s、2H)、2.81 (m、1H)、2.67 (dd、J = 13.4、7.0Hz、1H)、2.58 (dd、J = 13.4、6.3Hz、1H)、2.40 (s、3H)、1.78 (br s、1H)、1.06 (d、J = 6.1Hz、3H) .

N- ((R) - (1- (4- (フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン tert-ブチルエステル (9B)

30

【0126】



40

Chemical Formula: C₂₃H₃₁NO₃

Exact Mass: 369.23

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0127】

tert-ブチルプロモアセテート (304 μL、2.06mmol) を激しく攪拌したDMF (3ml) 中の化合物の溶液8B (525mg、2.06mmol) に滴下した。Cs₂CO₃ (1.34g、4.11mmol) を5分後に

50

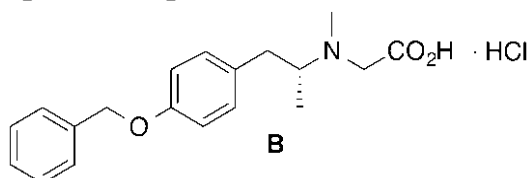
添加し、そして得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。粗混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。重ね合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 8:2から5:5）し、粘稠な淡黄色の油状物、9B（603mg、収率79%）を得た。

^1H NMR（400MHz、 CDCl_3 ） δ : 7.45-7.42（m、2H）、7.40-7.36（m、2H）、7.34-7.30（m、1H）、7.11-7.07（m、2H）、6.91-6.88（m、2H）、5.04（s、2H）、3.22（br s、2H）、2.97-2.88（m、2H）、2.41（s、3H）、2.36-2.29（m、1H）、1.48（s、9H）、0.93（d、 J = 6.7Hz、3H）。

N - ((R) - (1- (4- (フェノキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン塩酸塩 (B) (PS-RG0031A)

10

【0128】



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$
Exact Mass: 313.17

（式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量）

【0129】

20

濃縮HCl（1.5ml）をTHF（1.5mlの）中のtert-ブチルエステル（9B）（200mg、0.54mmol）の冷却した溶液（0℃）に滴下し、3時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、生成物B（105mg、55%収率）をDCMで粗固体残渣を粉砕し、分離し、その後、C-18逆相クロマトグラフィーによるO-脱ベンジル化（ H_2O /メタノール、95:5から50:50）からの生成物の少量（15mg、11%）から粗残留物を分離した。

^1H NMR（400MHz、MeOD） δ : 7.43-7.41（m、2H）、7.38-7.34（m、2H）、7.32-7.28（m、1H）、7.21-7.18（m、2H）、6.99-6.96（m、2H）、5.07（s、2H）、3.70-3.59（m、2+1H）、3.13（dd、 J = 13.2、4.2Hz、1H）、2.88（s、3H）、2.73（dd、 J = 13.2、10.5Hz、1H）、1.21（d、 J = 6.7Hz、3H）。

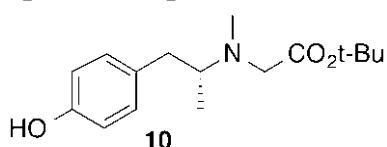
^{13}C NMR（100MHz、MeOD） δ : 170.0（ C_{quat} ）、159.6（ C_{quat} ）、138.8（ C_{quat} ）、131.6（2CH）、129.65（2CH）、129.57（ C_{quat} ）、129.0（CH）、128.7（2CH）、116.5（2CH）、71.1（ CH_2 ）、64.5（CH）、56.6（ CH_2 ）、38.9（ CH_3 ）、37.7（ CH_2 ）、13.3（ CH_3 ）。

30

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$ について計算した m/z : 314.17507、発見: 314.17456

N - ((R) - (1- (4-フェノール) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシンtert-ブチルエステル (10)

【0130】



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$
Exact Mass: 279.18

40

（式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量）

【0131】

化合物9Bを、窒素をフラッシュしたMeOH（600mg、1.62mmol）中に溶解し、木炭（60mg）上のパラジウムを添加し、反応物を1気圧の水素下で、室温で、一晩攪拌した。次いで、セライトを通して混合物を濾過し、アルミナ触媒を除去し、濾液を真空下で濃縮して、明黄色の油状物（453mg、収率99%）、10を得た。

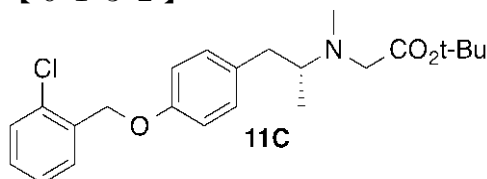
^1H NMR（400MHz、 CDCl_3 ） δ : 7.00（d、 J = 8.1Hz、2H）、6.74（d、 J = 8.1Hz、2H）

50

、3.23 (s, 2H)、2.95-2.90 (m, 2H)、2.41 (s, 3H)、2.30 (dd, J = 13.3、11.2 Hz)、1.47 (s, 9+1H)、0.92 (d, J = 6.1Hz、3H)。

N - ((R) - (1- (4- (2-クロロベンジルオキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン tert-ブチルエステル (11C)

【0132】



Chemical Formula: $C_{23}H_{30}ClNO_3$
Exact Mass: 403.19

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

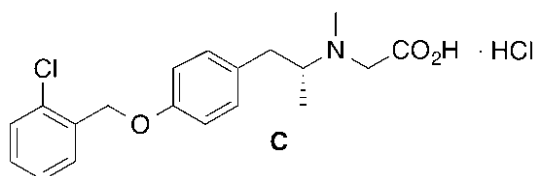
【0133】

化合物10 (100mg、0.36mmol)、2-クロロベンジルブロミド (0.40mmol、51 μ L) 及び K_2CO_3 (148mg、1.07mmol) を、DMF (2.0ml) に添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液中の固体を濾別し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をカラム・クロマトグラフ (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 8:2から5:5) し、粘稠な淡黄色の油状物、9 B (83mg、収率57%) を得た。

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.57-7.54 (m, 1H)、7.40-7.37 (m, 1H)、7.30-7.22 (m, 2H)、7.12-7.08 (m, 2H)、6.92-6.88 (m, 2H)、5.14 (s, 2H)、3.22 (br s、2H)、2.97-2.89 (m, 2H)、2.41 (s, 3H)、2.36-2.30 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)、0.93 (d, J = 6.7Hz、3H)。

N - ((R) - (1- (4- (2-クロロベンジルオキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン塩酸塩 (C) (PS-RG0121)

【0134】



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}ClNO_3$
Exact Mass: 347.13

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0135】

濃縮HCl (1.5ml) をtert-ブチルエステル、11C (83mg、0.21mmol) の冷却した溶液 (0 $^{\circ}C$) に滴下し、3時間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で除去し、生成物C (69mg、収率87%) をC-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、95:5~50:50) により単離した。

^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.56-7.52 (m, 1H)、7.44-7.40 (m, 1H)、7.33-7.28 (m, 2H)、7.23-7.20 (m, 2H)、6.98-6.96 (m, 2H)、5.13 (s, 2H)、3.70-3.61 (m, 2+1H)、3.15 (dd, J = 13.1、4.0Hz、1H)、2.88 (s, 3H)、2.72 (dd, J = 13.1、10.6Hz、1H)、1.21 (d, J = 6.7Hz、3H)。

^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.4 ($C_{quat.}$)、136.2 ($C_{quat.}$)、134.2 ($C_{quat.}$)、131.7 (2CH)、130.6 (3CH)、129.9 ($C_{quat.}$)、128.3 (CH)、116.4 (2CH)、68.4 (CH_2)、64.4 (CH)、56.6 (br, CH_2)、38.9 (br, CH_3)、37.7 (CH_2)、13.3 (CH_3)。

HRMS: m/zは $C_{19}H_{23}NO_3^+$ について計算した: 348.13610、測定: 348.13620

N - ((R) - (1- (4- (3-クロロベンジルオキシ) フェニル) プロパン-2-イル) (メチル)) グリシン塩酸塩 (D) (PS-RG0103)

【0136】

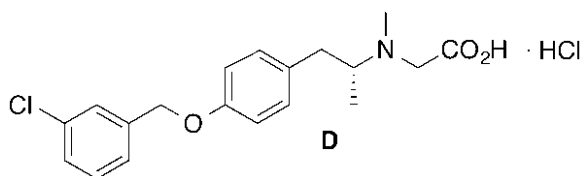
10

20

30

40

50



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}ClNO_3$
Exact Mass: 347.13

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11C調製及其その酸処理上における化合物Cへの変換手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、95:5から30:70) 後に、白色固体 (54mg、71%収率) の化合物Dを得た。

10

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.43 (br s 1H)、7.35-7.33 (m、2H)、7.31-7.27 (m、1H)、7.20 (d、J = 8.7Hz、2H)、6.96 (d、J = 8.7Hz、2H)、5.04 (s、2H)、3.70-3.55 (m、2+1H)、3.14 (dd、J = 13.1、4.0Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.71 (dd、J = 13.1、10.6Hz、1H)、1.20 (d、J = 6.6Hz、3H) .

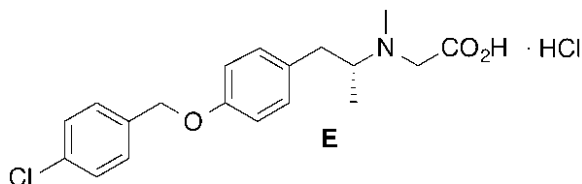
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、159.3 (C_{quat.})、141.2 (C_{quat.})、135.5 (C_{quat.})、131.7 (2CH)、131.2 (CH)、129.8 (C_{quat.})、129.0 (CH)、128.4 (CH)、126.8 (CH)、116.5 (2CH)、70.1 (CH₂)、64.4 (CH)、56.7 (br、CH₂)、38.9 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.2 (CH₃) .

HRMS : m/zはC₁₉H₂₃NO₃⁺について計算した : 348.13610、測定 : 348.13617

(R) -N - (1- (4 - ((4-クロロベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N -methylglycine 塩酸塩 (E) (PS-RG00226)

20

【 0 1 3 7 】



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}ClNO_3$
Exact Mass: 347.13

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

30

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後に、無色固体 (25mg、66%収率) の化合物Eを得た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.40 (d、J = 8.4Hz、2H)、7.35 (d、J = 8.4Hz、2H)、7.20 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.96 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.03 (s、2H)、3.70-3.59 (m、2+1H)、3.14 (dd、J = 13.1、3.8Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.72 (dd、J = 13.1、10.6Hz、1H)、1.20 (d、J = 6.6Hz、3H) .

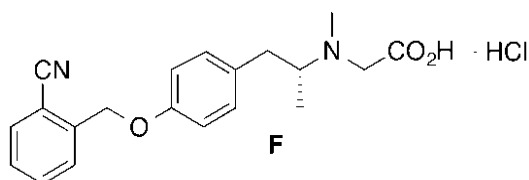
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、159.4 (C_{quat.})、137.6 (C_{quat.})、134.7 (C_{quat.})、131.6 (2CH)、130.2 (2CH)、129.8 (C_{quat.})、129.7 (2CH)、116.5 (2CH)、70.3 (CH₂)、64.5 (CH)、56.6 (br、CH₂)、38.8 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.2 (CH₃) .

40

HRMS : m/zは、C₁₉H₂₃NO₃⁺について計算した : 348.13610、測定 : 348.13519

(R) -N - (1- (4 - ((2-シアノベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N-methylglycine 塩酸塩 (F) (PS-RG0171)

【 0 1 3 8 】



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}N_2O_3$

Exact Mass: 338.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後に、無色固体 (88mg、77%収率) の化合物Fを得た。

10

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ: 7.77 (br d、J = 7.6、1H)、7.70-7.66 (m、2H)、7.54-7.47 (m、1H)、7.25-7.21 (m、2H)、7.02-6.99 (m、2H)、5.21 (s、2H)、3.71-3.60 (m、2+1H)、3.16 (dd、J = 13.2、4.0Hz、1H)、2.89 (s、3H)、2.73 (dd、J = 13.2、10.5Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.7Hz、3H)。

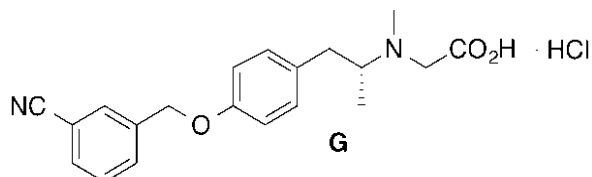
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ: 170.0 (C_{quat.})、159.2 (C_{quat.})、141.9 (C_{quat.})、134.5 (CH)、134.4 (CH)、131.8 (2CH)、130.5 (CH)、130.3 (C_{quat.})、130.1 (CH)、118.3 (C_{quat.})、116.5 (2CH)、113.0 (C_{quat.})、69.2 (CH₂)、64.4 (CH)、56.6 (br、CH₂)、38.9 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.2 (CH₃)。

HRMS: m/zは $C_{20}H_{23}N_2O_3^+$ について計算した。339.17032、測定339.17056

20

(R)-N-(1-(4-((3-シアノベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシン塩酸塩 (G) (PS-RG0172)

【0139】



Chemical Formula: $C_{20}H_{22}N_2O_3$

Exact Mass: 338.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

30

【0140】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後に、無色固体 (90mg、75%収率) の化合物Gを得た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ: 7.78 (br s 1H)、7.74 (br d、J = 7.7Hz、1H)、7.66 (dt、J = 7.7、1.3Hz、1H)、7.55 (t、J = 7.7Hz、1H)、7.24-7.20 (m、2H)、7.00-6.96 (m、2H)、5.11 (s、2H)、3.70-3.58 (m、2+1H)、3.15 (dd、J = 13.2、4.2Hz、1H)、2.89 (s、3H)、2.73 (dd、J = 13.2、10.6Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.7Hz、3H)。

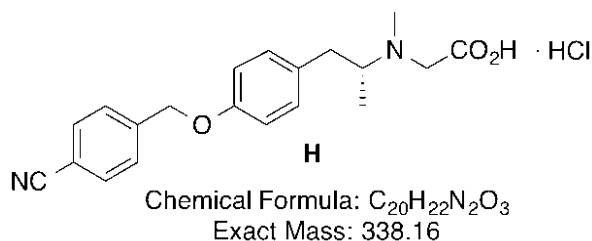
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ: 170.0 (C_{quat.})、159.2 (C_{quat.})、140.7 (C_{quat.})、133.1 (CH)、132.7 (CH)、132.0 (CH)、131.7 (2CH)、130.8 (CH)、130.1 (C_{quat.})、119.8 (C_{quat.})、116.5 (2CH)、113.7 (C_{quat.})、69.8 (CH₂)、64.4 (CH)、56.7 (br、CH₂)、38.9 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.2 (CH₃)。

40

HRMS: m/zは $C_{20}H_{23}N_2O_3^+$ について計算した。339.17032、測定:339.17050

(R)-N-(1-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-methylglycine塩酸塩 (H) (PS-AD0065)

【0141】



(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0142】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後に、オフホワイト固体 (51mg、49%収率) の化合物Hを得た。

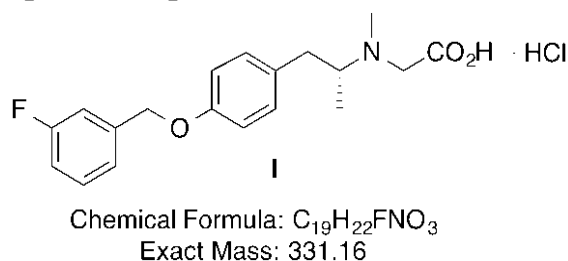
¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.72 (d、J = 8.2Hz、2H)、7.60 (d、J = 8.2Hz、2H)、7.22 (d、J = 8.6Hz、2H)、6.97 (d、J = 8.6Hz、2H)、5.15 (s、2H)、3.70-3.59 (m、2+1H)、3.15 (dd、J = 13.1、4.2Hz、1H)、2.89 (s、3H)、2.73 (dd、J = 13.1、10.6Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.6Hz、3H)。

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、159.2 (C_{quat.})、144.7 (C_{quat.})、133.6 (2CH)、131.7 (2CH)、130.1 (C_{quat.})、129.1 (2CH)、119.8 (C_{quat.})、116.5 (2CH)、112.6 (C_{quat.})、70.0 (CH₂)、64.4 (CH)、56.7 (br、CH₂)、38.9 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.3 (CH₃)。

HRMS: m/zはC₂₀H₂₃N₂O₃⁺について計算した。339.17032、測定:339.17065

(R)-N-(1-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシン塩酸塩 (I) (PS-RG0173)

【0143】



(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0144】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後に、無色固体 (86mg、77%収率) の化合物Iを得た。

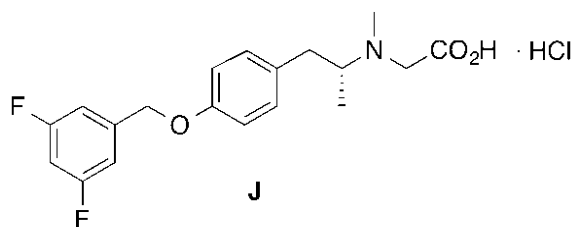
¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.35 (td、J = 8.0、6.0Hz、1H)、7.22-7.18 (m、3H)、7.16-7.13 (m、1H)、7.01 (td、J = 8.5、2.5Hz、1H)、6.97-6.93 (m、2H)、5.03 (s、2H)、3.70-3.59 (m、2+1H)、3.15 (dd、J = 13.2、3.9Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.70 (dd、J = 13.2、10.6Hz、1H)、1.19 (d、J = 6.6Hz、3H)。

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、164.4 (d、J = 244.2Hz、C_{quat.})、159.3 (C_{quat.})、141.7 (d、J = 7.3Hz、C_{quat.})、131.7 (2CH)、131.4 (d、J = 8.1Hz、CH)、129.9 (C_{quat.})、124.2 (d、J = 2.8Hz、CH)、116.4 (2CH)、115.6 (d、J = 21.3Hz、CH)、115.1 (d、J = 22.3Hz、CH)、70.1 (d、J = 2.1Hz、CH₂)、64.3 (CH)、56.6 (br、CH₂)、38.8 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.2 (CH₃)。

HRMS: C₁₉H₂₃NO₃⁺について計算したm/z: 332.16565、測定:332.16595

(R)-N-(1-(4-((3、5-ジフルオロベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシン塩酸塩 (J) (PS-RG0174)

【0145】

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}F_2NO_3$

Exact Mass: 349.15

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0146】

10

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、無色固体 (108mg、79%収率) の化合物Jを得た。

^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.24-7.20 (m, 2H)、7.07-7.01 (m, 2H)、6.99-6.96 (m, 2H)、6.87 (tt, $J = 9.2, 2.3Hz$, 1H)、5.09 (s, 2H)、3.70-3.59 (m, 2+1H)、3.15 (dd, $J = 13.2, 4.2Hz$, 1H)、2.88 (s, 3H)、2.73 (dd, $J = 13.2, 10.5Hz$, 1H)、1.21 (d, $J = 6.7Hz$, 3H)。

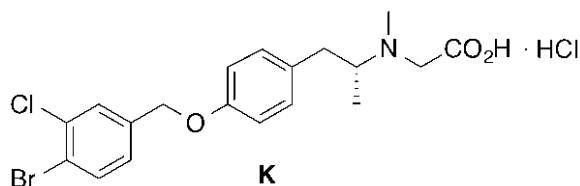
^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、164.7 (dd, $J = 247.2, 12.4Hz$, $C_{quat.}$)、159.1 ($C_{quat.}$)、143.6 (t, $J = 9.1Hz$, $C_{quat.}$)、131.7 (2CH)、130.1 ($C_{quat.}$)、116.8 (2CH)、111.0 (dd, $J = 19.1, 6.9Hz$, CH)、103.9 (t, $J = 25.9Hz$, CH)、69.6 (t, $J = 2.2Hz$, CH_2)、64.4 (CH)、56.6 (br, CH_2)、38.8 (br, C H_3)、37.7 (CH_2)、13.2 (CH_3)。

20

HRMS: m/zは $C_{19}H_{22}N_2O_3^+$ について計算した。350.15623、測定:350.15649

(R) -N- (1- (4- ((4-プロモ-3-クロロベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N -メチルグリシン塩酸塩 (K) (PS-RG00216)

【0147】

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}BrClNO_3$

Exact Mass: 425.04

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0148】

30

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、無色固体 (87mg、76%収率) の化合物Kを得た。

^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.65 (d, $J = 8.3Hz$, 1H)、7.58 (d, $J = 1.7Hz$, 1H)、7.26 (dd, $J = 8.3, 1.7Hz$, 1H)、7.21 (d, $J = 8.6Hz$, 2H)、6.96 (d, $J = 8.6Hz$, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.69-3.58 (m, 2+1H)、3.14 (dd, $J = 13.2, 4.1Hz$, 1H)、2.88 (s, 3H)、2.72 (dd, $J = 13.2, 10.6Hz$, 1H)、1.20 (d, $J = 6.7Hz$, 3H)。

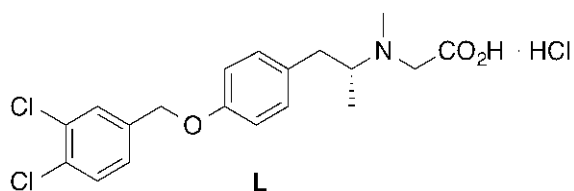
40

^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.2 ($C_{quat.}$)、140.5 ($C_{quat.}$)、135.5 ($C_{quat.}$)、135.1 (CH)、131.7 (2CH)、130.3 (CH)、130.0 ($C_{quat.}$)、128.4 (CH)、122.3 ($C_{quat.}$)、116.5 (2CH)、69.5 (CH_2)、64.4 (CH)、56.6 (br, CH_2)、38.8 (br, CH_3)、37.7 (CH_2)、13.3 (CH_3)。

HRMS: $C_{19}H_{22}BrClNO_3^+$ について計算したm/z: 426.03001、測定:426.03046 (主同位体)

(R) -N- (1- (4- ((3,4-ジクロロベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N-メチルグリシン塩酸塩 (L) (PS-RG0245)

【0149】

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}Cl_2NO_3$

Exact Mass: 381.09

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0150】

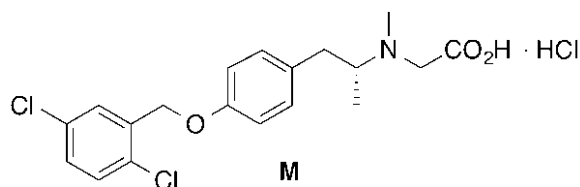
11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー（ $H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70）後に、無色固体（43mg、68%収率）の化合物Lを得た。

^1H NMR（400MHz、MeOD） δ ：7.58（d、 $J = 1.1Hz$ 、1H）、7.50（d、 $J = 8.2Hz$ 、1H）、7.34（dd、 $J = 8.2、1.1Hz$ 、1H）、7.21（d、 $J = 8.4Hz$ 、2H）、6.96（d、 $J = 8.4Hz$ 、2H）、5.04（s、2H）、3.70-3.59（m、2+1H）、3.14（dd、 $J = 13.2、4.1Hz$ 、1H）、2.88（s、3H）、2.72（dd、 $J = 13.2、10.5Hz$ 、1H）、1.21（d、 $J = 6.6Hz$ 、3H）。
 ^{13}C NMR（100MHz、MeOD） δ ：170.0（ $C_{quat.}$ ）、159.2（ $C_{quat.}$ ）、139.8（ $C_{quat.}$ ）、133.5（ $C_{quat.}$ ）、132.7（ $C_{quat.}$ ）、131.8（CH）、131.7（2CH）、130.4（CH）、130.0（ $C_{quat.}$ ）、128.3（CH）、116.5（2CH）、69.5（ CH_2 ）、64.4（CH）、56.7（br、 CH_2 ）、38.9（br、 CH_3 ）、37.7（ CH_2 ）、13.3（ CH_3 ）。

HRMS： $C_{19}H_{20}Cl_2NO_3$ について計算したm/z380.08257、測定:380.08289（主同位体）

(R)-N-(1-(4-((2,5-ジクロロベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシン塩酸塩(M) (PS-AD0064)

【0151】

Chemical Formula: $C_{19}H_{21}Cl_2NO_3$

Exact Mass: 381.09

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

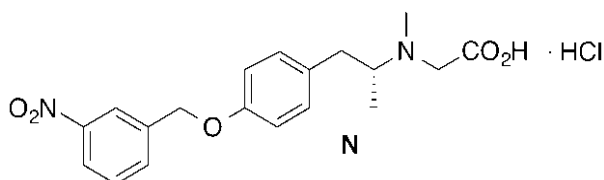
【0152】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー（ $H_2O/MeOH$ 、90:10から50:50）後に、オフホワイト固体（61mg、77%収率）の化合物Mを得た。

^1H NMR（400MHz、MeOD） δ ：7.53（d、 $J = 1.7Hz$ 、1H）、7.39（d、 $J = 8.4Hz$ 、1H）、7.30（dd、 $J = 8.4、1.7Hz$ 、1H）、7.23（d、 $J = 7.7Hz$ 、2H）、6.97（d、 $J = 7.7Hz$ 、2H）、5.08（s、2H）、3.71-3.58（m、2+1H）、3.16（br d、 $J = 12.1Hz$ 、1H）、2.88（s、3H）、2.73（br t、 $J = 11.6Hz$ 、1H）、1.21（d、 $J = 5.9Hz$ 、3H）。
 ^{13}C NMR（100MHz、MeOD） δ ：170.1（ $C_{quat.}$ ）、159.0（ $C_{quat.}$ ）、138.2（ $C_{quat.}$ ）、134.2（ $C_{quat.}$ ）、132.2（ $C_{quat.}$ ）、131.9（CH）、131.8（2CH）、130.33（CH）、130.27（ $C_{quat.}$ ）、129.9（CH）、116.4（2CH）、67.8（ CH_2 ）、64.4（CH）、56.6（br、 CH_2 ）、38.9（br、 CH_3 ）、37.7（ CH_2 ）、13.3（ CH_3 ）。

N-(R)-N-(1-(4-(3-ニトロベンジルオキシ)フェニル)プロパン-2-イル)(メチル)グリシン塩酸塩(N) (PS-RG0128)

【0153】



Chemical Formula: $C_{19}H_{22}N_2O_5$
Exact Mass: 358.15

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【 0 1 5 4 】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (10
 $H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、淡黄色固体 (34mg、65%収率) の化合物Nを得た。

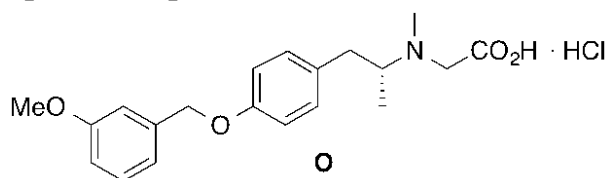
^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 8.30 (br s、1H)、8.16 (dd、 $J = 8.0$ 、1.8Hz、1H)、7.83 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.61 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.22 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、7.00 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、5.18 (s、2H)、3.66 (br s、2+1H)、3.15 (dd、 $J = 13.0$ 、3.7Hz、1H)、2.89 (s、3H)、2.73 (dd、 $J = 13.0$ 、10.6Hz、1H)、1.21 (d、 $J = 6.6$ Hz、3H) .

^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.1 ($C_{quat.}$)、149.9 ($C_{quat.}$)、141.3 ($C_{quat.}$)、134.6 (CH)、131.7 (2CH)、131.0 (CH)、130.1 ($C_{quat.}$)、123.8 (CH)、123.1 (CH)、116.5 (2CH)、69.7 (CH_2)、64.4 (CH)、56.6 (br、 CH_2)、38.9 (br、 CH_3)、37.7 (CH_2)、13.2 (CH_3) . 20

HRMS: m/zは $C_{19}H_{21}N_2O_5^+$ について計算した。357.14560、測定:357.14594

(R) -N- (1- (4- ((3-メトキシベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N-メチルグリシン塩酸 (O) (PS-RG0264)

【 0 1 5 5 】



Chemical Formula: $C_{20}H_{25}NO_4$
Exact Mass: 343.18

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【 0 1 5 6 】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (40
 $H_2O/MeOH$ 、90:40から30:70) 後に、無色固体 (57mg、68%収率) の化合物Oを得た。

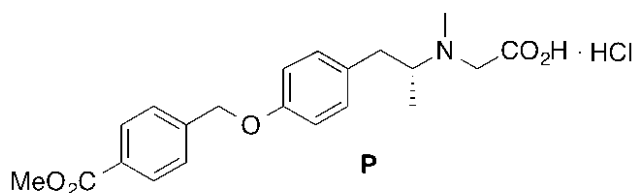
^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.27 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.13 (d、 $J = 8.2$ Hz、2H)、6.98-6.95 (m、2H)、6.88 (d、 $J = 8.2$ Hz、2H)、6.84 (dd、 $J = 8.4$ 、2.2Hz、1H)、4.98 (s、2H)、3.80 (s、3H)、3.71 (br s、1H)、3.57 (d、 $J = 15.8$ Hz、1H)、3.50 (d、 $J = 15.8$ Hz、1H)、3.24 (dd、 $J = 13.1$ 、3.8Hz、1H)、2.83 (s、3H)、2.52 (dd、 $J = 13.1$ 、10.6Hz、1H)、1.17 (d、 $J = 6.5$ Hz、3H) .

^{13}C NMR (100MHz、 $CDCl_3$) δ : 168.0 ($C_{quat.}$)、160.0 ($C_{quat.}$)、158.1 ($C_{quat.}$)、138.6 ($C_{quat.}$)、130.5 (2CH)、129.8 (2CH)、128.4 ($C_{quat.}$)、119.8 (CH)、115.4 (CH)、113.7 (2CH)、113.0 (CH)、70.1 (CH_2)、62.5 (CH)、55.8 (br、 CH_2)、55.4 (CH_3)、38.3 (br、 CH_3)、37.5 (CH_2)、13.2 (CH_3) .

HRMS: $C_{20}H_{26}NO_4^+$ について計算したm/z: 344.18563、測定:344.18469

(R) -N- (1- (4- ((4-メトキシカルボニル) ベンジル) フェニル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N-メチルグリシン塩酸塩 (P) (PS-RG0246)

【 0 1 5 7 】

Chemical Formula: $C_{21}H_{25}NO_5$

Exact Mass: 371.17

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0158】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、95:10から30:70) 後に、白色固体 (37mg、48%収率) の化合物Pを得た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 8.00 (d、J = 8.1Hz、2H)、7.53 (d、J = 8.1Hz、2H)、7.20 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.97 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.13 (s、2H)、3.89 (s、3H)、3.71-3.59 (m、2+1H)、3.14 (dd、J = 13.1、4.0Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.72 (dd、J = 13.1、10.6Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.7Hz、3H) .

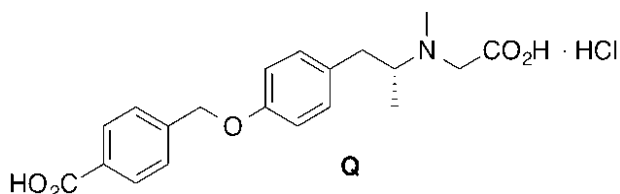
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、168.4 (C_{quat.})、159.4 (C_{quat.})、144.4 (C_{quat.})、134.5 (C_{quat.})、131.7 (2CH)、130.9 (C_{quat.})、130.8 (2CH)、129.9 (C_{quat.})、128.4 (2CH)、116.5 (2CH)、70.4 (CH₂)、64.5 (CH)、56.7 (br、CH₂)、52.8 (CH₃)、38.8 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.3 (CH₃) .

HRMS: m/zはC₂₁H₂₄N₅O³⁺について計算した。370.16600、測定:370.1739

20

(R) -4- ((4- (2- ((カルボキシメチル) (メチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) メチル) 安息香酸塩酸塩 (Q) (PS-RG0065B)

【0159】

Chemical Formula: $C_{20}H_{23}NO_5$

Exact Mass: 357.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0160】

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から50:50) 後に、オフホワイト固体 (13mg、12%収率) の化合物Qを得た。

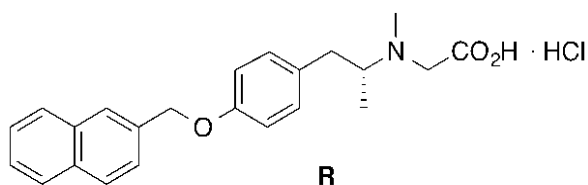
¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.88 (d、J = 8.2Hz、2H)、7.53 (d、J = 8.2Hz、2H)、7.21 (d、J = 8.3Hz、2H)、6.98 (d、J = 8.3Hz、2H)、5.15 (s、2H)、3.64 (br s、2+1H)、3.13 (dd、J = 13.0、3.7Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.73 (dd、J = 13.0、10.6Hz、1H)、1.21 (d、J = 6.6Hz、3H) .

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 172.2 (C_{quat.})、170.0 (C_{quat.})、159.5 (C_{quat.})、143.0 (C_{quat.})、134.5 (C_{quat.})、131.7 (2CH)、129.8 (C_{quat.})、129.0 (2CH)、128.4 (2CH)、116.6 (2CH)、70.5 (CH₂)、64.4 (CH)、56.7 (br、CH₂)、38.9 (br、CH₃)、37.7 (CH₂)、13.3 (CH₃) .

40

(R) -N-メチル-N- (1- (4- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン-2-イル) グリシン塩酸塩 (R) (PS-RG0227)

【0161】



Chemical Formula: $C_{23}H_{25}NO_3$
Exact Mass: 363.18

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、ベージュ色固体 (30mg、62%収率) の化合物Rを得た。

10

^1H NMR (400MHz、 $MeOD$) δ : 7.87-7.81 (m、4H)、7.52 (br d、 $J = 8.3Hz$ 、1H)、7.47-7.45 (m、2H)、7.18 (d、 $J = 8.2Hz$ 、2H)、7.00 (d、 $J = 8.2Hz$ 、2H)、5.19 (s、2H)、3.62 (br s、2+1H)、3.11 (dd、 $J = 13.1$ 、3.3Hz、1H)、2.85 (s、3H)、2.69 (dd、 $J = 13.1$ 、10.6Hz、1H)、1.17 (d、 $J = 6.5Hz$ 、3H)。

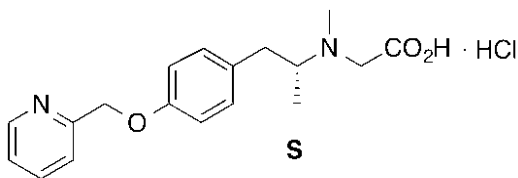
^{13}C NMR (100MHz、 $MeOD$) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.6 ($C_{quat.}$)、136.3 ($C_{quat.}$)、134.9 ($C_{quat.}$)、134.6 ($C_{quat.}$)、131.6 (2CH)、129.6 ($C_{quat.}$)、129.4 (CH)、129.1 (CH)、128.9 (CH)、127.5 (CH)、127.4 (CH)、127.2 (CH)、126.6 (CH)、116.6 (2CH)、71.2 (CH_2)、64.5 (CH)、56.7 (br、 CH_2)、38.8 (br、 C_{H_3})、37.7 (CH_2)、13.3 (CH_3)。

HRMS: $C_{23}H_{26}NO_3^+$ について計算した m/z : 364.19072、測定: 364.18982

20

(R) -N-メチル-N- (1- (4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン-2-イル) グリシン 塩酸塩 (S) (PS-RG0217)

【0162】



Chemical Formula: $C_{18}H_{22}N_2O_3$
Exact Mass: 314.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、淡茶色固体 (55mg、68%収率) の化合物S得た。

30

^1H NMR (400MHz、 $MeOD$) δ : 8.54 (d、 $J = 4.9Hz$ 、1H)、7.86 (td、 $J = 7.8$ 、1.4Hz、1H)、7.59 (d、 $J = 7.8Hz$ 、1H)、7.37 (dd、 $J = 7.8$ 、4.9Hz、1H)、7.22 (d、 $J = 8.4Hz$ 、1H)、7.00 (d、 $J = 8.4Hz$ 、1H)、5.16 (s、2H)、3.69-3.60 (m、2+1H)、3.15 (dd、 $J = 13.1$ 、3.9Hz、1H)、2.89 (s、3H)、2.73 (dd、 $J = 13.1$ 、10.6Hz、1H)、1.21 (d、 $J = 6.6Hz$ 、3H)。

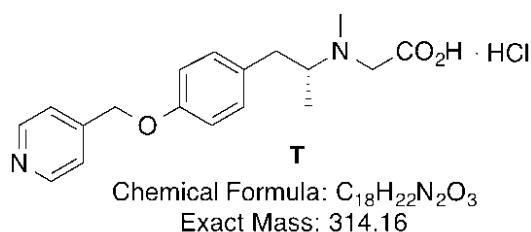
^{13}C NMR (100MHz、 $MeOD$) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.3 ($C_{quat.}$)、158.4 ($C_{quat.}$)、150.0 (CH)、139.1 (CH)、131.7 (2CH)、130.0 ($C_{quat.}$)、124.6 (CH)、123.5 (CH)、116.5 (2CH)、71.4 (CH_2)、64.5 (CH)、56.7 (br、 CH_2)、38.9 (br、 CH_3)、37.6 (CH_2)、13.3 (CH_3)。

40

HRMS: m/z は $C_{18}H_{21}N_2O_3$ について計算した。313.15577、測定: 313.15601

(R) -N-メチル-N- (1- (4- (ピリジン-4-イルメトキシ) フェニル) プロパン-2-イル) グリシン 塩酸塩 (T) (PS-AD0068)

【0163】



(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11Cの調製及酸処理上の化合物Cを変換する手順に従い、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90:10から30:70) 後に、オフホワイト固体 (16mg、35%収率) の化合物T得た。

10

^1H NMR (400MHz、 $MeOD$) δ : 8.52 (d、 $J = 4.9Hz$ 、2H)、7.51 (d、 $J = 4.9Hz$ 、2H)、7.23 (d、 $J = 8.2Hz$ 、2H)、7.00 (d、 $J = 8.2Hz$ 、2H)、5.18 (s、2H)、3.69-3.57 (m、2+1H)、3.14 (dd、 $J = 13.0$ 、3.5Hz、1H)、2.88 (s、3H)、2.74 (dd、 $J = 13.0$ 、10.7Hz、1H)、1.21 (d、 $J = 6.5Hz$ 、3H)。

^{13}C NMR (100MHz、 $MeOD$) δ : 170.0 ($C_{quat.}$)、159.1 ($C_{quat.}$)、150.3 (2CH)、149.7 ($C_{quat.}$)、131.8 (2CH)、130.2 ($C_{quat.}$)、123.4 (2CH)、116.5 (2CH)、69.1 (CH_2)、64.4 (CH)、56.7 (br、 CH_2)、38.9 (br、 CH_3)、37.7 (CH_2)、13.3 (CH_3)。

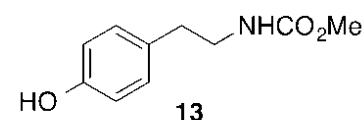
【0164】

図2の場合 (化合物U)

20

メチル- (4-ヒドロキシフェネチル) カルバメート (13)

【0165】



(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0166】

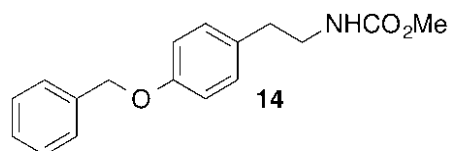
チラミン (1.5g、10.9mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (2.8g、33.9mmol) を1:1に溶解したTHF及び水 (各20ml) の混合物を、クロロギ酸メチル (0.9ml、12.0mmol) 滴下する前に、0℃に冷却した。混合物を3時間、0℃で攪拌し、水で希釈し、EtOAc及びDCMで抽出した。有機層を水で洗浄し、重ね合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。無色固体になる寸前で、淡黄色ワックス (2.2g、定量的収率) の化合物13を得た。

30

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.03-7.01 (m、2H)、6.80-6.75 (m、2H)、4.76 (br s、1H)、3.66 (s、3H)、3.42-3.37 (m、2H)、2.72 (t、 $J = 6.8Hz$ 、2H)。

メチル (4- (ベンジルオキシ) フェネチル) カルバメート (14)

【0167】



40

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0168】

4Bの合成について記載されたO-アルキル化の手順に従って、化合物13 (1.0g、5.13mmol) を14 (白色固体、1.5g、定量的収率) に変換した。

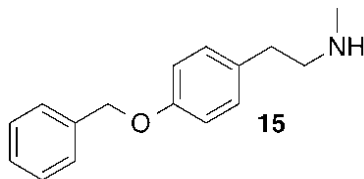
^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.45-7.36 (m、4H)、7.34-7.30 (m、1H)、7.11-7.09

50

(m, 2H)、6.94-6.90 (m, 2H)、5.05 (s, 2H)、4.66 (br s, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.43-3.28 (m, 2H)、2.77 (t, J = 6.8Hz, 2H)。

(4-(ベンジルオキシ)フェネチル)メチルアミン (15)

【0169】



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO
Exact Mass: 241.15

10

(式中: Chemical Formula/化学式, Exact Mass/精密質量)

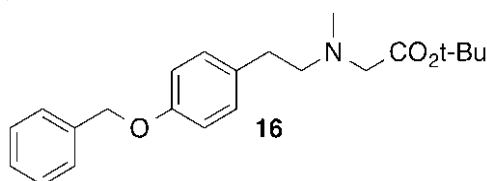
【0170】

合成物8について記載されたLiAlH₄の還元手順に従って、カルバメート14 (500g、1.75mmol) を15 (無色ワックス、215mg、59%収率) に変換した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.45-7.36 (m, 4H)、7.35-7.30 (m, 1H)、7.15-7.11 (m, 2H)、6.93-6.90 (m, 2H)、5.04 (s, 2H)、2.85-2.75 (m, 4H)、2.45 (s, 3H)。

N, N-(4-(ベンジルオキシ)フェネチル)(メチル)グリシンtert-ブチルエステル (16)

20



Chemical Formula: C₂₂H₂₉NO₃
Exact Mass: 355.21

(式中: Chemical Formula/化学式, Exact Mass/精密質量)

【0171】

tert-ブromo酢酸チル (80 μL、0.54mmol) を、DMF (3ml) 中の溶液15 (130mg、0.54mmol) 及びCs₂CO₃ (351mg、1.08mmol) に添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物をH₂Oで希釈し、DCMで抽出した。重ね合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、9:1から5:5) し、黄色がかったワックス (108mg、収率56%) 16を得た。

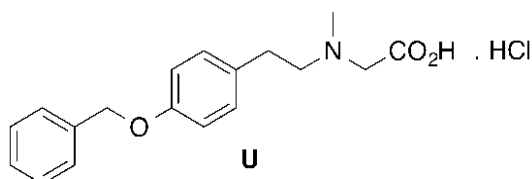
30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.36 (m, 4H)、7.34-7.30 (m, 1H)、7.14-7.10 (m, 2H)、6.92-6.98 (m, 2H)、5.04 (br d, J = 7.8Hz, 1H)、3.21 (s, 2H)、2.77 (dt, J = 7.8, 5.8Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)、1.47 (s, 3H)、3.09-3.00 (m, 2H)。

N, N-(4-(ベンジルオキシ)フェネチル)(メチル)グリシン塩酸塩 (U) (PS-RG0064)

40

【0172】



Chemical Formula: C₁₈H₂₁NO₃
Exact Mass: 299.15

(式中: Chemical Formula/化学式, Exact Mass/精密質量)

50

【0173】

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー（H₂O/MeOH、90：10から30：70）後、16から、白色粉末（80mgの、89%収率）の化合物Uを得た。

¹H NMR（400MHz、MeOD）δ：7.43-7.40（m、2H）、7.38-7.34（m、2H）、7.32-7.27（m、1H）、7.24-7.20（m、2H）、6.99-6.95（m、2H）、5.06（s、2H）、4.19-4.09（m、2H）、3.40（br s、2H）、3.05-3.01（m、2+3H）。

¹³C NMR（100MHz、MeOD）δ：168.4（C_{quat.}）、159.6（C_{quat.}）、138.8（C_{quat.}）、131.1（2CH）、129.6（2CH）、129.4（C_{quat.}）、129.0（CH）、128.7（2CH）、116.6（2CH）、71.1（CH₂）、59.4（CH₂）、56.9（CH₂）、42.2（CH₃）、30.7（CH₂）

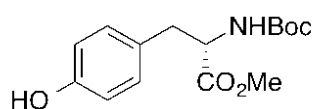
10

HRMS：C₁₈H₂₂NO₃⁺について計算したm/z：300.15942、測定：300.15900

図3の場合（VとWの化合物）

N-（Boc）チロシンメチルエステル（17）

【0174】



17

Chemical Formula: C₁₅H₂₁NO₅

Exact Mass: 295.14

20

（式中：Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量）

【0175】

Blacker, A. John et al. in European Journal of Organic Chemistry, 2009、3413-3426により記載された手順に従って調製した。

【0176】

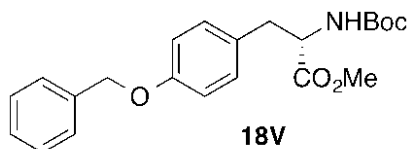
化合物2（3.5g、15.1mmol）をDCM（50ml）中に懸濁し、トリエチルアミン（4.2ml、30.2mmol）滴下する前に、0℃に冷却する。30分後、DCM（3ml）中のBoc₂O（3.6g、16.6mmol）の溶液を滴下し追加した。氷浴を除去し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、これをH₂Oを使用して、0℃でクエンチし、層を分離し、有機層を水で洗浄した。水層をDCMで抽出し、重ね合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc9：1から7：3）し、を放置すると、徐々に白色固体となる無色ワックス（4.1g、収率91%）、17を得た。

30

¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ：6.98-6.94（m、2H）、6.73（d、J = 8.2Hz、2H）、5.00（br d、J = 8.0Hz、1H）、4.56-4.51（m、1H）、3.71（s、3H）、3.49（s、1H）、3.03（dd、J = 13.9、5.7Hz、1H）、2.96（dd、J = 13.9、6.1Hz、1H）、1.42（s、9H）。

N-（Boc）（O-ベンジルオキシ）チロシンメチルエステル（18V）

【0177】



18V

Chemical Formula: C₂₂H₂₇NO₅

Exact Mass: 385.19

40

（式中：Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量）

【0178】

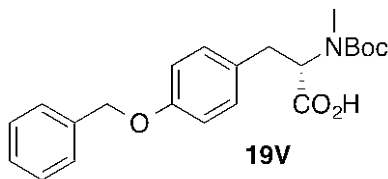
4Aの合成に用いた手順に従い、化合物17（1.0g、3.39mmol）を18Vに変換し、白色固形物（1.3g、95%収率）を得た。

¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ：7.44-7.36（m、4H）、7.35-7.30（m、1H）、7.06-7.02

50

(m, 2H)、6.92-6.88 (m, 2H)、5.04 (s, 2H)、4.97 (br d, J = 8.2Hz, 1H)、4.57-4.52 (m, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.08-2.97 (m, 2H)、1.42 (s, 9H) .
N- (Boc) -N- (メチル) (0 -ベンジルオキシ)、チロシン (19V)

【0179】



Chemical Formula: C₂₂H₂₇NO₅
Exact Mass: 385.19

10

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0180】

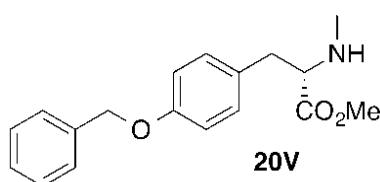
乾燥THF (15ml) 中の18Vの溶液 (1.30g、3.37mmol) とメイ (1.05ml、16.86mmol) を、0℃に冷却し、NaH (60%油状物懸濁液、674mg、16.86mmol) を少量ずつ添加した。得られた混合物を、室温で一晩攪拌し、次いで0℃に冷却し氷水でクエンチした。減圧下で THF を除去した後、残留物を水に取り、ヘキサンで2回洗浄した。水層をクエン酸でpH4に酸性化し、DCMで抽出した。ブライン及び水で洗浄し、重ね合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4ヘキサン/ EtOAc 6) し、淡黄色油状物 (453mg、35%収率)、19Vを得た

20

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ (アトロプ異性体の混合物): 7.44-7.36 (m, 4H)、7.34-7.30 (m, 1H)、7.14-7.09 (m, 2H)、6.93-6.89 (m, 2H)、5.04 (s, 2H)、[4.76 (dd, J = 10.8、5.0Hz, 1H) / 4.56 (dd, J = 10.8、4.2Hz, 1H)] アトロプ異性体、[3.29-3.21 (m, 2H) / 3.07 (dd, J = 14.3、11.1Hz, 1H)、2.98 (dd, J = 14.3、11.1、1H)] アトロプ異性体、[2.75 (s, 3H) / 2.69 (s, 3H)] アトロプ異性体、[1.41 (s, 9H) / 1.35 (s, 9H)] アトロプ異性体

N- (メチル) (0 -ベンジルオキシ) チロシンメチルエステル (20V)

【0181】



Chemical Formula: C₁₈H₂₁NO₃
Exact Mass: 299.15

30

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0182】

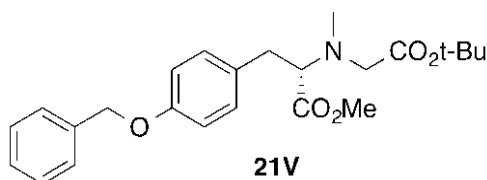
化合物19V (450mg、1.17mmol) をMeOH (6.0ml) に溶解し、塩化チオニル (169 μL、2.34mmol) を滴下する前に、0℃に冷却した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、5%のNaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。淡黄色の油状物 (245mg、収率62%) である化合物20Vを得た

40

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.44-7.36 (m, 4H)、7.34-7.30 (m, 1H)、7.10-7.07 (m, 2H)、6.92-6.88 (m, 2H)、5.04 (s, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.41 (t, J = 6.7Hz, 1H)、2.94-2.86 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、1.66 (br s, 1H) .

N- (tert-ブチルエチル) -N- (メチル) (0 -ベンジルオキシ) チロシンメチルエステル (21V)

【0183】

Chemical Formula: $C_{24}H_{31}NO_5$

Exact Mass: 413.22

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

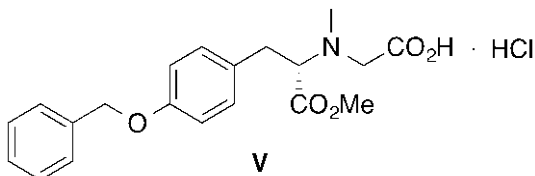
【 0 1 8 4 】

化合物20V (230mg、0.77mmol) をDMF (1.5ml) に溶解し、tert-ブチルプロモアセテート (114 μ L、0.77mmol) を滴下した。攪拌の5分後、 Cs_2CO_3 (501mg、1.54mmol) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その後、大量の水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を重ね合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を自動フラッシュシリカゲルカラム (ヘキサン/ EtOAc 9 : 1から7 : 3) で精製し、黄色がかったワックス (157mg、収率49%) として、21Vを得た。

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.44-7.35 (m、4H)、7.34-7.29 (m、1H)、7.15-7.11 (m、2H)、6.90-6.87 (m、2H)、5.02 (s、2H)、3.59 (dd、 J = 9.4、5.9Hz、1H)、3.59 (s、3H)、3.42 (d、 J = 17.0Hz、1H)、3.26 (d、 J = 17.0Hz、1H)、2.99 (dd、 J = 13.4、9.4Hz、1H)、2.93 (dd、 J = 13.4、5.9Hz、1H)、2.48 (s、3H)、1.47 (s、9H)。

N-カルボキシメチル)-N-(メチル-O-benzyloxytyrosineメチルエステル塩酸塩 (V)
(PS-RG0123)

【 0 1 8 5 】

Chemical Formula: $C_{20}H_{23}NO_5$

Exact Mass: 357.16

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー (H_2O /MeOH、90 : 10から30:70) 後、21Vから、白色粉末 (82mg、86%収率) の化合物Vを得た。

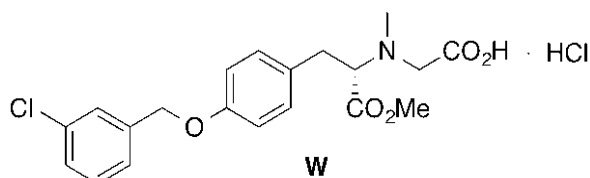
^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.42-7.39 (m、2H)、7.37-7.32 (m、2H)、7.31-7.26 (m、1H)、7.16-7.12 (m、2H)、6.96-6.89 (m、2H)、5.03 (s、2H)、3.89 (dd、 J = 8.4、6.8Hz、1H)、3.59 (s、3H)、3.58 (d、 J = 16.9Hz、1H)、3.48 (d、 J = 16.9Hz、1H)、3.09-2.99 (m、2H)、2.62 (s、3H)。

^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 173.0 ($C_{quat.}$)、172.3 ($C_{quat.}$)、159.4 ($C_{quat.}$)、138.8 ($C_{quat.}$)、131.4 (2CH)、130.2 ($C_{quat.}$)、129.6 (2CH)、129.0 (CH)、128.7 (2CH)、116.2 (2CH)、71.1 (CH_2)、69.3 (CH)、56.8 (CH_2)、52.4 (CH_3)、40.4 (CH_3)、35.5 (CH_2)。

HRMS : $C_{20}H_{24}NO_5^+$ について計算したm/z : 358.16490、測定:358.16473

N-Carboxymethyl-N-メチル- O -3- chlorobenzyloxytyrosineメチルエステル塩酸塩 (W)
(PS-RG0122)

【 0 1 8 6 】

Chemical Formula: $C_{20}H_{22}ClNO_5$

Exact Mass: 391.12

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0187】

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー ($H_2O/MeOH$ 、90 : 10から30:70) 後、21W (100mg、75%収率) から、黄色粉末 (72mg、75%収率) の化合物Wを得た。

^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.43 (br s、1H)、7.34-7.27 (m、3H)、7.16-7.13 (m、2H)、6.92-6.89 (m、2H)、5.03 (s、2H)、3.90 (t、J = 7.6Hz、1H)、3.59 (d、J = 16.9Hz、1H)、3.59 (s、3H)、3.49 (d、J = 16.9Hz、1H)、3.05-3.03 (m、2H)、2.62 (s、3H)。

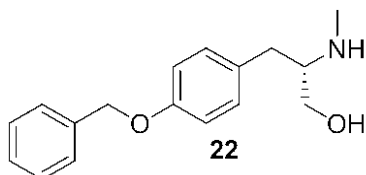
^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 172.9 ($C_{quat.}$)、172.2 ($C_{quat.}$)、159.1 ($C_{quat.}$)、141.3 ($C_{quat.}$)、135.5 ($C_{quat.}$)、131.5 (2CH)、131.2 (CH)、130.4 ($C_{quat.}$)、129.0 (CH)、128.4 (CH)、126.8 (CH)、116.2 (2CH)、70.1 (CH_2)、69.3 (CH)、56.8 (CH_2)、52.4 (CH_3)、40.4 (CH_3)、35.5 (CH_2)。

HRMS: $C_{20}H_{24}NO_5^+$ について計算したm/z : 392.12593、測定:392.12552

図4 (化合物X、Y、Z、AA、AB)

(S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-メチルアミン22

【0188】

Chemical Formula: $C_{17}H_{21}NO_2$

Exact Mass: 271.16

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

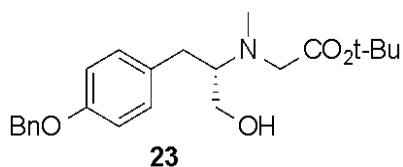
【0189】

化合物4B (5.0g、14.6mmol) を乾燥THF (75mlの) に溶解し、 $LiAlH_4$ (2.2g、58.2mmol) を少量ずつ追加した。得られた懸濁液を、還流下で3時間攪拌した。反応完了後、順次、再水、及び10%NaOH水溶液、及び、再度水 (各2.2ml) でクエンチした。懸濁液中の固体が白色に変化した後、それを濾過し、DCM及びTHFで洗浄した。次に、濾液を真空中で蒸発させ、残渣をフラッシュシリカゲルカラム (ヘキサン : EtOAc、1 : 1、次いで DCM : MeOH、7 : 3) で精製し、白色固体 (3.48g、88%) を得た。

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.44-7.31 (m、5H)、7.10 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.92 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.05 (s、2H)、3.64 (dd、J = 10.8、3.6Hz、1H)、3.34 (d、J = 10.8、4.8Hz、1H)、2.78-2.64 (m、2H+1H)、2.41 (s、3H)、2.06 (br s、2H)。

tert-ブチル (S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-23-メチルグリシネート

【0190】

Chemical Formula: $C_{23}H_{31}NO_4$

Exact Mass: 385.23

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

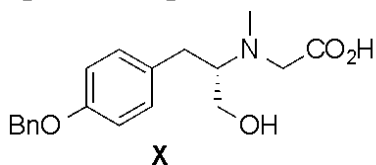
【0191】

DMF (20ml) 中で22の溶液 (1.14g、4.20mmol) に、Et₃N (615 μL、4.41mmol) 及びtert-ブチルプロモアセテート (665 μL、4.41mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。DMFを真空下で蒸発させ除去した。残留物をDCMに溶解し、クエン酸溶液で洗浄した。水層をDCMで3回抽出した。次いで、重ね合わせた有機層を塩水と水と共に、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、70/30から50/50) をし、無色油状物 (1.30 g、80%) である23を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.44-7.30 (m、5H)、7.06 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.90 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.04 (s、2H)、3.44 (dd、J = 10.4、4.4Hz、1H)、3.32 (br t、J = 10.4Hz、1H)、3.28 (d、J = 16.4Hz、1H)、3.13 (d、J = 16.4Hz、1H)、3.01-2.94 (m、1H)、2.78 (dd、J = 13.6、5.6Hz、1H)、2.43 (s、3H)、2.35 (dd、J = 13.6、8.8Hz、1H)、1.47 (s、9H)。

(S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-メチルグリシン X (PS-RG0188)

【0192】

Chemical Formula: $C_{19}H_{23}NO_4$

Exact Mass: 329.16

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0193】

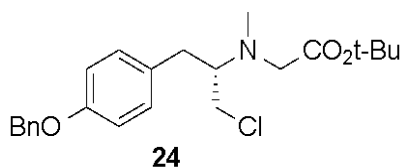
11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90 : 10から30:70) 後、23から、白色粉末 (120mgの、66%収率) の化合物Xを得た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.43-7.27 (m、5H)、7.09 (d、J = 8.6Hz、2H)、6.91 (d、J = 8.6Hz、2H)、5.05 (s、2H)、3.47 (dd、J = 11.4、10.0Hz、1H)、3.39 (dd、J = 11.4、3.8Hz、1H)、3.27 (d、J = 15.5Hz、1H)、3.12 (d、J = 15.5Hz、1H)、2.95 (br s、1H)、2.84 (dd、J = 13.4、3.8Hz、1H)、2.39 (s、3H)、2.28 (dd、J = 13.4、10.7Hz、1H)。

¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ : 175.3 (C_{quat.})、156.5 (C_{quat.})、137.2 (C_{quat.})、132.4 (C_{quat.})、129.9 (2CH)、128.4 (2CH)、127.8 (CH)、127.7 (2CH)、114.6 (2CH)、69.1 (CH₂)、66.7 (CH)、59.7 (CH₂)、58.4 (CH₂)、37.1 (CH₃)、30.4 (CH₂)。

tert-ブチル (S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-クロロプロパン-2-イル)-N-メチルグリシネート

【0194】

Chemical Formula: $C_{23}H_{30}ClNO_3$

Exact Mass: 403.19

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

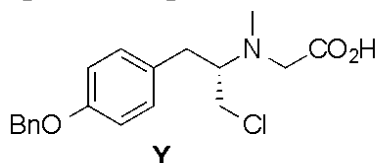
【0195】

乾燥DCM (20ml) 中の23 (1.23g、3.20mmol) の溶液に、0℃で、Et₃N (900 μL、6.40mmol) を添加した。その後、TsCl (1.22g、6.40mmol) 及びDMAP (117mg、0.96mmol) を添加した。混合物を0℃から室温において、一晩撹拌した。反応完了後、混合物をDCMで希釈し、10%クエン酸溶液で洗浄した。有機相を分離し、水層をDCM (3×) で抽出した。次に、重ね合わせた有機相を、Na₂SO₄で乾燥される前に、飽和NaHCO₃溶液及び食塩水で順次洗浄し、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサンからヘキサン/EtOAc 85/15) により精製し、淡黄色油状物 (1.14g、88%) として24を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.45-7.31 (m、5H)、7.18 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.93 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.05 (s、2H)、4.16-4.10 (m、1H)、3.31 (s、2H)、3.20 (dd、J = 14.4、4.8Hz、1H)、2.90-2.85 (m、3H)、2.49 (s、3H)、1.47 (s、9H)

(S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-クロロプロパン-2-イル)-N-メチルグリシン Y (PS-AD0095)

【0196】

Chemical Formula: $C_{19}H_{22}ClNO_3$

Exact Mass: 347.13

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0197】

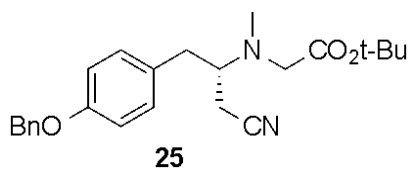
11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90:10から30:70) 後、24 (84mg、0.21mmol) から、黄色粉末 (24mg、30%収率) の化合物Wを得た。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ : 7.43-7.30 (m、5H)、7.18 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.94 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.07 (s、2H)、4.33-4.27 (m、1H)、3.37-3.28 (m、2H)、3.19 (dd、J = 14.5、3.9Hz、1H)、2.83 (d、J = 6.3Hz、2H)、2.74 (dd、J = 14.5、8.9Hz、1H)、2.40 (s、3H) .

¹³C NMR (100MHz、DMSO-d₆) δ : 171.9 (C_{quat.})、157.0 (C_{quat.})、137.2 (C_{quat.})、130.4 (2CH)、130.0 (C_{quat.})、128.4 (2CH)、127.8 (CH)、127.7 (2CH)、114.4 (2CH)、69.1 (CH₂)、62.1 (CH₂)、61.9 (CH)、57.8 (CH₂)、41.9 (CH₃)、40.5 (CH₂) .

tert-ブチル (S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-シアノプロパン-2-イル)-N-25-メチルグリシネート

【0198】

Chemical Formula: $C_{24}H_{30}N_2O_3$

Exact Mass: 394.23

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0199】

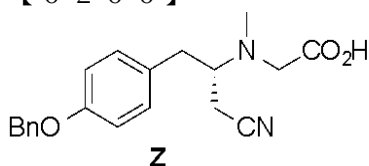
乾燥DMF (2.5ml) の中の24 (235mg、0.58mmol) の溶液に、KCN (379mg、5.82mmol)、10
8-クラウン-6 (31mg、0.12mmol)、NaI触媒量を添加した。混合物をMW下、100℃で1時間
半撹拌した。次いで、混合物をDCMと飽和NaHCO₃溶液に分配した。有機層を、Na₂SO₄上で
乾燥する前に、飽和NaHCO₃溶液及び食塩水で、順次、洗浄し、濾過し、真空下で蒸発させ
た。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサンから/EtOAc 80/20ヘキサン
へ) で精製し、淡黄色油状物 (183mg、80%) として25を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ: 7.45-7.31 (m、5H)、7.14 (d、J = 8.0Hz、2H)、6.93
(d、J = 8.0Hz、2H)、5.05 (s、2H)、3.39 (d、J = 16.8Hz、1H)、3.33 (d、J =
16.8Hz、1H)、3.26-3.20 (m、1H)、3.02 (dd、J = 13.6、4.8Hz、1H)、2.67 (dd、J
= 13.6、9.6Hz、1H)、2.53 (s、3H)、2.46 (dd、J = 17.2、4.8Hz、1H)、2.37 (dd
、J = 17.2、6.4Hz、1H)、1.48 (s、9H) .

¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ: 170.3 (C_{quat.})、157.6 (C_{quat.})、136.9 (C_{quat.})
)、130.3 (C_{quat.})、130.0 (2CH)、128.5 (2CH)、127.9 (CH)、127.4 (2CH)
、118.6 (C_{quat.})、115.0 (2CH)、81.2 (C_{quat.})、69.9 (CH₂)、61.6 (CH)、5
6.4 (CH₂)、37.8 (CH₃)、36.3 (CH₂)、28.0 (3CH₃)、18.8 (CH₂) .

(S) -N- (1- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -3- cyanopropan -2-イル) -N-メチルグ
リシン Z (PS-AD0186)

【0200】

Chemical Formula: $C_{20}H_{22}N_2O_3$

Exact Mass: 338.16

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0201】

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90
: 10から30:70) 後、25 (74mg、0.18mmol) から、固形 (54mg、77%収率) の化合物Zを得
た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ: 7.41-7.27 (m、5H)、7.20 (d、J = 8.3Hz、2H)、6.95
(d、J = 8.3Hz、2H)、5.03 (s、2H)、3.60-3.50 (m、3H)、3.10 (dd、J = 13.3、
5.0Hz、1H)、2.79 (dd、J = 13.3、9.8Hz、1H)、2.75-2.62 (m、2H)、2.69 (s、3H
) .

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ: 172.6 (C_{quat.})、159.5 (C_{quat.})、138.8 (C_{quat.})
、131.5 (2CH)、130.1 (C_{quat.})、129.7 (2CH)、129.0 (CH)、128.7 (2CH)、1
19.1 (C_{quat.})、116.5 (2CH)、71.1 (CH₂)、63.6 (CH)、57.2 (CH₂)、38.8 (CH₃)
、36.2 (CH₂)、18.8 (CH₂) .

(S) -N- (1-シアノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン-2-イル) -N-26-メチルグリシ
ン

【0202】

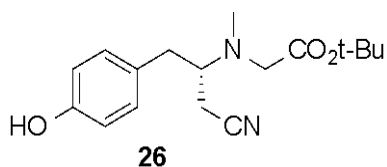
10

20

30

40

50

Chemical Formula: C₁₇H₂₄N₂O₃

Exact Mass: 304.18

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

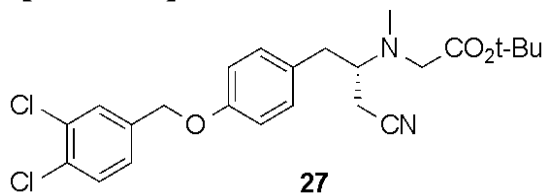
【0203】

9Bから10の化合物調製のため、図1に概説した手順に従って、25 (213mg、0.54mmol) から対応する化合物26を調製した。放置すると固化する無色油状物である化合物26 (148mg、90%)を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ: 7.06 (d、J = 8.0Hz、2H)、6.77 (d、J = 8.0Hz、2H)、5.43 (br s、OH)、3.38 (d、J = 16.8Hz、1H)、3.33 (d、J = 16.8Hz、1H)、3.22-3.17 (m、1H)、2.99 (dd、J = 13.6、4.8Hz、1H)、2.64 (dd、J = 13.6、9.6Hz、1H)、2.52 (s、3H)、2.46 (dd、J = 17.0、4.8Hz、1H)、2.36 (dd、J = 17.0、6.2Hz、1H)、1.47 (s、9H)。

tert-ブチル-(S)-N-(1-シアノ-3-(4-(3,4-ジクロロベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシネート 27

【0204】

Chemical Formula: C₂₄H₂₈Cl₂N₂O₃

Exact Mass: 462.15

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0205】

乾燥DMF (2ml) 中の26 (131mg、0.43mmol) の溶液に、窒素下で、K₂CO₃ (179mg、1.29mmol) 及び3,4-ジクロロプロマイド (83μL、0.56mmol) を、順次、加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。粗混合物をセライトのバッドを通して濾過し、DCMでリンスした。濾過物を真空下で蒸発させた。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 90/10から75/25) で精製し、無色の油状物 (175mg、88%) として27を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ: 7.53 (s、1H)、7.45 (d、J = 8.4Hz、1H)、7.25 (d、J = 8.4Hz、1H)、7.14 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.88 (d、J = 8.4Hz、2H)、4.99 (s、2H)、3.38 (d、J = 17.0 Hz、1H)、3.32 (d、J = 17.0 Hz、1H)、3.26-3.19 (m、1H)、3.02 (dd、J = 13.6、5.2Hz、1H)、2.68 (dd、J = 13.6、9.2Hz、1H)、2.52 (s、3H)、2.46 (dd、J = 17.2、4.8Hz、1H)、2.37 (dd、J = 17.2、6.0Hz、1H)、1.47 (s、9H)。

¹³C NMR (100 MHz、CDCl₃) δ: 170.3 (C_{quat.})、157.1 (C_{quat.})、137.3 (C_{quat.})、132.7 (C_{quat.})、131.9 (C_{quat.})、130.8 (C_{quat.})、130.6 (CH)、130.2 (2CH)、129.2 (CH)、126.5 (CH)、118.6 (C_{quat.})、115.0 (2CH)、81.3 (C_{quat.})、68.5 (CH₂)、61.6 (CH)、56.4 (CH₂)、37.8 (CH₃)、36.4 (CH₂)、28.1 (3CH₃)、18.9 (CH₂)。

(S)-N-(1-シアノ-3-(4-(3,4-ジクロロベンジル)オキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-N-メチルグリシン AA (PS-AD0191)

【0206】

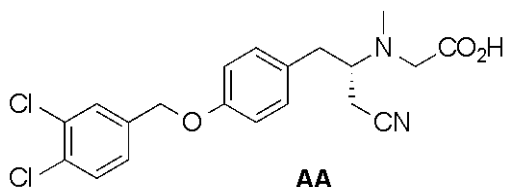
10

20

30

40

50

Chemical Formula: $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_3$

Exact Mass: 406.09

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0207】

10

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH、90 : 10から30:70) 後、27 (162mg、0.44mmol) から、黄色粉末の化合物AA (120mg、66%収率) (120mg、66%収率) を得た。

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.58 (s、1H)、7.49 (d、J = 8.2Hz、1H)、7.33 (d、J = 8.2Hz、1H)、7.22 (d、J = 8.2Hz、2H)、6.95 (d、J = 8.2Hz、2H)、5.03 (s、2H)、3.57-3.48 (m、3H)、3.10 (dd、J = 13.3、3.8Hz、1H)、2.79 (dd、J = 13.3、9.9Hz、1H)、2.74-2.62 (m、2H)、2.66 (s、3H)。

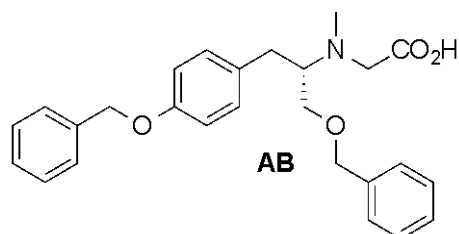
¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 173.1 (C_{quat.})、159.1 (C_{quat.})、139.8 (C_{quat.})、133.5 (C_{quat.})、132.6 (C_{quat.})、131.8 (CH)、131.6 (2CH)、130.9 (C_{quat.})、130.4 (CH)、128.3 (CH)、119.3 (C_{quat.})、116.5 (2CH)、69.5 (CH₂)、63.6 (CH)、57.2 (CH₂)、38.7 (CH₃)、36.4 (CH₂)、18.8 (CH₂)。

20

HRMS : m/zはH₂₀C₂₀Cl₂N₂O₃を計算する。405.07782、測定:405.07819

(S) -N- (1- (ベンジルオキシ) -3- (4- ((3,4-ジクロロベンジル) オキシ) フェニル) プロパン-2-イル) -N-メチルグリシン AB (PS-RG0221)

【0208】

Chemical Formula: $C_{26}H_{29}NO_4$

Exact Mass: 419.21

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0209】

30

化合物23 (200mg、0.52mmol) を乾燥THF溶液に入れて、NaH (油中60%懸濁液、42mg、1.04mmol) を加える前に、0℃に冷却した。攪拌10分後、臭化ベンジル (93 μL、0.78mmol) を滴下し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、0℃に冷却し、濃塩酸 (2.0ml) のを滴下した。溶媒を真空下で除去する前に、得られた溶液をさらに2時間攪拌した。粗生成物を2連続の逆相C18カラム (H₂O/MeOH、90:10から5:95へ) を介して精製し、白色固体 (108mg、46%) としてABを得た。

40

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.43-7.42 (m、2H)、7.38-7.27 (m、8H)、7.15 (d、J = 8.6Hz、2H)、6.94 (d、J = 8.6Hz、2H)、5.06 (s、2H)、4.55 (d、J = 11.7Hz、1H)、4.45 (d、J = 11.7Hz、1H)、3.83-3.68 (m、3H)、3.64 (dd、J = 11.7、2.9Hz、1H)、3.55 (dd、J = 11.7、7.1Hz、1H)、3.07 (dd、J = 13.3、4.6Hz、1H)、2.93 (s、3H)、2.90 (dd、J = 13.3、10.9Hz、1H)。

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 170.0 (C_{quat.})、159.7 (C_{quat.})、138.8 (C_{quat.})、138.6 (C_{quat.})、131.5 (2CH)、129.74 (2CH)、129.66 (2CH)、129.4 (2CH)、129.3 (CH)、129.0 (CH)、128.9 (C_{quat.})、128.7 (2CH)、116.6 (2CH)、74.

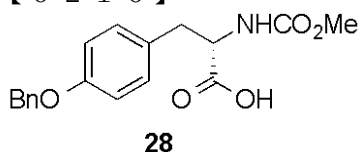
50

5 (CH₂)、71.1 (CH₂)、67.4 (CH)、66.6 (CH₂)、58.1 (CH₂)、39.9 (CH₃)、32.1 (CH₂)。

図5の場合(化合物AC)

(S)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((メトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸28

【0210】



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO₅
Exact Mass: 329.13

10

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0211】

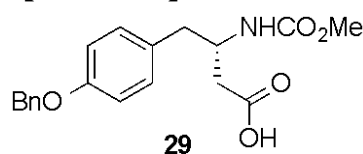
化合物4B(2.06g、6.0mmol)をTHF(10ml)に溶解し、水酸化リチウム(0.50g、21.0mmol)を予め水(5ml)に溶解し少量ずつ添加した。懸濁混合物を2時間30分室温で撹拌した。溶液をKHSO₄ 1M溶液で、pH=4に酸性化した。混合物を濁った白色になり、DCMと水に分配した。水層をDCM(3回)で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に進んだ。化合物28を白色固体(2.0g、100%)として得た。

20

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ: 7.42-7.30(m、5H)、7.09(d、J=8.2Hz、2H)、6.91(d、J=8.2Hz、2H)、5.10(br d、J=7.6Hz、1H)、5.03(s、2H)、4.66-4.62(m、1H)、3.67(s、3H)、3.16-3.04(m、2H)。

(S)-4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸29

【0212】



Chemical Formula: C₁₉H₂₁NO₅
Exact Mass: 343.14

30

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0213】

ホモロゲーションされたエステル29は、28から3段階で得られた。最初のステップ(塩化アシルの形成): 28(1.52グラム、4.62mmol)を乾燥DCM(17ml)に懸濁し、0℃に冷却した。塩化オキサリル(590μL、6.93mmol)を、0℃で、溶液に加え、DMF 5滴下した。混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物を直接次の工程に進めた。

40

【0214】

第2段階(ジアゾケトン形成)以前の塩化アシルの粗製物(1.60グラム、4.62mmol)をN₂雰囲気下、乾燥THF(20ml)中に溶解した。溶液を-10℃まで冷却し、Et₂O(5.2ml、10.4mmol)中のTMSDの2M溶液を加え、さらにEt₃N(1.44ml、10.4mmol)を滴下した。溶液を20時間室温に-10℃で撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液及び飽和NH₄Cl溶液で連続的に洗浄した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接に進める。

【0215】

第3段階(ホモロゲートされたエステル形成) MeOH(2ml)中の元ジアゾケトン(161mg、0.46mmol)の溶液に、Et₃N(1.21ml、8.66mmol)中のAgOBzの溶液(63mg、0.27mmol)

50

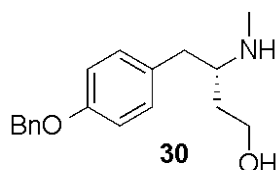
を添加した。黒色混合物を一晩光から隠し、室温で攪拌した。次いで、溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をDCMと10%クエン酸溶液の間に分配した。次いで、有機層を、Na₂SO₄で乾燥する前に、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を自動フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。(ヘキサンからヘキサン/EtOAc 80/20)、淡黄色油状物(82mg、48%)として29を得た。

¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ : 7.44-7.30 (m、5H)、7.10 (d、J = 8.2Hz、2H)、6.92 (d、J = 8.2Hz、2H)、5.28(br s、1H)、5.04 (s、2H)、4.17 (br d、J = 5.6Hz、1H)、3.68 (s、3H)、3.64 (s、3H)、2.91-2.85 (m、1H)、2.80-2.75 (m、1H)、2.55-2.45 (m、1H)、4.66-4.62 (m、1H)。

¹³C NMR (100 MHz、CDCl₃) δ : 171.9 (C_{quat.})、157.5 (C_{quat.})、156.1 (C_{quat.})、137.1 (C_{quat.})、130.2 (2CH)、129.7 (C_{quat.})、128.5 (2CH)、127.8 (CH)、127.4 (2CH)、114.8 (2CH)、69.8 (CH₂)、51.9 (CH₃)、51.6 (CH₃)、49.3 (CH)、39.3 (CH₂)、37.2 (CH₂)。

10

(S)-4-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(メチルアミノ)ブタン-1-オール 30
【0216】



20

Chemical Formula: C₁₈H₂₃NO₂
Exact Mass: 285.17

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0217】

エステル29(200mg、0.57mmol)を乾燥THF(3ml)中に溶解した。LiAlH₄(129mg、3.39mmol)を、0℃で、数回に分けて添加した。次いで、混合物を一晩加熱還流した。反応完了後、混合物を、水、10%のNaOH溶液、再び水を順次添加し、クエンチした。白色の懸濁液を0℃で1時間攪拌した後、セライトのパッドを通して濾過し、DCMでリンスした。濾液を真空下で蒸発させた。粗生成物を自動化フラッシュクロマトグラフィー(DCMからDCM/MeOH、94/6)により精製し、放置すると固化する無色の油状物(82mg、51%)を得た。

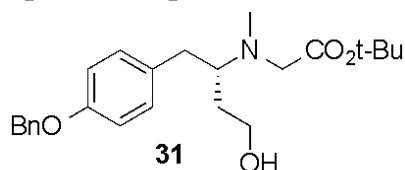
30

¹H NMR (400MHz、MeOD) δ : 7.42-7.27 (m、5H)、7.12 (d、J = 8.4Hz、2H)、6.93 (d、J = 8.4Hz、2H)、5.04 (s、2H)、3.69-3.57 (m、2H)、2.84-2.73 (m、2H)、2.61 (dd、J = 13.2、7.2Hz、1H)、2.37 (s、3H)、1.67-1.57 (m、2H)

¹³C NMR (100MHz、MeOD) δ : 158.9(C_{quat.})、138.8 (C_{quat.})、132.4 (C_{quat.})、131.3 (2CH)、129.5 (2CH)、128.8 (CH)、128.5 (2CH)、116.1 (2CH)、71.0 (CH₂)、60.9 (CH₂)、60.7 (CH)、40.0 (CH₂)、35.9 (CH₂)、33.4 (CH₃)。

tert-ブチル(S)-N-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4-hydroxybutan-2-イル)-N-メチルグリシネート 31

【0218】



40

Chemical Formula: C₂₄H₃₃NO₄
Exact Mass: 399.24

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

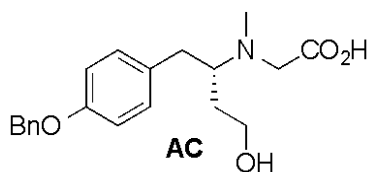
化合物22から化合物23の調製のための、図4に概説した手順に従って、30(81mg、0.28mmol)から対応する化合物31を調製した。さらに精製することなく、無色油状物である化合物31(107mg、94%)を得た。

50

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.43-7.29 (m、5H)、7.03 (d、 $J = 8.0\text{Hz}$ 、2H)、6.89 (d、 $J = 8.0\text{Hz}$ 、2H)、5.02 (s、2H)、3.73-3.64 (m、2H)、3.33 (d、 $J = 16.2\text{Hz}$ 、1H)、3.17 (d、 $J = 16.2\text{Hz}$ 、1H)、2.92-2.84 (m、3H)、2.39 (br s、3H)、2.26 (dd、 $J = 12.8$ 、10.0Hz、1H)、1.74-1.64 (m、1H)、1.48 (s、9H).

(S) -N- (1- (4- (ベンジルオキシ) フェニル) -4-ヒドロキシブタン-2-イル) -N-メチルグリシン AC (PS-AD0179)

【0219】



10

Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Exact Mass: 343.18

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0220】

11Cから化合物Cを調製する手順に従って、C-18逆相クロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 、90:10から30:70) 後、31 (30mg、0.88mmol) から、白色固形の化合物AC (12mg、42%収率) を得た。

^1H NMR (400MHz、 MeOD) δ : 7.43-7.28 (m、5H)、7.21 (d、 $J = 8.2\text{Hz}$ 、2H)、6.98 (d、 $J = 8.1\text{Hz}$ 、2H)、5.06 (s、2H)、3.76-3.69 (m、4H)、3.59 (br td、 $J = 10.7$ 、2.3Hz、1H)、3.14 (dd、 $J = 13.4$ 、3.8Hz、1H)、2.92 (s、3H)、2.76 (dd、 $J = 13.4$ 、10.7Hz、1H)、2.06-1.95 (m、1H)、1.68 (br dd、 $J = 15.6$ 、2.6Hz、1H).

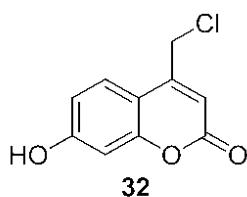
20

^{13}C NMR (100MHz、 MeOD) δ : 169.7 (C_{quat})、159.8 (C_{quat})、138.7 (C_{quat})、131.5 (2CH)、129.5 (2CH)、129.3 (C_{quat})、128.9 (CH)、128.6 (2CH)、116.5 (2CH)、71.0 (C_{H_2})、69.4 (CH)、61.3 (CH_2)、57.7 (CH_2)、37.9 (CH_3)、34.8 (CH_2)、30.8 (CH_2).

図6 (化合物AD)

4-クロロメチル-7-ヒドロキシクマリン (32)

【0221】



30

Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_3$

Exact Mass: 210.01

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

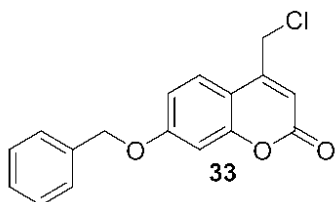
【0222】

Carotti, A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52 6685 -6706) に従って調製した。

40

4-クロロ-7-ベンジルオキシクマリン (33)

【0223】



Chemical Formula: $C_{17}H_{13}ClO_3$

Exact Mass: 300.06

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

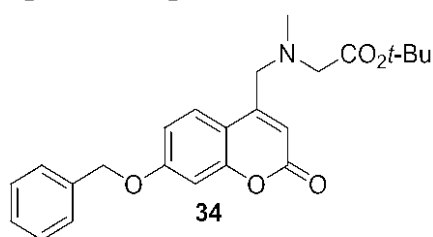
【 0 2 2 4 】

10

Carotti, A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52 6685 -6706) に従って調製した。

tert-ブチルN- ((7- (ベンジルオキシ) -2-オキソ-2-H-クロメン-4-オンイル) メチル) -N-メチルグルシネート (34)

【 0 2 2 5 】



20

Chemical Formula: $C_{24}H_{27}NO_5$

Exact Mass: 409.19

(式中： Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【 0 2 2 6 】

K_2CO_3 (207mg、1.5ミリモル) を含む、DMF (2ml) 中のサルコシンtert-ブチルエステル塩酸塩 (217mg、1.2mmol) を5分間攪拌した。(溶液が透明になる) 化合物33 (300mg、1.0mmol) を添加し、続いて5分後に Cs_2CO_3 (488mg、1.5ミリモル) を添加し、その混合物を、光を遮断し、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物をDCMで抽出し、真空下で濃縮し、水で希釈した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、8:2から5:5) し、黄色ワックス (141mg、収率35%) 34を得た。

30

^1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.90 (d、 J = 8.8Hz、1H)、7.44-7.32 (m、5H)、6.92 (dd、 J = 8.8、2.5Hz、1H)、6.88 (d、 J = 2.5Hz、1H)、6.34 (t、 J = 1.0Hz、1H)、5.13 (s、2H)、3.82 (d、 J = 1.0Hz、2H)、3.27 (s、2H)、2.42 (s、3H)、1.49 (s、9H)。

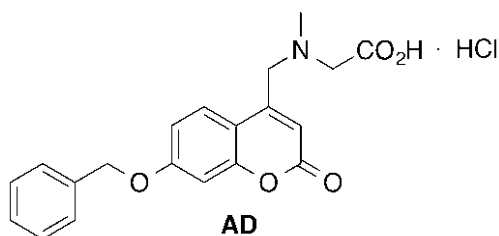
^{13}C NMR (100MHz、 $CDCl_3$) δ : 170.2 ($C_{quat.}$)、161.8 ($C_{quat.}$)、161.7 ($C_{quat.}$)、155.7 ($C_{quat.}$)、152.8 ($C_{quat.}$)、136.1 ($C_{quat.}$)、128.9 (2CH)、128.5 (CH)、127.7 (2CH)、126.5 (CH)、113.1 (CH)、112.8 ($C_{quat.}$)、112.4 (CH)、102.1 (CH)、81.6 ($C_{quat.}$)、70.6 (CH_2)、59.1 (CH_2)、57.6 (CH_2)、42.4 (CH_3)、28.4 (3 CH_3)。

MS: 432.2 $[M+Na]^+$ 、410.2 $[M+H]^+$

40

N - ((7- (ベンジルオキシ) -2-オキソ-2- H -クロメン-4-オンイル) メチル) -N -メチルグリシン塩酸塩 (R) (PS-RG0098)

【 0 2 2 7 】



Chemical Formula:

Exact Mass:

(式中: Chemical Formula/化学式、Exact Mass/精密質量)

【0228】

10

11Cから化合物Cの調製の手順に従って、化合物ADをDCMで粉砕した後、暗ベージュ色の粉末(46mg、64%収率)である、34(75mg、0.18mmol)相当するtert-ブチルエステルから得た。

^1H NMR (400MHz、MeOD) δ : 8.00 (d、J = 8.9Hz、1H)、7.48-7.45 (m、2H)、7.41-7.37 (m、2H)、7.35-7.31 (m、1H)、7.12 (dd、J = 8.9、2.5Hz、1H)、7.08 (d、J = 2.5Hz、1H)、6.55 (s、1H)、5.23 (s、2H)、4.65 (br s、2H)、4.31 (s、2H)、3.00 (s、3H)。

^{13}C NMR (100MHz、MeOD) δ : 168.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、164.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、161.8 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、157.4 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、145.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、137.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、129.8 (2CH)、129.5 (CH)、128.9 (2CH)、127.4 (CH)、117.9 (CH)、114.9 (CH)、112.7 ($\text{C}_{\text{quat.}}$)、103.7 (CH)、71.9 (CH_2)、57.9 (CH_2)、56.4 (CH_2)、42.8 (CH_3)。

20

HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$ について計算したm/z: 354.13360、測定: 354.13342

【0229】

さらなる実施形態は、以下の、非限定的である、例を参照して説明する。

【実施例】

【0230】

例1-限定的BBB透過性MAO-B阻害剤の合成物

【0231】

生体アミンのドーパミンとノルエピネフリン(MAO基質)、及び異なる合成フェネチルアミン系化合物(例: アンフェタミン)と共通で、デプレニルのBBBを通過する能力は、その親油性/極性表面積に関連する。

30

【0232】

CNSベースのMAO活性から望ましい周辺MAO-B活性を分離するために、本発明者はBBBの浸透する能力を低下させるが、MAO-Bの選択的親和性を維持できる、極性デプレニル類似体の設計に着手した。阻害剤の異なるクラスとMAOA/MAOB複合体の構造データの分析によって、アセチレンモチーフ(ゾーン1)の置換、3級窒素の修飾(ゾーン2)、芳香環の官能化(ゾーン3)の、3つの分子領域(図7)で、極性の修飾ができることを示唆した。

【0233】

これらのオプションを考慮すると、このモチーフはFAD補助因子と安定塩橋型相互作用を形成に従事する可能性があるため、カルボン酸官能基(CO_2H)による、アセチレン基(デプレニルで不可逆的にFAD補助因子と反応する)の交換にまず集中した。しかしながら、BB-薬物相互作用(ADMET予測、シミュレーション・プラス(登録商標))のインシリコモデリングでは、この単純な極性変更が完全にBBB透過(表2)を遮断するには不十分である可能性があることが予測された。幸いなことに、芳香環C-4(エントリー4&5)のフェノキシまたはベンジルオキシモチーフを有する「大きな」分子は、BBBを透過しないと予測されている。サフィナミド中のベンジルオキシ置換基及び高度に親油性のクマリン型MAO-B阻害剤に於けるメタH->Cl置換によって、MAO-B選択性の有意な増加が達成されたことは重要である。プロトタイプフェネチルアミン化合物1及び2、及び対応するクマリン誘導体3及び4は調製され、評価された。(図8)予想されるように、すべての4つのベンジルオキシ置換された分子が強力なMAO阻害剤である。さらに、m-クロロ置換基は、MAO-Bの選択性を強調し、これらの分子は、デプレニルに相対的に、BBBを浸透する能力の低下を示した

40

50

。(例 2を参照) CNS外で新規の体内極性作用及び選択的MAOB阻害剤を開発するため、本発明者らは、デプレニルのゾーン1から3内の異なる構造的修飾の探査を続けた。いくつかの潜在的な修飾は、すでに図 8に示されており、BBBを透過するか、透過しないかについての、これらの化合物の予測された能力は、表 2に示される。修飾の異なる多数の重複タイプは、従って、MAO-Bの選択性を維持する一方で、BBBの透過性を減少させることができる。

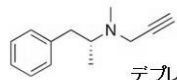
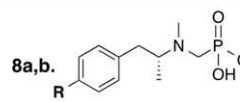
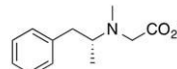
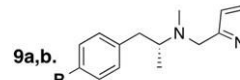
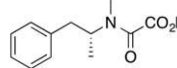
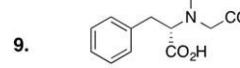
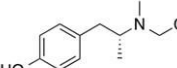
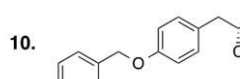
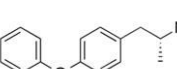
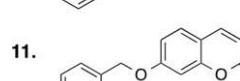
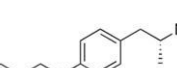
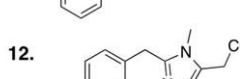
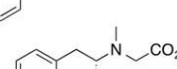
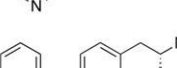
【0234】

表 2は、デプレニル類似体の血液脳関門 (BBB) 透過性のコンピュータ計算で示される。ボックスAは、ゾーン1 (図 7) の修飾類似体に対応する。ボックスB及びCは、ゾーン1及び2内の修飾類似体に対応する。ボックスDは、クマリン系 (化合物11) に向けてデプレニルの進化を示す。ボックスDは、ゾーン3の修飾類似体に対応する。

【0235】

【表 2】

表 2

合成物	BBBフィルター	LogBBB	合成物	BBBフィルター	LogBBB
 デプレニル	High	+ 0.44	8a,b. 	R = H High - 0.961 R = OBn Low - 1.041	
1. 	High	- 1.052	9a,b. 	R = H High - 0.334 R = OBn Low - 0.445	
2. 	High	- 0.801	9. 	High - 1.190	
3. 	High	- 1.082	10. 	Low xxxx	
4. 	Low	- 1.124	11. 	Low xxxxx	
5. 	Low	- xxxx	12. 	R = H High - 1.287 R = OBn Low - 1.336	
6. 	xxx	xxxxx	13. 	Low - 1.012	
7. 	Low	- 1.183			

【0236】

修飾 1: ゾーン1内のCO₂H修飾が、デプレニル中のアセチレン機能の代替として、他の極性のモチーフと比較し、それを評価することに最適であるか否かを決定する。FAD補助因子及び基質空洞を覆う複数の芳香族残基の両方と潜在的に相互作用できる、N-ヒドロキ

シピラゾール（エントリー（表 2の9a及びb）などの極性複素環モチーフが含まれた。クマリン型MAO-B阻害剤の基質ポケット（図示せず）に於けるこれらの残基（Tyr60、188、398、435、Phe343、Trp388）の配置

【0237】

修飾 2： クマリン系MAO-B阻害剤（エントリー13参照、表2）で観察された良好な結合相互作用をキャプチャ及び分子に増加した極性/水溶性を付与するたすための、エステル/アミドまたはエステル/アミドバイオイソスターモチーフ（エントリー10-12；表2）による、側鎖メチル基またはC-2 Ar-Hの交換

【0238】

修飾 3： 電子（酸化還元）性質（エントリー14-15；表2）を変更するための、複素環（例、イミダゾール）に、デプレニルでの第3窒素の取り込み

10

【0239】

修飾 4： デプレニルのフェニル環における極性原子（C->N）交換機（複数可）及びフェニル環の異なる位置へ極性置換基/モチーフを取り込み、これらを修飾するために多数のオプション（選択された例については、図 7を参照）が存在する。MAO-Aとは対照的に、MAO-Bにおける結合/活性部位は、FAD補因子に近い「基板」キャビティ、及び酵素面に接続する「入口」キャビティ（またはI₂-結合部位）の、2つの個別のキャビティ（図示せず）に分割されていることが理解できる。これら2つの結合ポケットは、狭窄点を形成する2つの「ゲート」残基（Ile199、Tyr326）によって分離される。各々が異なる特性（組成、親油性、形状など）を有する。MAO阻害剤は、これらのサイト（クマリン系阻害剤及びサフィナミド、図示せず）のいずれか、または同時に両方（参照、2-BFI及びラサギリ

20

【0240】

例 2-MAO-Bの選択的阻害

図 9は、クロルジリンとデプレニルによるMAO-Bの選択的阻害による、選択的MAO-A阻害を示す。これらの結果は、選択的MAO-B阻害剤の同定アッセイの適合性を実証する。図10A-Bは、本発明の一連の化合物による、選択的MAO-B阻害を示す。また、表 3は、試験化合物の一連のMAO-A及びMAO-B阻害活性を示す。これらの結果は、ゾーン1内の変更が機能しており、ゾーン2でのベンジルオキシ基（RG0031AのRG0103とRG0121との比較）の置換がMAO-Bに対する阻害活性と選択性の両方を増加させることを示す。RG0098、RG0122、RG0123について得られた結果が、このゾーンは阻害活性をロックアウトすることなく修飾を行うことができることを示すので、これをゾーン3の修飾と組み合わせることができる。

30

【0241】

【表 3】

合成物コード	IC50MAO-A (μM)	IC90 MAO-A (μM)	IC50 MAO-B (μM)	IC90 MAO-B (μM)
デプレニル	1.770 μM	9.380 μM	0.00678 μM	0.0239 μM
クロルジリン	0.000269 μM	0.00624 μM	8.450 μM	250.610 μM
PS-AD0031	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-AD0064	阻害しない	阻害しない	1.271 μM	25.823 μM
PS-AD0065	阻害しない	阻害しない	3.281 μM	81.096 μM
PS-AD0065 B	阻害しない	阻害しない	10.023 μM	148.936 μM
PS-AD0068	阻害しない	阻害しない	20.045 μM	505.825 μM
PS-AD0095	阻害しない	阻害しない	1.403 μM	13.397 μM
PS-AD0179	阻害しない	阻害しない	7.816 μM	166.725 μM
PS-AD0186	阻害しない	阻害しない	0.560 μM	4.436 μM
PS-AD0191	54.576 μM	423.643 μM	0.302 μM	1.026 μM
PS-AD0223	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0008	阻害しない	阻害しない	69.183 μM	331.131 μM
PS-RG0019	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0020	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0031A	阻害しない	阻害しない	0.908 μM	30.549 μM

10

20

30

40

PS-RG0058	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0061	0.163 μM	1.054 μM	0.00458 μM	0.0230 μM
PS-RG0064	阻害しない	阻害しない	7.328 μM	251.768 μM
PS-RG0070	12.531 μM	126.183 μM	0.0107 μM	0.0306 μM
PS-RG0080	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0097	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0098	阻害しない	阻害しない	0.799 μM	4.102 μM
PS-RG0103	阻害しない	阻害しない	0.275 μM	2.275 μM
PS-RG0121	阻害しない	阻害しない	0.6683 μM	8.128 μM
PS-RG0122	阻害しない	阻害しない	1.432 μM	19.099 μM
PS-RG0123	阻害しない	阻害しない	9.954 μM	353.997 μM
PS-RG0128	阻害しない	阻害しない	5.370 μM	170.216 μM
PS-RG0171	阻害しない	阻害しない	13.002 μM	1083.927 μM
PS-RG0172	阻害しない	阻害しない	19.679 μM	1836.538 μM
PS-RG0173	阻害しない	阻害しない	0.785 μM	13.521 μM
PS-RG0174	阻害しない	阻害しない	0.794 μM	6.699 μM
PS-RG0188	阻害しない	阻害しない	0.738 μM	19.679 μM
PS-RG0200	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない

10

20

30

40

PS-RG0210	阻害しない	阻害しない	23.550 μ M	707.946 μ M
PS-RG0216	阻害しない	阻害しない	0.203 μ M	1.021 μ M
PS-RG0217	阻害しない	阻害しない	26.607 μ M	576.767 μ M
PS-RG0218	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0219	阻害しない	阻害しない	阻害しない	阻害しない
PS-RG0221	阻害しない	阻害しない	6.761 μ M	101.625 μ M
PS-RG0226	197.697 μ M	1261.828 μ M	0.505 μ M	3.420 μ M
PS-RG0227	954.993 μ M	62950.618 μ M	11.455 μ M	843.335 μ M
PS-RG0245	17.140 μ M	99.770 μ M	0.207 μ M	0.873 μ M
PS-RG0246	阻害しない	阻害しない	360.579 μ M	10568.175 μ M
PS-RG0247	阻害しない	阻害しない	19.320 μ M	619.441 μ M
PS-RG0264	358.922 μ M	78523.563 μ M	2.218 μ M	50.466 μ M

10

20

30

【0242】

例 3-BBBの透過能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤は、疾患治療の治療法として有用
 BBB透過能力を低下させた選択的MAO-B阻害剤の同定は、候補化合物のBBB透過性アッセイ
 の実施例1及び2に記載の試験によって達成される。BBB透過能力を低下させた化合物は、
 次いで、MDCK-1の体外細胞モデルなどを使用して、上皮バリア改善能力について試験する。
 。さらに、これらの化合物は疾患を改善する生体能力について試験する。

40

【0243】

選択性及び機能的活性の条件に一致する試験化合物は、さらに、負の対照群としてデプ
 レニルを用いる単回投与薬物動態調査の試験をする。薬物動態学的定数は時点当たり3匹
 のマウス、合計6つの時点で計算される。IV注射によって投与し、血漿と脳の化合物の濃
 度を生物分析方法によって決定する。まず、血漿と脳及び消化管のような潜在的なその目
 的の標的組織について、生物学的分析を実施する。デプレニルとデノボアナロググリードの

50

効力は、化合物、経路、スケジュールについて、3つの異なる投与を用いて賦形剤処置動物と比較する、疾患改善能力のコンセプト有効性調査による証拠で評価される。動物(N=8/群*4グループ=32の動物)は、基準化合物を用いた研究全期間の治療を受けている。一次評価基準には、毎日の体重、毎日の関連する臨床観察評価が含まれる。上皮バリア完全性の損失が病気の重要なパラメータである疾患のマウスモデルへの経口投与後の、MAOB阻害剤の有効性を示す。

【0244】

例 4-上皮バリア疾患治療の治療薬としてのMAO-B阻害剤

レーザーキャプチャーマイクロダイセクションとグローバル遺伝子アレイ分析を含む、一連の技術を用いて、プロ酸化酵素であるMAO Bの遺伝子発現が、慢性歯周炎の生体ラットモデルにおいて、歯周上皮細胞のほぼ6倍に増加したことを、Ekuni他が確認した。(Ekuni et al 2009) 以前の研究においても、また、炎症を起こした歯周組織の生検におけるMAOの増加を報告しているが、アイソタイプも場所も記述されていない。(Satyanarayana et al 1990) 細胞培養研究において、Putnins他は、LPSが有意にMAO Bを誘発するが、MAOタンパク質の発現がないことを示した。(Ekuni et al 2009) また、事例報告では臨床的に承認されたMAO阻害剤は炎症メディエーターを減少させ、関節リウマチやクローン病などの慢性状態を改善することを示唆している。(Lieb 1983; Kast 1998; Nagatsu et al 2006; Sawada et al 2006; Williams 2008; Nair et al 1993).

【0245】

粘膜バリア整合性の破綻と保護のための体外データ 経上皮電気抵抗 (TEER) によって測定されるトランスウェル(登録商標)膜上で培養したMDCK-I細胞は、有意なバリアを形成する。H₂O₂での処理が濃度依存的にTEERの大幅低下と培地にARタンパク質の分泌を有意に増加させた。アンフィレグリン (AR) はEGFR結合リガンドであり (図15-17を参照)、上述のシグナリング記載に軸に重要な役割を果たすことがある。Putnins他は、MAO B阻害デプレニルによる共処置は、H₂O₂の効果を否定し、TEERを対照群以上に有意に増加させ、すべての3つの時点で減少AR分泌を対象群のレベルまたはそれ以下に減少させた。デプレニル共処置も、また、3つのバリアー細胞株におけるTEERのLPSの低下を防止する。(i) 経口[ブタ韌帯上皮 (PLE)]、(ii) GI [腸上皮細胞 (IEC)]、(iii) クラシック[Madin-Darbyイヌ腎臓 (MDCK-1)]

【0246】

Putnins他は、また、AR分泌MAO A、MAOB、AB阻害剤の、TEER及びAR分泌上の効果を検討した。MAO A/B阻害剤 (フェネルジン) 及びMAO B阻害薬 (デプレニル及びパルギリン) がTEERと減少AR発現を増加させたが、MAO A阻害剤 (モクロベミドとクロルジリン) は、一般的に誘導された障壁であるTEERの損失を低減し、ARタンパク質の分泌を増加させた。低用量でのモクロベミド治療はバリアの完全性を僅かに増加させ、おそらくMAO Bの弱い活性を反映するARの減少が観察された。(Williams 2008; Nair et al 1993) MAO A/B阻害剤 (フェネルジン) も有効であったが、MAO A選択的阻害剤の活性の欠如は有益な効果の源であるMAO B阻害であることを示唆している。さらに、MAO A阻害性活性がMAO A阻害剤に関連する重篤な副作用(例えば、高血圧性クリーゼ)によって、その潜在的な使用を制限される。

【0247】

粘膜バリアの整合性の破壊と保護の一次生体データ

歯周炎は、主として歯に存在するLPS豊グラム陰性細菌性バイオフィームへの、口腔粘膜の慢性炎症反応である。細胞培養では、ポルフィロモナス・ジンジバリス、グラム陰性歯周病原体が、有意にTEER (Groeger他、2010年) を減少させた。疾患と一致する歯槽骨の損失と上皮増殖を示す歯周病疾患生体ラットモデルを用いて、Putnins他は、クロロデイン1は発病時から大幅に減少すること、細胞培養において慢性的LPS処理はTEERとクロロデイン-1タンパク質の発現が減少することを発見した。(Fujita et al 2012) 初期の生体概念実証研究では非選択的MAO A/B阻害剤フェネルジンを利用し、歯周病疾患のLPS組織学的指標によってエージェントを局所的に同時適用すると、疾患が減少することを実証し

た。(要約、Ekuni他、2009年) LPSによる毎日の処置は、疾患に関連する上皮においてMAO Bタンパク質の発現及び H_2O_2 の生成を誘導し、疾患の組織学的徴候を増加させた。また、フェネルジン治療は、局所上皮細胞増殖及び遊走根面に沿って、歯槽骨喪失、多形核(PMN)浸潤、全身 H_2O_2 を減少させた。シトロバクター・ローデントチウム感染に関連するデプレニルの7日間の処理後、第一次検査によって、細胞周辺でのTJタンパク質の局在化は完全であり、増殖性の表現型は動物の結腸中細菌の顕著な定着にもかかわらず、明白でなかったことを示した。デプレニル自体が細菌の増殖率に影響を与えない。従って、説明した2つの動物モデル(歯及びC.ローデントチウム下痢性疾患)において、本発明者はバリアの完全性の維持するためのMAO阻害剤の使用を実証した。総合的に判断すると、これらのデータによって選択的MAO B阻害剤の使用に対して、バリア保護剤の発達を制限するという概念を示す。

10

【0248】

図11 合成物(PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191)のCNS透過性をテストするために、野生型マディンダービーイヌ細胞(MDCK-WT)に於ける、デプレニル、及びセチリジン、及び新規合成MAO-B阻害剤の体外BBB透過性比較を示す。公知のCNS透過性及び不透過性化合物、デプレニル、セチリジンを、それぞれ比較のために試験した。デプレニルは、計算見掛け透過性(P_{app})が $44.0 \pm 2.5 (\times 10^{-6}$ センチメートル/秒)という高い透過性を示す。血液脳関門¹の通過潜在性を低下させることによって、鎮静作用も低下するセチリジン、H1-アンタゴニスト抗ヒスタミンは、 $1.7 \pm 1.3 (\times 10^{-6}$ センチメートル/秒)という低 P_{app} 値を有する。比較のために、PS-RG0103、PS-RG0216、PS-RG0245、PS-AD0191、本デノボ合成MAO-B阻害剤は、また、 1.2 ± 0.1 、 3.6 ± 0.2 、 7.9 ± 1.4 、 $2.2 \pm 0.2 (\times 10^{-6}$ センチメートル/秒)という低い P_{app} 値を有する。図面12A-Cは、化合物のデプレニル、PS-RG0103とPS-RG0216上で実行された、マウス及びヒトの肝ミクロソームにおける安定性アッセイを示す。(A) 公知の選択的不可逆的MAO-B阻害剤であるデプレニルは、マウスとヒトのミクロソーム中で、室温で60分後、それぞれが、2.5%以下及び15%の残留を示した。(B) 化合物PS-RG0103及び(C)は、PS-RG0216は60分間の安定性を示し、マウスのミクロソームがそれぞれ69%と74%、ヒトのミクロソームがそれぞれ93%と91%の残留を示した。

20

【0249】

図13は、化合物デプレニル、PS-RG0103とPS-RG0216上で行われたマウス肝細胞の安定性アッセイを示す。公知のMAO-B阻害剤であるデプレニルは、室温で60分後、2.5%以下の残留を示した。化合物PS-RG0103とPS-RG0216は、それぞれ101%及び100%の安定性を示した。図14は、潰瘍性大腸炎(UC)患者から疾患部位に優先的に誘導されたMAO Bタンパク質の発現を示す。パンチ生検を潰瘍性大腸炎患者の患部及びその腸の隣接する非罹患部(対照群)から採取した。生検をフラッシュ凍結し予め冷却したイソペンタン/液体窒素浴を用いてクライオモールド中の低温型にOCT化合物に包埋した。

30

【0250】

図15 A-Cは、3つの上皮細胞株において、デプレニルがLPS誘導性バリアの損失を減少させることを示す。トランスウェル(登録商標)房で培養され、LPS±デプレニル(D)、PLE、IEC-6、MDCKで処理された、ブタ靱帯上皮(PLE)、ラット腸上皮(IEC-6)、マディンDarbyイヌ腎臓(MDCK-I)細胞株は、(T)によって、デプレニル±LPS(L)と共に72時間、高原投与された。MDCK-I培養物は、LPS及び $40 \mu M$ デプレニルの濃度範囲で処理した。それぞれの場合において、TEERは処置後48時間ごとに測定した。統計的に有意な差が確認された。具体的には、3つすべての細胞株において、LPSはバリア(TEER) ($P < 0.01$) [$\#s$ 2,4,6]及びLPS+デプレニル ($P < 0.01$) を有意に減少させ、TEERを対照群(CTL) ($P < 0.01$) [$\#s$ 1, 3, 5]以上に優位に誘導した。

40

【0251】

図16は、一意にMDCK-I細胞TEERに影響を与える、MAO A/B、MAO B、MAOクラスの阻害剤を示す。トランスウェル培養物は細胞プレーティング後72時間(T)処理した。チューキー事後検定と共に一元配置分散ANOVAを使用する、144時間バリア(TEER)の分析によって

50

、LPS (P <0.01) であるTERの有意な減少が見られた。TEERは、5と40 μ mフェネルジン、5と40 μ mデプレニル、パルギリン、5 μ Mモクロベミドに対して対照群 (CTL) (P <0.01) 以上、増加した。しかし、5と40 μ mのクロルジリンはバリア (p <0.01) を有意に減少させた。

【0252】

図17は、MDCK (NBL-2) 細胞内の経上皮電気抵抗 (TEER) 上のデプレニル及び新規MAO B阻害剤の効果を示す。(A) MDCK (NBL-2) 細胞を、10%FBSを含有するMEM α 培地 (#12561-056, Gibco(登録商標)) 中の42000細胞/cm²で、24-ウェル・ポリエステル・トランスウェル上に播種した。TEERを、メディアの変化の後、播種後2日目から、Millicell (登録商標) ERS-2 voltohmmeter (ミリポア(登録商標)) 使用して測定した。3日目に、TEERを測定し、細胞を、10 μ Mデプレニル、RG0103、RG0216、RG0245、または完全培地 (矢印) 中の溶媒対照群 (H₂O) で処理した。6、7、8、9、10、13日目に、TEERを測定した。6及び8日目に、上記の処理を含み、培地を変更した。データは、平均±標準偏差 (n=4) を表す。

【0253】

図18は、Caco-2細胞の経上皮電気抵抗 (TEER) 上、デプレニル及び新規MAO B阻害剤の効果を示す。5、7、9、11、13日目に、TEERを測定した。14日目に、細胞を、20 μ Mデプレニル、RG0103、RG0216、RG0245、AD0191または完全培地 (矢印) 中の溶媒対照群 (H₂O) で処理した。16、19、21、23日目、TEERを測定し、培地は、上記の処理を含む変更された。

【0254】

図19は、LPS及びTNF α 処理ヒト上皮結腸直腸腺癌細胞における、デプレニルとRG0216による、IL-8タンパク質発現の減衰を示す。左パネルは、対照群 (培地のみ) によって処理した細胞の上清中のIL-8タンパク質濃度、1 μ g/mlのLPS、50ng/mlのTNF α を示す。右パネルが、1 μ g/mlのLPS、または50ng/mlのTNF α ±デプレニル、またはRG0216によって誘発または減衰される絶対IL-8濃度を示している。値は、処理された細胞の上清サイトカイン濃度から、上清サイトカイン濃度を差し引くことによって決定された。

【0255】

図20A-Fは、デプレニル及び新規MAO B阻害剤による、LPS処理ヒト腸内微小血管内皮細胞 (HIMEC) における、IL-8 (A&B)、IL-6 (C&D) 及びTNF α タンパク質発現の減衰を示す。左パネルは、対照群 (培地のみ) またはLPS濃縮によって処理された細胞上清中の、IL-8、IL-6、TNF α のタンパク質の濃縮を示す。右パネルは、IL-8、または絶対IL-6、または1000ng/mlのLPS±新規MAO B阻害剤によって誘導されたか減衰されたTNF α 濃縮を示す。値は、処理された細胞の上清サイトカイン濃度から、上清サイトカイン濃度を差し引くことによって決定された。

【0256】

図21A及びBは、3%DSS誘発大腸炎と上皮細胞-細胞クロードイン-3ローカライゼーションの保護を示す。対照群であるデプレニル±DSS処理C57BL/6マウスは、飲料水中の3%DSSで処置した動物を7日目に殺処理した。(A) DSS処置マウスにおいては、グロス結腸画像は緩い便とH&E染色切片と関連し、深い陰窩及び無秩序な上皮を実証した。(B) 古典的なクロードイン-3局在診断を実証した対照群マウスは、DSS処置された動物中では、激しい障害を受けた。これとは対照的に、クロードイン-3は、DSS+デプレニル処置動物の上皮細胞間接触をよりローカライズした。

【0257】

図22A及びBは、C57BL/6マウスにおけるDSS誘発大腸炎のデプレニルの効果を示す。毎日、体重を測定し、特定の日に体重を2日目の体重で除算して決定した。値は、2日目 (B) からの変化をパーセントとして表示する。

【0258】

本発明のさまざまな実施形態は、本明細書に開示されているが、多くの適合及び修正は、当業者の一般的知識に従って本発明の範囲内で行うことができる。そのような修正は、

10

20

30

40

50

実質的に同じ方法で同じ結果を達成するために、本発明の任意の局面での公知の均等物の置換を含むものとする。数値範囲には、範囲を規定する数値が含まれる。「含む」という語は、本明細書中で開放 - 型として使用される。つまり「含むがこれに限定されない」という意味で使用され、「含まれる」も同じ意味で使用される。文脈が明確に指示しない限り、本明細書で使用される、単数形の「a」、「an」、「the」、は複数を含むものとする。従って、例えば、「a thing」は、複数の「thing」を含む。参考文献の引用は、本発明に対する先行技術であることを認めるものでない。

【0259】

参考文献

- Ekuni D, Firth JD, Nayer T, Tomofuji T, Sanbe T, Irie K, Yamamoto T, Oka T, Liu Z, Vielkind J, Putnins EE, (2009) Lipopolysaccharide-induced epithelial monoamine oxidase mediates alveolar bone loss in a rat chronic wound model (「リポ多糖誘発性上皮モノアミン酸化酵素によるト慢性創傷モデルにける歯槽骨損失の媒介」), American Journal of Pathology, 175(4):1398-1409
- Lengyel J, Magyar K, Hollosi I, Bartok T, Bathori M, Kalasz H, Furst S., Urinary excretion of deprenyl metabolites (「デプレニル代謝物の尿中排泄」), 1997 Journal of Chromatography A, 762(1-2):321-326
- Nakashima K., High-performance liquid chromatographic analysis of drugs of abuse in biologic samples (「生物学的サンプル中の乱用薬物の高性能液体クロマトグラフィー分析」), 2005 Journal of Health Science, 51(3):272-277.
- Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S., ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation (「クローディン緊密重合におけるZO-1及びZO-2の独立決定」), 2006, Cell, 126:741-754.
- Van Itallie CM, Holmes J, Bridges A, Gookin JL, Coccaro MR, Proctor W, Colegio O R, Anderson J.M. The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2 (「小タイトジャンクション孔密度は、細胞型により異なり、クローディン-2の発現を増加させる」), 2008, Journal of Cell Science, 121:298-305
- Satyanarayana, M. and Rajeswari, K.R., Biogenic amines in human gingiva in healthy and inflamed states, (「健康と炎症状態でのヒト歯肉における生体アミン」), Indian Journal of Dental Research, 1990, 2 (2-3): p. 170-3.
- Lieb, J., Remission of rheumatoid arthritis and other disorders of immunity in patients taking monoamine oxidase inhibitors (「関節リウマチの寛解及びモノアミン酸化酵素阻害薬を服用している患者の免疫他障害」), International Journal of Immunopharmacology, 1983, 5 (4): p. 353-7
- Kast, R.E., Crohn's disease remission with phenelzine treatment (「フェネルジン治療とクローン病の寛解」 Gastroenterology, 1998, 115 (4): p. 1034-5
- Nagatsu, T. and Sawada, M., Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells (「モノアミン酸化酵素B及びそのパーキンソン病阻害剤との関係分子機構：グリア細胞の可能な含意」), Journal of Neural Transmission, 2006, (71): p. 53-65
- Sawada, M., et al., Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease Sawada (「パーキンソン病の炎症過程におけるサイトカインの役割」), Journal of Neural Transmission, 2006, (70): p. 373-81
- Williams, D.A., Antidepressants: Foye's Principles of Medicinal Chemistry (「抗うつ病」フォイエの医薬品化学の原則), ed. Lemke, T.L., et al., Vol. 6th Edition, 2008, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins
- Nair, N.P., et al., Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobemide (「生化学及びMAO-A剤の可逆的阻害剤の薬理学：焦

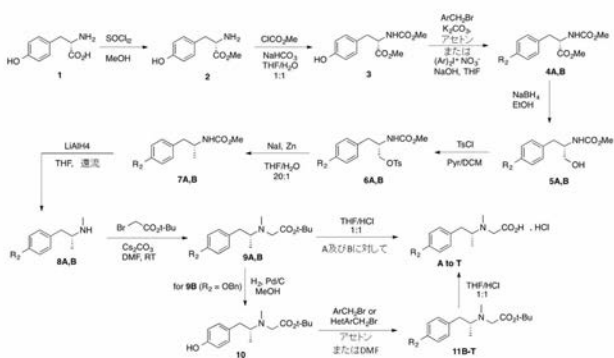
点をモクロベミドに当てる」), Journal of Psychiatry & Neuroscience, 1993, 18 (5): p. 214-25

Groeger, S., et al., Effects of Porphyromonas gingivalis infection on human gingival epithelial barrier function in vitro (「体外ヒト歯肉上皮バリア機能のポルフィロモナス・ジンジバリス感染の影響」), European Journal of Oral Sciences, 2010, 118 (6): p. 582-9

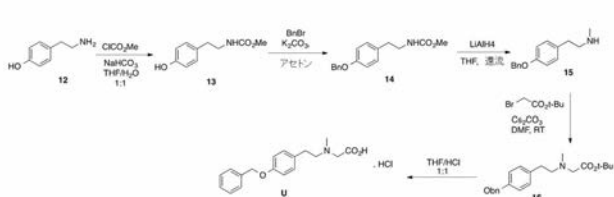
Fujita, T., et al., Loss of claudin-1 in lipopolysaccharide-treated periodontal epithelium (「リポ多糖処理した歯周上皮におけるクローディン-1の損失」), Journal of Periodontal Research, 2012, 47 (2): p. 222-7

10

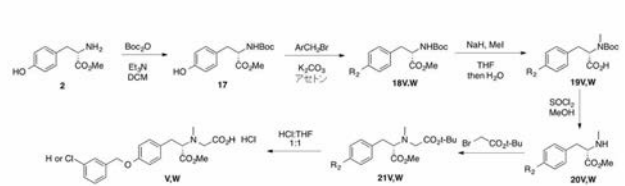
【図 1】



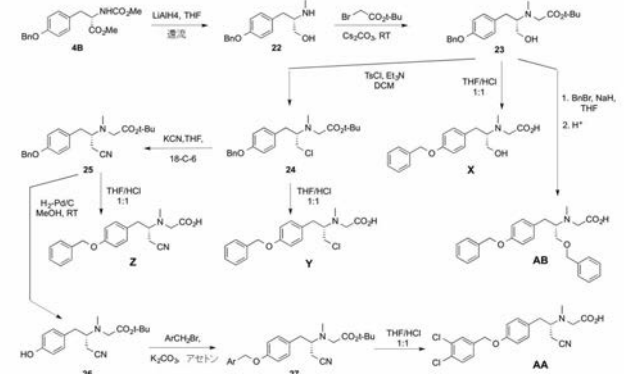
【図 2】



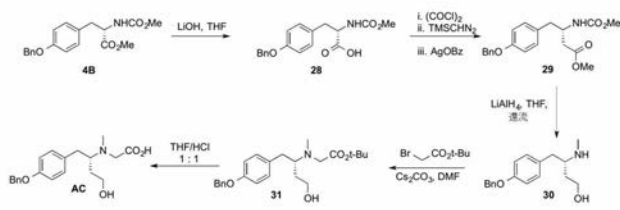
【図 3】



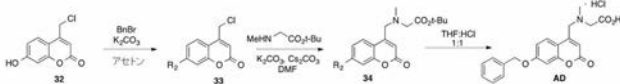
【図 4】



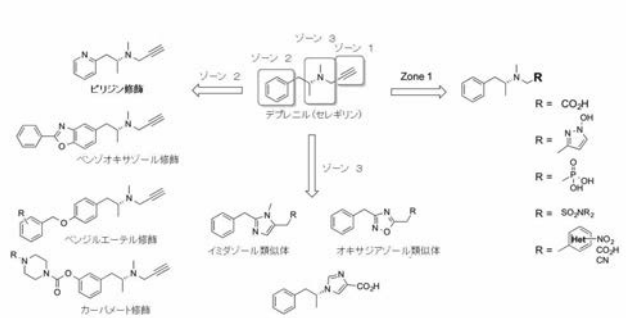
【図 5】



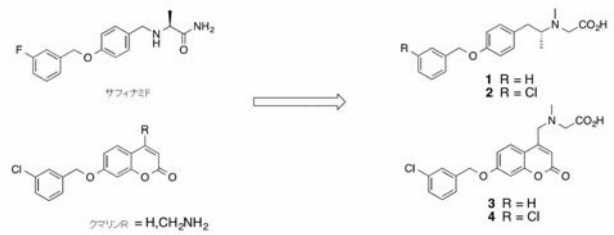
【図 6】



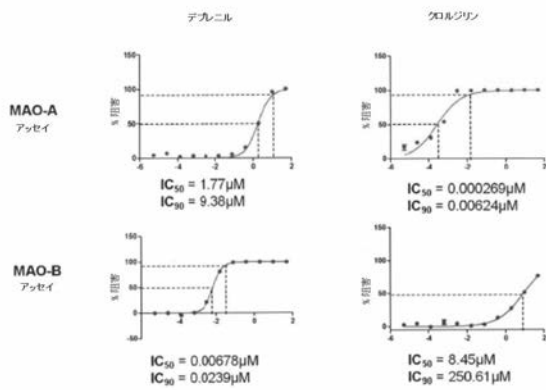
【図 7】



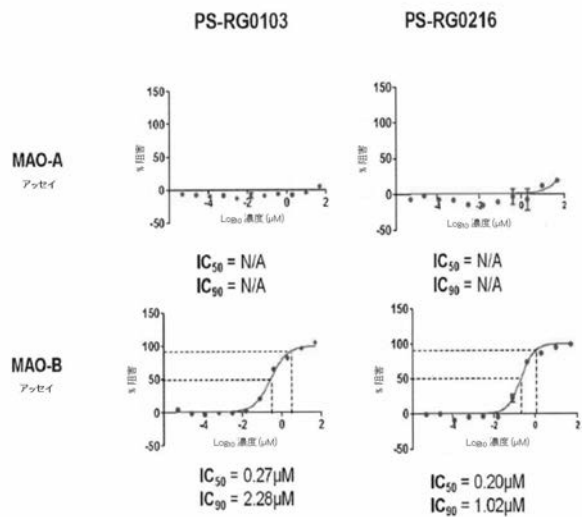
【図 8】



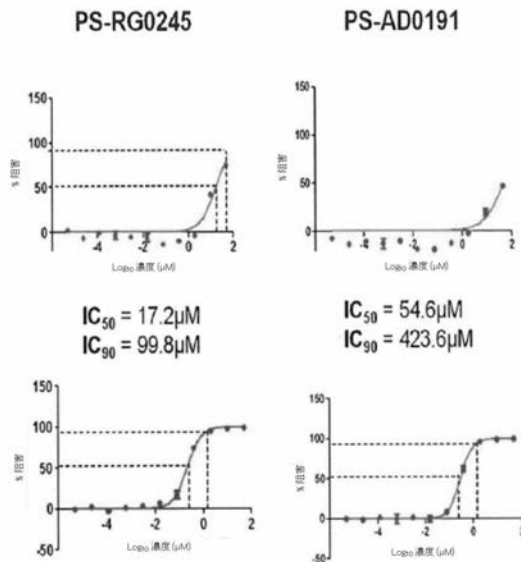
【図 9】



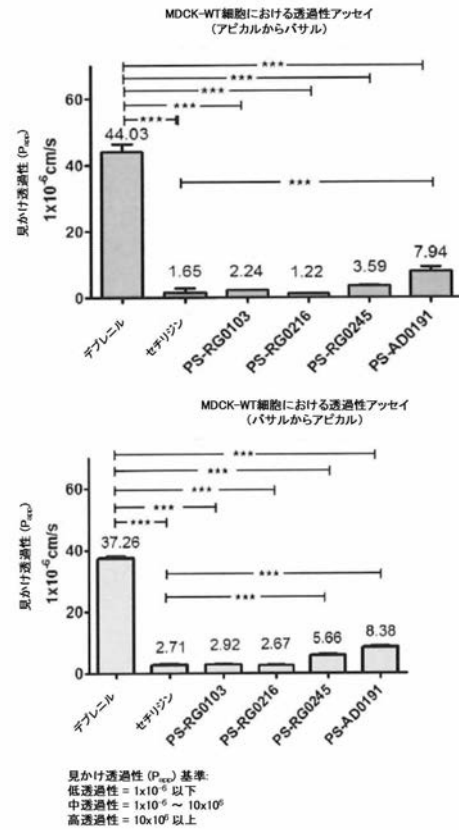
【図 10 A】



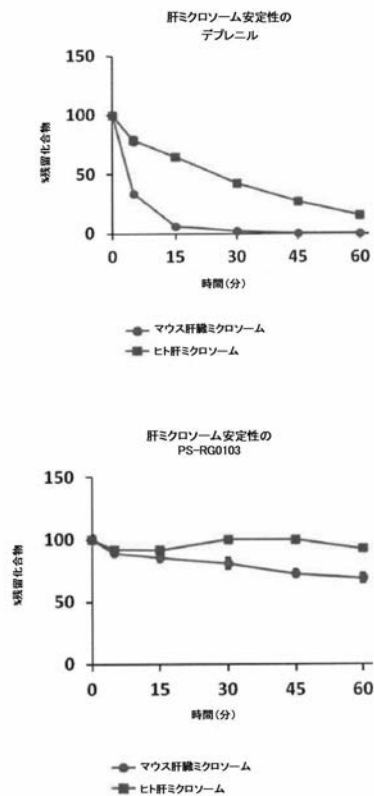
【図 10 B】



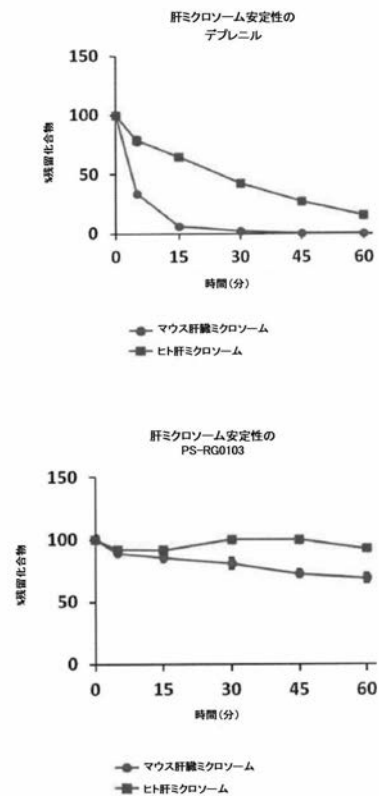
【図 11】



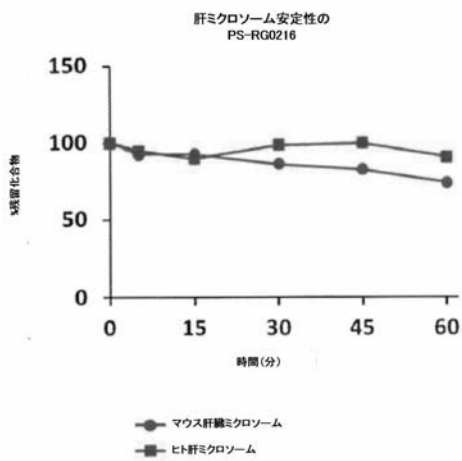
【図 12 A】



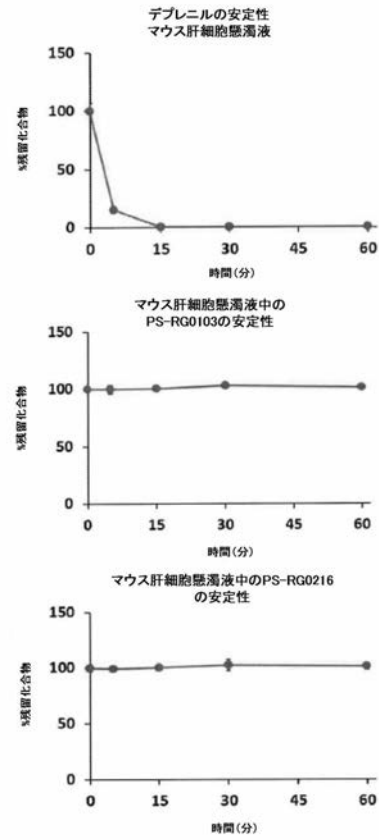
【図 12 B】



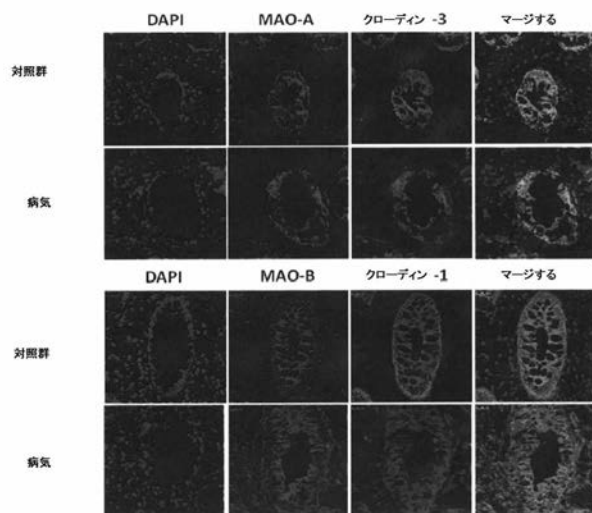
【図 1 2 C】



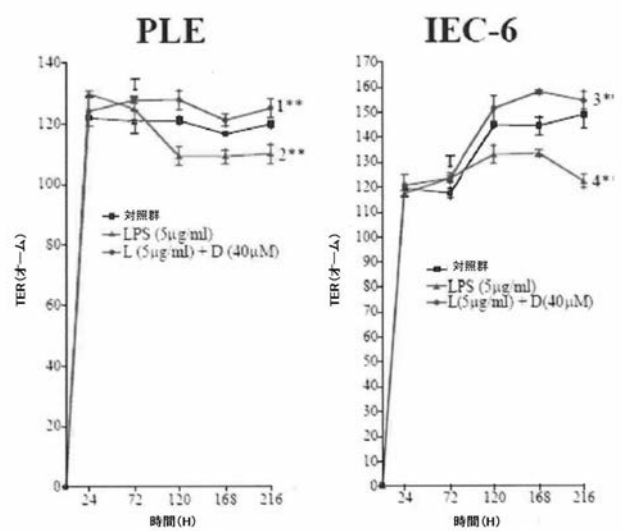
【図 1 3】



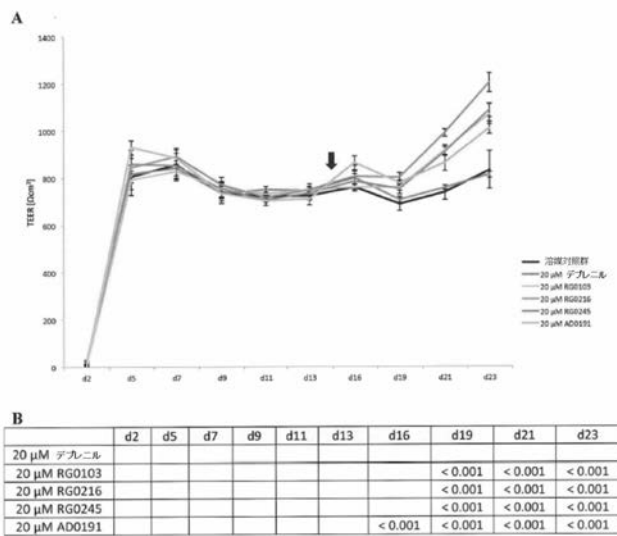
【図 1 4】



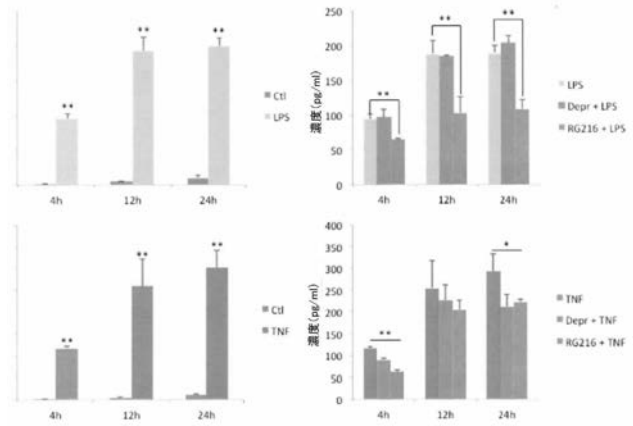
【図 1 5 A】



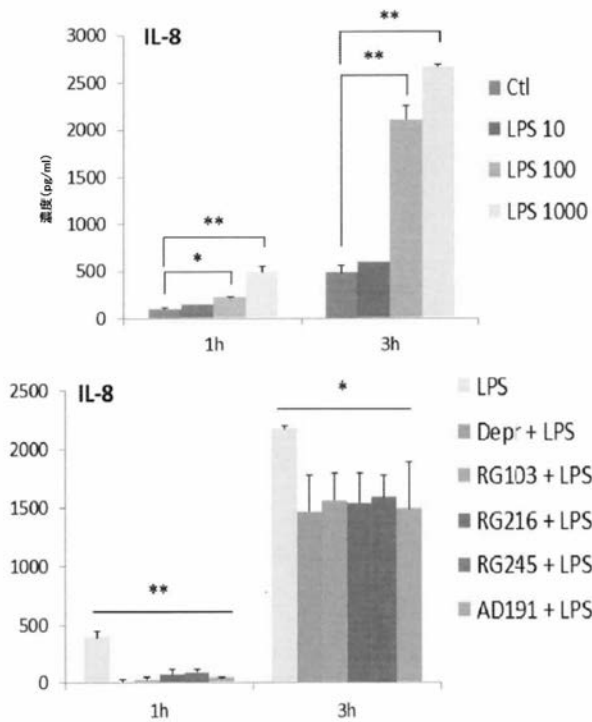
【図 18】



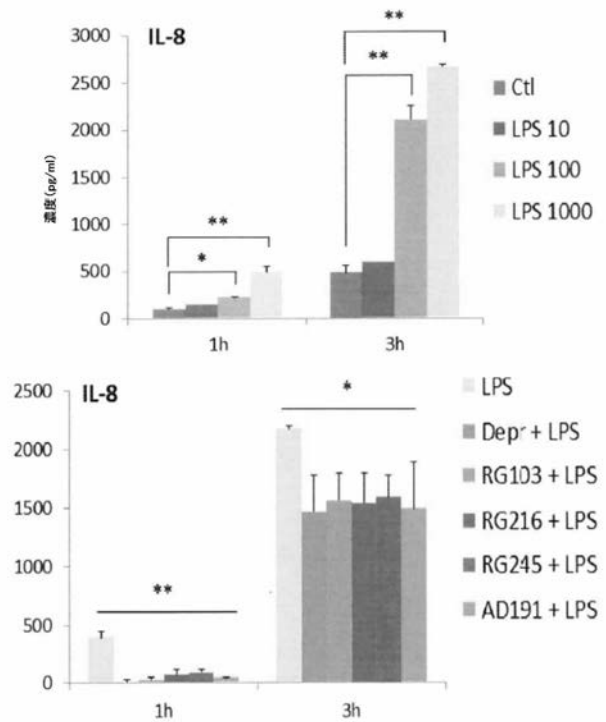
【図 19】



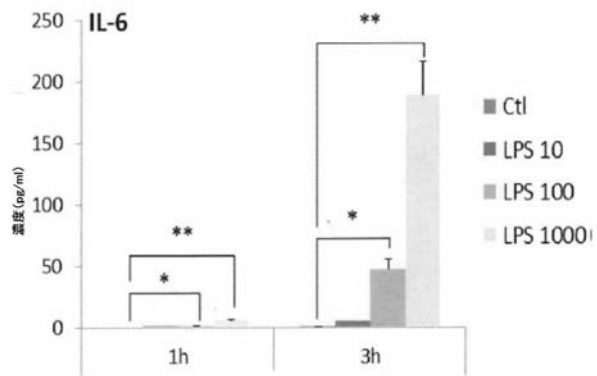
【図 20 A】



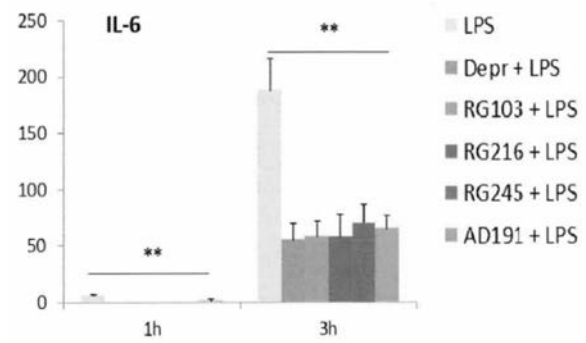
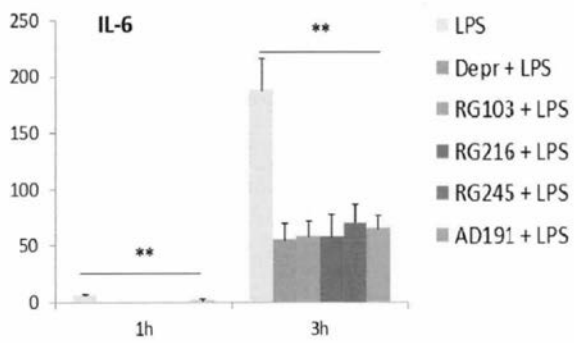
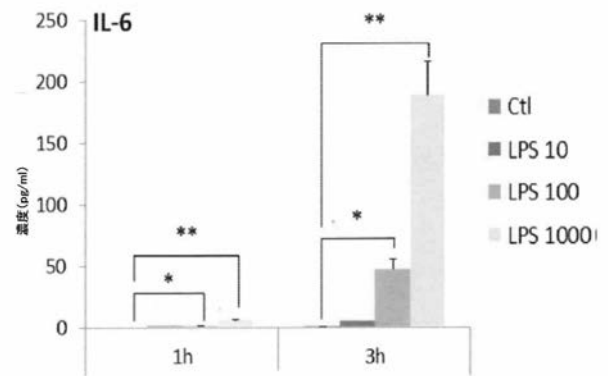
【図 20 B】



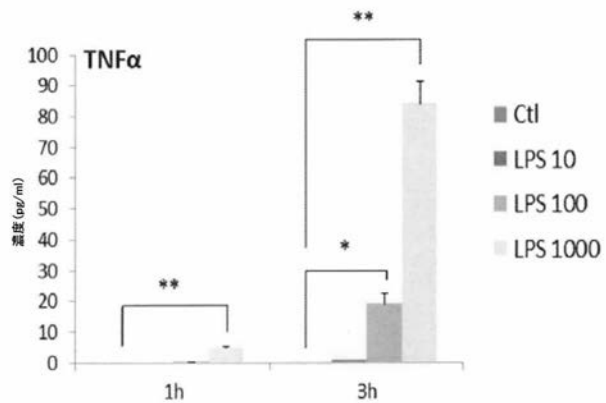
【図 20 C】



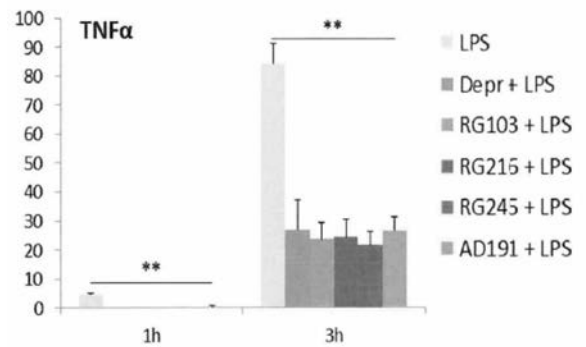
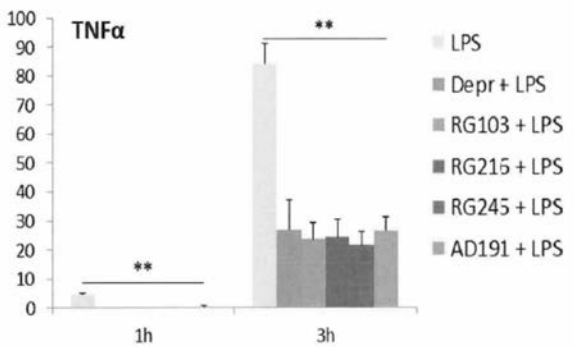
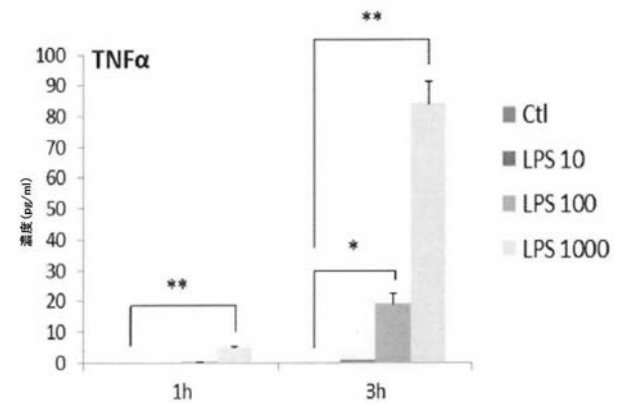
【図 20 D】



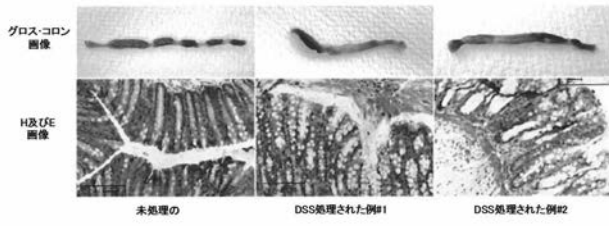
【図 20 E】



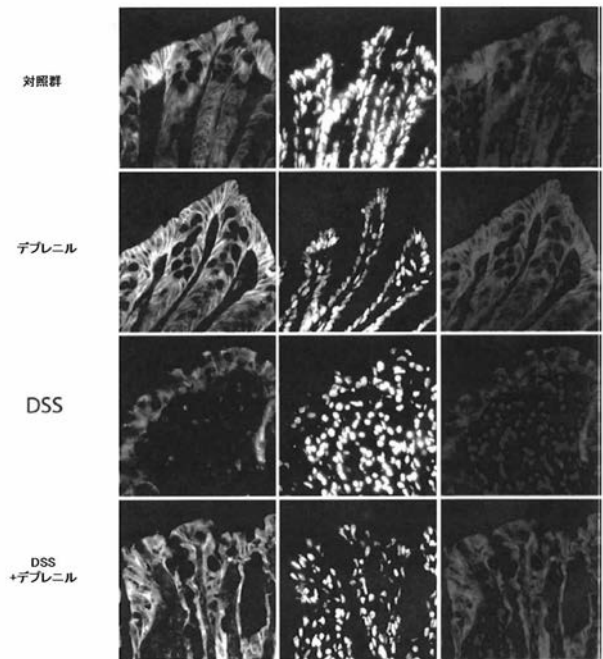
【図 20 F】



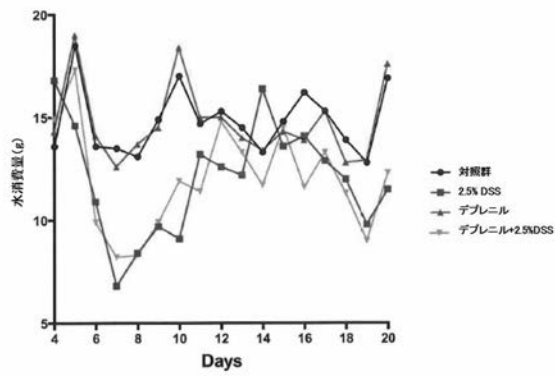
【図 2 1 A】



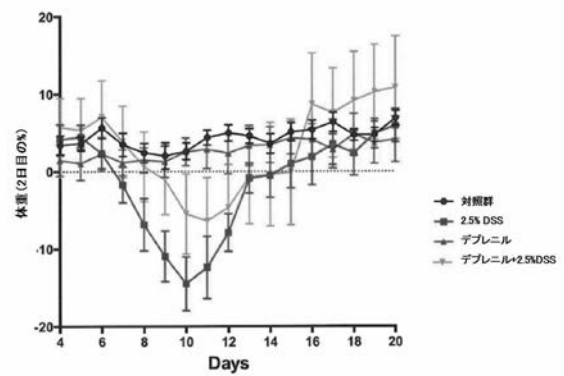
【図 2 1 B】



【図 2 2 A】



【図 2 2 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2014/000658
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07C 229/14 (2006.01), A61K 31/137 (2006.01), A61K 31/198 (2006.01), A61K 31/277 (2006.01), A61K 31/366 (2006.01), A61K 31/4402 (2006.01) (more IPCs on the last page)		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07C 229/14 (2006.01), C07C 255/42 (2006.01), C07C 255/54 (2006.01), C07D 213/30 (2006.01), C07D 311/16 (2006.01), A61k 31/** (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, STN. Keywords: Monoamine oxidase*B, MAO*B.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0155355 A1 (MCELROY ET AL.) 05 June 2014 (05-06-2014) Abstract; Claims	1, 9 and 19-33
X	US 2008/0009544 A1 (RAO ET AL.) 10 January 2008 (10-01-2008) Abstract; Claims	1-3
X	US 2005/0130225 A1 (ZHENG ET AL.) 16 June 2005 (16-06-2005) Abstract; Claims; Figure 6	1-2
X	US 2005/0130244 A1 (ZHENG ET AL.) 16 June 2005 (16-06-2005) Abstract; Claims; Figure 1, compound (8)	1-2
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 30 October 2014 (30-10-2014)		Date of mailing of the international search report 24 November 2014 (24-11-2014)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Yara Ghazi (819) 934-0075

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/CA2014/000658
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☒ Claim Nos.: 13-18 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 13-18 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Searching Authority is not required to search under Rule 39.1(iv) of the PCT. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the products defined in claims 13-18.	
2. ☐ Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:	
+Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
PCT/CA2014/000658

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2014155355A1	05 June 2014 (05-06-2014)	US2014155355A1 AU2006265639A1 CA2616918A1 CN101262867A EP1906952A1 EP1906952A4 US2007004683A1 US7656220B2 US2012015909A1 WO2007005845A1 ZA200800591A	05 June 2014 (05-06-2014) 11 January 2007 (11-01-2007) 11 January 2007 (11-01-2007) 10 September 2008 (10-09-2008) 09 April 2008 (09-04-2008) 14 April 2010 (14-04-2010) 04 January 2007 (04-01-2007) 07 June 2011 (07-06-2011) 19 January 2012 (19-01-2012) 11 January 2007 (11-01-2007) 25 March 2009 (25-03-2009)
US2008009544A1	10 January 2008 (10-01-2008)	US2008009544A1 US8188143B2 CN101437510A CN101437510B EP2001463A1 EP2001463B1 JP2009531323A US2012277297A1 WO2007107846A1	10 January 2008 (10-01-2008) 29 May 2012 (29-05-2012) 20 May 2009 (20-05-2009) 05 December 2012 (05-12-2012) 17 December 2008 (17-12-2008) 03 July 2013 (03-07-2013) 03 September 2009 (03-09-2009) 01 November 2012 (01-11-2012) 27 September 2007 (27-09-2007)
US2005130225A1	16 June 2005 (16-06-2005)	US2005130225A1 US7022482B2 EP1701950A1 EP1701950A4 EP1701950B1 ES2457079T3 WO2005061482A1	16 June 2005 (16-06-2005) 04 April 2006 (04-04-2006) 20 September 2006 (20-09-2006) 04 March 2009 (04-03-2009) 12 February 2014 (12-02-2014) 24 April 2014 (24-04-2014) 07 July 2005 (07-07-2005)
US2005130244A1	16 June 2005 (16-06-2005)	US2005130244A1 US6991911B2 EP1701948A1 EP1701948A4 EP1701948B1 ES2480958T3 WO2005058864A1	16 June 2005 (16-06-2005) 31 January 2006 (31-01-2006) 20 September 2006 (20-09-2006) 04 March 2009 (04-03-2009) 26 March 2014 (26-03-2014) 16 May 2014 (16-05-2014) 30 June 2005 (30-06-2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2014/000658

A61K 31/4409 (2006.01), *C07C 255/42* (2006.01), *C07C 255/54* (2006.01), *C07D 213/30* (2006.01),
C07D 311/16 (2006.01)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
C 0 7 C 255/43 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
C 0 7 C 215/56 (2006.01)	C 0 7 C 255/43	
C 0 7 C 255/54 (2006.01)	C 0 7 C 215/56	
C 0 7 C 229/34 (2006.01)	C 0 7 C 255/54	
	C 0 7 C 229/34	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG

(71)出願人 511197040
 センター フォー ドラッグ リサーチ アンド デベロップメント
 Centre for Drug Research and Development
 カナダ国 ヴィクトリア 1ゼット3 ブリティッシュ コロンビア パンクーバー ウェズブル
 ック モール 2405 4階

(74)代理人 100109634
 弁理士 舩谷 威志

(74)代理人 100129263
 弁理士 中尾 洋之

(74)代理人 100163991
 弁理士 加藤 慎司

(74)代理人 100146374
 弁理士 有馬 百子

(74)代理人 100153947
 弁理士 家成 隆彦

(72)発明者 プットニンズ, エドワード エワルド
 カナダ、 ブリティッシュ コロンビア V7E 2K4、 リッチモンド、 スティーブストン

ハイウェイ 11-4791

- (72)発明者 グリアスン, デヴィッド スコット
カナダ、ブリティッシュ コロンビア V6T 2J1、バンクーバー、ロナ ドライブ
305-6015
- (72)発明者 ジーラジス, ロナン エフ., ビー.
カナダ、ブリティッシュ コロンビア V6P 1E8、バンクーバー、ウェスト 51ス
トリート 2335
- (72)発明者 デヴィニアウ, アリス アンドレ ヴァレンティン
カナダ、ブリティッシュ コロンビア V6P 1E8、バンクーバー、ウェスト 51ス
トリート 2335
- (72)発明者 デュラハン, イーディス マリー
カナダ、ブリティッシュ コロンビア V6R 1Z3、ウェスト 8番 アベニュー 10
3-3720

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA06 BA16 BB04 BB10 CA01 CA06 CA16 CB04
CB10 DA01 DA06 DA16 DB04 DB10
4C062 EE28
4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC17 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA68
ZA70 ZA73 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB35 ZC20 ZC33 ZC35
4C206 AA01 AA02 AA03 FA09 FA11 FA21 FA44 HA13 HA14 KA01
MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA68 ZA70 ZA73 ZB07 ZB11 ZB15
ZB26 ZB35 ZC20 ZC33 ZC35
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM30 BM71 BM72 BM73 BP30 BS10
BU32