

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4222632号
(P4222632)

(45) 発行日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(24) 登録日 平成20年11月28日(2008.11.28)

(51) Int. Cl. F I

C O 7 C 271/44	(2006.01)	C O 7 C 271/44
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
C O 7 C 271/56	(2006.01)	C O 7 C 271/56
C O 7 C 271/58	(2006.01)	C O 7 C 271/58

請求項の数 49 (全 54 頁)

(21) 出願番号 特願平10-528048
 (86) (22) 出願日 平成9年12月18日(1997.12.18)
 (65) 公表番号 特表2001-506269(P2001-506269A)
 (43) 公表日 平成13年5月15日(2001.5.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/024155
 (87) 国際公開番号 W01998/027055
 (87) 国際公開日 平成10年6月25日(1998.6.25)
 審査請求日 平成16年12月16日(2004.12.16)
 (31) 優先権主張番号 119853
 (32) 優先日 平成8年12月18日(1996.12.18)
 (33) 優先権主張国 イスラエル(IL)
 (31) 優先権主張番号 120510
 (32) 優先日 平成9年3月24日(1997.3.24)
 (33) 優先権主張国 イスラエル(IL)

(73) 特許権者
 テバ・ファーマシューティカル・インダストリーズ・リミテッド
 イスラエル国、91010 エルサレム、
 ピー・オー・ボックス 1142、ハル、
 ホツピム、サイエンス・ベースド・インダストリーズ・キャンパス(番地なし)
 (73) 特許権者
 イッスム・リサーチ・ディベロップメント・カンパニー・オブ・ザ・ヘブルー・ユニバーシティ・オブ・エルサレム
 イスラエル国、92182 エルサレム、
 ヤボチンスキー・ストリート 46

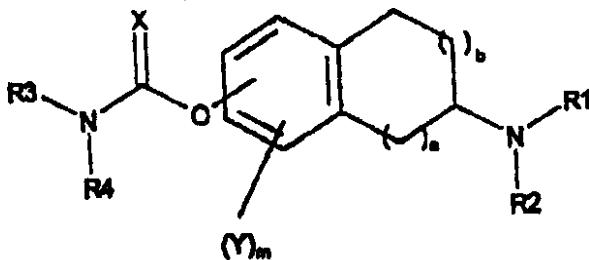
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノインダン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物；



I

[ここで、aが0であるとき；bは1又は2であり；aが1であるとき、bは1であり、mは0から3であり、xは0又はSであり、Yはハロゲンであり、R₁は水素又はC₁₋₄アルキル、R₂は水素、C₁₋₄アルキル、プロパルギル又はメチレン基においてC₁₋₄アルキル基で置換されたプロパルギルであり；並びにR₃及びR₄は夫々独立して、各々任意にメトキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₂アリル、C₆₋₁₂アラルキルもしくはC₆₋₁₂シクロアルキルであるか、または水素であり、このような化合物は、これらのラセミ混合物、エナンチオマー、または塩である]。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、Xが0である化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物であって、XがSである化合物。

【請求項4】

請求項1、2、または3のいずれか1項に記載の化合物であって、aが0であり、且つbが1である化合物。

【請求項5】

請求項4に記載の化合物であって、R₂が水素、メチル、エチル、プロパルギル又はメチレン基においてC₁₋₄アルキル基で置換されたプロパルギルからなる群より選択される化合物。

10

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であって、R₂がプロパルギルである化合物。

【請求項7】

請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物であって、R₃又はR₄の一方がメチルであり、且つもう一方が水素、メチル、エチル、ブチル、プロピル、ヘキシル、フェニル、ベンジル、又はシクロヘキシルである化合物。

【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって、前記OC(X)NR₃R₄基が、該アミノ置換炭素原子から数えてインダン環の4、6又は7位にある化合物。

20

【請求項9】

請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物であって、前記化合物が光学的活性なエナンチオマーである化合物。

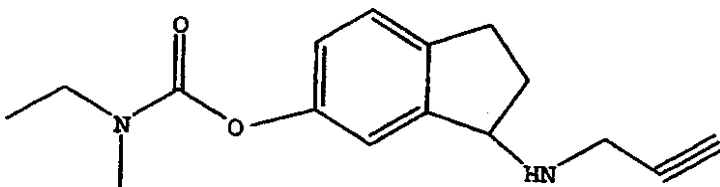
【請求項10】

以下の化合物からなる群より選択される化合物；(rac) 6-(N-メチル,N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 6-(N,N-ジメチル,カルバミルオキシ)-N'-メチル-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 6-(N-メチル,N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノテトラリン HCl；(rac) 6-(N,N-ジメチル-チオカルバミルオキシ)-1-アミノインダン HCl；(rac) 6-(N-プロピル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 5-クロロ-6-(N-メチル,N-プロピル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(S)-6-(N-メチル,N-プロピル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；及び(R)-6-(N-メチル,N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン ヘミ-(L)-酒石酸塩。

30

【請求項11】

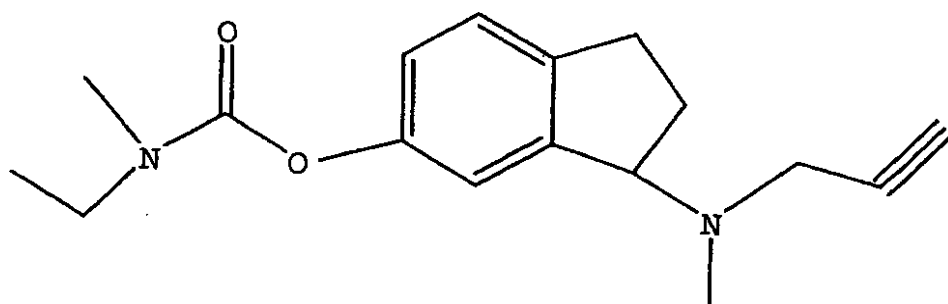
以下の構造を有する請求項1に記載の化合物、及びこれらのラセミ混合物、エナンチオマー、または塩：



40

【請求項12】

以下の構造を有する請求項1に記載の化合物、及びこれらのラセミ混合物、エナンチオマー、または塩：



【請求項 13】

前記エナンチオマーが、Rエナンチオマーである、請求項11～12のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項 14】

前記エナンチオマーが、Sエナンチオマーである、請求項11～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 15】

請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量と、薬学的に許容される担体とを含有する薬学的組成物。

【請求項 16】

アルツハイマー病又は痴呆の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

20

【請求項 17】

静的痴呆、アルツハイマー型痴呆、老人性痴呆、初老期痴呆、進行性痴呆、血管性痴呆、又はレーヴィ小体痴呆の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項 18】

神経外傷の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項 19】

記憶障害の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

30

【請求項 20】

鬱病の治療に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項 21】

脳におけるモノアミンオキシダーゼ - B (MAO-B) 活性の選択的な阻害に使用するための請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項 22】

前記治療的に有効な量が、0.5mg～2000mgである、請求項15～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記治療的に有効な量が、1mg～1000mgである、請求項15～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 24】

固体形態の請求項15～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

液体形態の請求項15～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

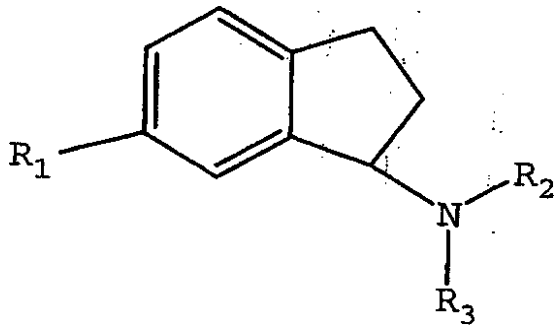
【請求項 26】

ゲル形態の請求項15～21のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

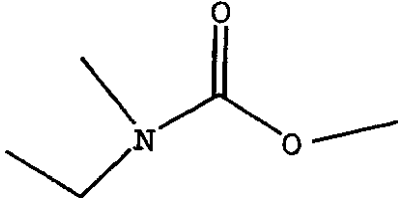
以下の構造を有する化合物、及びこれらのラセミ混合物またはエナンチオマー：

50



[ここで、 R_1 はOHであり、 R_2 はBocであり、および R_3 は水素であり；または、 R_1 は

10



であり、 R_2 はBocであり、および R_3 は水素である]。

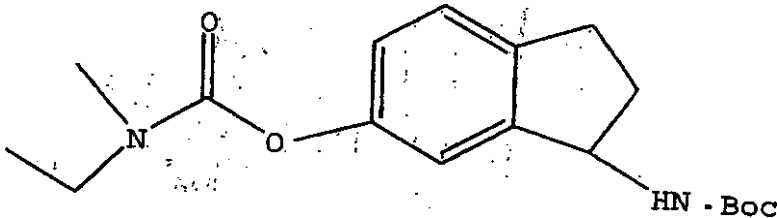
【請求項28】

請求項27に記載の化合物であって、6-ヒドロキシ-1-N-Boc-アミノインダン、及びこれらのラセミ混合物またはエナンチオマーである化合物。

20

【請求項29】

以下の構造を有する請求項27に記載の化合物、及びこれらのラセミ混合物、エナンチオマー、または塩：



【請求項30】

30

前記エナンチオマーが、Rエナンチオマーである、請求項27~29のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

前記エナンチオマーが、Sエナンチオマーである、請求項27~29のいずれか1項に記載の化合物。

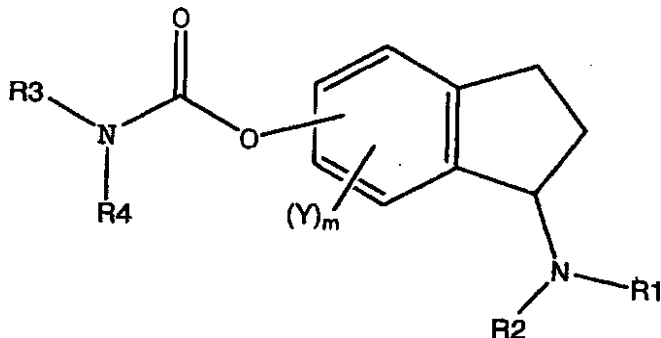
【請求項32】

請求項27~29のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量と、薬学的に許容される担体とを含有する薬学的組成物。

【請求項33】

以下の構造を有する請求項1に記載の化合物：

40



[ここで、前記OC(O)NR₃R₄は、アミノ置換された炭素原子から数えてインダン環の6位

50

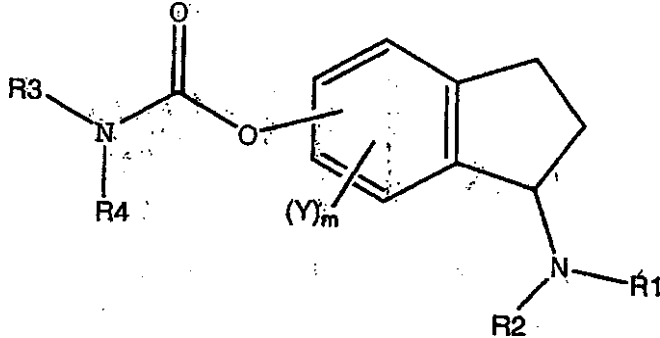
にあり、 m は0であり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであり、 R_3 はメチルであり、並びに R_4 はエチルである]。

【請求項34】

Rエナンチオマーである、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

以下の構造を有する請求項1に記載の化合物：

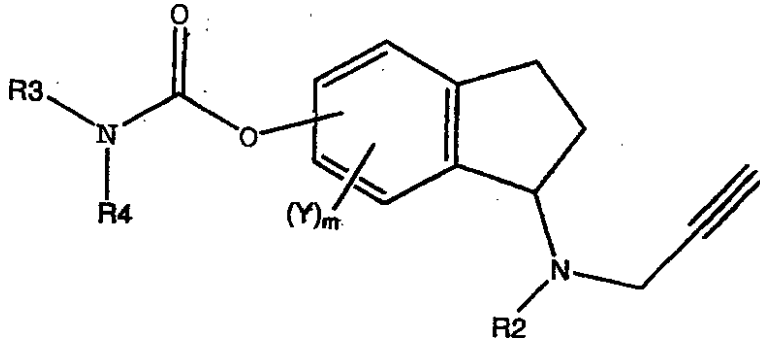


10

[ここで、前記OC(O)NR₃R₄は、アミノ置換された炭素原子から数えてインダン環の6位にあり、 m は0であり、 R_1 はHであり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであり、並びに R_4 はエチルである]。

【請求項36】

以下の構造を有する請求項1に記載の化合物：



20

[ここで、前記OC(O)NR₃R₄は、アミノ置換された炭素原子から数えてインダン環の6位にあり、 m は0であり、 R_1 はHであり、 R_3 はHであり、並びに R_4 はエチルである]。

30

【請求項37】

R-6-(N-メチル,N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダンヘミ-(L)-タルトラートである、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

請求項33~36のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量と、薬学的に許容される担体とを含有する薬学的組成物。

【請求項39】

前記治療学的有効量が、0.5mg~2000mgである、請求項38に記載の薬学的組成物。

【請求項40】

前記治療学的有効量が、1mg~1000mgである、請求項39に記載の薬学的組成物。

40

【請求項41】

アルツハイマー病の治療に使用するための請求項38~40のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項42】

鬱病の治療に使用するための請求項38~40のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項43】

注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、トレット症候群、痴呆、神経外傷障害、および記憶障害の治療に使用するための請求項38~40のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有

50

効量を含む薬学的組成物。

【請求項44】

請求項37に記載の化合物の治療学的有効量と、薬学的に許容される担体とを含有する薬学的組成物。

【請求項45】

前記治療的に有効な量が、0.5mg～2000mgである、請求項37に記載の薬学的組成物。

【請求項46】

前記治療的に有効な量が、1mg～1000mgである、請求項38に記載の薬学的組成物。

【請求項47】

アルツハイマー病の治療に使用するための請求項44～46のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

10

【請求項48】

鬱病の治療に使用するための請求項44～46のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【請求項49】

注意欠陥障害、注意欠陥過活動性障害、トレット症候群、痴呆、神経外傷障害、および記憶障害の治療に使用するための請求項44～46のいずれか1項に記載の化合物の治療学的有効量を含む薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

20

本発明は、新規化合物類、前記化合物類を含有する薬学的組成物、及び種々のCNS疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

発明の背景

痴呆は、静的痴呆、アルツハイマー型痴呆、老人性痴呆、初老期痴呆及び進行性痴呆を含む幾つかの型で存在する。幾つかの型の痴呆の一般的な病理学的特徴の1つは、神経伝達物質アセチルコリンの不足である。これにより、化合物タクリン等、痴呆の治療に使用するためのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の開発が導き出された。アルツハイマー病の治療に対する異なるアプローチと、そこで成された進歩の概要は、「将来の薬物」(Drug of the Future, 1995, 20(11):1145-1162) 中で見つけることが可能である。

近年、アセチルコリンエステラーゼの阻害に加えて、モノアミンオキシダーゼA型(MAO-A) に対して阻害活性を有する化合物類が、開発されてきた。抗MAO-A活性を有することの認知された利益は、抗鬱作用であると言われている(欧州特許公開番号第614,888号及び第664,291号)。

30

米国特許第5,387,133号、5,453,446号、5,457,133号、及び5,519,061号は全て、化合物(R)-N-プロパルギル-1-アミノインダン、高選択性モノアミンオキシダーゼB型(MAO-B) 阻害剤が、アルツハイマー型痴呆及び記憶障害類の治療において有効であることを開示している。その中には、該化合物がアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する可能性を指摘する記載はない。更にその上、該化合物は、MAO-A阻害剤としては非常に弱い活性を有するのみである。

PCT国際公開番号W095/18617は、アルツハイマー型の痴呆を含む多様なCNS障害において活性を有する種々のアミノインダン誘導体類を開示する。その中で、開示された化合物の何れかが、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する可能性があると言われていると指摘する記載もない。

40

【図面の簡単な説明】

図1は、化合物1、化合物10、または生理(コントロール)で処理した後のモリス水迷路試験における、閉鎖性頭部外傷後のマウスの潜時の減少を示す。矢印は、閉鎖性頭部外傷の時を示す。

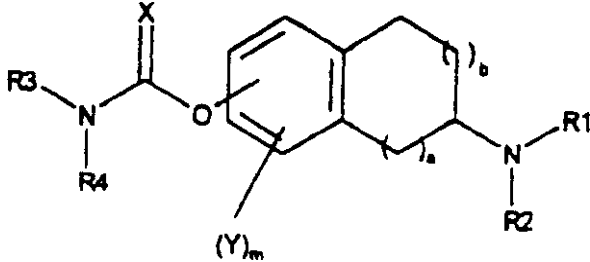
図2は、化合物24、化合物25、または生理(コントロール)で処理した後のモリス水迷路試験における、閉鎖性頭部外傷後のマウスの潜時の減少を示す。矢印は、閉鎖性頭部外傷の時を示す。

50

図3は、化合物37、化合物39、または生理（コントロール）で処理した後のモリス水迷路試験における、閉鎖性頭部外傷後のマウスの潜時の減少を示す。矢印は、閉鎖性頭部外傷の時を示す。

発明の概要

本発明は、式Iの化合物に関する：



10

[ここで、aが0であるとき；bは1又は2であり；aが1であるとき、bは1であり；mは0から3であり；xは0又はSであり；Yはハロゲンであり；R₁は水素又はC₁₋₄アルキル；R₂は水素、C₁₋₄アルキル又は任意に置換されたプロパルギルであり；並びにR₃及びR₄は夫々独立して水素、任意に置換されたC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₂アリル、C₆₋₁₂アラルキル又はC₆₋₁₂シクロアルキルである]。

本発明は、化合物類それ自身、前記化合物類を含有する薬学的組成物、及び鬱病、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、ツレット症候群、アルツハイマー病、並びに老人性痴呆、初老期痴呆、進行性痴呆、パーキンソン型痴呆、血管性痴呆及びレー

20

ヴィ小体痴呆等の他の痴呆の治療におけるそれらの使用に関する。本発明の更なる側面は、神経外傷障害の治療における式I化合物の使用に関する。ここで使用される「神経外傷障害」の語は、脳卒中、低酸素症又は無酸素症、神経変性性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、神経毒性障害、頭部外傷性損傷、脊髄外傷性損傷、末梢性ニューロパシー又は何れかの型の神経損傷において生じる虚血性障害等による神経系（中枢系及び末梢系の両方）に惹起された障害を含むことを意味する。

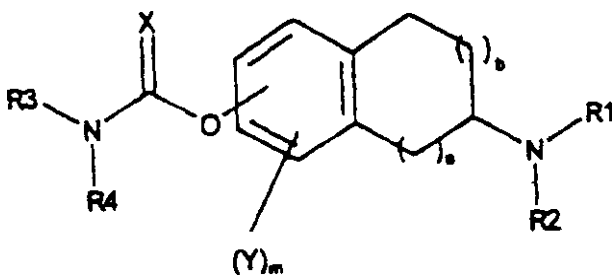
本発明の更なる側面は、式Iの化合物を記憶障害及び鬱病の治療において使用することに関する。

本発明は、それらのラセミ化合物及びその光学活性エナンチオマーに関する。

30

発明の詳細な説明

本発明は、式I化合物に向ける：



[ここで、aが0であるとき、bは1又は2であり；aが1であるとき、bは1であり；mは0-3であり；xは0又はSであり；Yはハロゲンであり；R₁は水素又はC₁₋₄アルキル；R₂は水素、C₁₋₄アルキル又は任意に置換されたプロパルギルであり；並びにR₃及びR₄は夫々独立して水素、各々任意に置換されたC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₂アリル、C₆₋₁₂アラルキル又はC₆₋₁₂シクロアルキルである]。

40

本発明の態様において、aは0であり、bは1である。本発明のもう1つの態様において、aは0であり、bは1であり、xは0である。

本発明の態様において、xは0である。本発明の更なる態様において、xはSである。

本発明の態様において、R₂は、水素、メチル、エチル又は任意に置換されたプロパルギルからなる群より選択される。

本発明の更なる態様において、R₂はプロパルギルである。

50

本発明の更なる態様において、該化合物は、(rac) 6-(N-メチル、N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 6-(N,N-ジメチル-カルバミルオキシ)-N'-メチル-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 6-(N-メチル、N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノテトラリン HCl；(rac) 6-(N,N-ジメチル、チオカルバミルオキシ)-1-アミノインダン HCl；(rac) -6-(N-プロピル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(rac) 5-クロロ-6-(N-メチル、N-プロピル-カルバミルオキシ)N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；(S) -6-(N-メチル、N-プロピル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン HCl；

及び(R) -6-(N-メチル、N-エチル-カルバミルオキシ)-N'-プロパルギル-1-アミノインダン ヘミ-(L)-酒石酸塩からなる群より選択される。

本発明の更なる態様において、 R_1 は水素、メチル又はメチルであり、且つ R_2 は水素、メチル、エチル又は任意に置換されたプロパルギルである。本発明の更なる態様において、該プロパルギル基は、メチレン基において C_{1-4} アルキル基で置換される(スキームIの R_6)。

本発明に従うと、「ハロゲン」の語は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを示すために使用される。

本発明の態様において、mが1よりも大きい場合、各Yは同じ又は異なってもよい。

本発明の更なる態様において、OC(X)NR₃R₄基は、アミノ置換炭素から数えたインダン環の4、6又は7位にある。

本発明のもう一つの態様において、R₃及びR₄の少なくとも1はメチルであり、且つもう一つは水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、フェニル、ベンジル又はシクロヘキシルである。

本発明の実施において、薬学的に許容される塩は、エシレート、メシレート、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、ヘミ酒石酸塩、塩酸塩、臭酸塩、p-トルエンスルホネート、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩及びスルフェート塩類を含むが、これに限られるものではない。

本主題発明は、更に、式I化合物又はその薬学的に許容される塩の治療学的有効量と、薬学的に許容される担体とを具備する薬学的組成物を提供する。式I化合物又はその薬学的に許容される塩の「治療学的有効量」は、当該分野における当業者に周知の方法、以下に挙げるそのような量の記載に従って決定されてよい。

これらの化合物は、経口的、非経口的、直腸又は経皮的に投与されるべき薬物として製造され得る。

経口投与に適切な形態は、錠剤、圧縮又は被覆丸剤、糖衣錠、サシエット(sachet)、硬又は軟ゼラチンカプセル、舌下錠、シロップ剤及び懸濁剤を含む。一つの態様では、薬学的に許容される担体は固体であり、且つ薬学的組成物は、錠剤である。治療学的有効量は、約0.5mgから約2000mg、好ましくは約1mgから約1000mgの量であってよい。

別な態様では、薬学的に許容される担体は液体であり、且つ薬学的組成物は注射用溶液である。治療学的有効量は、約0.5mgから約2000mg、好ましくは約1mgから約1000mgの量であってよい。投与容量は、0.5から10mlの間の量であってよい。

更なる別の態様では、該担体はゲルであり、且つ薬学的組成物は座剤である。非経口投与用には、本発明は、水溶若しくは非水溶性溶液又は乳剤を含むアンプル又はバイアルを提供する。直腸投与用には、親水性又は疎水性ベヒクルを用いた座剤が提供される。軟膏及び経皮的デリバリーのような局所的適用のためには、当該分野で公知の適切なデリバリーシステムが提供される。経口又は座剤形態には、投与量単位当たり0.5-2000mg、好ましくは投与量単位当たり1-1000mgである。

これらの組成物を、単独で使用し、以上に列記した疾患の治療に、或いは、例えば、アルツハイマー病の場合に、使用することが可能であり、ハロペリドール、タクリン又はデプレニール等の慣用的な治療薬の併用薬として使用されてもよい。

本発明は、以下の実験の説明からよりよく理解されるであろう。しかしながら、当業者は

10

20

30

40

50

、特定の方法及び考察された結果は、単に、以下の請求の範囲において更に十分に記載される通りの本発明の実例となるに過ぎないことを容易に認識するであろう。

例

一般式Iの化合物は、スキームIに示される通りに、アミノインダンIIIの相当するカルバモイル誘導体から、該後者をプロパルギル化合物と、3位での適切な脱離基〔例えばハリド基、メシレート、トシレート (tosylate) 等〕を生じながら、塩基性条件下 (例えば K_2CO_3 、NaOHの無機塩基又は例えば第3アミン等の有機塩基により提供される) で、極性有機溶媒 (例えば、 CH_3CN 、DMF等) 中において、15-40、好ましくは20-25 で、5-48時間、好ましくは20-30時間の範囲に亘り反応することにより製造することが可能である。適切な反応と精製の後で得られた生成物は、遊離塩基の形態である。好ましくはこれらは、それらの薬学的に許容される塩類、例えば、HCl、メシレート、ヘミ - 酒石酸塩等に変換される。

スキームIに示す通り、一般式IIIの化合物は、一般式IVの化合物のBoc基を脱保護することにより製造される。同様に、一般式IVの化合物は、従来の方法で、例えば、式V化合物を適切なカルバミルハロゲン化物又はアルキルイソシアネートと反応する方法等によって、一般式Vの化合物をカルバミル化することにより製造される。最終的に、一般式Vの化合物は、当業者に公知の方法により、適切なヒドロキシアミン類のBoc基の保護により製造される。N,N-ジアルキルアミノインダン誘導体類は、スキームIに示す通り、相当するN,N-ジアルキル-ヒドロキシ-アミノインダン¹を直接カルバミル化するか、式IIIの化合物をアルキル化するかによって製造される。

スキームIは、カルバモイル誘導体類の製造方法を示しているが、同様の過程と上述の記載は、本発明のチオカルバメート類の製造に対しても適切である。

出発物質

6-及び7-ヒドロキシ-1-アミノインダン類は、各々6-及び7-メトキシ-1-アミノインダン類を脱メチル化することにより製造される。後者は、相当する1-インダン類から、それらのオキシム類への変換と続く還元、又はそれらの還元型アミノ化 ($NaCNBH_3$ 及び NH_4OAc) の何れかにより得ることができる²。

6-ヒドロキシアミノインダンは、また、適切なN-保護化アミノインダンのレジオ選択的なフリーデル・クラフツアシル化と、続くバイヤー・ウィリガー酸化 (Baeyer-Williger oxidation) と、最終的な加水分解を介して、アミノインダンからも製造される⁵。従って、6-ヒドロキシ-(R)-1-アミノインダンは、以下の例及びスキームII [ここで、「R」は任意に置換されたアルキルである] に記述される方法により製造される。

N-メチル-6-ヒドロキシ-1-アミノインダンは、6-メトキシ-N-メチル-1-アミノインダンの脱メチル化により製造され、6-メトキシ-N-メチル-1-アミノインダンは、6-メトキシ-1-アミノインダンから還元型アルキル化 (例えば、ギ酸エチル、続いて $LiAlH_4$ 還元) により、或いは、6-メトキシ-1-インダノンの還元型アミン化 ($MeNH_2$ 、HCl、 $NaCNBH_3$) により製造された²。N-エチル-6-ヒドロキシ-1-アミノインダンは、6-ヒドロキシ-1-アミノインダン (AcO_2 、KOH) のアセチル化と、続く還元 ($LiAlH_4$) により得られた。N,N-ジメチル-6-ヒドロキシ-1-アミノインダンは、相当する6-メトキシ類似物の脱メチル化により製造され、6-メトキシ類似物は、6-メトキシ-1-アミノインダンの還元型アルキル化 (ホルムアルデヒド、ギ酸) により製造された。4-ヒドロキシ-1-アミノインダンは、4-ヒドロキシインダノンから、後者をオキシムへ変換し、続いて還元することにより製造される¹。4-ヒドロキシインダノンは、ジヒドロクマリンから製造される³。

7-ヒドロキシ-1-アミノテトラリン及び7-ヒドロキシ-2-アミノテトラリンは、対応する7-メトキシ類似体の脱メチル化により製造された。後者は、対応する7-メトキシ1-及び2-テトラロン類の還元型アミン化 (上記の通り) により製造される。

7-メトキシ-2-テトラロンは、2,7-ジメトキシテトラリンからコピングア (Copinga) らに従って製造された⁴。

6-ヒドロキシ-(R)-1-アミノインダンの製造 (スキームIIに示される通り)

N-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン

10

20

30

40

50

トルエン (680ml) 中の無水トリフルオロ酢酸 (194.6g、0.926mol) の冷却 (0-5) した溶液に、トルエン (50ml) 中の (R) -1-アミノインダン (塩基) (113.32g、0.85mol) の溶液を滴下により添加し、氷冷下で、3 1/2時間攪拌した。次に、水 (1000ml) 中のKOH (67.25g、1.2mol) の溶液を、冷却下で添加した。その反応混合物を、更に2時間、室温で攪拌し、濾過した。その固体を、濾過により回収し、水 (680ml) で洗浄し、真空下、60 で乾燥し、152g (78%) の白色固体 (mp: 153-154) を得た。その溶液を真空下で蒸発し、結晶を濾取して水で洗浄した。その固体を真空下、60 で乾燥した。第2の収穫物 (25g) をヘキサンと酢酸エチルとの混合物から結晶化し、18g (9%) の白色固体 (mp: 153-154) を得た。総収量は170g (87%) であった。

6-クロロアセチル-N-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン

1,2-ジクロロエタン (600ml) 中のAlCl₃ (89.2g、0.67mol) の懸濁液に対して、クロロアセチル塩化物 (55.7ml、78.9g、0.7mol) を、0-5 、窒素下で、20分間滴下により添加し、次に、それを放置して20-25 にまで加温した。この混合物にN-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン (34.4g、0.15mol) を、3時間、20-25 で添加した。得られた混合物を、次に、更なる30分間攪拌し、氷冷水 (1.5L) 及び1,2-ジクロロエタン (1L) の混合物中に注ぎ入れた。この混合物を5分間攪拌し、層を分離した。その水層を、1,2-ジクロロエタン (2×750ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×900ml) 及び5%NaHCO₃水溶液 (3×900ml) で洗浄した。その有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、その溶媒を減圧下で除去し固体を得て、これをエタノールから再結晶し、15g (48%) の白色固体 (mp: 16-167) を得た。

6-クロロアセトキシ-N-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン

6-クロロアセチル-N-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン (30.57g、0.1mol) を無水ジクロロメタン (210ml) に溶解し、3-クロロペルオキシ安息香酸 (70%、44.87g、0.26mol) を1度に全て添加した。その懸濁液を0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (11.4g、0.1mol) を5-10分間で滴下により添加した。その反応フラスコを光から保護し、該混合物を3-5日間室温で攪拌した。その懸濁液を0 まで冷却し、トリフルオロ酢酸 (11.4g、0.1mol) を5-10分間で滴下により添加した。その反応混合物を水 (300ml) に注ぎ入れた。その混合物を水酸化アンモニウム溶液で中和した。層を分離した。水層をジクロロメタン (200ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、その溶媒を減圧下で除去し固体を得て、これをエタノールから再結晶し、15g (48%) の白色固体 (mp: 169-170) を得た。

6-ヒドロキシ-(R)-1-アミノインダン

メタノール (275ml) と水 (175ml) との混合物中の6-クロロアセトキシ-N-トリフルオロアセチル-(R)-1-アミノインダン (25.4、0.11mol) とK₂CO₃ (38.0g、0.275mol) 懸濁液を70 で1.5時間攪拌した。メタノールを真空下で除去し、その水層を10%の塩酸で中和した。その混合物を濾過し、その固体を水で洗浄した。その母体リカーを減圧下で小容量にまで蒸発した。該懸濁液を中和し、濾過し、その茶色固体をメタノールにより再結晶化 (2回) し、7.0g (43%) の白色固体 (mp: 200-203) を得た。

相当するS-エナンチオマーの製造は、出発物質として(S)-1-アミノインダンを使用して同様な方法により実施される。

エナンチオマ-類の分離

夫々の化合物のR-及びS-エナンチオマーは、相当するラセミ混合物から光学的分離により得られる。そのような分離は、当業者に周知の何れの慣用的な分離方法により達成することが可能であり、そのような方法は、米国特許第4,833,273号 (1989年3月23日発行; Goel)、 「エナンチオマー、ラセミ体及び分離」 (J. Jacques, A. Collet及びS. Wilen, Wiley, New York, 1981) に記載される。例えば、該分離は、キラルカラム上での分取クロマトグラフィーにより実施され得る。適切な分離方法のもう1つの例は、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸等のキラル酸、又は、N-アセチルロイシン等のアミノ酸のN-アセチル誘導体類を用いて、ジアステレオマー塩を形成して再結晶化することにより、所望するエナンチオマーの該ジアステレオマー塩を単離する。

10

20

30

40

50

或いは、選択された出発物質、中間体又は最終産物は、PCT国際出願公開番号WO/96US/21640に記載される方法により、それら各々のエナンチオマーに分離され、その方法では、分離されるべき該化合物は、先ず最初に、そのN-ベンジル誘導体に変換される。そのN-ベンジル誘導体は、次に、R又はS-マンデル酸の何れかを使用して分離される。その分離産物は、その塩基に変換され、酸性条件下で還元され、所望するエナンチオマーを提供する。好ましくは、その出発物質は、Boc保護及びカルバミル化に先行して分離される。出発物質のR及びSエナンチオマーは、また、アミノインダンのR及びS-エナンチオマーから、アミノインダンの適切にN-保護した光学異性体のレジオ選択的にフリーデル・クラフツアシル化と、それに続くパイパー・ウィリガー酸化及び最終的な加水分解⁵を経ることによっても、従って、光学的分離の必要性を回避して製造できる。

10

参照文献

1. Y. オシロら、J. Med. Chem. 34 : 2004 (1991) ;
2. R. F. ポーチら、J. Am. Chem. Soc. 93 : 2897 (1971) ;
3. J. G. カノンら、J. Med. Chem. 28 : 515 (1985) ;
4. S. C. コピンガら、J. Med. Chem. 36 : 2891 (1993) ; 及び
5. K. テラニシら、Synthesis 1018 (1994) 。

スキームIに示す通りの本発明の化合物の製造

A : Boc-保護及びカルバミル化

1. Boc保護

6-ヒドロキシN-Bocアミノインダン

THF (375ml) 中の6-ヒドロキシアミノインダン (16g、107mmol)、ジ-t-ブチルジカルボネート (23.8g、109.2mmol) 及びEt₃N (16.74ml、120mmol) の溶液を室温 (RT) で20時間攪拌した。その反応混合物を、減圧下で、乾燥するまで蒸発し、その残渣をCH₂Cl₂ (200ml) に溶解し、水 (200ml) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で乾燥するまで蒸発した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc 2 : 1) により精製し、23g (86%) の固体を得た。

20

2. カルバミル化

6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ) N-Bocアミノインダン

アセトニトリル (75ml) 中のN-Boc 6-ヒドロキシアミノインダン (7.5g、30mmol) の攪拌且つ氷冷した溶液に、N-Me,N-Etカルバモイル塩化物 (6.3g、51.8mmol) を添加し、続いて、NaH (油中に60%、1.56g、39mmol) を滴下により添加した。その反応混合物をRTでアルゴン下で2時間攪拌した。該溶媒を真空下で蒸発した後、水 (100ml) を添加し、エーテル (3×100ml) で抽出した。その有機層を希釈NaOH (pH10-11) で洗浄し、乾燥し、乾燥するまで真空下で蒸発した。カラムクロマトグラフィ (ヘキサン : EtOAc 2 : 1) により精製し、7.8g (77%) の油状物質を得た。

30

本方法では、表1及び2中の中間体を製造した。表1及びその他の全ての表において、「位置」の項は、カルバミル基の環の位置を示すものであり、他の意味を示すものではない。

表1 N-Boc保護化カルバミルオキシアミノインダン類



位置	Y	R1	R3	R4	収率 (%)
6-	H	H	Me	Me	92
6-	H	H	Me	Pr	95
6-	H	H	Me	Et	77
7-	H	H	Me	Me	92
7-	H	H	Me	Et	83
7-	H	H	Me	Pr	95
6-	H	Et	Me	Me	76
6-	H	Me	Me	Me	92
7-	H	Me	Me	Me	78
6-	H	Me	Me	Pr	80
6-	H	H	Me	n-ヘキシル	98
4-	H	H	Me	Me	85
4-	H	H	Me	Et	87
6-	H	H	Me	Et	89
6-	H	H	Me	シクロヘキシル	98
6-	H	H	Me	p-OMe-フェニル	97
6-	H	H	Me	フェニル	93
6-	H	H	Me	CH ₂ -フェニル	83
6-	5-Cl	H	Me	Et	88
6-	5-Cl	H	Me	Pr	97
6-	H	H	Me	Bu	99
6-	H	H	Et	Bu	93
6-	H	H	Et	シクロヘキシル	94

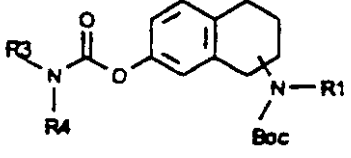
10

20

30

40

表2 N-Boc保護化カルバミルオキシアミノテトラリン類

				
アミンの位置	R1	R3	R4	収率 (%)
2-	H	Me	Me	85
2-	H	Me	Et	79
1-	H	Me	Me	85
1-	H	Me	Et	98

10

B : Boc-保護

6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ)アミノインダン・HCl (化合物3)

20

6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ)N-Bocアミノインダン (7.8g、23.3mmol) をジオキサン (80ml) に溶解し、ジオキサン (80ml) 中のHClガスの20%溶液 (80%) を添加した。RTでの2時間の攪拌の後に、その溶媒を真空下で蒸発し、その残渣を乾燥エーテル (200ml) で処理し、その混合物をRTで4時間攪拌し、濾過し、6.15g (.7mmol、97%) の6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ)アミノインダン塩酸塩を得た。

この方法では、表3、3a及び4に示す通りの以下の一般式Iの化合物を製造した。これらの化合物類に関するスペクトルデータを表7、7a及び8に示す。

表3 カルバミルオキシアミノインダン-HCl塩類

#	位置	R1,R2	R3	R4	結晶/スリー 溶媒	mp(°C)	収率 (%)
1	6-	H,H	Me	Me	Et ₂ O	156-8	93
2	6-	H,H	Me	Pr	Et ₂ O	165-7	27
3	6-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	150-2	50
4	7-	H,H	Me	Me	Et ₂ O	156-60	93
5	7-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	185-7	55
6	7-	H,H	Me	Pr	Et ₂ O	153-5	33
7	6-	H,Et	Me	Me	Et ₂ O	172-4	91
8	6-	H,Me	Me	Me	Et ₂ O	178-80	88
9	7-	H,Me	Me	Me	ジオキサン	169-71	98
10	6-	H,Me	Me	Et	Et ₂ O	172-4	87
11	6-	H,Me	Me	Pr	Et ₂ O	165-7	98
12	6-	Me,Me	Me	Me	Et ₂ O	164-6	62
13	4-	H,H	Me	Me	Et ₂ O	198-200	90
14	4-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	183-5	92
15	6-	H,H	Me	n- ヘキシル	ジオキサン	111-12	78
16*	6-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	197-8	89
17	6-	H,H	Me	シクロ ヘキシル	Et ₂ O	207-8	86
18**	6-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	202-4	84
48	6-	H,H	H	Et	MeOH/EtOAc	191-2	74
49	6-	H,H	H	Pr	MeOH/EtOAc	171-3	67
50	6-	H,H	Me	p-OMe- フェニル	iPrOH	225-7	92
51	6-	H,H	Me	CH ₂ - Ph	Et ₂ O		78
52*	6-	H,H	Me	Me	Et ₂ O		83
53**	6-	H,H	Me	Me	Et ₂ O		81

10

20

30

40

88	6-	H,H	Me	Ph	Et ₂ O		96
66***	6-	H,H	Me	Et	Et ₂ O	116-9	92
67***	6-	H,H	Me	Pr	Et ₂ O	181-3	86
80	6-	H,H	Me	Bu	Et ₂ O		54
84	6-	H,H	Et	シクロ ヘキシル	Et ₂ O	196-8	89

* R- エナンチオマー ** S- エナンチオマー *** 5- クロロ

表3 a チオカルバミルオキシアミノインダン-HCL塩類

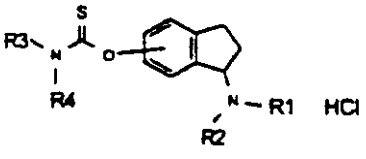
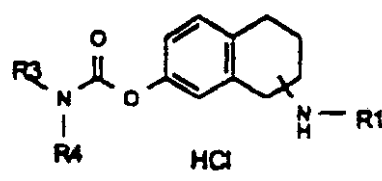
							
#	位置	R1,R2	R3	R4	結晶/スリー 溶媒	mp(°C)	収率 (%)
44	6-	H,H	Me	Me	MeOH/EtO	244-5	55
45	6-	H,H	Me	Et	HyEtoAc	236-8	58

表4 カルバミルオキシアミノテトラリン-HCL塩類

							
#	アミンの 位置	R1	R3	R4	結晶/スリー 溶媒	mp(°C)	収率 (%)
19	2-	H	Me	Me	エーテル	a)	96
20	2-	H	Me	Et	エーテル	a)	98
21	1-	H	Me	Me	エーテル	196-8	99
22	1-	H	Me	Et	エーテル	166-8	85
a): 広融解範囲 ; 化合物はヘミ水和物							

ステップBにおいて製造された化合物を、任意にプロパルギル化し、一般式Iの更なる化合物を提供する。

6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ)N-プロパルギルアミノインダン・HCl (化合物25)

アセトニトリル (250ml) 中の6-(N-Me,N-Etカルバミルオキシ)アミノインダン・塩酸塩 (5.2g、19.2mmol)、炭酸カリウム (5.31g、38.4mmol) の攪拌した混合物に、アセトニトリル (10ml) 中の臭化プロパルギル (2.06g、17.28mmol) の溶液を添加した。その反応混合物をRTで、窒素下、25時間攪拌し、濾過した。その濾液を乾燥するまで、真空で蒸発し、その残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc) により精製し、3.6g (13.2mmol、69%) の遊離塩基を黄色油状物質として得た。

その遊離塩基を、乾燥エーテル (150ml) 中に溶解し、HCl/エーテル (15ml) を添加した。その混合物をRTで1時間、攪拌し、濾過し、その固体をiPrOH/エーテルから再結晶化し、3.5g (11.3mmol、59%) の表題化合物を白色固体として得た。

10

6-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)-N-プロパルギルアミノインダンメシレート (化合物24)

6-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)アミノインダン・塩酸塩 (1.88g、7.33mmol)、 K_2CO_3 (2.30g、14.66mmol) 及びアセトニトリル (70ml) の攪拌した混合物に、 CH_3CN (5ml) 中の臭化プロパルギル溶液 (0.79g、6.6mmol) を N_2 下で、5分間に亘って滴下により添加した。その混合物を N_2 下で24時間攪拌し、濾過し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を水 (150ml) 及びトルエン (150ml) 中に回収した。この混合物を攪拌し、それと同時に、20% HCl水の添加によって、水層のpHが3.75になるまでpHを調整した。その水層を分離し、トルエン (2×100ml) で抽出し、10%のNaOH水溶液の添加により慎重にpH7.5に調整した。次に、それをトルエン (100ml、+4×70ml) で抽出した。その合わせたトルエン層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、その溶媒を減圧下で除去し、1.06g (62%) の黄色油状物質を得た。

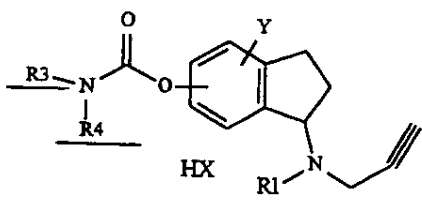
20

無水エーテル (60ml) 中の遊離塩基 (1.65g、6.4mmol) の攪拌した溶液に、エーテル (10ml) 中のメタンスルホン酸 (0.7g、7.29mmol) 溶液を滴下により添加した。得られた懸濁液を25℃で30分間攪拌し、次に、更に30分間静置した。次に、エーテルをデカンタにより捨て、その残渣を真空下で乾燥した。次に、それをiPrOH/エーテルから再結晶化し、2.05gの白色結晶 (90.3%) を得た。

この方法では、表5、5a及び6に示す以下の一般式Iの化合物を製造した。これらの化合物に関する分析データを、表9、9a及び10に示す。

30

表5 カルバミルオキシ-N-プロパルギルアミノインダン類



#	X	位置	R1	R3	R4	結晶/スリ- 溶媒	mp (°C)	収率 (%)
23	Cl	6-	H	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	180-2	52
24	メシレート	6-	H	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	147-9	60
25	Cl	6-	H	Me	Et	iPrOH/Et ₂ O	194-6	59
26	Cl	6-	H	Me	Pr	iPrOH/Et ₂ O	183-5	46
27	Cl	7-	H	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	219-20	65
28	Cl	7-	H	Me	Pr	iPrOH/Et ₂ O	185-6	53
29	Cl	6-	Me	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	199- 201	55
30	Cl	6-	Me	Me	Et	Et ₂ O	196-8	47
31	Cl	6-	Et	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	212-3	71
32	Cl	7-	Me	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	169-71	63

10

20

30

33	Cl	7-	H	Me	Et	iPrOH/Et ₂ O	208-9	64
34	Cl	4-	H	Me	Me	Et ₂ O	196-8	85
35	Cl	4-	H	Me	Et	Et ₂ O	183-5	85
36	Cl	6-	H	Me	π - ヘキシル	iPrOH/Et ₂ O	106-8	53
37*	Cl	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	159-60	88
38	Cl	6-	H	Me	シロ ヘキシル	Et ₂ O	174-5	55
39**	Cl	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	160-2	61
54*	メシレート	6-	H	Me	Me	Et ₂ O	139-41	54
55**	メシレート	6-	H	Me	Me	Et ₂ O	138-40	52
56	Cl	6-	H	H	Et	iPrOH/Et ₂ O	175-7	38
57	Cl	6-	H	H	Pr	iPrOH/Et ₂ O	165-7	48
58*	メシレート	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	92-4	64
59**	メシレート	6-	H	Me	Et	iPrOH/Et ₂ O		72
60	メシレート	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	121-3	87
61	Cl	6-	H	Me	p -OMe- Ph	Et ₂ O	172-4	84
62	Cl	6-	H	Me	Ph	Et ₂ O	182-4	61
63	Cl	6-	H	Me	CH ₂ - Ph	Et ₂ O	188-90	58
64***	Cl	6-	H	Me	Me	iPrOH/Et ₂ O	195-7	55
65***	Cl	6-	H	Me	Et	iPrOH/Et ₂ O	188-90	51
68****	フマル酸塩	6-	H	Me	Et	iPrOH	146-8	48
69*	フマル酸塩	6-	H	Me	Et	iPrOH	115-7	35
70	エシレート	6-	H	Me	Et	EtOAc	109-11	60
71****	Cl	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	161-3	55
72****	Cl	6-	H	Me	Pr	Et ₂ O	164-6	58
73**	フマル酸塩	6-	H	Me	Et	iPrOH	114-6	81
74**	エシレート	6-	H	Me	Et	EtOAc	95-7	82
75**	1/2 D- 酒石酸塩	6-	H	Me	Et	iPrOH	143-5	44

10

20

30

40

76*	1/2 L- 酒石酸塩	6-	H	Me	Et	iPrOH	143-5	41
77*	エシレート	6-	H	Me	Et	EtOAc	106-8	93
78*	Cl	6-	H	Me	Pr	Et ₂ O	126-8	89
79*	Cl	6-	H	Me	Pr	Et ₂ O	135-7	33
81	Cl	6-	H	Me	Bu	Et ₂ O	168-70	63
83	Cl	6-	H	Et	Bu	Et ₂ O	148-50	42
85	Cl	6-	H	Et	シロ ヘキシル	Et ₂ O	178-80	56
86*	Cl	6-	H	Me	Bu	Et ₂ O	86-8	51
87**	Cl	6-	H	Me	Bu	Et ₂ O	88-9	52

* R-エナンチオマー

** S-エナンチオマー

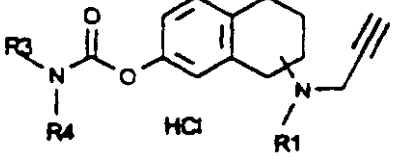
*** 置換プロパルギル誘導体類, スキーム I の R₆ がメチル

**** Y : 5-CI

表5 a チオカルバミルオキシ-N-プロパルギルアミノインダン類

#	X	位置	R1	R3	R4	結晶/スリ- 溶媒	mp (°C)	収率 (%)	
46	Cl	6-	H	Me	Me	Et ₂ O	152-4	53	
47	Cl	6-	H	Me	Et	Et ₂ O	193-5	54	

表6 N-プロパルギルアミノテラリン類

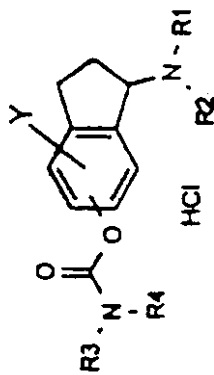
							
#	アミンの位置	R1	R3	R4	結晶/スリ-溶媒	mp (°C)	収率 (%)
40	2-	H	Me	Me	MeOH/Et ₂ O	206-8	66
41	2-	H	Me	Et	iPrOH/Et ₂ O	208-9	65
42	1-	H	Me	Me	エーテル	207-9	57
43	1-	H	Me	Et	エーテル	201-3	42

10

20

表7 表3に示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR ¹				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1, R2	R3, R4			
1	7.38, 7.20 7.10	4.85, 3.10 2.96, 2.63 2.14		3.10, 2.96	3446, 2943 1711, 1487 1393, 1240	221	計算値: 56.14, 6.62, 10.90 実測値: 55.90, 6.67, 10.89
2	7.40, 7.21 7.10	4.80, 3.10 2.95, 2.65 2.15		3.43, 3.27 3.10, 2.95 1.70, 1.63 0.94, 0.90	2970, 2863 1735, 1608 1396, 1241	249	計算値: 59.05, 7.38, 9.84 実測値: 58.75, 7.33, 9.86
2a (1/2 H ₂ O)	-"-	-"-		-"-		-"-	計算値: 57.23, 7.55, 9.54 実測値: 57.54, 7.29, 9.45
4	7.47, 7.36 7.09	4.91, 3.25 3.07, 2.60 2.25		3.18, 3.03	2950, 1701 1504, 1396 1234, 1177		



¹別に規定されなければD₂O

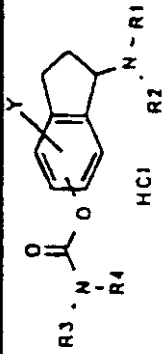
10

20

30

40

#	NMR				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1, R2	R3, R4			
5	7.44,7.29 7.02	4.88,3.20 3.14,2.55 2.23		3.55,3.39 3.14,2.99 1.26,1.18	3446,2920 1710,1472 1403,1235	235	計算値:57.70,7.25,10.35 実測値:57.38,6.97,10.32
6	7.45,7.30 7.02	4.86,3.20 3.04,2.55 2.23		3.50,3.32 3.13,2.98 1.70,1.63 0.94,0.90	3448,2923 1710,1485 1226,1154	249	計算値:59.05,7.43,9.84 実測値:58.78,7.47,9.91
7	7.45,7.29 7.17	4.83,3.17 3.02,2.65	3.20,1.33	3.15,3.0	2948,2766 2680,1725 1485,1386	249	計算値:59.05,7.38,9.84 実測値:57.75,7.40,9.65
8	7.43,7.27 7.17	4.75,3.14 3.03,2.60 2.30	2.73	3.13,2.97	2950,2722 1720,1390 1160	235	計算値:57.70,7.02,10.35 実測値:56.83,7.09,10.27
9	7.52,7.37 7.10	4.83,3.27 3.10,2.55 2.38	2.74	3.19,3.04	2963,2710 1715,1579 1472,1389	235	計算値:57.70,7.02,10.35 実測値:57.46,6.73,10.36



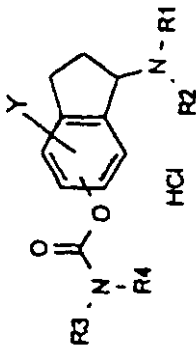
10

20

30

40

#	NMR				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1, R2	R3, R4			
10	7.44,7.25 7.15	4.80,3.15 3.03,2.62 2.30	2.74	3.55,3.35 3.12,2.98 1.25,1.18	2950,2705 1720,1450 1402		計算値: 59.08,7.38,9.84 実測値: 58.74,7.51,9.72
11	7.42,7.25 7.14	4.75,3.15 3.10,2.60 2.28	2.72	3.45,3.30 3.10,2.95 1.65,0.94 0.88	2963,2723 1715,1465 1404,1234		計算値: 60.33,7.70,9.38 実測値: 60.32,7.75,9.42
12	7.43,7.27 7.17	4.96,3.12 3.05,2.55 2.42	2.75	3.10,2.96	3480,1718 1475,1390 1237,1174	249	計算値: 59.05,7.38,9.84 実測値: 58.75,7.41,9.84
13 ⁱⁱ	7.53,7.29 7.08	4.71,2.95, 2.74,2.45, 2.0	8.75	3.04,2.9		221	
14 ⁱⁱ	7.53,7.3, 7.08	4.71,2.95, 2.73,2.48, 2.0	8.7	3.41,3.3, 3/01,2.89, 1.18,1.07		235	



ⁱⁱ : DMSO-d₆

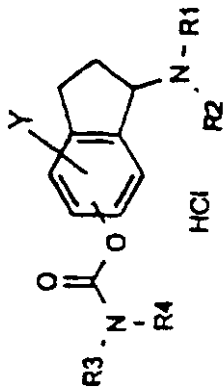
10

20

30

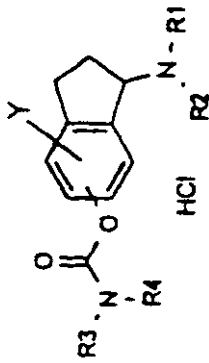
40

#	NMR			IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1, R2			
15	7.35, 7.23 7.01	4.83, 3.3 2.6, 2.16		3.1, 3.06 2.95, 2.91 1.6, 1.29 0.85	2930, 1720 1471, 1405 1248	291 計算値: 62.47, 8.33, 8.57 実測値: 62.54, 8.30, 8.61
16	7.42, 7.22 7.12	4.87, 3.16 3.01, 2.65 2.17		3.53, 3.39 3.92, 2.99 1.26, 1.17		235
17	7.42, 7.22 7.11	4.87, 3.15 2.95, 2.65 2.19		4.10, 3.85 3.00, 2.85 1.90-1.40 1.34, 1.13		289 計算値: 62.85, 7.76, 8.63 実測値: 62.55, 7.81, 8.33
3	7.43, 7.20 7.12	4.86, 3.15 3.02, 2.64 2.18		3.51, 3.38 3.10, 2.95 1.25, 1.15		235 計算値: 55.70, 7.25, 10.35 実測値: 57.44, 7.06, 10.38



ii : DMSO-d₆

#	NMR				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1, R2	R3, R4			
18	7.43, 7.20 7.12	4.86, 3.15 3.02, 2.64 2.18		3.51, 3.38 3.10, 2.95 1.25, 1.15		235	計算値: 55.70, 7.25, 10.35 実測値: 57.44, 7.06, 10.38
48	7.41, 7.24 7.13	4.87, 3.13 3.0, 2.65 2.17		3.23, 1.17		221	計算値: 56.13, 6.68, 10.91 実測値: 56.00, 6.66, 10.81
49	7.41, 7.24 7.13	4.87, 3.12 2.98, 2.65 2.17		3.17, 1.56 0.94		235	計算値: 57.67, 7.07, 10.35 実測値: 57.32, 7.13, 10.31
50	7.37, 7.16 7.03	4.80, 3.10 2.96, 2.61 2.15		7.40-7.0 3.82, 3.43 3.29			計算値: 61.98, 6.02, 8.03 実測値: 61.16, 6.07, 7.77
66	7.57, 7.39	4.91, 3.18 3.05, 2.71, 2.25		3.61, 3.43 3.20, 3.03 1.33, 1.23		269 271	計算値: 50.41, 6.02, 9.05 実測値: 50.46, 6.11, 8.77



10

20

30

40

	67	7.55,7.36	4.89,3.14 3.02,2.68 2.20		3.52,3.36 3.18,3.02 1.77,1.67 0.99,0.93	283 285	計算値: 52.67,6.32,8.78 実測値: 52.67,6.28,8.48
--	----	-----------	--------------------------------	--	--	------------	--

10

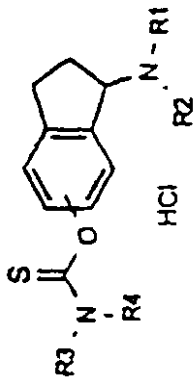
20

30

40

表7 a 表3 aに示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR (D ₂ O)				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N,S)
	アリール	インタン	R1, R2	R3, R4			
44	7.45,7.20, 7.11	4.87,3.15, 3.05,2.65, 2.20		3.44,3.36	2933,1714, 1599,1536, 1488,1392		計算値: 52.83,628,10.27,11.75 実測値: 51.11,6.48,10.23,12.16
45	7.45,7.20, 7.11	4.75,3.10, 2.97,2.65, 2.20		3.88,3.79, 3.39,3.32, 1.28,1.25	2934,1719, 1594,1522, 1497,1402		計算値: 51.22,6.94,9.19,10.52 実測値: 51.04,7.30,9.31,11.24



10

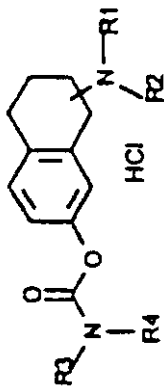
20

30

40

表8 表4に示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR ²				IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリアル	シクロ ヘキシル	R1, R2	R3, R4			
		アリール					
19 (1/2H ₂ O)	7.22,6.95	3.69,3.22 2.93,2.87 2.22,1.92		3.12,2.97	3484, 2930 2362, 1699 1612, 1500 1391	235	計算値: 55.81, 7.20, 10.02 実測値: 55.29, 6.93, 9.71
20 (1/2H ₂ O)	7.20,6.94	3.70,3.19 2.90,2.23 1.90		3.48,3.35 3.08,2.94 1.20,1.12		249	計算値: 57.23, 7.55, 9.54 実測値: 57.50, 7.53, 9.54
21	7.28,7.11, 7.06	4.56,2.87 2.77,2.16 2.05,1.88		3.10,2.96		235	計算値: 57.70, 7.02, 10.35 実測値: 56.97, 6.93, 10.06
22	7.29,7.13 7.07	4.57,2.88 2.79,2.15 2.05,1.90		3.52,3.37 3.10,2.97 1.25,1.17		249	計算値: 59.05, 7.38, 9.84 実測値: 58.91, 7.18, 9.99



²別に規定されなければ D₂O.

10

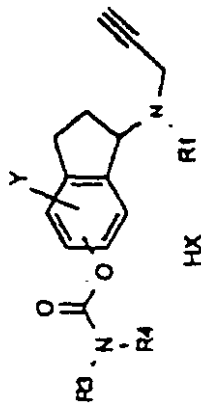
20

30

40

表9 表5に示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR ³						IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4				
23	7.46,7.30 7.18	5.01,3.20 3.15,2.65 2.36		4.0,3.16	3.15,3.0		259	計算値:61.12,6.50,9.51 実測値:60.93,6.38,9.47	
24	7.46,7.30 7.18	5.01,3.20 3.15,2.65 2.36		4.0,3.16	3.15,3.0	1711,1482, 1439,1394, 1192,1170	259	計算値:54.22,6.26,7.91 実測値:53.92,6.28,7.84	
25	7.42,7.27 7.15	4.97,3.16, 3.0,2.62, 2.32		3.97,3.02	3.52,3.36 3.10,2.97, 1.24,1.15	1728,1435, 1403,1242, 1166	273	計算値:62.23,6.86,9.57 実測値:62.42,6.84,8.94	
25 ⁱⁱ	7.50,7.32 7.10	4.78,3.10 2.85,2.45 2.28		3.91,3.74	3.43,3.32 3.03,2.90 1.20,1.10	“-	273	“-	
26	7.45,7.30 7.17	5.0,3.16 3.04,2.65 2.33		4.0,3.03	3.48,3.32 3.12,2.98 1.72,1.63 0.96,0.92	1725,1465, 1429,1403, 1232,1165	287	計算値:63.25,7.18,8.68 実測値:63.13,7.28,8.93	



³ 別に規定されなければ D₂Oⁱⁱ ; DMSO-d₆

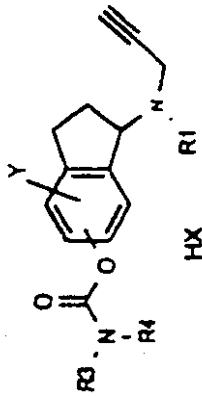
10

20

30

40

#	NMR						IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4				
27	7.52,7.38 7.10	5.05,3.26 3.07,2.56 2.40		3.99,3.21	3.12,3.03	3200,1722, 1567,1434, 1408,1238	259	計算値: 61.12,6.50,9.51 実測値: 61.01,6.46,9.64	
28	7.52,7.37 7.07	5.02,3.27 3.09,2.55 2.38		3.98,3.10	3.65,3.42 3.18,3.02 1.75,0.98 0.93	3200,1727, 1566,1468, 1438,1406, 1222	287	計算値: 63.25,7.18,8.68 実測値: 63.06,7.30,8.37	
29	7.44,7.30 7.19	5.20,3.15 3.03,2.57, 2.44	2.80	4.01,3.13	3.12,2.97	1729,1388, 1234,1165	273	計算値: 62.33,6.80,9.07 実測値: 61.97,6.80,8.78	
31	7.48,7.30 7.23	5.34,3.20 3.08,2.65 2.50	3.36, 1.37	4.05,3.12	3.16,3.01	3180,1723, 1490,1440, 1389,1230, 1160	287	計算値: 63.25,7.18,8.68 実測値: 63.42,7.09,8.71	
32	7.56,7.39 7.15	5.30,3.28 3.09,2.55	2.78	4.12,3.23	3.20,3.02	1712,1472, 1392,1238, 1171	273	計算値: 62.23,6.86,9.07 実測値: 62.05,6.81,8.87	
33	7.46,7.32, 7.03	4.96,2.50 2.33		3.92,3.04	3.13,2.96 1.24,1.15	1719,1426, 1404,1233, 1154	273	計算値: 62.23,6.86,9.07 実測値: 62.19,6.77,9.08	



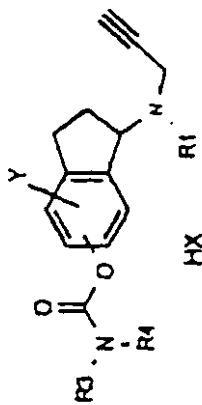
10

20

30

40

#	NMR					IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4			
34	7.48,7.23	5.07,3.08 2.95,2.65 2.35		4.05,3.07	3.29,3.03	3238,2907 2769,2635 1714,1470 1392,1240	259	計算値: 実測値:
35	7.48,7.23	5.07,3.08 2.95,2.65 2.35		4.05,3.07	3.56,3.41 3.15,3.01 1.29,1.21	3197,2934 2565,2431 1707,1445 1403,1236	273	計算値: 実測値:
36	7.45,7.28 7.15	4.98,3.16 3.03,2.63 2.33		3.98,3.04	3.49,3.35 3.11,2.97 1.66,1.33 0.88			計算値:65.83,8.01,7.68 実測値:65.65,8.11,7.82
37	7.44,7.29 7.18	4.98,3.15 3.01,2.63 2.31		3.98,3.03	3.53,3.38 3.12,2.98 1.25,1.16	3275, 2754 1719, 1445 1395, 1303	273	計算値:62.23,6.86,9.07 実測値:62.30,6.94,9.09
38	7.44,7.27 7.16	4.98,3.14 3.00,2.64 2.33		3.98,3.04	4.09,3.85 3.01,2.88 1.90-1.45 1.35, 1.14	3227, 2936 2612, 2128 1711, 1584 1440, 1401	327	計算値:66.19,7.50,7.72 実測値:65.90,7.63,7.55



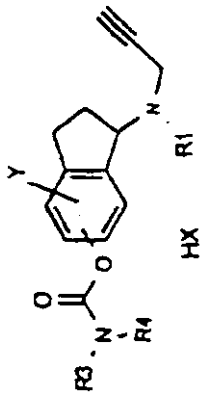
10

20

30

40

#	NMR					IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4			
39	7.46,7.30 7.19	4.97,3.17 3.04,2.64 2.32		3.97,3.03	3.54,3.39 3.13,3.0 1.27,1.19	3275,2933 2758,1720 1445,1396 1303	273	計算値: 62.23,6.86,9.07 実測値: 62.27,6.95,9.03
54	7.46,7.30 7.19	5.00,3.17 3.05,2.64 2.33		3.99,3.05	3.15,3.0	1711,1482 1438,1395 1192,1169	259	計算値: 54.17,6.20,7.90 実測値: 54.18,6.27,7.78
55	7.46,7.30 7.19	5.00,3.17 3.05,2.64 2.33		3.99,3.05	3.15,3.0	1711,1482 1438,1395 1192,1169	259	計算値: 54.17,6.20,7.90 実測値: 54.07,6.25,7.88
56	7.46,7.32 7.20	4.99,3.17 3.04,2.65 2.33		3.99,3.05	3.27,1.20		259	計算値: 61.12,6.50,9.51 実測値: 60.87,6.47,9.34
57	7.47,7.32 7.20	4.99,3.18 3.05,2.65 2.34		3.99,3.06	3.20,1.61 0.98		273	計算値: 62.23,6.86,9.07 実測値: 61.60,6.93,9.04



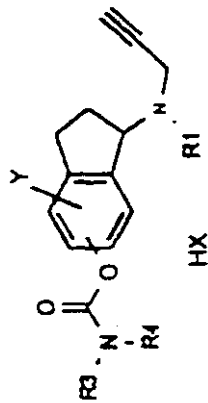
10

20

30

40

#	NMR					IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4			
58	7.47,7.32 7.22	5.01,3.20 3.08,2.67 2.36		4.01,3.07	3.56,3.41 3.14,3.01 1.29,1.21		273	計算値: 55.43,6.52,7.60 実測値: 55.08,6.52,7.31
59	7.47,7.32 7.22	5.01,3.20 3.08,2.67 2.36		4.01,3.07	3.56,3.41 3.14,3.01 1.29,1.21		273	計算値: 実測値:
60	7.47,7.32 7.22	5.01,3.20 3.08,2.67 2.36		4.01,3.07	3.56,3.41 3.14,3.01 1.29,1.21		273	計算値: 55.43,6.52,7.60 実測値: 55.21,6.64,7.40
61	7.40-7.0	4.96,3.10 2.97,2.57 2.30		3.96,3.90 3.03	7.40-7.0 3.81		351	計算値: 65.20,5.95,7.24 実測値: 64.72,6.04,6.81
62	7.60-7.10	4.96,3.15 3.00,2.61 2.34		3.98,3.07	7.60-7.10 3.42		321	計算値: 67.32,5.89,7.85 実測値: 67.22,6.00,7.54



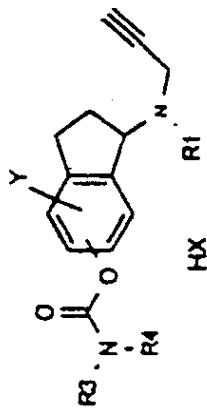
10

20

30

40

#	NMR					IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	インダン	R1	プロパ ルギル	R3,R4			
63	7.55-7.10	4.97,3.17, 3.00,2.64, 2.36,2.36		3.99,3.07	7.55-7.10 4.73,4.59 3.14,3.05		335	計算値: 67.47,6.20,7.55 実測値: 67.75,6.32,7.47
64	7.48,7.35 7.21	5.16,5.12 3.20,3.05 2.70,2.35		4.44,4.27 3.17,1.68 1.63	3.17,3.03		273	計算値: 62.23,6.86,9.07 実測値: 62.22,6.86,8.96
65	7.44,7.36, 7.27,7.19	5.15,5.09 3.20,3.02 2.65,2.32		4.43,4.25 3.25,3.17 1.67,1.61	3.55,3.39 3.13,3.00 1.27,1.19			計算値: 63.25,7.18,8.68 実測値: 63.15,7.15,8.31
71	7.60, 7.44	5.02, 3.20, 3.06, 2.68, 2.36		4.02, 3.07	3.60, 3.43, 3.20, 3.02, 1.33, 1.23		307 309	計算値: 55.98, 5.87, 8.16 実測値: 55.72, 5.88, 8.11
72	7.59, 7.44	5.01, 3.20, 3.06, 2.68, 2.38		4.03, 3.07	3.53, 3.36, 3.20, 3.02, 1.79, 1.68, 1.01, 0.95		321 323	計算値: 57.15, 6.21, 7.84 実測値: 57.05, 6.21, 7.81



10

20

30

40

76	7.47, 7.31, 7.20	5.00, 3.20, 3.06, 2.66, 2.35		4.00, 3.07	3.56, 3.40, 3.16, 3.00, 1.28, 1.20	3286, 2972, 1724, 1637, 1400, 1308, 1233	273	計算値: 62.17, 6.62, 8.05 実測値: 62.31, 6.66, 7.94
81	7.48, 7.31, 7.20	5.00, 3.20, 3.07, 2.66, 2.35		4.01, 3.07	3.53, 3.38, 3.14, 3.01, 1.65, 1.39, 0.97			計算値: 62.17, 6.62, 8.05 実測値: 62.31, 6.66, 7.94
83	7.47, 7.31, 7.19	5.00, 3.19, 3.04, 2.66, 2.34		4.01, 3.07	3.52, 3.38, 1.68, 1.40, 1.29, 1.22, 0.98		315	計算値: 65.04, 7.70, 7.98 実測値: 64.75, 7.72, 7.94
85	7.47, 7.31, 7.19	5.00, 3.19, 3.02, 2.63, 2.34		4.01, 3.07, 1.85, 1.66, 1.23	3.84, 3.42		341	計算値: 66.33, 7.70, 7.43 実測値: 66.75, 7.69, 7.36

10

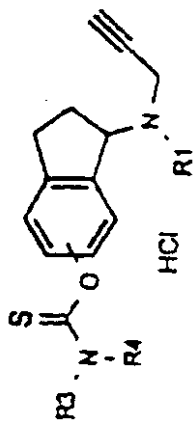
20

30

40

表 9 a 表 5 a に示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR (D ₂ O)			IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N,S)
	アリール	インダン	プロパ ルギル			
46	7.48,7.29, 7.18	5.02,3.19, 3.05,2.67, 2.37	4.0,3.07	3.46,3.41		計算値: 57.97,6.11,9.01,10.30 実測値: 58.07,6.06,8.85,10.23
47	7.50,7.31 7.19	5.04,3.21, 3.07,2.70, 2.38	4.20,3.09	3.95,3.87 3.45,3.38 1.35,1.32		計算値: 59.16,6.47,8.62,9.86 実測値: 59.23,6.39,8.52,9.76



10

20

30

40

表10 表6に示された本発明の化合物の分析データ

#	NMR [*]					IR	MS (MH ⁺)	元素分析 (C,H,N)
	アリール	シクロ ヘキシル	R1	プロパ ルギル	R3,R4			
40								計算値: 実測値:
41	7.22,6.95	3.79,3.26 2.95,2.32 1.91		4.06,3.01	3.50,3.36 3.09,2.96 1.24,1.16	3227,2938 2768,1713 1587,1474 1394,1301	287	計算値: 63.25,7.18,8.68 実測値: 63.16,6.93,8.69
42	7.21,7.03	4.60,2.81 2.72,2.15 2.02,1.84 1.80		3.88,2.95	3.01,2.87	3234,2936 2774,2130 1732,1497 1390	273	計算値: 62.23,6.80,9.07 実測値: 62.20,7.01,9.3
43	7.32,7.12	4.65,2.88 2.80,2.20 2.12,1.94 1.85		3.99,3.04	3.51,3.37 3.10,2.96 1.23,1.16	3216,2933 2768,2663 2129,1723 1425,1399	287	計算値: 63.06,7.41,8.65 実測値: 63.2,7.14,8.81

*別に規定されなければ D₂O

マウスにおけるアセチルコリンエステラーゼ阻害

1. 1 アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害のインビトロにおける測定

ヒト赤血球アセチルコリンエステラーゼ (タイプXIII、シグマ、イスラエル) を、リン酸緩衝液 (pH8) 中でトリトン (1%) 及びウシ血清アルブミン (0.05%) を含有する1U/mlの保存溶液に調製した。該酵素 (0.05U) を、3-5の異なる濃度の被検化合物 (三重反復で) と共に、15から60分間、37 °C でインキュベートした。次に、その基質であるアセチルチオコリン (0.075M) と5.5 ' -ジチオビス- (2-ニトロ安息香酸) (DTNB、0.01M) を添加し、その基質の加水分解速度は、412nmでスペクトロフォトメリカリー (spectrophotometrically) でモニターされる黄色産物を生ずる (Ellmanら、Biochem Pharmacol. (1961) 7: 88-95)。各濃度の薬物によるAChEのパーセンテージ阻害は、薬物不在における酵素の阻害と比較することで算出される。ピーク活性の時間に50%だけAChEを阻害するだけの各薬物濃度 (IC₅₀) を算出し、以下の表IIに示す。

10

1. 2 アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害のエキスピボによる測定

被検薬物又は生食は、皮下注射により雄性マウス (Sabra系、28-35g) に投与された。1用量当たり少なくとも4-5匹のマウスを使用し、1薬物当たり最低でも3用量を試験した。薬物投与の後、15、30、60、70、90、120又は180分に、マウスを屠殺し、その脳を直ちに摘出 (小脳を除く) し、検量し、トリトン (1mg/100g組織) を含有する0.1Mのリン酸緩衝液 (pH8.0) 中でホモジナイズし、細胞デブリを除去するために遠心した。次に、その上清のアリクウォット (25 µl) をアセチルチオコリンとDTNBと共にインキュベートした。上述したようにAChE活性を測定した。各用量の薬物による脳全体のAChEの%阻害を、同時に

20

1. 3 マウスにおける急性毒性

薬物を、少なくとも3用量で、1用量当たり最低10匹のマウスに対して、皮下注射により投与した。投与後6時間以内のマウスの50%が致死する用量 (LD₅₀) を、各薬物に対して計算し、表11に示す。治癒比は、エキスピボのアセチルコリンエステラーゼ阻害のED₅₀ 値により割ったLD₅₀ 値として算出した。

例2

2. 1 インビトロにおけるMAO活性の阻害

MAO酵素源は、0.3M蔗糖中でのラット脳の前ホモジネートであり、これを600gで15分間遠心した。その上清を0.05Mリン酸緩衝液中で適切に希釈し、被検化合物の連続希釈液と20分間37 °C でプレインキュベートした。次に、¹⁴C標識化基質 (2-フェニルエチルアミン、以下PEAと称す; 5-ヒドロキシトリプタミン、以下5-HTと称す) を添加し、インキュベートを更に20分間 (PEA)、又は30-45分間 (5-HT) 続けた。使用された基質濃度は、50 µM (PEA) 及び1mM (5-HT) であった。PEAの場合、酵素濃度は、基質の10%以下が反応の過程において代謝されるように選択した。液体シンチレーション計数により測定する前に、脱アミノ産物を、0.6% (w/v) の2,5-ジフェニルオキサゾール (ppo) を含有するトルエン-酢酸エチル (1:1v/v) に抽出した。溶出液中の放射能活性は、MAO活性の結果として形成される中性及び酸性代謝産物の生成を示す。試料におけるMAOの活性は、適切なブランク値を差引いた後の阻害剤不在のコントロール活性のパーセンテージとして示した。基質としてPEAを使用して測定された活性はMAO-Bの活性として、5-HTを使用して測定された活性はMAO-Aの活性としてを示す。

30

40

基質代謝の50%阻害を得られる阻害剤濃度 (IC₅₀) を、阻害曲線から算出し、表11に示す。

2. 2 エキスピボでのMAO活性の阻害

体重45-50gの雄性sabra系マウスに、被検化合物溶液 (0.9%の生食中で調製) を注射した。各用量は、2又は3匹のマウスに対して投与された。薬物投与の2時間後、又はAChE阻害時間のピークに相当する時間 (表11を参照されたい) でマウスを屠殺した。その脳及び肝臓を、直ちに切取り、氷上の適切なガラス瓶に維持した。その組織を検量し、蔗糖0.3M中において1/20に希釈し、上述のMAOアッセイの実施に備えて-20 °C に保存した。結果は、脳

50

組織において測定された結果に関してのみ表11に示した。

2.3 ラットに対する亜急性投与に続くMAO活性の阻害

実験は、Sprague-Dawley系雄性ラットで行った。手順は、例2.1及び2.2に記載の通りに繰り返したが、薬物投与は、14日間に亘って毎日継続した。この期間の終了時に、動物を屠殺し、脳、肝臓及び腸管のMAOレベルを測定した。化合物24、25、37及び39を、6mg/kg (s.c) 及び10mg/kg (p.o) (化合物24)、25及び50mg/kg (化合物25)、45mg/kg (化合物37) 及び40mg/kg (化合物39) の用量で、皮下および/または経口投与した。結果を表11aに示すが、該表により、これらの化合物は末梢に優先し、脳でMAO酵素サブタイプを阻害する選択性を示すことが分かる。

表 1 1

#	AChE 阻害		時間		MAO-B 阻害		MAO-A 阻害		急性毒性	
	イン ビトロ	エクス ビボ	ピーク活性性 まで (分)	ピークの50% に回復する まで (分)	イン ビトロ	エクス ビボ	イン ビトロ	エクス ビボ	LD50 μモル/kg (LD)	治療比 LD/AC
1	IC50 μM	ED50 μモル/kg (AC)	30	>120	>1000	>>80	75	>>80	83.8	16.8
23	3.5	22.4	15	70	600	100	800	>120	255	11.4
2	7.3	NT			>1000		32			
3	20.0	46.3	60-90	>180	>1000		12.6		950	20.6
25	53.0	140.0	60	>180	>1000	200	270	>>350	1400	10.8
26	17.0	120	30-60		264	333	114	>>440	1200	9
27	5.72	30	15	>60	>1000	>>160	>1000	>>160	300	10
28	100.0	NT								
5	11.5	85.0	60	>120	>1000	>>277	600	>>277	840	9.9
7	32.0	NT			>1000		50			
8	1.0	10.0	15-30	>60	>1000	>>50	50	>>50	87	8.7
9	0.18	1.9	15						93	4.9
29	8.5	53.7	15	>60	40	30	40	50	500	9.3
10	38.0	34.7	60-90	>180	>1000	>175	22	>175	740	21.3
30	1300.0	NT								
31	10.0	110			>1000	>100	>1000	>100		
32	3.7	7.8	15		500	>>20	190	>>20	68	9.0
12	2.0	8.0	15		>1000		130		<20	<2.5
33	540.0	NT			>1000	1000	>1000	>>1200		
34	0.046	0.65	30		100		0.5		3.7	5.7
35	2.2	10	60		100		<1		33	3.3
37	51	125			500	200	750	>200	1700	13.6
39	36	80	30-60	>180	1000	>>200	550	>>200	1150	14.4
24	3	16.6	15		750	100	850	>120	179	10.8
60	42									
58	51				>1000		300			
54	1.8					>100		>100		
55	2					>100		>100		
56	11.5	180								
57	2.4	70			25		69			
48	10									
49	2									
17	4									

10

20

30

40

表 1 1 つづき

	AChE阻害		時間		MAO-B阻害		MAO-A阻害		急性毒性	
	イントロ	エクスポ	ピーク活性 まで (分)	ピークの50% に回復する まで (分)	イントロ	エクスポ	イントロ	エクスポ	LD50 μモル/kg (LD)	治療比 LD/VAC
16	IC50 μM	ED50 μモル/kg (AC)			IC50 μM	ED50 μモル/kg	IC50 μM	ED50 μモル/kg		
50	9									
61	0.26									
64	0.75	47			500	>100	700	>100		
38	1.5	13.2			>1000	>120	1000	>120	150	11.4
36	33	>1000			10	>400	170	>400		
62	15	>400			>1000	>100	>1000	>100	>1000	
63	0.57	290	60		100	>>200	80	>>200		
71	2.5	140	60-90		120	>300	40	>300	1300	9.3
72	29	>100				130		>100		
78	38	>200				>100		>100		
79	10	101	60-90	>120		450		>>450	1300	12.9
81	9.4	94	90	>180		>>450		>>450	1000	10.6
83	11.5	40	90	>120		>>100		>>100	920	23
86	80									
87	10.5									
85	9.1									
	17	>100								

10

20

30

40

表11a ラットへの亜急性 慢性処置後のMAO活性
に対する化合物24, 25, 37および39の効果

化合物	%MAO-A 阻害					%MAO-B 阻害				
	24	25	37	39	24	25	37	39		
用量 (mg/kg)	6(sc)	25	45	40	25	50	45	40		
	10(po)									
脳	sc	53	75	78	17	50	61	85	87	
腸管	po		70	67		20		80	82	
	sc	0	30	0	0	0	29	45	26	
	po	30		0		20		30	21	
肝	sc	0	10	0	0	0	14	40	29	
	po	10	25	28		0		35	28	

例3

マウスにおける閉鎖性頭部外傷 (CHI) に続く薬物処理の効果

閉鎖性頭部外傷の手順は、ラットを用いたショハミら (Shohamiら、J.Neurotrauma (1993

10

20

30

40

50

) 10 (2) : 109-119) の文献に記載の通りに、記述の通り変更して行った。

動物：体重34-40gの雄性Sabra系マウス (Hebrew University strain) を使用した。それらをケージ毎に10匹ずつの群で、12時間：12時間の明所：暗所周期で収容した。飼料及び水は、リビチウムに従って (ad libitum) 提供された。

外傷は、エーテル麻酔で誘発した。頭蓋を覆う皮膚に縦方向切開を行い、その皮膚を後退させ、該頭蓋を露出した。その頭部を衝撃装置の低い方の平面に手動で固定した。333gの重さを、左大脳半球から3cm、中央前頭面の中央線から1-2mmの距離から電気装置により摘出した。被検化合物は、CHIの15分後に、ED₅₀アセチルコリンエステラーゼに相当する用量で皮下注射を1度行った。

3.1 運動機能の測定

運動機能及び反射を、閉鎖性頭部外傷 (CHI) 後の異なった時間で、外傷マウスについて、以下の表12に示す通りの神経学的重篤度評点 (NSS) [ラット用に記載されたものを改変した (Shohamiら、上記の文献)] を用いて評価した。試験された反射の消失、又は、該表に概説する課題の実行不能には、1点が与えられる。CHIの1時間後で達し得る最高評点は25点であり、その後の時間では21点である。1時間及び他の何れの時間でのNSSにおける相違が、回復に反映しており、NSSとして示される。1時間で、15-19のNSS評点は重度障害を、11-14は中度障害を、10以下は軽度障害を示す。被検化合物又はコントロールで処理した後に記録されたNSSを、表13に示す。

表 1 2 閉鎖性頭部外傷後のマウスに対する神経学的重篤度評点

パラメータ	1 時間 での点数	他のいずれかの 時点での点数	
円 (直径 30 cm) の中心に置かれた ときにその円から出ることができない 30分間 60分間 60分よりも長い	1 1 1	1	10
反向反射の消失 10秒間 20秒間 30秒よりも長い	1 1 1	1	
片麻痺—マウスは強制的な体位変更に 抵抗できない	1	1	
尾部により持ち上げられたときの後肢の屈 曲	1	1	
床に置かれたときにまっすぐ歩くことができ ない	1	1	20
反射 ピナ反射 (pinna reflex) 角膜反射 驚愕反射	1 1 1	1 1 1	
臨床的能力 搜索行動の消失 虚脱	1 1	1 1	
反射の消失 左前肢 右前肢 左後肢 右後肢	1 1 1 1	1 1 1 1	30
機能的検査 梁 (0.5cm幅) 平衡感覚課題の不能 20秒間 40秒間 60秒より長い	1 1 1	1 1 1	
円筒棒 (直径 0.5cm) 平衡感覚課題の不 能 10秒間	1	1	40
梁歩行課題の不能 3cm幅 2cm幅 1cm幅	1 1 1	1 1 1	
最高点数	25	21	

結果

運動機能の評価

表 1 3 マウスにおける閉鎖性頭部外傷後の神経学的重篤度評点の変化

薬剤/用量	N	ΔNSS, 24時間	ΔNSS, 7日間	ΔNSS, 14日間
		CHI 後	CHI 後	CHI 後
生食, 1ml/kg	51	4.75±0.17	5.83±0.36	5.96±0.4
1 (1.3mg/kg)	10	5.50±0.34*	7.31±0.42*	9.21±0.47*
24 (6.5mg/kg)	12	6.11±0.23*	8.67±0.41*	9.67±0.66*
25 (46mg/kg)	10	5.00±0.42	7.42±0.62*	9.01±0.69*
25 ¹ (46mg/kg)	10	4.90±0.43	7.70±0.33*	8.80±0.33*
10 (15mg/kg)	11	5.36±0.39	6.64±0.41*	6.73±0.52
37 (30mg/kg)	12	5.50±0.26	6.92±0.38	8.25±0.62*
39 (30mg/kg)	14	5.36±0.25	6.71±0.45	7.64±0.48*

1. CHIの60分前に投与

* 生食コントロール群からの有意差 (p<0.05)

3. 2 基準記憶の評価

モリス水迷路試験 (Morris Water Maze Test) : 水迷路は、深さ17.5cmに水を満たした直径1m、深さ60cmの回状アルミニウムプールからなる。隠れたゴールのプラットホームは、ガラス容器 (直径15cm×高さ16.5cm) であり、水面下1cmで、該プールの一定の位置に逆さまに置かれる。水温は、24℃に維持され、且つ該プールは常にその部屋の同じ位置に置かれ、迷路以外に同一の手掛を提供する。CHI (上記の例3に記載した通り) に先駆けて、マウスを、連続5日間、1日当たり3試験に供し、同一の出発位置から該プラットホームを見つけ出すまでの潜時 (latency) として測定される基準能力を確立した。CHIの24時間後から開始し、マウスは、2週間に亘って連日、1日当たり3試験、繰り返して試験された。図1、2及び3は、CHI後に生食を処理したコントロール群と比較して、化合物24 (6.5mg/kg)、25 (46mg/kg)、1 (1.3mg/kg)、10 (15mg/kg)、37 (30mg/kg) 又は39 (30mg/kg) を処理したマウスにおける潜時が短縮したことを示している。CHI直後では、マウスはゴールの位置を忘れていたようである。生食処理マウスと比較して、記憶は、被検化合物での処理に続きいて向上する。該図において、矢印はCHIの時期を示す。

例4

低圧低酸素エピソードを経験したマウスにおける効果

低圧低酸素モデルは、神経保護活性を有すると考えられている化合物の活性を評価するために十分に受け入れられている公知のモデルである。該モデルは、ナカニシら (Nakanishi, M.ら, Life Sci. (1973) 13: 467)、オオシロら (Oshiroら, J. Med. Chem. (1991) 34: 2004-2013) の文献及び米国特許第4,788,130号に記載される方法に基づくものである。

12リットルのデシケーター (デシケーターA) と2.5リットルのデシケーター (デシケーターB) とを別々に真空ポンプに接続した。デシケーターBは、連結を断ち、室内空気と平衡にし、それに対してデシケーターAは100mmHgの圧力に減圧した。4匹の雄性ICRアルビノマウス (22-28g) を、デシケーターBに配置した。次に、デシケーターBを室内空気に対して閉鎖し、デシケーターAと接続した。デシケーターB内の圧力は、水銀圧力計を使用してモニターし、デシケーターB内の圧力が200mmHgに達した時点 (通常14秒以内) で、2つのデシケーターを真空ポンプから切り離し、該ポンプのスイッチを切った。低酸素が誘導された瞬間から呼吸停止までの生存時間を、各マウスについて、最大15分間に亘って記録し、その後、デシケーターBに室内空気を再導入した。生存動物は、傾眠徴候又は生命徴候を

モニターした。

薬物処理の効果は、生食注射又はベヒクル注射を行ったコントロール群に対する、薬物処理群の生存時間のパーセンテージとして評価した。コントロール群は、各試験群の前後に2回実施し、4マウス群の8マウスからなり、全試験における一定した酸素残量を保証する。被検薬物の各用量についての効果は、二重反復試験、即ち、4匹のマウスの群を2群用いて測定した。コントロールマウスの生存時間の範囲は、108-180秒であった。

陽性対照用薬物は、低酸素前0.5時間に投与される40mg/kgの用量のペントバルビタールナトリウムと10mg/kgのジアゼパムと、低酸素前30分に皮下注射与される0.2及び0.4mg/kgのフィゾスチグミンと0.2mg/kgのネオスチグミンである。1mg/kgのメチルアトロピンは、フィゾスチグミンの投与10分前に皮下注射により投与された。

10

被検薬物は、0.9%の生食に溶解し、低酸素前60-90分に、体重に応じた投与用量で頸部を挟み皮下注射した。注射容量は、マウス当たり0.2-0.3mL (10mL/kg)で行った。初期用量は、報告されるアセチルコリンエステラーゼ阻害のLD₅₀の約3分の1であった。仮に保護効果が得られない場合には、その用量を、最短無毒用量 (nearest non-toxic dose) まで更に増やした。保護効果が得られた場合には、その用量を、「保護」用量範囲を設定するための意図で更に減らした。

生食処理コントロール群に対するパーセント生存時間を表14に示す。

表 1 4 低比重エピソードを経験したマウスの生存時間

化合物	用量 mg/kg	投与時間 (分低酸素 前)	保護効果 (コントロール %)	P
コントロール (生食)			100	
ネンブタール	40	30	253±200	<0.005
ジアゼパム	10	30	316±78	<0.003
ネオスチグミン	0.2	30	141±32	<0.01
フィソスチ グミン	0.2	30	453±222	<0.001
	0.4	30	552±210	<0.001
フィソスチグミン とアトロピン メチル硝酸塩	0.4	30	296±193	<0.05
	1.0	40		
1	8	60	637±116	0.007
	4	60	470±200	0.001
	2	60	120±51	NS
24	50	60	738±00	<0.001
	21	60	269±166	<0.02
25	100	60	761±91	0.001
	75	60	559±225	0.001
	50	60	380±231	0.01
	25	60	84±35	NS
27	50	60	455±23	<0.001
	3	60	287±119	<0.001
	15	60	143±56	<0.05
	8	60	119±45	NS
29	77	60	508±206	<0.001
	51	60	638±10	<0.001
	25	60	131±56	NS
	25	30	273±183	<0.02
10	50	90	705±101	0.001
	25	90	700±201	0.001
	10	90	304±129	0.001
12	20	60	725±128	<0.001
	15	60	649±221	<0.001
	10	60	386±238	<0.01
	7	50	248±97	<0.001

例5

中大脳動脈閉塞 (MCA-O) 後の雄性ウイスター系ラットにおける神経学的評点及び脳梗塞

10

20

30

40

50

サイズ

タムラらにより記載された手順 (Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GH (1981) J. Cereb. Blood Flow and metab. 1: 53-60) の改変法を使用した。300-400gの雄性ウィスター系ラット (Olac Englan-Jerusalem) の夫々に、3ml/kgの用量でエクイテシン (Equitesine) 溶液を腹腔内投与することにより麻酔をした。エクイテシンは、13.5mlペンタールナトリウム溶液 (60mg/ml)、3.5gの抱水クロラル、1.75gのMgSO₄、33mlのプロピレングリコール、8.3mlの無水アルコールからなり、蒸留水で83mlに調整した。

外科手術は、高倍率手術用顕微鏡 (SMZ-2Bモデル、102型: ニコン、日本) を使用して行った。左中大脳動脈を露出するために、切断は側頭筋において行った。下顎の鉤状突起の先端を剥離し、更に精密骨鉗子で除去した。骨切除開頭術を、歯科用ドリルを用いて、内側壁と下側頭窩蓋との間の連結部で行った。

硬膜を27ゲージ針を使用して慎重に開いた。MCAは、低出力設定で微小二極凝固により、2-3mm内側から開始して嗅索まで、その嗅皮質への皮質枝 (cortical branch rhinal cortex) とラテレート動脈条 (laterate striate arteries) との間で永久的に閉塞した。

凝固の後、MCAを微細鉗で切断して切り離し、完全な閉塞を確保した。これに続いて、側頭筋を縫合し、骨切除開頭術部位を覆うように配置した。皮膚を3-0絹縫糸で縫合した。疑似骨切除開頭術は、MCAの焼灼を除き、ラットの並行した群において行った。何れの群においても外科手術時間全体 (20-25min) に亘って、直腸サーミスタに接続した自動調節加温パッドを具備する体温調節装置 (Kyoritsu, 日本) の手段により、体温を37から38

に維持した。外科手術後の24時間と48時間に、神経学的評点を用いて、無処置コントロールに対する薬物処理ラット群における障害の重篤度を評価した。

薬物は、皮下注射として、以下の計画に従って投与された:

化合物24: MCA-0の15分前に1kg当たり7.8mg、MCA-0の2時間後に1kg当たり6.5mg。

化合物25: MCA-0の90分前に1kg当たり43mg/kg、MCA-0の3時間後に1kg当たり30mg。

形態計測的に永久的な閉塞により誘導された虚血の48時間後、該動物をエクイテシンで麻酔し、梗塞量の測定を、TTC (2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド) 染色に続いて行った。生食中のTTC1%は使用直前に調製し、アルミニウムホイルラップにより光に対する暴露から保護した。MCA-0ラットを、深く麻酔し、延長したチューブと20mlの注射筒を有した23ゲージ翼状針を開胸術を経て心室に挿入した。右心房を切開し、生食の流出を可能にした。灌流液が血液を含まなくなるまで、生食中のヘパリン50i.u.を導入した。30mlのTTCを満たした注射筒を、生食の注射筒と交換し、TTCを1分当たり5mlの速度で左心室に注入した。両灌流溶液は37.5で管理された。脳を摘出し、20mlの1% TTC含有の密閉されたガラス瓶中に浸した。更に、これらは、37に維持した水浴中に、2時間配置した。TTC溶液を傾瀉し、脳を取り出し、布拭き乾燥し、10%の緩衝化ホルマリン溶液中に3日間配置した。前方極から遠心性で各々が2mm厚、3、5、7、9、11及び13mmの6つの冠状切片を、脳マトリックスで得た (Harvard Apparatus, South Natick, MA)。梗塞領域を、ビデオ画像と分析装置で、冠状切片の両側から測定し、mm²で表示した。mm³での梗塞領域量は、6切片全てにおける梗塞領域の総和を得ることにより算出した。生食コントロールと化合物24又は25の梗塞領域量を表15aに示す。

神経学的評点

神経学的評点を、例3で示した方法とは若干異なる方法で測定した。本方法は、問題のラットにおける特定の運動行動活動の実行に対して割り当てられた評点のシリーズの合計点からなる。評点は、0 (完全に正常なラット) から13 (完全に無能力のラット) までに及ぶ。大部分のパラメータは、0 (正常)、又は1 (無能力) のどちらかとして評価され、その他には成績点が付される。以下の試験をこの試験において用いた:

一般的観察試験: 活動低下、鎮静、立毛。

運動性反射: 尾部により、ラットを床から約15cmに持ち上げた。正常なラットは、床の方に両前肢を伸ばし、且つその後肢をぶらんこのように左右に広げる姿勢をとる。MCAO (切断した場合) は、一貫した対側性の肢の屈曲の原因となる。

運動性活動: これは、該ラットを直径1cmの棒に、腋窩により懸垂させ放置した場合に、

10

20

30

40

50

該棒を対側性の肢により、5-15秒間、把握する能力として示される。

運動性協調：正常なラットは、穏やかな傾斜で配置された5cm幅の梁を行ったり来たりすることができる。何れかの方向への該梁における歩行不能は、幾らかの運動協調不能、平衡感覚の欠如、及び肢の虚弱を示す。

歩行：狭窄した梁上において作為的に転倒させた場合に、後反対側性肢又は前反対側性肢の何れかに正常位を復元する能力。

平衡感覚：狭窄した2cm幅の梁上での把握能力及び平衡能力。

運動性活動：自動活量ゲージにおける15分間に亘る総移動量。

上記の各パラメータに割り当てた評点を表15に示す。

表15 体位及び移動に関する10パラメータの
各々に割り当てられた神経学的評点

10

パラメータ	評点	
a. ホームケージでの活動	正常 = 0	活動低下 = 1
b. 鎮静	なし = 0	顕著 = 1
c. 立毛	なし = 0	顕著 = 1
d. 尾部により持ち上げられたときの床の方への対側性前肢伸張	良好 = 0	屈曲した肢 = 1
e. 尾部により持ち上げられたときの床の方への対側性後肢伸張(台形体位)	良好 = 0	屈曲した肢 = 1
f. 腋窩により吊り下げられたときの5-15秒の対側性肢による棒の把握	良好 = 0	不良 = 1
g. 5cm幅梁上の歩行	良好 = 0	不良 = 1
h. 故意に転置されたときに原体位への反側性後肢及び/又は前肢の復元(resoration)	良好 = 0	不良 = 1 (1肢) 2 (2肢)
i. 2cm幅梁上での把握と平衡感覚	良好 = 0	不良 = 1
j. コントロールに対する運動性活動	コントロールの 0-25% = 3 コントロールの 26-50% = 2 コントロールの 51-75% = 1 コントロールの 76-100% = 0	
k. 体側性の片側に傾く傾向	1	
l. 尾部により引っ張られたときの反側性旋回	1	
m. 自発的な体側性旋回	1	

20

30

40

表15aは、本モデルにおける化合物24及び25の効果を、傷害の24時間後と48時間後とにおいて測定されたNSSにおける変化を比較して示す。

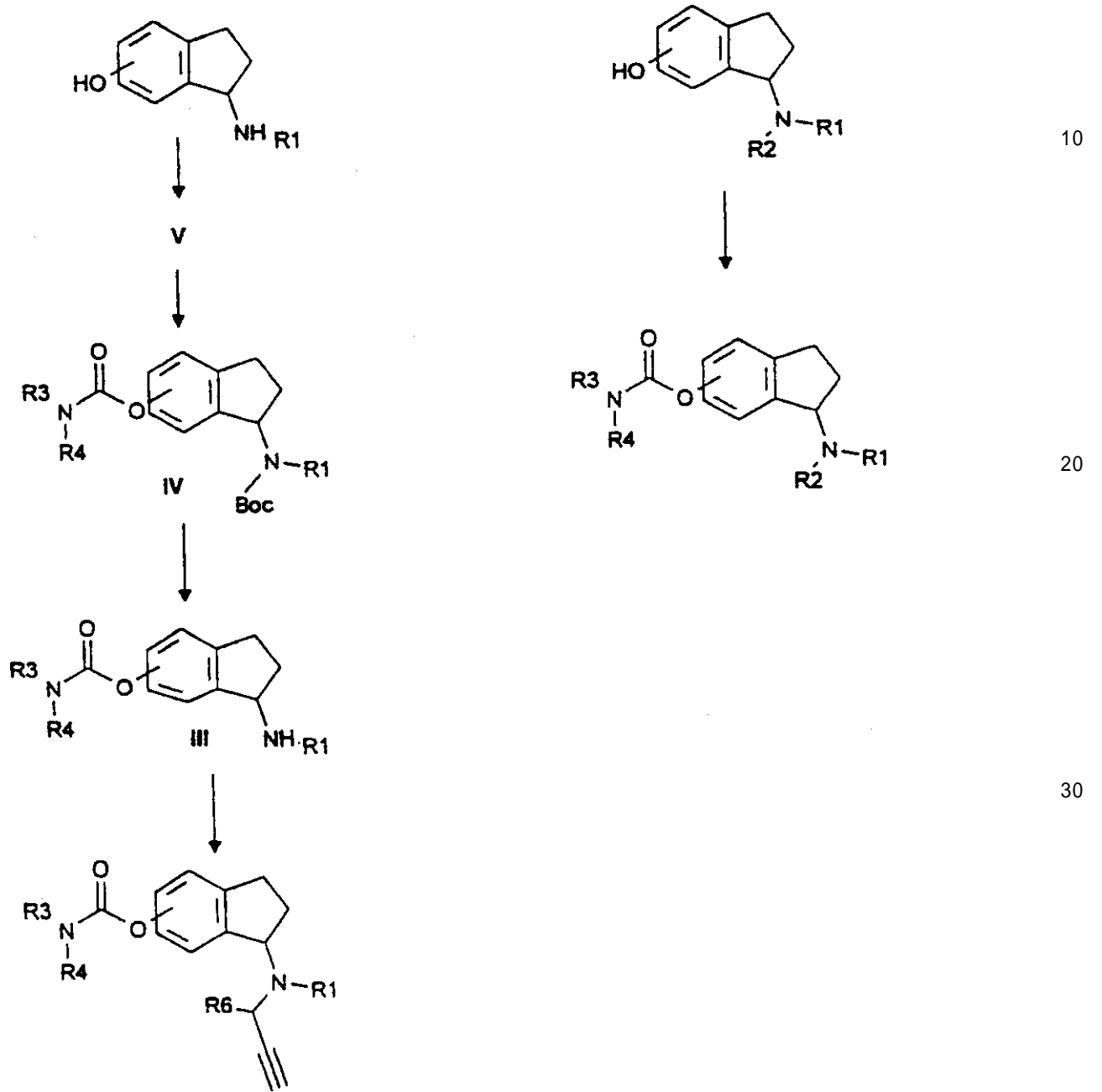
表 1 5 a

化合物	Δ NSS*	梗塞平均値 \pm S D mm ²
生食	0.745	211 \pm 75
24	1.625	152 \pm 45
25	1.78	189 \pm 54

10

*24時間と48時間で測定された Δ NSSの差。これから、化合物24, 25は生食を処理したコントロールよりも長く延長された効果を有することが分かる。

スキーム I



スキーム II

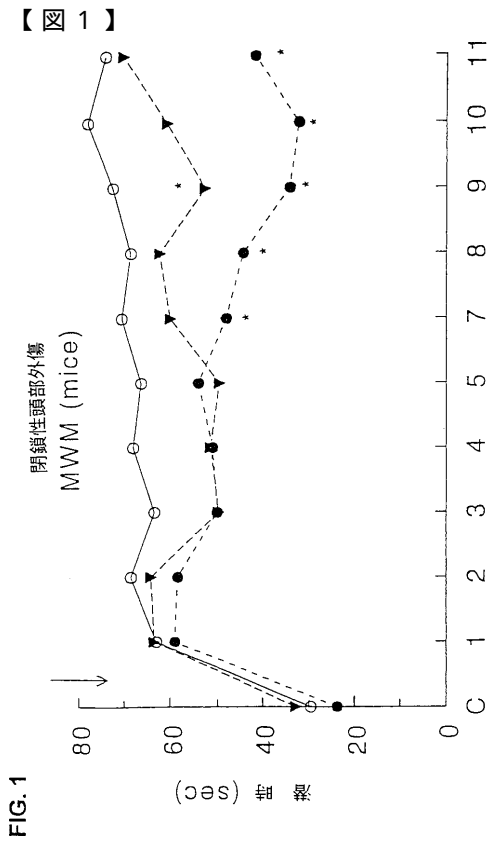
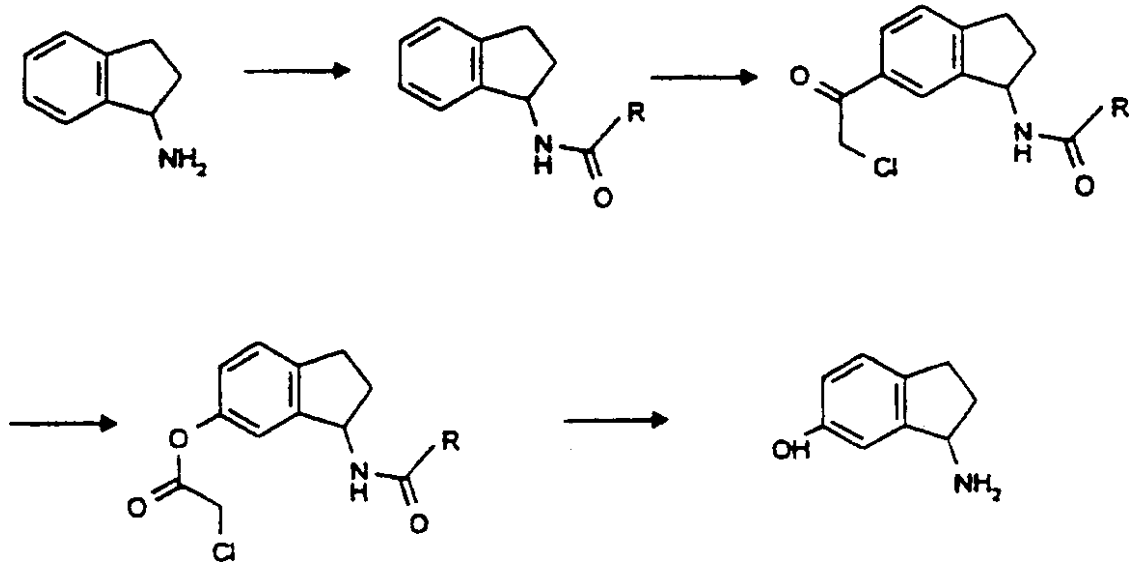


FIG. 1

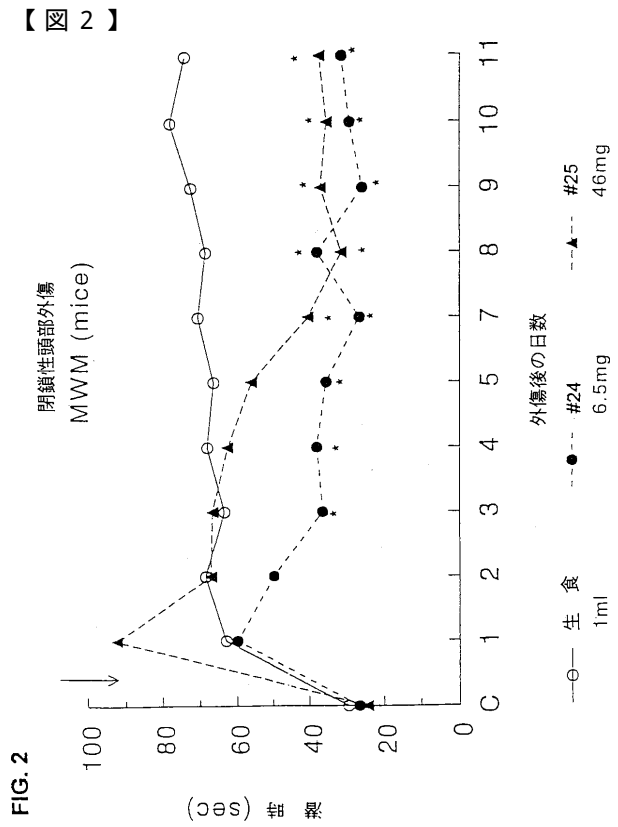


FIG. 2

【 図 3 】

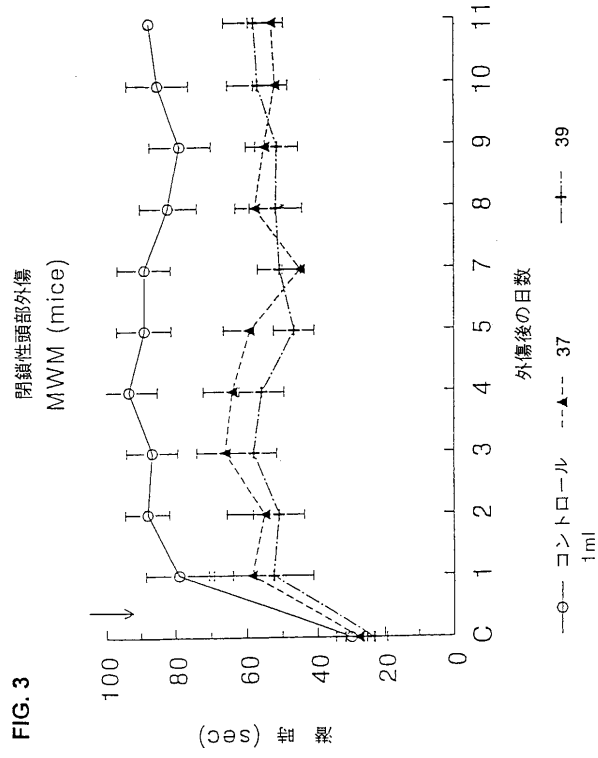


FIG. 3

フロントページの続き

(73)特許権者

テクノオン・リサーチ・アンド・ディベロップメント・ファウンデーション・リミテッド
イスラエル国、32000 ハイファ、パーク・ゴートビルト、テクノオンシティ、セネート・ハ
ウス(番地なし)

(74)代理人

弁理士 鈴江 武彦

(74)代理人

弁理士 村松 貞男

(74)代理人

弁理士 橋本 良郎

(74)代理人

弁理士 白根 俊郎

(72)発明者 コレブ、マイケル

イスラエル国、93812 エルサレム、フェインステイン・ストリート 135/4

(72)発明者 ゴーレン、タマール

イスラエル国、76310 レホボット、ハラツ・ストリート 16

(72)発明者 ヘルツィグ、ヤコブ

イスラエル国、43266 ラアナーナ、ハシロン 7

(72)発明者 ステアリング、ジェフリー

イスラエル国、97275 エルサレム、ハハンタチャ 1

(72)発明者 ウエインストック・ロジン、マルタ

イスラエル国、93222 エルサレム、メハルキイ・ハメイム 17

(72)発明者 ユージン、モーサ・ビー・エイチ

イスラエル国、33000 ハイファ、ハンキン・ストリート 18

審査官 藤森 知郎

(56)参考文献 特開平03-294248(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)