

(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2004-501962
(P2004-501962A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int.C1.⁷

A61K 31/15
A61K 31/472
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/00

F 1

A 61 K 31/15
A 61 K 31/472
A 61 P 1/04
A 61 P 1/16
A 61 P 3/00

テーマコード(参考)

4 C 0 3 4
4 C 0 8 6
4 C 2 0 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-506712 (P2002-506712)	(71) 出願人	500021583 バイオティ セラピーズ コーポレイション フィンランド国, エフィーエン-2052 O トゥルク, ティキストカトゥ 6
(86) (22) 出願日	平成13年7月4日 (2001.7.4)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月6日 (2003.1.6)	(74) 代理人	100092624 弁理士 鶴田 準一
(86) 國際出願番号	PCT/FI2001/000638	(74) 代理人	100108903 弁理士 中村 和広
(87) 國際公開番号	W02002/002090	(74) 代理人	100082898 弁理士 西山 雅也
(87) 國際公開日	平成14年1月10日 (2002.1.10)	(74) 代理人	100081330 弁理士 樋口 外治
(31) 優先権主張番号	60/216,341		
(32) 優先日	平成12年7月5日 (2000.7.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤

(57) 【要約】

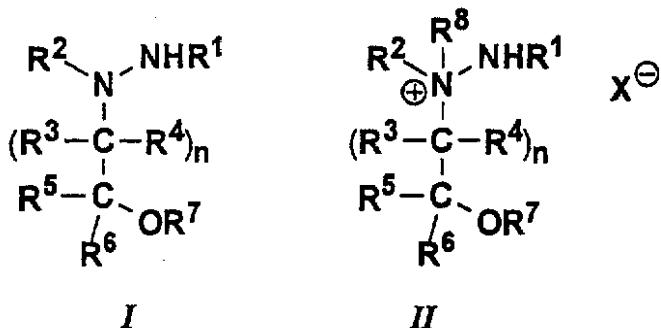
本発明は、血管接着タンパク質-1 (VAP-1) として知られるヒト・セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ (SSAO) を含む、SSAO として一般に知られる銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤として機能するヒドラジノ化合物に関する。これらのSSAO 阻害剤は、非制限的に、多くの炎症性症状及び疾患 (特に、慢性炎症性症状、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎)、炭水化物代謝、及び脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患、並びに血管疾患を含む、症状及び疾患を治療するための医薬としての治療的用途をもつ。本化合物は、一般式 (I) 又は式 (II) {式中、R¹ ~ R⁸、及びXは本明細書中に定義するものである。} を有し、又はその医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

銅含有アミン・オキシダーゼの阻害用医薬組成物の製造における、ラセミ体又は異性体としての以下の式(I)又は式(II)：

【化1】



10

20

30

40

50

{式中、

R^1 は、水素、又は (C_1 - C_4) アルキル、アラルキル、(C_2 - C_5) アルカノイル、アロイル又はヘテロアロイルであり；

R^2 は、水素、又は場合により置換された (C_1 - C_4) アルキル、場合により置換されたシクロアルキル又は場合により置換されたアラルキルであり；

R^3 - R^6 は、同一であっても相違してもよく、水素、場合により置換された (C_1 - C_4) アルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたフェニル又は場合により置換されたヘテロアリールであり；

R^1 と R^2 は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R^2 と R^3 は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R^3 と R^5 は、飽和の、場合により置換された炭素環を表すことができ；

R^7 は、水素、(C_1 - C_4) アルキル、(C_2 - C_5) アルカノイル又はアラルキルであり；

R^8 は、(C_1 - C_4) アルキル又はアラルキルであり；

n は、1、2 又は 3 であり；

X は、クロリド、プロミド、ヨージド又は R^2 - スルフェート(ここで、 R^2 は先に定義した意味をもつ)である。}

により表されるヒドラジノ化合物の、又はその医薬として許容される溶媒和物、水和物、又は塩の使用。

【請求項 2】

炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞機能の異常に関連する疾患又は血管疾患の治療用医薬組成物の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 3】

式中、 n が 1 である、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

式中、 R^1 が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 5】

式中、 R^2 が、アルキル、ニトロ、メトキシ、又はハロゲンにより場合により置換されたベンジルである、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 6】

式中、R²は、メチル、ニトロ、メトキシ、又は塩素によりパラ位で置換されたベンジルである、請求項5に記載の使用。

【請求項 7】

式中、R⁶が、アルキル、ニトロ、メトキシ又はハロゲンにより場合により置換されたフェニルであり、そしてR⁵は水素である、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 8】

前記フェニルが、メチル、ニトロ、メトキシ、又は塩素によりパラ位で置換されている、請求項7に記載の使用。

【請求項 9】

式中、nが1であり、そしてR³とR⁵は一緒になってシクロヘキサン環を形成する、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 10】

式中、nが1であり、そしてR²とR³は、それらがそれに付着するところの原子と一緒にになって、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロイソキノリン、又はピラゾリジン基であって場合によりアルキル、ニトロ、メトキシ、又はハロゲンにより置換されたものを形成し、そしてR⁴が水素である、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 11】

式中、R²とR³は、一緒になって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ピペリジン、及び6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリンから成る群から選ばれる場合により置換された複素環式環を形成する、請求項10に記載の使用。

【請求項 12】

式中、nが1であり、そしてR³及び/又はR⁴が(C₁-C₄)アルキル基、好ましくはメチル基である、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 13】

前記炎症性疾患又は症状が、結合組織の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項 14】

前記結合組織の炎症性疾患又は症状が、強直性脊椎炎、Reitier's症候群、乾癬性関節炎、骨関節炎又は変性関節疾患、リウマチ様関節炎、Sjögren's症候群、Behcet's症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリトマトーデス、円板状エリトマトーデス、全身性硬化症、エオシン好性筋膜炎、多発性筋炎及び皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、血管炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener's肉芽腫症、混合結合組織疾患、並びに若年性リウマチ様関節炎から成る群から選ばれる、請求項13に記載の使用。

【請求項 15】

前記炎症性疾患又は症状が、胃腸炎症疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項 16】

前記胃腸炎症性疾患又は症状が、Crohn's病、潰瘍性結腸炎、過敏腸症候群(痙攣性結腸)、肝臓の線維性症状、口腔粘膜の炎症(口内炎)、及び再発性アフタ性口内炎から成る群から選ばれる、請求項15に記載の使用。

【請求項 17】

前記炎症性疾患又は症状が、中枢神経系の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項 18】

前記中枢神経系の炎症性疾患又は症状が、多発性硬化症、Alzheimer's病、及び虚血性発作に関連する虚血-再灌流損傷から成る群から選ばれる、請求項17に記載の使用。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記炎症性疾患又は症状が、肺の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項20】

前記の肺の炎症性疾患又は症状が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び成人呼吸困難症候群から成る群から選ばれる、請求項19に記載の使用。

【請求項21】

前記炎症性疾患又は症状が、皮膚の炎症性疾患又は症状である、請求項2に記載の使用。

【請求項22】

前記の皮膚の炎症性疾患又は症状が、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、バラ色粧糠（ひこう）疹、扁平苔癬、及び毛孔性紅色ひこう疹から成る群から選ばれる、請求項21に記載の使用。

10

【請求項23】

前記の炭水化物代謝に関連する疾患が、糖尿病、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、網膜症、腎障害、ネフローゼ症候群、多発神経障害、モノニューロパシー、自律神経障害、足潰瘍、関節障害、及び高い感染リスクから成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

【請求項24】

前記の脂肪細胞分化又は機能又は平滑筋細胞の機能に関連する疾患が、アテローム性動脈硬化症及び肥満から成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

【請求項25】

前記の血管疾患が、アテローム性の動脈硬化症、非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓性血管炎（Buerger's病）、並びにRaynaud's病及び兆候から成る群から選ばれる、請求項2に記載の使用。

20

【請求項26】

前記式（I）の化合物が、以下の：

(1R, 2S)-2-(1-メチルヒドラジノ)-1-フェニル-1-プロパノール・ヒドロゲンマレート、

(1R*, 2S*)-2-(1-メチルヒドラジノ)-1-フェニル-1-プロパノール・ヒドロクロリド、

(1R*, 2S*)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-1, 30
1-ジメチルヒドラジニウム・ヨージド、

(1R*, 2S*)-2-(1-メチルヒドラジノ)-1, 2-ジフェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

2-(1-メチルヒドラジノ)-1-フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

2-(1-メチルヒドラジノ)-2-フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

1-[2-メトキシ-2-(m-メトキシフェニル)エチル]-1-メチルヒドラジン・ヒドロゲンスマレート、

2-アミノ-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-メタノール・ヒドロクロリド、

2-(1-メチルヒドラジノ)-1-(p-メトキシフェニル)エタノール・ヒドロゲンスマレート、

40

から成る群から選ばれ、又はその医薬として許容される塩である、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項27】

銅含有アミン・オキシダーゼを、阻害有効量の、請求項1～26のいずれか1項に記載の式（I）又は式（II）のヒドラジノ化合物と、接触させることを含む、上記アミン・オキシダーゼの阻害方法。

【請求項28】

前記接触が、インビトロにおいて生じる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記接触が、インビオにおいて生じる、請求項27に記載の方法。

50

【請求項 30】

炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞機能の異常に関連する疾患、又は血管疾患の治療又は予防が必要な動物に、有効量の、請求項1～26のいずれか1項に記載の式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物を投与することを含む、上記疾患又は症状の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、製薬化学の分野にあり、そしてヒドラジノ化合物、並びに銅含有アミン・オキシダーゼ(E.C.1.4.3.6)及びそれとほぼ同一の酵素の阻害剤としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物は、非制限的に、炎症性症状及び疾患、含む疾患を治療するための医薬としての治療用途を有する。特に、慢性炎症性症状又は疾患、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚疾患、並びに炭水化物代謝関連疾患、及び脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞の機能の異常が、上記化合物により治療されうる。

10

【0002】

本発明の背景

VAP-1は、それを、他の炎症関連接着分子と区別するいくつかのユニークな特性をもつヒト内皮細胞接着分子であり、それらは以下のように記載されている。VAP-1は、ユニークな、かつ、制限された発現パターンをもち、そして血管内皮へのリンパ球の結合を仲介する(Salimi, M., and Jalkanen, S., Science 257: 1407-1409 (1992))。炎症は、血管内皮細胞の表面へのVAP-1のアップレギュレーションを誘導し、白血球が皮膚、消化管、及び炎症滑膜に侵入することを仲介する。(Salimi, M., and Jalkanen, S., Science 257: 1407-1409 (1992); Salimi, M., et al., J. Exp. Med. 178: 2255-2260 (1993); Arviluomi, A., et al., Eur. J. Immunol. 26: 825-833 (1996); Salimi, M., et al., J. Clin. Invest. 99: 2165-2172 (1997))。VAP-1の最も興味深い特徴の中の1つは、モノアミン・オキシダーゼ活性を有する触媒細胞外ドメインである(Smith, D.J., et al., J. Exp. Med. 188: 17-27 (1998))。

20

30

【0003】

ヒトVAP-1 cDNAのクローニング及びシークエンシングは、それが、銅含有アミン・オキシダーゼといわれる一連の酵素(E.C.1.4.3.6)にホモロジーをもつトランスメンブラン・タンパク質をコードしていることを明らかにした。酵素アッセイは、VAP-1が、上記タンパク質の細胞外ドメイン内に存在するモノアミン・オキシダーゼ(MAO)活性を有することを示している(Smith, D.J., et al., J. Exp. Med. 188: 17-27 (1998))。したがって、VAP-1は、外酵素(ectoenzyme)である。VAP-1 MAO活性の分析は、VAP-1が、セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ(SSAO)といわれる一連の膜結合MAOに属することを示した。これらは、アミノ酸配列、補因子、基質特異性、及び特定阻害剤に対する感受性により、広く分布するミトコンドリアMAO-A及びBフラボプロテインから区別される。しかしながら、特定の基質及び阻害剤は、SSAO活性とMAO活性の両者に共通している。哺乳動物のSSAOは、食事性の又は生体異物の基質として内因的に生成され又は吸収されるさまざまなモノアミンを代謝することができる。それは、第1脂肪族又は芳香族モノアミン、例えば、メチルアミン又はベンジルアミンに対して主に作用する(Lyless, G.A., Int. J. Biochem. Cell Biol. 28: 259-274 (1996))。したがって、血管内皮細胞表面上に配置されたVAP-1は、以下の反応経路:

40

$RNH_2 + O_2 + H_2O \rightarrow RCHO + H_2O_2 + NH_3$ にしたがって、循環第1モノアミンに対して作用することができる。

50

【0004】

VAP-1 SSAOの生物学的基質は、明確に同定されていないが、メチルアミンは、VAP-1 SSAOの良好な基質である。メチルアミンは、クレアチニン、サルコシン、及びアドレナリンの分解のための各種ヒト生化学経路の生成物であり、そしてさまざまな哺乳動物の組織及び血液中に存在している。それは、食事性前駆体の消化管細菌分解によりその食事から誘導されることもできる。血中メチルアミン濃度は、特定の生物学的及び病理学的状況、例えば、糖尿病において増加されうる。他の潜在的な生物学的基質は、アミノアセトンである。

【0005】

VAP-1 SSAO活性は、白血球の表面上に発現されたVAP-1リガンド上に提示されたアミン基質との直接的相互作用を含む新規メカニズムによる内皮細胞への白血球接着の経路に直接関係していると提唱されている (Salmi et al. Immunity, (2001))。この刊行物は、内皮への白血球の接着の過程におけるVAP-1 SSAO活性の直接の関係について記載している。したがって、VAP-1 SSAO活性の阻害は、炎症領域内の白血球接着を低下させ、そしてそれにより炎症した領域内への白血球の移動を低減し、そしてそれゆえに炎症過程自体を低減することが期待される。

【0006】

ヒトの臨床組織サンプルにおいては、VAP-1の発現は、炎症の部位において誘導される。VAP-1の上記上昇レベルは、血液中に存在するモノアミンに対するVAP-1 SSAO細胞外ドメインの作用から生成するH₂O₂の高められた生産を導くことができる。内皮細胞の局在化した環境内でのH₂O₂のこのような生成は、他の細胞事件を開始させることができる。H₂O₂は、他の接着分子をアップレギュレートすることができる知られたシグナリング分子であり、そして上記の高められた接着分子の発現は、その内でVAP-1が発現されているところの領域内に白血球の輸送を強化することを導くことができる。

【0007】

VAP-1 SSAO反応の他の生成物は、同じく炎症過程に寄与する生物学的效果を有することができるともいえる。したがって、VAP-1 SSAO活性をもつ生成物は、特異的SSAO阻害剤によりブロックされることができるであろう炎症過程の上昇に関係しているかもしれない。

【0008】

VAP-1 SSAOは、VAP-1 SSAOの循環性アミン基質の上昇レベルに関連する多くの他の病理学的症状に関係しうる。このような基質の酸化物脱アミノ化は、血管損傷を導く細胞に損傷を与えることができる内皮細胞の局所環境における毒性アルデヒド及び酸素基のレベルの上昇を導くであろう。メチルアミンとアミノアセトンの上昇レベルは、I型及びII型糖尿病をもつ患者において報告されており、そして後期に見られる血管炎、例えば、網膜炎、神経障害、及び腎臓炎が、SSAO活性をもつ特異的阻害剤により治療されうることも提唱されている。

【0009】

Takahashi, H., et al., Yakugaku Zasshi 101 (12) : 1154-1156 (1981)は、N-(イソプロピリデンアミノ)-エフェドリン(又はR,S-(+)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)メチルヒドラゾン-2-プロパノン)を含む、多数のN-アルキルアミノエフェドリンの合成を報告している:

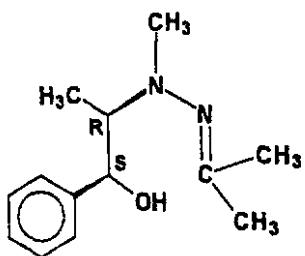
【化2】

10

20

30

40



10

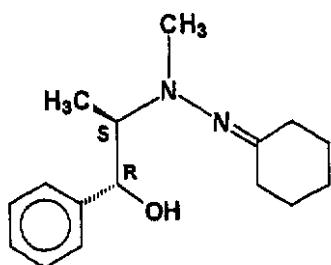
【0010】

上記のヒドラゾン化合物は、気管支筋系に対するそれらの効果を評価するために合成され、そして有意な活性を示さないことが判明した。

【0011】

Grifantini, M., et al., Farmaco, Ed. Sci. 23 (3) : 197-203 (1968) は、抗うつ特性とモノアミン・オキシダーゼ阻害特性をもつ、N-アミノ-1-エフェドリンとN-アミノ-d-シュードエフェドリンのいくつかのアルキル-及びアシル-誘導体の合成について報告している。開示された化合物の中には、以下の構造：
20

【化3】



30

をもつ、ヒドラゾン・エリスロ-(- -ヒドロキシ- -メチルフェネチル)メチルヒドラゾン・シクロヘキサンがある。

40

【0012】

VAP-1活性を調節する特異的VAP-1 SSAO阻害剤の開発は、慢性炎症性症状又は疾患、例えば、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎、並びに（糖尿病及び糖尿病からの合併症を含む）炭水化物代謝に関連する疾患の治療のために有用であろう。さらに、脂肪細胞の分化又は機能及び平滑筋細胞機能の異常（特に、アテローム性動脈硬化症）、及びさまざまな血管疾患は、VAP-1 SSAO阻害剤による治療のために好適である。

【0013】

本発明の要約

本発明は、血管接着タンパク質-1 (Vascular Adhesion Protein 50

n - 1 (V A P - 1)) として知られるヒト・セミカルバジド感受性アミン・オキシダーゼ (semicarbazide-sensitive amine oxidases (S S A O)) を含む、 S S A O として知られる一連の銅含有アミン・オキシダーゼの阻害剤としての、式 (I) 又は式 (I I) のヒドラジノ化合物の使用に広く関する。 V A P - 1 S S A O 阻害剤として、本発明に係る化合物は、 S S A O 活性を通じて調節される白血球接着事件及び V A P - 1 S S A O の他の機能を防ぐように働くことができる。それゆえ、本発明に係る化合物は、慢性関節炎、炎症性腸疾患、及び慢性皮膚炎の如き症状を含む、結合組織、皮膚、及び胃腸、中枢神経系、及び肺系の、多くの炎症性症状及び疾患を治療するために有用である。本化合物は、炭水化物代謝 (例えば、糖尿病) 、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞の機能 (例えば、アテローム性動脈硬化症及び肥満) 、並びにさまざまな血管疾患 (例えば、アテローム性及び非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病、及び末梢動脈閉塞症) に関連する疾患を治療するためにも有用である。

10

[0 0 1 4]

本発明のさらなる局面は、1以上の医薬として許容される担体又は希釈剤と混合されて、有効量の式(I)又は式(II)の化合物を含有する、SSAO活性の低下に応答性の障害を治療するために有用な医薬組成物を提供することである。

【 0 0 1 5 】

様の詳細な説明

本発明の1の局面は、銅含有アミン・オキシダーゼを阻害するための医薬組成物の製造のための、以下に定義する一般式(I)又は式(II)をもつヒドラジノ化合物の特定群を使用することである。

89

[0 0 1 6]

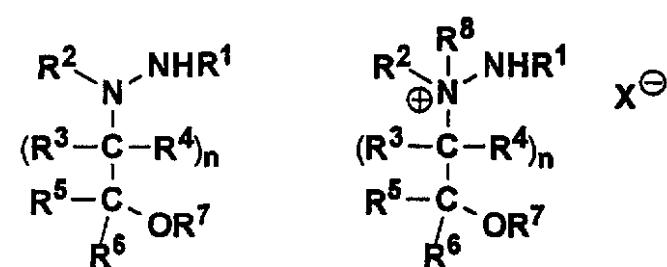
本発明の他の局面は、炎症性疾患又は症状、炭水化物代謝関連疾患、脂肪細胞の分化又は機能又は平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患、又は血管疾患の治療用医薬組成物の製造のための、以下に定義する一般式(Ⅰ)又は式(Ⅱ)をもつヒドラジノ化合物の特定群を使用することである。

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる局面は、銅含有アミン・オキシダーゼの阻害方法であって、上記アミン・オキシダーゼを、有効量のラセミ体又は光学的に純粋な形態における以下の式(I)又は式(II)：

30

【化 4】



40

I

2

{式中、

R^1 は、水素、又は ($C_1 - C_4$) アルキル、アラルキル、($C_2 - C_5$) アルカノイル、アロイル又はヘテロアロイルであり；

50

R² は、水素、又は場合により置換された (C₁ - C₄) アルキル、場合により置換されたシクロアルキル又は場合により置換されたアラルキルであり；

R³ - R⁶ は、同一であっても相違してもよく、水素、場合により置換された (C₁ - C₄) アルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたフェニル又は場合により置換されたヘテロアリールであり；

R¹ と R² は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R² と R³ は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R³ と R⁵ は、飽和の、場合により置換された炭素環を表すことができ；

R⁷ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₂ - C₅) アルカノイル又はアラルキルであり；

R⁸ は、(C₁ - C₄) アルキル又はアラルキルであり；

n は、1、2 又は 3 であり；

X は、クロリド、ブロミド、ヨージド又は R² - スルフェート (ここで、R² は先に定義した意味をもつ) である。}

により表されるヒドラジノ化合物、又はその医薬として許容される溶媒和物、水和物、又は塩と接触させることを含む前記方法に関する。

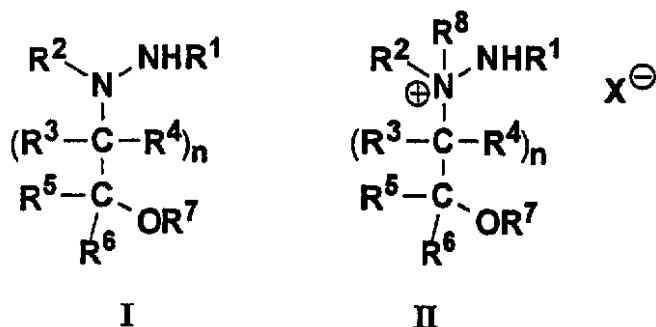
【0018】

1 の態様においては、上記接触は、インピトロにおいて生じる。他の態様においては、上記接触はインピボにおいて生じる。

【0019】

本発明は、炎症性疾患又は症状の治療又は予防方法であって、ラセミ体又は異性体としての以下の式 (I) 又は式 (II) :

【化5】



{式中、

R¹ は、水素、又は (C₁ - C₄) アルキル、アラルキル、(C₂ - C₅) アルカノイル、アロイル又はヘテロアロイルであり；

R² は、水素、又は場合により置換された (C₁ - C₄) アルキル、場合により置換されたシクロアルキル又は場合により置換されたアラルキルであり；

R³ - R⁶ は、同一であっても相違してもよく、水素、場合により置換された (C₁ - C₄) アルキル、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたフェニル又は場合により置換されたヘテロアリールであり；

R¹ と R² は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R² と R³ は、場合により置換された複素環を表すことができ；

R³ と R⁵ は、飽和の、場合により置換された炭素環を表すことができ；

R⁷ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル、(C₂ - C₅) アルカノイル又はアラルキルで

10

20

30

40

50

あり；

R^8 は、(C₁ - C₄) アルキル又はアラルキルであり；

n は、1、2 又は 3 であり；

X は、クロリド、プロミド、ヨージド又は R² - スルフェート(ここで、R² は先に定義した意味をもつ)である。}

により表されるヒドラジノ化合物、又はその医薬として許容される溶媒和物、水和物、又は塩を使用する前記方法にも関する。

【0020】

1の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、結合組織の炎症性疾患又は症状を治療又は予防するために使用される。特に、上記化合物は、リウマチ様関節炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、及び骨関節炎の如き症状又は疾患を治療するために使用されうる。

10

【0021】

他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、胃腸炎症性疾患又は症状、特に Crohn's 病、潰瘍性結腸炎、及び過敏腸症候群のようなものを治療するために使用される。

【0022】

さらに他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、中枢神経系の炎症性疾患又は症状であって、多発性硬化症、Alzheimer's 病、及び虚血性発作に関連する虚血 - 再灌流損傷を含むものを治療するために使用される。

20

【0023】

他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、肺の炎症性疾患又は症状を治療又は予防するために使用される。特に、上記化合物は、喘息、及び成人呼吸困難症候群の如き症状又は疾患を治療又は予防するために使用されうる。

【0024】

他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、慢性の炎症性皮膚症状、特に乾癬、扁平苔癬、アレルギー性病変及びバラ色粋糠(ひこう)疹、の如き慢性皮膚症状を治療又は予防するために使用される。

30

【0025】

さらに他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、炭水化物代謝及びその合併症に関連する疾患、例えば、糖尿病及び糖尿病からの合併症、微小血管及び巨大血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、ニューロパシー、例えば、多発神経障害、モノニューロパシー、及び自律神経障害に関連する疾患を治療又は予防するために使用される。

【0026】

さらに他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、脂肪細胞の分化又は機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症又は肥満を治療又は予防するために使用される。

他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、平滑筋細胞機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症を治療又は予防するために使用される。

40

【0027】

他の態様においては、式(I)又は式(II)のヒドラジノ化合物は、血管疾患、例えば、アテローム性及び非アテローム性動脈硬化症、虚血性心臓病、及び Raynaud's 病及び兆候を治療又は予防するために使用される。

【0028】

好みしい化合物は、式中、n が 1 である式(I)又は式(II)の化合物である。同じく好みしいものは、式中、R¹ が水素であり、そして / 又は R² が水素、又は C₁ - C₄ アルキル、又はベンジルであって、その中のいくつかが場合により置換されることができる化合物である。R² のベンジル基のための好みしい置換基は、低級アルキル、特にメチル

50

、及びニトロ、低級アルコキシ、特にメトキシ及びハロゲン、特に塩素である。置換されたベンジル基の特に好ましい態様は、p-トルイル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、及びp-クロロベンジルである。R²の好適な値は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、及びp-クロロベンジルを含む。1の態様によれば、アルキルは、3~9の、好ましくは3~6の炭素原子を含むシクロアルキルにより置換されうる。

【0029】

好ましい式(I)又は式(II)の化合物は、特にnが1であるとき、式中、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が同一であっても相違してもよく、水素、場合により置換されたC₁-C₄アルキル、又は場合により置換されたフェニルである化合物をも含む。R³、R⁴、R⁵、及びR⁶のための好ましい置換基は、水素、及び場合により置換されたフェニルである。好ましい置換フェニル基は、低級アルキル、特にメチル、アルコキシ、例えばメトキシ、又はハロゲン、例えば、塩素又はフッ素により置換されたものである。特に好ましい置換されたフェニル基は、o-トルイル、m-トルイル、p-フルオロフェニル、及びp-クロロフェニルを含む。

【0030】

好ましい態様によれば、R⁵とR⁶の中の1は水素であり、そして他は場合により置換されたフェニルであり、そしてnは好ましくは1である。好ましい式(I)又は式(II)の化合物の他の群は、式中、nが1であり、そしてR¹とR²又はR²とR³が、一緒になって、場合により置換された5~12員の複素環式環、好ましくは、5~7員の单環又はさらなる環がそれに縮合された環(すなわち、環系)である。上記5~7員環は、スピロ又は縮合されたものであることができる。上記環は、複素環式又は炭素環式環であり、そして上記環は飽和又は2重結合を含みうる。上記環又は環系は不飽和又は飽和であることができ、ここで、上記置換基は低級アルキル、特にメチル、ニトロ、低級アルコキシ、特にメトキシ、及びハロゲン、特に塩素ができる。

【0031】

1の態様によれば、nは1であり、そしてR³とR⁵は一緒になって、飽和炭素環式基を形成し、これは、先に複素環に関して定義したように置換されうる。好適な環は、シクロペンタン、シクロヘキサン、4-メチル-シクロヘキサン、シクロヘプタン又はアダマンタン環系に包含される環を含む。

【0032】

置換基R¹、R²、R³、及びR⁵の中の2が環を形成する場合、2つの残った置換基は水素であることが好ましい。n>1であるとき、R²とR³、又はR³とR⁵は、環を形成するとき、典型的には、隣接炭素原子上に存在する。好ましくは、n>1であるとき、上記分子内に水素以外の多くとも1のR³基及び/又はR⁴基が存在し、この基は好ましくは、R²を担持する炭素に隣接する。

【0033】

R¹とR²は一緒になって、好ましくは飽和の複素環、例えば、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、及び1,2,3,4-テトラヒドロフラジンである。

他の態様によれば、nは1であり、そして置換基R²とR³により形成される複素環式環は、5~6員の窒素含有飽和環である。上記環は、非置換又は置換であることができる。好ましい態様によれば、上記置換基はアルキル又はアルコキシである。他の態様によれば、5~6員の窒素含有環は、他の環と縮合して、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン又は2,3-ジヒドロインドール構造を形成することができる。特に好ましい態様として、ピペリジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、及び6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを挙げることができる。

【0034】

R²とR³が一緒になって複素環式環が形成される場合、R⁴が水素であることが好ましい。

10

20

30

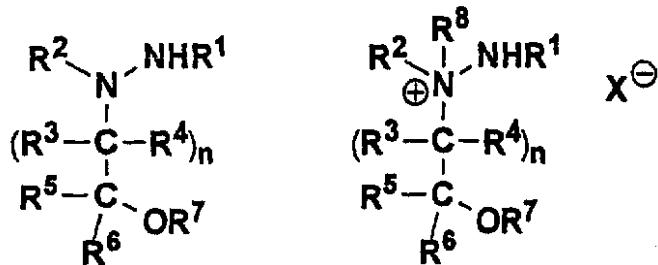
40

50

【0035】

好みしい化合物の亜群は、ラセミ体又は異性体としての以下の式(Ia)又は式(IIa)：

【化6】



10

20

30

40

50

{式中、

n = 1 であり；

R¹ は、水素であり；

R² は、水素、(C₁ - C₄) アルキル又はフェニル(C₁ - C₃) アルキルであり；

R³ は、水素、(C₁ - C₄) アルキル又は場合により置換されたフェニルであり；又は

R⁵ は、水素、C₁ - C₄ アルキル又は場合により置換されたフェニルであり；

R³ と R⁵ は、それらがそれに付着されるところの炭素原子と一緒にになって、5 ~ 7員のシクロアルキル環を形成し；

R⁴ と R⁶ は、独立に水素又はC₁ - C₄ アルキルであり；そして

R⁷ は、水素であり；

R⁸ は、(C₁ - C₄) アルキルであり；そして

X は、クロリド、プロミド、ヨージドである。}

により表されるヒドラジノ化合物の、又はその医薬として許容される溶媒和物、水和物、又は塩の使用。

飽和環を形成する。} を有し、又は医薬として許容される溶媒和物、ヒドレート、又は塩である。

【0036】

本発明に係る、及び本発明において有用な化合物の例は：

(1R, 2S) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロゲンマレート、

(1R*, 2S*) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロクロリド、

(1R*, 2S*) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル) - 1, 1 - ジメチルヒドラジニウム・ヨージド、

(1R*, 2S*) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1, 2 - ジフェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 2 - フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート、

1 - [2 - メトキシ - 2 - (m - メトキシフェニル) エチル] - 1 - メチルヒドラジン・ヒドロゲンマレート、

2 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - メタノール・ヒドロクロリド、

2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - (p - メトキシフェニル) エタノール・ヒドロゲン

フマレート、

又は医薬として許容されるその塩を含む。

【0037】

$C_1 - C_4$ アルキルは、それ自身に又はアルコキシ又はアルカノイルの一部として直鎖又は分枝アルキルであり、そしてそれゆえ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、及びイソブチルを含みうる。

【0038】

用語「アラルキル」とは、本明細書中に使用するとき、アルキルに付着されたアリールであって、上記アルキルは、1～6炭素原子の鎖であり、そして次に直鎖又は分枝でありうる。好ましくは、上記鎖は、1～3炭素原子を含む。「アリール」は、その環部分内に6～12炭素、好ましくはその環部分内に6～10炭素を含有する単環式又は2環式芳香族基、例えば、フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルであることができる。好ましいアリール基はフェニルであり、これは置換又は非置換でありうる。好ましい置換基は、低級アルキル(すなわち、 $C_1 - C_4$ アルキル)、特にメチル、又はハロゲン又は低級アルコキシ、例えば、メトキシ、又はニトロである。特に好ましい態様としては、ベンジル、 p -メチルベンジル、 p -クロロベンジル、2-フェニルエチル、及び3-フェニルプロピルが挙げられる。

【0039】

用語「($C_2 - C_5$) - アルカノイル」とは、本明細書中に使用するとき、それにアルキル基、例えば、上記 $C_1 - C_4$ アルキル基の中のいずれかが付着されるところのカルボニル成分をいう。例えば、この用語は、非制限的に、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチル-プロパノイルを含む。

【0040】

用語「複素環式環」は、本明細書中に使用するとき、安定した5～7-員の単環又は2環の又は安定した7～12-員の2環の複素環式環系を表し、その中のいずれの環も、飽和又は不飽和ができる、そして炭素原子と、N、O、及びSから成る群から選ばれる1～3個の複素原子から成り、ここで窒素と硫黄の複素原子は場合により酸化されることができ、そして窒素の複素原子は、場合により4級化されることができ、そして先に定義した複素環の中のいずれかがベンゼン環に縮合されているような2環基を含む。特に有用なのは、1の酸素又は硫黄、1～3の窒素原子、又は1～2の窒素原子とともに1の酸素又は硫黄を含む環である。複素環式環は、いずれかの複素原子又は炭素原子に付着でき、これは、安定した構造の生成をもたらす。

【0041】

このような複素環式基の例は、ピペリジニル、ピペラジニル、N-ベンジルピペリジン、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロールイル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾールイル、ピラゾリジニル、イミダゾールイル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾールイル、オキサゾリジニル、イソキサゾールイル、イソキサゾリジニル、モルフォリニル、チアゾールイル、チアゾリジニル、イソチアゾールイル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドールイル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、ベンズイミダゾールイル、チアジアゾールイル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾールイル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾ[2,3-c]1,2,5-オキサジアゾールイル、ベンゾキサゾールイル、フリール、テトラヒドロフリール、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルフォリニル・スルホキシド、チアモルフォリニル・スルホン、及びオキサジアゾールイルを含む。モルフォリノは、モルフォリニルと同じである。

【0042】

好ましい複素環式環は、飽和複素環式環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、ピラゾリジン、テトラヒドロピリダジンである。

10

20

30

40

50

【0043】

用語「複素アリール」は、本明細書中に使用するとき、5～14環原子；環アレイ内に共有された6, 10、又は14II電子をもち；そして炭素原子と、1, 2又は3の酸素、窒素又は硫黄の複素原子を含有する基をいい（ここで、複素アリール基の例は：チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、チアントレニル、フリール、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾキサゾールイル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサンチニル、2H-ピロールイル、ピロールイル、イミダゾールイル、ピラゾールイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドールイル、3H-インドールイル、インドールイル、インダゾールイル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフキリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、4H-カルバゾールイル、カルバゾールイル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、イソチアゾールイル、フェノチアジニル、イソキサゾールイル、フラザニル、及びフェノキサジニル基である。）。

10

【0044】

代表的な基は、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリール、3-フリール、1-チエニル、2-チエニルを含む。

20

【0045】

用語「複素アロイル」とは、本明細書中に使用するとき、先に定義した複素アリールに付着されたカルボニル成分をいう。

20

用語「アロイル」とは、本明細書中に使用するとき、アリール基に付着されたカルボニル成分をいう。

【0046】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、本明細書中、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素をいい、塩素が好ましい。

30

【0047】

用語「置換された」とは、本明細書中に、特に提供されない限り、得られる化合物が安定である限り、ハロ、ハロ(C₁～C₆)アルキル、アル(C₁～₆)アルキル、アリール、ニトロ、C₁～₆アルコキシ、及びC₁～₆アルキルから成る群から独立に選ばれる1以上の基をいう。好ましい任意的置換基は：ハロ、アル(C₁～₆)アルキル、アリール、及びC₁～₆アルキルを含む。

30

【0048】

用語「シクロアルキル」は、本明細書中に、それ自身に又は他の基の一部として使用するとき、3～9炭素原子を含むシクロアルキル基をいう。典型的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロノニルである。

40

【0049】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中に使用するとき、1以上の塩素、臭素、フッ素又はヨウ素により置換された上記アルキル基のいずれかをいい、フッ素及び塩素が好ましく、例えば、クロロメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、及び2-クロロエチルをいう。

【0050】

本明細書中に開示する化合物のいくつかは、1以上の不斉中心をもつことができ、そしてそれゆえエナンチオマー、ジアステレオマー、その他の立体異性形態を生じうる。本発明は、ラセミ混合物、その分割形態及び混合物、並びに当業者に周知の方法に従って分割されうる個々のエナンチオマーをも包含すると理解される。本明細書中に記載する化合物が、オレフィン2重結合又は他の幾何不斉中心を含むとき、そして別段の定めなき限り、E及びZの両者の幾何異性体を含むと意図される。

【0051】

本明細書中に使用するとき、用語「立体異性体」とは、空間におけるそれらの原子の配向

50

においてのみ相違する個々の分子の全ての異性体に関する一般用語である。それは、互いの像を鏡に写さない2以上のキラル中心をもつ化合物のエナンチオマー及び異性体(ジアステレオマー)を包含する。

【0052】

用語「不斉中心」又は「キラル中心」は、4つの異なる群がそれに付着するところの炭素原子をいう。

用語「エナンチオマー」又は「エナンチオマーの」とは、その鏡像上に、重ね合わせることができず、そしてそれゆえ、光学的に活性である分子をいい、ここで、このエナンチオマーは、1の方向に偏光面を回転させ、そしてその鏡像は他の方向に偏光面を回転させる。

10

【0053】

用語「ラセミ」とは、等部のエナンチオマーの混合物をいい、そして光学的に不活性である。

用語「分割(離)(resolution)」とは、1の分子の2つのエナンチオマー形態の中の1の分離又は濃縮又は消費をいう。句「エナンチオマー過剰」とは、1のエナンチオマーがその鏡像分子よりも高い濃度で存在するような混合物をいう。

【0054】

いづれかの構成成分又は式(I)式(II)内で2回以上変化が発生したとき、その発生に関するその定義は、それぞれの他の発生におけるその定義から独立している。また、置換基及び/又は変化の組合せは、このような組合せが安定した化合物をもたらす場合にのみ、許容しうる。

20

【0055】

本発明の化合物は、以下の経路の中の1により製造されうる。

【0056】

化合物(I)、N-ニトロソ誘導体又はオキサジアジン(V)のいづれかを介してアミノ・アルコールから出発して合成した。ニトロソ化合物(IV)を、亜硝酸ナトリウムを使用することにより(A. A. Potekhin, A. O. Safronov, Zhur. Org. Khim., 1981, 17, 379-386; H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 836-842; J.-K. Shen, H. Katabayama, N. Takatsu, I. Shiro, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1993, 2087-2097)又はN-ニトロソ化の他の周知方法を使用することにより(M. A. Zolfigal, M. H. Zeb arjadlan, G. Chehardoli, H. Keypour, S. Salehzadeh, M. Shamsipur, J. Org. Chem., 2000, 66, 3619-3620)、弱酸性水性溶液中のアミノ・アルコール(III)から得た。ニトロソ化合物(IV)の還元を、水素化アルミニウム・リチウムを用いることによりテトラヒドロフラン中で(H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 836-842)又は亜鉛粉を用いることにより水性酢酸中で(D. L. Treparier, V. Sprancmanis, K. G. Wiggs, J. Org. Chem., 1964, 29, 668-672)行った。

30

【0057】

アミノ・アルコール(III)とオキサジリジン(VI)(E. Schmitz, S. Schramm, Cs. Szaentay, Zs. Kardos, Liebig Ann. Chem., 1983, 1043-1046)から得た、オキサジアジン(V)({R⁹とR¹⁰は(C₁-C₄)アルキル基であり又は一緒になって5~7員の飽和炭素環を表すことができる。}の酸加水分解は、ヒドラジノ・アルコール(I)を与えた。化合物(II)は、アルキル・ハロゲニド又はスルフェートを用いることによるアセトン又はアセトニトリル中のヒドラジノ・アルコール(I)の4級化により得た。化合物

40

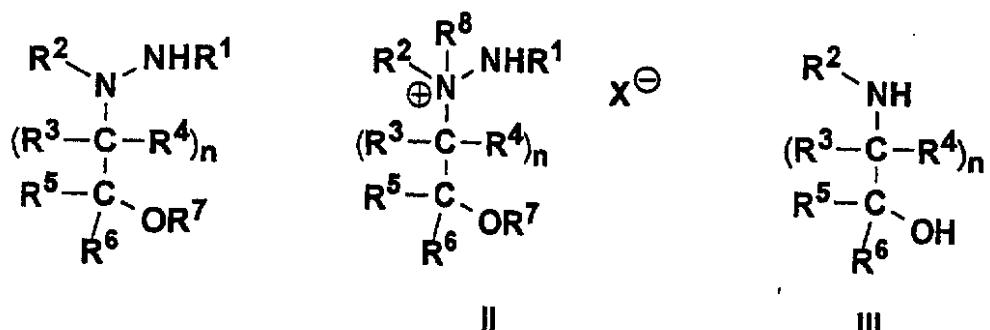
50

(I) ($R^2 = H$) は、対応オキシラン誘導体のヒドラジン分解により製造した。オキシラン環の開環に際して形成された部分異性体を、結晶分別によるか又はクロマトグラフィーにより分離した (M. Kim, J. D. White, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1172-1180; T. Okawara, S. Ehara, H. Kagotani, Y. Okamoto, M. Eto, K. Harano, T. Yamasaki, M. Furukawa, J. Org. Chem., 1996, 61, 4125-4129; T. Taguchi, J. Ishibashi, T. Matsuo, M. Kojima, J. Org. Chem., 1964, 29, 1097-1103)。

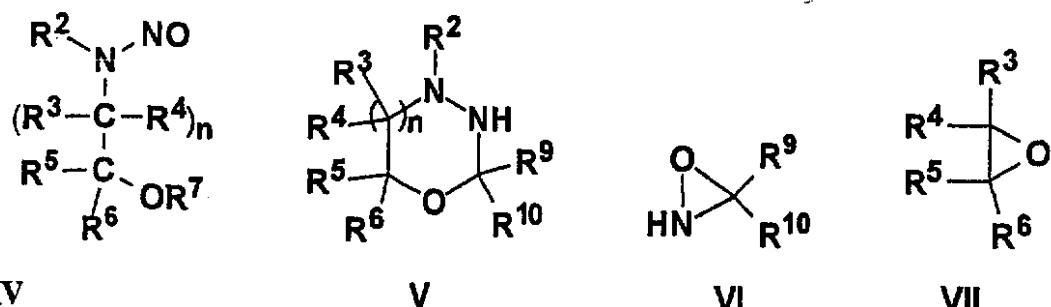
〔 0 0 5 8 〕

10

【化 7】



20



30

【 0 0 5 9 】

R^3 R^4 、かつ、 R^5 R^6 の場合、アミン・アルコール(III)を、単一ジアステレオマーとして使用した。化合物(I)と(II)のエナンチオマーの合成は、エナンチオマーとして純粋なアミノ・アルコール(III)又はエポキシド(VII)から出発した。転移は、顕著なラセミ化を伴わずに生じた。

40

(0 0 6 0)

本発明の化合物(Ⅰ)は、酸付加塩の形態において有用である。表現「医薬として許容される酸付加塩」とは、式(Ⅰ)と式(ⅠⅠ)の塩基性化合物の非毒性の有機及び無機酸付加塩に適用されると意図される。好適な塩を形成する例示的な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸を含む。好適な塩を形成する例示的な有機酸は、酢酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、及びサリチル酸を含む。

[0 0 6 1]

50

本発明は、V A P - 1 が V A P - 1 S S A O 活性を選択的に阻害することによる役割をもつところの疾患の治疗方法であって、その治療の必要な動物に、治療的有効量の、式(I)又は式(II)により表される化合物群から選ばれる化合物を、投与することを含み、ここで、1以上の式(I)又は式(II)の化合物が、1以上の非毒性の、医薬として許容される担体、及び/又は希釈剤、及び/又はアジュバント、そして所望により他の活性成分とともに、投与される、前記方法を提供する。

【0062】

本発明の化合物は、炎症性症状及び疾患であって、非制限的に、結合組織炎症症状又は疾患、例えば、強直性脊椎炎、Reiter's症候群、乾癬性関節炎、骨関節炎又は変性関節疾患、リウマチ様関節炎、Sjögren's症候群、Behcet's症候群、再発性軟骨炎、全身性エリトマトーデス、円板状エリトマトーデス、全身性硬化症、エオシン好性筋膜炎、多発性筋炎及び皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、血管炎、側頭動脈炎、結節性多発動脈炎、Wegener's肉芽腫症、混合結合組織疾患、並びに若年性リウマチ様関節炎；胃腸炎症症状及び疾患、例えば、Crohn's病、潰瘍性結腸炎、過敏腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維性症状、口腔粘膜の炎症（口内炎）、及び再発性アフタ性口内炎；中枢神経系の炎症症状及び疾患、例えば、多発性硬化症、Alzheimer's病、及び虚血性発作に関連する虚血-再灌流損傷；肺の炎症性症状及び疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び成人呼吸困難症候群；並びに皮膚の炎症性症状及び疾患、例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、バラ色粋糠（ひこう）疹、扁平苔癬、及び毛孔性紅色ひこう疹を含むものを治療するために使用されうる。

10

20

30

40

50

【0063】

さらに、本発明の化合物は、炭水化物代謝に関連する疾患及びその合併症、例えば、糖尿病及び糖尿病の合併症であって、非制限的に、微細血管及び巨大血管疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、血管網膜症、網膜症、腎障害及びネフローゼ症候群、ニューロパシー、例えば、多発神経障害、モノニューロパシー、及び自律神経障害、及び足潰瘍及び関節障害、並びに高い感染リスクを含むもの；脂肪細胞の分化又は機能の異常に関連し又はそれにより引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症及び肥満；並びに血管疾患、例えば、アテローム性の及び非アテローム性の動脈硬化症、虚血性心臓病であって、心筋梗塞、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓性血管炎（Buerger's病）、及びRaynaud's病及び兆候を含むものを治療するために使用されうる。

【0064】

特に、本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症を治療するために使用されうる。VAP-1は、脂肪細胞、平滑筋細胞、内皮細胞上に発現され、そして炎症に関連することが知られている。アテローム性動脈硬化斑は、堆積した細胞内及び細胞外脂質、平滑筋細胞、結合組織、及びグリコサミノグリカンから成る。アテローム性動脈硬化症の最初に検出されうる病変は、（循環から内膜の内皮下層内に単球として移動したマクロファージである、脂肪含有泡細胞から成る）脂肪線条（fatty streak）であり、これはその後、（結合組織と細胞内及び細胞外脂質により取り囲まれた内膜の平滑筋細胞から成る）線維性斑に発達する。

【0065】

用語「炎症を治療する」とは、炎症の症状又は疾患の予防、改善、防止又は治癒を包含し、目的をもって患者に本発明の化合物を投与することを包含すると意図される。このような治療は、炎症性の症状又は疾患を完全に改善することを必ずしも必要としない。さらに、このような治療は、当業者に知られた炎症性症状を低減するための他の伝統的な処置とともに使用されることもできる。

【0066】

本発明の化合物は、約0.1μg/kg～約300mg/kg体重、好ましくは、1.0μg/kg～10mg/kg体重の投与範囲内の有効量で投与されうる。本発明の化合物は、單一日用量において投与されることが可能、又は合計日用量は、一日当り2,3又は4回の分割された投与量で投与されることもできる。

【 0 0 6 7 】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の有益な効果を経験しうる動物に、投与されうる。このような動物の中の第一のものは、ヒトである。但し、本発明はそのように限定されるべきではない。

本発明の医薬組成物は、それらの意図される目的を活性化するためのいずれかの手段により、投与されうる。例えば、投与は、非経口、皮下、静脈内、筋肉中、腹膜内、又は皮膚内注射によるか、又は経皮、バッカル、又は眼経路によることができる。二者択一的に又は同時に、投与は、経口経路によることができる。特に好ましいのは、経口投与である。投与量は、受容者の年齢、健康状態、及び体重、もしあれば、同時処置の種類、処置の頻度、及び所望の効果の性質に依存するであろう。

10

【 0 0 6 8 】

薬理学的に活性な化合物に加えて、上記化合物の医薬製剤は、医薬として使用されうる製剤中への上記活性化合物の加工処理を容易にする賦形剤及び補助剤を含む、好適な医薬として許容される担体を含有しうる。本発明の医薬製剤は、それ自体知られたやり方で、例えば、慣用の混合、顆粒化、糖衣剤化、溶解、又は凍結乾燥プロセスにより、製造される。したがって、経口用の医薬製剤は、上記活性化合物を固体賦形剤と併合し、場合により得られた混合物を粉碎し、そして所望により又は必要により、錠剤又は糖衣剤のコアを得るために、好適な補助剤を添加した後に、上記顆粒の混合物を加工することにより得られる。

20

【 0 0 6 9 】

好適な賦形剤は、特に、增量剤、例えば、糖、例えば、ラクトース又はスクロース、マンニトール又はソルビトール、セルロース調製品及び／又はリン酸カルシウム、例えば、リン酸3カルシウム又はリン酸水素カルシウム、並びにバインダー、例えば、デンプン・ペーストであって、例えば、メイズ・デンプン、小麦デンプン、米デンプン、ポテト・デンプンを使用したもの、ゼラチン、トラガカント、メチル・セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、及び／又はポリビニル・ピロリドンである。所望により、崩壊剤、例えば、上述のデンプン、そしてまたカルボキシメチル・デンプン、架橋ポリビニル・ピロリドン、寒天、又はアルギン酸又はその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを、添加することができる。補助剤は、とりわけ、流動調節剤及び潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、及び／又はポリエチレン・グリコールである。糖衣剤コアには、所望により、胃液に対して抵抗性である好適なコーティングが提供される。このためには、濃縮糖溶液であって場合によりアラビア・ガム、タルク、ポリビニル・ピロリドン、ポリエチレン・グリコール、及び／又は2酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含みうるものが使用されうる。胃液に耐性のコーティングを作るためには、好適なセルロース調製品、例えば、アセチルセルロース・フタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレートの溶液が使用される。徐放性及び遅延放出性配合品は、特別な賦形剤、例えば、メタクリル酸・エチルアクリレート・コポリマー、メタクリル酸・エチルアクリレート・コポリマー、メタクリル酸・メチル・アクリレート・コポリマー、及びメタクリル酸・メチル・メタクリレート・コポリマーとともに使用されうる。染料又は顔料は、例えば、活性化合物投与量を識別し、又はその組合せを特徴付けるために、上記錠剤又は糖衣剤コーティングに、添加されることがある。

30

【 0 0 7 0 】

経口的に使用されうる他の医薬製剤は、ゼラチンから作られた押し込み適合カプセル、並びにゼラチンと可塑剤、例えば、グリセロール又はソルビトールから作られた柔らかい密封されたカプセルを含む。この押し込み適合カプセルは、增量剤、例えば、ラクトース、バインダー、例えば、デンプン、及び／又は潤滑剤、例えば、タルク又はステアリン酸マグネシウム、そして場合により、安定化剤と混合されうる顆粒の形態で上記活性化合物を含有しうる。柔らかいカプセル内では、上記活性化合物は、好ましくは、好適な液体、例

40

50

えば、脂肪油又は液体パラフィン中に溶解又は懸濁される。さらに安定化剤が添加される。

【0071】

非経口投与のために好適な配合品は、水溶性形態、例えば、水溶性塩及びアルカリ溶液中の上記活性化合物の水性溶液を含む。特に好ましい塩は、マレート、スマレート、スクシネート、S,S-タートレート、又はR,Rタートレートである。さらに、適当な油状注射懸濁液として、上記活性化合物は投与されうる。

【0072】

好適な親油性溶媒又は媒体は、脂肪油、例えば、ゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチル又はトリグリセリド又はポリエチレン・グリコール-400(上記化合物はPEG-400に可溶性である。)を含む。水性注射懸濁液は、その懸濁液の粘度を上昇させる物質、例えば、ナトリウム・カルボキシメチル・セルロース、ソルビトール、及び/又はデキストランを含有しうる。場合により、上記懸濁液は、安定化剤をも含有しうる。

【0073】

本発明に係る方法及び組成物の以下の実施例は、説明のためのものであり何ら限定するものではない。当業者が通常経験し、そして当業者に自明であるさまざまの症状及びパラメーターの他の好適な修正及び改良は、本発明の本質及び範囲内にある。

【0074】

実施例1

(1R, 2S)-2-(1-メチルヒドラジノ)-1-フェニル-1-プロパノール・ヒドロゲンマレート(1)

H₂O(10ml)中のNaNO₂(1.38g, 20mmol)の溶液を、氷冷浴上激しく攪拌しながらH₂O(50ml)中の(1R, 2S)-2-メチルアミノ-1-フェニル-1-プロパノール・ヒドロクロリド(2.02g, 10mmol)の懸濁液に滴下し、そして次にAcOH(0.30g, 5mmol)を滴下した。この混合物を、8時間室温で攪拌し、次にEtOAc(4×50ml)で抽出した。併合有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させて、油状生成物としてN-ニトロソ誘導体1.86gを得、これをさらに精製せずに次のステップで使用した。

【0075】

THF(20ml)中の(1R, 2S)-2-メチルアミノ-N-ニトロソ-1-フェニル-1-プロパノール(1.86g, 9.6mmol)の溶液を、THF(50ml)中のLiAlH₄の攪拌懸濁液(0.73g, 19.2mmol)に滴下し、そしてこの混合物を、3時間攪拌し、そして再還流した。過剰のLiAlH₄を、H₂O(1.5ml)とTHF(20ml)の混合物を用いて分解し、得られた沈殿を濾別し、そしてEtOAc(2×75ml)で洗浄した。併合濾液を乾燥させ(吸湿性Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させた。半固体残渣を、EtOHとEt₂Oの混合物中の当量のマレイン酸で処理して、結晶ヒドロゲンマレート塩を得、これを濾別し、そして再結晶化した。

【化8】

¹H-NMR(400MHz, D₂O) δ(ppm): 1.19(3H, d, J=6.8Hz, CHCH₃), 3.09(3H, s, NCH₃), 3.66(1H, m, NCH), 5.40(1H, m, OCH), 6.30(2H, s, CHCOOH) 7.45(5H, m, C₆H₅).

【0076】

10

20

30

40

50

実施例 2

(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロクロリド (2)

エーテル (20ml) 中の 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [2.5] オクタン (0.60g, 5.3mmol) の溶液に、エーテル (5ml) 中の (1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (0.86g, 5.3mmol) の溶液を添加した。この反応混合物を、30分間室温で攪拌し、次に蒸発乾固させた。5% 塩酸 (30ml) を上記残渣に添加し、そして上記混合物を1時間周囲温度で攪拌した。この混合物を、Et₂O で洗浄し (2 × 30ml)、氷冷下 Na₂CO₃ でアルカリ性にし、そして EtOAc (3 × 50ml) で抽出した。併合 EtOAc 抽出物を乾燥させ、そして蒸発させて、固体残渣を得、これをメタノール (5ml) 中に溶解させ、そして 22% エタノール性塩化水素 (2ml) とジエチル・エーテルを用いて、結晶性塩酸塩に変換した。結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。

【化9】

¹H-NMR (400MHz, D₂O) δ (ppm): 1.20 (3H, d, J=6.8 Hz, CHCH₃), 3.09 (3H, s, NCH₃), 3.67 (1H, m, NCH), 5.41 (1H, br s, OCH), 7.47 (5H, m, C₆H₅).

10

20

【0077】

実施例 3

(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロクロリド (2)

H₂O (10ml) 中の亜鉛粉末の氷冷及び攪拌懸濁液 (2.62g, 40mmol) に、AcOH (18ml) 中の、((1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロクロリドから出発して実施例 1 に従って調製した、1.94g, 10mmol の) (1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - N - ニトロソ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの溶液を、45分間の期間にわたり滴下した。上記添加の間、上記反応混合物の温度を、外部冷却により 20 ~ 25 に維持した。上記添加の完了後、上記混合物を1時間 50 で攪拌し、次に吸引濾過し、そして亜鉛残渣を、H₂O (15ml) と AcOH (5ml) の混合物により洗浄した。上記併合濾液及び洗浄液を真空下約 10ml に濃縮した。氷冷溶液を、NaOH 溶液により塩基性にし、そして Et₂O で抽出した (4 × 50ml)。併合エーテル様抽出物を、乾燥蒸発させて、黄色油を得、これをメタノール (5ml) に溶解し、そして 22% エタノール性塩化水素 (2ml) とジエチル・エーテルを用いて結晶性塩酸塩に変換した。結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。

30

40

¹H-NMR (400MHz, D₂O) : 実施例 2 参照。

【0078】

実施例 4

(1R^{*}, 2S^{*}) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル) - 1 , 1 - ジメチルヒドラジニウム・ヨージド (4)

CH₃CN (15ml) 中の、((1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール・ヒドロクロリドから出発して実施例 1 に従って調製した、1.05g, 5.8mmol の) (1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノールの溶液に、MeI (1ml, 16mmol) を添加した。この混

50

合物を24時間、密封したフラスコ内に室温で静置した。分離した結晶を濾別し、CH₃CNで洗浄し、そして再結晶化した。

【化10】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, d, *J*=6.8 Hz, CHCH₃), 3.31 (3H, s, NCH₃), 3.32 (3H, s, NCH₃), 3.69 (1H, m, NCH), 5.61 (1H, m, OCH), 7.30 (1H, m, C₆H₅) 7.41 (4H, m, C₆H₅).

10

【0079】

実施例5

(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1, 2 - ジフェニルエタノール・ヒドロゲンマレート (5)

H₂O (10 ml) 中の NaNO₂ (1.38 g, 20 mmol) の溶液を、氷冷浴上激しく攪拌しながら H₂O (30 ml) 中の (1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルアミノ) - 1, 2 - ジフェニルエタノール (2.27 g, 10 mmol) の懸濁液に滴下し、そして次に AcOH (0.90 g, 15 mmol) を滴下した。上記混合物を8時間室温で攪拌し、次に EtOAc (4 × 50 ml) で抽出した。併合有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させて、2.04 g の結晶性 N - ニトロソ誘導体を得、これを次のステップにおいてさらに精製せずに使用した。

【0080】

(1R^{*}, 2S^{*}) - 2 - (1 - メチルアミノ) - N - ニトロソ - 1, 2 - ジフェニルエタノール (2.04 g, 8.0 mmol) を、THF (80 ml) 中 LiAlH₄ の攪拌及び氷冷懸濁液 (0.61 g, 16.1 mmol) に少量ずつ添加し、そして上記混合物を3時間周囲温度で攪拌した。過剰の LiAlH₄ を H₂O (1.2 ml) と THF (20 ml) の混合物を用いて分解し、得られた沈殿物を濾別し、そして EtOAc (2 × 75 ml) で洗浄した。併合濁液を乾燥させ (吸湿性 Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させた。油状生成物を、EtOH と Et₂O の混合物中当量のマレイン酸で処理して、結晶性ヒドロゲンマレート塩を得、これを濾別し、そして再結晶化した。

【化11】

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 2.95 (3H, s, NCH₃), 4.45 (1H, d, *J*=5.2 Hz, NCH₃), 5.66 (1H, d, *J*=5.2 Hz, NCH₃), 6.30 (2H, s, CHCOOH) 7.15-7.45 (10H, om, 2 × C₆H₅).

40

【0081】

実施例6

2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート (6)
及び 2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 2 - フェニルエタノール・ヒドロゲンマレート (6a)

EtOH (10 ml) 中のヒドラジン・ヒドレート (12.5 g, 0.25 ml) の攪拌溶液に、スチレン・オキシド (3.00 g, 25 mmol) を滴下した。発熱反応は、上

50

記混合物が還流するまでもっていた。添加が完了した後、上記混合物を10分間60℃に保った。溶媒を蒸発させ、そして油状残渣をEtOHに溶解し、そして当量のマレイン酸で処理した。2-(1-メチルヒドラジノ)-1-フェニルエタノール・ヒドロゲンマレートの分離した結晶を濾別し、そしてEtOHから再結晶化した。

【化12】

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.38 (2H, m, NCH₂), 5.07 (1H, m, OCH), 6.29 (2H, s, CHCOOH), 7.45 (5H, m, C₆H₅).

10

上記濾液をEt₂Oで処理して、結晶性2-(1-メチルヒドラジノ)-2-フェニルエタノール・ヒドロゲンマレートを得、これを濾別し、そしてEtOHとEt₂Oの混合物から2回再結晶化した。

【化13】

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.91 (2H, m, OCH₂), 4.32 (1H, m, NCH), 6.30 (2H, s, CHCOOH), 7.47 (5H, m, C₆H₅).

20

【0082】

実施例7

1-[2-メトキシ-2-(m-メトキシフェニル)エチル]-1-メチルヒドラジン・ヒドロゲンフマレート(7)

30

H₂O (10ml)中のNaNO₂ (2.81g, 40.7mmol)の溶液を、氷冷浴上激しく攪拌しながらH₂O (20ml)中の2-メチルアミノ-1-(m-メトキシフェニル)-1-エタノール・ヒドロクロリド (4.39g, 20.2mmol)の溶液に滴下し、そして次にAcOH (2.10g, 35.0mmol)を滴下した。上記混合物を3時間0℃で攪拌し、12時間冷蔵庫内に保管し、次に当量のH₂Oで希釈し、固体Na₂CO₃でアルカリ性にし、そしてEt₂Oで抽出した (3×50ml)。併合エーテル様抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させて、3.53gの黄色粘性油を得、これを次のステップにおいてさらに精製せずに使用した。

【0083】

55%ナトリウム・ヒドリド懸濁液 (2.00g, 45.9mmol)を、n-ヘキサンで洗浄し、そしてTHF (50ml)に懸濁させた。THF (90ml)中の2-メチルアミノ-N-ニトロソ-1-(m-メトキシフェニル)-1-エタノールの溶液 (3.00g, 14.3mmol)を、N₂フラッシングにより脱気し、そして攪拌しながら上記NaH懸濁液に滴下し、そして1時間の期間にわたり0℃で連続N₂フラッシングを行った。攪拌を0℃で2時間続け、次にTHF (30ml)中のMeI (3.40g, 24.0mmol)の溶液を、0℃で攪拌溶液に滴下した。上記混合物を放置して室温まで温め、そして過剰のNaHをMeOHの添加により分解した。上記溶液を蒸発乾固させ、残渣をH₂O (50ml)に溶解させ、そしてEt₂O (3×50ml)で抽出した。併合エーテル様抽出物をH₂O (50ml)で洗浄し、次に乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させて、2.70gの濃黄色油を得、これを次のステップにおいて、さらに精

40

50

製せずに使用した。

【0084】

T H F (3 0 m l) 中の N - メチル - 2 - メトキシ - 2 - (m - メトキシフェニル) - N - ニトロソ - エチルアミンの溶液 (2 . 7 0 g , 1 2 . 0 m m o l) を、 T H F (9 0 m l) 中の L i A l H ₄ (1 . 8 0 g , 4 7 . 4 m m o l) の攪拌及び氷冷懸濁液に滴下した。この混合物を 3 時間 0 で攪拌し、次に放置して室温まで温めた。過剰の L i A l H ₄ を、 H ₂ O (3 . 6 m l) と T H F (2 5 m l) の混合物を用いて分解し、得られた沈殿物を濾別し、そして E t O A c (2 × 7 5 m l) で洗浄した。併合濾液を乾燥させ (吸湿性 N a ₂ S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。油状残渣を E t O H (2 0 m l) に溶解させ、そして温 E t O H (2 5 m l) 中に溶解した当量のフマル酸と混合した。冷却後、塩を分離し、濾別し、そして E t O H で洗浄した。

【化14】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44 (3H, s, NCH₃), 2.60 (1H, m, NCH₂), 2.81 (1H, m, NCH₂), 3.14 (3H, s, CHOCH₃), 3.75 (3H, s, C₆H₄OCH₃), 4.45 (1H, m OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.86 (3H, m, C₆H₄), 7.27 (1H, m, C₆H₄).

10

20

【0085】

実施例 8

2 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - メタノール・ヒドロクロリド (8)

H ₂ O (1 0 m l) 中の N a N O ₂ の溶液 (1 . 3 8 g , 2 0 m m o l) を、氷冷浴上激しく攪拌しながら H ₂ O (5 0 m l) 中の 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - メタノール (2 . 2 3 g , 1 0 m m o l) の懸濁液に滴下し、そして次に A c O H (0 . 9 0 g , 1 5 m m o l) を滴下した。上記混合物を 8 時間室温で攪拌し、次に E t O A c (4 × 5 0 m l) で抽出した。併合有機相を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させて、 2 . 3 7 g の結晶性 N - ニトロソ誘導体を得、これをさらに精製せずに次のステップにおいて使用した。

【0086】

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ニトロソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - メタノール (2 . 3 7 g , 9 . 4 m m o l) 、亜鉛粉末 (2 . 4 6 g , 3 7 . 6 m m o l) 、及び H ₂ O (1 5 m l) の攪拌懸濁液に、1 時間の期間にわたり冰酢酸 (3 . 0 0 g , 5 0 m m o l) を滴下した。上記添加の間、上記反応混合物の温度を、外部冷却により 2 0 ~ 3 0 に保った。その後、上記反応混合物を 1 時間 6 0 において攪拌し、そして過剰の亜鉛粉末を吸引濾過し、そして H ₂ O (1 5 m l) で洗浄した。併合濾液と洗浄液を水性 N a O H 溶液で塩基性にし、そして C H C l ₃ で抽出した (4 × 5 0 m l) 。併合有機相を乾燥させ (吸湿性 N a ₂ S O ₄) 、そして減圧下で蒸発させた。固体残渣をメタノール (5 m l) に溶解し、そして 2 2 % エタノール性塩化水素 (2 m l) とジエチル・エーテルを用いてその結晶性塩酸塩に変換した。結晶を濾別し、そしてメタノール / ジエチル・エーテルから再結晶化した。

【化15】

30

40

¹H-NMR (D₂O) δ (ppm): 3.08 (2H, m, CH₂CH₂N), 3.49 (1H, m, CH₂N), 3.76 (1H, m, CH₂N), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, m, CH₂O), 4.19 (1H, dd, J = 12.8, 4.0 Hz, CH₂O), 4.47 (1H, m, CHN), 6.93 (1H, s, C₆H₂), 6.93 (1H, s, C₆H₂).

10

【0087】

実施例9

2 - (1 - メチルヒドラジノ) - 1 - (p - メトキシフェニル) エタノール・ヒドロゲン
スマレート (9)

(実施例1に従って2 - メチルアミノ - 1 - (p - メトキシフェニル) エタノールから調製した、1.15 g, 5.5 mmolの) 2 - メチルアミノ - N - ニトロソ - 1 - (p - メトキシフェニル) エタノールを、THF (40 ml) 中のLiAlH₄ (0.42 g, 1.1 mmol) の攪拌及び氷冷懸濁液に少量ずつ添加し、そして上記混合物を2時間周囲温度で攪拌した。過剰のLiAlH₄を、H₂O (0.8 ml) とTHF (10 ml) の混合物を用いて分解し、得られた沈殿物を濾別し、そしてEtOAcで洗浄した(3×50 ml)。併合濾液と洗浄液を乾燥させ(吸湿性Na₂SO₄)、そして減圧下で蒸発させた。油状生成物を、EtOHとEt₂Oの混合物中の当量のフマル酸で処理して、結晶性フマル酸塩を得、これを濾別し、そして再結晶化した。

【化16】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.57 (3H, s, NCH₃), 2.74 (2H, m, NCH₂), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.83 (1H, m, OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz, C₆H₄), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₄).

20

30

【0088】

【表1】

表1. 合成ラセミ体化合物の物理データ

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算/実測 (%)			合成法
					C	H	N	
2		145-146	70	C ₁₀ H ₁₇ CIN ₂ O (216.71)	55.42	7.94	12.93	実施例1
4		75-77	66	C ₁₁ H ₁₉ IN ₂ O (322.18)	41.01	5.94	8.69	実施例4

【 0 0 8 9 】

【表2】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
5		152-154	71	$C_{19}H_{22}N_2O_5$ (358.39)	63.68 63.44	6.19 6.03	7.82 7.70	実施例5
6		120-125	48	$C_{12}H_{16}N_2O_5$ (268.26)	53.73 53.50	6.01 5.83	10.44 10.28	実施例6
8		210-215	67	$C_{21}H_{22}ClN_2O_3$ (274.74)	52.46 52.13	6.97 6.85	10.20 10.01	実施例1 実施例8

10

20

30

40

【0 0 9 0】

【表3】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
7		139-140	52	$C_{15}H_{22}N_2O_6$ (326.34)	55.21 55.03	6.79 6.45	8.58 8.50	実施例7
9		142-144	67	$C_{14}H_{20}N_2O_6$ (312.32)	53.84 53.66	6.45 6.30	8.97 9.08	実施例9

10

20

30

40

【0 0 9 1】

【表4】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
10		78-82	72	$C_{10}H_{16}N_2O$ (180.24)	66.64 66.28	8.95 8.72	15.54 15.49	実施例 1
11		141-144	74	$C_{24}H_{36}N_4O_6$ (476.57)	60.49 60.37	7.61 7.44	11.76 11.60	実施例 1
12		112-114	72	$C_{14}H_{20}N_2O_5$ (296.32)	56.75 56.51	6.80 6.49	9.45 9.26	実施例 1

【 0 0 9 2 】

【表 5】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	計算/実測 (%)	元素分析 C H N	合成法	
13		98-100	68	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310. 35)	58. 05 57. 69	7. 15 7. 03	9. 03 8. 74	実施例 1
14		119-122	72	$C_{12}H_{21}ClN_2O$ (244. 76)	58. 89 59. 11	8. 65 8. 54	11. 45 11. 48	実施例 1
15		133-135	70	$C_{17}H_{24}N_2O_5$ (336. 38)	60. 70 60. 56	7. 19 7. 03	8. 33 8. 25	実施例 3

【 0 0 9 3 】

【表 6】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
16		183-186	73	$C_{16}H_{21}ClN_2O$ (292.80)	65.63 65.31	7.23 7.17	9.57 9.45	実施例1 実施例3
17		160-163	75	$C_{20}H_{24}N_2O_5$ (372.42)	64.50 64.28	6.50 6.59	7.52 7.40	実施例1

【 0 0 9 4 】

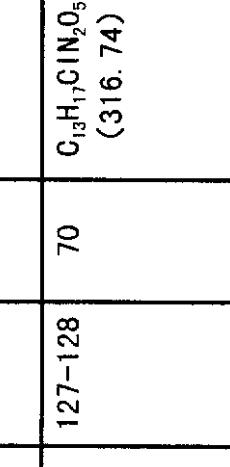
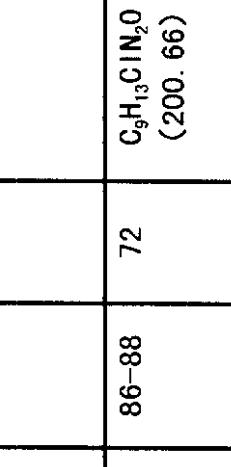
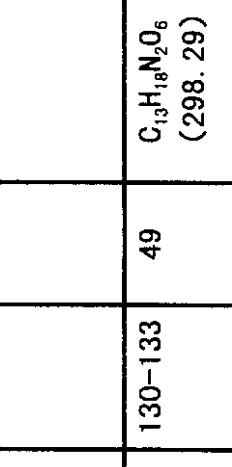
【表7】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
18		172-174	70	$C_{17}H_{23}ClN_2O_2$ (322.83)	63.25 62.99	7.18 7.06	8.68 8.53	実施例 1
20		184-186	68	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 57.92	7.15 6.94	9.03 8.95	実施例 5
21		144-146	64	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 58.31	7.15 7.04	9.03 8.97	実施例 1

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	計算／実測 (%)	元素分析 C H N	合成法
22		170 (分解)	53	$C_{15}H_{22}N_2O_5$ (310.35)	58.05 57.75	7.15 6.94	9.03 8.89
23		132-134	68	$C_{16}H_{24}N_2O_5$ (324.37)	59.24 58.97	7.46 7.38	8.64 8.49
24		90-92	74	$C_{16}H_{24}N_2O_5$ (324.37)	59.24 59.36	7.46 7.55	8.64 8.57

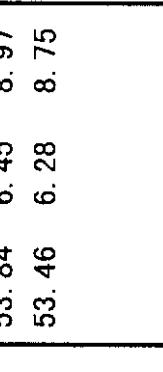
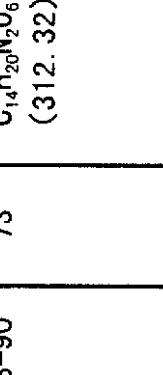
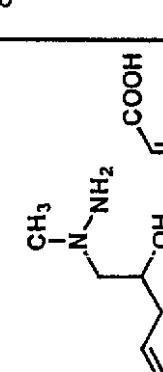
【 0 0 9 6 】

【表9】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
29		127-128	70	$C_{13}H_{17}ClN_2O_5$ (316.74)	49.30 49.27	5.41 5.29	8.84 8.64	実施例 5
30		86-88	72	$C_9H_{13}ClN_2O$ (200.66)	53.87 53.61	6.53 6.48	13.96 13.87	実施例 5
33		130-133	49	$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.29)	52.35 52.60	6.08 5.97	9.39 9.21	実施例 6

【 0 0 9 7 】

【表10】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
34		88-90	73	$C_{14}H_{20}N_2O_6$ (312.32)	53.84 53.46	6.45 6.28	8.97 8.75	実施例 5
35		117-120	47	$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.29)	52.35 52.18	6.08 6.13	9.39 9.24	実施例 6
36		135-140	49	$C_{10}H_{18}N_2O_5S$ (278.32)	43.15 42.96	6.52 6.47	10.07 9.92	実施例 6

【 0 0 9 8 】

【表11】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
37		104-107	54	$C_{15}H_{22}N_2O_6$ (326.34)	55.21 55.03	6.79 6.84	8.58 8.55	実施例7
38		159-161	70	$C_{20}H_{24}N_2O_5$ (372.42)	64.50 64.29	6.50 6.34	7.52 7.48	実施例5
41		217 (昇華)	72	$C_{13}H_{21}ClN_2O$ (256.77)	60.81 60.72	8.24 7.93	10.91 10.85	実施例1

【 0 0 9 9 】
【 表 1 2 】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
42		108-110	76	$C_{13}H_{20}N_2O$ (220.31)	70.87 70.63	9.15 9.01	12.72 12.48	実施例 1
43		168-169	65	$C_{17}H_{24}N_2O_5$ (336.38)	60.70 60.47	7.19 6.88	8.33 8.14	実施例 1
45		191-192	69	$C_{13}H_{21}ClN_2O_3$ (288.77)	54.07 53.88	7.33 7.40	9.70 9.67	実施例 1
			55					実施例 8

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

【表 1 3】

番号	構造	融点 (°C)	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
					C	H	N	
46		195-197	66	$C_{10}H_{15}ClN_2O$ (214. 69)	55. 94	7. 04	13. 05	実施例 5
47		246-250	71	$C_{12}H_{19}ClN_2O_3$ (274. 74)	52. 46	6. 97	10. 20	実施例 5

【 0 1 0 1 】

【表 1 4】

表2. 合成エナンチオマー化合物の物理データ

番号	構造	融点 (°C)	[α] _D ²⁰	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算／実測 (%)			合成法
						C	H	N	
1	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \text{OH} \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH} \end{array} $	111-113	-36 (MeOH, c=0.1)	71	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (296.32)	56.75 56.49	6.80 6.62	9.45 9.37	実施例 1
48	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \text{OH} \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH} \end{array} $	112-114	+32 (MeOH, c=0.1)	68	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (296.32)	56.75 56.82	6.80 6.77	9.45 9.40	実施例 1

【 0 1 0 2 】

【表15】

番号	構造	融点 (°C)	[α] _D ²⁰	收率 (%)	化学式 (分子量)	元素分析 計算/実測 (%)			合成法
						C	H	N	
49		99-104	+43 (MeOH, c=0.5)	52	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 53.64	6.01 5.85	10.44 10.38	実施例6
50		98-103	-44 (MeOH, c=0.5)	54	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 53.51	6.01 5.93	10.44 10.28	実施例6

10

20

30

40

【0103】

VAP-1 SSAO活性のインビトロ阻害

VAP-1 SSAO活性を、モノアミン・オキシダーゼ及び関連酵素に関して本質的に記載されたカップル化比色計測法を用いて計測した (Holt, A., et al., Anal. Biochem. 244: 384-392 (1997))。チャイニーズ・ハムスター・オvari- (CHO) 細胞内で発現された組換えヒトVAP-1 SSA

50

Oを、活性計測のためのV A P - 1 S S A O源として使用した。天然C H O細胞は、S S A O活性をほとんどもっていない。上記細胞及びそれらのカルチャーは、先に記載されている(S m i t h , D . J . , e t a l . , J . E x p . M e d . 1 8 8 : 1 7 - 2 7 (1 9 9 8))。細胞溶解産物を、2 5 m l 溶解バッファー(1 5 0 m M N a C l 、1 0 m M T r i s - B a s e p H 7 . 2 、1 . 5 m M M g C l ₂ 、1 % N P 4 0)中に約3 . 6 × 1 0 ⁸ 細胞を懸濁させ、そして回転テーブル上、4 で一夜インキュベートすることにより調製した。この溶解産物を、室温で5分間1 8 , 0 0 0 gで遠心分離することにより清澄化し、そしてこの上清を、上記アッセイにおいて直接使用した。V A P - 1 S S A Oアッセイを、以下のように9 6 ウェル・マイクロタイター・プレート内で行った。各ウェルに、必要により、所定量の阻害剤を添加した。阻害剤の量は、各アッセイにおいて変化したが、一般に、1 n M ~ 5 0 m Mの間の最終濃度にあった。対照は、阻害剤を欠いていた。阻害剤は、水中2 0 : 1の全体容量にあった。次に、以下の試薬を添加した。2 0 0 μ l の全体反応容量に対し0 . 2 M リン酸カリウム・バッファーp H 7 . 6 、1 m M 2 , 4 - ジクロロフェノール、5 0 0 μ M 4 - アミノアンチピリン、及び4 U / m l ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼを含有する新たに調製した発色溶液4 5 μ l 、並びに0 . 6 A _{4 9 0} / 時の変化を引き起こす、V A P - 1 S S A Oを含有する一定量のC H O細胞溶解産物。

10

【0 1 0 4】

これは、上記アッセイの線形応答範囲内にあった。このプレートを3 7 で3 0 分間インキュベートし、そしてバックグラウンド吸光度を、W a l l a c V i c t o r I I マルチラベル・カウンターを用いて4 9 0 n mにおいて計測した。上記酵素反応を開始させるために、2 0 μ l の1 0 m Mベンジルアミン(最終濃度=1 m M)を添加し、そして上記プレートを3 7 で1時間インキュベートした。V A P - 1 S S A O活性を反映する、吸光度の上昇を、4 9 0 n mにおいて計測した。阻害を、バックグラウンド吸収について補正した後、対照に比較したパーセント阻害として表し、そしてI C _{5 0} 値をG r a p h P a d P r i s mを用いて計算した。

20

【0 1 0 5】

実施例1 1

V A P - 1 S S A O活性対全ラットM A O活性の比較

ラットM A Oを、1 4 m l K C l - E D T A溶液中で2 ~ 3回1 gの肝サンプルを濯いで血液を全て除去することによりラット肝から調製した。次に1 gの肝サンプルを、U 1 t r a - T u r r a x ホモジエナイザー(設定1 1 , 0 0 0 r p m , 4 × 1 0 秒)を用いて4 m l 氷冷リン酸カリウム・バッファー(0 . 1 M , p H 7 . 4)中でホモジエナイズした。4 で1 0 分間5 0 0 gにおいて遠心分離した後、上清を注意して吸引し、そして4 で1 5 分間1 2 , 3 0 0 gで遠心分離した。上清を捨て、そして沈殿したミトコンドリアを4 m l の新鮮ホスフェート・バッファー中に再懸濁させ、そして先に記載したように遠心分離した。上記ミトコンドリアを4 m l ホスフェート・バッファー中に懸濁させ、そしてU 1 t r a - T u r r a x ホモジエナイザー(設定1 1 , 0 0 0 r p m , 2 × 1 0 秒)を用いてホモジエナイズした。ミトコンドリア・プレパレートを、アリコートし、そして- 7 0 で保存した。

30

【0 1 0 6】

全M A O活性を、V A P - 1 S S A Oと類似のやり方で計測した。但し、2 , 4 - ジクロロフェノールを、1 m M バニラ酸(v a n i l l i c a c i d)により置き替えた。各ウェルに、必要により所定量の阻害剤を添加した。各アッセイにおいて阻害剤の量は変化したが、一般に、1 0 n M ~ 8 0 0 μ Mの間の最終濃度にあった。阻害剤は、水中2 0 : 1の合計容量にあった。次に以下の試薬を添加した。3 0 0 μ l の全体反応容量のための0 . 2 M リン酸カリウム・バッファーp H 7 . 6 、5 0 μ l の新たに調製した発色溶液(上記のもの)、及び5 0 μ l のM A O調製物。上記プレートを、3 7 で3 0 分間インキュベートし、そしてバックグラウンド吸収を、W a l l a c V i c t o r I I マルチラベル・カウンターを用いて4 9 0 n mにおいて計測した。上記酵素反応を開始させる

40

50

ために、 $20\mu\text{l}$ の 5mM チラミン（最終濃度 0.5mM ）を添加し、そして上記プレートを、 37°C で 1 時間インキュベートした。MAO 活性を反映する、吸光度の上昇を 490nm において計測した。阻害を、バックグラウンド吸収について補正した後、対照と比較したパーセント阻害として表し、そして IC_{50} 値を Graph Pad Prism を用いて計算した。 $0.5\mu\text{M}$ におけるクロルジリン（chloroglyline）とパルジリン（parglyline）（それぞれ、MAO-A と MAO-B の阻害剤）を、MAO 阻害のポジティブ・コントロールとして、いくつかのウェルに添加した。

【0107】

ラット MAO 上の VAP-1 SSAO についての特異性をもって、VAP-1 SSAO 活性を阻害する実施例 1 ~ 9 の化合物の能力を、表 3 中に示す。結果は、本発明に係る化合物が、ヒト VAP-1 SSAO 活性の特異的阻害剤であることを示している。それゆえ、本発明に係る化合物は、ヒト接着分子 VAP-1 の SSAO 活性が一定の役割を演じているところの疾患及び症状の治療において、治療的利用性を有すると推定される。10

【0108】

【表 16】

表3
実施例1～9の効力及び特異性

実施例化合物	VAP-1 SSAO 阻害活性 IC ₅₀ μM	合計 MAO 阻害活性 IC ₅₀ μM	MAOに対する VAP-1 SSAOについての選択性
4	>50	>500	≈10
2	0.35	39	111
5	0.41	54	132
6	0.065	8.90	137
7	0.41	44	107
1	0.22	31	141
8	>10	78	<8
9	0.31	36	116
10	0.30	36	120
11	0.17	16	94
12	0.29	40	138
13	1.52	25	16
14	129	>800	>6
15	1.38	10	7
16	4.00	249	62
17	34	231	6
18	2.60	22	9
20	0.52	55	98
21	0.26	41	158
22	1.20	11	9
23	0.26	28	108
24	0.35	11	32
29	0.27	23	85
30	0.31	21	68
33	0.052	9.10	175
34	0.28	44	157
35	0.029	6.00	207
36	0.017	5.00	294
37	0.42	44	105
38	>50	>500	≈10
41	21.9	111	5
42	3.70	106	29
43	0.52	10.0	19
45	8.10	45	6
46	>10	614	<61
47	>10	1500	<150
48	0.28	31	110
49	0.14	9.80	70
50	0.035	9.90	283

10

20

30

40

【0109】

実施例12

マウスにおけるコラーゲン誘導関節炎の抑制文献中のモデル：

マウスのコラーゲン誘導関節炎（CIA）は、自己免疫関節炎の基礎メカニズムの研究のために、そして潜在的な抗関節炎剤の効力の評価において（van den Berg and Joosten, 1999 in In Vivo Models of Inflammation）

50

mation (Morgan DW and Marshall eds) pp 51-75, Birkhauser Verlag, Basel) しばしば使用されるモデルである。さまざまなメカニズムを通じて作用する化合物は、上記モデルにおいて有効であることが証明されており、そしてそれらは、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、インターロイキン4と10、リューコトリエン合成阻害剤、及び抗-TNF抗体を含む (Joosten et al., J. Immunol. 159: 4094-4102, 1997; van den Berg and Joosten, 1999 in In Vivo Models of Inflammation (Morgan DW and Marshall eds) pp 51-75, Birkhauser Verlag, Basel)。

10

【0110】

使用したモデルの説明

本試験を14匹のマウスから成る群を用いて行い、統計的に有効な結果を得た。関節炎誘導のために、DBA/1マウス（雄、10～12週齢、体重約25g）を、背中に4回皮下注射することによりフロイント完全アジュvant中に乳化したウシII型コラーゲン（100μg）で免疫感作させた。21回目に、動物を、PBS中に希釈した100μg II型コラーゲンの腹腔内注射でブーストした。この系統は、ウシII型コラーゲンにより誘導されたCIAに高く感受性である。2回目の免疫感作後に、多発性関節炎が、1～2週間で顕出し始め、38日目には約80%の疾患発症率であった (Joosten et al., J. Immunol. 159: 4094-4102, 1997)。関節炎の顕出を、21日目以降から格付けした。動物を、2回のブースター後であるが、関節炎の開始前（23日目）から開始して2.5週間、処理した。実施例の化合物（9）による腹腔薬物療法（10mg kg⁻¹ 1日2回）を、23日目に開始し、そして37日目まで続けた。

20

【0111】

結果：

累積等級における低下 (Kruskall-Wallis テスト後の Dunn's テストによる、p < 0.05) が検出された。

結果を図1に示す。

30

【0112】

これまで、本発明を十分に説明してきたが、当業者は、本発明の範囲又はそのいずれの態様に影響を及ぼさずに、条件、配合、その他のパラメーターの広くかつ均等の範囲内で、本発明を実施しうるということを理解するであろう。本明細書中に引用する特許及び刊行物の全てを、全体として本明細書中に援用する。

【図1】

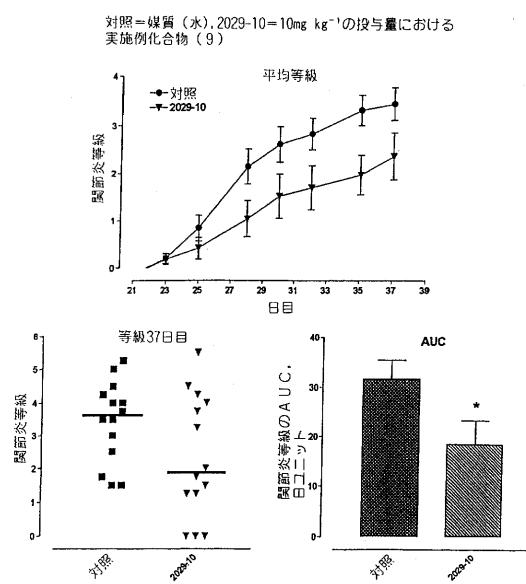


Fig. 1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02090 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/00 (74) Agent: OY JALO ANT-WUORINEN AB, Iso Roobertinkatu 4-6 A, FIN-00120 Helsinki (FI).

(21) International Application Number: PCT/FI01/00638

(22) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/216,341 5 July 2000 (05.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOTIE THERAPIES CORP. [FI/FI]; Tykistökatu 6, FIN-20520 Turku (FI).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, David, John [GB/FL]; Valliuksenkatu 6, FIN-21100 Naantali (FI). JALKANEN, Markku [FI/HT]; Rauvalantie, FIN-20760 Pispalanristi (FI). FÜLÖP, Ferenc [HU/HU]; Petőfi S. sgt. 7, H-6722 Szeged (HU). LÁZÁR, László [HU/HU]; Alkony u. 4/A, H-6725 Szeged (HU). SZAKONYI, Zsolt [HU/HU]; Ottrey u. 6/A, H-6723 Szeged (HU). BERNÁTH, Gábor [HU/HU]; Merey u. 8, H-6722 Szeged (HU).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A2

WO 02/02090

(54) Title: INHIBITORS OF COPPER-CONTAINING AMINE OXIDASES

(57) Abstract: The present invention is directed to hydrazine compounds that functions as inhibitors of copper-containing amine oxidases commonly known as semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1). These SSAO inhibitors have therapeutic utility as drugs to treat conditions and diseases including, but not limited to, a number of inflammatory conditions and diseases (in particular chronic inflammatory conditions such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses), diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function, and vascular diseases. The compounds have general formula: or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein R¹ to R⁸ and X are as defined herein.

Inhibitors Of Copper-Containing Amine Oxidases

5

Field of the Invention

10 The present invention is in the field of medicinal chemistry and is directed to hydrazino compounds and their use as inhibitors of copper-containing amine oxidases (E.C. 1.4.3.6) and enzymes of significant identity thereto. The compounds of the present invention have therapeutic utility as drugs to treat diseases including, but not limited to, inflammatory diseases. In particular, acute
15 and chronic inflammatory conditions or diseases such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases and skin dermatoses as well as diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function may be treated with the compounds.

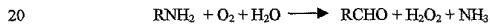
20 ***Background of the invention***

VAP-1 is a human endothelial cell adhesion molecule that has several unique properties that distinguish it from the other inflammation-related adhesion molecules. It has a unique and restricted expression pattern and mediates
25 lymphocyte binding to vascular endothelium (Salmi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257:1407-1409 (1992)). Inflammation induces the upregulation of VAP-1 to the surface of vascular endothelial cells mediating leukocyte entry to skin, gut and inflamed synovium (Salmi, M., and Jalkanen, S., *Science* 257:1407-1409 (1992);
Salmi, M., *et al.*, *J. Exp. Med.* 178:2255-2260 (1993); Arvillomi, A., *et al.*, *Eur. J.*
30 *Immunol.* 26:825-833 (1996); Salmi, M., *et al.*, *J. Clin. Invest.* 99:2165-2172 (1997); (Salmi, M., and Jalkanen, S., *J. Exp. Med.* 183:569-579 (1996); *J. Exp. Med.* 186:589-600 (1997)). One of the most interesting features of VAP-1 is a

- 2 -

catalytic extracellular domain which contains a monoamine oxidase activity (Smith, D.J., *et al.*, *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)).

The cloning and sequencing of the human VAP-1 cDNA revealed that it encodes a transmembrane protein with homology to a class of enzymes called the 5 copper-containing amine oxidases (E.C. 1.4.3.6). Enzyme assays have shown that VAP-1 possesses a monoamine oxidase (MAO) activity which is present in the extracellular domain of the protein (Smith, D.J., *et al.*, *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)). Thus, VAP-1 is an ecto-enzyme. Analysis of the VAP-1 MAO activity showed that VAP-1 belongs to the class of membrane-bound MAO's termed 10 semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO). These are distinguished from the widely distributed mitochondrial MAO-A and B flavoproteins by amino acid sequence, cofactor, substrate specificity and sensitivity to certain inhibitors. However, certain substrates and inhibitors are common to both SSAO and MAO activities. The mammalian SSAO's can metabolize various monoamines produced 15 endogenously or absorbed as dietary or xenobiotic substances. They act principally on primary aliphatic or aromatic monoamines such as methylamine or benzylamine (Lyles, G.A., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 28:259-274 (1996)). Thus, VAP-1 located on the vascular endothelial cell surface can act on circulating primary monoamines with the following reaction pathway.



The physiological substrates of VAP-1 SSAO in man have not been clearly identified however methylamine is a good substrate for VAP-1 SSAO. Methylamine is a product of various human biochemical pathways for the 25 degradation of creatinine, sarcosine and adrenaline, and is found in various mammalian tissues and in blood. It can also be derived from the diet by gut bacterial degradation of dietary precursors. The concentration of methylamine in the blood can be increased in certain physiological and pathological situations such as diabetes. Another potential physiological substrates is aminoacetone.

25 VAP-1 SSAO activity has been proposed to be directly involved in the pathway of leukocyte adhesion to endothelial cells by a novel mechanism

- 3 -

involving direct interaction with an amine substrate presented on a VAP-1 ligand expressed on the surface of a leukocyte (Salmi *et al. Immunity*, (2001)). This publication describes the direct involvement of VAP-1 SSAO activity in the process of adhesion of leukocytes to endothelium. Thus inhibitors of VAP-1 SSAO activity could be expected to reduce leukocyte adhesion in areas of inflammation and thereby reduce leukocyte trafficking into the inflamed region and therefore the inflammatory process itself.

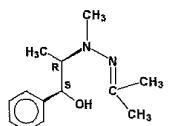
In human clinical tissue samples expression of VAP-1 is induced at sites of inflammation. This increased level of VAP-1 can lead to increased production of H_2O_2 generated from the action of the VAP-1 SSAO extracellular domain on monoamines present in the blood. This generation of H_2O_2 in the localised environment of the endothelial cell could initiate other cellular events. H_2O_2 is a known signalling molecule that can upregulate other adhesion molecules and this increased adhesion molecule expression may lead to enhanced leukocyte trafficking into areas in which VAP-1 is expressed. It also may be that other products of the VAP-1 SSAO reaction could have biological effects also contributing to the inflammatory process. Thus the products of the VAP-1 SSAO activity may be involved in an escalation of the inflammatory process which could be blocked by specific SSAO inhibitors.

VAP-1 SSAO may be involved in a number of other pathological conditions associated with an increased level of circulating amine substrates of VAP-1 SSAO. The oxidative deamination of these substrates would lead to an increase in the level of toxic aldehydes and oxygen radicals in the local environment of the endothelial cell which could damage the cells leading to vascular damage. Increased levels of methylamine and aminoacetone have been reported in patients with Type I and Type II diabetes and it has been proposed that the vasculopathies such as retinopathy, neuropathy and nephropathy seen in late stage diabetes could be treated with specific inhibitors of SSAO activity.

Takahashi, H., *et al., Yakugaku Zasshi* 101(12):1154-1156 (1981), report the synthesis of a number of *N*-alkylaminoephedrines, including *N*-

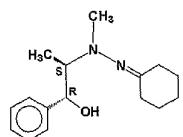
- 4 -

(isopropylideneamino)-ephedrine (or *R,S*-(+)-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)methylhydrazone-2-propanone):



These hydrazone compounds were synthesized to evaluate their effect on the bronchial musculature and were found not to exhibit any significant activity.

5 Grifantini, M., et al., *Farmaco, Ed. Sci.* 23(3):197-203 (1968), report the synthesis of several alkyl- and acyl-derivatives of *N*-amino-*l*-ephedrine and *N*-amino-*d*-pseudoephedrine having antidepressant and monoamine oxidase inhibitory properties. Among the compounds disclosed is the hydrazone erythro-
10 (β-hydroxy-α-methylphenethyl)methylhydrazone cyclohexanone, which has the following structure:



The development of specific VAP-1 SSAO inhibitors that modulate VAP-1 activity would be useful for the treatment of acute and chronic inflammatory
15 conditions or diseases such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and skin dermatoses, as well as diseases related to carbohydrate metabolism (including diabetes and complications resulting from diabetes). In addition, aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function (in particular, atherosclerosis), and various vascular diseases may be suitable for
20 treatment with VAP-1 SSAO inhibitors.

Summary of the Invention

The present invention is broadly directed to the use of hydrazino compounds of Formula I or II as inhibitors of the class of copper-containing amine oxidases known as semicarbazide-sensitive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1). As VAP-1 SSAO inhibitors, compounds of the present invention can function to prevent leukocyte adhesion events mediated through SSAO activity as well as other functions of VAP-1 SSAO. Compounds of the present invention are therefore useful for treating a number of inflammatory conditions and diseases of connective tissue, skin, and the gastrointestinal, central nervous system, and pulmonary systems, including such conditions as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic dermatoses. The compounds are also useful for treating diseases related to carbohydrate metabolism (such as diabetes), to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function (such as atherosclerosis and obesity), and to various vascular diseases (such as atheromatous and nonatheromatous atherosclerosis, ischemic heart disease, and peripheral arterial occlusion).

A further aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition useful for treating disorders responsive to a decrease in SSAO activity, containing an effective amount of a compound of Formula I or II in a mixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

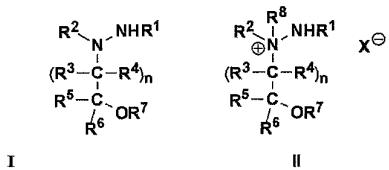
- 6 -

Detailed Description of the Invention

One aspect of the invention is to use a specific group of hydrazino compounds having the general formula I or II as defined below, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for inhibiting a copper-containing amine oxidase.

Another aspect of the invention is to use a specific group of hydrazino compounds having the general formula I or II as defined below, for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of an inflammatory disease or condition, a disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, or a vascular disease.

A further aspect of the present invention is directed to a method of inhibiting a copper-containing amine oxidase, the method comprising contacting said amine oxidase with an inhibitory effective amount of a hydrazino compound of Formula I or II either in racemates or optically pure forms



20 as a racemate or an isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof;

wherein:

R^1 is hydrogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, aralkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ alkanoyl, aroyl or heteroaroyl,
 R^2 is hydrogen, or optionally substituted $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, optionally substituted

WO 02/02090

PCT/FI91/00638

- 7 -

cycloalkyl or optionally substituted aralkyl;

$R^3 - R^6$, which can be the same or different, are hydrogen, optionally substituted (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl;

5 R^1 and R^2 can represent an optionally substituted heterocycle,

R^2 and R^3 can represent an optionally substituted heterocycle.

R^3 and R^5 can represent a saturated, optionally substituted carbocycle:

R^7 and R^8 can represent a saturated, optionally substituted 5- to 10-membered heterocyclic ring, which may contain one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and which may be substituted with one or more substituents selected from the group consisting of R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .

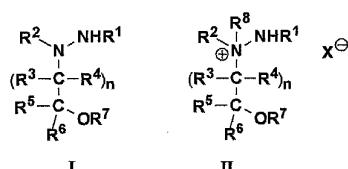
R is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl,

R is ($C_1 - C_4$)a

n is 1, 2 or 3;
X is chloride, bromide, iodide or R^2 -sulfate, wherein R^2 has the meaning

In one embodiment, said contacting occurs *in vitro*. In another embodiment, said contacting occurs *in vivo*.

15 The present invention is also directed to methods of treating or preventing inflammatory diseases or conditions using a hydrazino compound of Formula I or II:



I
III

as a racemate or an isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or

20 salt thereof, wherein:

R^1 is hydrogen, or (C_1-C_4) alkyl, aralkyl, (C_2-C_5) alkanoyl, aroyl or heteroaroyl

R² is hydrogen, or optionally substituted (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted cycloalkyl or optionally substituted aralkyl;

$R^3 - R^6$, which can be the same or different, are hydrogen, optionally

25 substituted (C_1 - C_4)alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl;

- 8 -

- R¹ and R² can represent an optionally substituted heterocycle,
R² and R³ can represent an optionally substituted heterocycle,
R³ and R⁵ can represent a saturated, optionally substituted carbocycle;
R⁷ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₅)alkanoyl or aralkyl;
5 R⁸ is (C₁-C₄)alkyl or aralkyl;
n is 1, 2 or 3;
X is chloride, bromide, iodide or R²-sulfate, wherein R² has the meaning indicated herein.

In one embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are 10 used to treat or prevent connective tissue inflammatory conditions and diseases. In particular, the compounds can be used to treat such conditions or diseases as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis.

In another embodiment, the compounds of Formula I or II are used to treat 15 or prevent gastrointestinal inflammatory conditions and diseases, in particular those such as Crohn's disease, ulcerative colitis, and irritable bowel syndrome.

In yet another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are used to treat central nervous system inflammatory conditions and diseases, including multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury 20 associated with ischemic stroke.

In another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are used to treat or prevent pulmonary inflammatory conditions and diseases. In particular, the compounds can be used to treat or prevent such conditions or diseases as asthma and adult respiratory distress syndrome.

25 In another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are used to treat or prevent chronic inflammatory skin conditions, especially such inflammatory skin conditions as psoriasis, allergic lesions, lichen planus, and pityriasis rosea.

In yet another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II 30 are used to treat or prevent diseases related to carbohydrate metabolism and complications thereof, such as diabetes and complications from diabetes,

- 9 -

microvascular and macrovascular diseases such as atherosclerosis, vascular retinopathies, nephropathies and neuropathies such as polyneuropathy, mononeuropathies, and autonomic neuropathy.

In still another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II 5 are used to treat or prevent diseases related to or caused by aberrations in adipocyte differentiation or function, such as atherosclerosis or obesity.

In another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are used to treat or prevent diseases related to or caused by aberrations in smooth 10 muscle cell function, such as atherosclerosis.

10 In another embodiment, the hydrazino compounds of Formula I or II are used to treat or prevent vascular diseases, such as atheromatous and nonatheromatous arteriosclerosis, ischemic heart disease, and Raynaud's Disease and Phenomenon.

Preferred compounds are those of Formula I or II wherein n is 1. Also 15 preferred are the compounds wherein R¹ is hydrogen, and/or R² is hydrogen, or C₁-C₄ alkyl, or benzyl, any of which may be optionally substituted. Preferred substituents for the benzyl group of R² are lower alkyl, especially methyl, and nitro, lower alkoxy, especially methoxy and halogen, especially chlorine. Especially preferred embodiments of substituted benzyl groups are *p*-toluyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, and *p*-chlorobenzyl. Suitable values of R² include 20 hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, benzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-methoxybenzyl, and *p*-chlorobenzyl. According to an embodiment, alkyl can be substituted with cycloalkyl containing 3 to 9, preferably 3 to 6 carbon atoms.

Preferred compounds of Formula I or II also include those compounds 25 wherein R³, R⁴, R⁵ and R⁶, which can be the same or different, are hydrogen, optionally substituted C₁-C₄ alkyl, or optionally substituted phenyl, especially when n is 1. Preferred values for R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are hydrogen and optionally substituted phenyl. Preferred substituted phenyl groups are those substituted with a lower alkyl, especially methyl, alkoxy, such as methoxy, or a halogen such as 30 chlorine or fluorine. Especially preferred substituted phenyl groups include *o*-tolyl, *m*-tolyl, *p*-tolyl, *p*-fluorophenyl and *p*-chlorophenyl.

- 10 -

According to a preferred embodiment, one of R⁵ and R⁶ is hydrogen, and the other is optionally substituted phenyl, and n is preferably 1.

Another group of preferred compounds of Formula I or II are those wherein n is 1 and R¹ and R² or R² and R³ taken together to form an optionally 5 substituted 5-12 membered heterocyclic ring, preferably a 5 to 7 membered single ring or such a ring to which further rings are condensed (*i.e.*, a ring system). Said 5 to 7 membered ring can be either spiro or fused. The ring can be saturated or comprise double bonds. The ring or ring system can be unsubstituted or substituted, wherein the substituent can be lower alkyl, 10 especially methyl, and nitro, lower alkoxy, especially methoxy and halogen, especially chlorine.

According to one embodiment, n is 1 and R³ and R⁵ together form a saturated carbocyclic group, which can be substituted as defined for the heterocycles above. Suitable rings include cyclopentane, cyclohexane, 4-methyl- 15 cyclohexane, cycloheptane or a ring included in the adamantane ring system.

In the case where two of the substituents R¹, R², R³ and R⁵ form a ring, as described above, then it is preferred that the two remaining substituents are hydrogen. When n>1, R² and R³, or R² and R⁵, when forming a ring, are typically 20 on neighbouring carbon atoms. Preferably, when n>1, there is at most one group R³ and/or R⁴ in the molecule different from hydrogen, such group(s) being preferably adjacent the carbon carrying R².

R¹ and R² together are preferably saturated heterocycles, e.g. pyrazolidine, hexahydropyridazine and 1,2,3,4-tetrahydropthalazine.

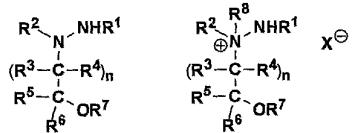
According to another embodiment n is 1 and the heterocyclic ring formed 25 by the substituents R² and R³ is a 5 to 6 membered nitrogen containing saturated ring. Said ring can be unsubstituted or substituted. According to a preferred embodiment the substituent is alkyl or alkoxy. According to another embodiment, this 5 to 6 membered nitrogen containing ring can be condensed another ring to 30 form a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or 2,3-dihydroindole structure. As particularly preferred embodiments can be mentioned

- 11 -

piperidine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline.

In the case where R² and R³ together form a heterocyclic ring, then it is preferred that R⁴ is hydrogen.

5 A preferred subgenus of compounds has Formula Ia or IIa:



as a racemate or an isomer, or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein:

n is 1,

R¹ is hydrogen,

10 R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or phenyl(C₁-C₃)alkyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted phenyl; or

R⁵ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or optionally substituted phenyl; or

R³ and R⁵ are taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a five to seven membered cycloalkyl ring;

15 R⁴ and R⁶ are independently hydrogen or C₁-C₄ alkyl; and

R⁷ is hydrogen

R⁸ is C₁-C₄ alkyl, and

X is chloride, bromide, iodide.

Examples of compounds of, and useful in, the present invention include:

20 (1*R*,2*S*)-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrogenmaleate

(1*R*^{*},2*S*^{*})-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrochloride

(1*R*^{*},2*S*^{*})-1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-1,1-dimethylhydrazinium

iodide

(1*R*^{*},2*S*^{*})-2-(1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol hydrogenmaleate

25 2-(1-methylhydrazino)-1-phenylethanol hydrogenmaleate

2-(1-methylhydrazino)-2-phenylethanol hydrogenmaleate

- 12 -

- 1-[2-methoxy-2-(*m*-methoxyphenyl)ethyl]-1-methylhydrazine hydrogenfumarate
2-Amino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol
hydrochloride
2-(1-methylhydrazino)-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanol hydrogenfumarate
5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

C_1 - C_4 alkyl, as such or as a part of alkoxy or alkanoyl, is a straight or branched alkyl and thus can include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl and isobutyl.

- 10 The term "aralkyl" as employed herein should be interpreted as any aryl attached to the alkyl, which is a chain of 1 to 6 carbon atoms and which in turn can be straight or branched. Preferably, the chain contains 1 to 3 carbon atoms. Aryl can be an monocyclic or bicyclic aromatic group containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl. A preferred aryl group is phenyl, which can be substituted or unsubstituted. Preferable substituents are lower alkyl (*i.e.*, C_1 - C_4 alkyl), especially methyl, or a halogen or lower alkoxy, such as methoxy, or nitro. As particular preferred embodiments can be mentioned benzyl, *p*-methylbenzyl, *p*-chlorobenzyl, 2-phenylethyl and 3-phenylpropyl.
- 15 The term "(C_2 - C_5)-alkanoyl" as employed herein refers to a carbonyl moiety to which is attached an alkyl group, such as any of the above C_1 - C_4 alkyl groups. For example, this term includes, but is not limited to, ethanoyl, propanoyl, butanoyl, 2-methyl propanoyl.
- 20 The term "heterocyclic ring" as used herein represents a stable 5- to 7-25 membered mono- or bicyclic or stable 7- to 12-membered bicyclic heterocyclic ring system any ring of which may be saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined 30 heterocyclic rings is fused to a benzene ring. Especially useful are rings containing

- 13 -

- one oxygen or sulfur, one to three nitrogen atoms, or one oxygen or sulfur combined with one or two nitrogen atoms. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which results in the creation of a stable structure. Examples of such heterocyclic groups include piperidinyl, piperazinyl, 5 N-benzylpiperidine, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholiny, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, 10 indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, chromanyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzo[b]thiophenyl, benzo[2,3-c]1,2,5-oxadiazolyl, benzoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thiényl, benzothienyl, thiamorpholiny, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl. Morpholino is the same as morpholiny.
- 15 A preferred heterocyclic ring is a saturated heterocyclic ring, for example pyrrolidine, piperidine, or 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, pyrazolidine, tetrahydropyridazine.
- The term "heteroaryl" as employed herein refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π electrons shared in a cyclic array; and containing carbon 20 atoms and 1, 2 or 3 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thiényl, benzo[b]thiényl, naphtho[2,3-b]thiényl, thiантrenyl, furyl, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, 25 purinyl, 4H-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4 α H-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).
- Illustrative groups include 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 30 1-thienyl, 2-thienyl.

- 14 -

The term "heteroaroyl" as employed herein refers to a carbonyl moiety attached to a heteroaryl group as defined above.

The term "aryl" as employed herein refers to a carbonyl moiety attached to an aryl group

5 The term "halogen" or "halo" as employed herein by itself or as part of another group refers to chlorine, bromine, fluorine or iodine.

The term "substituted", unless otherwise provided for herein, refers to one or more groups independently selected from the group consisting of halo, halo (C₁₋₆)alkyl, ar(C₁₋₆)alkyl, aryl, nitro, C₁₋₆ alkoxy, and C₁₋₆ alkyl as long as the resulting 10 compound is stable. Preferred optional substituents include: halo, ar(C₁₋₆)alkyl, aryl, and C₁₋₆ alkyl.

15 The term "cycloalkyl" as employed herein by itself or as part of another group refers to cycloalkyl groups containing 3 to 9 carbon atoms. Typical examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and cyclononyl.

20 The term "haloalkyl" as employed herein refers to any of the above alkyl groups substituted by one or more chlorine, bromine, fluorine or iodine with fluorine and chlorine being preferred, such as chloromethyl, iodomethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and 2-chloroethyl.

25 Some of the compounds disclosed herein may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms. The present invention is also meant to encompass racemic mixtures, resolved forms and mixtures thereof, as well as the individual enantiomers that may be separated according to methods that are well known to those of ordinary skill in the art. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended to include both E and Z geometric isomers.

30 As used herein, the term "stereoisomers" is a general term for all isomers of individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. It includes enantiomers and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereomers).

- 15 -

The term "asymmetric center" or "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached.

The term "enantiomer" or "enantiomeric" refers to a molecule that is nonsuperimposeable on its mirror image and hence optically active wherein the 5 enantiomer rotates the plane of polarized light in one direction and its mirror image rotates the plane of polarized light in the opposite direction.

The term "racemic" refers to a mixture of equal parts of enantiomers and which is optically inactive.

The term "resolution" refers to the separation or concentration or 10 depletion of one of the two enantiomeric forms of a molecule. The phrase "enantiomeric excess" refers to a mixture wherein one enantiomer is present in a greater concentration than its mirror image molecule.

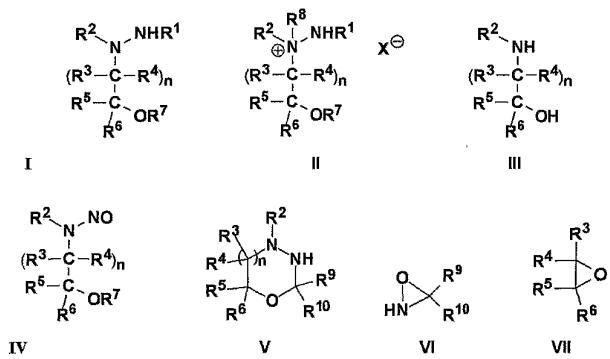
When any variable occurs more than one time in any constituent or in 15 Formula I or II, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The compounds of the present invention can be prepared by one of the following routes.

20 Compounds I were synthesized starting from amino alcohols III either via *N*-nitroso derivatives IV or via oxadiazines V. Nitroso compounds IV were obtained from amino alcohols III in slightly acidic aqueous solution by using sodium nitrite (A. A. Potekhin, A. O. Safronov, *Zhur. Org. Khim.*, 1981, 17, 379-386; H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 25 836-842; J-K. Shen, H. Katayama, N. Takatsu, I. Shiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1993, 2087-2097) or by using other well known methods of *N*-nitrosation (M. A. Zolfigol, M. H. Zebarjadian, G. Chehardoli, H. Keypour, S. Salehzadeh, M. Shamsipur, *J. Org. Chem.*, 2000, 66, 3619-3620). Reductions of 30 nitroso compounds IV were done either in tetrahydrofuran by using lithium aluminium hydride (H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, *Chem. Pharm.*

- 16 -

Bull., 1991, 39, 836-842) or in aqueous acetic acid by using zinc dust (D. L. Trepanier, V. Sprancianis, K. G. Wiggs, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 668-672). Acidic hydrolysis of oxadiazines **V** (R^9 and R^{10} are (C_1 - C_4)alkyl groups or can together represent a 5-7-membered saturated carbocycle), obtained from amino alcohols **III** and oxaziridines **VI** (E. Schmitz, S. Schramm, Cs. Szántay, Zs. Kardos, *Liebigs Ann. Chem.*, 1983, 1043-1046), yielded hydrazino alcohols **I**. Compounds **II** were obtained by quaternarization of hydrazino alcohols **I** in acetone or acetonitrile by using alkyl halogenides or sulfates. Compounds **I** ($R^2 = H$) were prepared by the hydrazinolysis of the corresponding oxirane derivatives **VII**. Regioisomers that formed in the oxirane ring-opening were separated by fractional crystallization, or by chromatography (M. Kim, J. D. White, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 1172-1180; T. Okawara, S. Ehara, H. Kagotani, Y. Okamoto, M. Eto, K. Harano, T. Yamasaki, M. Furukawa, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4125-4129; T. Taguchi, J. Ishibashi, T. Matsuo, M. Kojima, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 1097-1103).



In case of $R^3 \neq R^4$ and $R^5 \neq R^6$, amino alcohols **III** were used as single

- 17 -

diastereomers. The synthesis of the enantiomers of compounds **I** and **II** started from enantiomerically pure amino alcohols **III** or epoxides **VII**. Transformations occurred without remarkable racemization.

The compounds **I** of this invention are useful in the form of acid addition salts. The expression "pharmaceutically acceptable acid addition salt" is intended to apply to any non-toxic organic and inorganic acid addition salts of the base compounds of Formula I and II. Illustrative inorganic acids, which form suitable salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric and phosphoric acids. Illustrative organic acids, which form suitable salts include acetic, lactic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, benzoic, phenylacetic, cinnamic, methanesulfonic and salicylic acids.

The present invention provides a method of treating diseases in which VAP-1 has a role by selectively inhibiting VAP-1 SSAO activity, which method comprises administering to an animal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound selected from the class of compounds depicted by Formula I or II, wherein one or more compounds of Formula I or II is administered in association with one or more non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants and if desired other active ingredients.

The compounds of the present invention can be used to treat inflammatory conditions and diseases including but not limited to connective tissue inflammatory conditions and diseases such as ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, osteoarthritis or degenerative joint disease, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, Behcet's syndrome, relapsing polychondritis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, systemic sclerosis, eosinophilic fascitis, polymyositis and dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, temporal arteritis, polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, mixed connective tissue disease, and juvenile rheumatoid arthritis, gastrointestinal inflammatory conditions and diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome (spastic colon), fibrotic conditions of the liver, inflammation of the oral mucosa (stomatitis), and recurrent aphthous stomatitis;

- 18 -

central nervous system inflammatory conditions and diseases such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury associated with ischemic stroke; pulmonary inflammatory conditions and diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and adult respiratory distress syndrome; 5 and skin inflammatory conditions and diseases such as contact dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus, and pityriasis rubra pilaris.

Moreover, the compounds of the invention can be used to treat diseases related to carbohydrate metabolism and complications thereof, such as diabetes and complications of diabetes including, but not limited to microvascular and 10 macrovascular disease such as atherosclerosis, vascular retinopathies, retinopathy, nephropathy and nephrotic syndrome, neuropathies such as polyneuropathy, mononeuropathies, and autonomic neuropathy, and foot ulcers and joint problems, as well as increased risk of infection; diseases related to or caused by aberrations in adipocyte differentiation or function such as atherosclerosis and obesity; and 15 vascular diseases such as atheromatous and nonatheromatous atherosclerosis, ischemic heart disease including myocardial infarction, peripheral arterial occlusion, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), and Raynaud's disease and phenomenon.

In particular, the present compounds can be used to treat atherosclerosis. 20 It is known that VAP-1 is expressed on adipocytes, smooth muscle cells, endothelial cells and is related to inflammation. Atherosclerotic plaque consists of accumulated intracellular and extracellular lipids, smooth muscle cells, connective tissue, and glycosaminoglycans. The earliest detectable lesion of atherosclerosis is the fatty streak (consisting of lipid-laden foam cells, which are macrophages that 25 have migrated as monocytes from the circulation into the subendothelial layer of the intima), which later evolves into the fibrous plaque (consisting of intimal smooth muscle cells surrounded by connective tissue and intracellular and extracellular lipids).

The term "treat inflammation" is intended to include the administration of 30 compounds of the present invention to a subject for purposes, which can include prophylaxis, amelioration, prevention or cure of an inflammatory condition or

- 19 -

disease. Such treatment need not necessarily completely ameliorate the inflammatory condition or disease. Further, such treatment can be used in conjunction with other traditional treatments for reducing the inflammatory condition known to those of skill in the art.

5 The compounds of the present invention may be administered in an effective amount within the dosage range of about 0.1 μ g/kg to about 300 mg/kg, preferably between 1.0 μ g/kg to 10 mg/kg body weight. Compounds of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily.

10 The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered to any animal that can experience the beneficial effects of the compounds of the invention. Foremost among such animals are humans, although the invention is not intended to be so limited.

15 The pharmaceutical compositions of the present invention can be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration can be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intraarticular, intrathecal, intramuscular, intraperitoneal, or intradermal injections, or by transdermal, buccal, oromucosal, ocular routes or via inhalation. Alternatively, or concurrently, administration can be by the oral route. Particularly preferred is oral

20 administration. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

25 In addition to the pharmacologically active compounds, the pharmaceutical preparations of the compounds can contain suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into preparations that can be used pharmaceutically. The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner that is, itself, known, for example, by means of conventional mixing, granulating, dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical

30 preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with

- 20 -

solid excipients, optionally grinding the resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to obtain tablets or dragee cores.

Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example, lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example, tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders, such as starch paste, using, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents can be added, such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for example silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings, that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions can be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate, are used. Slow-release and prolonged-release formulations may be used with particular excipients such as methacrylic acid - ethylacrylate copolymers, methacrylic acid - ethyl acrylate copolymers, methacrylic acid - methyl methacrylate copolymers and methacrylic acid - methyl methacrylate copolymers. Dye stuffs or pigments can be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Other pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the

WO 02/02090

PCT/FI01/00638

- 21 -

active compounds in the form of granules that may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids such as fatty oils or liquid 5 paraffin. In addition, stabilizers may be added.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example water-soluble salts and alkaline solutions. Especially preferred salts are maleate, fumarate, succinate, S,S tartrate, or R,R tartrate. In addition, suspensions of the 10 active compounds as appropriate oily injection suspensions can be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions can contain substances that increase the viscosity of the 15 suspension, for example sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and 20 compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered and obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

Example 1

25 (1*R*,2*S*)-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrogencmaleate (1)

A solution of NaNO₂ (1.38 g, 20 mmol) in H₂O (10 ml) was added dropwise to a suspension of (1*R*,2*S*)-2-methylamino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride (2.02 g, 10 mmol) in H₂O (50 ml) with vigorous stirring on an ice-cold bath, and then AcOH (0.30 g, 5 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room 30 temperature for 8 h, then was extracted with EtOAc (4 x 50 ml). The combined

- 22 -

organic phases were dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give 1.86 g *N*-nitroso derivative as oily product which was used in the next step without further purification.

A solution of (*1R,2S*)-2-methylamino-*N*-nitroso-1-phenyl-1-propanol (1.86 g, 9.6 mmol) in THF (20 ml) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH₄ (0.73 g, 19.2 mmol) in THF (50 ml), and the mixture was stirred and refluxed for 3 h. The excess of LiAlH₄ was decomposed with a mixture of H₂O (1.5 ml) and THF (20 ml), the resulting precipitate was filtered off and washed with EtOAc (2 x 75 ml). The combined filtrates were dried (sicc. Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure. The semisolid residue was treated with an equivalent amount of maleic acid in a mixture of EtOH and Et₂O to give crystalline hydrogenmaleate salt which was filtered off and recrystallized.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 1.19 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH_3), 3.09 (3H, s, NCH_3), 3.66 (1H, m, NCH), 5.40 (1H, m, OCH), 6.30 (2H, s, CHCOOH) 7.45 (5H, m, C_6H_5).

Example 2

(*1R*,2S**)-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrochloride (2)

To a solution of 1-oxa-2-azaspiro[2.5]octane (0.60 g, 5.3 mmol) in ether (20 ml) a solution of (*1R*,2S**)-2-methylamino-1-phenyl-1-propanol (0.86 g, 5.3 mmol) in ether (5 ml) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes then evaporated to dryness. 5% Hydrochloric acid (30 ml) was added to the residue and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. The mixture was washed with Et₂O (2 x 30 ml), made alkaline with Na_2CO_3 under ice-cooling and extracted with EtOAc (3 x 50 ml). The combined EtOAc extracts were dried and evaporated to give a solid residue which was dissolved in methanol (5 ml) and converted to the crystalline hydrochloride salt by using 22 % ethanolic hydrogen chloride (2 ml) and diethyl ether. Crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 1.20 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CHCH_3), 3.09 (3H,

- 23 -

s, NCH_3), 3.67 (1H, m, NCH), 5.41 (1H, br s, OCH), 7.47 (5H, m, C_6H_5).

Example 3

(1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrochloride (2)}

- 5 To an ice-cooled and stirred suspension of zinc dust (2.62 g, 40 mmol) in H_2O (10 ml) a solution of (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-methylhydrazino)-*N*-nitroso-1-phenyl-1-propanol (1.94 g, 10 mmol, prepared according to Example 1 starting from (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-methylamino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride) in AcOH (18 ml) was added dropwise over a period of 45 min. During the addition, the temperature of the}}
- 10 reaction mixture was maintained at 20-25 °C by external cooling. After the addition was completed, the mixture was stirred at 50 °C for 1 h, then filtered by suction, and the zinc residue was washed with a mixture of H_2O (15 ml) and AcOH (5 ml). The combined filtrate and washings were concentrated to *ca.* 10 ml *in vacuo*. The iced-cooled solution was made basic with NaOH -solution and
- 15 extracted with Et_2O (4 x 50 ml). The combined ethereal extracts were dried and evaporated to give a yellow oil which was dissolved in methanol (5 ml) and converted to the crystalline hydrochloride salt by using 22% ethanolic hydrogen chloride (2 ml) and diethyl ether. Crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): see Example 2

Example 4

(1*R*^{*,2*S*^{*})-1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-1,1-dimethylhydrazinium}

25 iodide (4)

To a solution of (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol (1.05 g, 5.8 mmol, prepared according to Example 1 starting from (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-methylamino-1-phenyl-1-propanol hydrochloride) in CH_3CN (15 ml) MeI (1 ml, 16 mmol) was added. The mixture was left to stand in a closed flask at room}}

- 24 -

temperature for 24 h. The separated crystals were filtered off, washed with CH₃CN and recrystallized.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, CHCH₃), 3.31 (3H, s, NCH₃), 3.32 (3H, s, NCH₃), 3.69 (1H, m, NCH), 5.61 (1H, m, OCH), 5 7.30 (1H, m, C₆H₅) 7.41 (4H, m, C₆H₅).

Example 5

(1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol hydrogenmaleate (5)}

- 10 A solution of NaNO₂ (1.38 g, 20 mmol) in H₂O (10 ml) was added dropwise to a suspension of (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-methylamino)-1,2-diphenylethanol (2.27 g, 10 mmol) in H₂O (30 ml) with vigorous stirring on an ice-cold bath, and then AcOH (0.90 g, 15 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 8 h, then was extracted with EtOAc (4 x 50 ml). The combined 15 organic phases were dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give 2.04 g crystalline *N*-nitroso derivative which was used in the next step without further purification.}
- (1*R*^{*,2*S*^{*})-2-(1-methylamino)-*N*-nitroso-1,2-diphenylethanol (2.04 g, 8.0 mmol) was added in small portions to a stirred and ice-cooled suspension of LiAlH₄ 20 (0.61 g, 16.1 mmol) in THF (80 ml), and the mixture was stirred at ambient temperature for 3 h. The excess of LiAlH₄ was decomposed with a mixture of H₂O (1.2 ml) and THF (20 ml), the resulting precipitate was filtered off and washed with EtOAc (2 x 75 ml). The combined filtrates were dried (sicc. Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The oily product was treated with an 25 equivalent amount of maleic acid in a mixture of EtOH and Et₂O to give crystalline hydrogenmaleate salt which was filtered off and recrystallized.}
- ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 2.95 (3H, s, NCH₃), 4.45 (1H, d, *J*= 5.2 Hz, NCH₃), 5.66 (1H, d, *J*= 5.2 Hz, NCH₃), 6.30 (2H, s, CHCOOH) 7.15-7.45 (10H, om, 2 x C₆H₅).

Example 6

2-(1-methylhydrazino)-1-phenylethanol hydrogenmaleate (6) and 2-(1-methylhydrazino)-2-phenylethanol hydrogenmaleate (6a)

5 To a stirred solution of hydrazine hydrate (12.5 g, 0.25 mol) in EtOH (10 ml) styrene oxide (3.00 g, 25 mmol) was added dropwise. The exothermic reaction brought the mixture to reflux. After addition was complete, the mixture was kept at 60 °C for 10 min. The solvent was evaporated off and the oily residue was dissolved in EtOH and treated with an equivalent amount of maleic acid. The 10 separated crystals of 2-(1-methylhydrazino)-1-phenylethanol hydrogenmaleate were filtered off and recrystallized from EtOH.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.38 (2H, m, NCH₂), 5.07 (1H, m, OCH₂), 6.29 (2H, s, CHCOOH), 7.45 (5H, m, C₆H₅).

The filtrate was treated with Et₂O to give crystalline 2-(1-methylhydrazino)-2-phenylethanol hydrogenmaleate which was filtered off and recrystallized twice from a mixture of EtOH and Et₂O.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.91 (2H, m, OCH₂), 4.32 (1H, m, NCH₂), 6.30 (2H, s, CHCOOH), 7.47 (5H, m, C₆H₅).

20 Example 7

1-[2-methoxy-2-(*m*-methoxyphenyl)ethyl]-1-methylhydrazine hydrogenfumarate (7)

A solution of NaNO₂ (2.81 g, 40.7 mmol) in H₂O (10 ml) was added dropwise to a solution of 2-methylamino-1-(*m*-methoxyphenyl)-1-ethanol hydrochloride (4.39 g, 25 mmol) in H₂O (20 ml) with vigorous stirring on an ice-cold bath, and then AcOH (2.10 g, 35.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for 3 h, kept in refrigerator for 12 h, then diluted with an equal volume of H₂O, made alkaline with solid Na₂CO₃ and extracted with Et₂O (3 x 50 ml). The combined ethereal extracts were dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced 30 pressure to give 3.53 g yellow viscous oil which was used in the next step without

- 26 -

- further purification.
- 55% Sodium hydride suspension (2.00 g, 45.9 mmol) was washed with *n*-hexane and suspended in THF (50 ml). A solution of 2-methylamino-*N*-nitroso-1-(*m*-methoxyphenyl)-1-ethanol (3.00 g, 14.3 mmol) in THF (90 ml) was degassed 5 with N₂ flushing and added dropwise to the NaH suspension with stirring and continuous N₂ flushing at 0°C over a period of 1 h. Stirring was continued at 0 °C for 2 h, then a solution of MeI (3.40 g, 24.0 mmol) in THF (30 ml) was added dropwise to the stirred suspension at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and the excess of NaH decomposed by addition of MeOH. The 10 solution evaporated to dryness, the residue was dissolved in H₂O (50 ml) and extracted with Et₂O (3 x 50 ml). The combined ethereal extracts were washed with H₂O (50 ml) then dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give 2.70 g thick yellow oil which was used in the next step without further purification.
- 15 A solution of *N*-methyl-2-methoxy-2-(*m*-methoxyphenyl)-*N*-nitroso-ethylamine (2.70 g, 12.0 mmol) in THF (30 ml) was added dropwise to a stirred and ice-cooled suspension of LiAlH₄ (1.80 g, 47.4 mmol) in THF (90 ml). The mixture was stirred at 0 °C for 3 h, then allowed to warm to room temperature. The excess of LiAlH₄ was decomposed with a mixture of H₂O (3.6 ml) and THF (25 20 ml), the resulting precipitate was filtered off and washed with EtOAc (2 x 75 ml). The combined filtrate were dried (sic. Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The oily residue was dissolved in EtOH (20 ml) and mixed with an equivalent amount of fumaric acid dissolved in warm EtOH (25 ml). After cooling the salt separated, filtered off and washed with EtOH.
- 25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.44 (3H, s, NCH₃), 2.60 (1H, m, NCH₂), 2.81 (1H, m, NCH₂), 3.14 (3H, s, CHOCH₃), 3.75 (3H, s, C₆H₄OCH₃), 4.45 (1H, m OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.86 (3H, m, C₆H₄), 7.27 (1H, m, C₆H₄).

- 27 -

Example 8

2-Amino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol hydrochloride (8)

A solution of NaNO₂ (1.38 g, 20 mmol) in H₂O (10 ml) was added dropwise to a suspension of 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol (2.23 g, 10 mmol) in H₂O (50 ml) with vigorous stirring on an ice-cold bath, and then AcOH (0.90 g, 15 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 8 h, then was extracted with EtOAc (4 x 50 ml). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to give 2.37 g crystalline *N*-nitroso derivative which was used in the next step without further purification.

To a stirred suspension of 6,7-dimethoxy-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol (2.37 g, 9.4 mmol), zinc dust (2.46 g, 37.6 mmol) and H₂O (15 ml) glacial acetic acid (3.00 g, 50 mmol) was added dropwise over a period of 1 h. During the addition, the temperature of the reaction mixture was maintained at 25-30 °C by external cooling. Subsequently the reaction mixture was stirred at 60 °C for 1 h, allowed to cool, and the excess zinc dust filtered by suction and washed with H₂O (15 ml). The combined filtrate and washings were made basic with aqueous NaOH-solution and extracted with CHCl₃ (4 x 50 ml). The combined organic phases were dried (sicc. Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The solid residue was dissolved in methanol (5 ml) and converted to the crystalline hydrochloride salt by using 22% ethanolic hydrogen chloride (2 ml) and diethyl ether. Crystals were filtered off and recrystallized from methanol/diethyl ether.

- 28 -

¹H-NMR (D₂O) δ (ppm): 3.08 (2H, m, CH₂CH₂N), 3.49 (1H, m, CH₂N), 3.76 (1H, m, CH₂N), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.94 (1H, m, CH₂O), 4.19 (1H, dd, J = 12.8, 4.0 Hz, CH₂O), 4.47 (1H, m, CHN), 6.93 (1H, s, C₆H₂), 6.93 (1H, s, C₆H₂).

5

Example 9

2-(1-methylhydrazino)-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanol hydrogenfumarate (9)

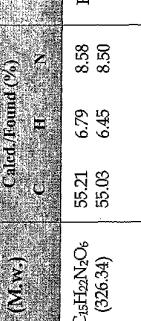
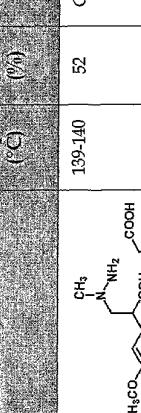
10 2-methylamino-*N*-nitroso-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanol (1.15 g, 5.5 mmol, prepared from 2-methylamino-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanol according to Example 1) was added in small portions to a stirred and ice-cooled suspension of LiAlH₄ (0.42 g, 11 mmol) in THF (40 ml), and the mixture was stirred at ambient 15 temperature for 2 h. The excess of LiAlH₄ was decomposed with a mixture of H₂O (0.8 ml) and THF (10 ml), the resulting precipitate was filtered off and washed with EtOAc (3 x 50 ml). The combined filtrate and washings were dried (sic: Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. The oily product was treated with an equivalent amount of fumaric acid in a mixture of EtOH and Et₂O 20 to give crystalline fumarate salt which was filtered off and recrystallized.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.57 (3H, s, NCH₃), 2.74 (2H, m, NCH₂), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.83 (1H, m, OCH), 6.57 (2H, s, CHCOOH), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz, C₆H₄), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz, C₆H₄).

Table 1. Physical data of the synthesized racemic compounds

Number	Structure	M.p. (°C)	Yield (%)	Formula (M.w.)	Elemental analysis calc./found (%)	Synthetic method
2		145-146	70	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O (216.71)	55.42 55.61 7.91 8.04 12.93 12.86	Example 1 Example 3
4		75-77	66	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O (322.18)	41.01 40.72 5.94 6.18 8.69 8.55	Example 4

Number	Structure	M.p. (°C)	Yield (%)	Formula (M.W.)	Elemental analysis Calcd./Found (%)			Synthetic method
					C	H	N	
5		152-154	71	C ₃₉ H ₄₂ N ₂ O ₆ (583.59)	63.68 63.44	6.19 6.03	7.82 7.70	Example 5
6		120-125	48	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₆ (268.26)	53.73 53.50	6.01 5.83	10.44 10.28	Example 6
8		210-215	67	C ₃₂ H ₄₁ DN ₂ O ₈ (274.74)	52.46 52.13	6.97 6.85	10.20 10.01	Example 1
			49					Example 8

Number	Structure	M.p. (°C)	Yield (%)	Formula (M.w.)	Elemental analysis Calcd./Found (%)	Synthetic method		
7		139-140	52	C ₁₅ H ₂₂ NO ₆ (326.34)	55.21 55.03	6.79 6.45	8.58 8.50	Example 7
9		142-144	67	C ₁₄ H ₂₀ NO ₆ (312.32)	53.84 53.66	6.45 6.30	8.97 9.08	Example 9

10		78-82	72	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O (180.24)	66.64 66.28	8.95 8.72	15.54 15.49	Example 1
11		141-144	74	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₆ (476.57)	60.37 60.37	7.61 7.44	11.76 11.60	Example 1
12		112-114	72	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₅ (296.32)	56.75 56.51	6.80 6.49	9.45 9.26	Example 1

13		98-100	68	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ (310.35)	58.05 57.69	7.15 7.03	9.03 8.74	Example 1
14		119-122	72	C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ O (244.76)	58.89 59.11	8.65 8.54	11.45 11.48	Example 1
15		133-135	70	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ (336.38)	60.70 60.56	7.19 7.03	8.33 8.25	Example 3

16		183-186	73	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₂ O (292.80)	65.63 65.31	7.23 7.17	9.57 9.45	Example 1
			54					Example 3
17		160-163	75	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ (372.42)	64.50 64.28	6.50 6.59	7.52 7.40	Example 1

18		172-174	70	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ (322.83)	63.25 62.99	7.18 7.06	8.68 8.53	Example 1
20		184-186	68	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ (310.35)	58.05 57.92	7.15 6.94	9.03 8.95	Example 5
21		144-146	64	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ (310.35)	58.05 58.31	7.15 7.04	9.03 8.97	Example 1

22		170 (decomp.)	53	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₅ (310.35)	58.05 57.75	7.15 6.94	9.03 8.89	Example 6
23		132-134	68	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ (324.37)	59.24 58.97	7.46 7.38	8.64 8.49	Example 1
24		90-92	74	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ (324.37)	59.24 59.36	7.46 7.35	8.64 8.57	Example 1

34		88-90	73	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₆ (312.32)	53.84 53.46	6.45 6.28	8.97 8.75	Example 5
35		117-120	47	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₆ (298.39)	52.35 52.18	6.08 6.13	9.39 9.24	Example 6
36		135-140	49	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ (278.32)	43.15 42.96	6.52 6.47	10.07 9.92	Example 6

37		104-107	54	$C_{15}H_{22}NaO_6$ (326.34)	55.21 55.03	6.79 6.84	8.58 8.55
38		159-161	70	$C_{16}H_{24}NaO_5$ (372.42)	64.50 64.29	6.50 6.34	7.52 7.48
41		217	72	$C_{13}H_{22}ClN_2O$ (256.77)	60.81 60.72	8.24 7.93	10.91 10.85

42		108-110	76	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O (20.31)	70.87 70.63	9.15 9.01	12.72 12.38	Example 1
43		168-169	65	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ (336.38)	60.47 60.47	7.19 6.88	8.33 8.14	Example 1
45		191-192	69	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅ (288.37)	54.07 53.88	7.33 7.40	9.70 9.67	Example 1
			55					Example 8

46		195-197	66	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O (214.69)	55.94 55.63	7.04 6.79	13.05 12.98	Example 5
47		246-250	71	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ (274.74)	52.46 52.15	6.97 6.84	10.20 10.15	Example 5

Table 2. Physical data of the synthesized enantiomeric compounds

Number	Structure	M.P. (°C)	Yield (%)	Elemental Analysis (Calcd. vs. Found)	Synthetic Method
1		111-113	71	C ₁₄ H ₁₈ NO ₅ (296.32) 56.75 56.49	Example 1
48		112-114	68	C ₁₄ H ₁₈ NO ₆ (296.32) 56.75 56.82	Example 1

Number	Chemical Structure	Yield (%)	mp (°C)	IR (cm⁻¹)	Elemental analysis (Calcd.)	Elemental analysis (Found)	Synthesis Method	
49		99-104	+43 (MeOH c=0.5)	52	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 53.64 5.85	6.01 10.44 10.38	Example 6
50		98-103	-44 (MeOH c=0.5)	54	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ (268.26)	53.73 53.51 5.93	6.01 10.44 10.28	Example 6

44
Example 10

In Vitro Inhibition of VAP-1 SSAO Activity

5 VAP-1 SSAO activity was measured using the coupled colourimetric method
essentially as described for monoamine oxidase and related enzymes (Holt, A., *et*
al., *Anal. Biochem.* 244:384-392 (1997)). Recombinant human VAP-1 SSAO
expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells was used as a source of VAP-1
SSAO for activity measurements. Native CHO cells have negligible SSAO
10 activity. These cells and their culture have previously been described (Smith, D.J.,
et al., *J. Exp. Med.* 188:17-27 (1998)). A cell lysate was prepared by suspending
approximately 3.6×10^8 cells in 25ml lysis buffer (150mM NaCl, 10 mM Tris-Base
pH 7.2, 1.5 mM MgCl₂, 1% NP40) and incubating at 4°C overnight on a rotating
table. The lysate was clarified by centrifugation at 18000g for 5 min at room
15 temperature and the supernatant used directly in the assay. The VAP-1 SSAO
assay was performed in 96 well microtitre plates as follows. To each well was
added a predetermined amount of inhibitor if required. The amount of inhibitor
varied in each assay but was generally at a final concentration of between 1 nM
and 50μM. Controls lacked inhibitor. The inhibitor was in a total volume of 20μl in
20 water. The following reagents were then added. 0.2M potassium phosphate buffer
pH 7.6 to a total reaction volume of 200μl, 45 μl of freshly made chromogenic
solution containing 1mM 2,4-dichlorophenol, 500 μM 4-aminoantipyrine and 4
U/ml horseradish peroxidase and an amount of CHO cell lysate containing VAP-1
25 SSAO that caused a change of 0.6 A₄₉₀ per h. This was within the linear response
range of the assay. The plates were incubated for 30 min at 37°C and the
background absorbance measured at 490 nm using a Wallac Victor II multilabel
counter. To initiate the enzyme reaction 20 μl 10mM benzylamine (final
concentration = 1mM) was added and the plate incubated for 1 h at 37°C. The
increase in absorbance, reflecting VAP-1 SSAO activity, was measured at 490nm.
30 Inhibition was presented as percent inhibition compared to control after correcting
for background absorbance and IC₅₀ values calculated using GraphPad Prism.

*Example 11**Comparison of VAP-1 SSAO activity versus total rat MAO activity*

5 Rat MAO was prepared from rat liver by rinsing the 1 g liver sample several times in 14 ml KCl-EDTA-solution to remove all blood. Then 1 g liver sample was homogenised in 4 ml ice-cold potassium phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) with an Ultra-Turrax homogeniser (setting 11 000 rpm, 4 x 10s). After centrifugation at 500 g for 10 min at 4°C the supernatant was carefully withdrawn
10 and was centrifuged at 12 300 g for 15 min at 4°C. The supernatant was discharged and sedimented mitochondria were resuspended in 4 ml fresh phosphate buffer and centrifuged as previously. The mitochondria were suspended in 4 ml phosphate buffer and homogenized with an Ultra-Turrax homogeniser (setting 11 000 rpm, 2 x 10s). Mitochondrial preparate was aliquoted and stored
15 at -70°C. Total MAO activity was measured in a similar way as for VAP-1 SSAO except that 2,4-dichlorophenol was replaced by 1mM vanillic acid. To each well was added a predetermined amount of inhibitor if required. The amount of inhibitor varied in each assay but was generally at a final concentration of between 10 nM and 800 μ M. Controls lacked inhibitor. The inhibitor was in a total volume
20 of 20:1 in water. The following reagents were then added. 0.2 M potassium phosphate buffer pH 7.6 for a total reaction volume of 300 μ l, 50 μ l of freshly made chromogenic solution (as above) and 50 μ l of MAO preparation. The plates were incubated for 30 min at 37°C and the background absorbance measured at 490 nm using a Wallac Victor II multilabel counter. To initiate the enzyme
25 reaction 20 μ l of 5 mM tyramine (final concentration 0.5 mM) was added and the plate incubated for 1 h at 37°C. The increase in absorbance, reflecting MAO activity, was measured at 490nm. Inhibition was presented as percent inhibition compared to control after correcting for background absorbance and IC₅₀ values calculated using GraphPad Prism. Clorgyline and pargyline (inhibitors of MAO-A

46
and -B respectively) at 0.5 μ M were added to some wells as positive controls for MAO inhibition.

The ability of compounds of Examples 1 to 9 to inhibit VAP-1 SSAO activity with specificity for VAP-1 SSAO over rat MAO is shown in Table 3. The 5 results indicate that the compounds of the invention are specific inhibitors of human VAP-1 SSAO activity. The compounds of the present invention are therefore expected to have therapeutic utility in the treatment of diseases and conditions in which the SSAO activity of the human adhesion molecule VAP-1 plays a role.

10

Table 3*Potency and specificity of Examples 1 to 9*

Example Compound	VAP-1 SSAO inhibitory activity IC_{50} (μ M)	Total MAO inhibitory activity IC_{50} (μ M)	Selectivity for VAP-1 SSAO over MAO
15	4	>50	>500
	2	0.35	39
	5	0.41	54
	6	0.065	8.90
	7	0.41	44
	1	0.22	31
20	8	>10	78
	9	0.31	36
	10	0.30	36
	11	0.17	16
	12	0.29	40
	13	1.52	25
25	14	129	>6
	15	1.38	10
	16	4.00	249
	17	34	62
			6

WO 02/02090

PCT/FI01/00638

		47	
	18	2.60	22
	20	0.52	55
	21	0.26	41
	22	1.20	11
5	23	0.26	28
	24	0.35	11
	29	0.27	23
	30	0.31	21
	33	0.052	9.10
10	34	0.28	44
	35	0.029	6.00
	36	0.017	5.00
	37	0.42	44
	38	>50	>500
15	41	21.9	111
	42	3.70	106
	43	0.52	10.0
	45	8.10	45
	46	>10	614
20	47	>10	1500
	48	0.28	31
	49	0.14	9.80
	50	0.035	9.90
			283

Example 12*Inhibition of collagen-induced arthritis in mouse**The model in the literature:*

5 Mouse collagen-induced arthritis (CIA) is a frequently used model both for studying the basic mechanisms of autoimmune arthritis and in assessing the efficacy of potential antiarthritic agents (van den Berg and Joosten, 1999 in *In Vivo Models of Inflammation* (Morgan DW and Marshall LA eds) pp 51-75, Birkhauser Verlag, Basel). Compounds acting through various mechanisms have
10 been demonstrated to be effective in the model and they include cyclooxygenase inhibitors, interleukins 4 and 10, leukotriene synthesis inhibitors and anti-TNF antibodies (Joosten *et al.*, *J. Immunol.* 159:4094-4102. 1997; van den Berg and Joosten, 1999 in *In Vivo Models of Inflammation* (Morgan DW and Marshall LA eds) pp 51-75, Birkhauser Verlag, Basel)).

15

Description of the model used:

The study was conducted with groups of 14 mice to obtain statistically valid results. For arthritis induction DBA/1 mice (male, aged 10-12 weeks, approximate weight 25 g) were immunized with bovine type II collagen (100 µg) emulsified in
20 Freund's complete adjuvant by four subcutaneous injections in the back. At day 21, animals were boosted with an i.p. injection of 100 µg collagen type II diluted in PBS. This strain is highly susceptible to CIA induced with bovine type II collagen. After the second immunization, polyarthritis starts to develop in 1 to 2 weeks, with a disease incidence of approx. 80% at day 38 (Joosten *et al.*, *J. 25 Immunol.* 159:4094-4102. 1997). Arthritis development was scored from day 21 onwards. Animals were treated for 2.5 weeks starting after the second booster but before the arthritis onset (day 23). Intraperitoneal medication with example compound 9 (10 mg kg⁻¹ twice daily) was initiated at day 23 and continued until day 37.

WO 02/02090

PCT/FI01/00638

49

Outcome:

A reduction in the cumulative score ($p<0.05$ by Dunn's test following Kruskal-Wallis test) was detected.

The results are shown in Fig. 1

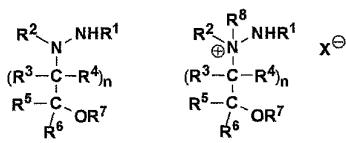
5

Having now fully described this invention, it will be understood to those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations, and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof. All patents

10 and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

What Is Claimed Is:

1. Use of a hydrazino compound of Formula *I* or Formula *II*:



5 *I* *II*

as a racemate or an isomer, or of a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof; wherein:

R^1 is hydrogen, or ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, aralkyl, ($\text{C}_2\text{-C}_3$)alkanoyl, aroyl or heteroaroyl

R^2 is hydrogen, or optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, optionally substituted

10 cycloalkyl or optionally substituted aralkyl;

R^3 – R^6 , which can be the same or different, are hydrogen, optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl;

R^1 and R^2 can represent an optionally substituted heterocycle,

15 R^2 and R^3 can represent an optionally substituted heterocycle;

R^3 and R^4 can represent a saturated, optionally substituted carbocycle;

R^7 is hydrogen, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, ($\text{C}_2\text{-C}_3$)alkanoyl or aralkyl;

R^8 is ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl or aralkyl;

n is 1, 2 or 3;

20 X is chloride, bromide, iodide or R^2 -sulfate, wherein R^2 has the meaning defined herein,

for the manufacture of a pharmaceutical preparation for inhibiting copper-containing amine oxidase.

WO 02/02090

PCT/FI01/00638

51

2. The use of a compound as defined in claim 1 for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of an inflammatory disease or condition, a disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, 5 or a vascular disease.

3. The use according to claim 1 or 2, wherein n is 1.

4. The use according to any one of claims 1 to 3, wherein R¹ is 10 hydrogen.

5. The use of claim 1 or 2, wherein R² is benzyl optionally substituted with alkyl, nitro, methoxy, or halogen.

15 6. The use of claim 5, wherein R² is benzyl substituted at the *para* position with methyl, nitro, methoxy, or chlorine.

7. The use according to claim 1 or 2, wherein R⁶ is phenyl optionally substituted with alkyl, nitro, methoxy, or halogen, and R⁵ is hydrogen.

20 8. The use according to claim 7, wherein the phenyl is substituted at the *para* position with methyl, nitro, methoxy, or chlorine.

9. The use of claim 1 or 2, wherein n is 1 and R³ and R⁵ together form 25 a cyclohexane ring.

30 10. The use of claim 1 or 2, wherein n is 1 and R² and R³ are taken together with the atoms to which they are attached to form a pyrrolidine, piperidine, tetrahydroisoquinoline, or pyrazolidine group which is optionally substituted with alkyl, nitro, methoxy, or halogen, and R⁴ is hydrogen.

11. The use of claim 10, wherein R² and R³ are taken together to form an optionally substituted heterocyclic ring selected from the group consisting of 1,2,3,4 -tetrahydroisoquinoline, piperidine, and 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5 isoquinoline.

12. The use of claim 1 or 2, wherein n is 1 and R³ and/or R⁴ is a (C₁-C₄)alkyl group, preferably a methyl group.

10 13. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition is a connective tissue inflammatory disease or condition.

14. The use of claim 13, wherein said connective tissue inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of ankylosing 15 spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, osteoarthritis or degenerative joint disease, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, Behçet's syndrome, relapsing polychondritis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, systemic sclerosis, eosinophilic fasciitis, polymyositis and dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, temporal arteritis, 20 polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, mixed connective tissue disease, and juvenile rheumatoid arthritis.

15. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition is a gastrointestinal inflammatory disease or condition.

25

16. The use of claim 15, wherein said gastrointestinal inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome (spastic colon), fibrotic conditions of

WO 02/02090

PCT/FI01/00638

53

the liver, inflammation of the oral mucosa (stomatitis), and recurrent aphthous stomatitis.

17. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
5 is a central nervous system inflammatory disease or condition.

18. The use of claim 17, wherein said central nervous system inflammatory disease or condition is selected from the group consisting of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and ischaemia-reperfusion injury associated with
10 ischemic stroke.

19. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
is a pulmonary inflammatory disease or condition.

15 20. The use of claim 19, wherein said pulmonary inflammatory disease
or condition is selected from the group consisting of asthma, chronic obstructive
pulmonary disease, and adult respiratory distress syndrome.

21. The use of claim 2, wherein said inflammatory disease or condition
20 is a skin inflammatory disease or condition.

22. The use of claim 21, wherein said skin inflammatory disease or
condition is selected from the group consisting of contact dermatitis, atopic
dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus, and pityriasis rubra pilaris.

25 23. The use of claim 2, wherein said disease related to carbohydrate
metabolism is selected from the group consisting of diabetes, atherosclerosis,
vascular retinopathies, retinopathy, nephropathy, nephrotic syndrome,
polyneuropathy, mononeuropathies, autonomic neuropathy, foot ulcers, joint
30 problems, and increased risk of infection.

24. The use of claim 2, wherein said disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function is selected from the group consisting of atherosclerosis and obesity.

5

25. The use of claim 2, wherein said vascular disease is selected from the group consisting of atheromatous atherosclerosis, nonatheromatous atherosclerosis, ischemic heart disease, peripheral arterial occlusion, thromboangiitis obliterans (Buerger's disease), and Raynaud's disease and phenomenon.

10

26. The use of claim 1 or 2, wherein said compound of Formula I is selected from the group consisting of:

(1R,2S)-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrogenmaleate

(1R*,2S*)-2-(1-Methylhydrazino)-1-phenyl-1-propanol hydrochloride

15 (1R*,2S*)-1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-1,1-dimethylhydrazinium iodide

(1R*,2S*)-2-(1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol hydrogenmaleate

2-(1-methylhydrazino)-1-phenylethanol hydrogenmaleate

2-(1-methylhydrazino)-2-phenylethanol hydrogenmaleate

20 1-[2-methoxy-2-(*m*-methoxyphenyl)ethyl]-1-methylhydrazine hydrogenfumarate

2-Amino-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-methanol

hydrochloride

2-(1-methylhydrazino)-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanol hydrogenfumarate

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. A method of inhibiting a copper-containing amine oxidase, comprising contacting said amine oxidase with an inhibitory effective amount of a hydrazino compound of Formula I or II as defined in any of the claims 1 to 26.

5

28. The method of claim 27, wherein said contacting occurs *in vitro*.

29. The method of claim 27, wherein said contacting occurs *in vivo*.

10 30. A method of treating an inflammatory disease or condition, a disease related to carbohydrate metabolism, a disease related to aberrations in adipocyte differentiation or function or smooth muscle cell function, or a vascular disease, comprising administering to an animal in need or such treatment or prevention an effective amount of a hydrazino compound of Formula I or II as
15 defined in any one of the claims 1 to 26.

Control= Vehicle (water), 2029-10 = example compound 9 at a dose of 10 mg kg⁻¹.

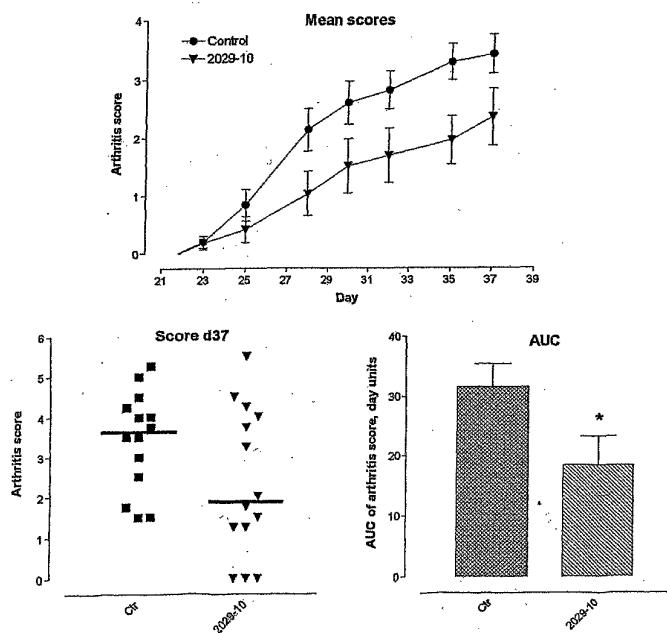


Fig. 1

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02090 A3(51) International Patent Classification⁷: C07D 273/04. (74) Agent: KOLSTER OV AB; Iso Roobertinkatu 23, P.O. Box 148, FIN-00121 Helsinki (FI).
31/15

(21) International Application Number: PCT/FI01/00638

(22) International Filing Date: 4 July 2001 (04.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/216,341 5 July 2000 (05.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOTIE THERAPIES CORP. [FI/FI]; Tykistökatu 6, FIN-20520 Turku (FI).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, David, John [GB/FR]; Valliukosenkatu 6, FIN-21100 Naantali (FI).

JALKANEN, Markku [FI/FI]; Rauvalontie, FIN-20760 Piispansiipi (FI). FÜLÖP, Ferenc [HU/HU]; Petőfi S. sgt. 7, H-6722 Szeged (HU). LAZÁR, László [HU/HU]; Alkonyi u. 4/A, H-6725 Szeged (HU). SZAKONYI, Zsolt [HU/HU]; Oritutay u. 6/A, H-6723 Szeged (HU). BERNÁTH, Gábor [HU/HU]; Merey u. 8, H-6722 Szeged (HU).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

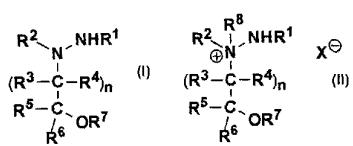
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report: 16 May 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF COPPER-CONTAINING AMINE OXIDASES

WO 02/02090 A3



(57) Abstract: The present invention is directed to hydrazino compounds that functions as inhibitors of copper-containing amine oxidases commonly known as semicarbazidescensive amine oxidases (SSAO), including the human SSAO known as Vascular Adhesion Protein-1 (VAP-1). These SSAO inhibitors have therapeutic utility as drugs to treat conditions and diseases including, but not limited to, a number of inflammatory conditions and diseases (in particular chronic inflammatory

conditions such as chronic arthritis, inflammatory bowel diseases, and chronic skin dermatoses), diseases related to carbohydrate metabolism and to aberrations in adipocyte differentiation or function and smooth muscle cell function, and vascular diseases. The compounds have general formula: or a pharmaceutically acceptable solvate, hydrate, or salt thereof, wherein R¹ to R⁸ and X are as defined herein.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FI 01/00638						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D273/04 A61K31/472 A61P43/00 A61P29/00 A61P1/04 A61P17/00 A61K31/15								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P C07D								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td> DATABASE STN INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] GRIFFANTINI M ET AL: "Derivatives of N-amino-1-ephedrine and N-amino-d-pseudoephedrine having antidepressive activity." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1968:426896 XP002902241 Document no 69:26896 abstract & FARMACO ,ED. SCI., vol. 23, no. 3, 1968, pages 197-203, --- -/-- </td> <td>1-30</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	DATABASE STN INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] GRIFFANTINI M ET AL: "Derivatives of N-amino-1-ephedrine and N-amino-d-pseudoephedrine having antidepressive activity." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1968:426896 XP002902241 Document no 69:26896 abstract & FARMACO ,ED. SCI., vol. 23, no. 3, 1968, pages 197-203, --- -/--	1-30
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	DATABASE STN INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] GRIFFANTINI M ET AL: "Derivatives of N-amino-1-ephedrine and N-amino-d-pseudoephedrine having antidepressive activity." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1968:426896 XP002902241 Document no 69:26896 abstract & FARMACO ,ED. SCI., vol. 23, no. 3, 1968, pages 197-203, --- -/--	1-30						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt 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 to be an inventive step if 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 "A" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search 11 January 2002		Date of mailing of the international search report - 6. 03. 2002						
Name and mailing address of the ISA The Hague Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Gerd Strandell						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FI 01/00638

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE STN INTERNATIONAL, CAPLUS [Online] TAKAHASHI H ET AL: "Synthesis of N-alkylaminoephedrines and their effect on bronchinal musculature." retrieved from CAPLUS Database accession no. 1982:142348 XP002902242 Document no. 96:142348 abstract & YAKUBAKU ZASSHI, vol. 101, no. 12, 1981, pages 1154-1156, ---	1-30
X	LIZCANO J M ET AL: "Inhibition of bovine lung semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) by some hydrazine derivatives." BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 52, no. 2, 1996, pages 187-195, XP002902244 the whole document	1-30
A	US 3 377 345 A (TREPANIER D L ET AL) 9 April 1968 (1968-04-09) the whole document	1-30
X	TREPANIER D L ET AL: "Synthesis and pharmacological evaluation of some tetrahydrooxadiazinones and some dihydroaminooxadiazines." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 2, 1968, pages 357-360, XP002902243 the whole document	1-30
A	WO 93 23023 A (UNIV SASKATCHEWAN ; YU PETER H (CA); ZUO DONG MEI (CA)) 25 November 1993 (1993-11-25) claims 1,2,5,6,9,10,13,16,19 ---	1-30
A	IOFFE B V ET AL: "Über eine neue Art von Ring-Ketten-Tautomerie und die einfachsten Tetrahydro-1,3,4-Oxadiazinderivate." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 8, no. 36, 1967, pages 3505-3508, XP002902245 the whole document	1-30
A	POTEKHIN A A ET AL: "Ring-chain tautomerism of substituted hydrazones II. * Derivatives of 1-hydrazino- and 1-(N-alkylhydrazino)-2-propanols.*" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 7, no. 3, 1971, pages 277-283, XP002902247 the whole document	1-30
	---	-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No
PCT/FI 01/00638

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	POTEKHIN A A ET AL: "Ring-chain tautomerism of substituted hydrazones VII. * Substituted 4-tert-butylperhydro-1,3,4-oxadiazines.* CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, no. 11, 1973, pages 1321-1326, XP002902246 the whole document -----	1-30
A	SCHMITZ E ET AL: "Versuche zur N-Aminierung von Alkaloiden." LIEBIGS ANN. CHEM., 1983, pages 1043-1046, XP002902248 the whole document -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/FI 01/00638
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 27-30 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1,27 all in part 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: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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 claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 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 claims Nos.:</p>		
<p>Remark on Protest</p>		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/FI 01/00638

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 27-30

Claims 1, 27 all in part, relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/ Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/ compositions.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,27 all in part

The wording "copper-containing amine oxidase" is too broadly formulated to permit a meaningful search. Therefore, the search has been incomplete. See PCT, Article 6.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
		International Application No PCT/FI 01/00638	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3377345	A 09-04-1968	NONE	
WO 9323023	A 25-11-1993	CA 2068745 A1 CA 2068927 A1 AU 4055593 A WO 9323023 A1 EP 0639972 A1	16-11-1993 20-11-1993 13-12-1993 25-11-1993 01-03-1995

Form PCT/ISA/213 (patent family annex) (July 1982)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
// C 0 7 D 217/16	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	C 0 7 D 217/16	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 スミス , デイビッド ジョン
フィンランド国 , エフィーエン - 2 1 1 0 0 ナーナタリ , バッリウクセンカトウ 6

(72) 発明者 ヤルカネン , マルック
フィンランド国 , エフィーエン - 2 0 7 6 0 ピースパンリストイ , ラウボランティエ

(72) 発明者 フュレブ , フェレンツ
ハンガリー国 , ハー - 6 7 2 2 セゲド , ペトーフィー エシュ . エシュゲーテ . 7

(72) 発明者 ラーザール , ラースロー
ハンガリー国 , ハー - 6 7 2 5 セゲド , アルコニユ ウツツア 4 / ア

(72) 発明者 サコニュイ , ゾルト
ハンガリー国 , ハー - 6 7 2 3 セゲド , オルテュタイ ウツツア 6 / ア

(72) 発明者 ベルナーツ , ガーボル
ハンガリー国 , ハー - 6 7 2 2 セゲド , メレイ ウツツア 8

F ターム(参考) 4C034 AH01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 GA13 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA40 ZA59 ZA66 ZA75 ZA96 ZB11 ZB15 ZC35
4C206 HA03 KA15 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA40 ZA59 ZA66 ZA75
ZA96 ZB11 ZB15 ZC35