(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5926365号
(P5926365)
(45)発行日　平成28年5月25日(2016.5.25)　(24)登録日　平成28年4月28日(2016.4.28)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/498 (2006.01)　A61K 31/498
A61P 25/16 (2006.01)　A61P 25/16

請求項の数 15　(全 69 頁)

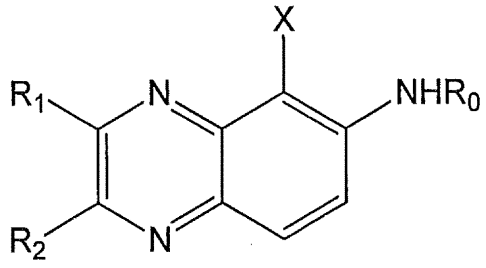
(21)出願番号　特願2014-501666(P2014-501666)
(86)(22)出願日　平成24年3月30日(2012.3.30)
(65)公表番号　特表2014-509632(P2014-509632A)
(43)公表日　平成26年4月21日(2014.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2012/055903
(87)国際公開番号　WO2012/131080
(87)国際公開日　平成24年10月4日(2012.10.4)
審査請求日　平成27年1月26日(2015.1.26)
(31)優先権主張番号　1152645
(32)優先日　平成23年3月30日(2011.3.30)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者　507329402
セントル　ナショナル　デ　ラ　ルシュルシュ　サイエンティフィーク（シーエヌアールエス）
フランス国　パリ　ルー　ミシェル　アンジュ　３
(73)特許権者　513238095
ユニベルシテ　パリ－シュド　１１
フランス国　オルセー　リュー　ジョルジュ　クレマンソー　１５
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】神経変性疾患の処置用のアミノキノキサリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
パーキンソン病の処置または予防における使用のための、少なくとも1つの下記式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、その立体異性体もしくは任意の割合での立体異性体の混合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物：

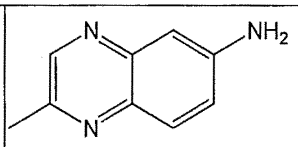
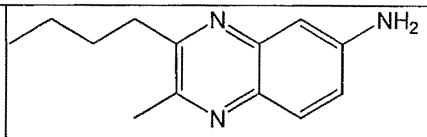
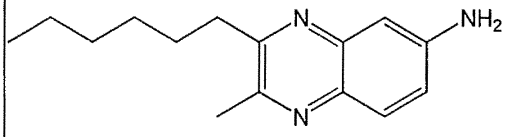
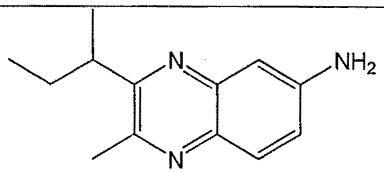
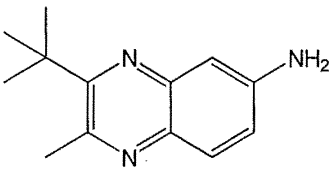
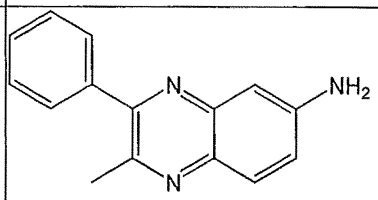


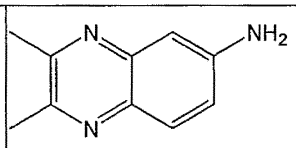
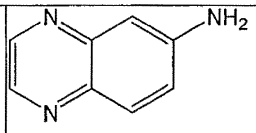
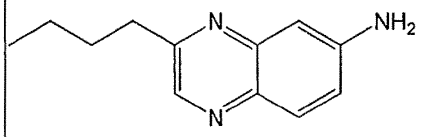
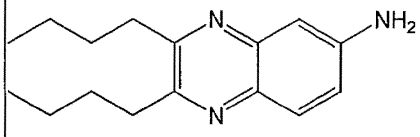
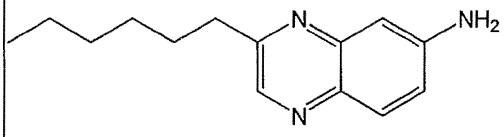
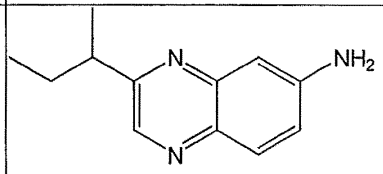
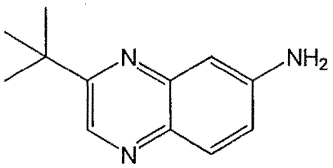
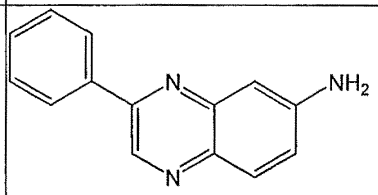
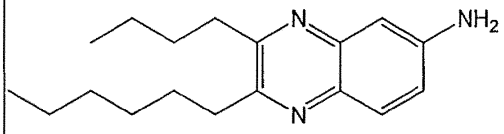
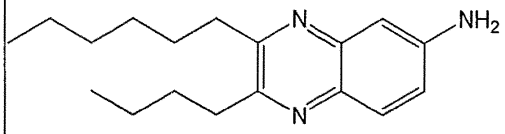
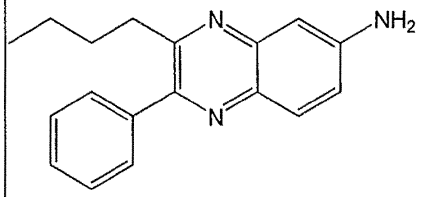
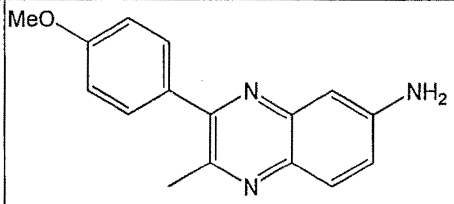
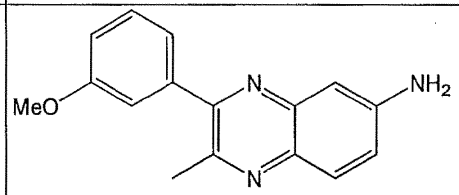
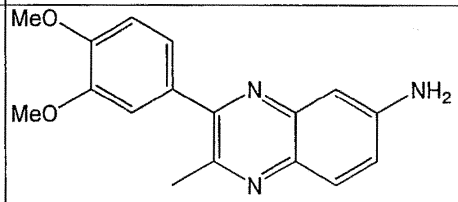
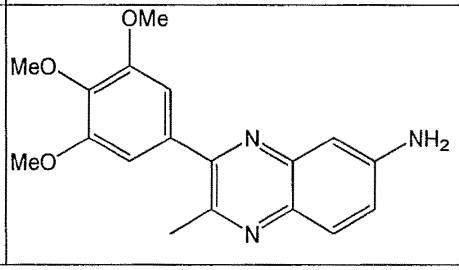
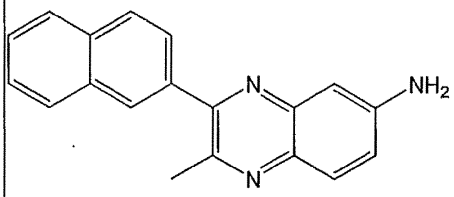
(I)

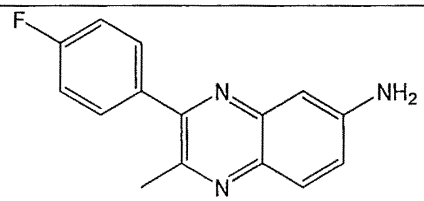
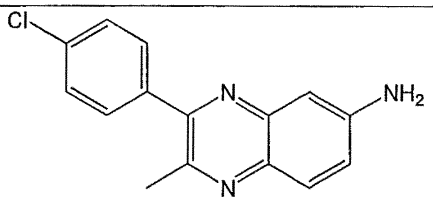
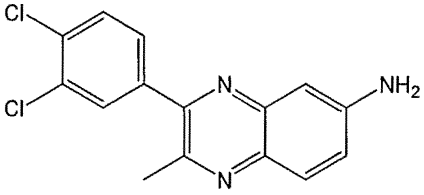
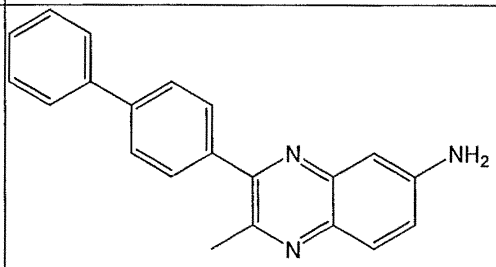
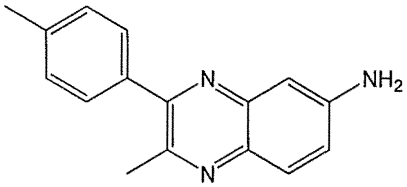
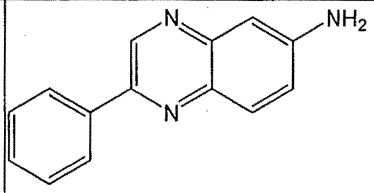
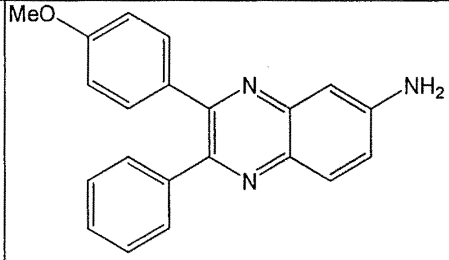
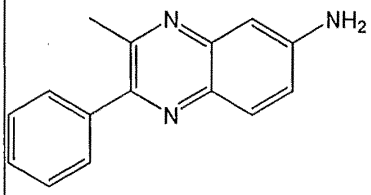
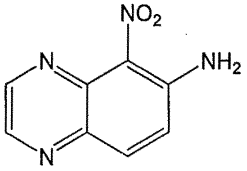
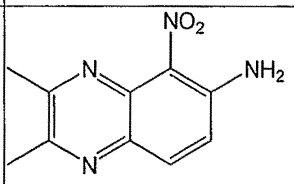
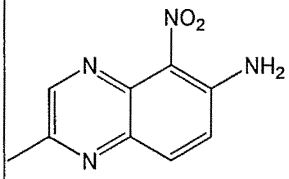
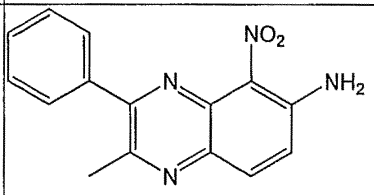
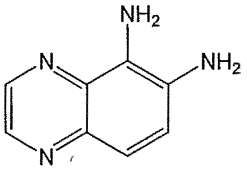
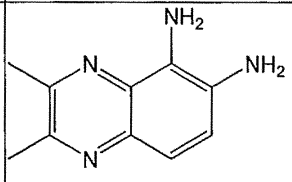
式中、
Xは水素原子、ハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、
R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv CH$を表し、
R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；1～10個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；または置換されていてもよいアリール基を表す。
【請求項２】
Xが水素原子、臭素原子、NH_2もしくはNO_2基を表すことを特徴とする、請求項1に記載の

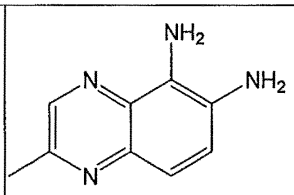
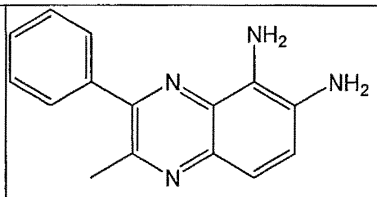
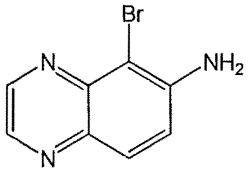
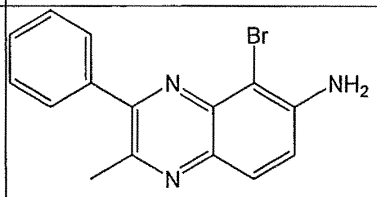
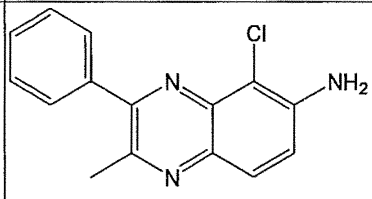
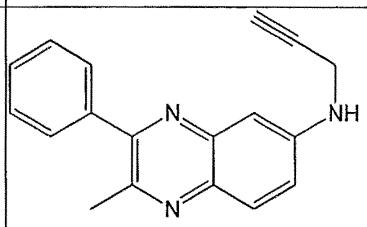
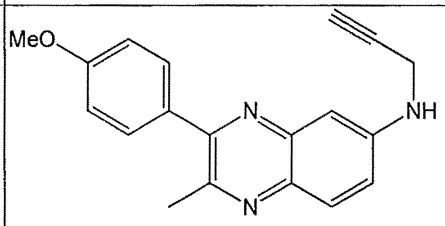
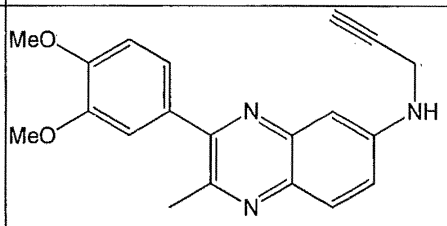
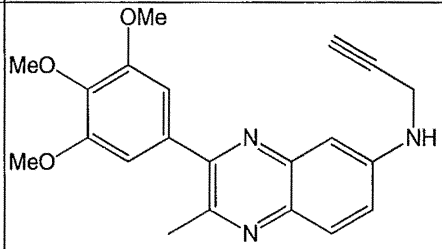
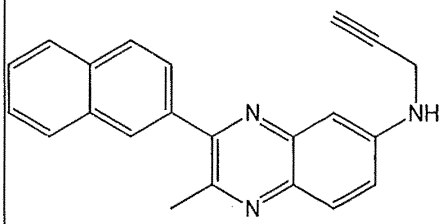
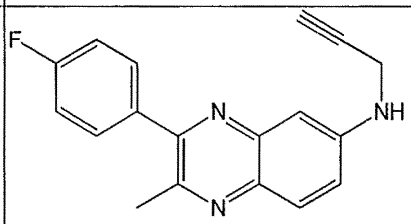
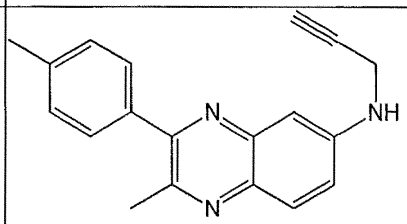
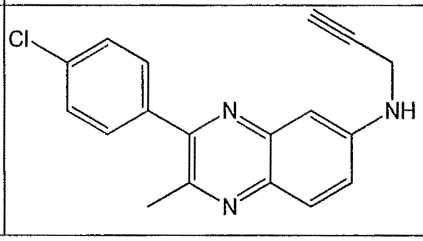
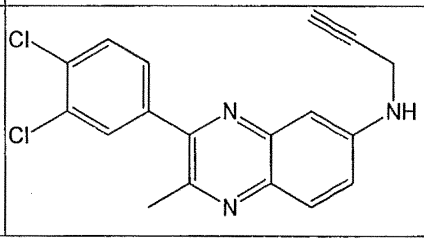
使用のための薬学的組成物。
【請求項３】
Xが水素原子を表すことを特徴とする、請求項2に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項４】
R_0が水素原子を表すことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項５】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項６】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；またはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-((C_1～C_6)アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項5に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項７】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；またはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、およびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項6に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項８】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項９】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；またはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-((C_1～C_6)アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項8に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１０】
R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；またはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、およびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする、請求項9に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１１】
R_1が、置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１２】
R_1が、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2および-NH-((C_1～C_6)アルキル)より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１３】
R_1が、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシおよびアリールより選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１４】
アリール基がフェニル基であることを特徴とする、請求項11～13のいずれか一項に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１５】

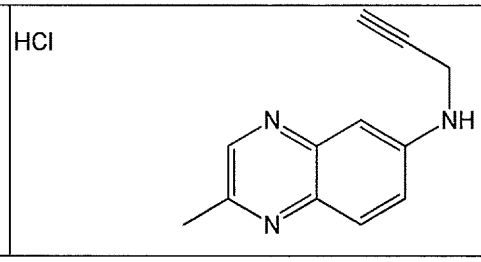
式(I)の化合物が以下の化合物より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の使用のための薬学的組成物：

4ba		4bd	
4be		4bf	
4bg		4bc	

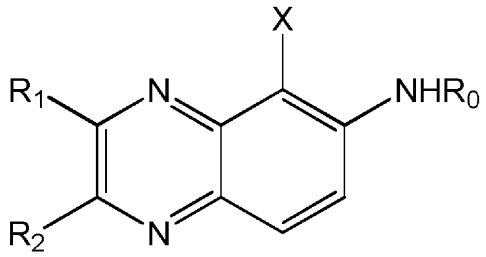
4bb		4aa	
4ad		4dd	
4ae		4af	
4ag		4ac	
4ed		4de	
4cd		4bh	
4bi		4bj	
4bk		4bl	

4bm		4bo	
4bp		4bq	
4bn		4ca	
4ch		4cb	
5aa		5bb	
5ba		5bc	
6aa		6bb	

6ba		**6bc**	
7aa		**7bc**	
8bc		**9bc**	
9bh		**9bj**	
9bk		**9bl**	
9bm		**9bn**	
9bo		**9bp**	

9ba	

。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、特に神経変性疾患の処置用の、アミノキノキサリン誘導体、ならびにそれらの調製方法、それらを含有する薬学的組成物およびそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
平均余命が長くなるに従って、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患に罹患する人々の数は増大している。
【０００３】
神経変性疾患は、神経系、特に脳の機能に漸進的に影響する疾患であり、この疾患は速やかにまたはゆっくりと(数週間～数年)、しばしば不可逆的に進行しうる。したがって、神経細胞、特にニューロンの機能は悪化し、これは細胞死につながることがある。この疾患に冒される神経系の領域に応じて、運動機能、言語、記憶、知覚または認知などの様々な機能が冒されうる。最も一般的な神経変性疾患としてはアルツハイマー病およびパーキンソン病が特に挙げられる。
【０００４】
世界中で約2400万人が罹患するアルツハイマー病は、精神機能の進行性のおよび不可逆的な損失につながる脳組織疾患である。最初の症状は最近の事象の記憶の喪失(健忘症)であり、次に認知障害は言語(失語症)、運動機構(失行症)、視覚認識(失認症)ならびに実行機能(意思決定および計画などの)の領域に広がる。
【０００５】
パーキンソン病は中枢神経系を冒し、進行性の運動機能問題、特に身体の振戦を誘導する。
【０００６】
現在、これら2つの疾患に対して処方される医薬は、この疾患の進行を遅延させるのみである。この疾患を治癒することまたはその進行を停止させることができるものはなく、したがってこれらの神経変性疾患の処置用の新規のより活性の高い化合物が必要である。
【０００７】
本発明の発明者らは、神経変性疾患の処置における、脂肪族疎水性鎖で置換されたキノキサリン核を有するキメラ化合物の可能性を既に示した(国際公開公報第2010/007179号（特許文献1）)。
【０００８】
しかし、本発明者らは驚くべきことに、血液脳関門を通過するために必須であると思われた疎水性鎖による置換の非存在下で、キノキサリン誘導体が活性を保持し、血液脳関門をなお通過可能であったことを発見した。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００９】
【特許文献１】国際公開公報第2010/007179号
【発明の概要】
【００１０】
したがって、本発明は、医薬、特に神経栄養薬または神経保護薬として使用される、下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物を目的とする:



(I)

式中、
Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、
R_0はHまたは-CH_2-C≡CH、特にHを表し、
R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；または置換されていてもよいアリール基を表す。

【００１１】

本発明において、「ハロゲン」とは、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子またはフッ素原子、特に臭素原子を意味する。

【００１２】

本発明において、「(C_1～C_6)アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する任意の飽和の直鎖または分岐炭化水素基、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基およびn-ヘキシル基を意味する。

【００１３】

本発明において、「(C_1～C_6)アルコキシ」基とは、酸素原子によって分子の残りに連結された上記定義の(C_1～C_6)アルキル基、特にメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基およびn-ヘキソキシ基を意味する。

【００１４】

本発明において、「アリール」基とは、好ましくは6～10個の炭素原子を含有しかつ1個もしくは複数の縮合環を含む芳香族炭化水素基、例えば、フェニル基またはナフチル基を意味する。有利には、それはフェニル基である。

【００１５】

アリール基が置換される場合、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されることが有利でありうる。

【００１６】

本発明において、「不飽和の」とは、炭化水素鎖が1個もしくは複数の不飽和を有しうることを意味する。

【００１７】

本発明において、「不飽和」とは、二重結合または三重結合を意味する。

【００１８】

本発明において、「薬学的に許容される」とは、一般に安全で、無毒でかつ生物学的にまたは他の意味で望ましくないということがなく、獣医学的使用とヒトに対する薬学的使用との両方に許容される、薬学的化合物の調製において使用されるものを意味する。

【００１９】

本発明において、「N-保護基」とは、望ましくない反応に対してNH_2基を保護する任意の置換基、例えばGreene, "Protective Groups in Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981))およびHarrison et al. "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 to 8 (J. Wiley & Sons, 1971 to 1996)に記載のN-保護基を意味する。保護アミン官能基を含むN-保護基としては、カルバメート、アミド、N-アルキル誘導体、

アミノアセタール誘導体、N-ベンジル誘導体、イミン誘導体、エナミン誘導体、モノもしくはジアルキルアミノプロパルギルアミン誘導体、およびN-ヘテロ原子誘導体が挙げられる。特に、N-保護基としてはホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、フェニルスルホニル、ベンジル(Bn)、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジル-オキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル(TROC)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、トリフルオロ-アセチル、ジメチルアミノプロパルギル、ベンジルカルバメート(置換されていてもよい)などが挙げられる。

【００２０】

本発明において、化合物の「薬学的に許容される塩」とは、親化合物の所望の薬理活性を有する、ここで定義される薬学的に許容される塩を意味する。そのような塩としては以下が挙げられる:

(1) 水和物および溶媒和物、

(2) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される酸付加塩、または酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、ジベンゾイル-L-酒石酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸と形成される酸付加塩; ならびに

(3) 親化合物に存在する酸プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン(例えばNa^+、K^+もしくはLi^+)またはアルカリ土類金属イオン(Ca^{2+}もしくはMg^{2+}などの)またはアルミニウムイオンで置き換えられるか、あるいは有機塩基または無機塩基に配位する際に形成される塩。許容される有機塩基としてはジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどが挙げられる。許容される無機塩基としては水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムが挙げられる。

【００２１】

本発明において、「立体異性体」とは、幾何異性体または光学異性体を意味する。

【００２２】

幾何異性体は、ZまたはE配置を有しうる二重結合上の置換基の異なる位置により生じる。

【００２３】

光学異性体は、4個の異なる置換基を有する炭素原子上の置換基の空間中での異なる位置により生じる。したがって、この炭素はキラル中心または不斉中心である。光学異性体としてはジアステレオ異性体および鏡像異性体が挙げられる。互いの鏡像であるが重ね合わせることができない光学異性体を「鏡像異性体」と呼ぶ。鏡像ではない光学異性体を「ジアステレオマー」と呼ぶ。

【００２４】

キラリティーが反対である等量の2つの個々の鏡像異性体を含有する混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。

【００２５】

特定の一態様によれば、本発明の化合物は、XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子もしくは置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の1つではない。

【００２６】

好ましくは、本発明の式(I)の化合物は、国際公開公報第2011/044229号にαアドレナリン受容体のモジュレーターとして記載の化合物である6-アミノ-5-ブロモキノキサリンではない。

【００２７】

有利には、Xは水素原子、臭素原子、またはNH_2もしくはNO_2基を表す。より特別には、Xは水素原子を表しうる。

【００２８】

別の態様によれば、Xはハロゲン原子またはNH_2もしくはNO_2基；特に臭素原子またはNH_2もしくはNO_2基を表す。

【００２９】

「1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖」という用語は、より特別にはR_1およびR_2基の定義における1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、より特別には上記定義の$(C_1～C_6)$アルキル基を表す。

【００３０】

有利には、R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表す。

【００３１】

特に、R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；$(C_1～C_6)$アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表しうる。

【００３２】

特定の一態様によれば、R_1は、ハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換されていてもよいアリール基、特にフェニルを表す。

【００３３】

本発明の別の特定の態様によれば、R_2は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；好ましくは$(C_1～C_6)$アルキル基を表す。

【００３４】

本発明の別の特定の態様によれば、

R_1は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば$(C_1～C_6)$アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R_2は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば$(C_1～C_6)$アルキル基を表す。

【００３５】

特に、R_1およびR_2基は以下のように定義することができる：

R_1は$(C_1～C_6)$アルキル基、または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基；有利には、置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1～C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表し、

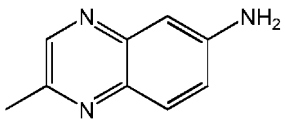
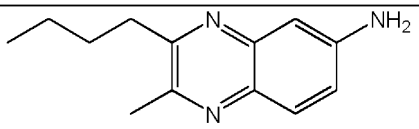
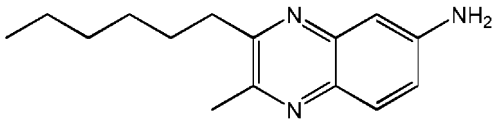
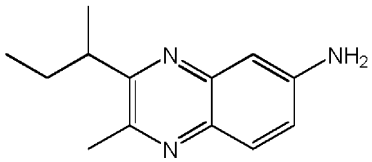
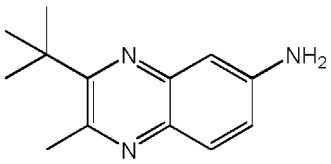
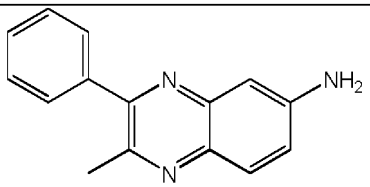
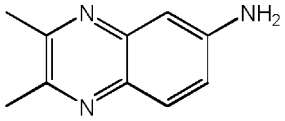
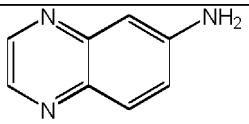
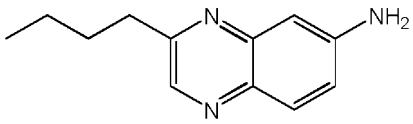
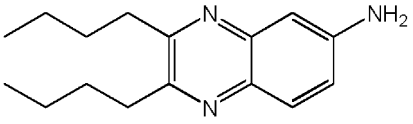
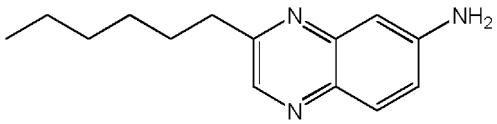
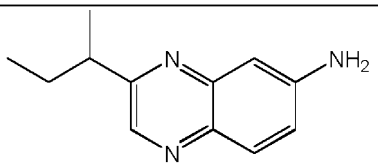
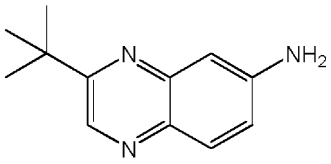
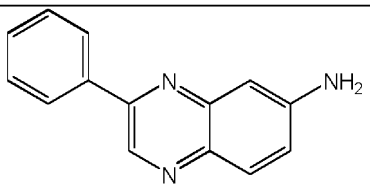
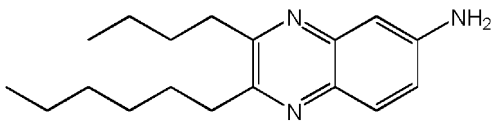
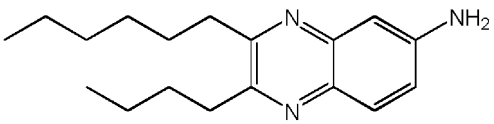
R_2は$(C_1～C_6)$アルキル基を表す。

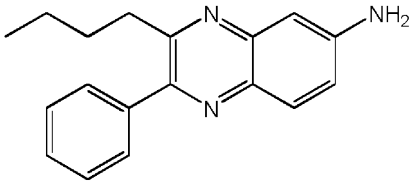
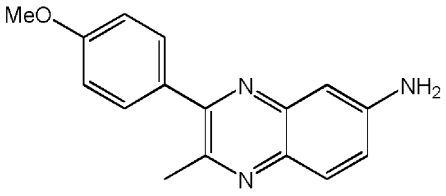
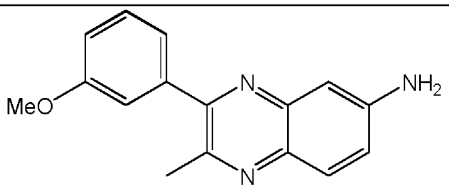
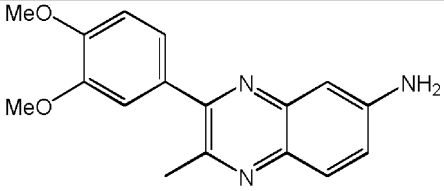
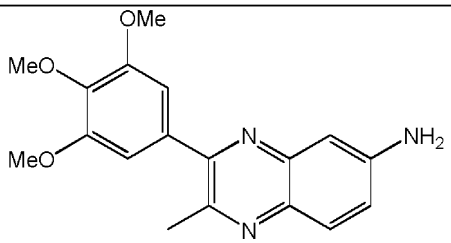
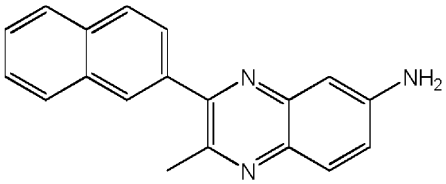
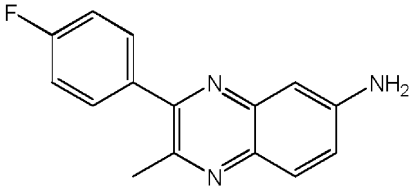
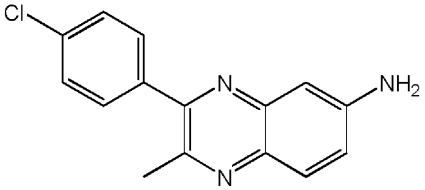
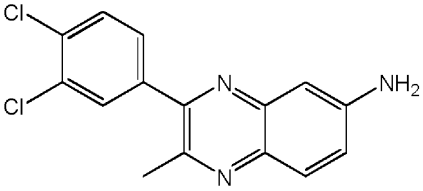
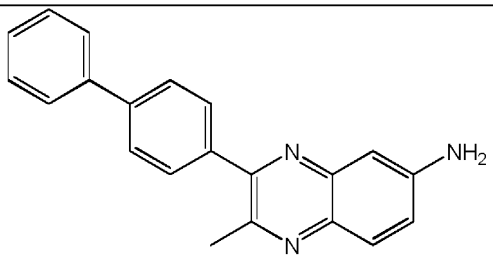
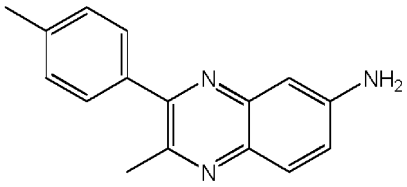
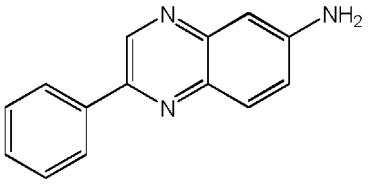
【００３６】

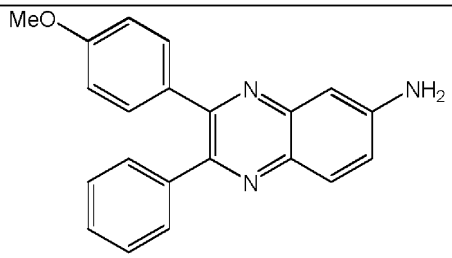
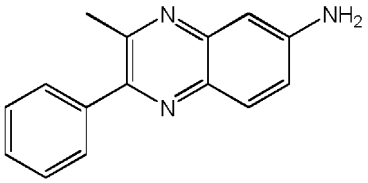
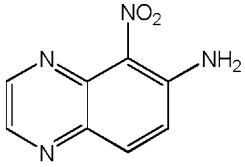
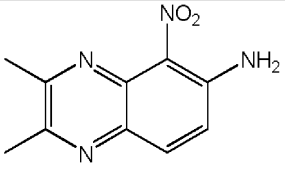
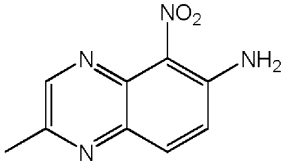
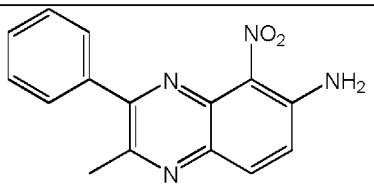
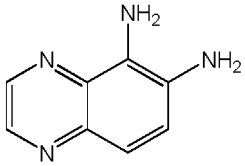
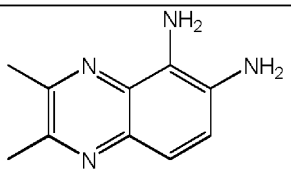
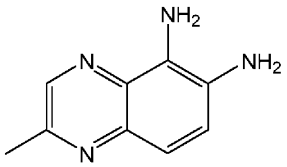
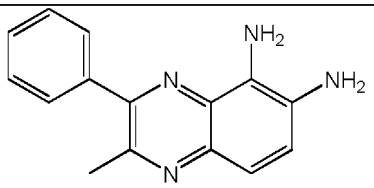
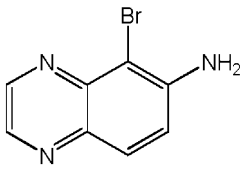
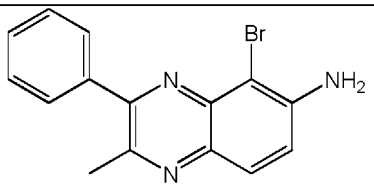
上記R_1およびR_2の定義において、(C_1～C_6)アルキル基は、より特別にはメチル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、s-ブチル基またはt-ブチル基でありうるものであり、置換されていてもよいアリール基は、より特別にはフェニル基、p-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、2-ナフチル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基またはビフェニル基でありうる。

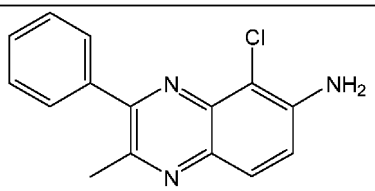
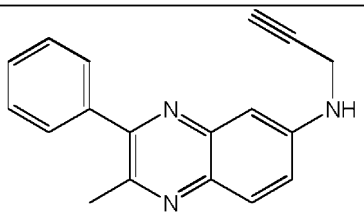
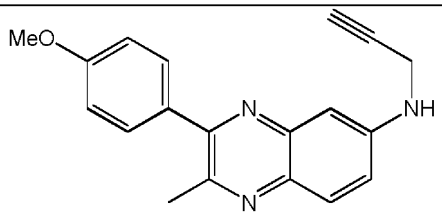
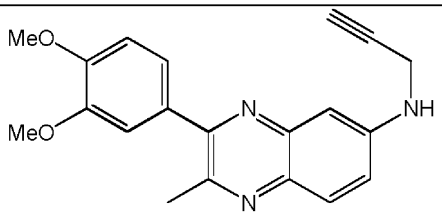
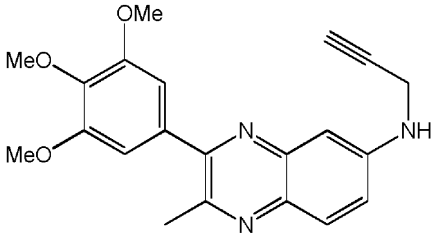
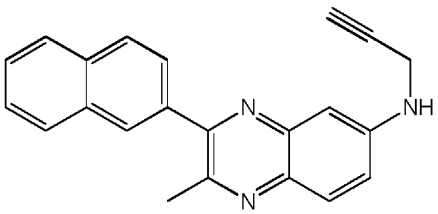
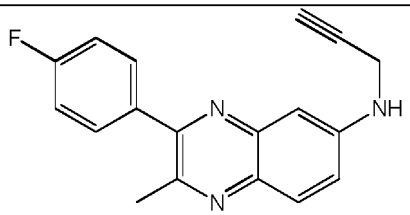
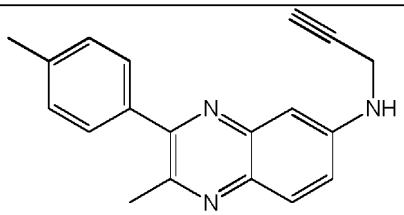
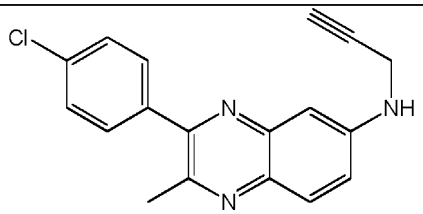
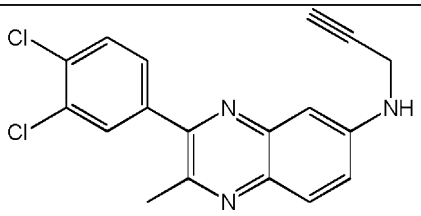
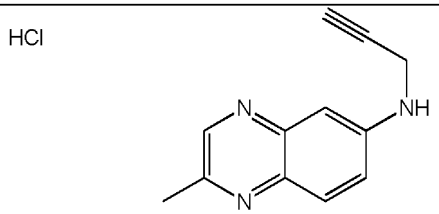
【００３７】

式(I)の化合物は特に以下の化合物より選択することができる。

4ba		**4bd**	
4be		**4bf**	
4bg		**4bc**	
4bb		**4aa**	
4ad		**4dd**	
4ae		**4af**	
4ag		**4ac**	
4ed		**4de**	

4cd		**4bh**	
4bi		**4bj**	
4bk		**4bl**	
4bm		**4bo**	
4bp		**4bq**	
4bn		**4ca**	

4ch		**4cb**	
5aa		**5bb**	
5ba		**5bc**	
6aa		**6bb**	
6ba		**6bc**	
7aa		**7bc**	

8bc		**9bc**	
9bh		**9bj**	
9bk		**9bl**	
9bm		**9bn**	
9bo		**9bp**	
9ba			

【００３８】

本発明はまた、医薬、特に神経栄養薬または神経保護薬の製造のための、上記定義の式(I)の化合物の使用に関する。

【００３９】

本発明はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、またはルー・ゲーリック病とも呼ばれる筋萎縮性側索硬化症(ALS)、特にパーキンソン病などの神経変性疾患の処置または予防において使用される上記定義の式(I)の化合物を目的とする。

【００４０】

本発明はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、またはルー・ゲーリック病とも呼ばれる筋萎縮性側索硬化症(ALS)、特にパーキンソン病などの神経変性疾患の処置または予防を目的とする医薬の製造のための上記定義の式(I)の化合物の使用に関する。

【００４１】

本発明はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、またはルー・ゲー

リック病とも呼ばれる筋萎縮性側索硬化症(ALS)、特にパーキンソン病などの神経変性疾患の処置または予防のための方法であって、有効量の上記定義の式(I)の化合物をそれを必要とする患者に投与する段階を含む方法に関する。

【００４２】

本発明はまた、少なくとも1つの上記定義の式(I)の化合物と薬学的に許容される担体とを含有する、薬学的組成物を目的とする。

【００４３】

本発明の薬学的組成物は、ヒトを含む哺乳動物を対象とする非経口(例えば皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、頭蓋内、くも膜下腔内など)、経口、舌下、経皮、局所または直腸内投与用に調剤することができる。投薬量は処置および問題となる状態に応じて変動する。

【００４４】

本発明の薬学的組成物において、有効成分は、従来の薬学的担体と混合された投与単位の形態で動物またはヒトに投与することができる。

【００４５】

適切な経口投与単位形態としては錠剤、ゲル剤、散剤、顆粒剤、および経口溶液剤または懸濁液剤、ならびに非経口、特に腹腔内投与形態が挙げられる。

【００４６】

固体組成物を錠剤の形態で調製する場合、主要な有効成分とゼラチン、デンプン、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴムなどの薬学的担体とを混合する。錠剤を、スクロースもしくは他の適切な材料でコーティングすること、または長期活性もしくは遅延活性を示しかつ所定量の有効成分を連続放出するように処理することができる。

【００４７】

カプセル調製物は、有効成分と希釈剤とを混合し、得られた混合物を硬または軟カプセルに注ぐことで得られる。

【００４８】

シロップ剤またはエリキシル剤の形態の調製物は、有効成分と甘味料、防腐剤、ならびに適切な味覚強化剤および色素との組み合わせを含有しうる。

【００４９】

水に分散可能な散剤または顆粒剤は、有効成分と分散剤もしくは湿潤剤または懸濁化剤、および矯味剤または甘味料との混合物を含有しうる。

【００５０】

非経口投与では、薬理学的に適合性のある分散剤および/または湿潤剤を含有する水性懸濁液剤、等張生理食塩水剤または滅菌注射用液剤が使用される。

【００５１】

有効成分は、場合によっては1つまたは複数のさらなる担体と共にマイクロカプセル剤の形態で調剤してもよい。

【００５２】

本発明の化合物は1日当たり0.01mg～1000mgで構成される用量で使用することができ、この用量は1日1回の単一用量で与えられるか、または1日を通じて数回の用量で、例えば等しい用量で1日2回投与される。投与される1日当たりの用量は、有利には5mg～500mg、さらに有利には10mg～200mgで構成される。当業者自身は、これらの範囲を超える用量を使用する必要がありうることを理解できるであろう。

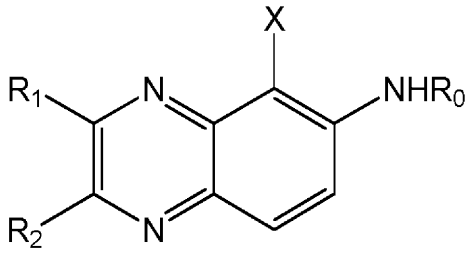
【００５３】

特定の一態様によれば、上記定義の薬学的組成物は、神経変性疾患の処置または予防において特に有用な、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンおよびタクリンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；セレギリンおよびラサギリンなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤；エンタカポンなどのカテコールアミンO-メチルトランスフェラーゼ阻害剤；アマンタジンおよびバクロフェンなどのグルタミン酸作動性阻害剤；サブ

コメリンなどのコリン作動性アゴニスト; ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロールおよびプラミペキソールなどのドーパミンアゴニスト; L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンなどの神経伝達物質類似体または前駆体; ならびにトリヘキシフェニジルおよびトロパテピンなどの抗コリン作動薬より有利に選択される別の有効成分をさらに含みうる。

【００５４】

本発明はまた、下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物を目的とする:



(I)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、

R_0はHまたは-CH_2-C≡CH、特にHを表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表し、

但し以下を除く: XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または非置換アリール基を表す化合物、ならびにその薬学的に許容される塩。

【００５５】

除かれた化合物は国際公開公報第2010/007179号に合成中間体として記載の化合物である。

【００５６】

特定の一態様によれば、本発明の化合物は、XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子もしくは置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の1つではない。

【００５７】

好ましくは、本発明の式(I)の化合物は6-アミノ-5-ブロモキノキサリン、5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、3-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、2-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、5,6-ジアミノキノキサリン、5,6-ジアミノ-2-メチル-キノキサリン、5,6-ジアミノ-2-デシル-キノキサリンおよび5,6-ジアミノ-3-デシル-キノキサリンではない。そのような化合物は国際公開公報第2011/044229号; Nasielski-Hinkens and Kaisin Organic Mass Spectrometry 1985, 20(12), 733-737; およびNasielski et al. Bull. Soc. Chim. Belg. 1988, 97(10), 743-750に特に記載されている。

【００５８】

第1の特定の態様によれば、XおよびR_0はそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2基の少なくとも一方は、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換されたアリール基を表す。

【００５９】

この置換アリール基はp-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基またはビフェニル基でありうる。

【００６０】

そこで他方のR_1またはR_2基は水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基、例えばフェニルを表しうる。

【００６１】

有利には、XおよびR_0はそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2基の一方は、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換された置換アリール基、例えばフェニルを表し、他方のR_1またはR_2基は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば(C_1～C_6)アルキル基を表す。

【００６２】

この第1の特定の態様の範囲内で、(C_1～C_6)アルキル基は、より特別にはメチル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、s-ブチル基またはt-ブチル基でありうるものであり、置換されていてもよいアリール基は、より特別にはフェニル基、p-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、2-ナフチル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基またはビフェニル基でありうる。

【００６３】

有利には、R_1は、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換されていてもよいアリール基、特にフェニルを表す。この基はフェニル基、p-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、2-ナフチル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基およびビフェニル基より特に選択することができる。

【００６４】

別の態様によれば、Xはハロゲン原子またはNO_2もしくはNH_2基を表し、臭素原子またはNO_2もしくはNH_2基を特に表し、かつ/あるいはR_0は$-CH_2-C\equiv\underline{C}H$を表す。

【００６５】

有利には、そこでR_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表す。

【００６６】

特に、R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニル基を表しうる。

【００６７】

特定の一態様によれば、R_1は、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される、好ましくはハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシもしくはアリール基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換されていてもよいアリール基、特にフェニルを表す。

【００６８】

別の特定の態様によれば、R_2は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；好ましくは(C_1～C_6)アルキル基を表す。

【００６９】

別の特定の態様によれば、

R_1は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば(C_1～C_6)アルキル基；または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表し、

R_2は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば(C_1～C_6)アルキル基を表す。

【００７０】

特に、R_1およびR_2基は以下のように定義することができる：

R_1は(C_1～C_6)アルキル基、または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基；有利には、置換されていてもよい、特にハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表し、

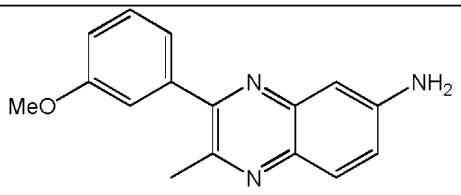
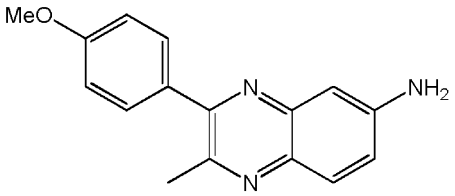
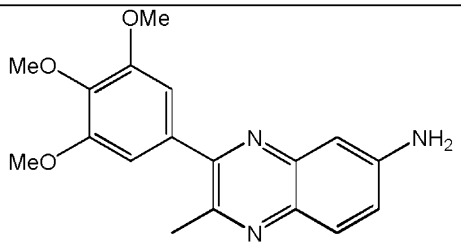
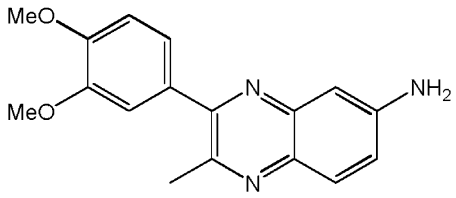
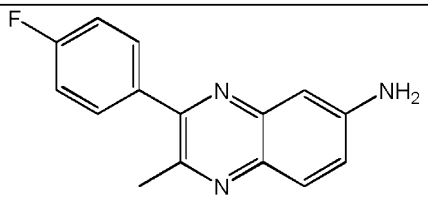
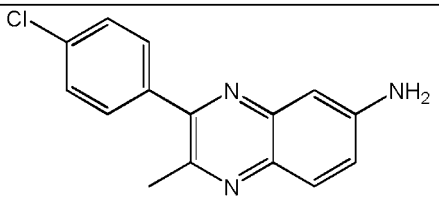
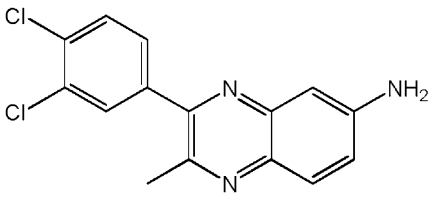
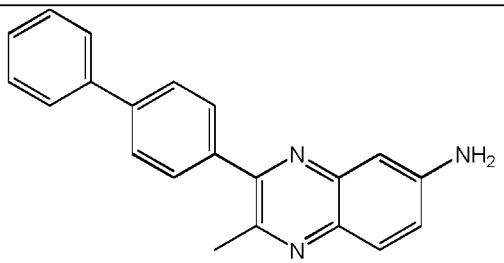
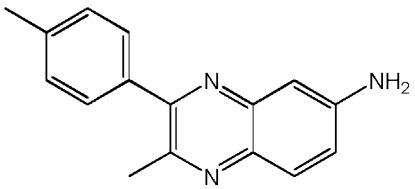
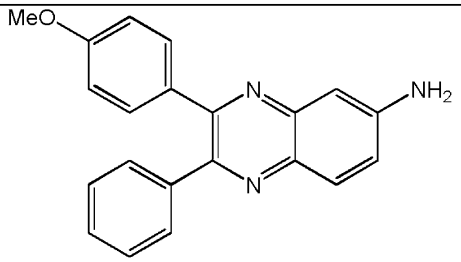
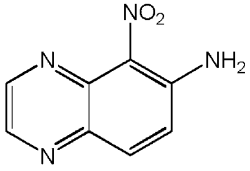
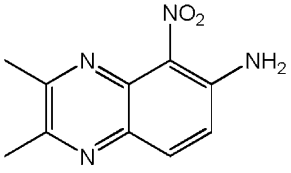
R_2は(C_1～C_6)アルキル基を表す。

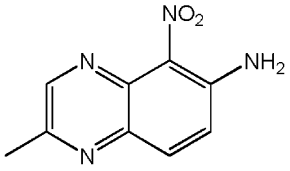
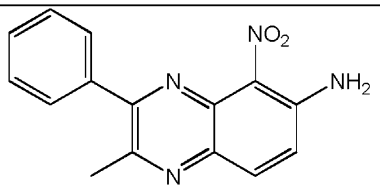
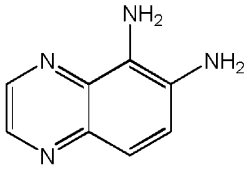
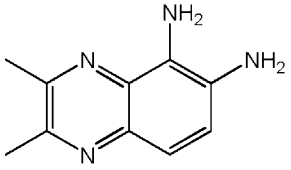
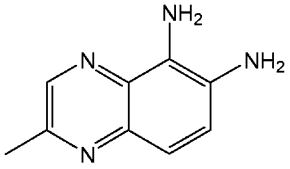
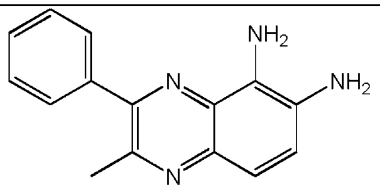
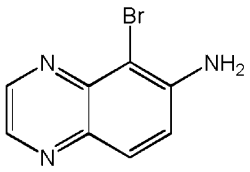
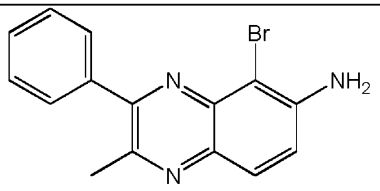
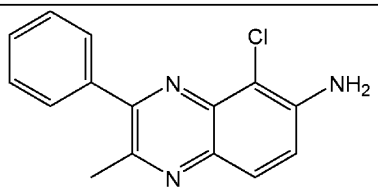
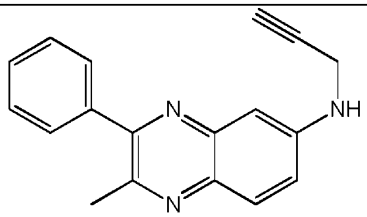
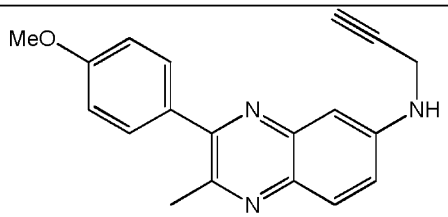
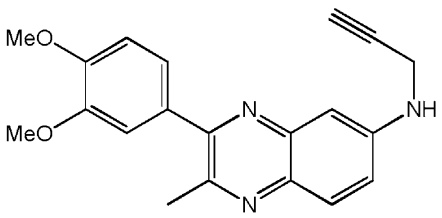
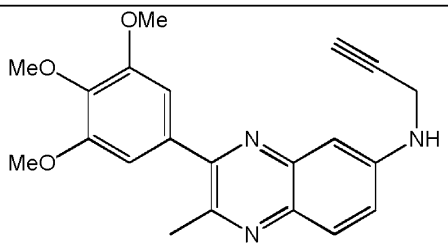
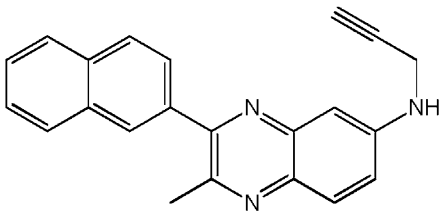
【００７１】

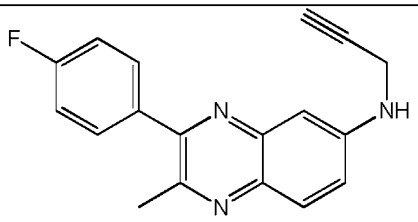
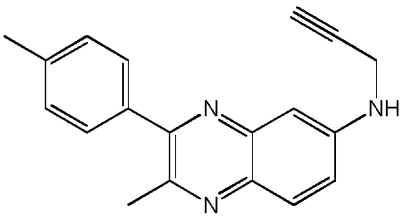
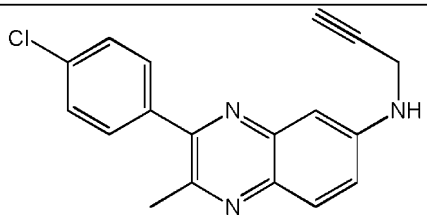
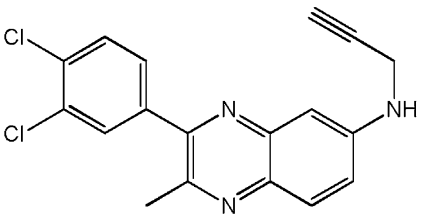
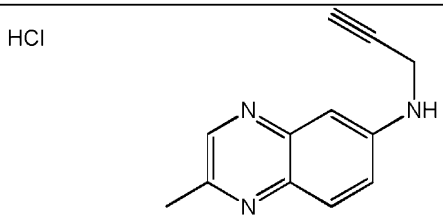
上記R_1およびR_2の定義において、(C_1～C_6)アルキル基は、より特別にはメチル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、s-ブチル基またはt-ブチル基でありうるものであり、置換されていてもよいアリール基は、より特別にはフェニル基、p-メトキシフェニル基、m-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基、2-ナフチル基、p-フルオロフェニル基、p-メチルフェニル基、p-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基またはビフェニル基でありうる。

【００７２】

式(I)の化合物は特に以下の化合物より選択することができる。

4bi		**4bh**	
4bk		**4bj**	
4bm		**4bo**	
4bp		**4bq**	
4bn		**4ch**	
5aa		**5bb**	

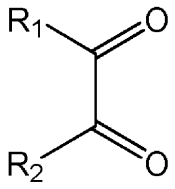
5ba		**5bc**	
6aa		**6bb**	
6ba		**6bc**	
7aa		**7bc**	
8bc		**9bc**	
9bh		**9bj**	
9bk		**9bl**	

9bm		**9bn**	
9bo		**9bp**	
9ba			

【００７３】

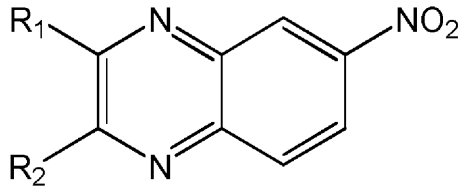
本発明はまた、以下の連続的工程を含む、X = R_0 = Hであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す、上記式(I)の化合物を調製するための方法(1)を目的とする:

(a1) 4-ニトロフェニレン-1,2-ジアミンとR_1およびR_2が既に定義の通りであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す下記式(II)の化合物とをカップリングすることで:



(II)

R_1およびR_2が既に定義の通りであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す下記式(III)の化合物を得る工程:



(III)

ならびに

(b1) 前記工程(a1)において得られた化合物(III)のニトロ官能基を還元することで、X = R_0 = Hであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す式(I)の化合物を得る工程。

【００７４】

好ましくは、Xは水素原子を表し、R_1およびR_2基の一方は、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換された置換アリール基、例えばフェニ

ルを表し、他方のR_1またはR_2基は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば(C_1～C_6)アルキル基を表す。

【００７５】

工程(a1)

この工程に使用される出発原料は一般に市販されており、または当業者に周知の方法によって容易に調製することができる。

【００７６】

この反応は、溶媒としての水中にて特に還流温度で行うことが有利である。

【００７７】

工程(b1)

ニトロ官能基をアミノ官能基に還元する工程(b1)において使用される還元剤は$SnCl_2$であることが有利である。この反応はエタノール、好ましくは無水エタノール中にて、有利にはその還流温度で行うことができる。

【００７８】

この還元工程は水素雰囲気下、パラジウム炭素の存在下で行ってもよい。

【００７９】

こうして得られた化合物を反応媒体から当業者に周知の方法によって、例えば抽出、溶媒の蒸発、または析出および濾過によって分離することができる。

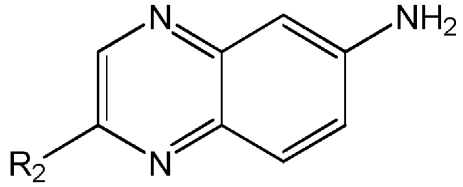
【００８０】

必要であれば、該化合物を当業者に周知の技術によって、例えば該化合物が結晶性である場合の再結晶、蒸発、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製してもよい。

【００８１】

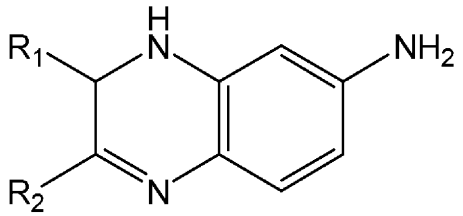
本発明はまた、以下の連続的工程を含む、X = R_0 = Hであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す、上記式(I)の化合物を調製するための方法(2)を目的とする:

(a2) R_1が既に定義の通りであるが水素原子ではありえない式R_1Liの化合物と、R_2が既に定義の通りである下記式(Ia)の化合物とを:



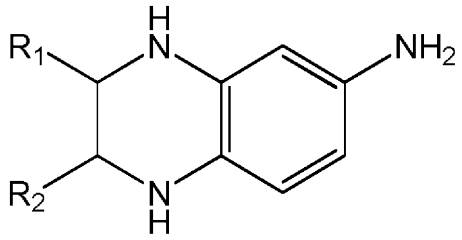
(Ia)

-100～25℃で構成される温度、特に約-78℃で反応させることで、R_1およびR_2が既に定義の通りであり、R_1≠Hであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す下記式(IV)の化合物を得る工程:



(IV)

(b2) 任意で、上記式(IV)中でR_2 = Hである場合、上記工程(a2)において得られた式(IV)の化合物と、R_2が既に定義の通りであるが水素原子ではありえない式R_2Liの化合物とを、-78～25℃で構成される温度、特に約0℃で反応させることで、R_1およびR_2が既に定義の通りであり、R_1およびR_2≠Hであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す下記式(V)の化合物を得る工程:



(V)

、ならびに

(c2) 上記工程(a2)または(b2)においてそれぞれ得られた式(IV)または(V)の化合物を酸化することで、R_1およびR_2が既に定義の通りであり、R_1およびR_2基の少なくとも一方が置換アリール基を表す式(I)の化合物を得る工程。

【００８２】

好ましくは、Xは水素原子を表し、R_1およびR_2基の一方は、ハロゲン原子、$(C_1 \sim C_6)$アルキル、$(C_1 \sim C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-$((C_1 \sim C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換された置換アリール基、例えばフェニルを表し、他方のR_1またはR_2基は、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、例えば$(C_1 \sim C_6)$アルキル基を表す。

【００８３】

工程(a2)

この工程に使用される化合物R_1Liは市販されており、または当業者に周知の合成方法によって容易に入手可能である。

【００８４】

式(Ia)の化合物は、上記の方法(1)に従って、または当業者に公知である任意の他の方法によって調製することができる。

【００８５】

この反応は溶媒としてのテトラヒドロフラン中で行うことが有利である。

【００８６】

工程(b2)

この工程に使用される化合物R_2Liは市販されており、または当業者に周知の合成方法によって容易に入手可能である。

【００８７】

この反応は溶媒としてのテトラヒドロフラン中で行うことが有利である。

【００８８】

工程(c2)

この工程は、キノキサリン核の再芳香族化を可能にするMnO_2などの酸化剤の存在下で行う。

【００８９】

この反応は、溶媒として使用されるクロロホルム中にて特に還流温度で行うことが有利である。

【００９０】

こうして得られた化合物を反応媒体から当業者に周知の方法によって、例えば抽出、溶媒の蒸発、または析出および濾過によって分離することができる。

【００９１】

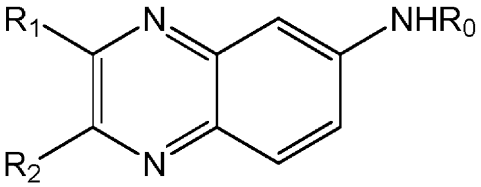
必要であれば、該化合物を当業者に周知の技術によって、例えば該化合物が結晶性である場合の再結晶、蒸発、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製してもよい。

【００９２】

本発明はまた、以下の連続的工程を含む、X≠Hである上記式(I)の化合物を調製するための方法(3)を目的とする:

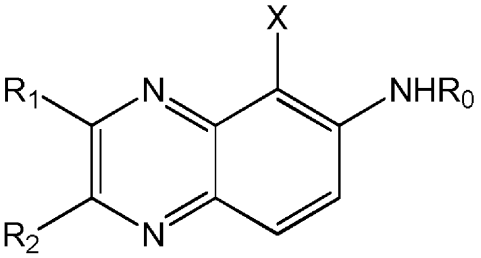
(a3) R_0、R_1およびR_2が既に定義の通りである下記式(Ib)の化合物をニトロ化またはハ

ロゲン化することで:



(Ib)

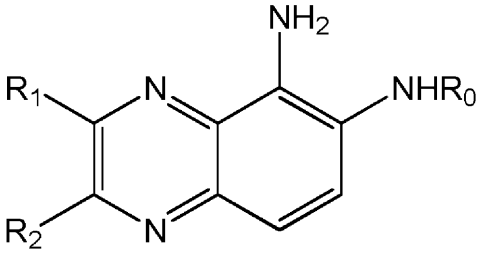
R_0、R_1およびR_2が既に定義の通りであり、Xがハロゲン原子またはNO_2基を表す下記式(Ic)の化合物を得る工程:



(Ic)

、ならびに

(b3) 任意で、上記式(Ic)中でX = NO_2である場合、上記工程(a3)において得られた式(Ic)の化合物を還元することで、R_0、R_1およびR_2が既に定義の通りである下記式(Id)の化合物を得る工程。



(Id)

【００９３】

工程(a3)

式(Ib)の化合物は、特にR_0 = Hである場合は上記方法(1)または(2)に従って、R_0 = CH_2-C≡CHである場合は下記方法(4)に従って調製してもよい。

【００９４】

ニトロ化反応は硫酸中、KNO_3の存在下、特に0℃未満の温度、例えば約-10℃で行うことができる。

【００９５】

ハロゲン化工程は、当業者に公知の任意のハロゲン化剤によって行うことができる。臭素化の場合、臭素を特に酢酸中にて、例えば室温で使用することができる。塩素化の場合、N-クロロスクシンイミドを特に溶媒としてのジクロロメタン中にて、例えば室温で使用することができる。

【００９６】

工程(b3)

ニトロ官能基をアミノ官能基に還元する工程(b3)において使用される還元剤は$SnCl_2$であることが有利である。この反応はエタノール、好ましくは無水エタノール中にて、有利にはその還流温度で行うことができる。

【００９７】

この還元工程は水素雰囲気下、パラジウム炭素の存在下で行ってもよい。

【００９８】

こうして得られた化合物(Ic)または(Id)を反応媒体から当業者に周知の方法によって、

例えば抽出、溶媒の蒸発、または析出および濾過によって分離することができる。

【００９９】

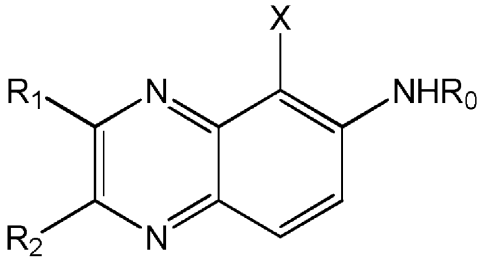
必要であれば、該化合物を当業者に周知の技術によって、例えば該化合物が結晶性である場合の再結晶、蒸発、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製してもよい。

【０１００】

既に記載の式(Ia)～(Id)が、式(I)の特定の下位式を表すことから、式(I)の化合物を表すものと見なされるべきであることに留意されたい。

【０１０１】

本発明はまた、R_0 = CH_2-C≡CHである上記式(I)の化合物を調製するための方法(4)であって、下記式(Ie)の化合物とハロゲン化プロパルギル、好ましくは臭化プロパルギルとを反応させる工程を含む方法を目的とする:



(Ie)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2基を表し、

R_0はHを表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表す。

【０１０２】

したがって、式(Ie)は、本発明の式(I)の特定の下位式(主にR_0 = Hである)を表すことから、式(I)の化合物を表すものと見なされるべきである。

【０１０３】

式(Ie)の化合物は、既に記載の方法(1)、(2)および(3)に特に従って調製することができる。

【０１０４】

X = NH_2である式(I)の化合物は、プロパルギル部分もこのアミノ官能基に付加される可能性があることから、この反応において使用することができない。したがってこの場合では、R_0 = HおよびX = NO_2である化合物からのプロパルギル部分による置換反応を行った後、上記方法(3)の工程(b3)に従ってこのニトロ官能基をアミノ官能基に還元することが好ましい。

【０１０５】

ハロゲン化プロパルギルとの反応は、塩基性媒体中、特にK_2CO_3などの塩基の存在下で行うことが有利である。KIなどのヨウ化物塩の付加によって有利に導入されるヨウ化物イオンの存在下で行うことができる。

【０１０６】

この反応はジメチルホルムアミドなどの溶媒中にて特に100℃の温度で行うことができる。

【０１０７】

反応条件下で感受性/反応性である官能基を保護するためにさらなる保護/脱保護工程が必要になることがあり、これは当業者が評価することができる。

【０１０８】

こうして得られた化合物を反応媒体から当業者に周知の方法によって、例えば抽出、溶

媒の蒸発、または析出および濾過によって分離することができる。

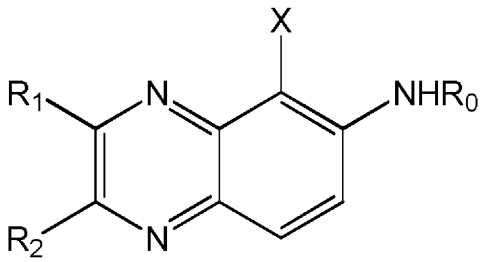
【０１０９】

必要であれば、該化合物を当業者に周知の技術によって、例えば該化合物が結晶性である場合の再結晶、蒸発、シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって精製してもよい。

【０１１０】

[本発明1001]

医薬、特に神経栄養薬または神経保護薬として使用される、下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物:



(I)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、

R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv CH$を表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表し、

但し以下を除く:

XおよびR_0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子または置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、ならびに

6-アミノ-5-ブロモキノキサリン。

[本発明1002]

Xが水素原子、臭素原子、NH_2もしくはNO_2基; 好ましくは水素原子を表すことを特徴とする、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子; $(C_1～C_6)$アルキル基; または置換されていてもよい、特にハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-($(C_1～C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいアリール基を表すことを特徴とする、本発明1001および1002のいずれかの化合物。

[本発明1004]

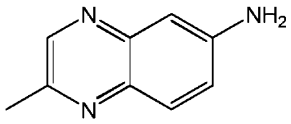
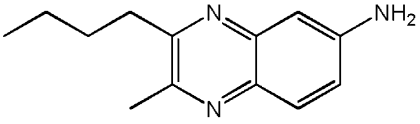
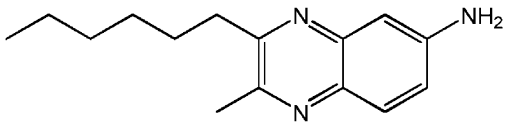
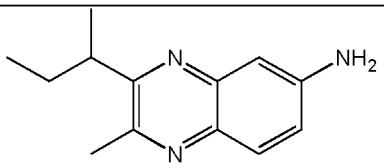
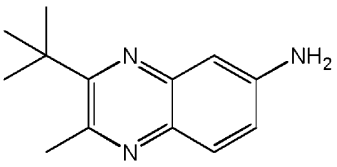
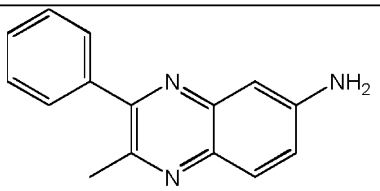
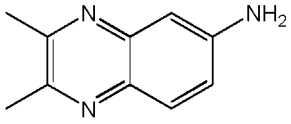
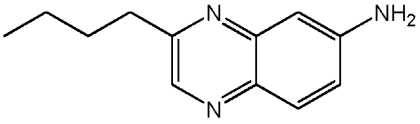
R_1が、ハロゲン原子、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルコキシもしくはアリール、N_3、NO_2、NH_2または-NH-($(C_1～C_6)$アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で置換されていてもよいフェニルなどのアリール基を表すことを特徴とする、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

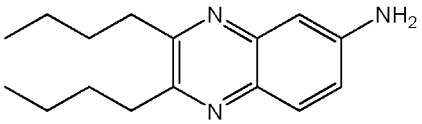
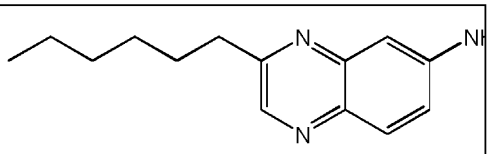
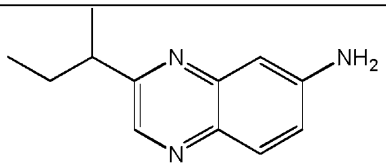
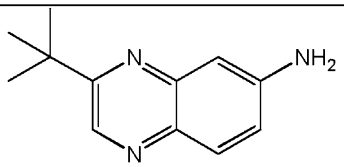
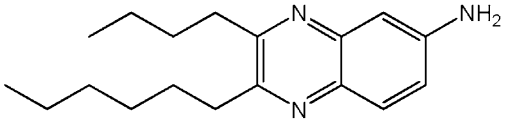
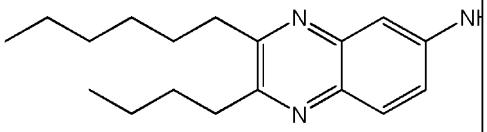
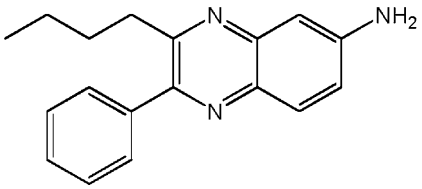
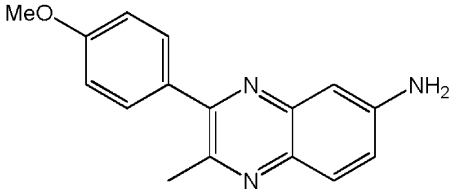
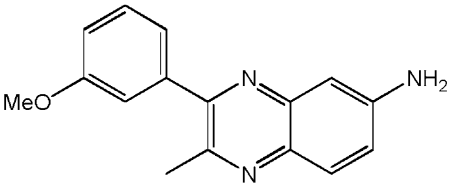
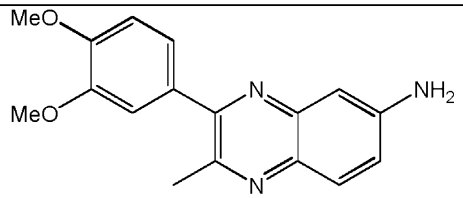
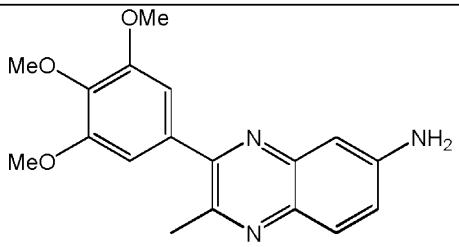
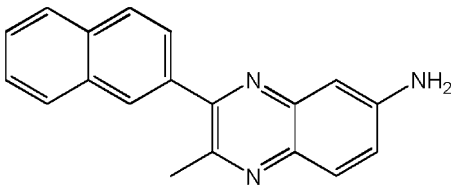
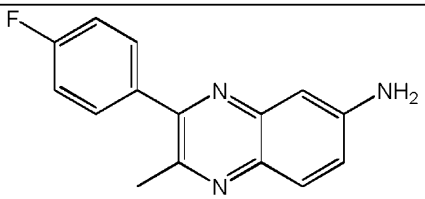
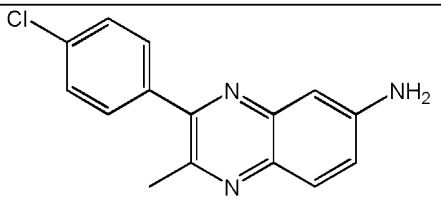
R_2が、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖を表すことを特徴とする、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

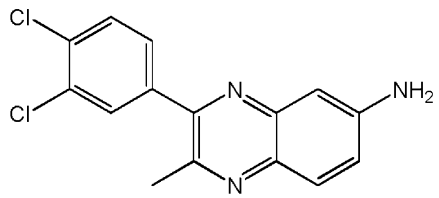
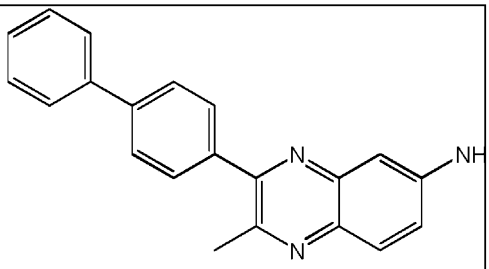
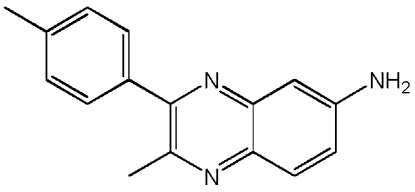
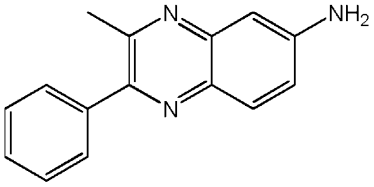
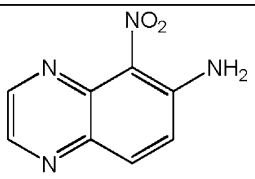
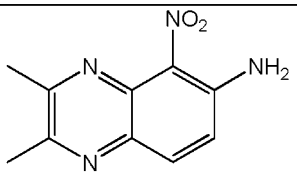
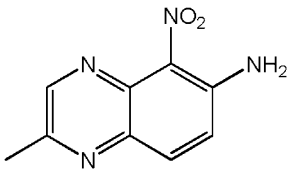
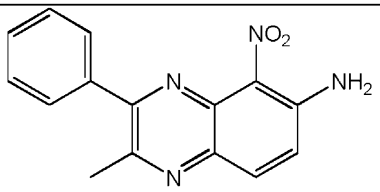
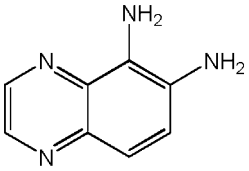
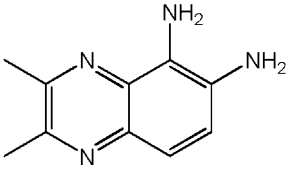
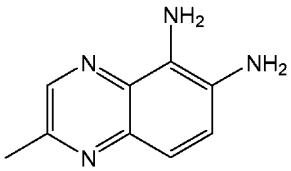
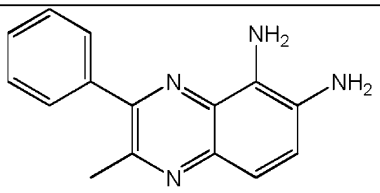
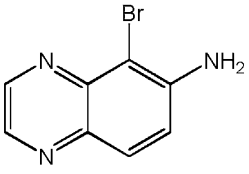
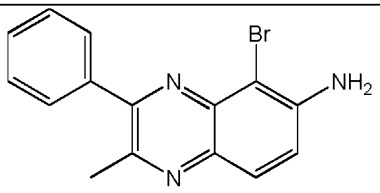
[本発明1006]

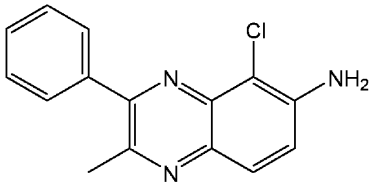
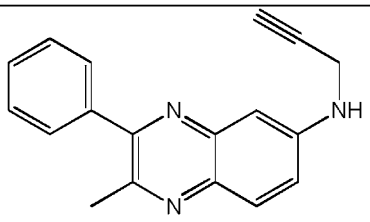
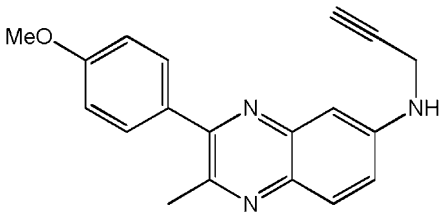
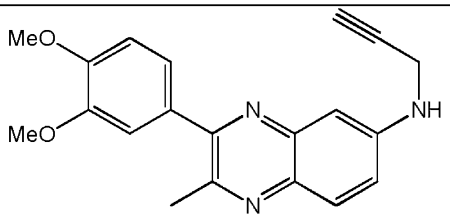
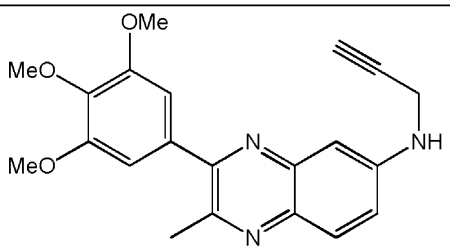
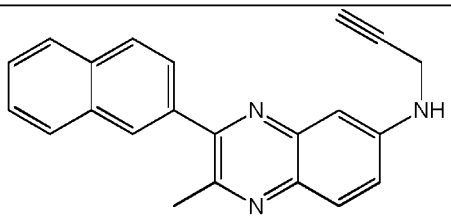
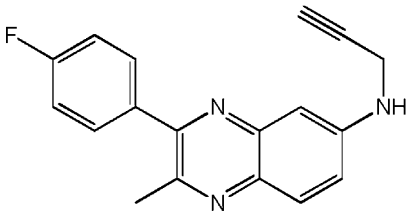
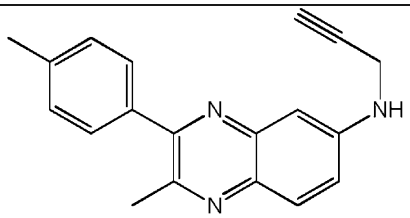
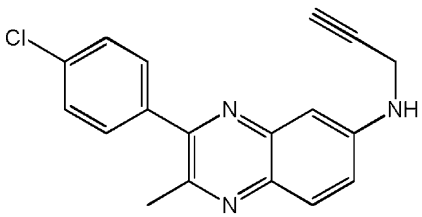
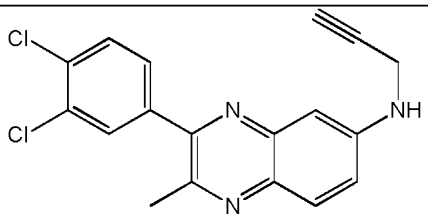
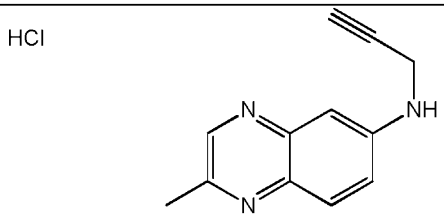
以下の化合物より選択されることを特徴とする、本発明1001～1005のいずれかの化合物:

4ba		**4bd**	
4be		**4bf**	
4bg		**4bc**	
4bb		**4ad**	

10

4dd		**4ae**	
4af		**4ag**	
4ed		**4de**	
4cd		**4bh**	
4bi		**4bj**	
4bk		**4bl**	
4bm		**4bo**	

4bp		**4bq**	
4bn		**4cb**	
5aa		**5bb**	
5ba		**5bc**	
6aa		**6bb**	
6ba		**6bc**	
7aa		**7bc**	

8bc		**9bc**	
9bh		**9bj**	
9bk		**9bl**	
9bm		**9bn**	
9bo		**9bp**	
9ba			

。

[本発明1007]

アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症または筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の処置または予防において使用するための、6-アミノ-5-ブロモキノキサリンを含む本発明1001～1006のいずれかの式(I)の化合物。

[本発明1008]

本発明1001～1006のいずれかの少なくとも1つの式(I)の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1009]

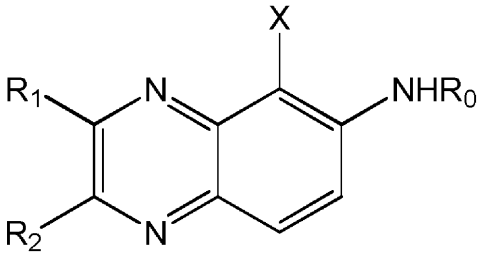
神経変性疾患の処置または予防において特に有用な別の有効成分も含むことを特徴とする、本発明1008の薬学的組成物。

[本発明1010]

有効成分がドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンおよびタクリンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤；セレギリンおよびラサギリンなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤；エンタカポンなどのカテコールアミンO-メチルトランスフェラーゼ阻害剤；アマンタジンおよびバクロフェンなどのグルタミン酸作動性阻害剤；サブコメリンなどのコリン作動性アゴニスト；ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロールおよびプラミペキソールなどのドーパミンアゴニスト；L-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンなどの神経伝達物質類似体または前駆体；ならびにトリヘキシフェニジルおよびトロパテピンなどの抗コリン作動薬より選択されることを特徴とする、本発明1009の薬学的組成物。

[本発明1011]

下記式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩、その立体異性体または任意の割合での立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ混合物:



(I)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2もしくはNH_2基を表し、

R_0はHまたは$-CH_2-C\equiv CH$を表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子；1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；または置換されていてもよいアリール基を表し、

但し以下を除く:

XおよびR0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子または置換されていてもよいアリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、

XおよびR0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2がそれぞれ互いに独立して水素原子；1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖；または非置換アリール基を表す、式(I)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、ならびに

6-アミノ-5-ブロモキノキサリン、5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、3-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、2-メチル-5-ニトロ-6-アミノ-キノキサリン、5,6-ジアミノキノキサリン、5,6-ジアミノ-2-メチル-キノキサリン、5,6-ジアミノ-2-デシル-キノキサリンおよび5,6-ジアミノ-3-デシル-キノキサリン。

[本発明1012]

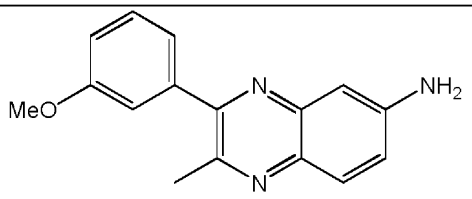
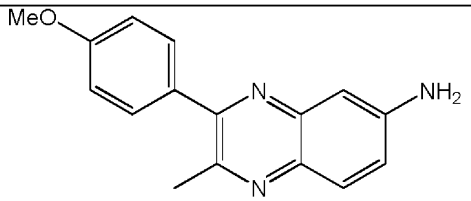
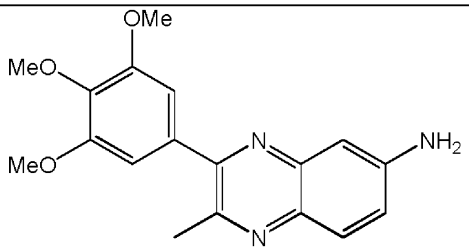
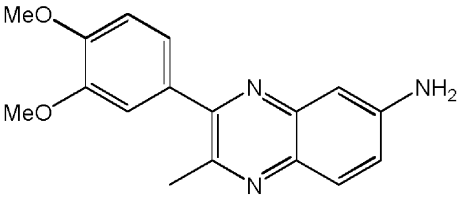
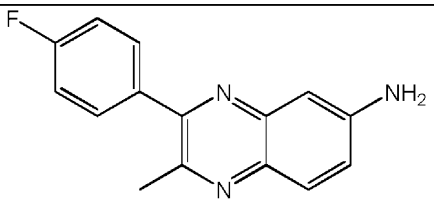
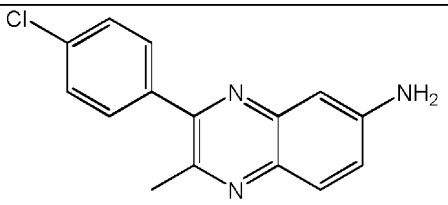
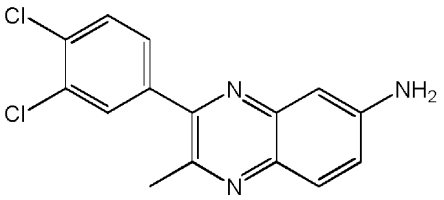
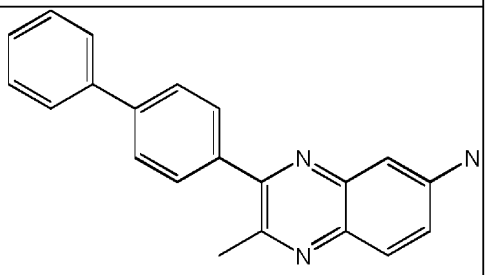
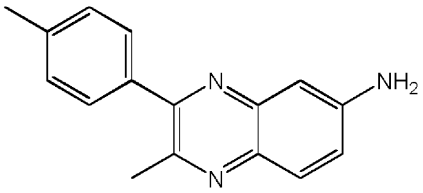
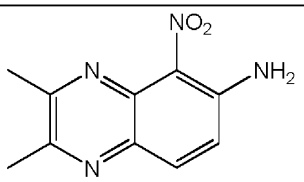
XおよびR0がそれぞれ水素原子を表し、R_1およびR_2基の一方が、ハロゲン原子、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)アルコキシ、アリール、N_3、NO_2、NH_2もしくは-NH-((C_1～C_6)アルキル)基より選択される1個もしくは複数の基で特に置換された置換アリール基を表し、他方のR_1またはR_2基が、1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含有する飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖を表すことを特徴とする、本発明1011の化合物。

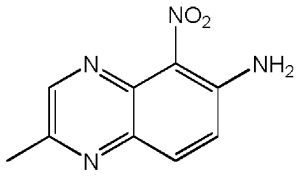
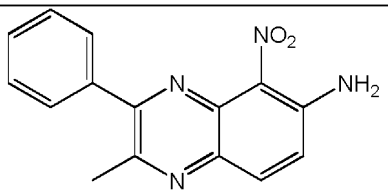
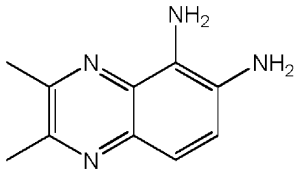
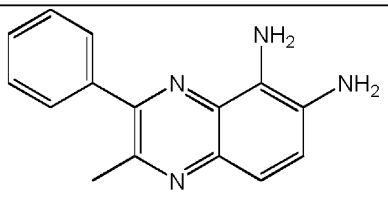
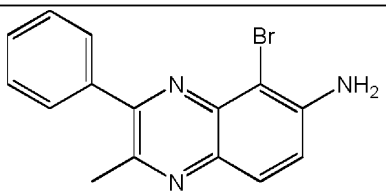
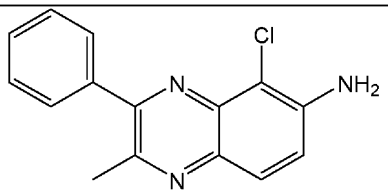
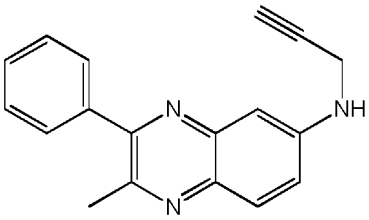
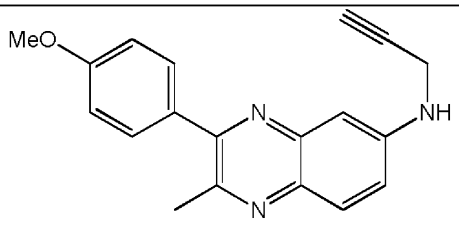
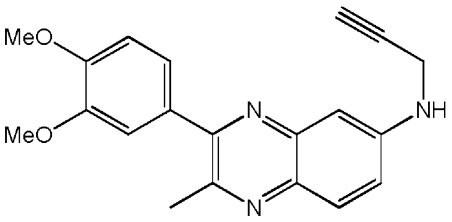
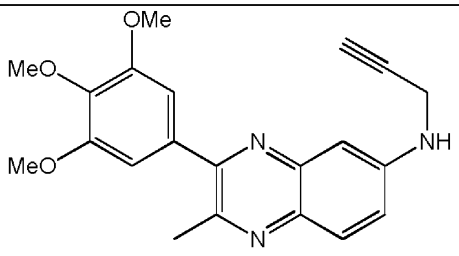
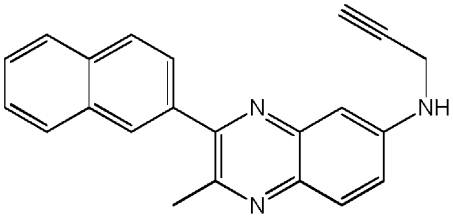
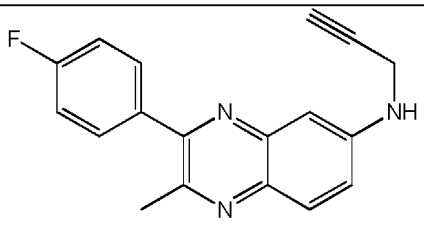
[本発明1013]

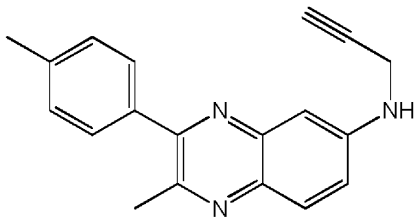
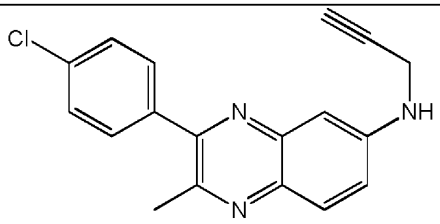
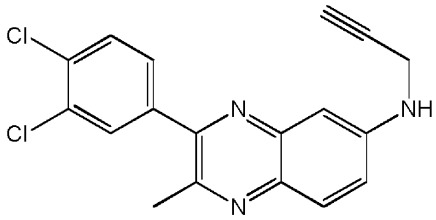
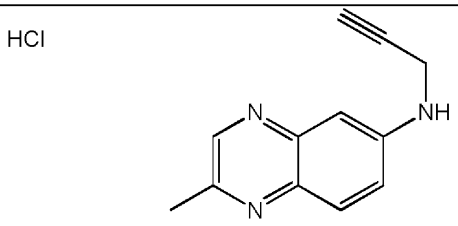
Xがハロゲン原子またはNO_2もしくはNH_2基を表し、臭素原子またはNO_2もしくはNH_2基を特に表し、かつ/あるいはR_0が$-CH_2-C\equiv CH$を表すことを特徴とする、本発明1011の化合物。

[本発明1014]

以下の化合物より選択されることを特徴とする、本発明1011～1013のいずれかの化合物：

4bi		**4bh**	
4bk		**4bj**	
4bm		**4bo**	
4bp		**4bq**	
4bn		**5bb**	

5ba		**5bc**	
6bb		**6bc**	
7bc		**8bc**	
9bc		**9bh**	
9bj		**9bk**	
9bl		**9bm**	

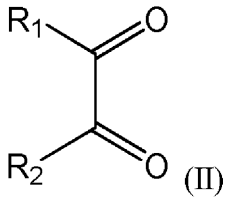
9bn		**9bo**	
9bp		**9ba**	

。

[本発明1015]

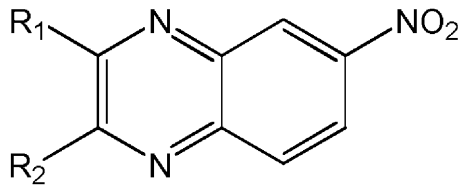
以下の連続的工程を含む、本発明1012の式(I)の化合物の調製方法:

(a1) 4-ニトロフェニレン-1,2-ジアミンと、R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(II)の化合物とをカップリングすることで:



(II)

R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(III)の化合物を得る工程:



(III)

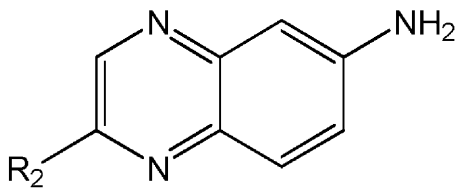
、ならびに

(b1) 上記工程(a1)において得られた化合物(III)のニトロ官能基を還元することで本発明1012の式(I)の化合物を得る工程。

[本発明1016]

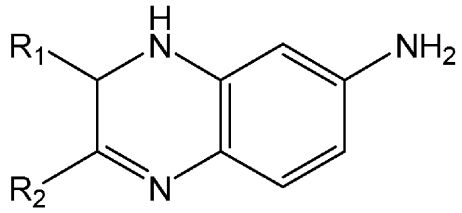
以下の連続的工程を含む、本発明1012の式(I)の化合物の調製方法:

(a2) R_1が本発明1012に定義の通りである式R_1Liの化合物と、R_2が本発明1012に定義の通りであるかまたは水素原子を表す下記式(Ia)の化合物とを:



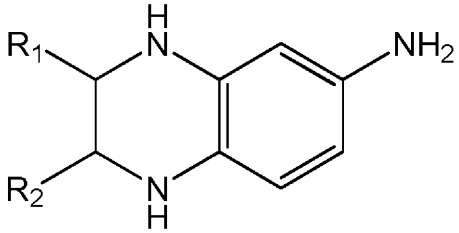
(Ia)

-100～25℃で構成される温度、特に約-78℃で反応させることで、R_1が本発明1012に定義の通りであり、R_2が本発明1012に定義の通りであるかまたは水素原子を表す下記式(IV)の化合物を得る工程:



(IV)

(b2) 上記式(IV)中でR_2 = Hである場合、上記工程(a2)において得られた式(IV)の化合物と、R_2が本発明1012に定義の通りである式R_2Liの化合物とを、-78～25℃で構成される温度、特に約0℃で反応させることで、R_1およびR_2が本発明1012に定義の通りである下記式(V)の化合物を得る工程:



(V)

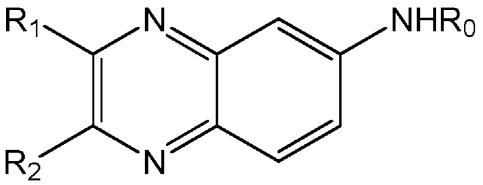
、ならびに

(c2) 上記工程(a2)または(b2)において得られた式(IV)または(V)の化合物を酸化することで本発明1012の式(I)の化合物を得る工程。

[本発明1017]

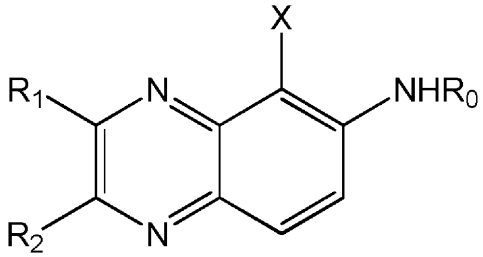
以下の連続的工程を含む、X≠Hである本発明1011の式(I)の化合物の調製方法:

(a3) R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りである下記式(Ib)の化合物をニトロ化またはハロゲン化することで:



(Ib)

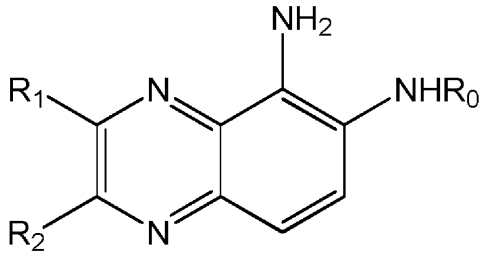
R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りであり、Xがハロゲン原子またはNO_2基を表す下記式(Ic)の化合物を得る工程:



(Ic)

、ならびに

(b3) 任意で、上記式(Ic)中でX = NO_2である場合、上記工程(a3)において得られた式(Ic)の化合物を還元することで、R_0、R_1およびR_2が本発明1011に定義の通りである下記式(Id)の化合物を得る工程：

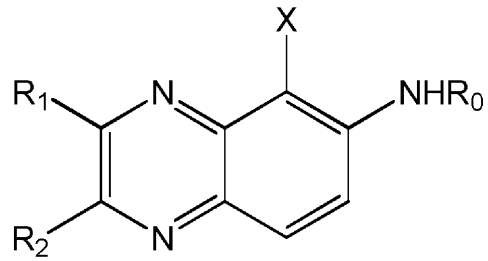


(Id)

。

[本発明1018]

R_0 = $CH_2C{\equiv}CH$である本発明1011の式(I)の化合物の調製方法であって、下記式(Ie)の化合物とハロゲン化プロパルギル、好ましくは臭化プロパルギルとを反応させる工程を含む方法:



(Ie)

式中、

Xは水素原子、臭素もしくは塩素などのハロゲン原子、またはNO_2基を表し、

R_0はHを表し、

R_1およびR_2はそれぞれ互いに独立して水素原子; 1～10個、好ましくは1～6個の炭素原子を含む飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分岐炭化水素鎖; または置換されていてもよいアリール基を表す。

本発明は、以下の非限定的な実施例に照らしてさらに明確に理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【０１１１】

【図１】未処理培養物(対照B)、または100nMの化合物4bcで処理した培養物(A)もしくは200μMのdbcAMPで処理した培養物(C)の画像を示す。これら培養物のドーパミン作動性ニューロンはチロシンヒドロキシラーゼの認識によって免疫標識される。

【図２】マウス脳を3つの部分に解剖した図を示す。

【図３】未処置マウス、担体を受け取ったマウス、または300mg/kg/日で化合物4bcを受け取ったマウスに対する経口処置の間の時間(日)関数としての同一群のマウスの平均体重(g)を表す図を示す。

【図４】化合物4bcを定量化するために腹腔内試験の異なるマウスの脳抽出物からHPLC-MS/MSで得られたクロマトグラム(x軸: 時間(分); y軸: 相対強度(%))を示す。

【図５】化合物4bcを定量化するために腹腔内試験の異なるマウスの脳抽出物からHPLC-MS/MSで得られたクロマトグラム(x軸: 時間(分); y軸: 相対強度(%))を示す。マウスは最終処置の2時間後に安楽死させ、抽出物は分析前に4℃で40日間保持した。

【図６】化合物4bcを検出するために腹腔内試験の異なるマウスの脳抽出物からHPLC-MS/MSで得られたクロマトグラム(x軸: 時間(分); y軸: 相対強度(%))を示す。マウスは最終処置の4時間後および6時間後に安楽死させ、抽出物は分析前に4℃で40日間保持した。

【図７】化合物4bcの存在を確認するために経口試験の異なるマウスの脳抽出物からHPLC-MS/MSで得られたクロマトグラム(x軸: 時間(分); y軸: 相対強度(%))を示す。

【図８】腹腔内投与後の化合物4bcのマウスの脳内および血漿中での動態を示す。

【図９】鼻腔内投与される毒素MPTPに対する経口投与される化合物4bcによる神経保護のインビボ試験において使用される異なるマウス群(NT/NL: 処置なし/病変なし; T/NL: 処

置あり/病変なし; NT/L: 処置なし/病変あり; T/L: 処置あり/病変あり)の右線条体(ST.R)および左線条体(ST.L)の平均光学濃度を示す。

【図１０】鼻腔内投与される毒素MPTPに対する経口投与される化合物4bcによる神経保護のインビボ試験において使用される異なるマウス群(NT/NL: 処置なし/病変なし; T/NL: 処置あり/病変なし; NT/L: 処置なし/病変あり; T/L: 処置あり/病変あり)の黒質中のチロシンヒドロキシラーゼ陽性(TH^+)ニューロンの平均量を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１１２】

実施例

以下の略語をこの部において使用した。

AMP	アデノシン 3',5'-一リン酸
dbcAMP	ジブチリル環状アデノシン 3',5'-一リン酸
DCM	ジクロロメタン
DMSO	ジメチルスルホキシド
equiv.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
$EtOH_{abs}$	無水エタノール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC–MS/MS	2回の質量分析と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー
IR	赤外
NCS	*N*-クロロ-スクシンイミド
MPTP	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
MRM	多重反応モニタリング
MS	質量スペクトル
NMR または RMN	核磁気共鳴
RT	室温
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外

【０１１３】

化合物を以下のように命名した。

- 第1の接尾語 = R_2
- 第2の接尾語 = R_1

およびa = H、b = Me、c = Ph、d = n-Bu、e = n-Hex、f = s-Bu、g = t-Bu、h = p-メトキシフェニル、i = m-メトキシフェニル、j = 3,4-ジメトキシフェニル、k = 3,4,5-トリメトキシフェニル、l = 2-ナフチル、m = p-フルオロフェニル、n = p-メチルフェニル、o = p-クロロフェニル、p = 3,4-ジクロロフェニル、q = ビフェニル。

【０１１４】

I. 本発明の化合物の合成

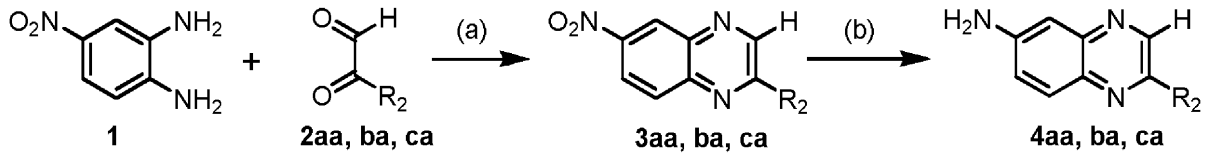
I.1. 一般的手順

いずれも市販の化合物である4-ニトロフェニレン-1,2-ジアミン1とグリオキサール2aa、ピルブアルデヒド2baまたはフェニルグリオキサール2caとの間のHinsberg縮合によって6-ニトロキノキサリン3aa、2-メチル-6-ニトロキノキサリン3baまたは2-フェニル-6-ニトロキノキサリン3caを位置選択的に得る。ニトロ官能基を塩化第一スズ(またはパラジウム炭素の存在下での水素)によってアミン官能基に還元することで6-アミノキノキサリン4aa、2-メチル-6-アミノキノキサリン4baおよび2-フェニル-6-アミノキノキサリン4caを得る

(スキーム1参照)。

【０１１５】

スキーム1[a]



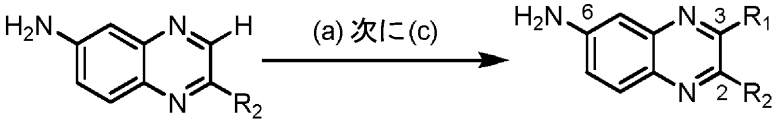
[a]試薬および条件: (a) H_2O、還流。(b) $SnCl_2$、$EtOH_{abs}$、還流、またはH_2、Pd/C、60℃。

【０１１６】

キノキサリンの2位および3位における置換を、有機リチウム化合物を包含する反応によって導入する。実際、環の3位における有機リチウムによる置換が化合物4aa、4baまたは4ca中、-78℃で選択的であり、したがって3位において様々な置換基を有するキノキサリンが得られる。3位が既に置換基で占められて2位が空いている場合、環の2位における第2の置換が0℃で可能であり、これにより非対称の二置換キノキサリンが得られる。二酸化マンガンによる再芳香族化によって様々な置換基を有する化合物4を得る(スキーム2参照)。ケトアルデヒドの代わりにジケトンを用いる既に記載のHinsberg反応を行うことで二置換キノキサリン4を得ることも可能である(スキーム3参照)。

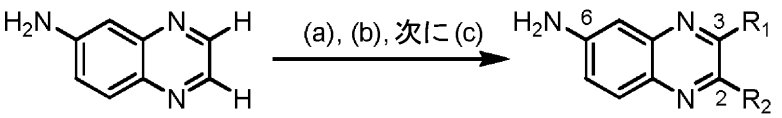
【０１１７】

スキーム2[a]



Si R_2= H **4aa**
R_2= Me **4ba**
R_2= Ph **4ca**

4ae～4ag
4bb～4bm
4cb, 4ce



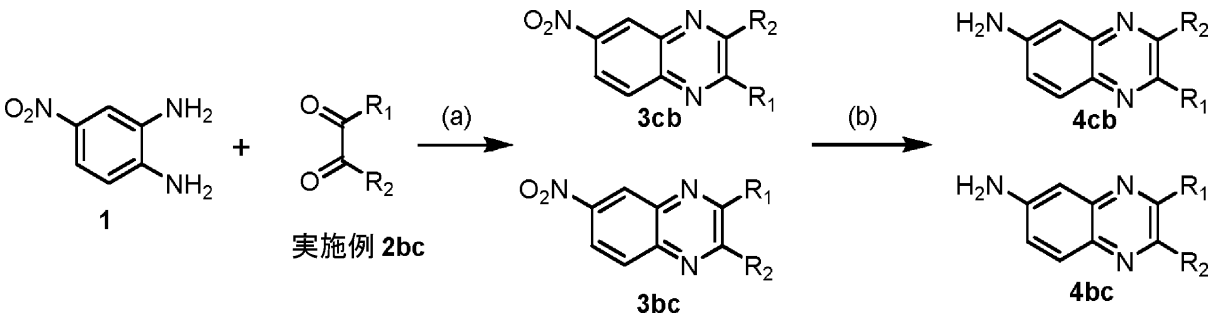
Si R_2=H **4aa**

4dd, 4de, 4ed

[a]試薬および条件: (a) R_1Li、THF、-78℃。(b) R_2Li、THF、-78℃、次に0℃。(b) MnO_2、$CHCl_3$、還流。

【０１１８】

スキーム3[a]



[a]試薬および条件: (a) H_2O、還流。(b) $SnCl_2$、$EtOH_{abs}$、還流、またはH_2、Pd/C、60℃。(ii) クロマトグラフィー、異性体分離。

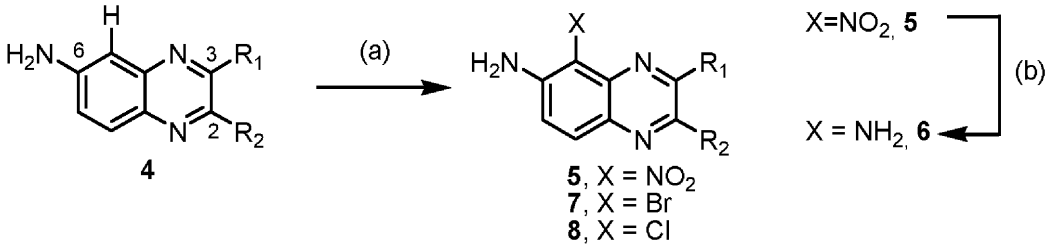
【０１１９】

キノキサリン4の5位における選択的置換を、ニトロ化化合物5を与える、硫酸中硝酸カリウムによって生成されるニトロニウムイオン、およびハロゲン化化合物7を与える、酢酸中臭素などのハロゲン化物イオンなどの求電子剤による芳香族置換によって行う。ニト

ロ化誘導体5から、無水エタノール中、還流温度での、または水素雰囲気下、Pd/Cの存在下、60℃での、塩化スズ(II)による還元によって、アミノ化化合物6を得る(スキーム4参照)。

【０１２０】

スキーム4[a]



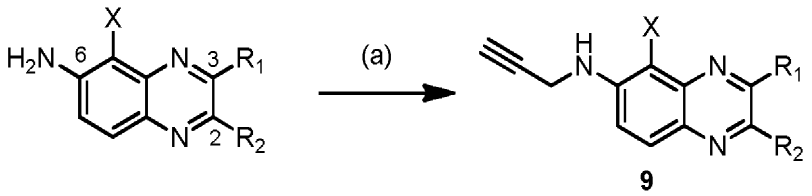
[a]試薬および条件: (a) KNO_3、H_2SO_4、-10℃、またはBr_2、AcOH、RT、またはNCS、DCM、RT。(b) $SnCl_2$、$EtOH_{abs}$、還流、またはH_2、Pd/C、60℃。

【０１２１】

6-アミノ-キノキサリンのアミン官能基のプロパルギル基による置換を、該キノキサリンと臭化プロパルギルとを塩基性条件下、DMI中、100℃で反応させることで行ってもよい(スキーム5参照)。

【０１２２】

スキーム5[a]

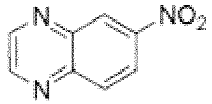


[a]試薬および条件: (a) KI、K_2CO_3、DMI、100℃。

【０１２３】

I.2 化合物3の合成

3aa



6-ニトロキノキサリン

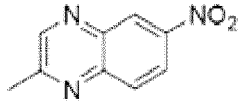
$C_8H_5N_3O_2$　175 g. mol^{-1}　黄色固体

市販の4-ニトロ-フェニレン-1,2-ジアミン(1.53g、10mmol、1当量)および市販のグリオキサール(水中40%)(1.8mL、10mmol、1当量)の水溶液(30mL)を還流温度で4時間加熱した。冷却後、析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を100℃で24時間オーブン乾燥させた。

収率: 93%(1.63g)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H) ; 8.52 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H) ; 9.01 (s, 3H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 123.4, 125.9, 131.3, 141.9, 145.3, 147.0, 147.6, 147.9. IR ν cm^{-1} : 3090, 3055, 1610, 1585, 1545, 1520, 1490, 1445, 1370, 1345, 1295, 1205, 1190, 1130, 1075, 955, 930, 870, 850, 810, 740. MS (ESI) m/z: 176 ($[M+H]^+$, 23).

【０１２４】

3ba  $C_9H_7N_3O_2$ 189 g. mol^{-1} 黄褐色固体

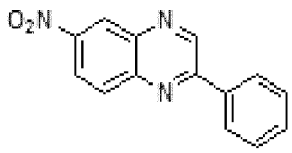
2-メチル-6-ニトロキノキサリン

市販の4-ニトロ-フェニレン-1,2-ジアミン(3.06g、20mmol、1当量)および市販のピルビン酸アルデヒド(水中40%)(3.6mL、20mmol、1当量)の水溶液(50mL)を還流温度で1.5時間加熱した。冷却後、析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を100℃で24時間オーブン乾燥させた。

収率: 90%(3.40g)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.82 (s, 3H) ; 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 8.87 (s, 1H) ; 8.92 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 22.8, 123.3, 125.5, 130.2, 139.7, 144.5, 147.0, 148.1, 157.3. IR ν cm^{-1} : 3045, 2955, 1615, 1565, 1520, 1490, 1455, 1390, 1340, 1295, 1210, 1185, 1080, 965, 940, 930, 860, 830, 795, 745, 715. MS (ESI) m/z : 190 ([M+H]$^+$, 100)

【０１２５】

3ca  $C_{14}H_9N_3O_2$ 251,2 g.mol-1 橙色固体

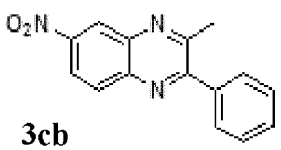
6-ニトロ-2-フェニルキノキサリン

市販の4-ニトロ-フェニレン-1,2-ジアミン(1.530g、10mmol、1当量)および市販のフェニルグリオキサール一水和物(1.522g、10mmol、1当量)の水溶液(40mL)を還流温度で1時間加熱した。冷却後、析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を100℃で24時間オーブン乾燥させた。

収率: 98%(2.455g)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 7.61 (m, 3H), 8.24-8.29 (m, 3H), 8.55 (dd, J = 9.3 および 2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 123.8, 125.6, 127.9 (2C), 129.4 (2C), 131.2, 131.4, 135.6, 140.3, 144.9, 145.5, 147.4, 154.3

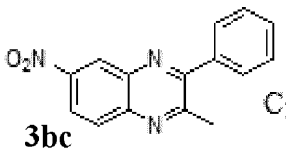
【０１２６】



3cb

3-メチル-6-ニトロ-2-フェニルキノキサリン

+



3bc $C_{15}H_{11}N_3O_2$ 265,3 g.mol-1 橙色固体

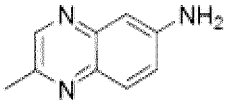
2-メチル-6-ニトロ-3-フェニルキノキサリン

市販の4-ニトロ-フェニレン-1,2-ジアミン(0.516g、3.4mmol、1当量)および市販のフェニル-1,2-プロパンジオン(0.45mL、3.4mmol、1当量)の水-アルコール溶液(20mL、50:50イソプロパノール/水)を還流温度で1.5時間加熱した。水30mLの添加および冷却後、析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた橙色固体を100℃で24時間オーブン乾燥させた。

収率: 93%(834.4mg)。

【０１２７】

I.3. 化合物4の合成

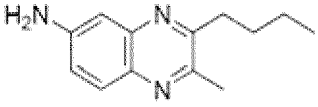
4ba  $C_9H_9N_3$ 159 g. mol^{-1} 赤褐色 固体

2-メチル-6-アミノキノキサリン λabs= 280 nm λem= 509 nm

化合物3-メチル-6-ニトロキノキサリン3ba(20mmol、1当量)のエタノール(100mL)溶液にPd/C(10% m/m)318mgを加えた。反応液を60℃で攪拌し、水素下に4時間置いた。冷却後、反応液をセライト上で濾過し、エタノールですすぎ、濾液を減圧濃縮した。
収率: 80%(2.54g)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.62 (s, 3H) ; 4.22 (s, 2H) ; 7.09-7.11 (m, 2H) ; 7.73 (d, J = 4.2 Hz, 1H) ; 8.52 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 149.3, 147.1, 145.7, 142.5, 141.7, 136.8, 129.4, 121.7, 108.1, 121.8. IR ν cm^{-1} : 3330, 3205, 3055, 2920, 1615, 1555, 1500, 1475, 1420, 1365, 1345, 1310, 1230, 1210, 1170, 1130, 1015, 970, 940, 910, 830, 780, 755, 730. MS (ESI) m/z: 160 ([M+H]$^+$, 100)

【０１２８】

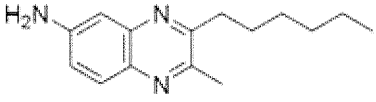
4bd  $C_{13}H_{17}N_3$ 215 g. mol^{-1} 黄色 固体

3-ブチル-2-メチル-6-アミノキノキサリン λabs= 280 nm λem= 495 nm

2-メチル-6-アミノキノキサリン(1mmol、1当量)のTHF(2mL)溶液にn-BuLi(1mL、2.5mmol、1.5当量)をゆっくりと加え、不活性窒素雰囲気下、-78℃に置いた。溶液は直ちに濃赤色になった。反応混合物を-78℃で2.5時間攪拌し、飽和NH_4Cl溶液3mLで加水分解した後、酢酸エチル(3x20mL)で3回抽出した。次に一緒にした有機相を飽和NaCl水溶液100mLで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した後、減圧濃縮した。次に得られた残渣を$CHCl_3$(20mL)中に取り込んだ後、MnO_2 430mg(5mmol、5当量)を加えた。溶液を還流温度で4時間加熱した。次に反応混合物を水2mLで加水分解し、セライト上で濾過した後、酢酸エチル(30mL)で洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧蒸発させた。80:20の割合のシクロヘキサンと酢酸エチルとの混合物中でのシリカゲル上での精製によって化合物4bdを得た。
収率: 75%(1.61g)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.77 (m, 2H) ; 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; 4.04 (s, 2H) ; 7.07 (m, 2H) ; 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.9, 22.3, 22.8, 30.5, 35.7, 108.1, 120.5, 129.1, 135.7, 142.7, 146.9, 148.9, 156.9. IR ν cm^{-1} : 3320, 3170, 2955, 2925, 2870, 1655, 1620, 1555, 1500, 1460, 1375, 1345, 1315, 1285, 1250, 1160, 1130, 1105, 1075, 1010, 970, 955, 875, 855, 830, 790, 780, 740, 705. MS (ESI) m/z : 216 ([M+H]$^+$, 100)

【０１２９】

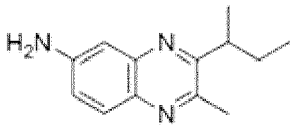
4be  $C_{15}H_{21}N_3$ 243 g. mol^{-1} 黄色 固体

3-ヘキシル-2-メチル-6-アミノキノキサリン

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率: 65%(158mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H) ; 1.21 (m, 4H) ; 1.47 (m, 2H) ; 1.77 (m, 2H) ; 2.68 (s, 3H) ; 2.92 (t, J = 8.1 Hz, 2H) ; 4.05 (s, 2H) ; 7.06 (m, 2H) ; 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 14.0, 22.3, 22.6, 28.4, 29.4, 31.6, 108.2, 120.5, 129.2, 135.7, 142.8, 146.9, 148.8, 156.9. IR ν cm^{-1} : 3340, 3225, 2955, 2925, 2855, 2360, 2345, 2145, 2005, 1690, 1620, 1585, 1545, 1500, 1465, 1375, 1345, 1240, 1135, 1080, 1005, 830. MS (ESI) m/z: 244 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３０】

4bf  $C_{13}H_{17}N_3$ 215 g. mol^{-1} 黄色固体

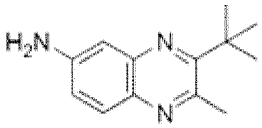
3-sec-ブチル-2-メチル-6-アミノキノキサリン

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：65%(140mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ; 1.63 (m, 1H) ; 1.92 (m, 1H); 2.69 (s, 3H) ; 3.14 (sex, J = 6.9 Hz, 1H) ; 4.02 (s, 2H); 7.09 (m, 2H) ; 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12.3, 19.3, 22.4, 28.9, 38.9, 108.5, 120.5, 129.0, 135.3, 140.6, 146.8, 148.7, 160.7. IR ν cm^{-1} : 3345, 3220, 2960, 2925, 2870, 2360, 1620, 1555, 1500, 1460, 1375, 1320, 1235, 1180, 1130, 1075, 1050, 1020, 1000, 910, 855, 830, 730. MS (ESI) m/z : 216 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３１】

4bg  $C_{13}H_{17}N_3$ 215 g. mol^{-1} 黄色固体

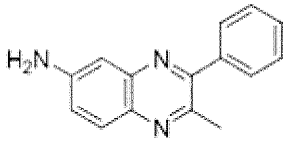
3-tert-ブチル-2-メチル-6-アミノキノキサリン

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：25%(54mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.51 (s, 9H); 2.84 (s, 3H) ; 4.22 (s, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 25.7, 29.4, 108.8, 120.7, 128.7, 134.9, 141.5, 146.8, 148.4, 162.2. IR ν cm^{-1} : 3340, 3220, 2965, 2930, 2870, 2360, 1620, 1565, 1545, 1495, 1455, 1410, 1395, 1365, 1325, 1245, 1200, 1130, 1070, 1000, 910, 855, 830, 785, 730. MS (ESI) m/z : 216 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３２】

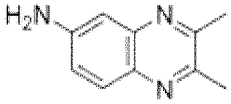
4bc  $C_{15}H_{13}N_3$ 235 g. mol^{-1} 黄色固体

2-メチル-3-フェニル-6-アミノキノキサリン λabs= 283 nm λem= 505 nm

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：75%(176mg)。
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.68 (s, 3H) ; 3.88 (s, 2H) ; 7.16 (m, 2H) ; 7.48 (m, 3H) ; 7.61 (m, 2H) ; 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.8, 108.4, 121.7, 128.4, 128.7, 128.9, 129.2, 136.2, 139.4, 142.6, 147.3, 148.0, 154.8. IR ν cm^{-1} : 3210, 2965, 2925, 2480, 2215, 1965, 1625, 1560, 1515, 1490, 1420, 1380, 1345, 1325, 1255, 1160, 1005, 970, 905, 830, 775, 725. MS (ESI) m/z : 236 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３３】

4bb



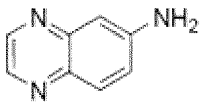
$C_{10}H_{11}N_3$　173 g. mol^{-1}　黄色固体

2,3-ジメチル-6-アミノキノキサリン

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：8%(176mg)。
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.58 (s, 3H) ; 2.59 (s, 3H) ; 4.11 (s, 2H) ; 6.98 (m, 2H) ; 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 22.52, 22.95, 107.86, 120.45, 129.08, 135.78, 142.68, 147.04, 149.01, 153.21. IR ν cm^{-1} : 680, 728, 793, 829, 913, 949, 996, 1128, 1160, 1243, 1340, 1379, 1445, 1466, 1501, 1560, 1618, 2919, 2947, 2990, 3030, 3208, 3329. MS (ESI) m/z : 174 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３４】

4aa



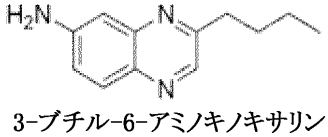
$C_8H_7N_3$　145 g. mol^{-1}　黄色固体

6-アミノキノキサリン　λabs= 280 nm　λem= 506 nm

化合物4baの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：80%(2.32g)。
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.10 (s, 2H) ; 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H) ; 7.15 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H) ; 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ; 8.52 (s, 1H) ; 8.62 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 148.1, 144.9, 140.9, 137.9, 130.3, 122.0, 107.8. IR ν cm^{-1} : 3395, 3315, 3185, 3055, 1645, 1615, 1545, 1500, 1470, 1435, 1370, 1310, 1225, 1210, 1135, 1030, 960, 860, 815, 765. MS (ESI) m/z : 146 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３５】

4ad



$C_{12}H_{15}N_3$　201 g. mol^{-1}　黄色固体

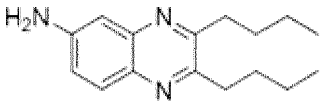
3-ブチル-6-アミノキノキサリン

化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：54%(108mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (t, *J* = 7.2Hz, 3H) ; 1.40 (m, 2H) ; 1.74-1.82 (m, 2H) ; 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H) ; 4.17 (s, 2H) ; 7.08 (m, 2H) ; 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ; 8.44 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.9, 22.6, 31.7, 36.2, 107.9, 120.7, 130.1, 136.1, 141.8, 144.0, 147.9, 157.7. IR ν cm^{-1} : 3335, 3210, 2955, 2930, 2860, 1620, 1550, 1510, 1465, 1435, 1370, 1275, 1240, 1165, 1130, 1080, 995, 955, 905, 855, 830, 775, 730. MS (ESI) m/z : 202 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３６】

4dd



$C_{16}H_{23}N_3$ 257 g. mol^{-1} 黄色固体

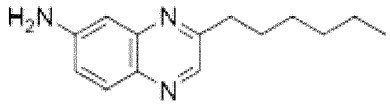
2,3-ジブチル-6-アミノキノキサリン

化合物4adの合成の間に得られた微量生成物。

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ; 1.48 (m, 4H) ; 1.76 (m, 4H) ; 2.92 (m, 4H) ; 4.05 (s, 2H) ; 7.05 (m, 2H) ; 7.75 (d, *J* = 8.8Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.9, 22.9, 31.2, 31.3, 35.2, 34.9, 108.7, 120.5, 129.4, 135.9, 142.6, 146.9, 152.6, 156.6. IR ν cm^{-1} : 730, 830, 862, 962, 1076, 1137, 1173, 1232, 1346, 1375, 1419, 1463, 1499, 1564, 1629, 2870, 2928, 2953, 3197, 3317, 3444. MS (ESI) m/z : 258 ($[M+H]^+$, 42)

【０１３７】

4ae



$C_{14}H_{19}N_3$ 229 g. mol^{-1} 黄色固体

3-ヘキシル-6-アミノキノキサリン λabs= 280 nm λem= 502 nm

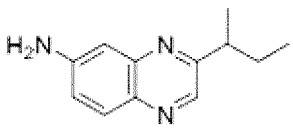
化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：53%(122mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ; 1.29 (m, 6H) ; 1.77 (m, 4H) ; 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H) ; 4.14 (s, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ; 8.42 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 14.0, 22.5, 29.1, 29.6, 31.6, 36.5, 108.0, 120.7, 130.0, 136.1, 141.8, 144.0, 147.9, 157.7. IR ν cm^{-1} : 3340, 3215, 2955, 2925, 2855, 2360, 1620, 1550, 1510, 1465, 1370, 1340, 1280, 1235, 1185, 1160, 1135, 1080, 975, 905, 830, 775, 730. MS (ESI) m/z : 230 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３８】

4af



$C_{12}H_{15}N_3$ 201 g. mol^{-1} 黄色固体

3-sec-ブチル-6-アミノキノキサリン

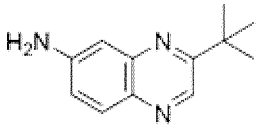
化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：40%(80mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ; 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ; 1.73 (m, 1H) ; 1.88 (m, 1H) ; 2.96 (m, 1H) ; 4.12 (s, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H) ; 8.45 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 12.1, 19.9, 29.6, 42.1, 108.1, 120.7, 130.0, 136.3, 141.0, 144.0, 147.8, 161.4. IR ν cm^{-1} : 3340, 3215, 2960, 2925, 2875, 2360, 1620, 1545, 1510, 1460, 1430, 1370, 1275, 1250, 1230, 1175, 1130, 1275, 1250, 1230, 1175, 1130, 1085, 1050, 1015, 980, 960, 905, 855, 830, 775, 735. MS (ESI) m/z : 202 ($[M+H]^+$, 100)

【０１３９】

4ag



$C_{12}H_{15}N_3$ 201 g. mol^{-1} 黄色固体

3-tert-ブチル-6-アミノキノキサリン

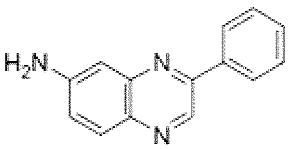
化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率： 26%(52mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.44 (s, 9H) ; 4.21 (s, 2H) ; 7.05 (m, 1H) ; 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ; 8.67 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 29.6, 36.9, 108.2, 120.7, 127.9, 135.6, 139.1, 143.2, 147.8, 163.6. IR ν cm^{-1} : 3335, 3215, 2960, 1620, 1545, 1505, 1460, 1430, 1365, 1280, 1245, 1200, 1110, 1020, 975, 955, 905, 855, 830, 775, 730. MS (ESI) m/z : 202 ($[M+H]^+$, 100)

【０１４０】

4ac



$C_{14}H_{11}N_3$ 221 g. mol^{-1} 黄色固体

3-フェニル-6-アミノキノキサリン

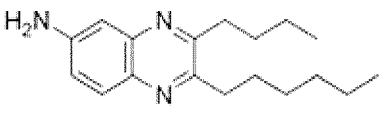
化合物4bdの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率： 28%(62mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.21 (brs, 2H NH), 7.16 (dd, J = 8.9および2,5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 7.2 および1,2 Hz, 2H), 9.04 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 107.5, 120.5, 126.5 (2C), 128.0 (2C), 128.8, 129.1, 135.7, 136.3, 138.5, 143.2, 147.2, 151.1. MS (ESI) m/z : 222,2 ($[M+H]^+$, 100. 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 100 %

【０１４１】

4ed



$C_{18}H_{27}N_3$ 285 g. mol^{-1} 黄色固体

3-ブチル-2-ヘキシル-6-アミノキノキサリン λabs= 280 nm λem= 494 nm

6-アミノキノキサリン4aa(1mmol、1当量)のTHF(2mL)溶液に2.5M n-BuLi 1mL(2.5mmol、2.5当量)を加え、不活性窒素雰囲気下、-78℃に置いた。溶液は直ちに濃赤色になった。混合物を2.5時間攪拌した。次に溶液を0℃に置いて、2.5M n-HexLi 0.8mL(2mmol、2当量)

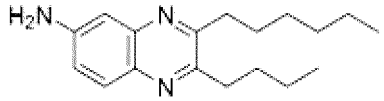
を直ちに滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、飽和NH_4Cl水溶液5mLで加水分解し、次に酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。次に一緒にした有機相を飽和NaCl水溶液100mLで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣を$CHCl_3$(20mL)中に取り込んだ後、MnO_2 430mg(5mmol、5当量)を加え、混合物を還流温度で4時間攪拌した。反応混合物を水2mLで加水分解した後、セライト上で濾過した。有機相を$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧濃縮した。50:50の割合のシクロヘキサン:酢酸エチル混合物中でのシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって化合物4edを得た。

収率: 49%(140mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.96 (m, 6H) ; 1.25 (m, 8H) ; 1.40 (m, 2H) ; 1.70 (m, 2H) ; 2.90 (m, 4H) ; 4.10 (s, 2H) ; 7.05 (m, 2H) ; 7.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.9, 14.0, 22.5, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 31.6, 35.1, 35.4, 108.0, 120.5, 129.3, 135.8, 142.5, 146.9, 152.6, 156.6. IR ν cm^{-1} : 3335, 3215, 2955, 2855, 1620, 1500, 1465, 1340, 1235, 1135, 1080, 960, 930, 855, 830, 725. MS (ESI) m/z : 286 ($[M+H]^+$, 40)

【０１４２】

4de



$C_{18}H_{27}N_3$ 285 g. mol^{-1} 黄色固体

2-ブチル-3-ヘキシル-6-アミノキノキサリン

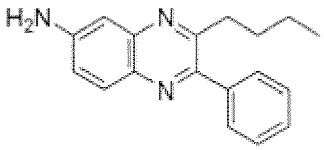
化合物4edの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 45%(128mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.92 (m, 6H) ; 1.25 (m, 8H) ; 1.40 (m, 2H) ; 1.72 (m, 2H) ; 2.92 (m, 4H) ; 4.06 (s, 2H) ; 7.06 (m, 2H) ; 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.9, 14.0, 22.5, 22.8, 29.0, 29.1, 29.4, 31.6, 35.1, 35.4, 108.0, 120.5, 129.2, 135.8, 142.5, 146.9, 152.5, 156.6. IR ν cm^{-1}: 3335, 3215, 2955, 2930, 2860, 1625, 1550, 1465, 1345, 1235, 1170, 1135, 1075, 960, 905, 855, 830, 730. MS (ESI) m/z : 286 ($[M+H]^+$, 100)

【０１４３】

4cd



$C_{18}H_{19}N_3$ 277 g. mol^{-1} 黄色固体

3-ブチル-2-フェニル-6-アミノキノキサリン

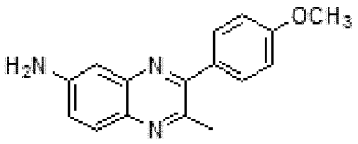
化合物4edの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 32%(88mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; 1.25 (m, 4H) ; 1.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H) ; 4.15 (s, 2H) ; 7.13 (m, 2H) ; 7.43-7.58 (m, 5H) ; 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 13.7, 22.6, 26.8, 31.3, 35.6, 107.5, 121.1, 128.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.6, 129.7, 130.1, 135.6, 139.5, 143.2, 147.8, 151.1, 156.2. IR ν cm^{-1} : 3335, 3215, 3060, 2955, 2925, 2855, 1620, 1580, 1560, 1495, 1460, 1445, 1420, 1345, 1240, 1135, 1075, 1010, 965, 910, 855, 830, 765, 730. MS (ESI) m/z : 278 ($[M+H]^+$, 100)

【０１４４】

4bh



$C_{16}H_{15}N_3O$ 265,3 $g.mol^{-1}$ 黄色固体

3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

4-ブロモアニソール(8mmol、4当量)の無水エーテル(5mL)溶液にtert-ブチルリチウム10mL(ペンタン中1.6M、8当量)を不活性窒素雰囲気下、-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌後、化合物4ba(2mmol、1当量)のTHF(5mL)溶液を滴下した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した後、室温にゆっくりと昇温させた。

【０１４５】

24時間後、反応媒体を飽和$NaHCO_3$水溶液で加水分解し、次に酢酸エチルで抽出した。次に一緒にした有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。

【０１４６】

次に得られた残渣をクロロホルム中に取り込んだ後、MnO_2 0.869g(10mmol、5当量)を加えた。反応媒体を還流温度で2時間加熱した後、室温で24時間放置した。

【０１４７】

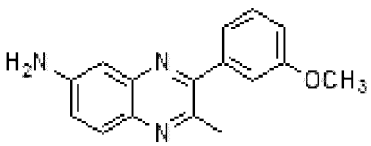
反応媒体をセライト上で濾過した後、減圧濃縮した。98:2の割合のDCM:MeOH混合物中でのシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって化合物4bhを得た。

収率: 34%(168.2mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.68 (s, 3H) ; 3.85 (s, 3H) ; 4.16 (brs, 2H) ; 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H) ; 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H) ; 7.14 (s, 1H) ; 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 2H) ; 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.8, 55.3, 108.3, 113.8 (2C), 121.4, 129.1, 130.3 (2C), 131.8, 135.9, 142.7, 147.3, 148.1, 154.4, 160.0. MS (ESI) m/z : 266,2 ($[M+H]^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 100 %

【０１４８】

4bi



$C_{16}H_{15}N_3O$ 265,3 $g.mol^{-1}$ 黄色固体

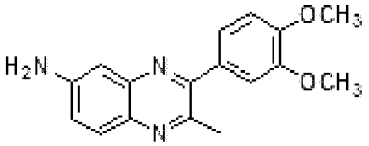
3-(3-メトキシフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 6%(59.7mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.70 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (brs, 1H, NH) 4.20 (brs, 1H NH), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 7.42 (td, *J* = 8.1および1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* =8.7および1.5 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 55.3, 108.3, 114.3, 114.5, 121.2, 121.7, 129.1, 129.4, 136.2, 140.7, 142.6, 147.4, 148.0, 154.6, 159.5. MS (ESI) m/z: 266,2 ([M+H]$^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 100 %

【０１４９】

4bj  $C_{17}H_{17}N_3O_2$ 295,3 g.mol^{-1} 黄色 固体

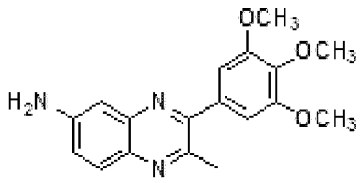
3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 31%(310.0mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.74 (s, 3H), 3,94 (brs, 2H NH), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.8, 56.0 (2C), 108.4, 110.9, 112.3, 121.5, 121.7, 129.2, 132.1, 136.1, 142.7, 147.3, 148.2, 148.9, 149.6, 154.5. MS (ESI) m/z : 296,2 ([M+H]$^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 92 %

【０１５０】

4bk  $C_{18}H_{19}N_3O_3$ 323,3 g.mol^{-1} 黄色 固体

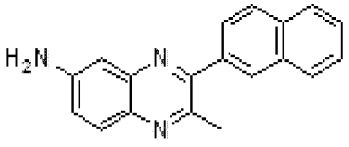
2-メチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)キノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 21%(317.4mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.72 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 4.28 (brs, 2H NH), 6.84 (s, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.8 および 2.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 56.1 (2C), 60.8, 106.2 (2C), 108.0, 121.7, 129.1, 134.9, 136.1, 138.5, 142.4, 147.5, 147.8, 153.1 (2C), 154.4. MS (ESI) m/z : 326,1 ([M+H]$^+$, 100), 348,2 ([M+Na]$^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 96 %

【０１５１】

4bl  $C_{19}H_{15}N_3$ 285,3 g.mol^{-1} 褐色 固体

2-メチル-3-(ナフタレン-2-イル)キノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

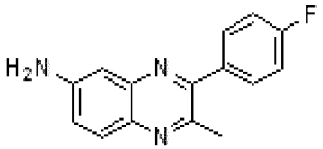
収率：48%(531.8mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.74 (s, 3H), 4.14 (brs, 2H NH), 7.16(dd, J = 8.9 Hzおよび2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.1 および1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.9, 108.4, 121.7, 126.4, 126.7 (2C), 127.7, 128.1, 128.4, 128.5, 129.3, 133.1, 133.2, 136.3, 136.9, 142.8, 147.4, 148.3, 154.8. MS (ESI) m/z : 286,2 ($[M+H]^+$, 100).

純度 (HPLC/UV 254 nm) : 88 %

【０１５２】

4bm



$C_{15}H_{12}FN_3$ 253,2 g.mol^{-1} 黄色固体

3-(4-フルオロフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

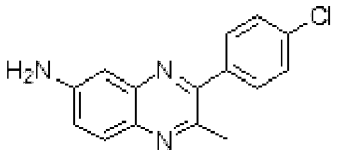
収率：35%(352.2mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.68 (s, 3H), 3.90 (brs, 2H NH), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 108.1, 115.5 (d, J = 21.5 Hz), 122.0, 129.2, 130.9 (d, J = 8.1 Hz), 135.3 (d, J = 2.5 Hz), 136.2, 142.6, 147.5, 147.8, 153.6, 163.1 (d, J = 250.4 Hz). MS (ESI) m/z : 254,2 ($[M+H]^+$, 100).

純度 (HPLC/UV 254 nm) : 92 %

【０１５３】

4bo



$C_{15}H_{12}ClN_3$ 269,7 g.mol^{-1} 黄色固体

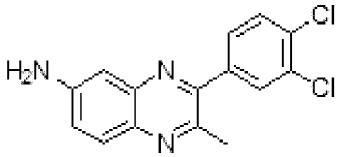
3-(4-クロロフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：70%(1.1274g)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.67 (s, 3H), 4.15 (brs, 2H NH), 7.15 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 108.2, 122.0, 128.7 (2C), 129.3, 130.4 (2C), 134.9, 136.4, 137.9, 142.7, 147.4, 147.8, 153.5. MS (ESI) m/z : 270.1 (^{35}Cl) ($[M+H]^+$, 100), 272.2 (^{37}Cl) ($[M+H]^+$, 40)

【０１５４】

4bp  $C_{15}H_{11}Cl_2N_3$ 304.2 g.mol^{-1} 黄色 固体

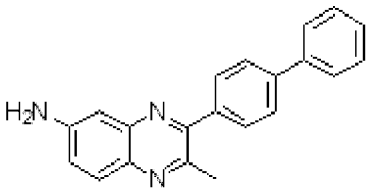
3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：45%(813.9mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.68 (s, 3H), 4.17 (brs, 2H NH), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.1 および 2.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4 および 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 108.1, 122.3, 128.3, 129.3, 130.4, 131.1, 132.8, 133.1, 136.5, 139.4, 142.7, 147.4, 147.6, 152.2. MS (ESI) m/z: 304.1 (^{35}Cl および ^{35}Cl) ([M+H]$^+$, 100), 306.1 (^{35}Cl および ^{37}Cl) ([M+H]$^+$, 55)

【０１５５】

4bq  $C_{21}H_{17}N_3$ 311.4 g.mol^{-1} 褐色 固体

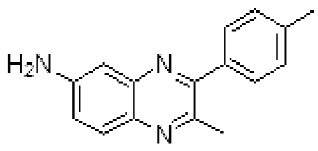
3-(ビフェニル)-2-メチルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：30%(219.3mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.77 (s, 3H), 4.23 (brs, 2H NH), 7.12 (dd, *J* = 8.7 および 1.8, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.71 (m, 4H), 7.84 (d, *J* = 8.7, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 108.1, 121.7, 127.0 (4C), 127.5, 128.8 (2C), 129.0, 129.3 (2C), 136.0, 138.2, 140.4, 141.4, 142.7, 147.4, 147.9, 154.3. MS (ESI) m/z : 312.2 ([M+H]$^+$, 100)

【０１５６】

4bn  $C_{16}H_{15}N_3$ 249.3 g.mol^{-1} 黄色 固体

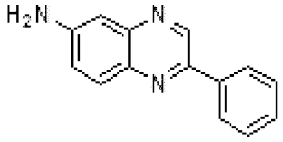
2-メチル-3-p-トリルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率：56%(851.7mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.45 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.28 (brs, 2H NH), 7.12 (dd, *J* = 8.9 および 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 21.2, 23.7, 108.0, 121.5, 128.7 (2C), 128.9 (3C), 135.9, 136.4, 138.5, 142.6, 147.3, 147.9, 154.6. MS (ESI) m/z : 250.2 ([M+H]$^+$, 100)

【０１５７】

4ca  $C_{14}H_{11}N_3$ 221,2 g.mol-1 黄色固体

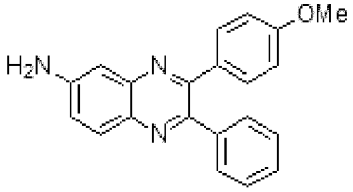
2-フェニルキノキサリン-6-アミン

化合物3ca(9.8mmol、1当量)のエタノール(150mL)溶液にPd/C(10% m/m)245mgを加えた。反応液を60℃で攪拌し、水素下に24時間置いた。冷却後、反応液をセライト上で濾過し、次にエタノールですすいだ。次に濾液を減圧濃縮した。

【０１５８】

98:2の割合のDCM:MeOH混合物中でのシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって化合物4ca(主要化合物)および化合物4ac(微量化合物: 4%(79.5mg))を得た。
収率: 21%(453.3mg)。
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.99 (brs, 2H NH), 7.17 (brs, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9 および 2.6 Hz, 1H), 7.45 (tt, J = 7.4 および 1.6 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.4 および 1.6 Hz, 2H), 7.9 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.3および1.6 Hz, 2H), 9.15 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 107.8, 122.2, 126.8 (2C), 128.9 (2C), 129.2, 130.5, 137.1 (2C), 143.2 (2C), 147.7, 148.1. MS (ESI) m/z: 222,2 ($[M+H]^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 254 nm) : 100 %

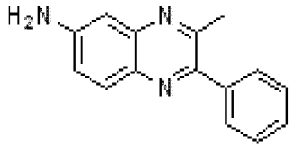
【０１５９】

4cb  $C_{21}H_{17}N_3O$ 327,4 g.mol^{-1} 黄色固体

3-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルキノキサリン-6-アミン

化合物4bhの合成に使用した方法と同様の調製方法、但し化合物4caから。
収率: 2% (分取HPLC 8.3mg)。
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.63 (brs, 2H NH), 3.81 (s, 3H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.8 および 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 55.3, 107.9, 113.6 (2C), 121.7, 128.1, 128.2 (2C), 129.7 (2C), 130.2, 131.3 (2C), 131.7, 136.1, 139.7, 143.0, 148.0, 149.6, 152.9, 160.0. MS (ESI) m/z : 328.2 ($[M+H]^+$, 100)

【０１６０】

4cb  $C_{15}H_{13}N_3$ 235,3 g.mol-1 黄色固体

3-メチル-2-フェニルキノキサリン-6-アミン

化合物3cbおよび3bc(3mmol)のエタノール(100mL)溶液にPd/C(10% m/m)80mgを加えた。反応液を60℃で攪拌し、水素下に4時間置いた。冷却後、反応液をセライト上で濾過し、エタノールですすぎ、濾液を減圧濃縮した。98:2の割合のDCM:MeOH混合物中でのシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって化合物4cb(微量化合物)および化合物4bc(主要化合物)を得た。(NMR比(1:3))。

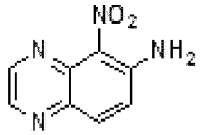
収率：NMRで33%(3mg単離)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.70 (s, 3H), 4.18 (brs, 2H NH), 7.12 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 2.5 および 8.2 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 7.6 および 2.0 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.2 および 1.1 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 24.1, 107.2, 121.1, 128.3 (3C), 128.9 (2C), 130.1, 135.8, 139.3, 143.0, 147.9, 150.8, 152.3

【０１６１】

I.4．化合物5の合成

5aa



$C_8H_6N_4O_2$　190,2 g.mol^{-1}　褐色固体

5-ニトロキノキサリン-6-アミン

化合物4aa(1当量)の硫酸(20mL、d=1.83)溶液にKNO_3(1.25当量)を-10℃未満の温度でゆっくりと加えた。溶液をこの温度で1時間攪拌した後、氷水浴中に置き、終夜放置した。反応混合物を水-氷混合物の上に注ぎ、NH_4OH(d=0.9)の添加により中和した後、AcOEtで抽出した。有機相をNaCl溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧濃縮した。シリカカラムフラッシュクロマトグラフィー精製により所望の化合物5aaを得た。

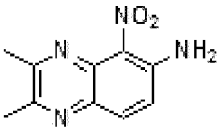
収率：30.5%(2工程にかけて。化合物3aaから中間体精製なしで)。

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ ppm : 7.31 (s, 2H), 7.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ ppm : 145.46, 144.29, 141.18, 138.06, 135.33, 133.12, 125.72, 123.82.

IR ν cm^{-1} : 3383, 3293, 3200, 3086, 2924, 2851, 1629, 1560, 1544, 1506, 1479, 1463, 1425, 1364, 1342, 1283, 1265, 1214, 1150, 1118, 1053, 1017, 892, 867, 837, 804, 793, 751. MS (ESI) m/z : 191 ($[M+H]^+$, 20)

【０１６２】

5bb



$C_{10}H_{10}N_4O_2$　218,2 g.mol^{-1}　褐色固体

2,3-ジメチル-5-ニトロキノキサリン-6-アミン

化合物5aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。

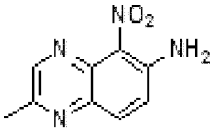
収率：23.3%。

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ ppm : 2.55 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 6.96 (s, 2H), 7.27 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO)

δ ppm : 154.11, 149.34, 142.99, 135.61, 133.00, 132.05, 126.28, 121.75, 22.68, 21.80.

IR ν cm^{-1} : 3459, 3336, 3200, 2920, 1630, 1548, 1508, 1481, 1457, 1427, 1381, 1361, 1350, 1285, 1255, 1211, 1168, 1044, 992, 954, 835, 797, 744, 687, 674. MS (ESI) m/z : 219 ($[M+H]^+$, 15)

【０１６３】

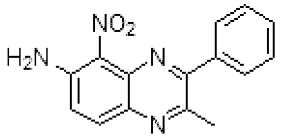
5ba  $C_9H_8N_4O_2$ 204,2 g.mol^{-1} 褐色固体

2-メチル-5-ニトロキノキサリン-6-アミン

化合物5aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：27.9%。

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ ppm : 2.59 (s, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ ppm : 154.57, 149.76, 145.98, 143.45, 134.31, 132.53, 125.96, 123.44, 21.11. IR ν cm^{-1} : 3450, 3328, 3178, 1635, 1557, 1544, 1512, 1476, 1420, 1376, 1341, 1269, 1218, 1200, 1148, 1035, 1014, 949, 909, 833, 817, 799, 768. MS (ESI) m/z : 227 ([M+Na]$^+$, 75)

【０１６４】

5bc  $C_{15}H_{12}N_4O_2$ 280,3 g.mol^{-1} 黄色固体

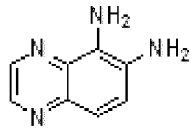
2-メチル-5-ニトロ-3-フェニルキノキサリン-6-アミン

化合物5aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：20%(121.2mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.74 (s, 3H), 6.08 (brs, 2H NH), 7.11 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 122.5, 126.5, 128.4 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 133.8, 134.7, 136.9, 138.3, 144.2, 148.9, 154.8.MS (ESI) m/z : 281.1 ([M+H]$^+$, 50), 303.1 ([M+Na]$^+$, 85), 583.2 ([2M+Na]$^+$, 100)

【０１６５】

I.5. 化合物6の合成

6aa  $C_8H_8N_4$ 160,2 g.mol^{-1} 褐色固体

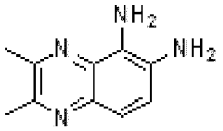
キノキサリン-5,6-ジアミン

化合物5aa(1当量)の無水EtOH(40mL)溶液に$SnCl_2$(5当量)を加えた。反応混合物をN_2下、42～68時間還流させた後、$NaHCO_3$の添加によって塩基性にした(pH = 8)。濾液をセライト上で濾過して水を加えた後、AcOEtで抽出した。有機相を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー精製により所望の化合物6aaを得た。
収率：75.0%。4-ニトロ-フェニレン-1,2-ジアミンで出発して中間体精製なしで、収率は30.0%(3工程にかけて)であった。

RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ ppm : 5.20 (s, 4H), 7.17 d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ ppm : 141.83, 140.06, 136.88, 132.97, 132.42, 125.95, 121.79, 116.36. IR ν cm^{-1} : 3379, 3306, 3225, 1610, 1570, 1542, 1505, 1483, 1420, 1367, 1322, 1269, 1233, 1174, 1120, 1073, 1035, 908, 856, 827, 807, 779, 667. MS (ESI) m/z : 161($[M+H]^{+}$, 100)

【０１６６】

6bb



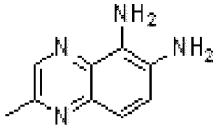
$C_{10}H_{12}N_4$ 188,2 $g.mol^{-1}$ 褐色 固体

2,3-ジメチルキノキサリン-5,6-ジアミン

化合物6aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：７.９%(2工程にかけて。化合物4bbから出発して中間体精製なしで)。
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.64 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 150.85, 149.64, 131.74, 127.44, 118.16, 23.08, 22.71. IR ν cm^{-1} : 3440, 3355, 3177, 2917, 1651, 1615, 1571, 1501, 1477, 1441, 1408, 1377, 1344, 1291, 1257, 1202, 1143, 999, 935, 820, 785, 733. MS (ESI) m/z : 189($[M+H]^{+}$, 100)

【０１６７】

6ba



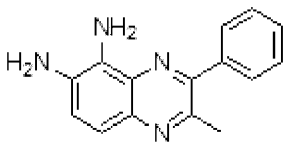
$C_9H_{10}N_4$ 174,2 $g.mol^{-1}$ 褐色 固体

2-メチルキノキサリン-5,6-ジアミン

化合物6aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：４２.６%。
RMN ^{1}H (200 MHz, DMSO) δ ppm : 2.56 (s, 3H), 5.12 (s, 4H), 7.07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO) δ ppm : 148.06, 142.31, 135.86, 131.86, 130.56, 126.36, 121.47, 115.29, 21.38. IR ν cm^{-1} : 3380, 3280, 3218, 2918, 2852, 1671, 1613, 1571, 1497, 1478, 1420, 1355, 1309, 1296, 1267, 1238, 1172, 1115, 1066, 1014, 953, 903, 816, 784, 708, 683. MS (ESI) m/z : 175 ($[M+H]^{+}$, 100)

【０１６８】

6bc



$C_{15}H_{14}N_4$ 250,3 $g.mol^{-1}$ 黄色 固体

2-メチル-3-フェニルキノキサリン-5,6-ジアミン

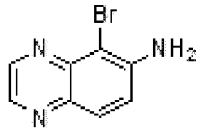
化合物6aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：９０%(10mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.73 (s, 3H), 3.78-4.30 (2 brs, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 8.1 および 1.9 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 24.0, 118.1, 122.1, 127.9, 128.3 (2C), 128.7, 129.2 (2C), 132.0, 132.4, 136.7, 139.6, 148.6, 152.1.

MS (ESI) m/z : 251.2 ($[M+H]^+$, 80)

【０１６９】

I.6. 化合物7の合成

7aa 

$C_8H_6BrN_3$ 224.1 g.mol^{-1} 褐色固体

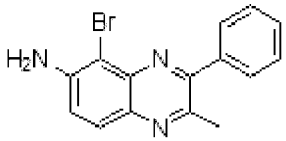
5-ブロモキノキサリン-6-アミン

化合物4aa(14.2mmol)の酢酸(15mL)溶液に臭素(14.4mmol、0.74mL)の氷酢酸10mL溶液を15℃に近い温度でゆっくりと加えた。赤橙色固体が出現した。反応混合物を1時間攪拌し、加水分解した後、1N NaOH溶液で塩基性にした。次に反応混合物を酢酸エチル(200mLx3)で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させた後、減圧濃縮して褐色固体2.9918gを得た。

収率: 94.0%。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.80 (s, 2H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 145.91, 145.11, 142.08, 141.04, 138.56, 129.30, 121.27, 102.66. IR ν cm^{-1} : 3458, 3305, 3185, 3049, 1619, 1541, 1495, 1460, 1422, 1373, 1326, 1270, 1218, 1181, 1142, 1044, 974, 957, 861, 829, 788. MS (ESI) m/z : 224 ($[M+H]^+$, 80), 226 ($[M+H]^+$, 75)

【０１７０】

7bc 

$C_{15}H_{12}BrN_3$ 314.2 g.mol^{-1} 褐色固体

5-ブロモ-2-メチル-3-フェニルキノキサリン-6-アミン

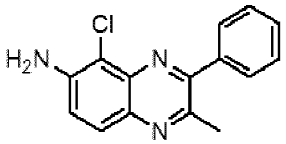
化合物7aaの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 90%(385.2mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.73 (s, 3H), 4.83 (brs, 2H NH), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.73 (m, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.3, 102.9, 120.9, 127.4, 128.2 (2C), 128.8, 129.3 (2C), 135.7, 138.6, 140.0, 145.3, 147.7, 154.5. MS (ESI) m/z : 314 (^{79}Br) および 316 (^{81}Br) ($[M+H]^+$, 70), 336 (^{79}Br) および 338 (^{81}Br) ($[M+Na]^+$, 80), 651 ($[2M+Na]^+$, 100)

【０１７１】

I.7. 化合物8の合成

8bc 

$C_{15}H_{12}ClN_3$ 269.5 g.mol^{-1} 褐色固体

5-クロロ-2-メチル-3-フェニルキノキサリン-6-アミン

化合物4bc(208mg、0.89mmol、1当量)の無水ジクロロメタン溶液にN-クロロスクシンイミド118mg(1.07mmol、1.2当量)を室温で加えた。次に反応媒体をCH_2Cl_2と共に終夜還流させた。冷却後、反応混合物を5% NaOH溶液で加水分解し、次にCH_2Cl_2で3回抽出した。有機相を収集し、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた後、減圧濃縮して所望の生成物279mgを得た。

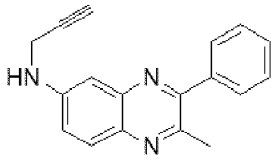
収率: 99%(279mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.73 (s, 3H), 4.60 (brs, 2H NH), 7.19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8,6 および 1,3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.7, 111.1, 120.8, 127.3, 128.3 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 136.4, 139.0, 139.1, 143.6, 148.3, 154.6

【０１７２】

I.8. 化合物9の合成

9bc



$C_{18}H_{15}N_3$　273,4 g.mol^{-1}　黄色固体

2-メチル-3-フェニル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物4bc(200mg、0.85mmol、1当量)の無水ジメチルホルムアミド溶液にK_2CO_3 118mg(0.85mmol、1当量)、KI 141mg(0.85mmol、1当量)および臭化プロパルギル0.19mL(1.7mmol、2当量)を加えた。次に反応混合物を100℃に24時間加熱した。冷却後、反応媒体を飽和K_2CO_3溶液で加水分解し、次に酢酸エチルで3回抽出した。有機相を収集し、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた後、減圧濃縮した。7:3、次に6:4の割合のシクロヘキサン:酢酸エチル混合物中でのシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって化合物9bc(主要化合物、90.1mg)およびジアルキル化化合物(微量化合物、14mg、記載せず)を得た。

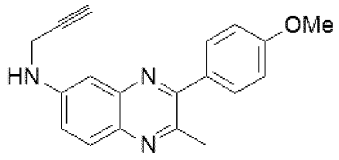
収率: 40%(90.1mg)。

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.23 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 4.01 (brs, 2H), 4,56 (brs, 1H, NH), 7.09 (dd, J = 2,6 および 8,8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 1,6 および 8,8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.6, 33.3, 71.7, 79.9, 105.2, 121.6, 128.3 (2C), 128.6, 128.8 (2C), 128.9, 136.3, 139.4, 142.8, 147.3, 147.9, 154.6.

MS (ESI) m/z : 274.2 ([M+H]$^+$, 100).　純度 (HPLC/UV 260 nm) : 100 %

【０１７３】

9bh



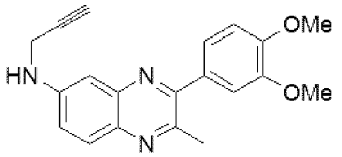
$C_{19}H_{17}N_3O$　303,4 g.mol^{-1}　黄色固体

3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 71%(280.0mg)。MS (ESI) m/z: 304.3 ([M+H]$^+$, 100)。純度(HPLC/UV 260nm): 100%。

【０１７４】

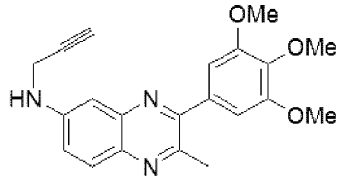
9bj  $C_{20}H_{19}N_3O_2$ 333,4 g.mol^{-1} 黄色固体

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 47%(29.6mg)。MS (ESI) m/z: 334.2 ([M+H]$^+$, 100)。純度(HPLC/UV 260nm): 84%。

【０１７５】

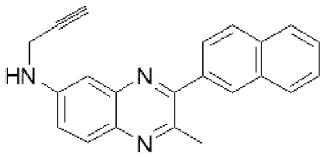
9bk  $C_{21}H_{21}N_3O_3$ 363,4 g.mol^{-1} 黄色固体

2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 42%(118.7mg)。MS (ESI) m/z: 364.2 ([M+H]$^+$, 60)および749.3 [2M+Na]$^+$, 100)。純度(HPLC/UV 260nm): 92%。

【０１７６】

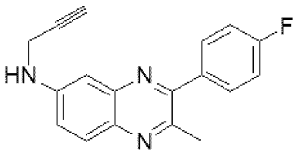
9bl  $C_{22}H_{17}N_3$ 323,4 g.mol^{-1} 黄色固体

2-メチル-3-(ナフタレン-2-イル)-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 28%(80.5mg)。MS (ESI) m/z: 324.2 ([M+H]$^+$, 100)。純度(HPLC/UV 220nm): 90%。

【０１７７】

9bm  $C_{18}H_{14}FN_3$ 291,3 g.mol^{-1} 黄色固体

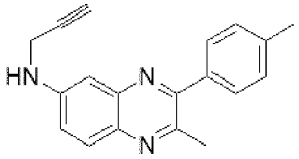
3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。

収率: 28%(74mg)。

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.26 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 4.06 (brs, 2H), 4,38 (brs, 1H, NH), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 23.8, 33.5, 71.9, 79.9, 105.3, 115.4, 115.6, 121.8, 129.1, 130.8, 130.9, 136.5, 139.4, 142.9, 147.4, 147.9, 153.7, 164.3. MS (ESI) m/z : 292.2 ([M+H]$^+$, 100). 純度 (HPLC/UV 260 nm) : 94 %

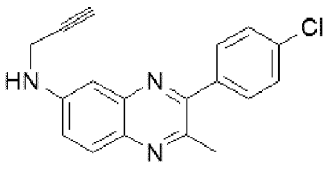
【０１７８】

9bn  $C_{19}H_{17}N_3$ 287,4 g.mol^{-1} 黄色固体

2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)-3-p-トリルキノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：40%(207.0mg)。MS (ESI) m/z: 288.2 ([M+H]$^+$, 100)。
【０１７９】

9bo

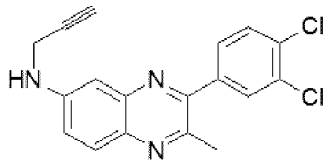


$C_{18}H_{14}ClN_3$　307,8 g.mol^{-1}　黄色固体

3-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：34%(160mg)。MS (ESI) m/z: 308.2 ([M+H]$^+$, 25)および310.1 ([M+H]$^+$, 7.5)。純度(HPLC/UV 274nm)：95%。
【０１８０】

9bp

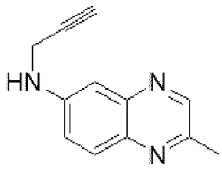


$C_{18}H_{13}Cl_2N_3$　342,2 g.mol^{-1}　黄色固体

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：50%(196.0mg)。MS (ESI) m/z: 242.1 ([M+H]$^+$, 100)および344.1 ([M+H]$^+$, 50)。純度(HPLC/UV 264nm)：94%。
【０１８１】

9ba



$C_{12}H_{11}N_3$　197,2 g.mol^{-1}　黄色固体

2-メチル-N-(プロパ-2-イニル)キノキサリン-6-アミン

化合物9bcの合成に使用した方法と同様の調製方法。
収率：41%(2.570g)。MS (ESI) m/z: 198.2 ([M+H]$^+$, 100)。純度(HPLC/UV 220nm)：94%。
【０１８２】

II. 生物学的評価

次にアミノキノキサリンをそれらの神経保護特性および神経分化(または神経突起生成)特性について評価した。
【０１８３】

II.1 自然変性モデルにおける初代培養中のドーパミン作動性ニューロンの神経保護および分化に対する化合物の効果

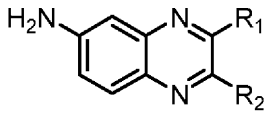
II.1.1 構造-活性関係および有効濃度(EC50)決定

F. Schmidt et al. PLoS ONE 2009, 4(7) e2615 ("Chemicals Possessing a Neurotrophin-Like Activity on Dopaminergic Neurons in Primary Culture")による論文に記載のプロトコールに従って、キノキサリン誘導体を培養中のドーパミン作動性ニューロン自然変性モデルに対して検査した。このモデルはラット胚腹側中脳を培養することからなる。培養中の脳のこの部分は全ニューロンの5%の割合のドーパミン作動性ニューロンを含有し、他のニューロンは主にGABA作動性である。これらの培養物はまた、グリア細胞、すなわちアストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリアで構成される。これらの培養物は進行性のニューロン死を特徴とする。本発明の化合物の神経保護効果を、8日間の培養後にチロシンヒドロキシラーゼ(TH)免疫組織化学法で標識されたドーパミン作動性ニューロン(TH$^+$)を計数することで評価した。したがって、例えば、化合物4aa、4ba、4ad、4bd、4bcおよび4edを1nM、10nM、100nMおよび1μMで評価し、200μmのジブチリルサイク

リックAMP(dbcAMP)の活性と比較した。

【０１８４】

（表１）培養中の胎仔ドーパミン作動性ニューロンの生存に対する100nMの特定のアミノキノキサリン誘導体の活性



化合物 (100nM)	R_1	R_2	TH^+ニューロン、%対照±SEM[a]	分化、%対照±SEM
対照			100 +/- 1,9%	100 +/- 5,6%
dbcAMP			149,9 +/- 3,6 %	333 +/- 8,7%
4ad	*n*-Bu	H	101,0 +/- 4,1 %	118,4 +/- 9,0%
4bd	*n*-Bu	CH_3	120,6 +/- 5,4 %	102,5 +/- 4,6%
4bc	Ph	CH_3	140,4 +/- 4,1 %	142,1 +/- 3,3%
4ed	*n*-Bu	*n*-Hex	114,6 +/- 5,9 %	104,3 +/- 9,5%

[a]平均値の標準誤差。データは負の対照の値のパーセント(平均値±SEM)で表す。

【０１８５】

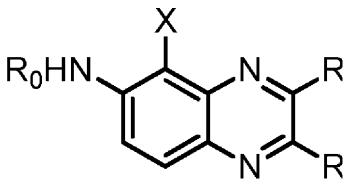
結果は化合物4bcの特に広範な活性を示し、生存パーセントはdbcAMPが誘導するそれとほぼ等しい。キノキサリン環の2位において芳香族部分で置換された化合物の特に興味深い活性も観察される。

【０１８６】

また、キノキサリン誘導体を、培養中のドーパミン作動性ニューロン自然変性モデルについて、既に記載のものとわずかに異なるプロトコールに従って検査した。この第2のプロトコールはMourlevat, P. P. Michel et al. Molecular Pharmacology 2003, 64:578-586 ("Prevention of Dopaminergic Neuronal Death by Cyclic AMP in Mixed Neuronal/Glial Mesencephalic Cultures Requires the Repression of Presumptive Astrocytes")による論文に記載されている。本発明の化合物の神経保護効果を、10日間の培養後にチロシンヒドロキシラーゼ(TH)免疫組織化学法で標識されたドーパミン作動性ニューロン(TH^+)を計数することで評価した。本発明の化合物を50μMで評価したが、但し化合物4bcは100μMで評価した。それらを1mMのジブチリルサイクリックAMP(dbcAMP)の活性と比較した。

【０１８７】

（表２）培養中の胎仔ドーパミン作動性ニューロンの生存に対する50または100μMの特定のアミノキノキサリン誘導体の活性



化合物 (50 μM)	R_1	R_2	R_0	X	TH^+ニューロン、%対照±標準誤差[a]
対照					100 ± 4 %
dbAMPc	Ph				241 ± 9 %
4bc*		CH_3	H	H	139 ± 11 %
4ch	4-OMe-Ph	Ph	H	H	130 ± 10 %
4ac	Ph	H	H	H	189 ± 11 %
9bc	Ph	CH_3	$CH_2C{\equiv}CH$	H	174 ± 15 %
9bm	4-F-Ph	CH_3	$CH_2C{\equiv}CH$	H	166 ± 15 %
7bc	Ph	CH_3	H	Br	153 ± 12 %
8bc	Ph	CH_3	H	Cl	129 ± 8 %

[a]標準誤差。データは負の対照の値のパーセント(三つ組で行った1回の実験の平均値±標準誤差)で表す。*100μMでの効果。

【０１８８】

II.1.2 本発明の化合物の神経突起生成効果

本発明の化合物の神経突起生成活性を評価するために、Xplora Novaが開発したNeurite Outgrowthソフトウェアを使用して細胞当たりの神経突起伸長を定量化した。条件当たり少なくとも60個のニューロンを撮影し、試験した。化合物4bcで得られた結果を図1に示す。

【０１８９】

図1に示す画像(20倍率で撮影し、画像処理ソフトウェアを使用して反転)は、未処理培養物(対照B)、または100nMの化合物4bcで処理した培養物(A)もしくは200μMのdbcAMPで処理した培養物(C)を示し、これら培養物のドーパミン作動性ニューロンはチロシンヒドロキシラーゼの認識によって免疫標識される。負の対照に対するTH^+ニューロン分化の有意な増大が観察される。

【０１９０】

ドーパミン作動性ニューロンの生存に対して活性なこの化合物4bcはそれらの分化に対する活性も示し、ニューロンはより長くかつより数多くの神経突起伸展(すなわち軸索と樹状突起との両方)を有する。

【０１９１】

II.2. 化合物4bcの血液脳関門の通過の試験

II.2.1. 材料および方法

動物

約5週齢で到着時に体重が20～24gの雄RjOrl:SWISSマウス(フランス、Centre d'elevage R Janvier)を一定の温度(22±1℃)および制御された湿度(55±20%)で12時間明暗サイクル(午前8:00～午後8:00)の動物室中に保持した。順化および試験期間のあいだ、マウスに食物および水を自由摂取させた。すべての実験は、動物実験に関する2001年5月29日の政令第2001-464号の条件に従って行った。

【０１９２】

処置

2つの処置モードを使用した: 1日間もしくは2日間の腹腔内(IP)投与、または5日間の経口もしくは経口(per os)投与。

【０１９３】

腹腔内(IP)処置

濃度7.0g/Lで注射される化合物4bcの溶液を、水中10% Tween 20 + 20% DMSO + 70% 0.9% NaClを含有する担体中で調製した。

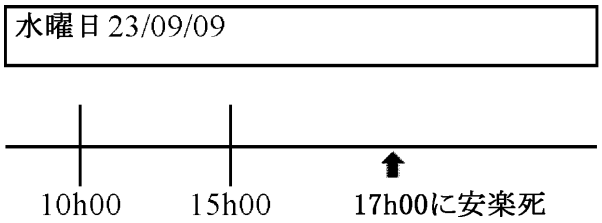
【０１９４】

3つの動物群を作り出した:

- 腹腔内で10mL/kgにて担体を受け取ったマウス(V群、n=2)、
- 腹腔内で70mg/kgおよび10mL/kgにて化合物4bcによって処置されたマウス(T群、n=6)、
- 分析の間に正の対照として使用した1匹の未処置マウス。

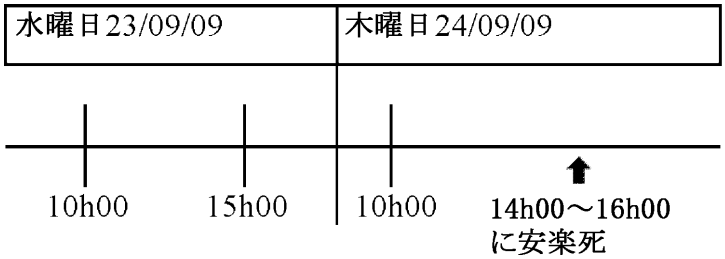
【０１９５】

処置マウスT2およびT3は以下のように処置を受け取った。



【０１９６】

処置マウスT1、T4、T5およびT6、ならびに担体を受け取ったマウスV1およびV2は以下のように処置/担体を受け取った。



【０１９７】

経口(経口(per os))処置

投与される濃度15.0g/Lの化合物4bcの溶液を以下の担体中で調製した: 水中0.5% Tween 80 + 99.5% 0.9% NaCl中1%カルボキシメチルセルロース。

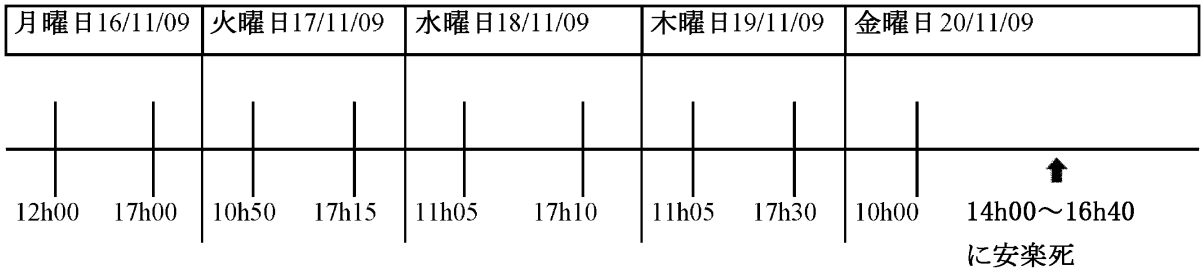
【０１９８】

3つの群を作り出した:

- 経口的に10mL/kgで担体を受け取ったマウス(V群、n=4)、
- 経口的に150mg/kgおよび10mL/kgで化合物4bcによって処置されたマウス(T群、n=6)、
- 処置を受けなかった対照マウス(n=2)。

【０１９９】

すべてのマウスは1日2回、4日間処置されたかまたは担体を受け取った。5日目に、最終処置を実行し、この最終処置後、午前4:00～午前6:40に以下の計画に従って動物を安楽死させた。



【０２００】

安楽死および解剖

マウスを6%ペントバルビタールナトリウム溶液0.1mLの注射により麻酔した後、ヘパリンを含有する0.9% NaCl溶液(0.9% NaCl 1リットル中5000 IU/mLヘパリンChoay 200μL)をマウスに注入して、血漿中に存在する化合物を除去した。各動物にこの溶液を最低50mL注入した。次にマウスを除脳し、小脳、脳幹および嗅球を解剖により除去した。

【０２０１】

腹腔内試験では、脳を2つの部分(右半球および左半球)に解剖した。

【０２０２】

経口試験では、図2に示すスキームに従って脳を3つの部分に解剖した。

【０２０３】

脳の様々な部分をイソペンタン中-30℃で1分間凍結させた後、-80℃で別々に保管した。

【０２０４】

抽出方法

化合物4bcで処置した各マウス脳試料を秤量し、MeOH(脳組織10mg当たりMeOH 100μl)中に置いた後、超音波処理で混合した。こうして得られた懸濁液を、腹腔内投与では14,000gにて4℃で7分間、経口投与では27,000gにて4℃で10分間遠心分離した。MeOH中で2分の1に希釈された上澄み液を、HPLC-MS/MSによる化合物4bcの存在の分析用にHPLCバイアルに移した。

【０２０５】

さらなる分析用に試料を保管するために、経口処置されたマウス脳部分1のみを抽出および分析したことに留意されたい。しかし、マウスT2およびT4の脳部分1および2は、化合物4bcがこれら2つの部分の一方に優先的に分布していないことを確認するために抽出した。

【０２０６】

すべての試料は分析前および分析中に-4℃で保管した。

【０２０７】

抽出物は同一条件下で分析したが、腹腔内抽出物および経口抽出物は異なる日に分析した。

【０２０８】

正の対照および負の対照

腹腔内試験において使用した、担体のみを受け取ったマウスの脳を負の対照として使用した。腹腔内試験において使用した、処置されなかったマウスの脳を正の対照として使用した。

【０２０９】

各試料を秤量し、MeOH(脳組織10mg当たりMeOH 100μl)中に置き、7g/Lの化合物4bcの溶液10または20μlを対照マウスの左半球または右半球に加えた。すべてをボルテックスした後、超音波処理により混合した。こうして得られた懸濁液を14,000gにて4℃で7分間遠心分離した。MeOH中で5分の1に希釈された上澄み液を、HPLC-MS/MSによる化合物4bcの存在の分析用にHPLCバイアルに移した。

【０２１０】

化合物4bcの範囲の調製

化合物4bcのストック溶液をMeOH中にて濃度1.0mg/mLで即時調製した。すべての他の溶液を、このストック溶液をMeOH中で希釈することで調製した後、-4℃で貯蔵した。

【０２１１】

化合物4bcの分析用の機器構成および条件

ピーク面積に基づく検出および定量化をMRMモードのHPLC-MS/MSで行った。

【０２１２】

HPLCシステムは、Dionex WPS-3000PL自動試料注入器を備えたDionex Ultimate 3000ポンプで構成された。使用した質量分析計は、エレクトロスプレーイオン源およびトリプル四重極分析計を備えたWater-Micromass Quattro Ultimaである。データはMasslynx 3.5により取得および分析した。

【０２１３】

液体クロマトグラフィーを粒径5.0μmのNucleodur(商標)(Macherey-Nagel)C18 125x2.1mmカラムによって均一濃度モードで行った。移動相は、割合30/70の2つの相AおよびBの混合物で構成された。A相は水中1%酢酸(v/v)で構成された。B相はMeOH中1%酢酸(v/v)で構成された。流量は0.2mL/分に設定し、注入量は5μlとした。

【０２１４】

エレクトロスプレーイオン源を使用して質量分析計をHPLCシステムに接続した。イオン源のキャピラリー中での塩の蓄積を防ぐためにキャピラリーをすすぎ、平衡化する目的で、試料の注入前に切換弁をプログラムした。キャピラリー電圧を4000Vに設定し、コーン電圧を80Vに設定し、イオン源温度を120℃に設定し、脱溶媒和ガス(N_2)を流量529L/時に設定し、温度を350℃に設定した。質量スペクトルをポジティブモードで得た。化合物4bcに対応するm/z 236.41で最大分子イオン($[M+H]^+$)を得るようにパラメータを最適化した。質量遷移を検出する目的で、衝突をアルゴンで行い、エネルギーをMS/MSモードで30eVに設定した: m/z 236.41→117.08; 236.41→131.10および236.41→158.27。

【０２１５】

9つの濃度(100μg/mL; 10μg/mL; 1μg/mL; 0.5μg/mL; 0.1μg/mL; 20μg/mL; 4μg/mL; 0.8μg/mLおよび0.16μg/mL)を含む標準範囲から検量線を作り出した。

【０２１６】

II.2.2. 結果

化合物4bcの毒性

全身状態をモニタリングするために亜慢性試験を通じて毎日動物を秤量した。化合物の毒性が経時的な体重減少を特徴とすることが知られていることから、動物の体重は全身的健康の良い指標であると考えられた。

【０２１７】

図3は、経口処置の間の時間関数としての同一群のマウス体重の平均値を示す(未処置マウス、担体を受け取ったマウス、または化合物4bcを300mg/kg/日の量で受け取ったマウス)。

【０２１８】

経口試験

動物の体重増加は実験にわたって直線的であった。これは動物の良好な全身状態、および化合物の有意な毒性の非存在を反映している。

【０２１９】

腹腔内試験

実験の期間が短かったことから(1日または2日)、腹腔内試験におけるマウス体重のモニタリングは価値がない。

【０２２０】

HPLC MS/MS法の検証

腹腔内経路

HPLCピーク面積は、20ng/mL～100.00μg/mLの範囲の化合物4bcの濃度と0.9999に等しい

相関係数R^2との関数であった。検出限界はS/N(信号対雑音)比3:1で4ng/mlであった。化合物4bcの保持時間は3.3分であり、取得期間は8分であった。

【０２２１】

経口経路

HPLCピーク面積は、4～1000.00ng/mLの範囲の化合物4bcの濃度と0.9999に等しい相関係数R^2との関数であった。検出限界はS/N(信号対雑音)比3:1で0.8ng/mLであった。化合物4bcの保持時間は3.7分であり、取得期間は8分であった。

【０２２２】

脳抽出物および血漿抽出物中の化合物4bcの濃度

腹腔内経路

化合物4bcは、担体を受け取ったマウスの脳抽出物(負の対照)中では検出不可能であり、正の対照(対照マウス + 7mg/mLの化合物4bc 10または20μL)中で0.18μg/mLおよび0.42μg/mLであった。腹腔内で処置し、平均濃度8.83μg/mL±0.92 SEMでの最終処置の2時間後に安楽死させたマウス(n=3)の脳内で、化合物4bcを定量化した。

【０２２３】

得られたクロマトグラムを図4に示す。

【０２２４】

分析の全期間に対応する数日間にわたって抽出物を4℃で保管したことに留意されたい。化合物の分解に関連する誤差を防ぐために、1日の間に分析した系列の最後の試料を翌日に再分析し、標準として使用した。

【０２２５】

腹腔内経路、抽出物の最終分析

腹腔内で処置し、平均濃度1.39μg/mL±0.09 SEMでの最終処置の2時間後に安楽死させたマウス(n=4)の古い脳抽出物中で、化合物4bcを定量化した。これらの脳抽出物を4℃で40日間保存した。腹腔内で処置し、最終処置の4～6時間後に安楽死させたマウス(n=8)の古い脳抽出物中で、化合物4bcは検出可能であった。

【０２２６】

得られたクロマトグラムを、最終処置の2時間後に安楽死させたマウスの脳抽出物については図5に示し、最終処置の4～6時間後に安楽死させたマウスの脳抽出物については図6に示し、いずれの場合でも、抽出物は分析前に4℃で40日間保存した。

【０２２７】

経口経路

図7において得られたクロマトグラムが示すように、化合物4bcは、経口処置されたマウスのすべての脳試料中で検出不可能であった。しかし、この結果は、マウスを最終処置の随分後に安楽死させたという事実が理由であるようである。したがって、脳抽出物中の化合物4bcの濃度に対する安楽死前の時間の影響を調査するために、以下に記載の新たな試験を行わなければならなかった。

【０２２８】

化合物4bcの濃度に対する安楽死前の時間の影響の試験

この試験は、腹腔内でまたは経口的に化合物4bcで処置したC57BL/6J(RjOrl:SWISSの代わりに)マウスに対して行った。

【０２２９】

腹腔内経路

腹腔内経路で処置したマウスは、1日目の2回の腹腔内注射および2日目の1回の腹腔内注射を含む2日間にわたる10mL/kgで70mg/kgの化合物4bcの溶液の処置を受け取った。得られた結果を以下の表に示す。

最終処理後の安楽死時間	脳抽出物中濃度	血漿中濃度
約1時間	1 μg/ml	1,2 μg/ml
約1時間30分	0,74 μg/ml	3,1 μg/ml
約1時間55分	0,1 μg/ml	1,7 μg/ml
約2時間20分	0,09 μg/ml	測定されず

【０２３０】

また、腹腔内投与後の化合物4bcのマウスの脳内および血漿中での動態を図8に示す。

【０２３１】

腹腔内で処置したラットにおいて別の試験を行った。これらのラットは、1日目の2回の腹腔内注射および2日目の1回の腹腔内注射を含む2日間にわたる10mL/kgで20または45mg/kgの化合物4bcの溶液の処置を受け取った。得られた結果を以下の表に示す。

処理	最終処理後の安楽死時間	脳抽出物中濃度	血漿中濃度
化合物4bc 10mL/kgで45mg/kg	約1時間	5,1 μg/ml	測定されず
化合物4bc 10mL/kgで20mg/kg	約3時間	0,1 μg/ml	0,4 μg/ml

【０２３２】

経口経路

経口的に処置したマウスは、4日間の1日2回の投与および最終日の1日1回の投与を含む5日間にわたる10mL/kgで150mg/kgの化合物4bcの溶液の処置を受け取った。得られた結果を以下の表に示す。

最終処理後の安楽死時間	脳抽出物中濃度	血漿中濃度
約1時間	2,2 μg/ml	11,6 μg/ml
約1時間30分	0,2 μg/ml	0,7 μg/ml
約2時間	0,1 μg/ml	0,04 μg/ml
約2時間25分	0,05 μg/ml	0,4 μg/ml

【０２３３】

結論

したがって、化合物4bcは、腹腔内であれ経口であれ、すべての試料(脳および血漿)中で明らかに検出可能および定量化可能である。

【０２３４】

II.2.3. 考察および結論

化合物4bcは腹腔内投与後にインビボで血液脳関門を通過可能である。腹腔内で処置し、処置の4～6時間後に安楽死させた動物の脳抽出物は、腹腔内で処置し、処置の2時間後に安楽死させた動物の抽出物よりも、化合物4bcの濃度が2000倍低い。腹腔内で処置し、2時間後に安楽死させた動物の脳の、その後に分析した抽出物は、既に計算された平均値よりも約6倍低い平均値を示す(10週間隔で分析した同一抽出物の濃度の平均値の比)。この変動が、腹腔内で処置し、異なる時点で安楽死させた動物の脳の抽出物間で観察された2000という比に対して無視できるものであることから、化合物4bcが脳から経時的に速やか

に除去されると結論づけることができる。

【０２３５】

化合物4bcは、経口投与で処置し、最終処置の少なくとも6時間後に安楽死させた動物の脳内では検出不可能であった。しかし、腹腔内処置後の化合物4bcの高速なクリアランスを考慮すれば、この結果は恐らく最終処置および安楽死前の長すぎる待機時間が理由である。

【０２３６】

第2の経口試験はこの仮説を確認した。実際、安楽死を最終投与の1時間後に行った際に、化合物は、投与が腹腔内であれ経口であれ同程度の量で検出された(1μg/mL対2.2μg/mL)。

【０２３７】

化合物4bcは、5日間の処置にわたる用量300mg/kg/日での経口投与後にインビボで有害反応なしにマウスまたはラットの血液脳関門を通過可能である。

【０２３８】

II.3. パーキンソン病の動物モデルに対する化合物4bcの有効性の試験

この試験の目標は、MPTPの鼻腔内投与で毒された後にマウスに経口投与される化合物4bcの神経保護活性をインビトロ試験により検査することにある。動物の食物摂取および体重も対照群と比較した。チロシンヒドロキシラーゼの免疫組織化学的マーキング後の、線条体線維の濃度測定分析、および黒質中のドーパミン作動性細胞体の計数は、化合物の神経保護効果を定量化することを可能にした。

【０２３９】

II.3.1. 材料および方法

処置

この試験の間、30匹の3月齢の雄C57BL/6Jマウス(供給者: Elevage Janvier)を使用した。

【０２４０】

化合物4bcを10mL/kgにて用量150mg/kgで1日2回、2日間、次に75mg/kgで1日1回経口投与した。担体は0.5% Tween 80 + 99.5%カルボキシメチルセルロース(水中1%)で構成された。1 mL Terumoシリンジに接続された剛性の湾曲管を投与に使用した。

【０２４１】

ドーパミン作動性ニューロンに特異的な毒素であるMPTPを鼻腔内投与した。0.9% NaCl溶液に溶解させたMPTP/HCl(Sigma)1mg(10μl)を鼻孔ごとに、2つの鼻孔の間に3分の間隔をおいて送達した。両方の鼻孔に1日1回、4日間注入した。

【０２４２】

したがって、試験を以下のプロトコールに従って行った。

- MPTPおよび化合物4bcによる同時処置: 1日目～4日目
- 化合物4bcによる後処置(1日1回、6日間): 5日目～10日目
- 安楽死: 11日目

【０２４３】

マウスの4つの群が形成された:

(T = 化合物4bcで処置、NT = 処置なし、L = MPTPによる病変あり、NL = MPTPによる病変なし)、

- 経口的に10mL/kgで担体を受け取ったマウス(NT/NL群、n=6)、
- 経口的に150mg/kgおよび10mL/kgで1日2回、2日間、次に75mg/kgおよび10mL/kgで1日1回、7日間、化合物4bcによって処置されたマウス(T/NL群、n=6)、
- 鼻腔内投与で10mL/kgにてMPTPを受け取ったマウス(NT/L群、n=9)、
- 鼻腔内投与でMPTPによって処置され、経口的に150mg/kgおよび10mL/kgで1日2回、2日間、次に75mg/kgおよび10mL/kgで1日1回、7日間、化合物4bcによって処置されたマウス(NT/L群、n=9)。

【０２４４】

免疫組織化学法

11日目に、動物を麻酔し、注入し(0.9% NaCl、次に4%パラホルムアルデヒド)、次に安楽死させた。次に脳を抽出し、2時間4%ホルムアルデヒド溶液中で後固定した後、30%スクロース中で1日間凍結保護した。最後に、これらの脳を凍結させ、薄切片を凍結ミクロトームによって作製した。

【０２４５】

化合物4bcの神経保護能力を定量化するために、浮遊する脳切片に対して免疫組織化学試験を行った。2つの解剖学的脳構造を分析した: 線条体(20μm切片、10レベル)および黒質(20μm切片、7レベル)。

【０２４６】

各動物の線条体中のドーパミン作動性線維の光学濃度、および黒質中のドーパミン作動性ニューロンの数を評価するための生物学的マーカーとして、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)を選択した。

【０２４７】

II.3.2. 結果

得られた結果を図9および図10に示す。

【０２４８】

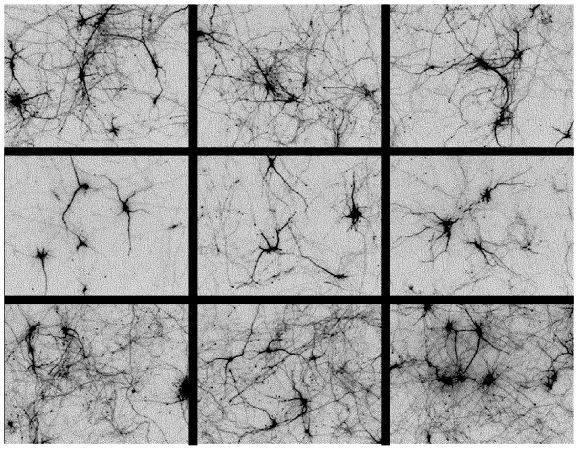
以下の略語をこれら2つの図において使用した。

- ST.R: 右線条体、
- ST.L: 左線条体、
- **: 有意な差($p<0.01$)、
- *: 有意な差($p<0.05$)、および
- NS: 有意ではない($p>0.05$)

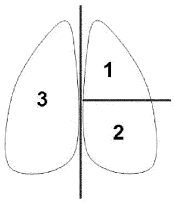
【０２４９】

2つの異なる群の平均値を比較するノンパラメトリック検定(Mann-Whitney検定)によって統計値を得た。これらの結果は、化合物4bcがドーパミン作動性線維に対してインビボで有意な神経保護活性を有することを示す。化合物4bcによる処置のみを受け取った動物において観察された軽度の毒性は有意ではなかった。

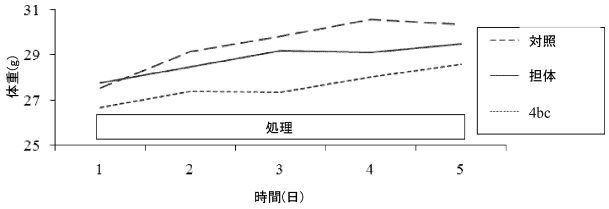
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 フェリー ローラン
フランス国 パレゾー リュー アナトール フランス １７
(72)発明者 フィガデール ブルーノ
フランス国 サン シェロン リュー ポール パイエンヌヴィル １７
(72)発明者 ル ドゥアロン ガエル
フランス国 ベリエール ル ビュイソン アレ ド ラ ヴォドニエール レ ラ パスキエ バット エイ
(72)発明者 レーマン－ヴォザリ リタ
フランス国 パリ リュー ドンレミー ６２
(72)発明者 シュミット ファニー
フランス国 シャトネ－マラブリー プレイス ド レグリーズ １０－１２

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 国際公開第２０１０／００７１７９（WO, A1）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／４９８
Ａ６１Ｐ ２５／１６
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）