

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6345674号
(P6345674)

(45) 発行日 平成30年6月20日 (2018. 6. 20)

(24) 登録日 平成30年6月1日 (2018. 6. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/06 (2006. 01)

C O 7 D 471/06 C S P

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

A 6 1 P 1/16 1 O 5

A 6 1 P 3/12 (2006. 01)

A 6 1 P 3/12

A 6 1 P 5/14 (2006. 01)

A 6 1 P 5/14

請求項の数 15 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-534773 (P2015-534773)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月27日 (2013. 9. 27)
 (65) 公表番号 特表2015-531379 (P2015-531379A)
 (43) 公表日 平成27年11月2日 (2015. 11. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/062429
 (87) 国際公開番号 W02014/052906
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014. 4. 3)
 審査請求日 平成28年9月14日 (2016. 9. 14)
 (31) 優先権主張番号 61/707, 444
 (32) 優先日 平成24年9月28日 (2012. 9. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512124902
 ワーナー バブコック インスティテュー
 ト フォア グリーン ケミストリー リ
 ミテッド ライアビリティー カンパニー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ O 1
 8 8 7、ウィルミントン、リサーチ ドラ
 イブ 1 0 0
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

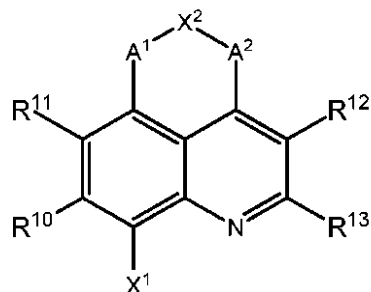
(54) 【発明の名称】 CNS、腫瘍疾患および関連障害の処置のためのジヒドロ-6-アザフェナレン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 5 9】



I

10

(式中、

 X^1 が、 $-OR^1$ であり、 X^2 が、 $-NR^3-$ であり、 A^1 が、 $-C(O)-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、 A^2 が、 $-C(O)-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、 R^1 が、H または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

20

R^3 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{5 \sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、H であり、

R^{13} が、H である）またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

X^1 が、-OH である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

X^2 が、-NR³ であり、 R^3 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

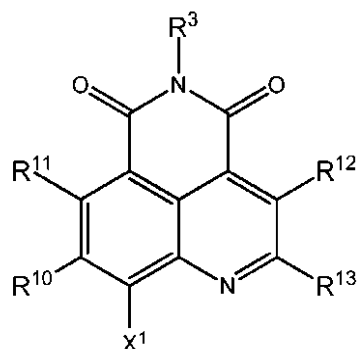
【請求項 4】

R^3 が、H であるまたはメチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、および N - ベンジルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

式 I I の化合物：

【化 60】



II

20

(式中、

X^1 が、-OR¹ であり、

R^1 が、H または非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R^3 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{6 \sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、H であり、

R^{13} が、H である）またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

X^1 が、-OH であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 7】

R^3 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび置換または非置換 - $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリールからなる群から選択される、請求項 5 または請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

X^1 が、-OH であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル - $C_{6 \sim 10}$ アリール であり、

R^{13} が、H である、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に

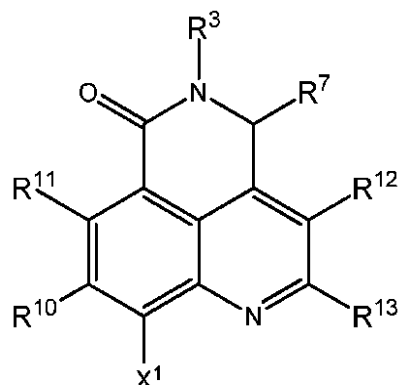
50

許容され得る塩。

【請求項 9】

式 I I I に記載の化合物：

【化 6 1】



III

10

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ であり、

R^1 が、 H または非置換 C_{1-6} アルキルであり、

R^3 が、非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、および置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールからなる群から選択され、

20

R^7 が、 H であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、 H であり、

R^{13} が、 H である) またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 11】

R^3 が、 C_{1-6} アルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールからなる群から選択される、請求項 9 または請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 12】

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールであり、ならびに

R^{13} が、 H である、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 14】

患者において亜鉛誘発性の A タンパク質凝集を阻害するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 15】

患者において亜鉛誘発性の A タンパク質凝集を阻害するまたは亜鉛誘発性の A タンパク質凝集を逆転させるための組成物であって、治療有効量の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年9月28日に提出された米国仮特許出願第61/707,444号明細書の利益を主張し、これは、参照によって本明細書において組み込まれる。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

現在、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、およびプリオン病 (PrD) などのような神経変性疾患または障害のための、知られている治療法または予防法はない。異常なタンパク質が、ある濃度の金属イオンの存在下においてミスフォールドする傾向を有することが実証された。本出願は、そのような疾患または障害の処置のための化合物、組成物、および方法を開示する。

10

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 3 】

中枢神経系 (CNS) の疾患および腫瘍疾患の処置のための選択的神経活性剤である、新規で有効な化合物の合成および開発について継続的な必要性がある。一態様では、選択的神経活性剤が、銅、亜鉛、および鉄などを含むイオンキレート剤である。以下の実施形態、態様、およびその変形は、例示的なものであり、また例証であり、範囲を限定するようには意図されない。

【 0 0 0 4 】

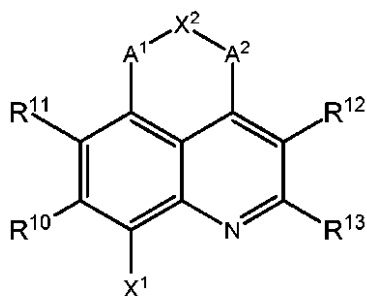
20

一実施形態では、本出願は、CNSおよび腫瘍疾患で使用される、最適化されたタンパク質凝集および脱凝集の特性を有する、新規な2-アザ-、2-オキサ-、および2-チア-2,3-ジヒドロ-6-アザフェナレン誘導体を開示する。一態様では、2,3-ジヒドロ-6-アザフェナレン誘導体が、金属活性剤である。

【 0 0 0 5 】

一実施形態では、本出願は、式Iの化合物：

【 化 1 】



I

30

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NR^1R^2$ であり、

X^2 が、 $-NR^3-$ 、 $-O-$ 、および $-S(O)_{1-2}-$ からなる群から選択され、

A^1 が、 $-C(R^4R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^6)-$ からなる群から選択され、

40

A^2 が、 $-C(R^7R^8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^9)-$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_1-C_6 アルキル、 $X-C_1-C_6$ アルキル、置換または非置換 C_5-10 アリール、置換または非置換 $-C_1-6$ アルキル- C_6-10 アリール、置換または非置換 C_1-6 アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_1-6$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_1-6 アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_1-6 アルキル $NR^1C(O)-$ 、 $X-C_1-6$ アルキル $NR^1C(O)-$ 、 $X-C_1-6$ アルコキシ $C(NR^1')$ 、および置換または非置換 C_1-6 アルコキシ $C(NR^1')$ であり、

50

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキルならびに置換および非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリールからなる群から選択され、

R^3 が、Hであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{5-10} ヘテロアリール、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル - $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NR')$ - からなる群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリール、および置換もしくは非置換 C_{5-10} アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - X 、 $-C_{1-6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ -、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(NR')$ -、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NO_2)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO_2)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{5-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

それぞれのXが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である）
またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0006】

上記の化合物の一態様において、 X^1 が、 $-OH$ である。上記の化合物の他の態様において、 X^2 が、 $-NR^3$ であり、ここで、 R^3 が、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル - または置換もしくは非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリールである。1つの変形において、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリール基の $-C_{6-10}$ アリール基が、フェニルであり、フェニル基上の置換が、オルト、メタ、またはパラ置換である。他の態様において、置換が、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードから選択される。上記の1つの変形において、 R^3 が、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル - または置換もしくは非置換 - C_{1-6} アルキル - C_{6-10} アリールであり、置換が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される。

【0007】

上記の他の態様において、 A^1 および A^2 が、それぞれ独立して、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ である。上記の他の態様において、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である。上記の特定の変形において、 R^3 が、Hであるまたはメチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、およびN - ベンジルからなる群から選択される。上記の一態様において、 R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル - X であり、Xが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から

10

20

30

40

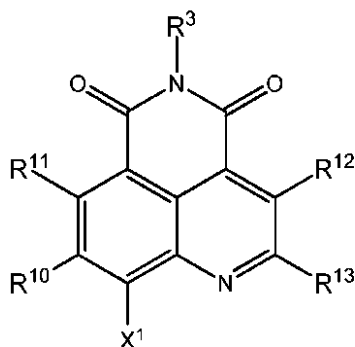
50

選択される。上記の化合物の他の態様において、Xが、 ^{18}F である。

【0008】

式IIの化合物：

【化2】



II

10

(式中、

X^1 が、 $-\text{OR}^1$ または $-\text{NHR}^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{6\sim10}$ アリール、置換または非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $S-(O)_{1\sim2}-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル- $S(O)_{1\sim2}-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $\text{NHC}(O)-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $\text{NHC}(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ であり、

20

R^3 が、Hであるか、または $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{6\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $S(O)_{1\sim2}$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $S(O)_{1\sim2}-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $\text{NHC}(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ からなる群から選択され、

30

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、Xであるか、または $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}'$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- SH 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ-、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}'\text{R}'$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(\text{NR}')-$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(\text{NOH})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-C(\text{NOH})-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{3\sim10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3\sim10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

40

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、および置換または非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリールからなる群から選択され、

それぞれのXが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である)またはその薬学的に許容され得る塩。

50

【 0 0 0 9 】

上記の化合物の一態様において、 X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である。他の態様において、 R^3 が、 C_{1-6} アルキルおよび置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択される。上記の他の態様において、 X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、 R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールまたは $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール $-X$ であり、 -2 -ハロ-ベンジル(2-フルオロ-ベンジルなど)、3-ハロ-ベンジル(3-フルオロ-ベンジルなど)、または4-ハロ-ベンジル(4-フルオロ-ベンジルなど)を含み、 R^{13} が、 H であるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、上記の他の態様において、 R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-X$ であり、 X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される。上記の1つの変形において、 X が、 ^{18}F である。他の変形において、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも1つが、 X である。

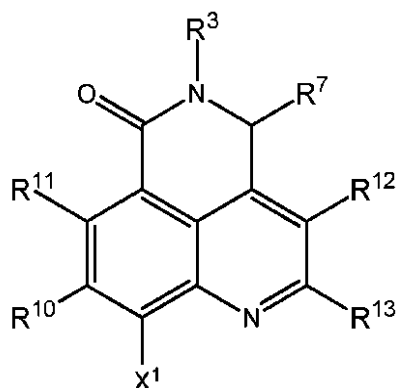
10

【 0 0 1 0 】

他の実施形態において、式 III の化合物：

20

【 化 3 】



III

30

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 H 、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{6-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ および置換 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、または非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

40

R^3 が、 H であるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ -アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^7 が、 H であるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置

50

換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリール、および置換もしくは非置換 $C_5 \sim 10$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、Xであるか、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、またはX、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(NR')$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO_2)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリール、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_3 \sim 10$ ヘテロアリール、および $-C_3 \sim 10$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび置換または非置換 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリールからなる群から選択され、

それぞれのXが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

mおよびnが、それぞれ独立して、1、2、または3である）またはその薬学的に許容され得る塩が、提供される。

【0011】

上記の化合物の一態様において、 R^7 がフェニルであり、 X^1 が $-OH$ である場合、 R^3 はベンジルではない。

【0012】

上記の化合物の一態様において、 X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である。上記の他の態様において、 R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリールからなる群から選択される。上記の化合物の他の態様において、 X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、 R^3 が、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_6 \sim 10$ アリールであり、 R^{13} が、Hであるまたは $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(NR')$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO_2)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 6$ アルキル $-C_3 \sim 10$ ヘテロアリール、および $-C_3 \sim 10$ ヘテロアリールからなる群から選択される。他の態様において、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも1つが、Xである。

【0013】

本明細書において提供されるように、上記の化合物または組成物が置換基Xを含む場合、化合物または組成物は、プローブまたはプローブを有するとして見なされてもよい。式 I、II、または III の上記の化合物の他の態様において、化合物が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、および ^{76}Br からなる群から選択される原子により標識される。

【0014】

上記の化合物の他の態様において、化合物が、任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、その薬学的に許容され得る塩を含む。本出願の他の態様において、治療有効量の上記の化合物のいずれかおよび薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0015】

他の実施形態において、治療有効量の上記の化合物または組成物を患者に投与するステ

10

20

30

40

50

ップを含む、眼球疾患を処置するための方法がその必要がある患者において提供される。方法の一態様において、眼球疾患が、黄斑変性症、色素性網膜炎、網膜症、緑内障、および白内障からなる群から選択される。

【0016】

他の実施形態において、治療有効量の上記の化合物または組成物を患者に投与するステップを含む、神経疾患を処置するための方法がその必要がある患者において提供される。実施形態の一態様において、神経障害または疾患が、神経変性疾患である。

【0017】

上記の他の態様において、神経障害または疾患が、神経変性、神経発達、または精神神経障害である。上記の方法の他の態様において、神経変性障害または疾患が、アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、AIDSまたはHIVに關係する認知症、脳虚血、脳血管疾患、脳出血、ダウン症候群、てんかん、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳障害、外傷性脊髄損傷、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、出血性卒中、脳鉄蓄積を伴う神経変性、レビー小体疾患、虚血発作、多発性硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、老年認知症、軽度認知機能障害、遺伝性脳出血、外傷性虚血発作、鉛脳障害、硬膜下血腫、放射線脳損傷、ニーマン - ピック病、および進行性神経疾患 (NCL; バッテン病) からなる群から選択される。

【0018】

他の実施形態において、治療有効量の上記の化合物または組成物の患者への投与を含む、患者におけるタンパク質凝集を阻害するための方法が提供される。上記の方法の一態様において、治療有効量が、アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症 (amylo trophic lateral sclerosis) (ALS)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、およびプリオン病からなる群から選択される疾患を処置するのに有効である。他の態様において、治療有効量が、AAアミロイドーシス、軽鎖アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパシー、AA (炎症性) アミロイドーシス、アミリンに關係するアミロイドーシス、家族性内臓アミロイドーシス、原発性皮膚アミロイドーシス、脳アミロイド血管症、家族性角膜アミロイドーシス、および甲状腺の髄様がんからなる群から選択される疾患を処置するのに有効である。

【0019】

他の実施形態において、治療有効量の上記に挙げられる化合物または組成物を患者に投与するステップを含む、金属イオン関連障害または疾患を処置するための方法がその必要がある患者において提供される。方法の一態様において、金属イオン関連神経障害または疾患などのような金属イオン関連障害または疾患が、腸性肢端皮膚炎、メンケス病、胆石症、および腎結石症からなる群から選択される。

【0020】

他の実施形態において、患者においてアミロイド沈着を検出するためのインビボにおける方法であって、アミロイドーシスに關係する障害または疾患を有するまたは有することが疑われる患者に対するプローブを含む、有効量の上記の化合物または組成物を投与するステップおよび患者における少なくとも1つのアミロイド沈着へのプローブの結合を検出するステップを含む方法が提供される。

【0021】

タンパク質凝集の阻害または逆転の測定は、たとえば、W. T. Chenら、J. Biol. Chem., 2011, 286 (11), 9646において記載されるようなBis - ANS蛍光または本明細書において開示されるようなチオフラビンTアッセイなどのようなアッセイを使用して実行されてもよい。

【0022】

他の実施形態において、脳の領域におけるアミロイドおよび/またはアミロイド沈着のインビボにおける画像化によって、本明細書において開示されるADおよび他の障害または疾患などのような神経疾患または障害を診断し、アミロイド沈着またはプラークの範囲

10

20

30

40

50

または進行を定量化するための方法として化合物およびアミロイドプローブが提供される。一態様において、アミロイドプローブが、アミロイド沈着のインビボにおける画像化に適した量で患者に投与されてもよい。他の態様において、アミロイドプローブが、ADなどのような様々な疾患または障害においてアミロイド (amyloid) 沈着を検出し、定量化するために使用されてもよい。

【0023】

本出願はまた、1つまたは1つより多くのアミロイド沈着を患者において検出するためのインビボにおけるまたはインビトロにおける方法をも開示する。一態様において、アミロイド沈着が、1つまたは1つより多くのアミロイドまたはアミロイド形成タンパク質を含んでいてもよい。一態様において、方法が、本明細書において開示される、検出可能な量 (有効量) の化合物、アミロイドプローブ、または組成物を、アミロイドーシスに関連する障害または疾患に罹患している患者に投与するステップを含む。アミロイドプローブは、標識 (放射性標識、トレーサー、マーカー、またはタグ) として1つまたは1つより多くの置換基Xを含んでいてもよい。アミロイドプローブは、1つまたは1つより多くの放射性核種、放射性同位体、または同位体 (標識) を含んでいてもよい。放射性標識の例は、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、および ^{76}Br を含む。方法はまた、アミロイド沈着 (またはプラーク) への化合物またはプローブの結合を検出するステップを含む。アミロイド沈着は、アミロイドもしくはアミロイド形成タンパク質 (または本明細書において開示されるその前駆物質、一部分、断片、およびペプチド) を含んでいてもよい。前駆物質およびアミロイド形成タンパク質ならびにアミロイドーシスに関係する疾患の例は、本明細書において参照によって組み込まれる国際公開第2007/035405号パンフレットにおいて全般的に記載される。

【0024】

他の実施形態において、患者においてアミロイド沈着を検出するためのインビボにおける方法であって、アミロイドーシスに関係する障害または疾患を有するまたは有することが疑われる患者に対するプローブを含む、有効量の上記の化合物または組成物を投与するステップおよび患者における少なくとも1つのアミロイド沈着へのプローブの結合を検出するステップを含む方法が提供される。方法の一態様において、アミロイド沈着が、患者の脳中に位置する。他の態様において、患者が、アミロイドーシスに関係する障害または疾患を有する、それを有することが疑われる、またはその危険性がある。他の態様において、アミロイドーシスに関係する障害または疾患が、ADおよび本明細書において開示される他の障害または疾患である。方法の他の態様において、検出が、ガンマ画像化、磁気共鳴画像法、磁気共鳴分光法、または蛍光分光法によるものである。方法の他の態様において、検出が、ガンマ画像化によるものであり、PETまたはSPECTである。

【0025】

方法の一態様において、プローブまたはアミロイドプローブとして本明細書において見なされる (referred)、置換基Xを含む医薬組成物はまた、キットにより使用者によって調製されてもよい。たとえば、放射標識されていない化合物 (つまりX-置換基を有するまたは有していない化合物) を材料として含むキットが提供されてもよい。任意選択で、化合物は、乾燥状態とすることができ、また、任意選択で、1つまたは1つより多くの不活性な薬学的に許容され得るキャリアおよび/または補助物質が、追加されてもよい。キットはまた、還元剤および任意選択でキレート剤などのような材料を含んでいてもよい。これらの材料はまた、組み合わせられてもよい。キットは、たとえば ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{76}Br 、または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含む検出可能なマーカーと材料を反応させることを伴う方法を実行するための説明書を含むことができる。例示的な $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 検出可能なマーカーは、任意選択で、キットに含まれる過テクネチウム酸溶液の形態とすることが

できる。検出可能マーカーもまた、キットに含まれてもよい。キットはまた、本明細書において提供される調製されたアミロイドプローブによりインビボ画像化プロトコルを実行するための説明書を含んでいてもよい。アミロイド沈着の画像化はまた、アミロイド沈着の量を決定することができるように、定量的に実行されてもよい。一態様において、画像化のためのアミロイドプローブが、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{11}C 、 ^{75}Br 、 ^{13}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、または ^{76}Br などのような放射性同位体を含む。

【0026】

当技術分野において知られている例示的なプローブまたは放射性トレーサーは、ラジオシンチグラフィ、磁気共鳴画像法(MRI)、化学発光(chemiluminescence)、近赤外線発光、蛍光、分光法、ガンマ画像化、磁気共鳴画像法、磁気共鳴分光法、蛍光分光法、SPECT、コンピューター断層撮影(CTスキャン)、ポジトロン断層撮影(PET)、またはその組み合わせを介してアミロイド分布を研究するために使用されてもよい。例示的な画像化プロトコル、手段、デバイス、器具、またはシステムは、米国特許第6,072,177号明細書、米国特許第6,803,580号明細書、米国特許第5,900,636号明細書、米国特許第6,271,524号明細書、および米国特許第5,532,489号明細書において全般的に記載されるものを含み、これらのそれぞれは、本明細書において参照によって組み込まれる。

【0027】

アルギニン酸およびその他同種のもの、グルコン酸、ならびにガラクトツロン酸などのようなアミノ酸の塩もまた、上記の実施形態、態様、および変形において含まれる。本発明の化合物のいくつかは、分子内塩または両性イオンを形成してもよい。本発明の化合物のうちのいくつかは、非溶媒和形態および水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。本発明の範囲内にいることが意図される。上記の化合物のうちのいくつかはまた、1つまたは1つより多くの固体相もしくは結晶相で存在してもよいまたは多形体、多様な生物学的活性のそのような多形体、もしくはそのような多形体の混合物もまた、本発明の範囲に含まれる。薬学的に許容され得る賦形剤および治療有効量の本発明の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物もまた、提供される。

【0028】

本発明の化合物またはその誘導体の医薬組成物は、非経口投与のための水剤または凍結乾燥された粉剤として製剤されてもよい。粉剤は、使用前に適した希釈剤または他の薬学的に許容され得るキャリアの追加によって再構成されてもよい。液体製剤は、一般に、緩衝等張水性溶液である。

【0029】

適した希釈剤の例は、等張生理食塩水、水中5%デキストロース、または緩衝酢酸ナトリウム溶液もしくは緩衝酢酸アンモニウム溶液である。そのような製剤は、非経口投与にとりわけ適しているが、経口投与のために使用されてもよい。ポリビニルピロリジノン、ゼラチン、ヒドロキシセルロース、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、マンニトール、塩化ナトリウム、またはクエン酸ナトリウムなどのような賦形剤もまた、追加されてもよい。その代わりに、これらの化合物は、経口投与のためにカプセル化されてもよい、錠剤にされてもよい、または乳剤もしくはシロップ中で調製されてもよい。

【0030】

薬学的に許容され得る固体または液体キャリアは、組成物を増強するもしくは安定化するまたは組成物の調製を促進するために追加されてもよい。液体キャリアは、シロップ、ラッカセイ油、オリーブ油、グリセリン、食塩水、アルコール、または水を含む。固体キャリアは、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム、二水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸、滑石、ペクチン、アラビアゴム、寒天、またはゼラチンを含む。キャリアはまた、単独でまたはワックスと共に、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどのような徐放性材料を含んでいてもよい。

【0031】

10

20

30

40

50

固体キャリアの量は、変動するが、好ましくは、投薬単位当たり約 20 mg ~ 約 1 g であろう。医薬調製物は、錠剤形態については、必要な場合に、製粉、混合、造粒、および圧縮；または硬ゼラチンカプセル形態については、製粉、混合、および充填を伴う調剤の従来の技術に従って作製される。液体キャリアが使用される場合、調製物は、シロップ、エリキシル剤、乳剤、または水性もしくは非水性懸濁剤の形態をしているであろう。そのような液体製剤は、直接経口投与されてもよいまたは軟ゼラチンカプセルの中に充填されてもよい。投与のこれらの方法のそれぞれに適した製剤は、たとえば Remington : The Science and Practice of Pharmacy、A. Gennaro 編、20th edition、Lippincott、William s & Wilkins、Philadelphia、Pa. において見つけられてもよい。1つの変形において、任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、上記の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、提供される。

10

【0032】

上記に記載される例示的な実施形態、態様、および変形に加えて、さらなる実施形態、態様、および変形は、図および図解の参照ならびに以下の説明の考察によって明らかになる。

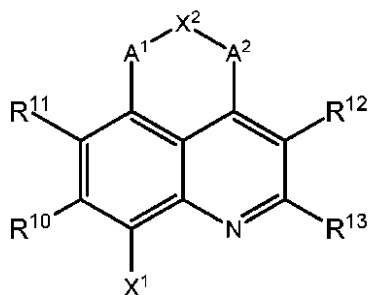
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化59】

20



I

30

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NR^1R^2$ であり、

X^2 が、 $-NR^3$ 、 $-O-$ 、および $-S(O)_{1-2}$ からなる群から選択され、

A^1 が、 $-C(R^4R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^6)-$ からなる群から選択され、

A^2 が、 $-C(R^7R^8)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、および $-C(NR^9)-$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{5-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $NR^1C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NR^1C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NR^{1'})-$ および置換または非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NR^{1'})-$ であり、

40

R^1 および $R^{1'}$ が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキルならびに置換および非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択され、

R^3 が、Hであるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{5-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{5-10}$ ヘテロアリール、置換もしくは非置換

50

換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $-S(O)_{1 \sim 2}$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(NR')$ からなる群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-C_{6 \sim 10}$ アリール、および置換もしくは非置換 $C_{5 \sim 10}$ アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、Hであるか、または X 、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $-X$ 、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ 、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NR')$ 、 $X-C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NOH)-$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル $C(NOH)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NOH)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{5 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-C_{6 \sim 10}$ アリール、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3 \sim 10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または3である) またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

X^1 が、 $-OH$ である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

X^2 が、 $-NR^3$ であり、 R^3 が、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換もしくは非置換 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-C_{6 \sim 10}$ アリールである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

R^3 が、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル $-X$ であり、 X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される、項目3に記載の化合物。

(項目5)

X が、 ^{18}F である、項目1または4に記載の化合物。

(項目6)

A^1 および A^2 が、それぞれ独立して、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ である、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目1～6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

R^3 が、Hであるまたはメチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、および N -ベンジルからなる群から選択される、項目1～7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

式IIの化合物：

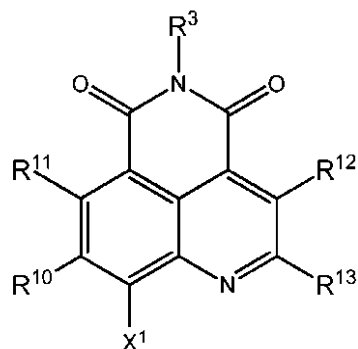
10

20

30

40

【化 60】



II

10

(式中、

 X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、H、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換または非置換 $C_{6\sim10}$ アリール、置換または非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル- $S(O)_{1\sim2}-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル- $S(O)_{1\sim2}-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ であり、

20

R^3 が、Hであるか、または $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{6\sim10}$ アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $S(O)_{1\sim2}-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $S(O)_{1\sim2}-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、 X であるか、または $X-C_{1\sim6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $X-C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、および置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

30

R^{13} が、Hであるか、または X 、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- SH 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ-、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(NR')$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル $C(NO_2)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO_2)-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリール、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{3\sim10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3\sim10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

40

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、および置換または非置換 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $C_{6\sim10}$ アリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または3である) またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 10)

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目 9 に記載の化合物。

50

(項目 1 1)

R^3 が、 C_{1-6} アルキルおよび置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールからなる群から選択される、項目 8 または項目 10 に記載の化合物。

(項目 1 2)

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリールまたは $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール $-X$ であり、

R^{13} が、 H であるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-SH$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R''$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 1 3)

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル $-X$ であり、 X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から選択される、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 4)

X が、 ^{18}F である、項目 13 に記載の化合物。

20

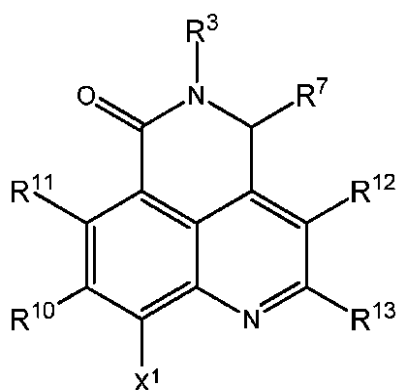
(項目 1 5)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つが、 X である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 6)

式 III に記載の化合物：

【化 6 1】



III

30

(式中、

X^1 が、 $-OR^1$ または $-NHR^2$ であり、

R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 H 、 $X-C_{1-6}$ アルキル、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換 C_{6-10} アリール、置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{6-10}$ アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $-S(O)_{1-2}-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $-S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ および置換 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、または非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^3 が、 H であるか、または $X-C_{1-6}$ アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{6-10} アリール、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル

40

50

- C_{6-10} アリール、 $X-C_{1-6}$ アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $S(O)_{1-2}-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル $NHC(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $NHC(O)-$ 、 $X-C_{1-6}$ アルコキシ $C(NH)-$ 、および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(NH)-$ であり、

R^7 が、H または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリール、および置換もしくは非置換 C_{5-10} アリールからなる群から選択され、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、それぞれ独立して、H、X であるか、または置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル および置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ からなる群から選択され、

R^{13} が、H であるか、または X、ハロ、 $-OR'$ 、 $-CN$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ -、 C_{1-6} アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

R' および R'' が、それぞれ独立して、H、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、および置換または非置換 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールからなる群から選択され、

それぞれの X が、 ^{131}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 3H 、 ^{123}I 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{75}Br 、および ^{76}Br からなる群から独立して選択され、

m および n が、それぞれ独立して、1、2、または 3 である) またはその薬学的に許容され得る塩であって、

ただし、 R^7 がフェニルであり、 X^1 が $-OH$ である場合、 R^3 はベンジルではないことを条件とする、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 17)

X^1 が、 $-OH$ であり、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} が、水素である、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

R^3 が、 C_{1-6} アルキル および $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールからなる群から選択される、項目 16 または項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

X^1 が、 $-OH$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が、水素であり、

R^3 が、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{6-10} アリールであり、ならびに

R^{13} が、H であるか、または $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル - SH 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルコキシ -、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(O)-$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル $C(S)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-NR'R'$ 、 C_{1-6} アルキル $C(NR')$ -、 C_{1-6} アルキル $C(NO H)-$ 、 $-(CH_2)_n-C(NO H)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル - C_{3-10} ヘテロアリール、および $-C_{3-10}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、項目 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 20)

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{13} の少なくとも 1 つが、X である、項目 16 に記載の化合物。

(項目 2 1)

任意選択で、その単一の立体異性体または立体異性体の混合物の形態である、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 2)

治療有効量の項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 2 3)

眼球疾患を処置する必要がある患者において眼球疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を前記患者に投与するステップを含む方法。

10

(項目 2 4)

前記眼球疾患が、黄斑変性症、色素性網膜炎、網膜症、緑内障、および白内障からなる群から選択される、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

神経障害または疾患を処置する必要がある患者において神経障害または疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目 2 6)

前記神経障害または疾患が、神経変性、神経発達、または精神神経障害である、項目 2 5 に記載の方法。

20

(項目 2 7)

前記神経変性障害または疾患が、アルツハイマー病 (A D)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、A I D S または H I V に関係する認知症、脳虚血、脳血管疾患、脳出血、ダウン症候群、てんかん、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳障害、外傷性脊髄損傷、フリードライヒ運動失調症、前頭側頭型認知症、出血性卒中、脳鉄蓄積を伴う神経変性、レビー小体疾患、虚血発作、多発性硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、老年認知症、軽度認知機能障害、遺伝性脳出血、外傷性虚血発作、鉛脳障害、硬膜下血腫、放射線脳損傷、ニーマン - ピック病、および進行性神経疾患 (N C L ; バッテン病) からなる群から選択される、項目 2 6 に記載の方法。

30

(項目 2 8)

患者においてタンパク質凝集を阻害するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目 2 9)

患者においてタンパク質凝集を阻害するまたはタンパク質凝集を逆転させるための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物または組成物を該患者に投与するステップを含む方法。

(項目 3 0)

前記治療有効量が、アルツハイマー病 (A D)、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、運動ニューロン疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、およびプリオン病からなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、項目 2 8 または 2 9 に記載の方法。

40

(項目 3 1)

前記治療有効量が、A A アミロイドーシス、軽鎖アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパシー、A A (炎症性) アミロイドーシス、アミリンに関係するアミロイドーシス、家族性内臓アミロイドーシス、原発性皮膚アミロイドーシス、脳アミロイド血管症、家族性角膜アミロイドーシス、および甲状腺の髄様がんからなる群から選択される疾患を処置するのに有効である、項目 2 8 または 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2)

金属イオン関連障害または疾患を処置する必要がある患者において金属イオン関連障害または疾患を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記

50

載の化合物または組成物を前記患者に投与するステップを含む方法。

(項目 3 3)

前記金属イオン関連障害または疾患が、腸性肢端皮膚炎、メンケス病、胆石症、および腎結石症からなる群から選択される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

患者においてアミロイド沈着を検出するためのインビボにおける方法であって、アミロイドーシスに係る障害または疾患を有するまたは有することが疑われる前記患者に対するプローブを含む、有効量の項目 2 1 または 2 2 に記載の化合物または組成物を投与するステップおよび該患者における少なくとも 1 つのアミロイド沈着へのプローブの結合を検出するステップを含む方法。

10

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図 1】図 1 は、b i s A N S アッセイにおける、A C 0 4 7 による、追加した亜鉛による凝集の予防および亜鉛誘発性の凝集物の脱凝集の測定を示す図である。可溶性 A の存在下において、亜鉛は、数ミリ秒以内に凝集を誘発する。この凝集は、b i s A N S 蛍光の増加によって検出される。過剰量の E D T A は、亜鉛に結合し、凝集を予防することによってコントロールとして果たす。凝集の予防および脱凝集の両方は、アッセイにおいて検出することができる。点線の矢印は、A C 0 4 7 が亜鉛誘発性の凝集を予防することができることを示す。実線の矢印は、A C 0 4 7 が亜鉛誘発性の A 凝集物を排除することができることを示した。

20

【0034】

図 1 は、知られている化合物と比較した、本出願のある化合物の相対的安定性およびアルブミン媒介性の金属イオン封鎖に対するそれらの活性を示し、本出願の化合物の最適な生物学的利用率 (b i o v a i l a b i l i t y) を示す。

【0035】

【図 2】図 2 は、0 . 1 1 ~ 7 . 5 μ の範囲にわたる化合物濃度での A 凝集の予防を示す図である。

【0036】

【図 3】図 3 は、0 . 1 1 ~ 7 . 5 μ の範囲にわたる化合物濃度での A 凝集物の排除を示す図である。

30

【0037】

【図 4】図 4 は、新しい化合物による凝集予防について計算した E C ₅₀ 濃度を示す図である。

【0038】

【図 5】図 5 は、新しい化合物による凝集排除について計算した E C ₅₀ 濃度を示す図である。

【0039】

【図 6】図 6 は、M 1 7 細胞に対する銅イオノフォアアッセイを示す図である。アッセイは、10 μ C u S O ₄ + 10 μ イオノフォアにより実行した。

【0040】

40

【図 7】図 7 は、5 μ 試験分子による T h T アッセイの阻害を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

定義：

本明細書において特に断りのない限り、使用される用語の定義は、有機合成および薬学の技術分野において使用される標準的な定義とする。例示的な実施形態、態様、および変形は、図解および図において例証され、本明細書において開示される実施形態、態様、および変形ならびに図解および図は、例証であり、非限定的であると考えられることが意図される。

【0042】

50

「アルキル」基は、炭素原子の鎖を有する、直鎖状、分岐、飽和、または不飽和の脂肪族の基であり、任意選択で、酸素、窒素、または硫黄原子が、鎖中の炭素原子の間にまたは示されるように挿入される。 C_{1-20} アルキル（または C_{1-20} アルキル）は、たとえば、1～20の炭素原子の鎖を有するアルキル基を含み、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1,3-ブタジエニル基、ペンタ-1,3-ジエニル基、ペンタ-1,4-ジエニル基、ヘキサ-1,3-ジエニル基、ヘキサ-1,3,5-トリエニル基、およびその他同種のものを含む。アルキル基はまた、たとえば $-(CR^1R^2)_m$ -基として示されてもよく、 R^1 および R^2 は、独立して水素であるか、または独立して不在であり、たとえば、 m は、1～8であり、そのような表記はまた、飽和および不飽和アルキル基の両方を包含することが意図される。

10

【0043】

たとえば「アリールアルキル」として示される、アリール基などのような他の基と共に述べられるアルキルは、アルキル基（たとえば C_{1-20} アルキルにおいてのように）および/またはアリール基（たとえば C_{5-10} アリールもしくは C_{6-10} アリールにおいてのように）において示される原子の数を有する直鎖状、分岐、飽和、または不飽和の脂肪族の二価の基であることが意図されるまたは原子が全く示されない場合、アリール基およびアルキル基の間の結合を意味する。そのような基の非排他的な例は、ベンジル、フェネチル、およびその他同種のものを含む。

【0044】

20

「アルキレン」基は、アルキル基において示される原子の数を有する直鎖状、分岐、飽和、または不飽和の脂肪族の二価の基であり、たとえば $-C_{1-3}$ アルキレン-または $-C_{1-3}$ アルキレニル-である。

【0045】

モノシクリル(monocyclyl)またはポリシクリル(polycyclyl)基などのような「シクリル(cyclyl)」は、単環式のまたは直線的に縮合した、角度をもって縮合した、もしくは架橋しているポリシクロアルキルまたはその組み合わせを含む。そのようなシクリル基は、ヘテロシクリルアナログを含むことが意図される。シクリル基は、飽和、部分的(partially)飽和、または芳香族であってもよい。

【0046】

30

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0047】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、シクロアルキルであり、環を形成する1つまたは1つより多くの原子が、N、O、またはSであるヘテロ原子である。ヘテロシクリルは、芳香族ヘテロシクリル基および非芳香族ヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルの非排他的な例は、オキサゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ピペリジル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、1,4-ジアザペルヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、およびその他同種のものを含む。

【0048】

「薬学的に許容され得る塩」は、所望の薬理学的活性を有すると一般に考えられ、安全で無毒性であると考えられ、動物およびヒト医薬適用に許容され得る塩組成物を意味する。そのような塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、およびその他同種のものなどのような無機酸とまたは酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、サリチル酸、およびその他同種のものなどのような有機酸と形成される酸付加塩を含む。そのような塩は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのような無機塩基と形成された塩基付加塩を含んでいてもよい。

40

【0049】

「治療有効量」は、本明細書において列挙される生物学的効果のいずれかを誘起する薬剤量を意味する。

【0050】

50

「置換もしくは非置換」または「任意選択で置換された」は、たとえばアルキル、アリール、ヘテロシクリル、(C₁ ~ 8)シクロアルキル、ヘテロシクリル(heterocyclyl)(C₁ ~ 8)アルキル、アリール(C₁ ~ 8)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁ ~ 8)アルキル、およびその他同種のものなどのような基が、特に断りのない限り、非置換であってもよいまたはハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、カルボキシ、-NH₂、-NO₂、-OH、-SH、-SMe、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-CN、およびその他同種のものなどのような基から選択される1つ、2つ、または3つの置換基(substituent)によって置換されてもよいことを意味する。

【0051】

実験：

以下の手順は、本発明の化合物の調製のために用いられてもよい。これらの化合物を調製するのに使用される出発物質および試薬は、Sigma Aldrich Chemical Company、Bachemなどのような民間のサプライヤーから入手可能であるまたはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y.; および Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989のような参考文献において記載される手順に従って、当業者によく知られている方法によって調製される。

【0052】

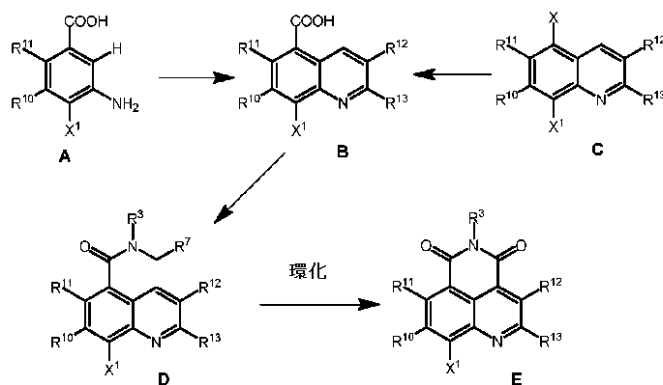
ある場合には、保護基は、導入され、最終的に除去されてもよい。アミノ基、ヒドロキシ基、およびカルボキシ基に適した保護基は、Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991において記載される。

【0053】

1つの変形において、A¹とA²が-C(O)-である式Iの化合物は、手法1において概説されるステップによって合成することができる。

【化4】

スキーム1:



【0054】

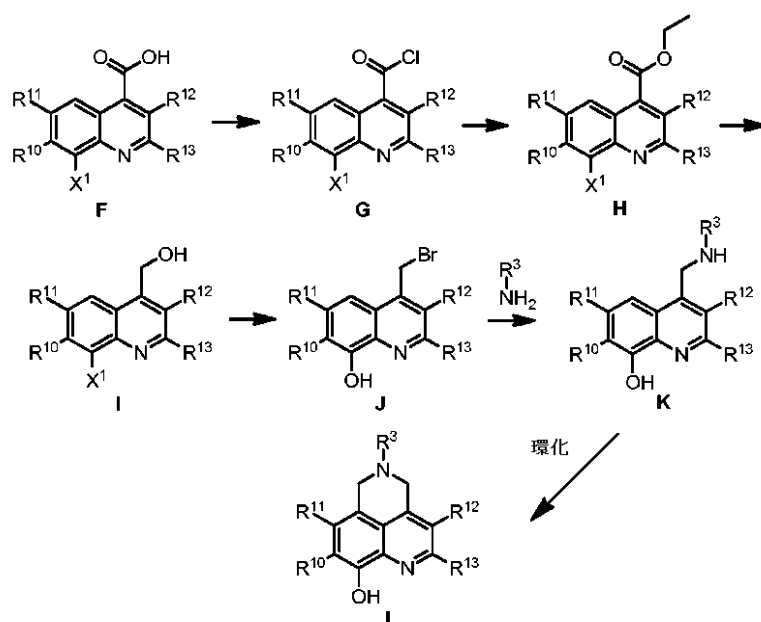
一実施形態において、様々な 6 - アザフェナレン誘導体の調製が、5 - カルボキシルキノリン誘導体 B を形成するために、3 - アミノ - 安息香酸誘導体 A の環化から出発して、実行されてもよい。環化反応は、 H_2SO_4 によるなどのような酸性条件下でヨウ素と共にグリセロールにより実行されてもよい。その代わりに、キノリン誘導体 C が、対応する 5 - カルボキシルキノリン誘導体 B に変換されてもよい。カルボキシルキノリン誘導体は、塩基性条件下で環化を受け得る対応するカルボキサミド誘導体 D に変換され、対応する 6 - アザフェナレン誘導体 E を形成してもよい。一態様において、環化が、DMF 中の炭酸カリウムなどのような有機溶媒中の炭酸塩塩基または THF などのような有機溶媒中の LDA などのような有機金属塩基を使用して実行されてもよい。

【0055】

他の変形において、 A^1 および A^2 が $-\text{CH}_2-$ である式 I の化合物は、手法 2 において概説されるステップによって調製することができる。

【化 5】

スキーム 2:

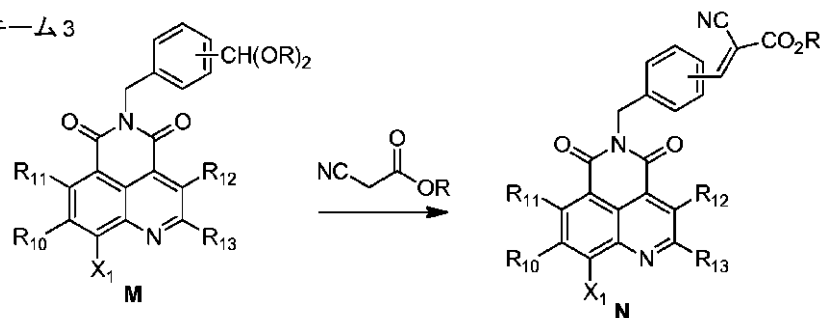


【0056】

他の実施形態において、6 - アザフェナレンのこれらの変種が、8 - メトキシキノリン (8 - methoxyquinoline) 4 - カルボン酸誘導体 F から出発して、手法 2 に従って調製されてもよい。カルボン酸誘導体 F は、塩化チオニルまたはその他同種のものなどのような酸ハロゲン化物などのようなハロゲン化剤により酸塩化物誘導体 G に変換されてもよい。キノリン誘導体 G は、エタノールなどのようなアルコールにより処理された場合、エステル H に変換されてもよい。G が n - ブタノールなどのような単純なアルコールにより処理される場合、H と関係する他の単純なエステルもまた、適している。キノリン誘導体 H は、エステルのアルコールへの還元の方法を使用し、対応するアルコール I に変換されてもよい。濃縮 HBr などのような酸性条件の作用は、同時にメチルエーテルを脱メチルしながら ($\text{X}^1 = \text{OMe}$ を $\text{X}^1 = \text{OH}$ に変換しながら) アルコール I をプロミド J に変換してもよい。プロミド誘導体 J は、ベンジルアミンなどのようなアミンと反応させることによって誘導体 K に変換されてもよい。キノリン誘導体 K は、対応する 6 - アザフェナレン誘導体 L への環化を受けてもよい。一態様において、環化が、THF などのような有機溶媒を使用して水性ホルムアルデヒド中で実行されてもよい。

【化 6】

スキーム 3



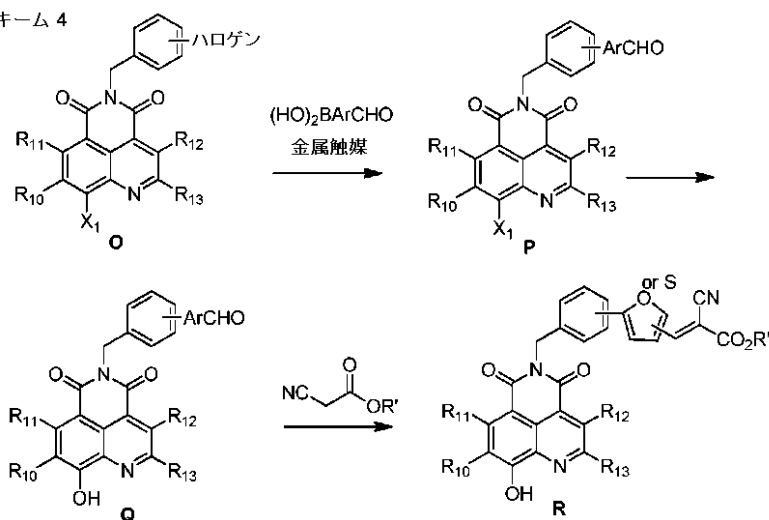
10

【0057】

他の実施形態において、6-アザフェナレンアセタール誘導体Mは、アルファ-シアノエステルにより6-アザフェナレンアセタール誘導体を処理することによって、対応するシアノ-アクリル酸エステル誘導体Nに変換することができる。

【化 7】

スキーム 4



20

30

【0058】

9-ヒドロキシ-6-アザフェナレンの調製のための合成プロセス：

【0059】

様々な9-ヒドロキシ-6-アザフェナレン誘導体Rは、アルデヒドPを形成するために、アリールハロゲン化6-アザフェナレン化合物Oを、ボロン酸の薬剤および金属触媒と接触させることによって、調製されてもよい。アルデヒド6-アザフェナレン誘導体Pは、対応する9-ヒドロキシ-6-アザフェナレンアルデヒドQに変換されてもよく、X₁は、メトキシ(methoxy)基などのようなアルコキシ基である。アルファシアノエステルとの9-ヒドロキシ-6-アザフェナレンアルデヒドQの縮合は、対応するシアノ-アクリル酸エステル誘導体Rをもたらす。化合物Qにおいて、「Ar」は、フランまたはチオフランである。

40

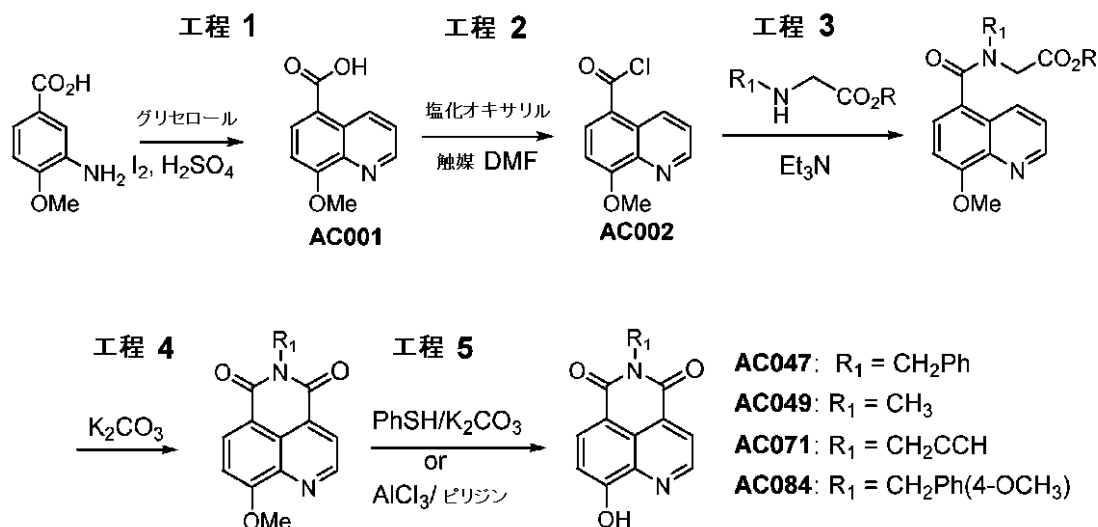
【0060】

AC047、AC049、AC071、およびAC084の調製

【0061】

手法5：8-ヒドロキシナフチリジノン類似体(AC047、AC049、AC071、およびAC084)の調製

【化 8】



10

【 0 0 6 2 】

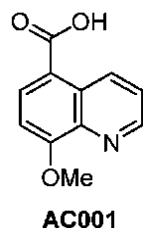
ステップ 1 : 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸 A C 0 0 1 の調製 (O r g . L e t t . 2 0 0 5 , 1 7 , 3 6 7 3)

【 0 0 6 3 】

2 . 5 時間 (約 1 3 5 の内部温度)、2 5 g 3 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸、0 . 7 2 g ヨウ素、2 0 . 8 g グリセロール、および 5 0 m L 濃縮 H_2SO_4 の混合物を還流する。室温まで冷却した後に、2 5 0 m L の水を追加し、その後、9 0 m L の 2 8 % NH_4OH 水溶液を約 pH 1 0 になるまで追加した。次いで、混合物を木炭により処理し、ろ過し、ろ液を 7 0 m L 氷酢酸により約 pH 4 に調節し、その結果、固体産物が沈殿した。固体産物をろ過し、水により洗浄し、一晚、5 0 で真空下で乾燥させ、1 8 . 8 g (6 2 %) の 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸 A C 0 0 1 を得た。

20

【化 9】



30

【 0 0 6 4 】

【数 1】

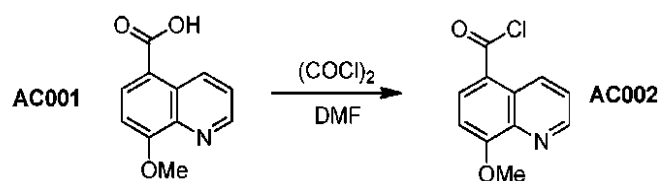
[0131] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.97 (bs, 1H), 9.41 (dd, 1H), 8.89 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.04 (s, 3H)

40

【 0 0 6 5 】

ステップ 2 : 8 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸塩化物 (A C 0 0 2 ; 1 1 9 - 1 0 8) の調製

【化 1 0】



50

【 0 0 6 6 】

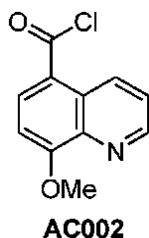
ステップ 2 : 8 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸塩化物 A C 0 0 2 の調製

【 0 0 6 7 】

約 0 の 3 5 m L CH_2Cl_2 中 2 g 8 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸 A C 0 0 1 のスラリーに、約 0 . 8 3 m L 塩化オキサリルをシリンジを介して滴下した。触媒量の DMF (約 5 0 μL) を追加した。混合物を 1 時間、室温に維持した。混合物を蒸発させ、溶媒の約 8 0 % を除去した。メチル *t* - ブチルエーテルを残存している固体に追加し、これを、次いで、ろ過し、真空下で乾燥させ、2 . 3 g (量) 8 - メトキシ - キノリン - 5 - カルボン酸塩化物 A C 0 0 2 を得た。

【 化 1 1 】

10



【 0 0 6 8 】

【 数 2 】

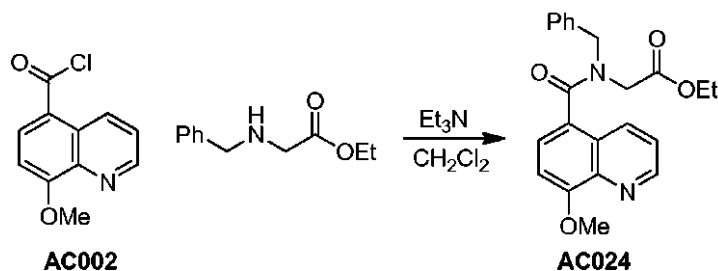
[0135] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ (ppm):, 9.86 (dd, 1H), 9.11 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.16 (s, 3H)

20

【 0 0 6 9 】

ステップ 3 : エチル 2 - (N - ベンジル - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキサミド) 酢酸 (A C 0 2 4 ; 1 1 9 - 1 1 6) の調製

【 化 1 2 】



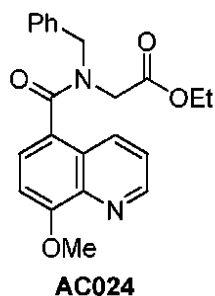
30

【 0 0 7 0 】

1 0 0 m L CH_2Cl_2 および 1 3 . 7 m L Et_3N 中 5 . 1 g N - ベンジル - グリシンエチルエステルを透明な溶液に溶解する。固体 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸塩化物 (8 . 2 g) を、室温でアミン混合物に分けて (p o r t i o n w i s e) 追加した。混合物を一晩 2 0 ~ 4 0 に維持した。反応をクエンチするために水を追加した。有機相を、5 % AcOH 水溶液により洗浄し、木炭により処理し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を蒸発して除去し、固体残留物にした。固体残留物を、MTBE / EtOAc 中でリスラリーし、ろ過し、真空下で乾燥させ、3 . 3 g (2 . 9 4 : 1 の異性体比) エチル 2 - (N - ベンジル - 8 - メトキシキノリン - 5 - カルボキサミド) 酢酸 A C 0 2 4 を得た。

40

【化 1 3】



10

【 0 0 7 1】

【数 3】

[0138] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ (ppm): 8.91 and 8.88 (m, 1H), 8.44 and 8.14 (dd, 1H), 7.65 and 7.61 (dd, 1H), 7.13 to 7.52 (m, 7H), 4.81 and 4.37 (bs, 2H), 4.20 and 3.88 (q, 2H), 3.96 and 3.98 (s, 3H), 1.25 and 0.96 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.94, 169.80, 169.11, 168.96, 155.95, 155.87, 149.52, 149.41, 139.46, 139.20, 137.04, 136.35, 133.26, 132.98, 128.62, 128.59, 128.17, 127.49, 127.45, 127.08, 125.93, 125.87, 125.22, 125.13, 124.91, 124.88, 122.66, 122.49, 107.45, 107.19, 60.91, 60.87, 55.85, 55.82, 52.99, 50.43, 49.15, 46.83, 14.11, 13.78

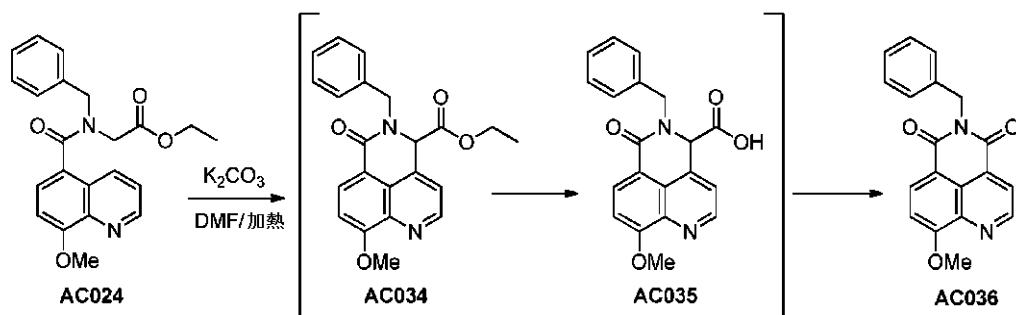
20

【 0 0 7 2】

ステップ 4 : ナフチリジオン調製 (A C 0 3 6)

【化 1 4】

[0139] エ 程 4: ナフチリジオン (AC036)の調製



30

【 0 0 7 3】

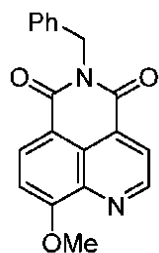
ステップ 4 : 5 - ベンジル - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン A C 0 3 6 の調製

【 0 0 7 4】

120 mL DMF 中の 6 g 固体 A C 0 2 4 および 11 g 固体 K_2CO_3 (5 当量) のスラリーを、70 時間、100 まで加熱した。次いで、溶媒を蒸発して除去し、残留物を水およびジクロロメタンの間で分割した。有機相を収集し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、活性炭により処理し、蒸発させて固体残留物にし、これを MTBE / EtOAc / CH_2Cl_2 中でリスラリーし、ろ過し、60 で真空下で乾燥させ、3.1 g の 5 - ベンジル - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン、A C 0 3 6 を得た。

40

【化 15】



AC036

10

【0075】

【数 4】

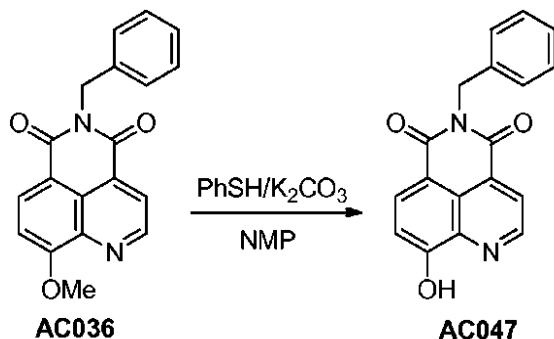
[0142] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ (ppm): 9.21 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.16-7.43 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 163.13, 162.31, 160.48, 150.56, 138.23, 137.16, 133.23, 129.11, 128.39, 127.58, 127.13, 123.48, 122.78, 113.83, 109.73, 56.69, 42.94

【0076】

AC047の調製: PhSH / K_2CO_3 による AC036 の脱メチル化

20

【化 16】



AC036

AC047

30

【0077】

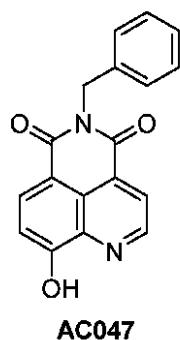
ステップ5 (PhSH / K_2CO_3): 5-ベンジル-9-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオンの調製; AC047: PhSH / K_2CO_3 による AC036 の脱メチル化

【0078】

2 mL 1-メチル-2-ピロリジノン中 0.1 g AC036 および 5 mg K_2CO_3 (0.05 当量) のスラリーに、0.17 mL PhSH (1.05 当量) を追加した。混合物を還流のために加熱し、30 分間維持した。室温まで冷却した後に、 $\text{pH} > 12$ まで 5% NaOH 水溶液を追加することによって反応をクエンチした。有機物質を除去するために、塩基性水性反応混合物を塩化メチレンにより洗浄し、次いで、4N HCl 水溶液により $\text{pH} 3 \sim 4$ まで酸性化した。塩化メチレンを酸性水相に追加し、その結果、固体産物が沈殿した。固体は、二相のスラリーからろ過し、水により洗浄し、MTBE / EtOAc からリンスし、50 °C で真空下で乾燥させ、44 mg 5-ベンジル-9-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオンを得た。AC047 (46% の単離収率)。

40

【化 1 7】



10

【 0 0 7 9】

【数 5】

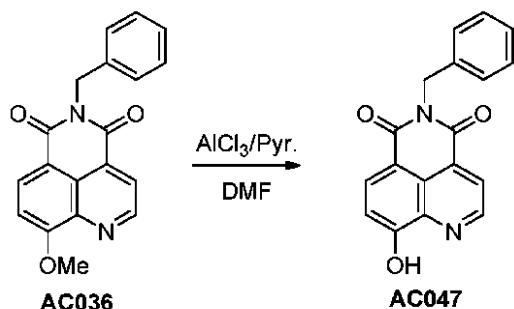
[0146] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm):, 11.84 (br, OH), 9.20 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 5.22 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 163.14, 162.30, 160.40, 149.70, 137.43, 137.25, 133.68, 129.24, 128.38, 127.55, 127.10, 123.87, 122.96, 113.65, 112.19, 42.87, 39.51

【 0 0 8 0】

ステップ5：AC047の調製のための代替手順： AlCl_3 / ピリジンによるAC036の脱メチル化

20

【化 1 8】



30

【 0 0 8 1】

ステップ5 (AlCl_3 / ピリジン)：5 - ベンジル - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン AC047 の調製： AlCl_3 / ピリジンによるAC036の脱メチル化

【 0 0 8 2】

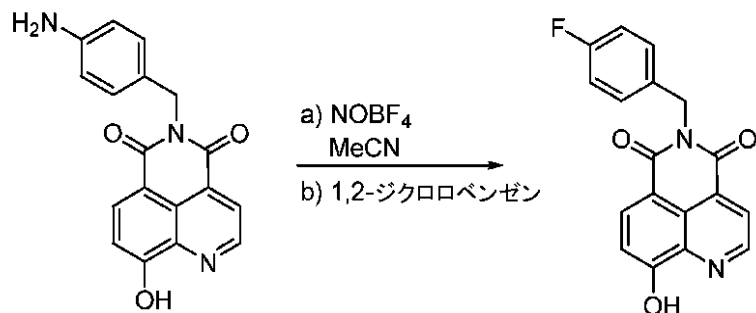
約0 の 2 . 5 mL DMF 中 0 . 1 g AC036 のスラリーに、約 60 mg 固体 AlCl_3 (1 . 24 当量) を装填し、その後、約 0 . 08 mL ピリジン (3 当量) を装填した。反応混合物を 20 時間、100 で加熱した。約 20 まで冷却した後に、0 . 18 mL 濃縮 HCl を反応混合物に追加し、その後、約 2 . 02 mL 水を追加した。混合物を 2 時間、約 20 に維持し、それはスラリーになった。スラリーをろ過し、水により洗浄し、一晚、60 で真空下で乾燥させ、73 mg (77 % 収率) の 5 - ベンジル - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン AC047 を得た。

40

【 0 0 8 3】

AC089 からの AC086 の 18 - F 誘導体の調製：

【化 19】



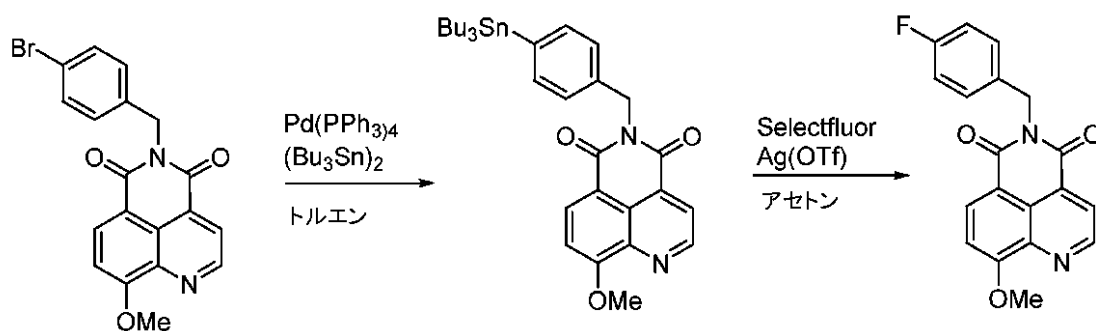
10

【0084】

5-(4-アミノベンジル)-9-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオン(20.6mg)を N_2 下で無水アセトニトリル(0.16mL)中に懸濁した。これを0℃まで冷却し、テトラフルオロホウ酸ニトロシル(9.8mg)を一部分に追加した。反応を1時間、0℃で攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物に、無水1,2-ジクロロベンゼン(0.86mL)を追加した。混合物を1時間、160℃まで加熱し、次いで、室温まで冷却し、濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してカラムクロマトグラフィーを介して精製し(ジクロロメタン中0~5%メタノール)、5-(4-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオン(6.8mg)がもたらされた。

20

【化 20】



30

【0085】

還流冷却器を取り付けた、火炎乾燥し、窒素パージしたフラスコに、5-(4-ブロモベンジル)-9-メトキシ-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオン(0.10g)、ヘキサブチルニズ(0.26mL)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.015g)を装填した。反応装置をさらに10分間、窒素パージした。無水窒素スパージトルエン(2.54mL)を追加し、反応を17時間、還流時に加熱した。反応を冷却して室温にし、ジクロロメタン(10mL)により希釈した。有機層を水(10mL)により洗浄し、水性洗浄液をジクロロメタン(3×10mL)により抽出した。組み合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物は、シリカゲルに対してカラムクロマトグラフィーを介して精製し(1%トリエチルアミンを含有するヘキサン中30~80酢酸エチル)、9-メトキシ-5-(4-(トリブチルスタニル)ベンジル)-4H-ベンゾ[de][2,6]ナフチリジン-4,6(5H)-ジオン(0.082g)がもたらされた。

40

【0086】

【数 6】

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 1.52-1.42 (m, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.01-0.94 (m, 6H), 0.81 (t, 9H). LRMS: 609.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

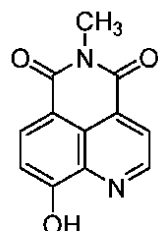
50

【 0 0 8 7 】

9 - メトキシ - 5 - (4 - (トリブチルスタンニル) ベンジル) - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン (19 . 9 m g) を含有する N₂ 充填フラスコに、セレクトフルオル (11 . 6 m g) および A g O T f (16 . 8 m g) を追加した。これに、無水窒素スパーミアセトン (0 . 66 m L) を追加した。室温で 20 分後、反応を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してカラムクロマトグラフィーを介して精製し (ジクロロメタン中 0 ~ 4 % メタノール)、5 - (4 - フルオロベンジル) - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン (7 . 7 m g) がもたらされた。

【 化 2 1 】

10



AC049

【 0 0 8 8 】

A C 0 4 9 : 9 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオンは、手法 5 に従って同様に調製した。

20

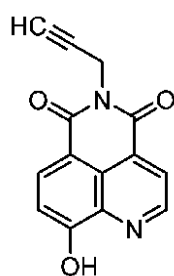
【 0 0 8 9 】

【 数 7 】

[0155] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.76 (br, OH), 9.19 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163.25, 162.50, 160.08, 149.64, 137.35, 133.25, 129.33, 123.62, 122.61, 113.49, 112.46, 26.64

【 化 2 2 】

30



AC071

【 0 0 9 0 】

40

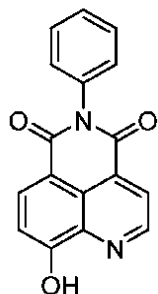
A C 0 7 1 : 9 - ヒドロキシ - 5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオンは、手法 5 に従って同様に調製した。

【 0 0 9 1 】

【数 8】

[0157] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.48 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.50, 157.76, 148.48, 136.98, 133.71, 129.81, 128.71, 121.98, 120.53, 115.64, 114.52, 113.49, 113.14, 99.49

【化 2 3】



10

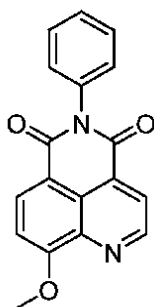
【0092】

【数 9】

[0055] AC062: ^1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9.19 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 3H), 7.34 (m, 3H). MS (m/z): 291 ($M + 1$)

20

【化 2 4】



30

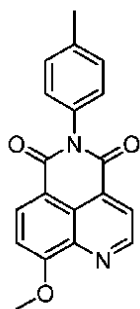
【0093】

【数 10】

[0056] AC075: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.24 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 4.23 (s, 3H). MS (m/z): 305 ($M + 1$)

40

【化 2 5】



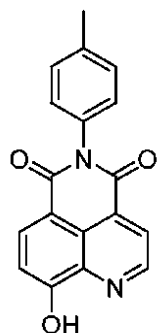
10

【 0 0 9 4】

【数 1 1】

[0057] AC076: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS (m/z): 319 ($M + 1$)

【化 2 6】



20

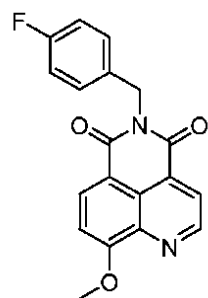
【 0 0 9 5】

【数 1 2】

[0058] AC077: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). MS (m/z): 305 ($M + 1$)

30

【化 2 7】



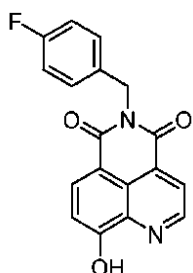
40

【 0 0 9 6】

【数 1 3】

[0059] AC085: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (s, 3H). MS (m/z): 337 ($M + 1$)

【化 2 8】



10

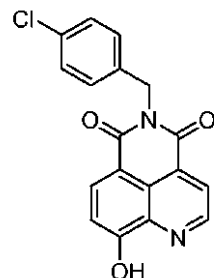
【0 0 9 7】

【数 1 4】

[0060] AC086: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 11.83 (br s, 1H), 9.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 5.18 (s, 2H). MS (m/z): 323 ($M + 1$)

20

【化 2 9】



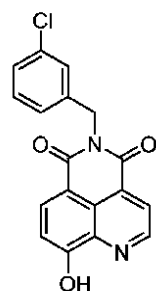
30

【0 0 9 8】

【数 1 5】

[0061] AC087: ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 11.94 (br s, 1H), 9.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.18 (s, 2H). MS (m/z): 339 ($M + 1$)

【化 3 0】



40

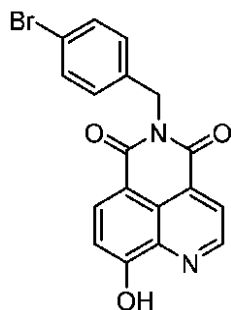
【0 0 9 9】

50

【数 1 6】

[0062] AC088: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.16 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 5.19 (s, 2H). MS (m/z): 339 ($M + 1$)

【化 3 1】



10

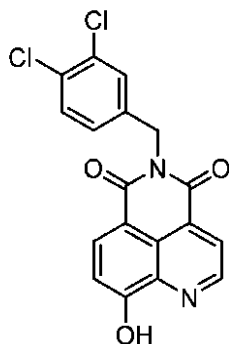
【0 1 0 0】

【数 1 7】

[0063] AC089: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 5.17 (s, 2H). MS (m/z): 384 ($M + 1$)

20

【化 3 2】



30

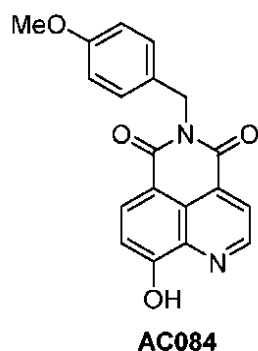
【0 1 0 1】

【数 1 8】

[0064] AC092: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.18 (s, 2H). MS (m/z): 371 ($M - 1$)

40

【化 3 3】



10

【0102】

AC084 : 9 - ヒドロキシ - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 4 H - ベンゾ [d e]
[2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオンは、手法 5 に従って同様に調製した。

【0103】

【数 1 9】

[0066] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.19 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.30

(dd, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)

【0104】

20

BC098 および BC108 の調製 :

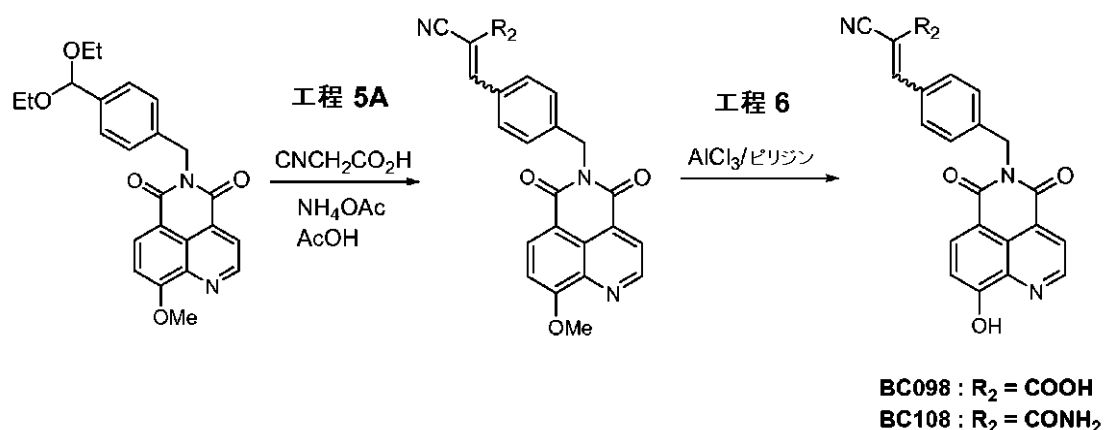
【0105】

化合物 BC098 および BC108 は、手法 5 のステップ 1 ~ 4、その後、手法 6 において示されるステップ 5 A および 6 に従って調製した。

【0106】

手法 6 : 8 - ヒドロキシナフチリジノン類似体 (BC098、BC108) の調製

【化 3 4】



30

【0107】

40

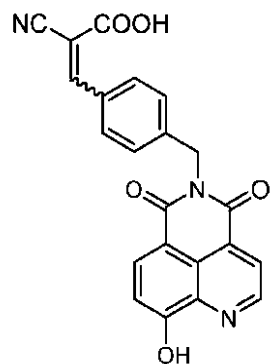
ステップ 5 A : 粗アセタール (1 当量)、酢酸アンモニウム (3 当量)、およびシアン酢酸 (2 . 4 当量) を 4 時間、4 mL 氷酢酸中で 130 まで加熱した。次いで、冷却 (cool) 反応混合物に水を追加した。固体沈殿物をろ過し、水により洗浄し、一晚、50 ~ 60 で真空下で乾燥させ、所望の凝縮されたアクリル酸ニトリル誘導体中間体が得られた。

【0108】

ステップ 6 : 凝縮されたアクリル酸ニトリル誘導体中間体 (1 当量) および AlCl_3 (2 . 5 当量)、ピリジン (6 当量) を 13 時間、DMF 中で 95 まで加熱した。水性 HCl を冷たい混合物に追加した。固体沈殿物をろ過し、水により洗浄し、一晚、50 ~ 60 で真空下で乾燥させ、所望の産物を得た。

50

【化 3 5】

**BC098**

10

【 0 1 0 9 】

BC098 : 2 - シアノ - 3 - (4 - ((9 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジオキソ - 4 H - ベンゾ [de] [2 , 6] ナフチリジン (n a p h t h y r i d i n) - 5 (6 H) - イル) メチル) フェニル) アクリル酸

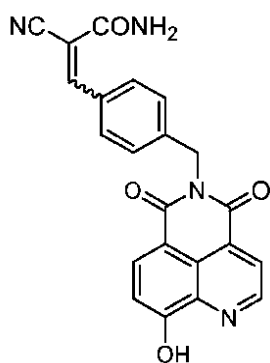
【 0 1 1 0 】

【 数 2 0 】

[0073] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9.96 (b, OH), 9.21 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 5.29 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163.80, 163.76, 162.86, 160.96, 150.19, 143.34, 130.81, 128.47, 123.45, 112.74, 103.84, 43.41

20

【化 3 6】

**BC108**

30

【 0 1 1 1 】

BC108 : 2 - シアノ - 3 - (4 - ((9 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジオキソ - 4 H - ベンゾ [de] [2 , 6] ナフチリジン (n a p h t h y r i d i n) - 5 (6 H) - イル) メチル) フェニル) アクリルアミド

【 0 1 1 2 】

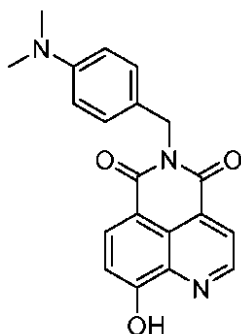
40

【数 2 1】

[0075] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 11.85 (b, OH), 9.21 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (b, NH), 7.87 (d, 2H), 7.75 (b, NH), 7.53 (d, 2H), 7.37 (d, 1H); 5.29 and 5.21 (2s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163.23, 162.73, 162.33, 160.44, 150.23, 149.68, 141.91, 137.44, 133.69, 130.71, 130.15, 129.32, 127.97, 123.99, 122.95, 116.48, 113.62, 112.22, 106.31, 42.85

10

【化 3 7】



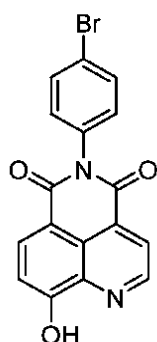
20

【0 1 1 3】

【数 2 2】

[0076] AC107: ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.83 (s, 6H). MS (m/z): 348 ($M + 1$)

【化 3 8】



30

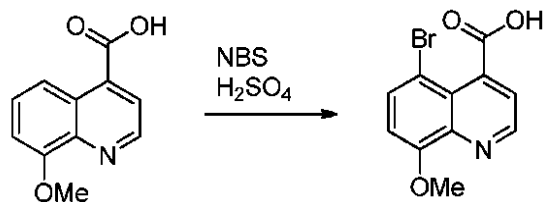
【0 1 1 4】

【数 2 3】

[0077] AC113: ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9.15 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). MS (m/z): 370 ($M + 1$)

40

【化 3 9】



【 0 1 1 5】

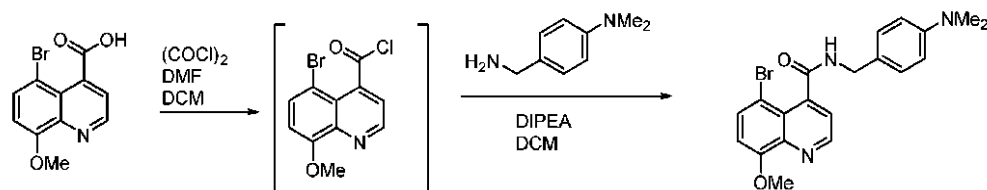
8 - メトキシキノリン 4 - カルボン酸 (2 . 2 6 g) を 9 8 % 硫酸 (4 0 . 5 m L) 中に溶解し、N - ブロモスクシンイミド (1 . 9 8 g) を一部分に追加し、溶液を 1 8 時間、室温で撹拌した。反応を水 (1 0 0 m L) に注ぎ、氷浴槽中で 0 °C まで冷却した。水 (1 0 0 m L) を追加し、溶液を、pH 8 ~ 9 まで飽和水酸化アンモニウム溶液 (およそ 1 2 0 m L) により中和した。酢酸を pH 4 まで追加し、沈殿物をろ過を介して収集した。褐色の沈殿物を 7 0 °C で一晩、真空下で乾燥させ、5 - ブロモ - 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸 (2 . 6 9 g) が産出された。

【 0 1 1 6】

【数 2 4】

[0079] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.93 (s, 3H)

【化 4 0】



【 0 1 1 7】

無水ジクロロメタン (9 . 6 4 m L) 中 5 - ブロモ - 8 - メトキシキノリン 4 - カルボン酸 (0 . 6 8 g) の懸濁液に、塩化オキサリル (1 . 0 2 m L) を追加した。無水 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 0 1 m L) を追加し、反応を 3 時間、室温で撹拌し、次いで、溶媒を真空中で除去した。無水ジクロロメタン (1 0 m L) を残留物に追加し、溶媒を真空中で除去した。無水ジクロロメタン (6 . 6 m L) を残留物に追加し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 8 m L) を滴下した。結果として生じる溶液を 0 °C まで冷却し、ジクロロメタン (3 . 0 m L) 中 4 - (ジメチルアミノ) ベンジルアミン (0 . 3 6 g) の溶液を滴下した。反応を一晩温めて室温にした。反応は、水 (1 0 m L) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 0 m L) によりクエンチした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (3 × 3 0 m L) により抽出した。組み合わせた有機化合物を鹹水により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してクロマトグラフィーを介して精製し (ジクロロメタン中 0 ~ 4 % メタノール) 、5 - ブロモ N - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボキサミド (0 . 7 7 g) がもたらされた。

【 0 1 1 8】

【数 2 5】

[0081] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 5.91 (broad t, 1H), 4.80-4.35 (broad d, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.92 (s, 6H)

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

tert - ブチル (4 - ((5 - ブロモ - 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボキサミド) メチル) フェニル) カルバメートは、同様に調製した。

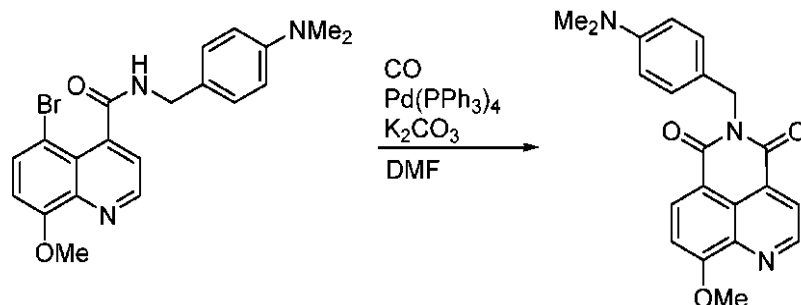
【 0 1 2 0 】

【 数 2 6 】

[0083] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (broad t, 1H), 4.80-4.40 (broad d, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

10

【 化 4 1 】



20

【 0 1 2 1 】

20 mL マイクロウェーブバイアルに、5 - ブロモ - N - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボキサミド (0 . 3 8 g)、粉末炭酸カリウム (0 . 2 5 g)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 5 g) を装填した。バイアルを 1 5 分間、窒素によりパージし、次いで、無水 N , N - ジメチルホルムアミド (9 . 2 mL) を追加した。一酸化炭素で 1 5 分間、溶液を泡立たせ、バイアルを密閉し、一酸化炭素でさらに 1 5 分間、溶液を泡立たせた。反応は、室温まで冷却する前に、1 2 時間、1 2 0 °C まで加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタン (7 5 mL) 中に溶解し、有機相を水 (2 × 2 5 mL) により洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してクロマトグラフィーを介して精製し (ジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノール)、5 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン (0 . 2 2 g) がもたらされた。

30

【 0 1 2 2 】

【 数 2 7 】

[0085] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.46 (broad d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.65 (broad d, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.89 (s, 6H)

【 0 1 2 3 】

tert - ブチル (4 - ((9 - メトキシ - 4 , 6 - ジオキソ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン (n a p h t h y r i d i n) - 5 (6 H) - イル) メチル) フェニル) カルバメートを、同様に調製した。

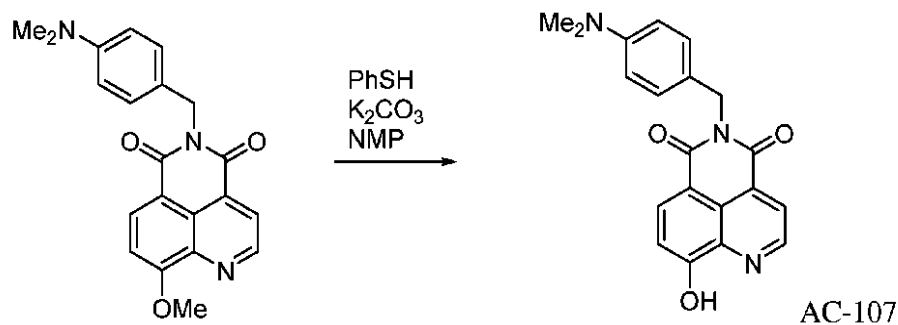
40

【 0 1 2 4 】

【 数 2 8 】

[0087] ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.40 (broad s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

【化 4 2】



10

【 0 1 2 5】

5 - (4 - (ジメチルアミノ)ベンジル) - 9 - メトキシ - 4 H - ベンゾ[d e][2 , 6]ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン (0 . 2 3 g) を、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (6 . 2 5 m L) 中に溶解し、炭酸カリウム (0 . 0 8 6 g) およびチオフェノール (0 . 1 3 m L) を追加した。反応 (r e a c t r i o n) は、室温まで冷却する前に、1 . 5 時間、1 7 0 °C まで加熱した。反応を 3 N 塩酸 (2 0 m L) 中に注ぎ、これをジクロロメタン (3 × 2 0 m L) により洗浄した。組み合わせた有機洗浄液を、3 N 塩酸 (2 × 1 0 m L) により抽出した。組み合わせた水性液 (a q u e o u s) を、2 N 水酸化ナトリウム溶液により pH = 5 まで中和し、ジクロロメタン (3 × 4 0 m L) により抽出した。組み合わせた有機抽出物は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してクロマトグラフィーを介して精製し (ジクロロメタン中 0 ~ 4 % メタノール)、5 - (4 - (ジメチルアミノ)ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ[d e][2 , 6]ナフチリジン - 4 , 6 (5 H) - ジオン (0 . 1 2 g) がもたらされた。

20

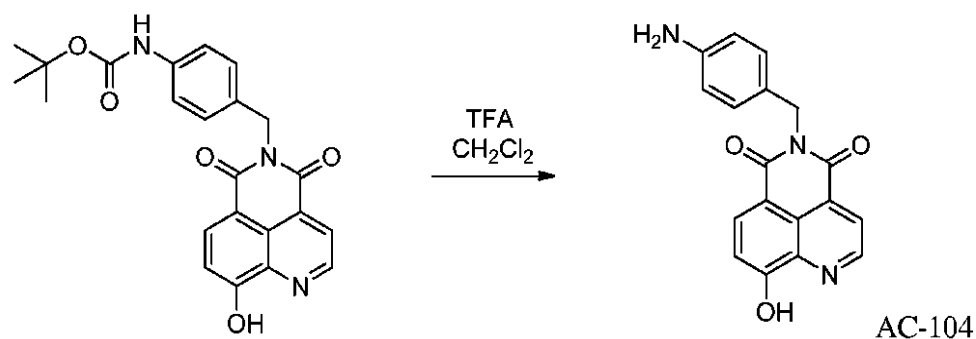
【 0 1 2 6】

【数 2 9】

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 5.08 (d, 2H), 2.81 (s, 6H). LRMS: 348.11 (M+H) $^+$

30

【化 4 3】



40

【 0 1 2 7】

tert - ブチル (4 - ((9 - メトキシ - 4 , 6 - ジオキソ - 4 H - ベンゾ[d e][2 , 6]ナフチリジン (n a p h t h y r i d i n) - 5 (6 H) - イル)メチル)フェニル)カルバメート (0 . 1 8 g) を、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (4 . 1 7 m L) 中に溶解し、炭酸カリウム (0 . 1 4 g) およびチオフェノール (0 . 2 1 m L) を追加した。反応は、室温まで冷却する前に、1 . 5 時間、1 7 0 °C まで加熱し、溶媒を真空中で除去した。残留物をジクロロメタン (2 . 1 m L) およびトリフルオロ酢酸 (2 . 1 m L) 中に溶解し、これを 4 0 分間、室温で撹拌した。反応を 1 M 塩酸 (4 0 m L) 中に

50

注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) により洗浄した。組み合わせた有機化合物を、1 M 塩酸 (20 mL) により抽出した。組み合わせた水性液に飽和水性水酸化アンモニウムを pH 8 まで追加した。水性液を酢酸により pH 5 まで酸性化し、ジクロロメタン (4 × 30 mL) により抽出し、組み合わせた有機化合物は、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルに対してクロマトグラフィーを介して精製し (ジクロロメタン中 0 ~ 5 % メタノール)、5 - (4 - アミノベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [d,e] [2,6] ナフチリジン - 4,6 (5H) - ジオン (0.093 g) がもたらされた。

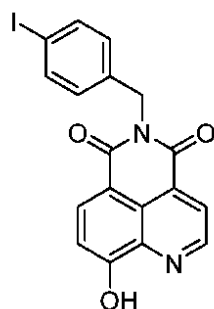
【数 30】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ

9.17 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 5.02 (s, 2H).

MS (m/z) 320.08 ($M+H$) $^+$

【化 44】



【0128】

【数 31】

[0091] AC114: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H). MS (m/z): 431 ($M+1$)

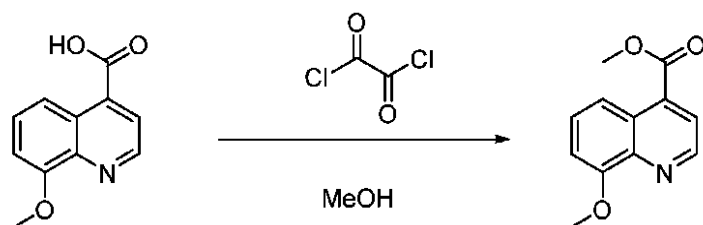
【0129】

5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ [d,e] [2,6] ナフチリジン (naphthyridine) - 9 - オールを調製するための合成手順

【0130】

メチル 8 - メトキシキノリン 4 - カルボキシレートの調製

【化 45】



【0131】

メチル 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボキシレート: 1.7 グラムの 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸を 200 mL の塩化メチレン中に懸濁し、5 ~ 10 まで冷却した。10.0 mL 塩化オキサリルを 20 分間、滴下した。追加が完了した後、混合物を室温にし、2 時間、撹拌した。混合物は、過剰な塩化オキサリルを除去するために蒸発させた。固体を塩化メチレン中に溶解し、10 まで冷却した 150 mL のメタノールにゆっくり追加した。追加が終了した後、混合物を室温にし、1 時間、撹拌した。混合物は、粘

10

20

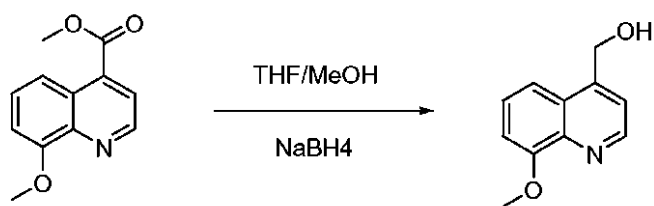
30

40

50

着性の固体になるまで蒸発させた。固体残留物を 200 ml の塩化メチレン中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムにより洗浄した。塩化メチレン溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、黒っぽい油になるまで蒸発させた。油を静置して (on standing) 結晶化し、11.8 グラムの黄褐色の固体 (94%) を得た。

【化 4 6】

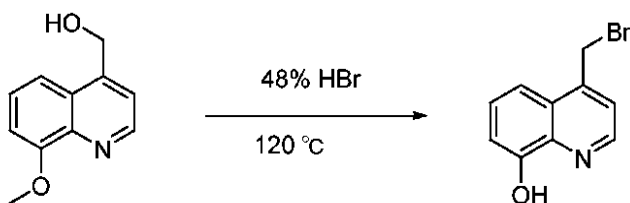


10

【0132】

8 - メトキシキノリン - 4 - イルメタノール : 4.0 グラムのメチル 8 - メトキシキノリン - 4 - カルボキシレート、1 リットル丸底フラスコ中 200 ml の THF 中に溶解した。4.16 グラムの粒状の水素化硼素ナトリウムを追加し、混合物を約 65 ~ 70 まで加熱した。15 分後、メタノールを慎重に滴下した (30 分間にわたって 20 ml)。反応をさらに 15 分間、加熱した。反応を 10 まで冷却し、塩化アンモニウムの飽和溶液によりクエンチした。混合物を酢酸エチルにより抽出した。酢酸エチルを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、3.02 グラムの黄褐色の固体を得た。

【化 4 7】

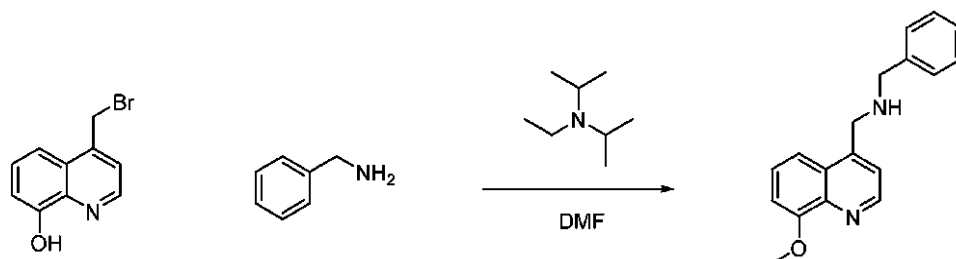


20

【0133】

4 - (プロモメチル)キノリン - 8 - オール : 2.96 グラムの (8 - メトキシキノリン - 4 - イル)メタノールを窒素下で 30 ml の 48% HBr 中に溶解した。混合物を 32 時間、125 まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、40 グラムの炭酸水素ナトリウムの溶液に注意深く追加した。結果として生じる固体を収集し、空気乾燥し、3.17 グラムの灰色の固体 (85%) を得た。

【化 4 8】



40

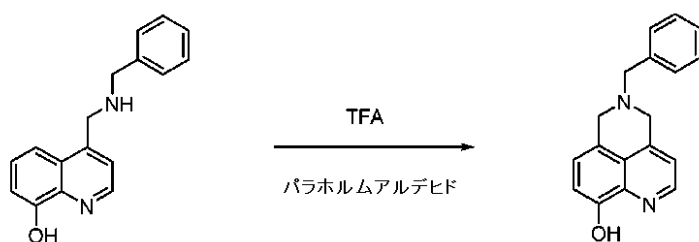
【0134】

N - ベンジル - 1 - (8 - メトキシキノリン - 4 - イル)メタンアミン : 1.97 グラムの 4 - (プロモメチル)キノリン - 8 - オールを 40 ml の乾燥 DMF 中に溶解した。1.35 ml のベンジルアミンを、4.3 ml の N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミンと共に追加した。混合物を 4 時間、室温で撹拌した。混合物を鹼水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにより 3 回抽出した。酢酸エチル溶液を、さらに鹼水により 2 回洗浄した。酢酸エチルを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。材料は、溶出液として塩化メチレンおよびメタノールを使用し、シリカ上でクロマトグラフィーによって分離した。

50

収率 1.63 グラム (83%) の白色の固体。

【化 49】



【0135】

5 - ベンジル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ベンゾ [d e] [2 , 6] ナフチリジン (n a p h t h y r i d i n) - 9 - オール : A C 1 1 0

【0136】

1.63 グラムの 4 - ((ベンジルアミノ) メチル) キノリン - 8 - オールを 0.22 グラムのパラホルムアルデヒドと共に 40 ml のトリフルオロ酢酸中に溶解し、溶液を、15 ~ 20 分間、固体をすべて溶解するために室温で撹拌した。溶液を窒素下で 75 °C まで加熱した。反応の後に HPLC を続けた。反応を、20 時間後、室温まで冷却し、トリフルオロ酢酸を真空下で蒸発させた。残留物を塩化メチレン中に溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄した。塩化メチレンを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、淡赤色の固体を得た。固体を熱いシクロヘキサンから結晶化し、1.09 グラム (64%) を得た。

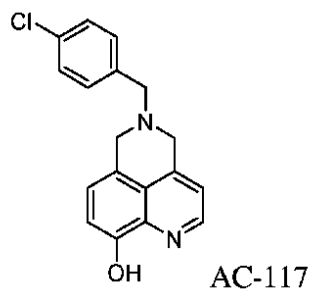
【数 32】

¹H NMR

(400MHz DMSO-d₆) δ 8.66 (d, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.10 (m, 3H), 3.93 (s, 4H), 3.79 (s, 2H)

m/e 277.1 (M+1)

【化 50】



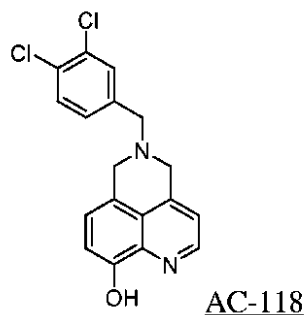
AC-117

【0137】

【数 33】

[00100] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.14-7.06 (m, 3H), 3.89 (s, 4H), 3.74 (s, 2H). MS (*m/z*) 311.07 (M+H)⁺

【化 5 1】



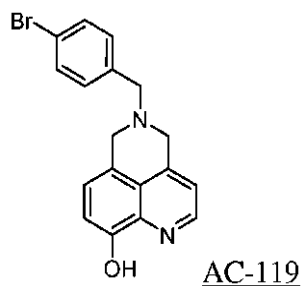
10

【 0 1 3 8 】

【数 3 4】

[00101] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 3.90 (s, 4H), 3.71 (s, 2H). MS (m/z) 345.03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【化 5 2】



20

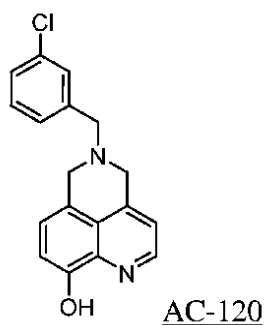
【 0 1 3 9 】

【数 3 5】

[00102] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (s, 2H). MS (m/z) 355.02 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30

【化 5 3】



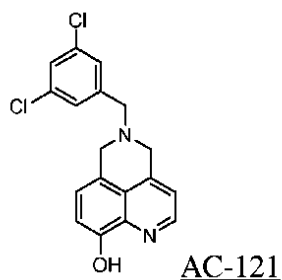
40

【 0 1 4 0 】

【数 3 6】

[00103] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 2H). MS (m/z) 311.07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【化 5 4】



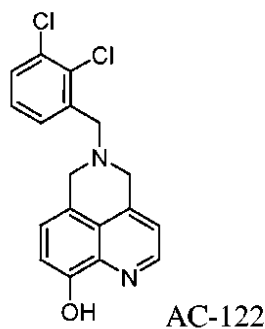
10

【 0 1 4 1】

【数 3 7】

[00104] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). MS (m/z) 345.03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【化 5 5】



20

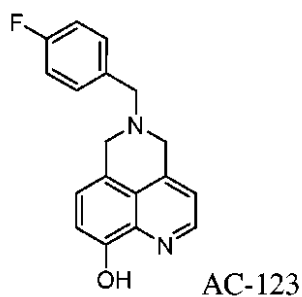
【 0 1 4 2】

【数 3 8】

[00105] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (s, 2H). MS (m/z) 345.04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30

【化 5 6】



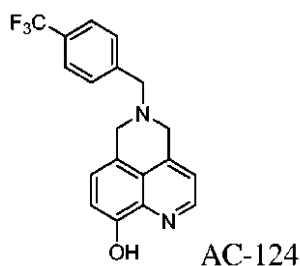
40

【 0 1 4 3】

【数 3 9】

[00106] ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.68 (d, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.76 (s, 2H). MS (m/z) 295.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【化 5 7】



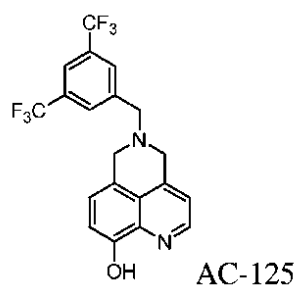
【 0 1 4 4 】

10

【数 4 0】

[00107] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.84 (d, 2H).
MS (m/z) 345.1 (M+H) $^+$

【化 5 8】



20

【 0 1 4 5 】

【数 4 1】

[00108] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.03 (d, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.88 (d, 2H). MS (m/z) 413.08 (M+H) $^+$

30

【 0 1 4 6 】

上記に記載される化合物は、たとえば J. Biol. Chem., 2011, 286 (11), 9646 において記載される Bis-ANS 蛍光のようなアッセイを使用して実行されるように、タンパク質凝集の阻害および逆転について評価した。上記に調製される化合物はすべて、亜鉛 (II) の存在下において両方のアッセイにおいて 0.000001 ~ 0.10 mM の EC₅₀ を示すことが測定された。

【 0 1 4 7 】

Zn²⁺ による 1-42 溶解性および沈降に対する bis-ANS の効果

40

【 0 1 4 8 】

Tris-HCl バッファー (50 mM、pH 7.4) 中 1-42 (25 μ) を、ZnCl₂ (25 μ) および bis-ANS (50 μ) の存在下または非存在下において 10 分間、RT でインキュベートした。試薬の追加の直後に、「0 時間」の一定分量を取り出し、Tris-HCl バッファー中で 25 倍に希釈し、液体 N₂ 中で瞬間凍結し (snap freeze)、次いで、-80 で保存した。10 分間のインキュベーションの後に、混合物を Optima MAX-XP Benchtop 超遠心分離機において 4 で 120 分間、154,000 g (TLA-55 ローター) で遠心分離した。次いで、上清のサンプルを収集し、どれだけのものとペプチドが沈降のために失われたかを定量化するために、出発物質のサンプルとペプチド含有量についてドットプロットに

50

よって比較した。

【0149】

イオノフォア研究：一般に、イオノフォアアッセイは、細胞の中に金属を移動させる分子の能力についての測定値を提供する。M17ヒト神経芽細胞腫細胞を、実験時に、70%培養密度(100万個の細胞)まで一晩平板培養した。実験はすべて二通り行なった。細胞は、37℃で、5時間、10%FBS、ピルビン酸ナトリウム(Sodium Pyruvate)、NEAA、およびPenStrepを追加した、1mlのOpti-MEM(Invitrogen)中でインキュベートした(様々な濃度の化合物および塩化物としての10μMのCu²⁺、Zn²⁺、またはFe³⁺ありまたはなしで)。インキュベーションの終わりに、細胞を移動させるために条件培地を除去し、1ml PBSと交換し、次いで、細胞をEppendorfチューブの中に入れ、ペレットにした。次いで、細胞ペレットを、Maynard, C. J., Cappai, R., Volitakis, I., Cherny, R. A., Masters, C. L., Li, Q. X. およびBush, A. I. (2006). Gender and genetic background effects on brain metal levels in APP transgenic and normal mice: implications for Alzheimer betaamyloid pathology. J. Inorg. Biochem. 100, 952-962において以前に記載されるように、金属含有量の誘導結合プラズマ質量分析法(ICPMS)による分析のために使用した。

10

20

【0150】

Zn誘発沈殿の溶解(ThTアッセイ)：一態様において、ThTは、アミロイドなどのような大きなタンパク質凝集物についての測定値を提供する。1-42(10μM)を、PBS(pH6.6)中、回転する輪の上で、37℃で24時間、(1:2:2)のモル比でZnCl₂(20μM)およびチオフラビン(ThT)と共にインキュベートした。インキュベーション後に、混合物(ペプチド凝集物を含有する)は、回転させながら37℃でさらに2時間、試験化合物と共にインキュベートした。CQおよびPBT2を5mMのストック濃度までDMSO中に溶解した。希釈液は、必要に応じて所望の最終濃度の100倍までDMSO中で作製し、次いで、1% v/v PBSの最終DMSO濃度まで反応バッファーに追加した。未処置の凝集物およびDMSOコントロールをそれぞれの実験に含めた。2時間のインキュベーションの後に、サンプルをLS55(Perkin Elmer)蛍光計を使用してThT蛍光について測定した。データは、FL WinS Labソフトウェア(Perkin Elmer)を使用して生成した。それぞれの測定を三通り実行した。

30

【0151】

関連分野の前述の実施例および限定は、例証であり、排他的ではないことが意図される。多くの例示的な実施形態、態様、および変形が本明細書において提供されたが、当業者は、実施形態、態様、ならびに変形のある修飾、並べ換え、追加、ならびに組み合わせおよびある下位の組み合わせを認識するであろう。以下の請求項は、実施形態、態様、ならびに変形のそのような修飾、並べ換え、追加、ならびに組み合わせおよびある下位の組み合わせをすべて含むように解釈され、それらの範囲内にあることが意図される。

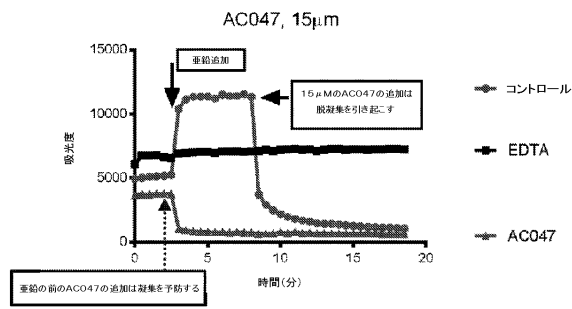
40

【0152】

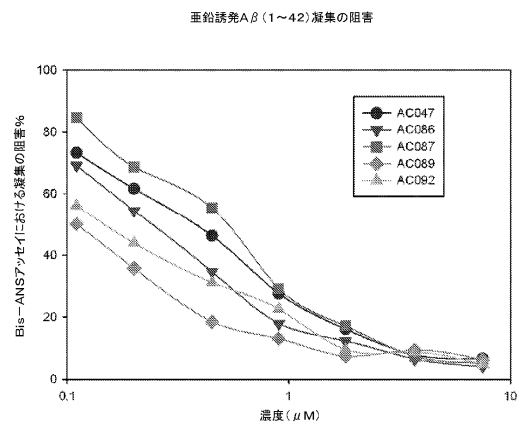
本出願の全体にわたって挙げられたすべての文書の全開示は、参照によって本明細書において組み込まれる。

【図 1】

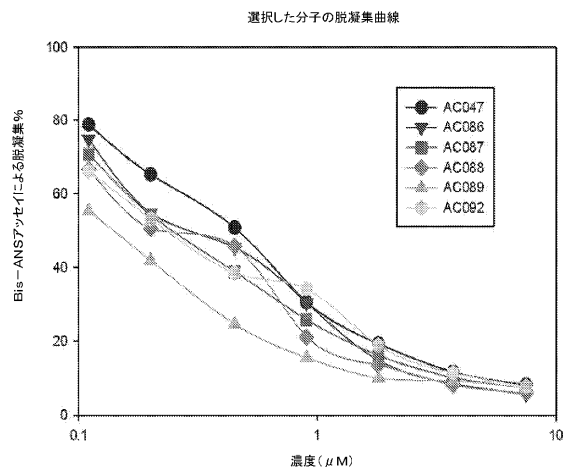
図1: bisANSアッセイにおける、AC047による、追加した亜鉛による凝集の予防および亜鉛誘発性の凝集物の脱凝集の測定



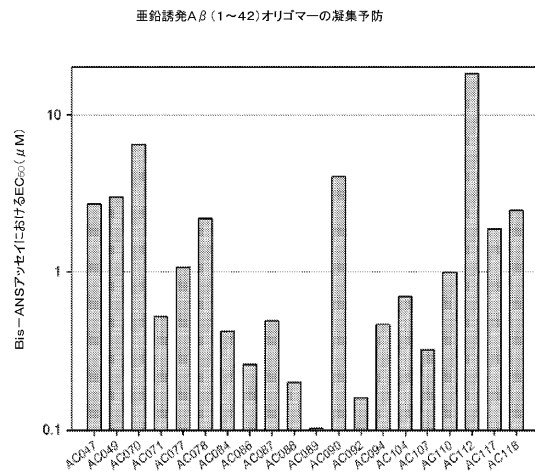
【図 2】

図2: 0.11~7.5 μ Mの範囲にわたる化合物濃度でのA β 凝集の予防

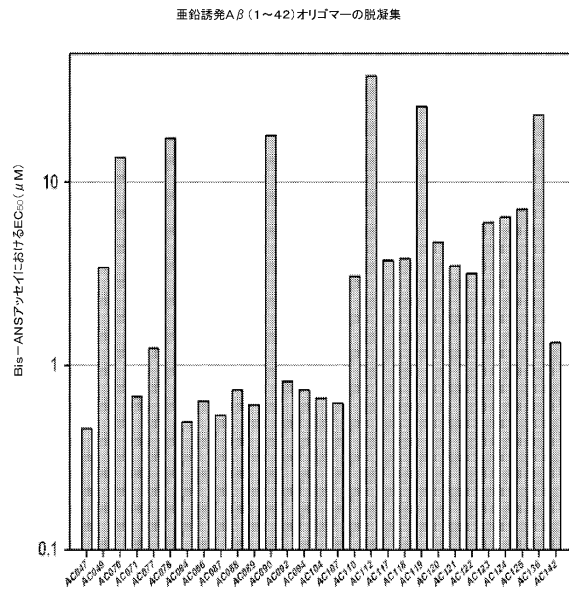
【図 3】

図3: 0.11~7.5 μ Mの範囲にわたる化合物濃度でのA β 凝集物の排除

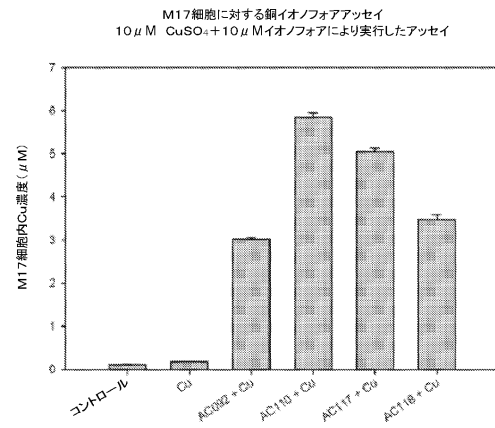
【図 4】

図4: 新しい化合物による凝集予防について計算したEC₅₀濃度

【図 5】

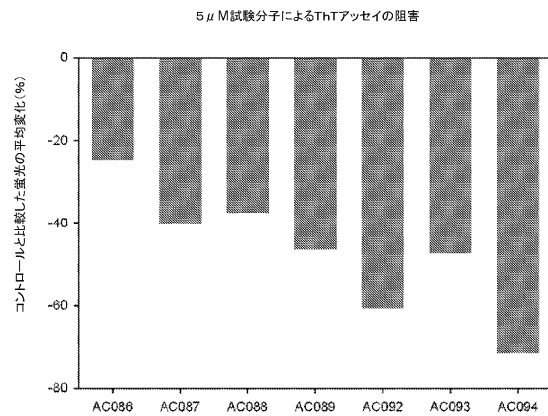
図5: 新しい化合物による凝集排除について計算したEC₅₀濃度

【図 6】

図6: M17細胞に対する銅イオノフォアアッセイ: 10 μM CuSO₄+10 μM イオノフォアにより実行したアッセイ

【図 7】

図7: 5 μM 試験分子によるThTアッセイの阻害



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	13/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/04
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P 27/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワーナー, ジョン シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 グエン, ジェウ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 グラッディング, ジェフリー エー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 チェルク, スリニバサ アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 ローベレンツ, ジーン アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 ノーマン, ジェイムズ ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

(72)発明者 ソータ, サンバイアー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 100, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミテッド ライアビリティー カンパニー 気付

- (72)発明者 リー, ジョン ダブリュー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 1
00, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミ
テッド ライアビリティー カンパニー 気付
- (72)発明者 ローゼンフェルド, クレグ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01887, ウィルミントン, リサーチ ドライブ 1
00, ワーナー バブコック インスティテュート フォア グリーン ケミストリー, リミ
テッド ライアビリティー カンパニー 気付

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特開昭63-022078(JP,A)
中国特許出願公開第102603695(CN,A)
特表2002-515490(JP,A)
特表2009-507861(JP,A)
特開平03-232858(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0314556(US,A1)
特表2007-505161(JP,A)
CLAYDEN, J. ET AL, Cyclization of Lithiated Pyridine and Quinoline Carboxamides: Synthesis of Partially Saturated Pyrrolopyridines and Spirocyclic γ -Lactams, Organic Letters, 2005年, 7(17), 3673-3676
BRANA, M. F. ET AL, Synthesis, Biological Activity, and Quantitative Structure-Activity Relationship Study of Azanaphthalimide and Arylnaphthalimide Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 2004年, 47(9), 2236-2242
ZEE-CHENG, R. K. Y. ET AL, N-(Aminoalkyl)imide antineoplastic agents. Synthesis and biological activity, Journal of Medicinal Chemistry, 1985年, 28(9), 1216-22

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)