(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2008-545663

(P2008-545663A)

(43)公表日　平成20年12月18日(2008.12.18)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/404	(2006.01)	A61K	31/404		4C050
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	105	4C086
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28		4C204
A61P 25/16	(2006.01)	A61P	25/16		
A61P 25/14	(2006.01)	A61P	25/14		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 135 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2008-512659 (P2008-512659)
(86)(22)出願日	平成18年5月29日 (2006.5.29)
(85)翻訳文提出日	平成20年1月25日 (2008.1.25)
(86)国際出願番号	PCT/CA2006/000878
(87)国際公開番号	WO2006/125324
(87)国際公開日	平成18年11月30日 (2006.11.30)
(31)優先権主張番号	60/685,609
(32)優先日	平成17年5月27日 (2005.5.27)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/685,610
(32)優先日	平成17年5月27日 (2005.5.27)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	60/685,369
(32)優先日	平成17年5月27日 (2005.5.27)
(33)優先権主張国	米国 (US)

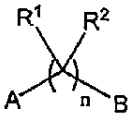
(71)出願人　391018835
クイーンズ　ユニバーシティ　アット　キングストン
ＱＵＥＥＮ’Ｓ　ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ　ＡＴ　ＫＩＮＧＳＴＯＮ
カナダ国，オンタリオ　ケイ７エル　３エヌ６，キングストン（番地なし）
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100130443
弁理士　遠藤　真治

最終頁に続く

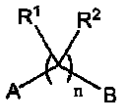
(54)【発明の名称】タンパク質フォールディング障害の治療

(57)【要約】

特定の実施形態では、本発明の対象は、アルツハイマー病、認知症、パーキンソン病、ハンチントン病およびプリオン性海綿状脳症等のタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。本方法は、対象に式(I)(式中、AおよびBは独立に、単環式または二環式の芳香族環基またはヘテロ芳香族環基である)の化合物を投与するステップを含む。X好ましい実施形態では、本化合物は、ビス-インドール化合物である。

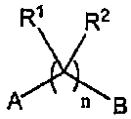


(I)



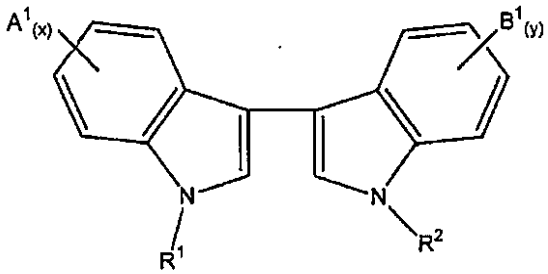
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であって、対象はタンパク質フォールディング障害に関して治療される方法:
【化１】



(I)

(式中、AおよびBは独立に、単環式または二環式の芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基であり; n=0または1であり; n=1の場合、R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールであり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり;かつ
$A^1{}_{(x)}$および$B^1{}_{(y)}$はそれぞれ独立に、xおよびyのそれぞれの値に関して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。
【請求項２】
AおよびBは独立に、フェニル、ピリジル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、トリアゾリル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、キノリニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。
【請求項３】
AおよびBのうちの少なくとも1つがインドリルである、請求項2に記載の方法。
【請求項４】
AおよびBの両方がインドリルである、請求項3に記載の方法。
【請求項５】
式(I)の化合物が、
【化２】



(I)

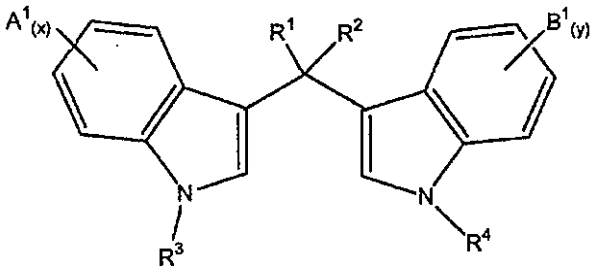
である、請求項4に記載の方法。
【請求項６】
xが1であり、A^1が、5、6または7位にある、請求項5に記載の方法。
【請求項７】
xが1であり、A^1がCO_2Hである、請求項6に記載の方法。
【請求項８】
B^1が5または6位に存在する、請求項5に記載の方法。
【請求項９】

B^1が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、チオ、チオエーテルおよびトリハロメトキシからなる群から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項１０】

式(I)の化合物が、

【化３】



(I)

である、請求項4に記載の方法。

【請求項１１】

xが1であり、A^1が5位にあり；R^1およびR^2が独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールである、請求項10に記載の方法。

【請求項１２】

xが1であり、A^1がCO_2Hである、請求項11に記載の方法。

【請求項１３】

B^1が5または6位にある、請求項10に記載の方法。

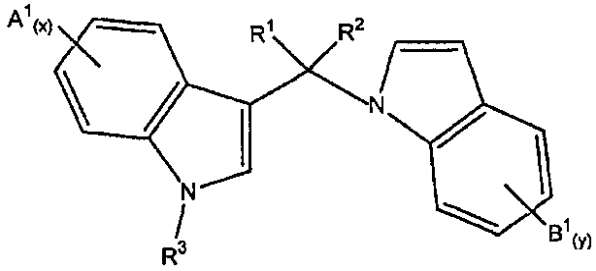
【請求項１４】

B^1が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、チオ、チオエーテルおよびトリハロメトキシからなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項１５】

式(I)の化合物が、

【化４】



(I)

である、請求項4に記載の方法。

【請求項１６】

xが1であり、A^1が5位にあり；R^1およびR^2が独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールである、請求項15に記載の方法。

【請求項１７】

xが1であり、A^1がCO_2Hである、請求項16に記載の方法。

【請求項１８】

B^1が5または6位にある、請求項15に記載の方法。

【請求項１９】

B^1が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、チオ、チオエーテルおよびトリハロメトキシからなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項２０】
yが1であり、B^1が5位にあり；R^1およびR^2が独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールである、請求項15に記載の方法。
【請求項２１】
yが1であり、B^1がCO_2Hである、請求項20に記載の方法。
【請求項２２】
A^1が5または6位にある、請求項21に記載の方法。
【請求項２３】
A^1が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、チオ、チオエーテルおよびトリハロメトキシからなる群から選択される、請求項22に記載の方法。
【請求項２４】
式Iの化合物が、
3,3'-ビ-インドリル;
5-メトキシ-3-(5-メトキシインドール-3-イル)-インドール;
3-(5-ブロモインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(5-メトキシインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(5-フルオロインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(5-クロロインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(5-メチルインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;
3-(5-(トリフルオロメトキシ)-インドール-3-イル)インドール-5-カルボン酸;
3-(インドール-3-イル)-インドール-6-カルボン酸;
およびそれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。
【請求項２５】
式Iの化合物が、
ジ-(インドール-3-イル)メタン;
3-((インドール-1-イル)メチル)-インドール;
ビス-(5-メトキシ-インドール-3-イル)メタン;
5-メトキシ-3-((5-メトキシ-インドール-1-イル)メチル)-インドール;
3-((インドール-3-イル)メチル)-インドール-5-カルボン酸;
ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)メタン;
ビス-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メタン;
1,2-ジ-(インドール-3-イル)エタン;
3-(2-(5-ブロモ-インドール-3-イル)エチル)-インドール-5-カルボン酸;
1,2-ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)エタン;
およびそれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。
【請求項２６】
治療するタンパク質フォールディング障害が、神経変性疾患である、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
神経変性疾患が、アルツハイマー病、認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項26に記載の方法。
【請求項２８】
神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項26に記載の方法。
【請求項２９】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、20時間にお

いて30%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３０】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、20時間において60%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３１】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、20時間において90%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30時間において30%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３３】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30時間において60%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３４】
前記化合物が、βアミロイドチオフラビンT凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30時間において90%超減らす、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
βアミロイドが、前記化合物とコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低い円二色性を示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
βアミロイドが、前記化合物とコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低い円二色性を示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３７】
βアミロイドが、前記化合物とコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低い円二色性を示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３８】
βアミロイドが、前記化合物とコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低い円二色性を示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
βアミロイドが、前記化合物とコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも5 mdeg低い円二色性を示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。
【請求項４０】
20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４１】
20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与

するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４２】
20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４３】
30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４４】
30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４５】
30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４６】
βアミロイドとコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、前記ペプチドに、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低い円二色性を示させる有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４７】
βアミロイドとコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、前記ペプチドに、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低い円二色性を示させる有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４８】
βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、前記ペプチドに、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低い円二色性を示させる有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項４９】
βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、前記ペプチドに、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低い円二色性を示させる有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項５０】
βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、前記ペプチドに、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも5 mdeg低い円二色性を示させる有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項５１】
治療するタンパク質フォールディング障害が、神経変性疾患である、請求項29から46のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】

神経変性疾患が、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項46に記載の方法。

【請求項５３】

神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項48に記載の方法。

【請求項５４】

前記化合物の芳香族置換基のそれぞれが、タンパク質フォールディング障害を治療するのに十分な、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。

【請求項５５】

前記化合物の芳香族置換基のそれぞれが、Gaussian98コンピュータプログラム内で実行した場合、RHF/6-31G(d)//RHF/3-21G計算において、少なくとも15 kcal/molの、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す、請求項1から25のいずれかに記載の方法。

【請求項５６】

芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、タンパク質フォールディング障害を治療するのに十分な、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。

【請求項５７】

芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、Gaussian98コンピュータプログラム内で実行した場合、RHF/6-31G(d)//RHF/3-21G最適化計算において、少なくとも15 kcal/molの、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。

【請求項５８】

治療するタンパク質フォールディング障害が、神経変性疾患である、請求項54から57のいずれかに記載の方法。

【請求項５９】

神経変性疾患が、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項58に記載の方法。

【請求項６０】

神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項58に記載の方法。

【請求項６１】

薬学的に許容される賦形剤と、タンパク質フォールディング障害を治療するために有効な量の請求項1から25のいずれかに記載の化合物とを含む薬学的組成物。

【請求項６２】

治療するタンパク質フォールディング障害が、神経変性疾患である、請求項61に記載の薬学的組成物。

【請求項６３】

神経変性疾患が、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項62に記載の薬学的組成物。

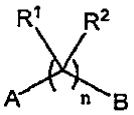
【請求項６４】

神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項63に記載の薬学的組成物。

【請求項６５】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であって、対象はタンパク質フォールディング障害に関して治療される方法:

【化５】



(I)

(式中、AおよびBは独立に、単環式または二環式の芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基であり；nは、1から10の整数であり；nが0でない場合、R^1およびR^2は、1つまたは複数の炭素のそれぞれで置換されており、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールであり；Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり；かつ

$A^1{}_{(x)}$および$B^1{}_{(y)}$はそれぞれ独立に、xおよびyのそれぞれの値に関して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【請求項６６】

nが0または1である、請求項66に記載の方法。

【請求項６７】

式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化６】



(IX)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から3の整数であり、xおよびyの和は、1から3であり；かつ

A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択される)。

【請求項６８】

式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化７】



(IX)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり；

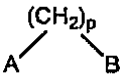
A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択される)。

【請求項６９】
式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩:
【化８】



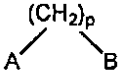
(IX)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり;
A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択され;但し、ヒドロキシ置換基の総数は4未満である)。
【請求項７０】
請求項67から69のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。
【請求項７１】
請求項67から69のいずれかに記載の化合物を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法。
【請求項７２】
式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩:
【化９】



(X)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり、但し、xおよびyの両方が1に等しい場合、A_1およびB_1の両方が同時に、CO_2Hであること、および同時にハロゲンであることはなく;
pは、1または2であり;かつ
A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択される)。
【請求項７３】
式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩:
【化１０】



(X)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり；

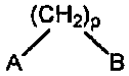
pは、1または2であり；かつ

A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロおよびスルホン酸からなる群から選択される)。

【請求項７４】

式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化１１】



(X)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり；

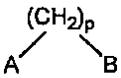
pは、1または2であり；かつ

A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択され；但し、CO_2H置換基の総数は1以下であり、ハロゲン置換基の総数は1以下である)。

【請求項７５】

式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化１２】



(X)

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；Aは$A_{1(x)}$で置換され、Bは$B_{1(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり；

pは2であり；かつ

A_1のそれぞれおよびB_1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボキシルおよびスルホン酸からなる群から選択される)。

【請求項７６】

請求項72から75のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項７７】

請求項72から75のいずれかに記載の化合物を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法。

【請求項７８】
本明細書に開示する式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)もしくは(VIII)のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７９】
請求項78に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。
【請求項８０】
請求項78に記載の化合物を対象に投与するステップを含む、タンパク質フォールディング障害を治療するための方法。
【請求項８１】
本明細書に開示する式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)もしくは(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む、タウタンパク質の凝集を抑制するための方法。
【請求項８２】
タンパク質フォールディング障害を有する対象に、有効量の治療薬を投与するステップを含む、前記患者を治療するための方法であって、前記治療薬は、タンパク質フォールディング障害に関連するタンパク質のBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位のうちの少なくとも1種と結合し、かつ前記治療薬は、βアミロイドタンパク質のHHQK領域のPDB構造の1AMB部分と、His13-His14領域において、-54.4 kcal/mol超の結合エネルギーで結合することができる方法。
【請求項８３】
タンパク質フォールディング障害を有する対象に、有効量の治療薬を投与するステップを含む、前記患者を治療するための方法であって、前記治療薬は、タンパク質フォールディング障害に関連するタンパク質のBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位のうちの少なくとも1種と結合し、かつ前記治療薬は、L-トリプトファンのＡβのHHQK領域との結合エネルギーより2%大きいＡβのHHQK領域との結合エネルギーを有する方法。
【請求項８４】
タンパク質フォールディング障害の治療における使用のための組成物であって、タンパク質フォールディング障害に関連するタンパク質のBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位のうちの少なくとも1種と結合することができる治療薬を含み、かつ前記治療薬は、βアミロイドタンパク質のHHQK領域のPDB構造の1AMB部分と、His13-His14領域において、-54.4 kcal/mol超の結合エネルギーで結合することができる組成物。
【請求項８５】
タンパク質フォールディング障害の治療における使用のための組成物であって、タンパク質フォールディング障害に関連するタンパク質のBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位のうちの少なくとも1種と結合することができる治療薬を含み、かつ前記治療薬は、L-トリプトファンのＡβのHHQK領域との結合エネルギーより2%大きいＡβのHHQK領域との結合エネルギーを有する組成物。
【請求項８６】
20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らす有効量の化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項８７】
芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、タンパク質フォールディング障害を治療するのに十分な、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。
【請求項８８】

芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、Gaussian98コンピュータプログラム内で実行した場合、RHF/6-31G(d)//RHF/3-21G最適化計算において、少なくとも15 kcal/molの、前記タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、タンパク質フォールディング障害の治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

タンパク質フォールディング障害として、例えば、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、パーキンソン病およびプリオン性海綿状脳症(例えば、クロイツフェルトヤコブ病)等の神経変性状態があげられる。

【０００２】

アルツハイマー病(AD)は、進行性の神経変性疾患であり、はじめは軽度の認知症状、記憶症状および行動症状を伴って顕在化し、次第にそれらの症状は重症度が悪化し、最終的には認知症に至る。本疾患は、認知症の最も一般的な原因であり、種々の研究において決定されているように、症例の42から81%を占める(Nussbaum, RL; Ellis, CE. N Engl J Med, 2003, 348: 1356-64)。本疾患は、65～74歳の人々の2.5%、75～79歳の人々の4%、80～84歳の人々の11%および85～93歳の人々の24%を冒す(Siegel, GJ; Agranoff, BW; Albers, RW; Molinoff, PB, Basic Neurochemistry. Fifth ed. 1994, New York: Raven Press, 1054 pp)。ADは、北アメリカ単独で年間100,000件の死亡例をもたらし、心疾患、癌および脳卒中のみに続く、第4番目の主要な死亡原因である(Schenk, DB; Rydel, RE; May, P; Little, S; Panetta, J; Lieberburg, I; Sinha, S. J Med Chem, 1995, 38: 4141-54)。ADは、あらゆる人種および民族の個人を冒し、女性における発生率の方が、男性よりも若干高い。

【０００３】

アルツハイマー病の進行には寛解もなければ、現在のところ、本疾患を安定化させる入手可能な薬物は1つも存在しない(Selkoe, DJ; Schenk, D. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2003, 43: 545-84)。したがって、本疾患の発症に続き、精神的および身体的な能力が漸進的に喪失し、自立生活が不能になり、養老院へ収容され、死亡に至るのは避けられない。症状の出現から死亡まで、通常8～10年の期間があるが、患者がADとはじめて診断されてから20年以上生存する場合がある(Siegel)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

したがって、当技術分野においては、アルツハイマー病およびその他のタンパク質フォールディング障害の治療のために使用することができる薬剤の必要性が存在する。

【０００５】

本明細書において参照する文書は全て、あらゆる目的のために、参照によってそれらの全体が組み入れられている。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明の目的は、タンパク質フォールディング障害を治療するための化合物および方法を提供することである。

【０００７】

本発明の特定の実施形態の目的は、例えば、アルツハイマー病、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、認知症、タウオパシー、脳アミロイド血管症、ハンチントン病およびプリオン性海綿状脳症等の神経変性疾患を治療するための化合物および方法を提供することである。

【０００８】

本発明の特定の実施形態の目的は、例えば、続発性全身性アミロイド症等の全身性アミ

ロイド症、特に、末梢神経、脾臓、腎臓、心臓、腸、平滑筋または膵臓を冒すものを治療するための化合物および方法を提供することである。

【０００９】

本発明の目的は、タンパク質フォールディング障害を治療するための有効量の化合物を含む薬学的組成物を提供することである。

【００１０】

本発明の特定の実施形態の目的は、例えば、アルツハイマー病、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せ等の神経変性疾患を治療するための有効量の化合物を含む薬学的組成物を提供することである。

【００１１】

本発明の特定の実施形態の目的は、全身性アミロイド症、特に、末梢神経、脾臓、腎臓、心臓、腸、平滑筋または膵臓を冒すものを治療するための有効量の化合物を含む薬学的組成物を提供することである。

【００１２】

本発明の特定の実施形態の目的は、対象または患者においてタウタンパク質の凝集を抑制するための化合物、方法および薬学的組成物を提供することである。

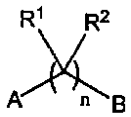
【００１３】

本発明のその他の目的および利点は、本明細書の開示から明らかになるであろう。

【００１４】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化１】



(I)

【００１５】

(式中、AおよびBは独立に、単環式、二環式もしくは三環式の芳香族置換基または単環式、二環式もしくは三環式のヘテロ芳香族置換基であり; n=0または1であり; n=1の場合、R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールであるか、一緒になって、=O基を示し; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり;かつ

$A^1{}_{(x)}$および$B^1{}_{(y)}$はそれぞれ独立に、xおよびyのそれぞれの値に関して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【００１６】

特定の好ましい実施形態では、$A^1{}_{(x)}$および$B^1{}_{(y)}$はそれぞれ独立に、xおよびyのそれぞれの値に関して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロおよびハロゲンからなる群から選択されるか、それらの薬学的に許容される塩である。

【００１７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(I)の化合物を対象に投与するステップを含

むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であり、当該の対象は、当該のタンパク質フォールディング障害に関して治療される。

【００１８】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)のAおよびBは独立に、フェニル、ピリジル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、トリアゾリル、インドリル、ナフチル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択される。

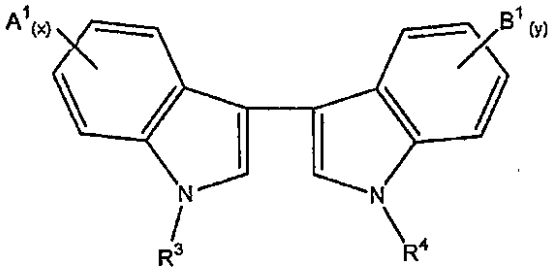
【００１９】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)のAおよびBのうちの少なくとも1つが、インドリルであり、特定の実施形態では、式(I)のAおよびBの両方が、インドリルである。

【００２０】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、

【化２】



(IA)

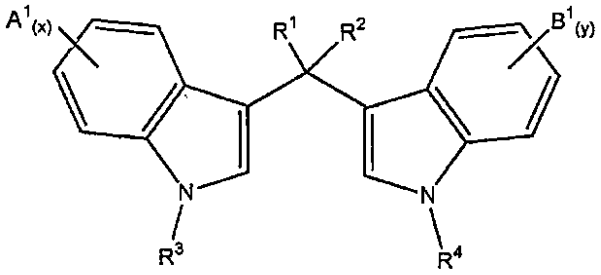
【００２１】

である。

【００２２】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、

【化３】



(IB)

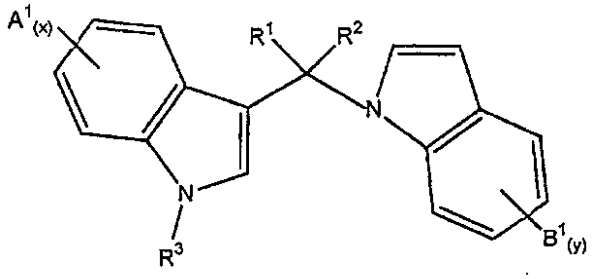
【００２３】

である。

【００２４】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)の化合物が、

【化４】

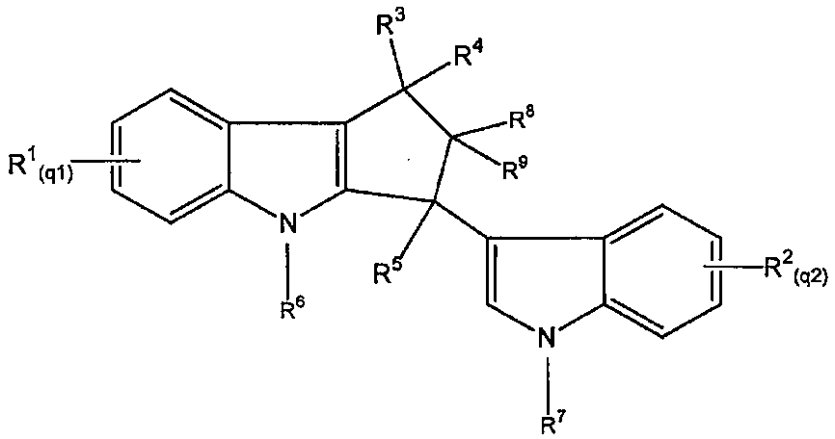


(IC)

【００２５】
である。
【００２６】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は、5、6または7位に存在する。
【００２７】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1はCO_2Hである。
【００２８】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は5位であり；R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールである。
【００２９】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1はCO_2Hでありかつ5位に存在する。
【００３０】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は5位に存在し；R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシまたはハロゲンである。
【００３１】
本開示の方法の特定の実施形態では、R^3およびR^4は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルもしくはアリールカルボニル;またはアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルもしくはアルキルスルホニルである。
【００３２】
本開示の方法の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は、CO_2Hでありかつ6位に存在する。
【００３３】
本開示の方法の特定の実施形態では、A^1は5位に存在する。
【００３４】
特定の実施形態では、A^1はヒドロキシである。
【００３５】
本開示の方法の特定の実施形態では、A^1は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。
【００３６】
本開示の方法の特定の実施形態では、B^1は、5または6位に存在する。
【００３７】
本開示の方法の特定の実施形態では、B^1は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリール、チオ、チオエーテルおよびトリハロメトキシからなる群から選択される。
【００３８】
本開示の方法の特定の実施形態では、B^1は5位に存在する。

【００３９】
本開示の方法の特定の実施形態では、B^1は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。
【００４０】
本開示の方法の特定の実施形態では、B^1は7位に存在する。
【００４１】
本開示の方法の特定の実施形態では、yは1であり、B^1は5位に存在し；R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールである。
【００４２】
本開示の方法の特定の実施形態では、yは1であり、B^1はCO_2Hである。
【００４３】
本開示の方法の特定の実施形態では、nは、1から10の整数であり；nが0でない場合、R^1およびR^2は、1つまたは複数の炭素上で置換されており、かつ上記に記載するごとくである。
【００４４】
本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)の化合物は、
3,3'-ビ-インドリル；
5-メトキシ-3-(5-メトキシインドール-3-イル)-インドール；
3-(5-ブロモインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(5-メトキシインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(5-フルオロインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(5-クロロインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(5-メチルインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(5-(トリフルオロメトキシ)-インドール-3-イル)インドール-5-カルボン酸；
3-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸；
3-(インドール-3-イル)-インドール-6-カルボン酸；
3-(インドール-3-イル)-インドール-7-カルボン酸；
3-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)-インドール-5-オール；
およびそれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される。
【００４５】
本開示の方法の特定の実施形態では、式(I)の化合物は、
ジ-(インドール-3-イル)メタン；
3-((インドール-1-イル)メチル)-インドール；
ビス-(5-メトキシ-インドール-3-イル)メタン；
5-メトキシ-3-((5-メトキシ-インドール-1-イル)メチル)-インドール；
3-((インドール-3-イル)メチル)-インドール-5-カルボン酸；
ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)メタン；
ビス-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メタン；
1,2-ジ-(インドール-3-イル)エタン；
3-(2-(5-ブロモ-インドール-3-イル)エチル)-インドール-5-カルボン酸；
1,2-ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)エタン；
およびそれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される。
【００４６】
特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である：

【化５】



(II)

【００４７】

(式中、q_1およびq_2はそれぞれ独立に、0から4の整数から選択され;

R^1のそれぞれおよびR^2のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニルおよびアルコキシ;ならびにシクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ

R^3、R^4、R^5、R^8およびR^9は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ

R^6およびR^7は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択される)。

【００４８】

特定の好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、同一であり、ヒドロキシである。

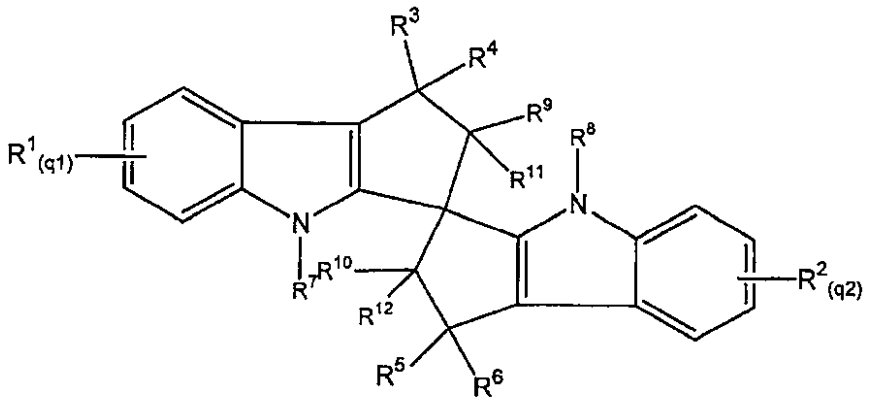
【００４９】

特定の好ましい実施形態では、R^3、R^4およびR^5はそれぞれ、アルキルである。

【００５０】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化６】



(III)

【００５１】

(式中、q_1およびq_2はそれぞれ独立に、0から4の整数から選択され;

R^1のそれぞれおよびR^2のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ

R^3、R^4、R^5、R^6、R^9、R^{10}、R^{11}およびR^{12}は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ

R^7およびR^8は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルもしくはアリールカルボニル;またはアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルもしくはアルキルスルホニルである)。

【００５２】

特定の好ましい実施形態では、R^1およびR^2は、同一であり、ヒドロキシである。

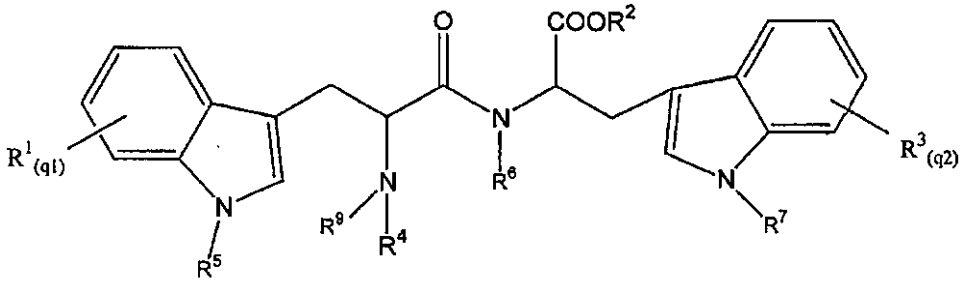
【００５３】

特定の好ましい実施形態では、R^3、R^4、R^5およびR^6はそれぞれ、アルキルである。

【００５４】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(IV)の化合物、その薬学的に許容される塩、またはその異性体、立体異性体もしくはジアステレオマーを、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化７】



(IV)

【００５５】

(式中、q_1およびq_2はそれぞれ独立に、0から4の整数から選択され;

R^1のそれぞれおよびR^3のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;

R^2は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルからなる群から選択され;

R^4およびR^9は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよび$-CO_2-R^8$からなる群から選択され; R^8は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニルおよびアミノからなる群から選択され;かつ

R^5、R^6およびR^7は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルもしくはアリールカルボニル;またはアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルまたはアルキルスルホニルである)。

【００５６】

特定の好ましい実施形態では、R^8はベンジルである。

【００５７】

特定の好ましい実施形態では、R^4は、水素またはカルボベンジルオキシである。

【００５８】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(IV)の化合物を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であり、当該の対象は、当該のタンパク質フォールディング障害に関して治療される。

【００５９】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(IV)の化合物は、

CBZ-L-Trp-L-Trp-OH;

CBZ-L-Trp-D-Trp-OH;

CBZ-D-Trp-L-Trp-OH;

CBZ-D-Trp-D-Trp-OH;

H-L-Trp-L-Trp-OH;

H-L-Trp-D-Trp-OH;

H-D-Trp-L-Trp-OH;

H-D-Trp-D-Trp-OH;

およびそれらの薬学的に許容される塩

からなる群から選択される。

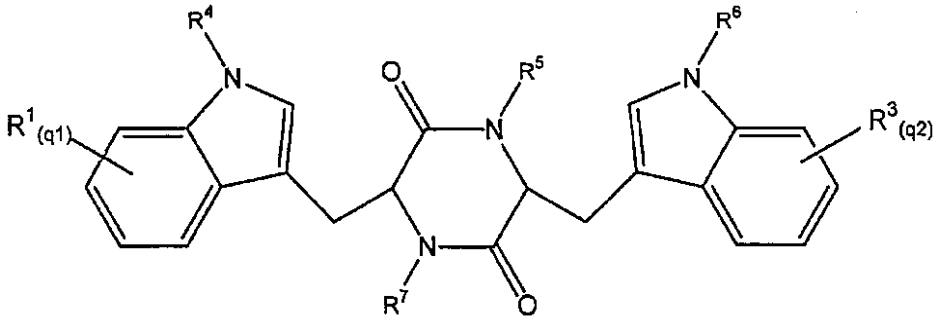
【００６０】

本発明のためには、「CBZ」はカルボベンジルオキシを意味する。

【００６１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(V)の化合物、その薬学的に許容される塩、またはその異性体、立体異性体もしくはジアステレオマーを、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化８】



(V)

【００６２】

(式中、q_1およびq_2はそれぞれ独立に、0から4の整数から選択され;

R^1のそれぞれおよびR^3は独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ

R^4、R^5、R^6およびR^7は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルもしくはアリールカルボニル;またはアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルもしくはアルキルスルホニルである)。

【００６３】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(V)の化合物を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であり、当該の対象は、当該のタンパク質フォールディング障害に関して治療される。

【００６４】

本開示の方法の特定の実施形態では、式(V)の化合物は、

Cyclo(L-Trp-L-Trp);

Meso-cyclo(Trp-Trp);

Cyclo(D-Trp-D-Trp);および

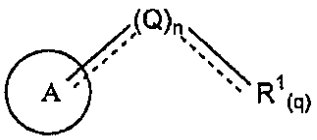
それらの薬学的に許容される塩

からなる群から選択される。

【００６５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩(但し、式(VI)は、置換されていないインドール-3-プロピオン酸でも、置換されているインドール-3-プロピオン酸でもない)を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化９】



(VI)

【００６６】

(式中、Aは、単環式、二環式もしくは三環式の芳香族環または単環式、二環式もしくは三環式のヘテロ芳香族環の構造であり；

Qは、-C-、-CH-または$-CH_2-$であり；

nは、0から4の整数であり；

qは、1から3の整数であり；

R^1は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸、あるいは単環式、二環式もしくは三環式の芳香族環または単環式、二環式もしくは三環式のヘテロ芳香族環であり；R^1が、単環式、二環式もしくは三環式の芳香族環または単環式、二環式もしくは三環式のヘテロ芳香族環である場合、R^1は、1つまたは複数のR^2基でさらに置換されていてもよく、R^2基はそれぞれ独立に、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニルおよびアルコキシからなる群から選択され；

Aは、1つまたは複数のR^3基でさらに置換されていてもよく、R^3基は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボキシからなる群から選択される)。

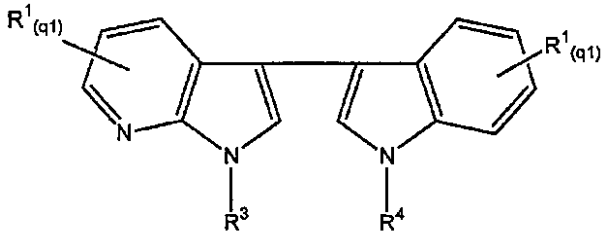
【００６７】

特定の実施形態では、Aは、インドリル、フェニル、ピリジル、ピロリル、チオフェニル、フラニル、テトラゾリル、ナフチル、ベンゾフラニル、キノリニルおよびイソキノリニルからなる群から選択される。

【００６８】

特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(VII)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である：

【化１０】



(VII)

【００６９】

(式中、q_1およびq_2はそれぞれ独立に、0から4の整数から選択され;
R^1のそれぞれおよびR^2のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸からなる群から選択され;かつ
R^3およびR^4は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカリボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択される)。

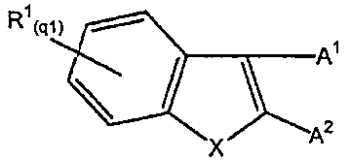
【００７０】
特定の好ましい実施形態では、アザ-インドールの2,3結合が還元されている。

【００７１】
特定の実施形態では、本化合物は、アザ-インドールのN-7におけるボラン付加物である。

【００７２】
特定の好ましい実施形態では、式(VII)の化合物は、3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-7-アザインドール; 3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-7-アザ-インドール; 3-(7-アザ-インドール-3-イル)-インドール-5-オール; 3-(2,3-ジヒドロ-7-アザ-インドール-3-イル)-インドール-5-オール; 3-(7-アザ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸;およびそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００７３】
特定の実施形態では、本発明の対象は、有効量の式(VIII)の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である:

【化１１】



(VIII)

【００７４】
(式中、A^1およびA^2は独立に、水素、いずれかの置換されているもしくは置換されていない芳香族環およびカルボン酸;ならびにその薬学的に許容される塩からなる群から選択され;
Xは、酸素、イオウおよびN-R^2からなる群から選択され、R^2は、水素、アルキル、アリール、スルホニルアリールおよびt-ブトキシカルボニル(tBOC)からなる群から選択され;かつ
R^1は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシ、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲンおよびカルボン酸;ならびにその薬学的に許容される塩である)。

【００７５】
特定の好ましい実施形態では、式(VIII)の化合物は、2,3-ビス-(4-メトキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸; 2,3-ビス-(4-ヒドロキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸; 3-(4-ヒドロキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸;およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

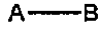
【００７６】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物である。

【００７７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩である:

【化１２】



(IX)

【００７８】

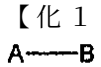
(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から3の整数であり、xおよびyの和は、1から3であり;かつ

A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【００７９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩である:

【化１３】



(IX)

【００８０】

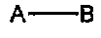
(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり;かつ

A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【００８１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩である:

【化１４】



(IX)

【００８２】

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であ

り;
A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択され;但し、ヒドロキシ置換基の総数は4未満である)。

【００８３】

本発明の特定の実施形態では、AおよびBの少なくとも1つの付加点が、インドリルの1、2または3位である。

【００８４】

本発明の特定の実施形態では、AおよびBの両方の付加点が、インドリルの1、2または3位である。

【００８５】

本発明の特定の実施形態では、Aは、4、5、6または7位の少なくとも1つにおいて$A^1{}_{(x)}$で置換されている。

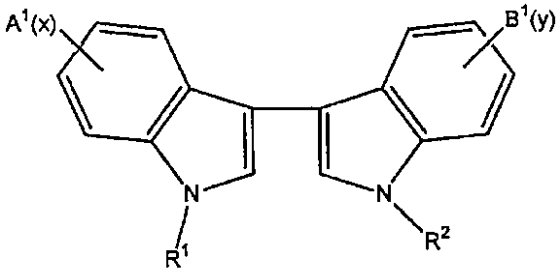
【００８６】

本発明の特定の実施形態では、Bは、4、5、6または7位の少なくとも1つにおいて$B^1{}_{(y)}$で置換されている。

【００８７】

本発明の特定の実施形態では、式(IX)の化合物は、

【化１５】



(IXA)

【００８８】

である。

【００８９】

本発明の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は5位に存在する。

【００９０】

本発明の特定の実施形態では、yは1であり、B^1はCO_2Hである。

【００９１】

本発明の特定の実施形態では、B^1は、5、6または7位に存在する。

【００９２】

本発明の特定の実施形態では、A^1は、ハロゲン、$OC_{1\sim3}$アルキルおよびOC(ハロゲン)$_3$からなる群から選択される。

【００９３】

本発明の特定の実施形態では、xは0であり、yは1であり、B^1は、5、6または7位でCO_2Hである。

【００９４】

本発明の特定の実施形態では、R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリール

アルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択される。

【００９５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タンパク質フォールディング障害を治療するための有効量の式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物である:

【化１６】



(IX)

【００９６】

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり;かつ

A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【００９７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タンパク質フォールディング障害、例えば、神経変性疾患、具体的には、アルツハイマー病、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せを治療するための有効量の式(IX)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物である:

【化１７】



(IX)

【００９８】

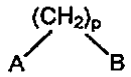
(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり;かつ

A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【００９９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩である:

【化１８】



(X)

【０１００】

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；AはA[1]$_{(x)}$で置換され、BはB[1]$_{(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり、但し、xおよびyの両方が1に等しい場合、A[1]およびB[1]の両方が同時にCO_2Hであること、および同時にハロゲンであることはなく；

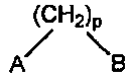
pは、1または2であり；かつ

A[1]のそれぞれおよびB[1]のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【０１０１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

【化１９】



(X)

【０１０２】

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；AはA[1]$_{(x)}$で置換され、BはB[1]$_{(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり；

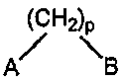
pは、1または2であり；かつ

A[1]のそれぞれおよびB[1]のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル；ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【０１０３】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩である：

【化２０】



(X)

【０１０４】

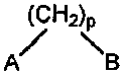
(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり；AはA[1]$_{(x)}$で置換され、BはB[1]$_{(y)}$で置換されており；xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であ

り;
pは、1または2であり;かつ
A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択され;但し、CO_2H置換基の全数は1以下であり、ハロゲン置換基の全数は1以下である)。

【０１０５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩である:

【化２１】



(X)

【０１０６】

(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり、xおよびyの和は、少なくとも1であり;
pは2であり;かつ
A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【０１０７】

本発明の特定の実施形態では、AおよびBの少なくとも1つの付加点が、インドリルの1、2または3位である。

【０１０８】

本発明の特定の実施形態では、AおよびBの両方の付加点が、インドリルの1、2または3位である。

【０１０９】

本発明の特定の実施形態では、Aは、インドリルの4、5、6または7位の少なくとも1つにおいて$A^1{}_{(x)}$で置換されている。

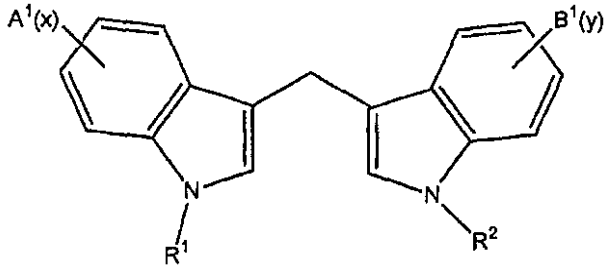
【０１１０】

本発明の特定の実施形態では、Bは、インドリルの4、5、6または7位の少なくとも1つにおいて$B^1{}_{(y)}$で置換されている。

【０１１１】

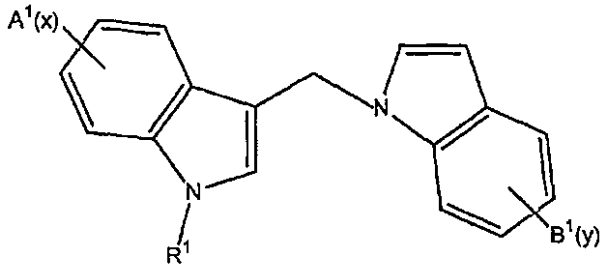
本発明の特定の実施形態では、式(X)の化合物は、

【化２２】



(XA)

【０１１２】
である。
【０１１３】
本発明の特定の実施形態では、式(X)の化合物は、
【化２３】



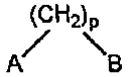
(XB)

【０１１４】
である。
【０１１５】
本発明の特定の実施形態では、xは1であり、A^1は5位に存在する。
【０１１６】
本発明の特定の実施形態では、yは1であり、B^1は6位に存在する。
【０１１７】
本発明の特定の実施形態では、yは1であり、B^1は5位に存在する。
【０１１８】
本発明の特定の実施形態では、A^1は、ハロゲン、OC_{1-3}アルキル、ヒドロキシおよびCO_2Hからなる群から選択される。
【０１１９】
本発明の特定の実施形態では、B^1は、$OC_{1\sim3}$アルキル、ヒドロキシおよびCO_2Hからなる群から選択される。
【０１２０】
本発明の特定の実施形態では、A^1は、ハロゲンおよびCO_2Hからなる群から選択される。
【０１２１】
本発明の特定の実施形態では、R^1およびR^2は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルおよびアルキルスルホニルからなる群から選択される。

【０１２２】
本発明の特定の実施形態では、B^1は、ヒドロキシルおよびCO_2Hからなる群から選択される。

【０１２３】
特定の実施形態では、本発明の対象は、タンパク質フォールディング障害、例えば、神経変性疾患、具体的には、アルツハイマー病、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せを治療するための有効量の式(X)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物である:

【化２４】



(X)

【０１２４】
(式中、AおよびBは、インドリル置換基であり; Aは$A^1{}_{(x)}$で置換され、Bは$B^1{}_{(y)}$で置換されており; xおよびyは独立に、0から4の整数であり;
pは、1または2であり;かつ
A^1のそれぞれおよびB^1のそれぞれは独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルキルカルボニル、アルコキシ、トリハロメトキシ、アリールオキシおよびアリールカルボニル;ならびにアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、チオ、チオエーテル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、カルボン酸およびスルホン酸からなる群から選択される)。

【０１２５】
特定の実施形態では、本発明の対象は、20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１２６】
特定の実施形態では、本発明の対象は、30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１２７】
特定の実施形態では、本発明の対象は、30時間においてタウチオフラビンS(ThS)凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウと比較して、チオフラビンS(ThS)の蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１２８】
特定の実施形態では、本発明の対象は、30時間においてαシヌクレインチオフラビンT(ThT)凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたαシヌクレインと比

較して、チオフラビンT(ThT)の蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１２９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、βアミロイドとコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、このペプチドが示す円二色性を、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低下させる有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３０】

特定の実施形態では、本発明の対象は、βアミロイドとコインキュベートした場合、48時間後、193nmにおいて、このペプチドが示す円二色性を、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低下させる有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、このペプチドが示す円二色性を、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも低下させる有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３２】

特定の実施形態では、本発明の対象は、βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、このペプチドが示す円二色性を、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも2 mdeg低下させる有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３３】

特定の実施形態では、本発明の対象は、βアミロイドとコインキュベートした場合、72時間後、193nmにおいて、このペプチドが示す円二色性を、ビヒクルと一緒にしたβアミロイドの円二色性よりも少なくとも5 mdeg低下させる有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３４】

特定の実施形態では、本発明の対象は、芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、タンパク質フォールディング障害を治療するのに十分な当該タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タンパク質フォールディング障害を治療する方法であり、この方法は、芳香族置換基またはヘテロ芳香族置換基のそれぞれが、Gaussian 98コンピュータプログラム(改訂版A.9、1998年、Gaussian Inc.、Pittsburgh、ペンシル

ベニア州、米国、実施例20を参照)内で実行した場合、RHF/6-31G(d)//RHF/3-21G最適化計算において、少なくとも15 kcal/molの当該タンパク質のカチオン性残基との気相カチオン-π結合エネルギーを示す化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含む。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３６】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、30%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、60%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３８】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、90%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１３９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、30%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１４０】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、60%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１４１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、90%超減らす化合物を投与するステップを含むタウタンパク質の凝集を抑制するためまたはタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。特定のそのような実施形態では、化合物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物である。

【０１４２】

特定の実施形態では、本発明の対象は、

(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照とし

てのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。

【０１４３】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。

【０１４４】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。

【０１４５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。

【０１４６】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療する方法である。

【０１４７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
有効量の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォー

ルディング障害を治療する方法である。

【０１４８】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、30%超減らす化合物である。

【０１４９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、60%超減らす化合物である。

【０１５０】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、90%超減らす化合物である。

【０１５１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、30%超減らす化合物である。

【０１５２】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、60%超減らす化合物である。

【０１５３】

特定の実施形態では、本発明の対象は、タウ凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時でのチオフラビンSの蛍光の増加を、90%超減らす化合物である。

【０１５４】

特定の実施形態では、本発明の対象は、

(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らし、かつ

(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす

化合物である。

【０１５５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、

(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らし、かつ

(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす

化合物である。

【０１５６】

特定の実施形態では、本発明の対象は、

(i) 20時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らし、かつ

(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、20時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす

化合物である。

【０１５７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、30%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
化合物である。

【０１５８】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、60%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
化合物である。

【０１５９】

特定の実施形態では、本発明の対象は、
(i) 30時間においてβアミロイドチオフラビンT凝集アッセイを行った場合、対照としてのビヒクルと一緒にしたβアミロイドと比較して、チオフラビンTの蛍光の増加を、90%超減らし、かつ
(ii)タウチオフラビンS凝集アッセイにおいて、対照としてのビヒクルと一緒にしたタウ441と比較して、30時での蛍光の増加を、30%超、60%超または90%超減らす
化合物である。

【０１６０】

本明細書に開示する特定の実施形態では、凝集アッセイは、図10(A～D)に記載する条件を用いる。

【０１６１】

特定の実施形態では、本発明の対象は、対象のタンパク質フォールディング障害の治療のための方法であり、当該患者に有効量の治療薬を投与するステップを含み、当該治療薬は、タンパク質フォールディング障害に関連するタンパク質のBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位のうちの少なくとも1種と結合する。BXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位およびBXBBXA受容体部位における治療薬の結合は、FEBS Letters 2005, "The 'promiscuous drug concept' with application to Alzheimer's disease", Stephenson VC et al. 2005. FEBS Lett 579:1338-42に記載されており、その開示は、参照によって本明細書に組み入れられている。FEBS Lettersは、ほぼ間違いなく、アルツハイマー病(AD)は単一の疾患というよりはむしろ多因子性の症候群であり、複雑な一連の神経化学的因子から発生すると議論している。ADの分子的な病変形性に関する多数の研究は、神経毒性ペプチド(βアミロイド)から炎症過程(インターロイキン)に及ぶ多様な因子が関与することを示しているが、いずれの因子からも結果的に共通の神経病理に至る。この多様な分子的因果関係が、ADの効果的な治療法をデザインする上で障害になる。このデザイン上の問題に取り組むために、我々は、ADに関与することが示されている、複数の構造的および機能的に多様なタンパク質が共有する単一の共通モチーフ(「共通な受容体」)を同定するべく努力した。この探求の結果、共通のBBXBペプチドのモチーフおよび精密化によりAXBBXBモチーフの存在が明らかになった。「一薬物-複数受容体(one-drug-multiple-receptors)」治療戦略をADに対して利用して、「プロミスキュアス薬物(promiscuous drug)」をデザインするために、これらの領域を利用することができる。

【０１６２】

プロミスキュアス薬物の新規な概念は、一薬物-複数標的治療薬(one-drug-multiple-target therapeutic)を新たに求める声に答えるものである。プロミスキュアス薬物の候補

は、単一疾患の病変形成に関与することが示されている多くの受容体に作用するように、単一の丸薬中に組み合せた異なる薬物分子のコレクションではない。それどころか、プロミスキュアス薬物の候補は、独立の物体であり、この物体は生物学的空間の特異的であり、かつ別個の容積に占めるが、この容積は複数の異なる受容体標的に共通する。複雑な多因子性の病因を考慮すると、ADおよびその他のタンパク質フォールディング障害がそのようなプロミスキュアス薬物戦略の恩恵を受けることができる可能性が高い。この研究で同定したBBXBモチーフおよびAXBBXBモチーフは、プロミスキュアス薬物デザインに適した標的の代表である。

【０１６３】

プロミスキュアス薬物デザインを目指す戦略を可能にするのに加え、BBXB/AXBBXBモチーフのこの公平なコンピュータを用いた同定は、ADの生化学的根拠を本質的に洞察することも可能にする。また、27種のアルツハイマー病に関連するタンパク質中の同定されたドメインとのグリコサミノグリカン(GAG)であるヘパリンの効果的な結合は、プロミスキュアス薬物による治療薬に関するデザインの可能性も強化すると共に、ADの免疫病理を理解し、それと戦うために、調和した構造的根拠も提供する。

【０１６４】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-54.4 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１６５】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-60.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１６６】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-65.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１６７】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-70.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１６８】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-44.6 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１６９】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７０】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-55.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７１】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-60.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７２】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-35.6 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７３】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７４】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-45.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１７５】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβの

HHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１７６】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-27.1 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１７７】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-30.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１７８】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-35.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１７９】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８０】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-36.8 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８１】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８２】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-45.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８３】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８４】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-32.7 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８５】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-35.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８６】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８７】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-His14領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８８】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-43.5 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１８９】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-45.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１９０】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１９１】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-55.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMB PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０１９２】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-34.3 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９３】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-40.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９４】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-45.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９５】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AMC PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９６】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-22.3 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９７】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-25.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９８】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-30.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０１９９】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-35.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1AML PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２００】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-46.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０１】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０２】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-55.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０３】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-60.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1BA4 PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０４】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-17.3 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０５】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-20.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０６】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-25.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０７】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-30.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の1IYT PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０８】

特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-48.6 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。

【０２０９】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-50.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０２１０】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-55.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０２１１】
特定の実施形態では、治療薬は、His13-Lys16領域において、-60.0 kcal/mol超のＡβのHHQK領域の2BP4 PDB構造との結合エネルギーを有する。
【０２１２】
本発明のためには、「結合エネルギー」という用語は、分子または原子または核から粒子を分離するのに必要なエネルギーを意味する。したがって、負の数値の絶対値が大きいほど、分離のためにより多くのエネルギーが必要であり、したがって、結合エネルギーが大きく、かつ結合親和性も大きいことになる。
【０２１３】
特定の実施形態では、HHQK領域は、上記の部分および実施例18の表18Aに示す部分を含む。
【０２１４】
特定の実施形態では、L-トリプトファンのＡβのHHQK領域との結合エネルギーより2%大きいＡβのHHQK領域との結合エネルギーを、治療薬は有する。
【０２１５】
特定の実施形態では、L-トリプトファンのＡβのHHQK領域との結合エネルギーより5%大きいＡβのHHQK領域との結合エネルギーを、治療薬は有する。
【０２１６】
特定の実施形態では、L-トリプトファンのＡβのHHQK領域との結合エネルギーより10%大きいＡβのHHQK領域との結合エネルギーを、治療薬は有する。
【０２１７】
特定の実施形態では、結合エネルギーを、CHARMM27の力場および明確な溶媒和(explicit solvation)を使用して測定する。
【０２１８】
本発明のその他の実施形態では、治療薬は、本明細書に記載する化合物である。その他の実施形態では、治療薬は、L-トリプトファンではない。その他の実施形態では、治療薬は、トリプトファンジペプチドではない。
【０２１９】
本発明の特定の実施形態では、タンパク質フォールディング障害は、アルツハイマー病である。
【０２２０】
本発明の特定の実施形態では、治療薬は、約1.63から約3.48ÅのBXBB受容体部位、BBXB受容体部位、AXBBXB受容体部位またはBXBBXA受容体部位との結合距離を有する。
【０２２１】
本開示の方法の特定の実施形態では、タンパク質フォールディング障害は、神経変性疾患である。
【０２２２】
本開示の方法の特定の実施形態では、神経変性疾患は、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せからなる群から選択される。
【０２２３】
本開示の方法の特定の実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病である。
【０２２４】
特定の実施形態では、本発明の対象は、タンパク質フォールディング障害、例えば、神

経変性疾患、具体的には、タウオパシー、脳アミロイド血管症、レビー小体病(例えば、パーキンソン病)、アルツハイマー病、認知症、ハンチントン病、プリオン性海綿状脳症およびそれらの組合せを治療するための、薬学的に許容される賦形剤と有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物とを含む薬学的組成物である。

【０２２５】

特定の実施形態では、本発明の対象は、全身性アミロイド症、特に、末梢神経、脾臓および膵臓を冒すものを治療するための、薬学的に許容される賦形剤と有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物とを含む薬学的組成物である。

【０２２６】

特定の実施形態では、本発明の対象は、本明細書に開示する化合物または薬学的組成物を対象に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法であり、当該の対象は、当該のタンパク質フォールディング障害に関して治療される。

【０２２７】

特定の実施形態では、本発明の対象は、本明細書に開示する有効量の化合物または薬学的組成物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含むタンパク質フォールディング障害を治療するための方法である。

【０２２８】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、非ペプチドである。

【０２２９】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、単一の基および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例として、メチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルおよびペンチルがあげられる。分枝アルキルとは、例えば、メチル、エチルまたはプロピル等の1つまたは複数のアルキル基が、線状アルキル鎖の-CH_2-基中の1つまたは両方の水素を置換することを意味する。「低級アルキル」という用語は、1～3個の炭素原子のアルキルを意味する。

【０２３０】

「アルコキシ」という用語は、酸素基に結合した「アルキル」を意味し、「アルキル」の定義は上記に従う。

【０２３１】

「シクロアルキル」という用語は、単一の基および3～12個の炭素原子を有する非芳香族、単環式または多環式の炭化水素環系を意味する。例示的な単環式シクロアルキル環として、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがあげられる。例示的な多環式シクロアルキル環として、アダマンチルおよびノルボルニルがあげられる。

【０２３２】

「アルケニル」という用語は、単一の基および2～10個の炭素原子を有し、炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分枝の脂肪族炭化水素基を意味する。

【０２３３】

「分枝」アルケニルという用語は、例えば、メチル、エチルまたはプロピル等の1つまたは複数のアルキル基が、-CH_2-または-CH=線状アルケニル鎖中の1つまたは両方の水素を置換することを意味する。例示的なアルケニル基として、エテニル、1-および2-プロペニル、1-、2-および3-ブテニル、3-メチルブタ-2-エンイル、ヘプテニル、オクテニルならびにデセニルがあげられる。

【０２３４】

「シクロアルケニル」という用語は、単一の基および3から12個の炭素原子を有し、炭素-炭素二重結合を含有する非芳香族、単環式または多環式の炭化水素環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環として、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルがあげられる。例示的な多環式シクロアルケニル環として、ノルボルネニルがあげられる。

【０２３５】
「アルキニル」という用語は、単一の基および2～10個の炭素原子を有し、炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分枝の脂肪族炭化水素基を意味する。
【０２３６】
「分枝」アルキニルという用語は、例えば、メチル、エチルまたはプロピル等の1つまたは複数のアルキル基が、-CH_2-線状アルキニル鎖中の1つまたは両方の水素を置換することを意味する。
【０２３７】
「シクロアルキニル」という用語は、単一の基および3から12個の炭素原子を有し、炭素-炭素三重結合を含有する非芳香族、単環式または多環式の炭化水素環系を意味する。
【０２３８】
「アリール」という用語は、1つ、2つまたは3つの、一緒になって懸垂するように付加する、または融合することができる環を含有し、単一の基を含有する芳香族炭素環系を意味する。
【０２３９】
「ヘテロアリール」という用語は、不飽和複素環基を意味する。例示的なヘテロアリール基として、例えば、ピロリル、ピリジル、ピリミジルおよびピラジニル等の1から4個の窒素原子を含有する3から6員の不飽和ヘテロ単環基;例えば、インドリル、キノリルおよびイソキノリル等の1から5個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環基;例えば、フリル等の1個の酸素原子を含有する3から6員の不飽和ヘテロ単環基;例えば、チエニル等の1個のイオウ原子を含有する3から6員の不飽和ヘテロ単環基;例えば、オキサゾリル等の1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含有する3から6員の不飽和ヘテロ単環基;例えば、ベンゾオキサゾリル等の1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環基;例えば、チアゾリル等の1から2個のイオウ原子および1から3個の窒素原子を含有する3から6員の不飽和ヘテロ単環基;ならびに例えば、ベンゾチアゾリル等の1から2個のイオウ原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環基があげられる。また、「ヘテロアリール」という用語は、不飽和複素環基も含み、「複素環」は上記の記載に従い、複素環基がアリール基と融合しており、アリール基は上記の記載に従う。例示的な融合基として、ベンゾフラン、ベンゾジオキソールおよびベンゾチオフェンがあげられる。
【０２４０】
「カルボニル」という用語は、単独で使用する場合でも、例えば、「アルコキシカルボニル」等、その他の用語と共に使用する場合でも、(C=O)である。
【０２４１】
「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基に付加したアルキル基を有する基を含み、アルキル基の定義は上記に従う。
【０２４２】
「カルボン酸」という用語は、CO_2Hである。
【０２４３】
本明細書に開示する環状構造は全て、当業者が認識するように、結合が可能であるいずれかの点で付加させることができる。
【０２４４】
「ビ-インドール」および「ビス-インドール」は、区別なく使用される。
【０２４５】
本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、ヒト、または例えば、愛玩動物もしくは家畜等の動物を含む。
【０２４６】
「患者」という用語は、治療処置を必要とする対象を含む。
【０２４７】
本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ化物、臭化

物、塩化物、ヨウ化物またはアスタチン化物を含む。

【０２４８】

本発明のためには、「Trp」という略語は、トリプトファンを意味する。

【０２４９】

タウ凝集アッセイで利用することができるタウには、多くの異なるアイソフォームが存在する。本発明で特に利用するタウのアイソフォームには、本発明の範囲を限定する意図はなく、本発明の範囲は、いずれかの適切なタウの異性体を利用するタウ凝集アッセイを包含する。

【０２５０】

式が変数q、q_1および/またはq_2を含む本発明のためには、変数q、q_1および/またはq_2が4未満である場合、基本構造は、(例えば、芳香環上の)原子価を満たすのに必要であれば、水素置換基を含むことが理解されよう。

【０２５１】

本明細書に開示する発明は、開示する化合物の全ての薬学的に許容される塩を包含することを意図する。薬学的に許容される塩として、これらに限定されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩およびその他等の金属塩;例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩およびその他等のアルカリ土類金属塩;例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩およびその他等の有機アミン塩;例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩およびその他等の無機酸塩;例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩およびその他等の有機酸塩;例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびその他等のスルホン酸塩;ならびに例えば、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩およびその他等のアミノ酸塩があげられる。

【０２５２】

また、本明細書に開示する発明は、開示する化合物の全てのプロドラッグを包含することも意図する。プロドラッグは、何らかの共有結合した担体であり、この担体は、活性を示す親薬物をin vivoにおいて放出すると見なされている。プロドラッグの例として、in vivoでカルボン酸またはその塩に変化するエステルがあげられるであろう。

【０２５３】

また、本明細書に開示する発明は、開示する化合物のin vivo代謝産物を包含することも意図する。そのような産物は、例えば、投与した化合物の、主として酵素作用による酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化およびその他から生じることができる。したがって、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を産生するのに十分な期間、当該化合物を哺乳動物と接触させるステップを含む過程によって生成する化合物を含む。そのような産物は、典型的には、放射標識された本発明の化合物を調製し、それを例えば、ラット、マウス、モルモット、サル等の動物またはヒトに検出可能な用量で非経口的に投与して、十分な期間、代謝させた後、尿、血液またはその他の生体試料から変換産物を単離することによって同定される。Mordenti, Man versus Beast: Pharmacokinetic Scaling in Mammals, 1028, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 75, No. 11, November 1986で議論されているように、種間薬物動態学スケーリングを使用すれば、種間における薬物傾向の根本的な類似点(および相違点)を研究すること、未試験の種における薬物傾向を予測すること、様々な種における薬物動態学的な等価物を定義すること、および実験動物モデルのための投与計画をデザインすることが可能であることを当業者であれば認識する。

【０２５４】

また、本明細書に開示する発明は、1つまたは複数の原子を、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換することによって、同位体的に標識されている開示の化合物を包含することも意図する。開示の化合物内に組み入れることができる同位体の例として、例えば、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}Fおよび^{36}Cl等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素のそれぞれの同位体があげられる。本明細書に

開示する化合物のいくつかは、1つまたは複数の不斉中心を含有する場合があり、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびその他の立体異性体をもたらすことができる。また、本発明は、全てのそのような考え得る形態、さらに、それらのラセミ体および分割体ならびにそれらの混合物を包含することも意図する。本明細書に記載する化合物がオレフィン二重結合またはその他の幾何学的に非対称な中心を含有し、別段の記載がない場合、E幾何学異性体およびZ幾何学異性体の両方を含むことを意図する。本発明は、全ての互変異生体も包含することを意図する。

【０２５５】

本明細書で使用する場合、「立体異性体」は、空間における原子の配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体を指す一般的な用語である。立体異性体は、鏡像異性体、ならびに互いに鏡像ではない、2つ以上のキラル中心を有する化合物の異性体(ジアステレオマー)を含む。

【０２５６】

「キラル中心」という用語は、4つの異なる基が付加する炭素原子を指す。

【０２５７】

「鏡像異性体」または「鏡像異性の」という用語は、その鏡像の上には重ね合わせることができず、したがって、光学的に活性である分子を指し、鏡像異性体が偏光面を1つの方向に回転させると、その鏡像は偏光面を逆の方向に回転させる。

【０２５８】

「ラセミの」という用語は、鏡像異性体の等量の混合物を指し、この混合物は、光学的に不活性である。

【０２５９】

「分割」という用語は、分子の2種の鏡像異性体のうちの1種を分離するまたは濃縮するまたは枯渇させることを意味する。

【０２６０】

本発明の化合物を、タンパク質フォールディング疾患または全身性アミロイド症の治療を必要とするいずれかの対象に投与することができる。例えば、アルツハイマー病を治療する場合、アルツハイマー病の発病の予防または遅延を援助する場合、MCI(軽度認知機能障害)からアルツハイマー病に進行する恐れのある患者において、MCIを治療し、ADの発病を予防するまたは遅延させる場合、ダウン症候群を治療する場合、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血を有するヒトを治療する場合、脳アミロイド血管症を治療し、潜在的な結果、即ち、単回および反復性の脳葉出血を予防する場合、血管性と変性性との混合起源の認知症、パーキンソン病に関連する認知症、進行性の核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、タウオパシーに関連する認知症、ならびにびまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む、その他の変性認知症を治療する場合に、本化合物は有用である。好ましくは、本発明の化合物および組成物は、特に、アルツハイマー病の治療および予防に有用である。

【０２６１】

ジ-およびポリアニオン性の硫酸塩化合物およびスルホン酸塩化合物が、アルツハイマーペプチドであるAβを含む、アミロイド形成タンパク質のin vitroにおける凝集を抑制することが示されている(Kisilevsky et al., Nat. Med., 1:143-8, 1995)。これらのアニオン性化合物は、in vivoにおいて、Aβ-グリコサミノグリカンを破壊することによって、Aβの沈着を抑制するであろうと考えられている。

【０２６２】

本発明の化合物および方法からは、カチオン-アニオン相互作用というよりはむしろカチオン-π相互作用によるAβのHis_{13}-His_{14}-Gln_{15}-Lys_{16}領域への結合によって、治療成果が得られると考えられている。理論に縛られることなく、2つの芳香族基を含有する本発明の化合物は、His_{13}-His_{14}-Gln_{15}-Lys_{16}領域内の3つのカチオン性残基のうちの2つにおいて、カチオン-π相互作用を形成し、それによって、Aβの凝集を妨げるであろうと考えられている(The HHQK Domain of (-Amyloid Provides a Structural Basis for the Im

munopathology of Alzeheimer's Disease, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 274, No. 45, pp 29719-29726, 1988を参照)。

【０２６３】

本発明の特定の実施形態の化合物は、非ペプチド性の小型有機分子である。このことにより、これらの化合物が不満足な薬物動態、例えば、プロテアーゼによる分解等のペプチド化合物の欠点を克服することが期待される。

【０２６４】

これらの疾患を治療または予防する場合、本発明の化合物を、単独で使用してもよいし、組み合せて使用してもよい。例えば、投与は経口、局所、座薬、吸入、皮下、静脈内、口腔内、舌下または非経口によることができる。

【０２６５】

錠剤、ゲルキャップ剤(gelcap)、カプセル剤、カプレット剤(caplet)、顆粒剤、ドロップ剤および原末散剤等の固形の剤型、ならびに例えば、乳剤、液剤および懸濁剤等の液状の剤型を含む、種々の経口剤型を使用することができる。本発明の化合物を、単独で投与してもよいし、当業者に既知の種々の薬学的に許容される担体または賦形剤、これらに限定されないが、希釈剤、懸濁化剤、可溶化剤、結合剤、崩壊剤、保存剤、着色剤、滑沢剤およびその他と組み合せてもよい。

【０２６６】

本発明の化合物を経口錠剤に組み入れる場合、そのような錠剤は、圧縮錠、錠剤の粉砕物、腸溶錠、糖衣錠、被覆錠、複数圧縮(multiply compressed)錠または多層錠であることができる。液状の経口剤型は、水溶液、非水溶液、乳剤、懸濁剤および液剤、ならびに/または適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、着色剤および香味剤を含有する非発泡性の顆粒剤から再構成した懸濁剤を含む。本発明の化合物を、非経口的に注射しようとする場合、それらの化合物は、例えば、等張無菌溶液の剤型であることができる。または、本発明の化合物を吸入させようとする場合、それらの化合物は、乾燥エアロゾル中に配合してもよいし、水性または部分的に水性の溶液中に配合してもよい。

【０２６７】

その上、本発明の化合物を経口剤型中に組み入れる場合、そのような剤型は、本化合物の、消化管内への即時放出、あるいは別法として消化管を通しての制御放出および/または持続放出を提供できることをねらっている。多種多様な制御放出および/または持続性放出の配合が当技術分野で周知であり、それを本発明の製剤に関連させて使用することをねらっている。制御放出および/または持続放出を、例えば、経口剤型を被覆することによって、あるいは本発明の化合物を制御放出および/または持続放出のマトリックス中に組み入れることによって提供することができる。

【０２６８】

経口剤型を製剤化するために使用することができる薬学的に許容される担体および賦形剤の特異的な例が、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されている。固形の経口剤型を作るための手法および組成物が、Marcel Dekker, Inc.から出版されているPharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) 2nd editionに記載されている。また、錠剤(圧縮錠剤および成型錠剤)、カプセル剤(硬カプセル剤および軟ゼラチンカプセル剤)および丸剤を作るための手法および組成物も、Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980)に記載されている。液状の経口剤型を作るための手法および組成物は、Marcel Dekker, Inc.から出版されているPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker, editors)に記載されている。

【０２６９】

本発明の化合物を、注射による非経口投与(例えば、連続注入または大量瞬時投与)のために組み入れる場合、非経口投与のための製剤は、懸濁剤、液剤、あるいは油性または水性のビヒクル中の乳剤の剤型であることができ、そのような製剤は、例えば、安定化剤、懸濁化剤、分散剤およびその他等の薬学的に許容される必要な添加剤をさらに含むことが

できる。また、本発明の化合物は、注射可能な製剤として再構成するための散剤の剤型であることもできる。

【０２７０】

本発明の化合物および組成物を、多回用量または1回用量の容器内に納めることができる。容器に納めた化合物または組成物を、キットとして提供することができ、このキットは、例えば、使用に向けて組み立てる成分部品を含む。また、このキットは、所望により使用のための指示を何らかの媒体で含むこともできる。例えば、指示は、紙の形態であってもよいし、電子的形態であってもよい。例えば、凍結乾燥形態の本発明の化合物と適切な希釈剤とを、使用時に組み合せるための別々の成分部品として提供することができる。キットは、同時投与するために、本発明の化合物および第2の治療薬を含むことができる。本発明の化合物と第2の治療薬とは、別々の成分部品として提供することができる。キットは、多数の容器を含むことができ、各容器は、本発明の化合物の1つまたは複数の単位用量を収容する。そのような容器は、好ましくは、これらに限定されないが、経口投与のためには、錠剤、ゲルカプセル剤(gel capsule)、持続放出カプセル剤およびその他;非経口投与のためには、デポー製品、充填済み注射器、アンプル剤、バイアル剤およびその他;ならびに局所投与のためには、パッチ剤、メディパッド剤(medipad)、クリーム剤およびその他を含む、所望の投与形態に適合している。

【０２７１】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化および排泄の速度、投与計画、ならびに投与量、さらに、当業者に既知のその他の要因によって決まる。

【０２７２】

活性成分を、一時に投与してもよいし、数回に分けて、より少ない量を時間をおいて投与してもよい。正確な投与量および治療期間は、治療する疾患の相関的要素であり、既知の試験プロトコルを使用して、またはin vivoもしくはin vitroの試験データから外挿することによって、経験的に決定することができることが理解されよう。また、濃度および投与量の値は、緩和しようとする状態の重症度によって変化することにも留意されたい。さらに、いずれの特定の対象に対しても、特異的な投与計画を、個人の必要性および本化合物の投与を担当または監督する専門家の判断に従って、時間の経過と共に調節する必要があり、本明細書に記載する濃度範囲は、単に例示的なものに過ぎず、特許請求した組成物の範囲およびその実施を制限するためのものではないことも理解されたい。

【０２７３】

本発明の化合物を、複数組み合せて使用してもよいし、上記のタンパク質フォールディング障害を治療もしくは予防するために使用するその他の治療薬またはアプローチと組み合せて使用してもよい。そのような治療薬として、例えば、コリンエステラーゼ阻害薬(例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬およびブチリルコリンエステラーゼ阻害薬等);γセクレターゼ阻害薬;βセクレターゼ阻害薬;抗炎症薬;抗酸化薬;免疫学的アプローチ;NMDAアンタゴニスト;コレステロール低下薬(例えば、スタチン等);および直接的または間接的な向神経薬があげられる。

【０２７４】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬として、例えば、タクリン(テトラヒドロアミノアクリジン、Cognex (登録商標)として市販)、塩酸ドネペジル(Aricept (登録商標)として市販)、リバスチグミン(Exelon (登録商標)として市販)、およびガランタミン(Reminyl (登録商標)として市販)等の化合物があげられる。

【０２７５】

抗酸化剤として、例えば、トコフェロール、アスコルビン酸、βカロテン、リポ酸、セレン、グルタチオン、システイン、補酵素Q、ビタミンE、およびギンゴライド等の化合物があげられる。

【０２７６】

NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)アンタゴニストとして、例えば、メマンチン(Namenda (登録商標))があげられる。

【０２７７】
免疫学的アプローチとして、例えば、βアミロイドペプチド(またはその断片)を用いた免疫化、または抗-βアミロイド抗体の投与があげられる。
【０２７８】
直接的または間接的な向神経薬として、例えば、Cerebrolysin (登録商標)、およびAIT-082(Emilieu, 2000, Arch. Neurol. 57:454)があげられる。
【０２７９】
抗炎症薬として、例えば、Cox-II阻害薬があり、具体的には、ロフェコキシブ、セレコキシブ、DUP-697、フロスリド、メロキシカム、6-MNA、L-745337、ナブメトン、ニメスリド、NS-398、SC-5766、T-614、L-768277、GR-253035、JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、フロスリド、D-1367、SC-5766、PD-164387、エトリコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、およびそれらの薬学的に許容される塩等があげられる。その他の抗炎症薬として、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサール、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、およびそれらの薬学的に許容される塩があげられる。
【０２８０】
スタチンとして、例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ダルバスタチン、ロスバスタチン、フルインドスタチン、ダルバステイン(dalvastain)、およびそれらの薬学的に許容される塩があげられる。
【０２８１】
その他のコレステロール低下化合物として、胆汁酸吸着化合物(例えば、コレスチポールおよびコレスチラミン);フィブリン(例えば、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、サイリウム、小麦ふすま、カラスムギふすま、米糠、コーンブラン、コンニャク粉、キクイモ粉、果実線維、およびその他の栄養機能食品製品)、および例えば、ニコチン酸(ナイアシン)等のその他の薬剤があげられる。
【０２８２】
その上また、本発明の化合物は、P-糖タンパク質(P-gp)の阻害薬と共に使用することができる。P-gp阻害薬の使用は、当業者には既知である。例えば、Cancer Research, 53, 4595-4602 (1993), Clin. Cancer Res., 2, 7-12 (1996), Cancer Research, 56, 4171-4179 (1996)、ならびに国際公開第WO99/64001号および第WO01/10387号を参照。P-gp阻害薬は、P-gpが本発明の化合物の脳血液レベルを低下させるのを抑制することによって効果を示す。適切なP-gp阻害薬として、シクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミンE-TGPS、リトナビル、酢酸メゲストロール、プロゲステロン、ラパマイシン、10,11-メタノジベンゾスベラン(10,11-methanodibenzosuberane)、フェノチアジン、例えば、GF120918、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF-102,918等のアクリジン誘導体、およびその他のステロイドがあげられる。
【０２８３】
上記の追加の薬剤は全て、本発明の化合物と同時にもしくは異なる時点で投与することができ、および/または本化合物の投与経路と同一の経路もしくは異なる経路から投与することができる。
【０２８４】
以下の実施例は、本発明の様々な態様を例示するものであるが、いかなる場合においても、特許請求の範囲を制限する意味のものではない。

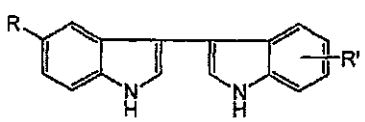
【発明を実施するための最良の形態】

【０２８５】

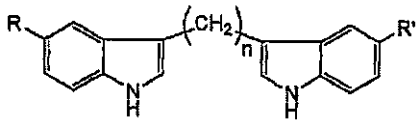
以下の実施例は、以下の表1に列挙する化合物に関するものである。

【表１】

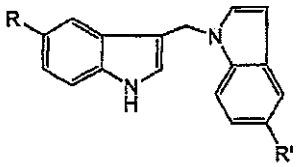
表1



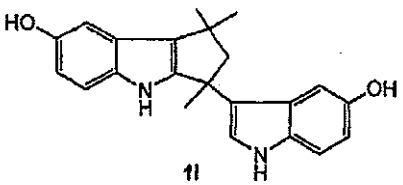
	R	R'
0a	H	H
0b	OCH_3	5-OCH_3
0c	Br	5-CO_2H
0d	H	5-CO_2H
0e	OCH_3	5-CO_2H
0f	F	5-CO_2H
0g	Cl	5-CO_2H
0h	CH3	5-CO_2H
0i	OCF_3	5-CO_2H
0j	OH	5-CO_2H
0k	H	6-CO_2H
0l	H	7-CO_2H
0m	OH	5-OH



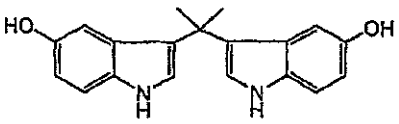
	n	R	R'
1a	1	H	H
1c	1	OCH_3	OCH_3
1e	1	H	CO_2H
1f	1	CO_2H	CO_2H
1g	1	OH	OH
2a	2	H	H
2b	2	Br	CO_2H
2c	2	CO_2H	CO_2H
3	3	H	H
4	4	H	H
5	5	H	H
6	10	H	H
7	*p*-xylyl	H	H



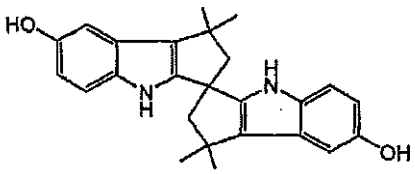
	R	R'
1b	H	H
1d	OCH_3	OCH_3



1l



1h



1j

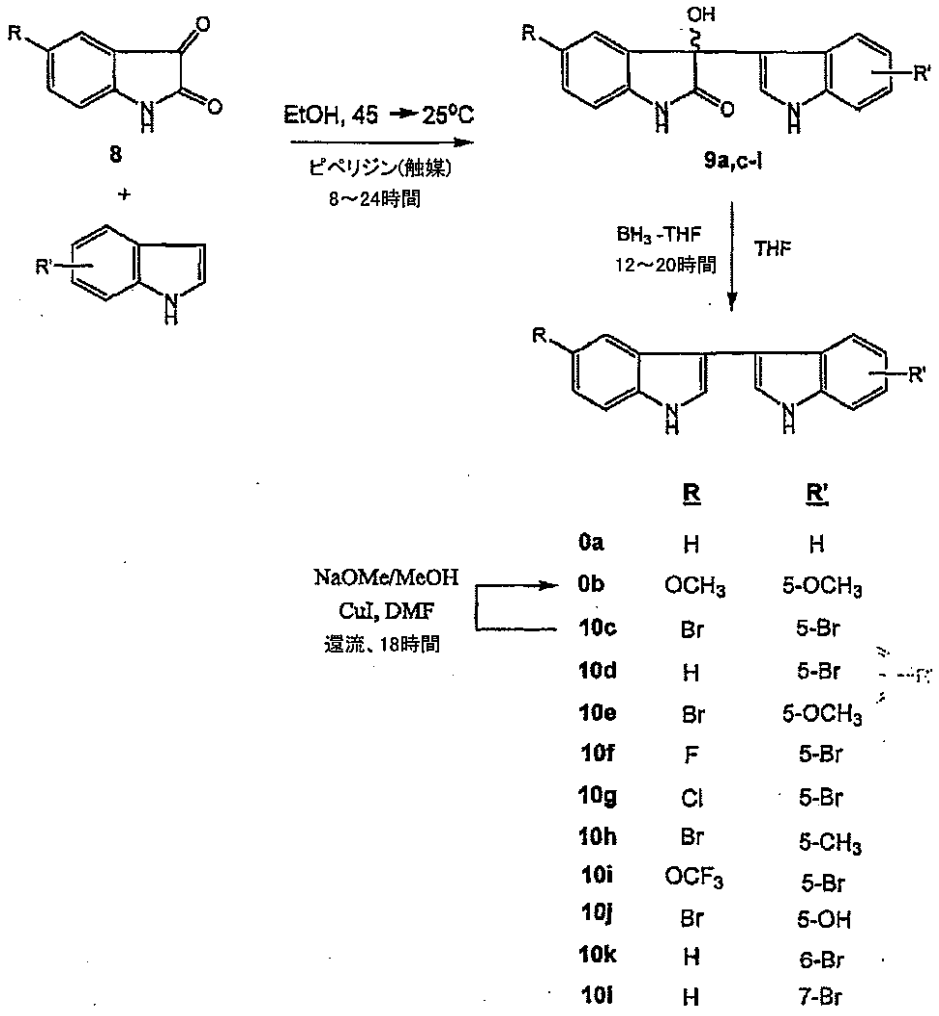
【実施例１】

【０２８６】

直結型ビスインドール類の合成

直結型ビスインドール類を下記スキーム1の方法により合成した:

【化２５】



	R	R'
0a	H	H
0b	OCH_3	5-OCH_3
10c	Br	5-Br
10d	H	5-Br
10e	Br	5-OCH_3
10f	F	5-Br
10g	Cl	5-Br
10h	Br	5-CH_3
10i	OCF_3	5-Br
10j	Br	5-OH
10k	H	6-Br
10l	H	7-Br

スキーム1、3,3'-ビスインドリル化合物類の合成

【０２８７】

(i)インドールとイサチンの縮合(9a, c-l)

Bergmanの方法(J. Acta. Chem. Scand., 1971, 4: 1277-80)に従い、いずれかまたは両化合物の5、6または7位が必要に応じて置換された、イサチン(5～20mmol)とインドール(1当量)(スキーム1)、およびピペリジン(0.1当量)のエタノール溶液を45℃で1時間、その後室温で撹拌した。TLCにより反応の終結を確認し(8～24時間)、少量の固体があれば反応混合物を濾過し、生成物を$EtOH/H_2O$(9a,d,f,j)、$THF/EtOH/H_2O$(9g,h)、またはEtOAc/ヘキサン(9i)から再結晶することにより精製した。9cおよび9eにおいては、反応混合物から溶媒を除き、黄色の固体をEtOH(50mL)に再懸濁し、2時間超音波処理をして不純物を溶解し、減圧濾過により固体を集め、EtOHで洗浄することにより精製した。

【０２８８】

ここに示す全てのNMRケミカルシフト値はppm(パーツパーミリオン)で表し、J結合定数はここではヘルツで示す。対称により、いくつかの^{13}C炭素ピークは2炭素分に相当するが、これを(2c)と表す。

【０２８９】

3-ヒドロキシ-3-(インドール-3-イル)-インドリン-2-オン(9a):

明るいベージュの結晶 (7.47g, 94%); 融点 120℃ (分解)、文献値123℃ (分解) (Berens U et al. 1996. Tetrahedron Asymmetry 7:285-92); ^1H NMR: 6.33 (s, 1H)、6.88 (m, 2H)、6.95 (t, 1H, J=7.5)、7.02 (t, 1H, J=7.5)、7.06 (d, 1H, J=2.5)、7.23 (m, 2H)、7.32 (d, 1H, J=8.3)、7.35 (d, 1H, J=8.2)、10.31 (s, 1H)、10.96 (s, 1H); ^{13}C NMR: 74.87、109.56、111.44、115.41、118.41、120.29、121.00、121.63、123.47、124.

72、124.89、128.99、133.42、136.77、141.64、178.41; EI (電子衝撃) m/z (%): 264.1 (25)、247.4 (47)、117.2 (37)、28.2 (100); HRMS (高分解能質量分析): $C_{16}H_{12}N_2O_2$ 計算値: 264.0899、実測値 264.0897。

【０２９０】

5-ブロモ-3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9c):

明るい黄色の粉末 (5.40g, 71%); 融点 160℃ (分解)。^{1}H NMR: 6.57 (s, 1H)、6.88 (d, 1H, J=8.2)、7.01 (d, 1H, J=2.5)、7.18 (dd, 1H, J=8.5, J=1.9)、7.35 (m, 2H)、7.47 (dd, 1H, J=8.4, J=2.1)、7.75 (d, 1H, J=1.9)、10.49 (s, 1H)、11.24 (s, 1H); ^{13}C NMR: 74.66、111.27、111.78、113.39、113.63、114.48、122.97、123.72、125.12、126.74、127.39、131.91、135.24、135.55、140.92、177.64。

【０２９１】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9d):

明るい橙色の結晶 (5.55g, 81%); 融点 118℃ (分解); ^{1}H NMR: 6.41 (s, 1H)、6.90 (d, 1H, J=7.5)、6.98 (d, 1H, J=2.5)、7.00 (t, 1H, J=7.6)、7.16 (dd, 1H, J=8.6, J=2.1)、7.27 (m, 2H)、7.32 (d, 1H, J=8.6)、7.71 (d, 1H, J=1.8)、10.33 (s, 1H)、11.18 (s, 1H); ^{13}C NMR: 74.61、109.64、111.13、113.49、115.22、121.76、123.11、123.56、124.74、125.04、126.90、129.20、132.84、135.50、141.61、178.16。

【０２９２】

5-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-インドリン-2-オン(9e):

ベージュの粉末 (0.773g, 45%); 融点 214℃ (分解); ^{1}H NMR: 3.64 (s, 3H)、6.48 (s, 1H)、6.71 (dd, 1H, J=8.8, J=2.5)、6.85 (d, 1H, J=2.4)、6.88 (d, 1H, J=8.3)、7.03 (d, 1H, J=2.6)、7.24 (d, 1H, J=8.8)、7.34 (d, 1H, J=2.0)、7.44 (dd, 1H, J=8.2, J=2.1)、10.47 (s, 1H)、10.88 (d, 1H, J=1.7); ^{13}C NMR: 55.15、74.91、102.38、110.93、111.63、112.13、113.27、114.20、124.24、125.10、127.37、131.67、131.96、135.71、140.93、152.81、177.82。

【０２９３】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-5-フルオロ-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9f):

ベージュの粉末 (5.37g, 74%); 融点 211℃ (分解); ^{1}H NMR: 6.55 (s, 1H)、6.90 (dd, 1H, J=8.3, J=4.2)、7.01 (d, 1H, J=2.4)、7.11 (m, 2H)、7.17 (dd, 1H, J=8.6, J=2.0)、7.32 (d, 1H, J=8.6)、7.75 (d, 1H, J=1.8)、10.36 (s, 1H)、11.23 (s, 1H); ^{13}C NMR: 74.91、110.52、110.58、111.23、112.23、112.43、113.57、114.61、115.38、113.57、123.10、123.68、125.15、126.81、134.50、134.55、135.54、137.76、157.09、158.98、178.10。

【０２９４】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9g):

明るい橙色の固体 (5.59g, 74%); 融点 215℃ (分解); ^{1}H NMR: 6.58 (s, 1H)、6.92 (d, 1H, J=8.3)、7.01 (d, 1H, J=2.5)、7.18 (dd, 1H, J=8.6, J=1.9)、7.26 (d, 1H, J=2.1)、7.34 (m, 2H)、7.75 (d, 1H, J=1.8)、10.49 (s, 1H)、11.24 (d, 1H, J=1.4); ^{13}C NMR: 74.64、111.178、111.20、113.55、114.39、122.94、123.65、124.61、125.07、125.68、126.69、129.00、134.77、135.48、140.43、177.71。

【０２９５】

5-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-(5-メチル-インドール-3-イル)-インドリン-2-オン(9h):

黄色の固体 (2.13g, 86%); 融点 205°(分解); ^{1}H NMR: 2.29 (s, 3H)、6.46 (s, 1H)、6.88 (m, 2H)、7.00 (d, 1H, J=2.4)、7.23 (m, 2H)、7.32 (d, 1H, J=1.9)、7.43 (dd, 1H, J=8.3, J=2.1)、10.47 (s, 1H)、10.89 (d, 1H, J=1.6); ^{13}C NMR: 21.31、74.86、111.20、111.59、113.17、114.07、119.71、122.69、123.46、124.91、126.77、127.21、131.55、135.09、135.81、140.81、177.83。

【０２９６】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメトキシ)-インドリン-2-オン(9i):

明るいベージュの粉末 (0.802g, 41%); 融点 201℃ (分解); ^{1}H NMR: 6.62 (s, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.99 (d, 1H, J=7.4)、7.18 (dd, 1H, J=8.6, J=1.9)、7.24 (s, 1H)、7.32 (m, 2H)、7.73 (d, 1H, J=1.6)、10.53 (s, 1H)、11.25 (s, 1H); ^{13}C NMR: 74.75、110.71、111.31、113.65、114.36、118.27、122.53、123.09、123.78、125.16、126.78、134.40、135.54、140.80、143.23、178.06。

【０２９７】

3-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)-5-ブロモ-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9j):

明るいベージュの固体 (1.85g, 57%); 融点 215℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 6.41 (s, 1H)、6.57 (dd, 1H, J=8.7, J=2.3)、6.75 (d, 1H, J=2.2)、6.86 (d, 1H, J=8.2)、6.98 (d, 1H, J=2.6)、7.13 (d, 1H, J=8.6)、7.30 (d, 1H, J=2.0)、7.42 (dd, 1H, J=8.2, J=2.1)、8.57 (s, 1H)、10.45 (s, 1H)、10.71 (d, 1H, J=2.0); ^{13}C NMR δ: 74.89、104.23、111.55、111.66、111.74、113.20、113.66、123.79、125.38、127.16、131.27、131.54、135.90、140.85、150.15、177.90。

【０２９８】

3-(6-ブロモ-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9k):

明るいベージュの結晶 (1.46g, 84%); 融点 182℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 6.39 (s, 1H)、6.89 (d, 1H, J=7.4)、6.97 (dt, 1H, J=7.5, J=0.9)、7.02 (d, 1H, J=2.5)、7.04 (dd, 1H, J=8.5, J=1.8)、7.25 (m, 2H)、7.41 (d, 1H, J=8.5)、7.53 (d, 1H, J=1.8)、10.32 (s, 1H)、11.10 (d, 1H, J=1.6); ^{13}C NMR δ: 74.62、109.63、113.85、113.99、115.76、121.33、121.69、122.33、124.05、124.48、124.68、129.11、133.00、137.66、141.58、178.15。

【０２９９】

3-(7-ブロモ-インドール-3-イル)-3-ヒドロキシ-インドリン-2-オン(9l):

黄色の固体 (1.41g, 88%); 融点 190℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 6.44 (s, 1H)、6.85 (t, 1H, J=7.8)、6.91 (d, 1H, J=7.7)、6.97 (t, 1H, J=7.5)、7.07 (d, 1H, J=2.6)、7.26 (m, 3H)、7.39 (d, 1H, J=8.0)、10.36 (s, 1H)、11.21 (d, 1H, J=1.8); ^{13}C NMR δ: 74.68、104.06、109.68、116.93、119.93、119.97、121.74、123.66、124.58、124.71、126.60、129.20、132.93、134.96、141.63、178.07。

【０３００】

(ii)ビスインドリル類への還元(0a、10c-l)

9(4～16mmol)の乾燥THF溶液に0℃でBH_3・THF(1.0M、2.5当量)を10分かけて滴下すると、溶液は淡黄色から橙色になった。その溶液を室温で一晩撹拌した後、MeOH(30mL)を10分かけて滴下することにより反応を停止すると、溶液は橙色から黄色に戻った。この段階で生成したホウ酸トリメチルと溶媒を減圧留去した。黄色の固体をMeOH(30mL)で洗浄し、残ったホウ酸トリメチルと共に溶媒を減圧留去した。得られた固体を下記のように、再結晶および/またはフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【０３０１】

3,3'-ビスインドリル(0a):

THF/CH_2Cl_2より再結晶。黄色または緑色の結晶 (3.61g, 57%); 融点 285～287℃ (文献値285～287℃ [120]); ^{1}H NMR: 7.05 (t, 2H, J=7.1)、7.14 (t, 2H, J=7.4)、7.43 (d, 2H, J=8.0)、7.62 (d, 2H, J=2.3)、7.77 (d, 2H, J=8.0)、11.13 (s, 2H); ^{13}C NMR: 110.62、112.44、119.67、120.46、122.06、122.72、126.97、137.28; EI m/z (%): 232 (100); HRMS: $C_{16}H_{12}N_2$ 計算値: 232.1000、実測値 232.1005。

【０３０２】

5-ブロモ-3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-インドール(10c):

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:EtOAc)により精製後、不純画分をMeOH/H_2Oから再結晶。白色または黄色の結晶 (2.25g, 58%); 融点 201～203℃; ^{1}H NMR: 7.27 (dd, 2H, J=8.6, J=1.8)、7.45 (d, 2H, J=8.5)、7.77 (d, 2H, J=2.2)、7.88 (s, 2H)、11.45 (s, 2H); ^{13}C NMR: 108.64、111.62、113.62、121.41、123.79、123.88、127.73、1

35.04; EI m/z (%): 392 (89)、390 (100)、388 (31)、310 (23)、195 (35); HRMS: $C_{16}H_{10}Br_2N_2$ 計算値: 387.9211、実測値 387.9222。

【０３０３】

5-ブロモ-3-(インドール-3-イル)-インドール(10d):

EtOHから再結晶後、濾液(濃縮後)をフラッシュクロマトグラフィー(3:1=ヘキサン:EtOAc)に付した。黄色の固体 (1.78g, 48%); 融点 206℃ (分解); ^{1}H NMR: 7.07 (t, 1H, J=7.1)、7.15 (t, 1H, J=7.5)、7.26 (dd, 1H, J=8.6, J=1.8)、7.42 (d, 1H, J=8.6)、7.45 (d, 1H, J=8.1)、7.66 (d, 1H, J=2.3)、7.70 (d, 1H, J=2.3)、7.74 (d, 1H, J=7.9)、7.87 (s, 1H)、11.18 (s, 1H)、11.38 (s, 1H); ^{13}C NMR: 108.80、109.49、111.43、111.59、113.54、118.87、119.31、121.23、121.56、122.16、123.51、123.65、125.91、127.82、135.00、136.34。

【０３０４】

5-ブロモ-3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-インドール(10e):

EtOH/THFから再結晶後、濾液(濃縮後)をフラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:EtOAc)に付した。ベージュの固体 (0.773g, 45%); 融点 214℃ (分解); ^{1}H NMR: 3.77 (s, 3H)、6.80 (dd, 1H, J=8.7, J=2.3)、7.16 (d, 1H, J=2.2)、7.25 (dd, 1H, J=8.6, J=1.8)、7.34 (d, 1H, J=8.7)、7.42 (d, 1H, J=8.6)、7.60 (d, 1H, J=2.4)、7.69 (d, 1H, J=2.3)、7.85 (d, 1H, J=1.6)、11.03 (s, 1H)、11.35 (s, 1H); ^{13}C NMR: 55.29、101.08、108.59、109.59、111.35、111.41、112.24、113.53、121.59、122.90、123.40、123.60、126.18、127.83、131.49、135.00、153.42。

【０３０５】

5-ブロモ-3-(5-フルオロ-インドール-3-イル)-インドール(10f):

フラッシュクロマトグラフィー(3:1=ヘキサン:EtOAc)により精製。灰色の粉末 (0.940g, 48%); 融点 154～156℃; ^{1}H NMR: 7.00 (dt, 1H, J=9.1 (t), J=2.5)、7.26 (dd, 1H, J=8.6, J=1.9)、7.44 (m, 3H)、7.74 (d, 1H, J=2.4)、7.77 (d, 1H, J=2.4)、7.87 (d, 1H, J=1.8)、11.30 (s, 1H)、11.41 (s, 1H) ; ^{13}C NMR: 103.79、103.98、109.07、109.11、109.26、109.47、111.47、112.43、112.51、113.51、121.40、123.54、123.67、124.21、125.89、125.97、127.60、132.96、134.95、156.13、157.97。

【０３０６】

5-ブロモ-3-(5-クロロ-インドール-3-イル)-インドール(10g):

フラッシュクロマトグラフィー(3:1=ヘキサン:EtOAc)により精製。明るい緑色の固体 (1.35g, 65%); 融点 198～200℃; ^{1}H NMR: 7.15 (dd, 1H, J=8.6, J=2.0)、7.26 (dd, 1H, J=8.6, J=1.9)、7.43 (d, 1H, J=8.6)、7.47 (d, 1H, J=8.6)、7.73 (d, 1H, J=2.0)、7.76 (d, 1H, J=2.4)、7.77 (d, 1H, J=2.4)、7.87 (d, 1H, J=1.8)、11.41 (s, 1H)、11.43 (s, 1H); ^{13}C NMR: 108.61、108.67、111.53、113.08、113.55、118.34、121.20、121.35、123.59、123.72、123.78、123.98、126.92、127.63、134.75、134.97。

【０３０７】

5-ブロモ-3-(5-メチル-インドール-3-イル)-インドール(10h):

フラッシュクロマトグラフィー(3:1=ヘキサン:EtOAc)により精製。黄色の粉末 (0.769g, 47%); 融点 214～216℃; ^{1}H NMR: 2.41 (s, 3H)、6.97 (d, 1H, J=8.3)、7.25 (d, 1H, J=8.3)、7.34 (d, 1H, J=8.1)、7.42 (d, 1H, J=8.5)、7.54 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.87(s, 1H)、11.04 (s, 1H)、11.36 (s, 1H); ^{13}C NMR: 21.34、108.30、109.65、111.29、111.43、113.53、118.93、121.59、122.24、122.88、123.47、123.63、126.18、127.34、127.88、134.73、135.03。

【０３０８】

5-ブロモ-3-(5-(トリフルオロメトキシ)-インドール-3-イル)-インドール(10i):

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:EtOAc)により精製。黄色の粉末 (0.450g, 63%); 融点 125～27℃; ^{1}H NMR: 7.12 (dd, 1H, J=8.8, J=1.0)、7.26 (dd, 1H, J=8.6, J=1.9)、7.43 (d, 1H, J=8.6)、7.53 (d, 1H, J=8.7)、7.62 (s, 1H)、7.72 (d, 1H, J=2.3)、7.81 (d, 1H, J=2.3)、7.84 (d, 1H, J=1.7)、11.42 (s, 1H)、11.49 (s, 1H); 1

^{3}C NMR: 108.61、109.49、111.61、112.71、113.69、114.96、117.47、119.49、121.44、121.52、123.54、123.83、123.84、124.71、125.94、127.70、134.85、135.07、141.87、141.88。

【０３０９】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-インドール-5-オール(10j):

フラッシュクロマトグラフィー(1:1=ヘキサン:THF)により精製。黄色の固体 (0.560g, 33%); 融点 183℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 6.67 (dd, 1H, J=8.6, J=2.2)、7.02 (d, 1H, J=2.1)、7.23 (m, 2H)、7.41 (d, 1H, J=8.6)、7.51 (d, 1H, J=2.4)、7.55 (d, 1H, J=2.3)、7.81 (d, 1H, J=0.9)、8.63 (s, 1H)、10.86 (s, 1H)、11.32 (s, 1H); ^{13}C NMR δ: 103.14、107.86、109.85、111.24、111.50、111.83、113.45、121.55、122.63、123.05、123.51、126.64、127.83、130.81、134.89、150。

【０３１０】

6-ブロモ-3-(インドール-3-イル)-インドール(10k):

熱時濾過後、EtOHから再結晶。黄色の結晶 (0.578g, 47%); 融点 238℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 7.06 (t, 1H, J=7.3)、7.15 (t, 1H, J=7.4)、7.18 (dd, 1H, J=8.5, J=1.8)、7.45 (dd, 1H, J=8.1, J=0.7)、7.62 (m, 1H)、7.64 (d, 1H, J=2.0)、7.67 (d, 1H, J=1.7)、7.72 (d, 1H, J=8.5)、7.76 (d, 1H, J=7.9)、11.19 (s, 1H)、11.29 (s, 1H); ^{13}C NMR δ: 109.43、110.51、112.01、114.33、114.47、119.32、119.87、121.69、121.77、122.04、122.50、123.23、125.50、126.33、136.79、137.64。

【０３１１】

7-ブロモ-3-(インドール-3-イル)-インドール(10l):

固体をMeOH(20mL)に懸濁、1時間超音波処理後、濾過しMeOHで洗浄。黄色の固体 (0.831g, 67%); 融点 240℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 7.02 (t, 1H, J=7.7)、7.08 (t, 1H, J=7.1)、7.15 (t, 1H, J=7.1)、7.37 (d, 1H, J=7.4)、7.45 (d, 1H, J=8.1)、7.65 (m, 2H)、7.73 (d, 1H, J=7.9)、7.78 (d, 1H, J=7.9)、11.21 (s, 1H)、11.38 (s, 1H); ^{13}C NMR δ: 104.35、180.90、111.18、111.58、118.93、119.15、119.32、120.18、121.26、122.29、122.96、123.80、125.93、127.84、134.58、136.33。

【０３１２】

(iii)5-ブロモ-3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-インドール(10c)から5-メトキシ-3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-インドール(0b)への変換

スキーム1(iii)に示すように、10c(0.780g、2.0mmol)のDMF(8mL)溶液に、NaOMe(25重量%MeOH溶液、9.0mL、20当量)およびCuI(1.53g、4当量)を加えた。懸濁液を18時間加熱還流後、NH_3(水溶液、15mL)を加え、水層をEtOAc(10mL)で3回抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、約1mLに濃縮し、2:1=ヘキサン:EtOAcの溶媒系を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、0bを灰色の粉末として得た(0.108g、19%)。

【０３１３】

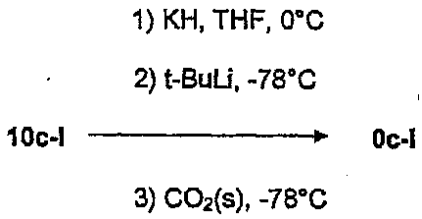
5-メトキシ-3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-インドール(0b)

灰色の粉末 (0.108g, 19%); 融点 193～196℃; ^{1}H NMR: 3.32 (s, 6H)、6.78 (dd, 2H, J=8.7, J=2.2)、7.17 (d, 2H, J=2.0)、7.33 (d, 2H, J=8.7)、7.55 (d, 2H, J=2.2)、10.95 (s, 2H); ^{13}C NMR: 101.12、109.53、111.30、112.10、122.44、126.29、131.44、153.25; EI m/z (%): 292 (100)、262 (5.5); HRMS: $C_{18}H_{16}N_2O_2$ 計算値: 292.1212、実測値 292.1223。

【０３１４】

(iv)ブロモ-ビスインドリル類(2b、2c、0c-l)のカルボキシル化

【化２６】



【０３１５】

スキーム2、3,3'-ビスインドリル化合物のカルボキシル化

スキーム2に示すように、ブロモ-インドール類(0.8～3.0mmol)を乾燥THF(10mL)に溶解し、KH(2.2当量、35重量%油分散)のTHF(20mL)懸濁液に0℃で滴下した。反応開始時の色にかかわらず、反応混合物は滴下により通常暗青色になった。20分後、反応液を-78℃に冷却し、t-BuLi(3当量、1.7Mペンタン溶液)を滴下すると、反応液は黄褐色になった。さらに20分撹拌後、大過剰量のドライアイスを加えた。さらに20分間撹拌後、MeOH(5mL)を加えて反応を停止し、水(10mL)、pHが2になるまでHCl(1N)を加えた。水層をEtOAc(2×20mL)で抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。生成物を、共に2～5%AcOHを含むヘキサン/EtOAcまたはヘキサン/THFを溶離液としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。0e以外は、生成物を1:1のAcOH付加物として単離した。

【０３１６】

3-(5-ブロモ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0c)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:EtOAc、2%AcOH含有)により精製。ベージュの固体 (0.138g, 39%); 融点 225℃ (分解.); ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、7.26 (dd, 1H, J=8.6, J=1.7)、7.45 (d, 1H, J=8.6)、7.50 (d, 1H, J=8.5)、7.69 (d, 1H, J=2.3)、7.77 (m, 2H)、7.85 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、11.44 (s, 1H)、11.56 (s, 1H)、12.19 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 20.95、108.64、110.08、111.29、111.57、113.62、121.36、121.44、121.86、122.50、123.74、123.77、123.83、125.58、127.76、134.99、138.71、168.31、171.87; EI m/z (%): 355 (0.9)、312 (100)、310 (73); HRMS: $C_{17}H_{11}BrN_2O_2$ 計算値: 355.0004, 実測値 355.0010。

【０３１７】

3-(インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0d)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。黄色の粉末 (0.510g, 60%); 融点 226℃ (分解); ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、7.07 (t, 1H, J=7.1)、7.16 (t, 1H, J=7.1)、7.47 (d, 1H, J=8.1)、7.50 (d, 1H, J=8.5)、7.61 (d, 1H, J=2.4)、7.71 (d, 1H, J=2.3)、7.74 (d, 1H, J=7.9)、7.77 (dd, 1H, J=8.5, J=1.5)、8.41 (s, 1H)、11.20 (s, 1H)、11.52 (s, 1H)、12.24 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 20.98、108.86、110.97、111.20、111.57、118.86、119.29、121.24、121.33、122.11、122.13、122.41、123.32、125.68、125.96、136.31、138.70、168.39、171.91; EI m/z (%): 276.0 (100) ; HRMS: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ 計算値: 276.0899、実測値 276.0902。

【０３１８】

3-(5-メトキシ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0e)

フラッシュクロマトグラフィー(1.6:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。ベージュの粉末 (0.128g, 36%); 融点 170℃ (分解); ^{1}H NMR: 3.76 (s, 3H)、6.81 (dd, 1H, J=8.7, J=2.4)、7.18 (d, 1H, J=2.3)、7.36 (d, 1H, J=8.7)、7.50 (d, 1H, J=8.5)、7.56 (d, 1H, J=2.4)、7.71 (d, 1H, J=2.2)、7.77 (dd, 1H, J=8.5, J=1.5)、11.06 (s, 1H)、11.49 (s, 1H)、12.36 (bs, 1H); ^{13}C NMR: 55.25、101.10、108.77、111.17、111.24、111.51、112.31、121.45、122.26、122.43、122.89、123.21、125.73、126.27、131.75、138.75、153.44、168.50、EI m/z (%): 306 (4.1)、276 (34)、205 (100) ; HRMS: $C_{18}H_{14}N_2O_3$ 計算値: 306.1004、実測値 306.0999。

【０３１９】

3-(5-フルオロ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0f)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。黄色の粉末 (0.324g, 61%); 融点 225℃(分解); ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、7.01 (dt, 1H, J=9.0(t), J=2.5)、7.48 (m, 3H)、7.71 (d, 1H, J=2.4)、7.75 (d, 1H, J=2.2)、7.78 (dd, 1H, J=8.5, J=1.5)、8.40 (s, 1H)、11.32 (s, 1H)、11.55 (s, 1H)、12.21 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 21.08、103.87、104.06、109.25、109.29、109.39、109.60、110.50、111.30、112.57、112.65、121.54、122.00、122.54、123.49、124.28、125.59、126.08、126.15、133.05、138.76、156.20、158.04、168.45、171.99; EI m/z (%): 294 (0.5)、60 (100); HRMS: $C_{17}H_{11}FN_2O_2$ 計算値: 294.0804、実測値 294.0801。

【０３２０】

3-(5-クロロ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0g)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。ベージュの固体 (0.328g, 59%); 融点 270℃ (分解); ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、7.16 (dd, 1H, J=8.6, J=2.0)、7.49 (d, 1H, J=8.6)、7.51 (d, 1H, J=8.5)、7.75 (m, 4H)、8.39 (s, 1H)、11.43 (s, 1H)、11.57 (s, 1H)、12.21 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 21.05、108.83、110.18、111.34、113.20、118.42、121.31、121.56、121.93、122.57、123.69、123.75、124.04、125.62、127.09、134.83、138.76、168.42、171.98; EI m/z (%): 310 (1.0)、205 (88)、60 (100); HRMS: $C_{17}H_{11}ClN_2O_2$ 計算値: 310.0509、実測値 310.0506。

【０３２１】

3-(5-メチル-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0h)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2.6:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。ベージュの粉末 (0.159g, 45%); 融点 215℃; ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、6.98 (d, 1H, J=7.9)、7.36 (d, 1H, J=8.2)、7.50 (d, 1H, J=8.5)、7.54 (s, 1H)、7.56 (d, 1H, J=2.1)、7.71 (d, 1H, J=2.0)、7.77 (dd, 1H, J=8.5, J=1.1)、8.41 (s, 1H)、11.06 (s, 1H)、11.50 (s, 1H)、12.22 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 21.10、21.33、108.42、111.18、111.23、111.32、118.97、121.46、122.18、122.23、122.46、122.93、123.30、125.78、126.27、127.38、134.75、138.73、168.51、172.01; EI m/z (%): 290 (100)、220 (27)、205 (83); HRMS: $C_{18}H_{14}N_2O_2$ 計算値: 290.1055、実測値 290.1055。

【０３２２】

3-(5-(トリフルオロメトキシ)-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0i)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)に2度付すことにより精製。黄色の粉末 (0.137g, 33%); 融点 220℃(分解); ^{1}H NMR: 1.91 (s, 3H)、7.14 (dd, 1H, J=8.7, J=1.1)、7.51 (d, 1H, J=8.5)、7.56 (d, 1H, J=8.8)、7.63 (s, 1H)、7.78 (m, 3H)、8.39 (s, 1H)、11.52 (s, 1H)、11.57 (s, 1H)、12.25 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 21.08、109.58、110.11、111.36、111.61、112.74、114.98、117.45、119.47、121.49、121.69、121.92、122.61、123.52、123.70、124.69、125.60、126.05、134.86、138.77、141.89、168.43、172.00; EI m/z (%): 360 (5.5)、220 (19)、205 (38)、60 (100); HRMS: $C_{18}H_{11}F_3N_2O_3$ 計算値: 360.0721、実測値 360.0721。

【０３２３】

3-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸(0j)

フラッシュクロマトグラフィー(1:1=ヘキサン:EtOAc、5%AcOH含有)により精製。茶色の固体 (0.082g, 28%); 融点 85～88℃; ^{1}H NMR δ: 6.67 (dd, 1H, J=8.6, J=2.3)、7.04 (d, 1H, J=2.3)、7.25 (d, 1H, J=8.6)、7.48 (m, 2H)、7.57 (d, 1H, J=2.2)、7.76 (dd, 1H, J=8.5, J=1.4)、8.38 (s, 1H)、8.64 (bs, 1H)、10.89 (d, 1H, J=1.8)、11.44 (s, 1H)、12.28 (bs, 1H); ^{13}C NMR δ: 103.24、108.12、111.08、111.41、111.62、111.90、122.15、122.48、122.64、122.80、125.76、126.82、130.89、138.56、150.76、168.94; ESI m/z (%): 291.1 [M-1](100)。

【０３２４】

3-(インドール-3-イル)-インドール-6-カルボン酸(0k)・AcOH

フラッシュクロマトグラフィー(2:1=ヘキサン:EtOAc、5%AcOH含有)により精製。黄色の

固体 (0.155g, 37%); 融点 205℃(分解); ^{1}H NMR δ: 1.91 (s, 3H)、7.07 (t, 1H, J=7.1)、7.15 (t, 1H, J=7.2)、7.45 (d, 1H, J=8.0)、7.68 (m, 2H)、7.78 (d, 1H, J=7.9)、7.83 (d, 1H, J=8.4)、7.88 (d, 1H, J=2.4)、8.11 (s, 1H)、11.21 (s, 1H)、11.54 (s, 1H)、12.30 (bs, 2H); ^{13}C NMR δ: 21.08、109.02、110.26、111.59、113.65、118.89、119.13、119.44、119.77、121.25、122.14、123.53、125.42、125.92、129.08、135.64、136.35、168.41、172.00; EI m/z (%): 276 (3.5)、232 (100); HRMS: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ 計算値: 276.0899、実測値 276.0901。

【0325】

3-(インドール-3-イル)-インドール-7-カルボン酸(0l)

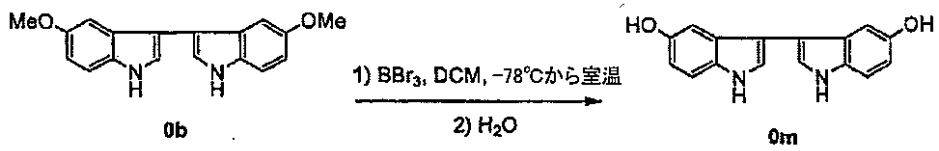
固体をEtOAc(5mL)に懸濁、超音波処理後、濾過、EtOAcで洗浄。黄色の固体 (0.349g, 63%); 融点 245℃ (分解); ^{1}H NMR: 7.07 (t, 1H, J=7.5)、7.18 (m, 2H)、7.46 (d, 1H, J=8.0)、7.62 (d, 1H, J=1.8)、7.67 (d, 1H, J=2.0)、7.71 (d, 1H, J=7.9)、7.82 (d, 1H, J=7.4)、8.04 (d, 1H, J=7.8)、11.09 (s, 1H)、11.22 (s, 1H)、13.10 (bs, 1H); ^{13}C NMR: 108.87、110.07、111.62、113.98、118.35、118.93、119.19、121.26、122.26、123.08、124.10、124.88、126.00、127.68、135.11、136.37、168.18; EI m/z (%): 275.9 (100)、257.9 (28)、230.0 (31); HRMS: $C_{17}H_{12}N_2O_2$ 計算値: 276.0899、実測値 276.0902

(実施例1A)

(v)メトキシル基から水酸基への開裂(0m)

【化27】

(v) Cleavage of methoxyl groups to hydroxyl groups (0m)



0b 0m

スキーム3、0bから0mへの変換

【0326】

3-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)-インドール-5-オール(0m)

0b(0.923g、3.16mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、-78℃で撹拌しながらBBr_3(3mL、10当量)を加え、生成物0mを得た。その暗赤色溶液をゆっくり室温まで温め、20時間撹拌した。さらに反応混合物を0℃に冷却し、水(10mL)を加え、1N NaOHを加えてpHを約7にあげた。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、有機層を乾燥、濃縮して粗生成物を得た。生成物を、5%MeOHを含む1:1=ヘキサン:EtOAcを溶離液としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。黄緑色の固体 (0.546g, 65%); 融点 235℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 6.64 (dd, 2H, J=8.6, J=2.3)、7.03 (d, 2H, J=8.3)、7.21 (d, 2H, J=8.6)、7.36 (d, 2H, J=8.4)、8.57 (s, 2H)、10.76 (d, 2H, J=1.5); ^{13}C NMR δ: 103.99、109.69、111.84、112.17、122.38、127.30、131.29、150.96。

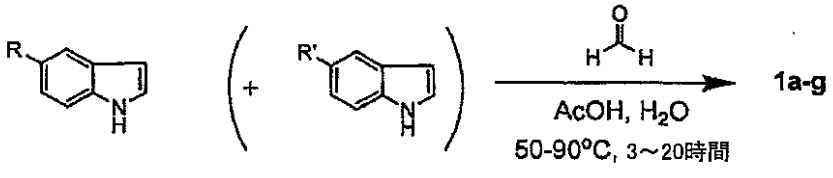
【実施例2】

【0327】

1炭素連結型ビスインドール類の合成

1炭素連結型ビスインドール類(1a-g)を、インドールまたは5位置換インドール、およびホルムアルデヒドから、Jackson et al. の方法(J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 11: 2543-51)を用いて合成した(スキーム4)。

【化２８】



R	R'
H	-
OCH_3	-
CO_2H	H
CO_2H	-
OH	-

スキーム4 1Cビスインドール類の合成、1aと1bは1cと1dと同様に混合物として生成。

【０３２８】

ホルムアルデヒド(0.55当量、37%水溶液)および酢酸(0.5当量)をインドールまたは置換インドール(1.0～100mmol)のH_2O懸濁液に加え、その懸濁液を90℃で8～20時間加熱した(スキーム4)。5-ヒドロキシ-インドールは酸化されやすいので、1gの合成はアルゴン雰囲気下、遮光して行い、わずか50℃で3時間加熱により行った。この反応により1a,bを、同様に1c,dを得、ベージュ色ガム状混合物を減圧濾過により集め、水洗後、EtOAc/ヘキサンから再結晶し、得られたクリーム色の固体を、4:1=ヘキサン/EtOAcを溶離液としたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。1e-gの精製は以下の様に行った。

【０３２９】

ジ-(インドール-3-イル)メタン(1a):

白色の結晶 (5.55g, 45%); 融点 158～160℃; ^{1}H NMR: 4.13 (s, 2H)、6.91 (t, 2H, J=7.3)、7.03 (t, 2H, J=7.3)、7.13 (s, 2H)、7.31 (d, 2H, J=8.2)、7.51 (d, 2H, J=7.6)、10.72 (s, 2H); ^{13}C NMR: 20.94、111.32 (2C)、114.21 (2C)、118.04 (2C)、118.69 (2C)、120.76 (2C)、122.77 (2C)、127.21 (2C)、136.41 (2C); EI m/z (%): 246.4 (6)、117.8 (100)、89.6 (49); HRMS: $C_{17}H_{14}N_2$ 計算値: 246.1157、実測値 246.1147。

【０３３０】

3-((インドール-1-イル)メチル)-インドール(1b):

白色の結晶 (0.262g, 2.1%); 融点 82～84℃; ^{1}H NMR: 5.50 (s, 2H)、6.38 (d, 1H, J=0.6)、7.02 (m, 4H)、7.34 (d, 1H, J=8.2)、7.49 (m, 4H)、7.64 (d, 1H, J=8.2)、11.03 (s, 1H); ^{13}C NMR: 41.29、100.30、110.27、111.02、111.61、118.56、118.80 (2C)、120.38、120.84、121.29、124.84、126.50、128.30、128.84、135.66、136.36; EI m/z (%): 246.4 (8)、117.6 (100); HRMS: $C_{17}H_{14}N_2$ 計算値: 246.1157、実測値 246.1168。

【０３３１】

ビス(5-メトキシ-インドール-3-イル)メタン(1c):

明るい灰色の粉末 (0.251g, 45%); 融点 167～169℃; ^{1}H NMR: 3.71 (s, 6H)、4.07 (s, 2H)、6.70 (dd, 2H, J=8.8, J=2.4)、7.03 (d, 2H, J=2.4)、7.09 (d, 2H, J=2.4)、7.22 (d, 2H, J=8.5)、10.56 (s, 2H); ^{13}C NMR: 20.90、55.34 (2C)、100.72 (2C)、110.75 (2C)、111.93 (2C)、113.97 (2C)、123.50 (2C)、127.54 (2C)、131.58 (2C)、152.80 (2C); EI m/z (%): 306.4 (14)、147.6 (82)、104.6 (100); HRMS: $C_{19}H_{18}N_2O_2$ 計算値: 306.1368、実測値 306.1358。

【０３３２】

5-メトキシ-3-((5-メトキシ-インドール-1-イル)メチル)-インドール(1d):

黄色の結晶 (0.062g, 11%); 融点 48～50℃; ^{1}H NMR: 3.65 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、5.43 (s, 2H)、6.31 (dd, 1H, J=3.1, J=0.6)、6.73 (m, 2H)、6.96 (d, 1H, J=2.4)、7.01 (d, 1H, J=2.1)、7.24 (d, 1H, J=8.8)、7.40 (d, 1H, J=2.5)、7.46 (d, 1H, J=3.1)

、7.53 (d, 1H, J=8.8)、10.86 (s, 1H); ^{13}C NMR: 41.47、55.31 (2C)、99.90、100.69、102.11、110.92、110.94、111.15、112.20、125.24、126.73、128.69 (2C)、129.29、131.06、131.47、153.35、153.18; EI m/z (%): 306.4 (79)、160.5 (92)、147.5 (100); HRMS: $C_{19}H_{18}N_2O_2$ 計算値: 306.1368、実測値 306.1370。

【０３３３】

3-((インドール-3-イル)メチル)-インドール-5-カルボン酸(1e)

フラッシュクロマトグラフィー(1.5:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製し、明るいピンク色の固体を得た(0.045g、16%); 融点 236～238℃; ^{1}H NMR: 4.16 (s, 2H)、6.91 (t, 1H, J=7.5)、7.02 (t, 1H, J=7.5)、7.10 (d, 1H, J=2.2)、7.25 (d, 1H, J=2.0)、7.32 (d, 1H, J=8.1)、7.36 (d, 1H, J=8.3)、7.50 (d, 1H, J=8.0)、7.66 (dd, 1H, J=8.5, J=1.6)、8.19 (d, 1H, J=0.8)、10.74 (s, 1H)、11.10 (s, 1H)、12.25 (bs, 1H); ^{13}C NMR: 20.79、110.96、111.30、113.82、115.57、118.03、118.57、120.77、121.39、122.12、122.70、124.39、126.68、127.06、136.38、138.85、168.47; EI m/z (%): 290 (5.8)、246 (91)、161 (100); HRMS: $C_{18}H_{14}N_2O_2$ 計算値: 290.1055、実測値 290.1053。

【０３３４】

ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)メタン(1f)

THF/H_2Oから再結晶し固体を集め、濾液をカラムクロマトグラフィー(1.5:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有)により精製。白色の固体 (0.152g, 91%); 融点 260℃ (分解); ^{1}H NMR: 4.23 (s, 2H)、7.24 (d, 2H, J=2.0)、7.39 (d, 2H, J=8.6)、7.69 (dd, 2H, J=8.6, J=1.6)、8.19 (s, 2H)、11.14 (d, 2H, J=1.4)、12.31 (s, 2H); ^{13}C NMR: 20.72、111.07、115.26、120.67、121.41、122.19、124.45、126.87、138.93、168.37; EI m/z (%): 335 (M+1, 0.04)、161 (100)、144 (61) ; HRMS: $C_{19}H_{14}N_2O_4$ 計算値: 334.0953、実測値 334.0933。

【０３３５】

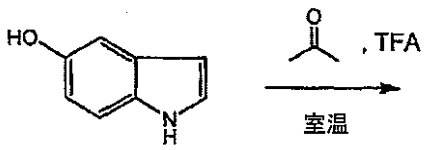
ビス-(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メタン(1g)

フラッシュクロマトグラフィー(1:1=ヘキサン:EtOAc、5%AcOH含有)により精製。明るいピンク色の固体 (0.248g, 50%); 融点 57～59℃; ^{1}H NMR: 3.92 (s, 2H)、6.55 (dd, 2H, J=8.6, J=2.3)、6.78 (d, 2H, J=2.3)、6.95 (d, 2H, J=2.2)、7.09 (d, 2H, J=8.6)、8.47 (s, 2H)、10.38 (d, 2H, J=1.3); ^{13}C NMR: 21.14、102.69、110.98、111.45、113.09、123.13、127.84、130.95、149.84; EI m/z (%): 279 (M+1, 1.0)、74 (75)、59 (100) ; HRMS: $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 計算値: 278.1055、実測値 278.1054。

【０３３６】

メチレン連結型ビスインドール類に加えて、芳香基の間に炭素を1つはさんだ3種のビス-(5-ヒドロキシインドール)化合物(1h,i,j)を生成した。これらは、トリフルオロ酢酸存在下、5-ヒドロキシインドールと1、2または3単位のアセトンを縮合後(スキーム5)、無置換インドールに用いた方法により得られた。1-アセトン縮合生成物1hは室温で数秒で生成し、2-および3-アセトン生成物(1i,j)はそれぞれ数時間および数日で主生成物となった。

【化２９】



時間	主生成物(TLC)
0から～6時間	1h
6時間から3～5日	1i
>5日	1j

スキーム5. 5-ヒドロキシインドールとアセトンから1h,ijへの縮合。

【０３３７】

1h,i,jの高分岐架橋化合物群は、抗Aβ活性化合物としての好ましい特徴を解析するための多様な分子種となる。さらに、これらの化合物は、CH_2鎖において酸化されやすいで

あろうメチレン連結型化合物1a-gより安定であると思われる。1h,i,jは光および空気に曝しても淡色のままであるが、1a-gは数日から数週間で暗色に着色することから、このことが支持される。

【０３３８】

5-ヒドロキシインドールとアセトンの縮合(1h,i,j):

5-ヒドロキシインドール(0.133g、1.00mmol)をアセトン(2mL)およびTFA(0.150mL、2.0当量)中、室温で撹拌した。反応終了後(1hでは5分、1iと1jの混合物では18時間)、反応混合物を飽和$NaHCO_3$(水溶液)で中和し、生成物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(1.5:1=ヘキサン:EtOAc (1h)、または2:1=ヘキサン:EtOAc (1i,j)、共に5%MeOH含有)で精製した。

【０３３９】

2,2-ビス-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)プロパン(1h)

明るいベージュの固体 (0.099g, 65%); 融点 133～136℃; ^{1}H NMR δ: 1.72 (s, 6H)、6.45 (dd, 2H, J=8.6, J=2.3)、6.53 (d, 2H, J=2.3)、7.05 (d, 2H, J=8.6)、7.07 (d, 2H, J=2.5)、8.27 (s, 2H)、10.38 (d, 2H, J=2.0); ^{13}C NMR δ: 29.67、33.91、104.64、110.58、111.32、121.17、122.71、126.57、131.65、149.04; EI m/z (%): 306.0 (3.8)、133 (12) 59 (100); HRMS: $C_{19}H_{18}N_2O_2$ 計算値: 306.1368、実測値 306.1374。

【０３４０】

1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(5-ヒドロキシインドール-3-イル)-1,1,3-トリメチルシクロペンタ[b]インドール-7-オール(1i)

白色の固体 (0.126g, 73%); 融点 132℃ (分解); ^{1}H NMR δ: 1.35 (s, 3H)、1.42 (s, 3H)、1.71 (s, 3H)、2.36 (d, 1H, J=12.7)、2.75 (d, 1H, J=12.7)、6.48 (dd, 1H, J=8.6, J=2.6)、6.54 (dd, 1H, J=8.6, J=2.3)、6.56 (d, 1H, J=2.0)、6.79 (d, 1H, J=2.2)、6.91 (d, 1H, J=2.5)、7.00 (d, 1H, J=8.6)、7.10 (d, 1H, J=8.5)、8.45 (s, 2H)、10.28 (s, 1H)、10.45 (d, 1H, J=1.9); ^{13}C NMR δ: 28.72、30.04、30.58、38.13、41.66、61.81、102.18、103.73、109.17、110.96、111.64、111.92、121.27、121.76、122.89、123.60、125.93、131.58、135.35、148.70、149.65、150.05; EI m/z (%): 346 (22)、331 (74)、56 (100); HRMS: $C_{22}H_{22}N_2O_2$ 計算値: 346.1681、実測値 346.1690。

【０３４１】

3,3,3',3'-ビス(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1-ジメチルシクロペンタ[b]インドール-7-オール)(1j)

白色の固体 (0.042g, 22%); 融点 140℃ (分解); ^{1}H NMR δ(アセトン-d_6): 1.47 (s, 6H)、1.53 (s, 6H)、2.58 (d, 2H, J=12.9)、2.80 (d, 2H, J=12.9)、6.65 (dd, 2H, J=8.6, J=2.3)、6.95 (d, 2H, J=2.0)、7.12 (d, 2H, J=8.6)、7.54 (s, 2H)、9.50 (s, 2H); ^{13}C NMR δ(アセトン-d_6): 31.05、31.58、40.39、50.89、63.97、104.2、111.5、113.6、125.89、127.43、138.15、147.82、152.30; EI m/z (%):386 (14)、198 (64)、174 (100); HRMS: $C_{25}H_{26}N_2O_2$ 計算値: 386.1994、実測値 386.1995。

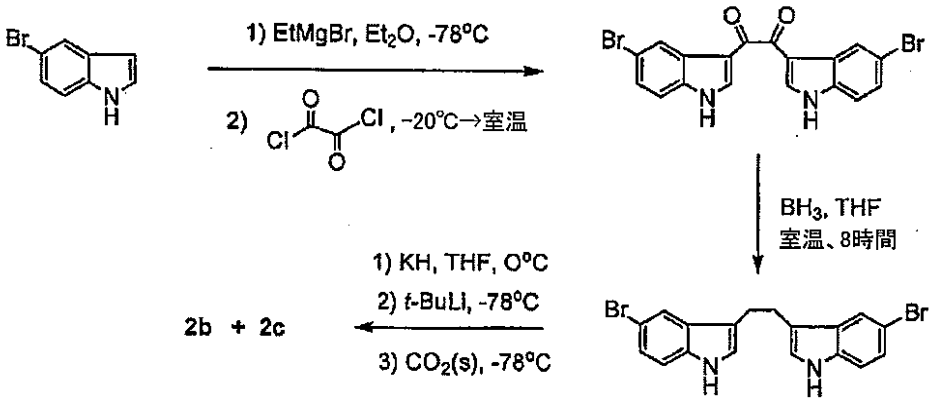
【実施例３】

【０３４２】

2炭素連結型ビスインドール類の合成

直結型ビスインドール類を下記スキーム6の方法で合成した:

【化３０】



スキーム6、エチル連結型ビスインドール類2bおよび2cの合成

【０３４３】

(i)3,3'-オキサリル連結型ビス-(5-ブロモ-インドール)の生成

5-ブロモ-インドール(3.92g、20mmol)のEt_2O(100mL)懸濁液を-20℃に冷却し、臭化エチルマグネシウム(7.3mL、3.0M THF溶液、1.1当量)を滴下した。ベージュ色懸濁液を3時間で室温まで温め、再度-20℃に冷却後、塩化オキサリル(0.87mL、0.50当量)を滴下すると、油状橙色/褐色沈殿物が生成した。3時間撹拌後、水(50mL)を加え、懸濁液を30分間超音波処理した。黄色の固体を減圧濾過により集め、MeOH(30mL)に懸濁後、一晩撹拌して不純物を溶解し、再度減圧濾過により集めた。

【０３４４】

1,2-ビス(5-ブロモ-インドール-3-イル)エタン-1,2-ジオン

黄色の固体 (0.900g, 20%); 融点 N.D.; ^{1}H NMR: 7.44 (dd, 2H, J=8.5, J=2.0)、7.35 (d, 2H, J=8.5)、8.35 (d, 2H, J=3.5)、8.43 (d, 2H, J=1.5)、12.42 (s, 2H); ^{13}C NMR: 107.60、112.44、115.30、115.88、124.11、126.72、128.11、136.13、139.22、187.60; ; EI m/z (%): 446 (13)、232 (100)、222 (39); HRMS: $C_{18}H_{10}Br_2N_2O_2$ 計算値: 443.9109、実測値 443.9114。

【０３４５】

(ii)エチル連結型ビス-(5-ブロモ-インドール)への還元

1,2-ビス(5-ブロモ-インドール-3-イル)エタン-1,2-ジオン(0.900g、2.03mmol)のTHF(20mL)溶液に、BH_3・THF(10.8mL、1.0M THF溶液、5当量)を加えた。この溶液を室温で8時間撹拌後、MeOH(20mL)によりゆっくり反応を停止した。溶媒および生成した$B(OMe)_3$を減圧留去し、残った固体にMeOH(10mL)を加え超音波処理した。MeOHおよび残った$B(OMe)_3$を除き、固体を3.5:1=$CHCl_3$:ヘキサンの溶媒系を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物である1,2-ビス(5-ブロモインドール-3-イル)エタンを白色の粉末として得、さらに精製することなく用いた。

【０３４６】

(iii)2bおよび2cへのカルボキシル化

1,2-ビス(5-ブロモインドール-3-イル)エタンから2bおよび2cへのカルボキシル化は、実施例1、パラグラフivに記載の通り行った。CO_2(s)を添加後、MeOH(5mL)およびH_2O(20mL)により反応を停止し、塩基性溶液をEtOAc(20mL)で2回抽出後、1N HClでpH3まで酸性にした。TLCにより、生成した白色沈殿物は主に2bおよび2cの混合物(即ちモノおよびジカルボキシル化された化合物)であることが明らかとなった。これらをフラッシュクロマトグラフィーにより分離し、2:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有溶媒溶出画分より2bを、さらに1:1=ヘキサン:THF、5%AcOH含有溶媒溶出画分より2cを単離した。2bをTHF/ヘキサンからの再結晶により精製し、一方2cをEtOH(10mL)中30分間還流後、減圧濾過により集めることにより精製した。

【０３４７】

3-(2-(5-ブロモ-インドール-3-イル)エチル)-インドール-5-カルボン酸(2b)

明るい黄色の粉末 (0.062g, 16%); 融点 205℃ (分解); ^{1}H NMR: 3.07 (m, 4H)、7.16 (dd, 1H, J=8.6, J=1.8)、7.24 (m, 2H)、7.30 (d, 1H, J=8.6)、7.36 (d, 1H, J=8.5)、7.67 (d, 1H, J=1.7)、7.72 (d, 1H, J=8.5)、8.25 (s, 1H)、11.03 (s, 1H)、11.09 (s, 1H); ^{13}C NMR: 25.41、25.44、110.73、110.77、113.28、114.46、115.89、120.57、120.79、122.30、123.18、123.65、124.00、126.66、129.06、134.85、138.40、169.06; EI m/z (%): 382 (0.5)、338 (8.0)、130 (100); HRMS: $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$ 計算値: 382.0317、実測値 382.0314。

【０３４８】

1,2-ビス-(インドール-5-カルボン酸-3-イル)エタン(2c)

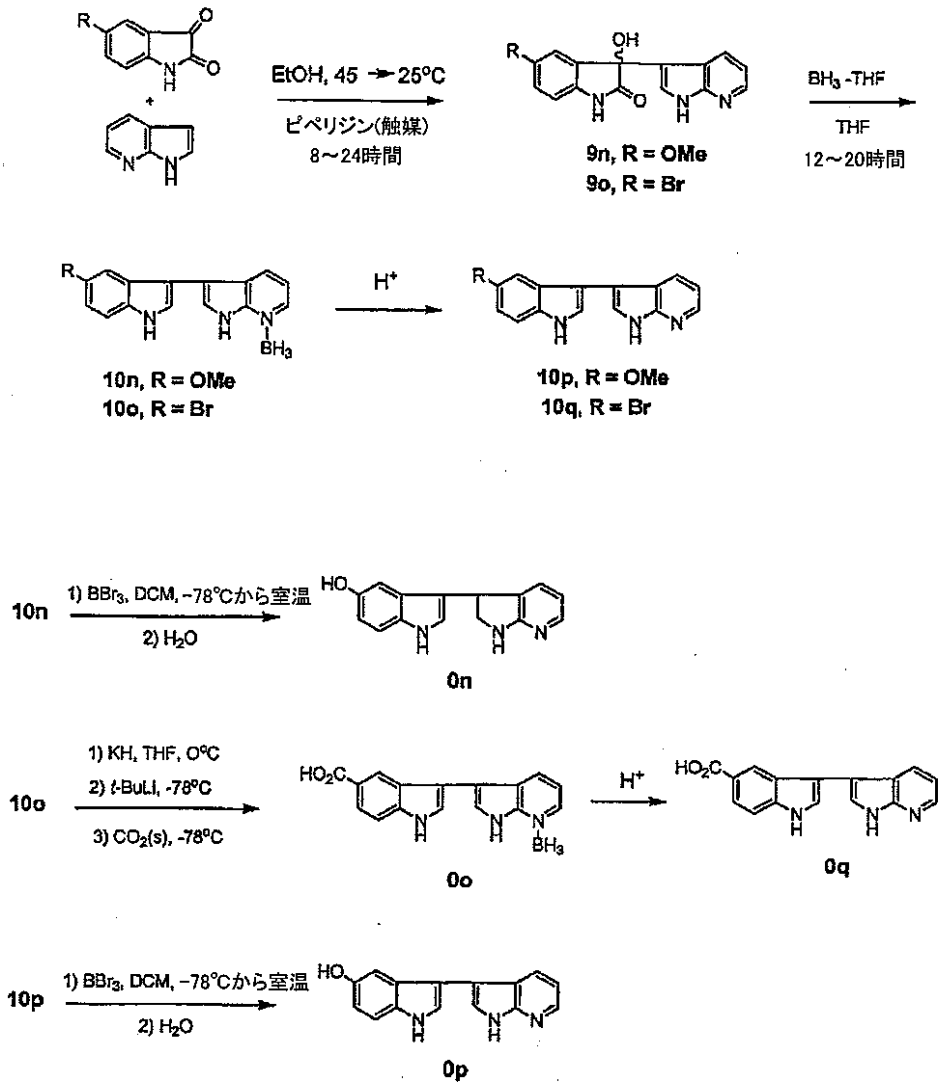
白色の粉末 (0.031g, 9%); 融点 255℃ (分解); ^{1}H NMR: 3.13 (s, 4H)、7.29 (d, 2H, J=2.1)、7.40 (d, 2H, J=8.5)、7.71 (dd, 2H, J=1.3)、8.25 (s, 2H)、11.15 (s, 2H)、12.30 (s, 2H); ^{13}C NMR: 25.33、111.02、116.02、120.73、121.01、122.18、123.90、126.73、138.70、168.45。

【実施例４】

【０３４９】

3-(7-アザインドール-3-イル)-インドールの合成

【化３１】



スキーム7、7−アザインドールおよび
2,3−ジヒドロ−7−アザインドール含有化合物の合成

【０３５０】

3-(5-メトキシインドール-3-イル)-7-アザインドール・BH_3(10n)

実施例1、パラグラフ(i)の方法により、明るい橙色の固体として9nを得(スキーム6)、これをEtOH(5mL)で洗浄後、減圧下乾燥した(2.52g、85%)。実施例1、パラグラフ(ii)の方法により9nから10nを得た。10nを1.7:1=ヘキサン:EtOAcを溶離液としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。最終的に、生成物をEtOHから再結晶し、黄色の結晶を得た(1.22g、58%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 2.58 (bs, 3H)、3.78 (s, 3H)、6.83 (dd, 1H, J=8.8, J=2.4)、7.16 (d, 1H, J=2.3)、7.35 (m, 2H)、7.72 (d, 1H, J=2.5)、7.78 (d, 1H, J=2.4)、8.32 (d, 1H, J=5.5)、8.51 (d, 1H, J=7.8)、11.22 (s, 1H)、11.94 (s, 1H); ^{13}C NMR: 55.86、56.51、101.41、107.53、111.21、112.94、115.79、122.67、123.97、124.30、126.51、132.03、132.77、141.27、143.06、154.25。

【０３５１】

3-(5-ブロモインドール-3-イル)-7-アザインドール・BH_3(10o)

10nと同じ方法(スキーム6)。カップリング後、2:1=EtOAc:ヘキサン、5%MeOH含有溶媒を溶離液としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄橙色の固体を得た(2.40g、97%)。BH_3還元後、1.2:1=ヘキサン:EtOAcを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより10oを精製し、明るい黄色の固体を得た(1.13g、54%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 2

.58 (bs, 3H)、7.29 (dd, 1H, J=8.6, J=1.8)、7.36 (dd, 1H, J=7.9, J=5.6)、7.45 (d, 1H, J=8.6)、7.85 (m, 3H)、8.33 (d, 1H, J=5.5)、8.52 (d, 1H, J=7.9)、11.60 (s, 1H)、12.02 (s, 1H); ^{13}C NMR: 107.52、110.22、112.47、114.24、115.91、121.70、122.48、124.45、124.60、125.23、127.90、132.64、135.54、141.37、143.01。

【０３５２】

3-(5-メトキシインドール-3-イル)-7-アザインドール(10p)

粗10n(約1.5g、6mmol)をAcOHおよび1N HCl混液(1:1、50mL)中、TLCで反応の終結を確認するまで(1時間)超音波処理して、BH_3基を脱離した。この反応液を飽和Na_2CO_3(水溶液)でpHが7～8になるまで中和し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)、濃縮後、生成物(10n)をTHF/ヘキサンからの再結晶により精製した。母液を1:1=ヘキサン:THFを溶離液としたカラムクロマトグラフィーで精製することにより、さらに生成物を得た。黄色の固体、1.45g (約100%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 3.34 (s, 3H)、6.80 (dd, 1H, J=8.8, J=2.3)、7.11 (dd, 1H, J=7.8, J=4.6)、7.21 (d, 1H, J=2.0)、7.33 (d, 1H, J=8.7)、7.64 (d, 1H, J=2.3)、7.76 (d, 1H, J=2.2)、8.16 (d, 1H, J=7.8)、8.26 (d, 1H, J=4.6)、11.07 (s, 1H)、11.68 (s, 1H); ^{13}C NMR: 55.32、101.17、108.77、108.78、111.47、112.23、115.25、118.20、121.78、122.84、126.01、127.69、131.50、142.64、148.69、153.49。

【０３５３】

3-(2,3-ジヒドロ-7-アザインドール-3-イル)-インドール-5-オール(0n)

10nから0nへの変換は、実施例1、パラグラフ(v)の方法により行った。しかしこの反応中、7-アザインドールの2,3位二重結合はBH_3の存在により還元された。生成物を12:1=$CHCl_3$:MeOHを溶離液としたクロマトグラフィーにより精製し、0nを淡黄色の固体として得た(0.610g、61%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 3.41 (t, 1H, J=9.1)、3.73 (t, 1H, J=9.1)、4.57 (t, 1H, J=9.2)、5.08 (s, 1H)、6.29 (d, 1H, J=1.9)、6.39 (d, 1H, J=2.4)、6.41 (d, 1H, J=2.3)、6.96 (dd, 1H, J=7.8, J=4.7)、7.30 (s, 1H)、7.76 (d, 1H, J=7.6)、8.17 (dd, 1H, J=4.6, J=1.2)、8.31 (d, 1H, J=4.1)、11.39 (s, 1H); ^{13}C NMR: 40.44、55.14、110.37、112.21、113.99、115.27、115.72、118.91、123.28、127.73、133.76、142.93、144.92、149.47、150.20。

【０３５４】

3-(7-アザインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸・BH_3(0o)

10oから0cへのカルボキシル化は、0c-1と同じ方法(実施例1、パラグラフ(iv))により行った。生成物を$EtOH/H_2O$からの再結晶により精製し、黄色の固体を得た(0.383g、45%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 2.58 (bs, 3H)、7.38 (dd, 1H, J=7.9, J=5.6)、7.53 (d, 1H, J=8.6)、7.82 (m, 2H)、7.93 (d, 1H, J=2.4)、8.36 (d, 1H, J=5.5)、8.43 (s, 1H)、8.56 (d, 1H, J=7.8)、11.77 (d, 1H, J=1.5)、12.07 (s, 1H)、12.53 (s, 1H); ^{13}C NMR: 108.56、109.88、111.57、115.51、121.50、121.92、121.99、122.85、123.83、124.69、125.30、132.27、138.83、141.00、142.54、168.29。

【０３５５】

3-(7-アザインドール-3-イル)-インドール-5-カルボン酸・AcOH(0p)

0oから0pへの変換は10pと同様に行った。生成物を1.2:1=ヘキサン:THF、2%AcOH含有溶媒を溶離液としたカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体を得た(0.125g、約100%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 1.92 (s, 3H)、7.14 (dd, 1H, J=7.9, J=4.6)、7.51 (d, 1H, J=8.6)、7.74 (d, 1H, J=2.4)、7.78 (m, 2H)、8.16 (dd, 1H, J=7.9, J=1.2)、8.29 (dd, 1H, J=4.6, J=1.4)、8.42 (d, 1H, J=0.6)、11.61 (s, 1H)、11.79 (s, 1H)、12.20 (bs, 2H); ^{13}C NMR: 21.03、107.94、110.28、111.37、115.47、118.21、121.59、121.99、122.30、122.61、123.75、124.88、125.48、138.79、142.87、148.67、168.39、171.97。

【０３５６】

3-(7-アザインドール-3-イル)-インドール-5-オール(0p)

10pから0pへの変換は、実施例1、パラグラフ(v)の方法により行った。生成物を8:1=CHC

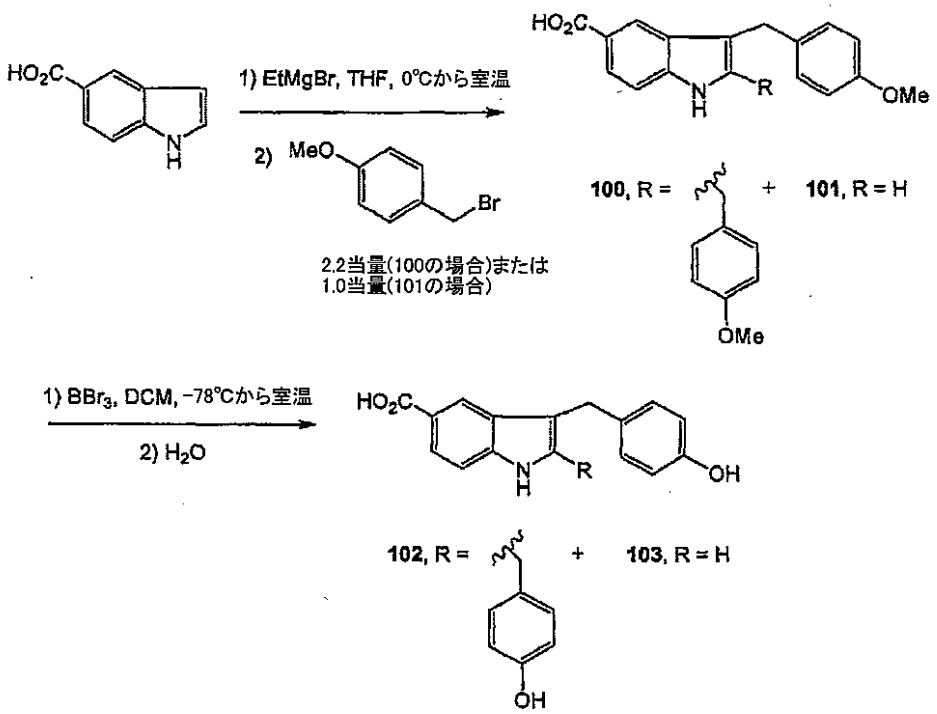
l_3:MeOHを溶離液としたクロマトグラフィーにより精製し、0pを黄色の固体として得た(0.483g、65%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 6.68 (dd, 1H, J=8.6, J=2.2)、7.10 (m, 2H)、7.23 (d, 1H, J=8.6)、7.56 (d, 1H, J=2.4)、7.60 (d, 1H, J=2.3)、8.14 (d, 1H, J=7.8)、8.25 (d, 1H, J=4.6)、8.65 (s, 1H)、10.90 (s, 1H)、11.62 (s, 1H); ^{13}C NMR: 103.31、108.08、109.15、111.60、111.90、115.19、118.21、121.35、122.60、126.49、127.79、130.89、142.59、148.59、150.79。

【実施例５】

【０３５７】

インドール-フェニル化合物の合成

【化３２】



スキーム8:インドール−フェニル化合物100～103の合成

【０３５８】

2,3-ビス(4-メトキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸(100)

インドール-5-カルボン酸(0.322g、2.0mmol)のTHF溶液(20mL)に0℃でEtMgBr(2.2当量、3.0M THF溶液)を加え、ガム状白色懸濁液を得た。1-(ブロモエチル)-4-メトキシベンゼン(2.2当量)を滴下し、懸濁液を室温まで温め、一晩撹拌した。水を加えた後(10mL)、1N HCl(水溶液)をpH2になるまで加えた。反応混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出後、有機層を$MgSO_4$で乾燥した。101の精製は4:1=ヘキサン:EtOAc、3%AcOH含有溶媒を溶離液としたカラムクロマトグラフィーの後、EtOH/H_2Oからの再結晶により行った。生成物を白色固体として得た(0.345g、43%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 3.68 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、4.04 (s, 2H)、4.05 (s, 2H)、6.78 (d, 2H, J=8.6)、6.83 (d, 2H, J=8.6)、7.06 (d, 2H, J=8.5)、7.13 (d, 2H, J=8.5)、7.30 (d, 1H, J=8.5)、7.62 (dd, 1H, J=8.5, J=1.2)、7.96 (s, 1H)、11.14 (s, 1H)、12.22 (s, 1H); ^{13}C NMR: 28.93、31.22、55.43、55.53、110.85、111.65、114.13、114.33、121.24、121.44、122.35、128.09、129.46、129.91、131.75、133.95、137.41、138.72、157.81、158.23、168.89。

【０３５９】

2,3-ビス(4-ヒドロキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸(102)

100から102への変換は、0mと同様に行った(実施例1、パラグラフ(v))。生成物を1.3:1=ヘキサン:EtOAC、5%AcOH含有溶媒を溶離液としたカラムクロマトグラフィーにより精製し

、明るいピンク色の固体を得た(0.190g、85%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 3.97 (s, 2H)、3.99 (s, 2H)、6.60 (d, 2H, J=8.2)、6.65 (d, 2H, J=8.2)、6.94 (d, 2H, J=8.3)、7.00 (d, 2H, J=8.3)、7.28 (d, 1H, J=8.5)、7.61 (d, 1H, J=8.5)、7.96 (s, 1H)、9.10 (bs, 2H)、11.08 (s, 1H)、12.21 (bs, 1H); ^{13}C NMR: 29.00、31.27、110.78、111.78、115.45、115.62、121.23、121.27、122.26、128.16、129.41、129.84、129.96、132.18、137.52、138.67、155.71、156.19、168.93。

【０３６０】

3-(4-ヒドロキシベンジル)-インドール-5-カルボン酸(103)

2.2当量ではなく1.0当量の1-(ブロモエチル)-4-メトキシベンゼンを用いて、100と同様に101を合成し、さらに102と同じ方法により101から103を合成した。生成物(103)を1.6:1=ヘキサン:EtOAc、5%AcOH含有溶媒を溶離液としたカラムクロマトグラフィーにより精製し、さらにEtOH/H_2Oから再結晶して、クリーム色針状結晶を得た(0.110g、33%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6): 3.96 (s, 2H)、6.65 (d, 2H, J=8.4)、7.05 (d, 2H, J=8.4)、7.21 (d, 1H, J=1.8)、7.38 (d, 1H, J=8.5)、7.68 (dd, 1H, J=8.5, J=1.5)、8.09 (s, 1H)、9.11 (s, 1H)、11.16 (s, 1H)、12.31 (s, 1H); ^{13}C NMR: 30.41、111.55、115.50、116.45、121.27、121.84、122.72、125.11、127.04、129.65、131.92、139.42、155.80、168.87。

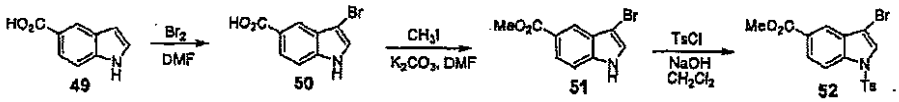
【実施例６】

【０３６１】

種々の二環式芳香族化合物の鈴木カップリング

(i)3-(ベンゾフラン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(57)および3-(ベンゾチオフェン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(58)の合成

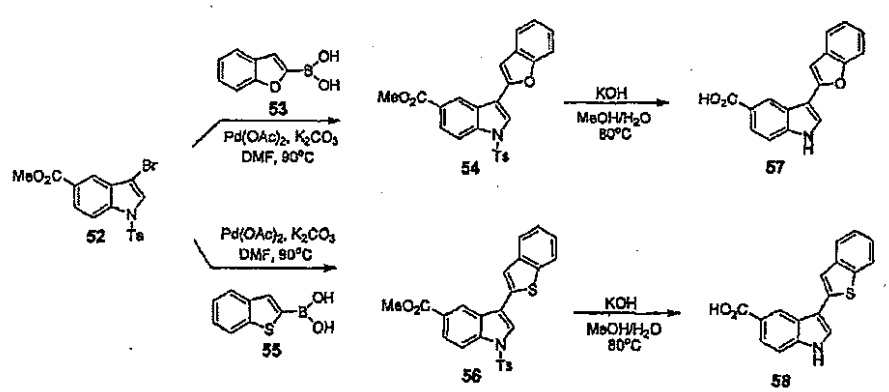
【化３３】



【０３６２】

スキーム9．3-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(52)の調製

【化３４】



【０３６３】

スキーム10．3-(ベンゾフラン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(57)および3-(ベンゾチオフェン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(58)の合成

3-ブロモインドール-5-カルボン酸(50)

市販のインドール-5-カルボン酸(1.0g、6.2mmol)のDMF溶液(10mL)に、Br_2(334μL、1.05当量)を室温で加えた(スキーム9)。反応終了後(約5分)、反応混合物を氷冷Na_2SO_3溶液(1%H_2O溶液、100mL)に注ぎ、沈殿した生成物を濾過し、高真空下乾燥した。単離した生成物をさらに精製することなく用いた。明るいベージュの固体 (1.46g, 98%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.47 (d, 1H, J=8.6)、7.65 (d, 1H, J=2.5)、7.76 (d, 1H, J=7.3, 1.3)、8.04 (s, 1

H)、11.77 (s, 1H)、12.57 (s, 1H)。

【０３６４】

3-ブロモ-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(51)

50(1.0g、4.2mmol)とK_2CO_3(0.865g、1.5当量)の混合DMF溶液(15mL)に、CH_3I(337μL、1.3当量)を室温で加えた(スキーム9)。1.2時間撹拌後、飽和NH_4Cl溶液(10mL)を加えて反応を停止した。水層を酢酸エチル(3×15mL)で抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、51を得た(1.01g、95%)。^{1}H NMR (DMSO): 3.87 (s, 3H)、7.53 (d, 1H, J=8.6)、7.71 (s, 1H)、7.35 (dd, 1H, J=8.6, 1.5)、7.64(s, 1H)、11.41 (s, 1H)。

【０３６５】

3-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(52)

51(0.800g、3.15mmol)とNaOH粉末(0.139g、1.1当量)の混合CH_2Cl_2溶液(25mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.661g、1.1当量)を室温で加えた(スキーム9)。2.5時間撹拌後、飽和NH_4Cl溶液(20mL)を加えて反応を停止した。層を分離した。水層をCH_2Cl_2(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。10%酢酸エチル/ヘキサンを溶媒系としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、52(1.081g、84%)を明るい橙色の固体として得た。^{1}H NMR (DMSO): 2.34 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、7.43 (d, 2H, J=8.3)、7.97 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)8.03～8.05 (m, 2H)、8.15 (d, 1H, J=9.14)、8.30 (s, 1H)。

【０３６６】

3-ブロモ-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(52)とベンゾフラン-2-ボロン酸(53)から54への鈴木カップリング

52(0.200g、0.489mmol)の脱ガス溶液に、$Pd(OAc)_2$(0.006g、0.05当量)、K_2CO_3(0.135g、2当量)およびベンゾフラン-2-ボロン酸53(0.103g、1.3当量)を室温で加えた(スキーム10)。脱ガスおよびアルゴンパージ後(3回)、反応混合物を90℃で2.5時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、H_2O(15mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(5×15mL)で抽出後、合わせた有機層を減圧濃縮した。残渣を20%酢酸エチル/ヘキサンを溶媒系としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、54(0.168g、77.1%)を白色固体として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$) 2.34 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、7.11 (s, 1H)、7.23～7.27 (m, 3H)、7.31 (t, 1H, J=7.3)、7.54 (d, 1H, J=8.1)、7.61 (d, 1H, J=7.6)、7.84 (d, 2H, J=8.2)、8.09 (2s, 2H)、8.13 (s, 1H)、8.65 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 21.64、51.88、103.27、110.71、113.63、114.29、120.95、123.18、124.65、124.88、126.08、126.53、127.05、127.21、128.88、130.21、134.74、137.85、145.76、149.39、154.30、166.38

1-ベンゼンスルホニル-3-ブロモ-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(52)とベンゾチオフェン-2-ボロン酸(55)から56への鈴木カップリング

52(0.200g、0.489mmol)の脱ガス溶液に、$Pd(OAc)_2$(0.006g、0.05当量)、K_2CO_3(0.135g、2当量)およびベンゾチオフェン-2-ボロン酸55(0.105g、1.2当量)を室温で加えた(スキーム10)。脱ガスおよびアルゴンパージ後(3回)、反応混合物を90℃で12時間撹拌した。混合物を室温まで放冷し、H_2O(15mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(5×15mL)で抽出後、合わせた有機層を減圧濃縮した。残渣を20%酢酸エチル/ヘキサンを溶媒系としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、56(0.180g、82.7%)を白色固体として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.36 (s, 3H)、3.95 (s, 3H)、7.26 (d, 2H, J=8.5)、7.30～7.41 (m, 2H)、7.62 (s, 1H)、7.82～7.95 (m, 5H)、8.09 (s, 2H)、8.67 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 21.6、52.3、113.60、117.88、121.57、122.16、123.04、123.63、124.69、124.75、124.88、126.06、126.56、127.05、128.49、130.22、134.15、134.77、137.88、138.97、140.30、145.75、167.00。

【０３６７】

54と56の加水分解および脱トシル化

54(0.336mmol)または56(0.302mmol)のMeOH/H_2O(7:1.25)溶液にKOH(7当量)を加えた(スキーム10)。反応混合物を80℃で一晩撹拌した。冷却した溶液を減圧濃縮後、H_2O(10mL)で

希釈した。溶液のpHを約2～3に調整すると、生成物が沈殿した。最終的に、インドール57および58を減圧濾過により集めた。

【０３６８】

3-(ベンゾフラン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(57)

黄色の固体 (70.1 mg, 75.1%)。^{1}H NMR (CD_3OD): 7.12 (s, 1H)、7.17～7.25 (m, 2H)、7.47～7.53 (m, 2H)、7.57 (d, 1H, J=6.9)、7.88 (s, 1H)、7.93 (dd, 2H, J=1.0, 8.6)、8.79 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD): 98.94、107.80、110.02、111.17、119.86、122.43、122.67、122.81、122.95、123.51、124.00、124.87、130.04、139.59、152.80、154.01、170.90。

【０３６９】

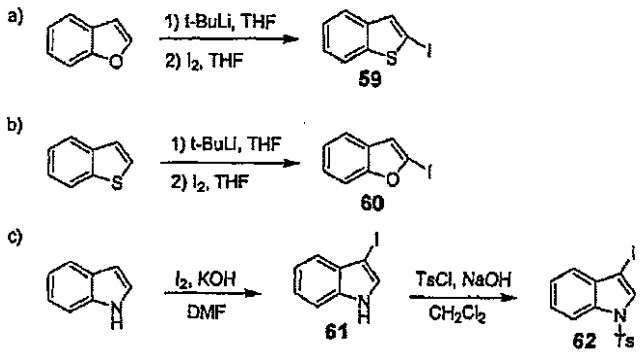
3-(ベンゾチオフェン-2-イル)-インドール-5-カルボン酸(58)

明るいベージュの固体 (63 mg, 72%)。^{1}H NMR (CD_3OD): 7.25～7.37 (m, 2H)、7.50(d, 1H, J=8.6)、7.58 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.78～7.84 (m, 2H)、7.92 (dd, 1H, J=1.4, 8.6)、8.793 (s, 1H)。^{13}C NMR (CD_3OD): 112.76、113.49、119.44、123.0、123.82、123.98、124.08、124.84、124.95、125.61、126.36、126.54、139.25、139.82、141.34、142.54、171.38。

【０３７０】

(ii)6-ベンゾフラン-2-イル-ナフタレン-2-オール(64)、6-ベンゾチオフェン-2-イル-ナフタレン-2-オール(65)、6-(インドール-3-イル]-ナフタレン-2-オール(67)の合成

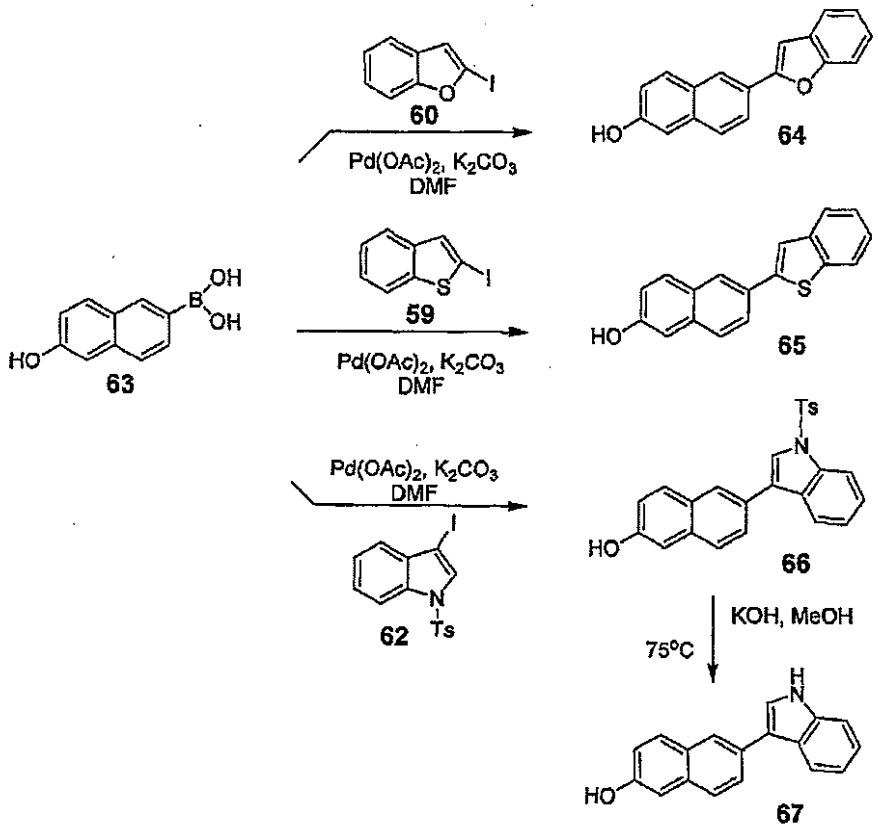
【化３５】



【０３７１】

スキーム11. 2-ヨード-ベンゾチオフェン(59)、2-ヨードベンゾフラン(60)および1-(トルエン-4-スルホニル)-3-ヨード-インドール(62)の調製

【化３６】



【０３７２】

スキーム12．6-ベンゾフラン-2-イル-ナフタレン-2-オール(64)、6-ベンゾチオフェン-2-イル-ナフタレン-2-オール(65)および6-[インドール-3-イル]-ナフタレン-2-オール(67)の合成

2-ヨードベンゾチオフェン(59)

ベンゾチオフェン(1.0g、7.45mmol)のTHF溶液(15mL)に、t-BuLi(1.7M、4.8mL、1.1当量)を-78℃で加えた(スキーム11)。同じ温度で30分間撹拌後、I_2(2.08g、1.1当量)のTHF溶液(5mL)を滴下した。混合物を徐々に室温まで温め、2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈した。過剰のI_2を10%$Na_2S_2O_7$溶液で還元した。有機層を食塩水(2×10mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)後、減圧濃縮した。ヘキサンを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、59(1.60g、82%)を白色固体として得た。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.21～7.30 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.7 (m, 2H)。

【０３７３】

2-ヨードベンゾフラン(60)

ベンゾフラン(466μL、4.2mmol)のTHF溶液(15mL)に、t-BuLi(1.7M、2.73mL、1.1当量)を-78℃で加えた(スキーム11)。同じ温度で30分間撹拌後、I_2(1.180g、1.1当量)のTHF溶液(5mL)を滴下した。混合物を徐々に室温まで温め、1.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(20mL)で希釈した。過剰のI_2を10%$Na_2S_2O_7$溶液で還元した。有機層を食塩水(2×10mL)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)後、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、60(0.826g、80%)を黄橙色液体として得た。^1H NMR ($CDCl_3$): 6.96 (s, 1H)、7.18～7.24 (m, 2H)、7.46～7.52) (m, 2H)。

【０３７４】

3-ヨード-インドール(61)

インドール(1.0g、8.5mmol)およびKOH(1.192g、2.5当量)の混合DMF溶液(15mL)に、I_2(2.38g、9.4mmol)を加えた(スキーム11)。室温で1時間撹拌後、反応混合物を氷冷0.1%Na_2SO_3溶液(100mL)に注ぐと、生成物が沈殿した。生成物を濾過、高真空下乾燥後、さらに精製することなく用いた。明るい橙色の固体 (1.64g, 80%)。^1H NMR ($CDCl_3$): 7.19～7.28 (m

, 2H)、7.29 (d, 1H, J=2.5)、7.371 (d, 1H, J=7.9)、7.47 (d, 1H, J=7.8)。

【０３７５】

1-(トルエン-4-スルホニル)-3-ヨード-インドール(62)

3-ヨードインドール(0.500g、2.05mmol)およびNaOH(0.090g、1.1当量)の混合CH_2Cl_2溶液(10mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.431g、1.1当量)を加えた(スキーム11)。室温で4時間撹拌後、飽和NH_4Cl溶液(10mL)を加え反応を停止した。層を分離した。水層をCH_2Cl_2(3×8mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥($MgSO_4$)、濾過後、減圧濃縮して、62を白色固体として得た(0.680g、83%)。約10%の3-ヨードインドールを回収したことに注意。^1H NMR ($CDCl_3$): 2.35 (s, 3H)、7.21～7.40 (m, 5H)、7.70 (s, 1H)、7.78 (d, 2H, J=8.4)、7.96 (d, 1H, J=8.7)。

【０３７６】

6-ヒドロキシ-2-ナフタレンボロン酸(63)と59、60および62との鈴木カップリング

59、60または62(0.300～0.400mmol)の脱ガスDMF溶液(4mL)に、$Pd(OAc)_2$(0.05当量)、K_2CO_3(2当量)および6-ヒドロキシ-3-ナフタレンボロン酸63(1.3当量)を室温で加えた(スキーム12)。脱ガスおよびアルゴンパージ後(3回)、反応混合物を90℃で2～2.5時間撹拌した。

【０３７７】

混合物を室温まで放冷し、H_2O(15mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(5×15mL)で抽出後、合わせた有機層を減圧濃縮した。残渣を30%酢酸エチル/ヘキサンを溶媒系としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、64、65または66を得た。

【０３７８】

6-ベンゾフラン-2-イル-ナフタレン-2-オール(64)

明るい茶色の固体 (0.049g, 46%); ^1H NMR ($CDCl_3$): 7.09 (s, 1H)、7.13～7.17 (m, 2H)、7.21～7.25 (m, 3H)、7.55 (d, 1H, J=7.2)、7.59 (d, 1H, J=6.7) 7.74 (d, 1H, J=7.7)、7.84 (d, 1H, J=7.6)、7.88 (d, 1H, J=8.1)、8.31 (s, 1H)。

【０３７９】

6-ベンゾチオフェン-2-イル-ナフタレン-2-オール(65)

白色の固体 (0.065g, 61%); ^1H NMR (DMSO): 7.12～7.20 (m, 2H)、7.36 (t, 1H, J=6.9)、7.40 (t, 1H, J=7.0)、7.77～7.93 (m, 5H)、7.98 (d, 1H, J=7.9)、8.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 109.30、119.94、119.96、122.88、124.04、124.70、124.94、125.25、127.45、128.17、128.34、130.36、134.96、138.89、141.14、144.27、156.58。

【０３８０】

6-[1-トルエン-4-スルホニル)-インドール-3-イル]-ナフタレン-2-オール(66)

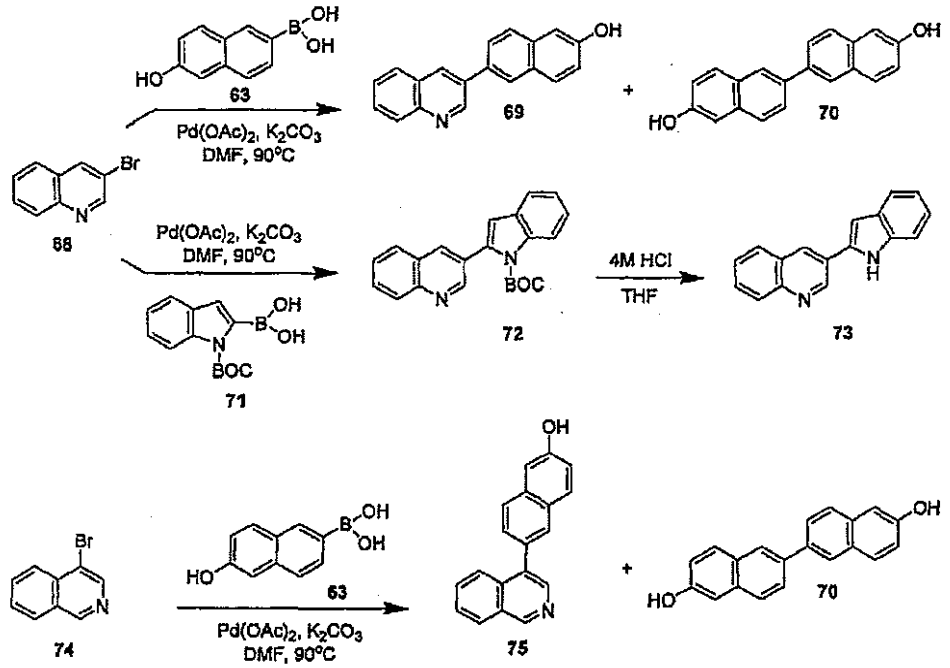
白色の固体 (0.056g, 53%); ^1H NMR ($CDCl_3$): 2.33 (s, 3H)、7.14～7.23 (m, 4H)、7.29 (t, 1H, J=7.6)、7.39 (t, 1H, J=7.5)、7.63 (dd, 1H, J=1.5, 8.4)、7.72～7.87 (m, 6H)、7.98 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、8.07 (d, 1H, J=8.3)。

【０３８１】

6-[インドール-3-イル]-ナフタレン-2-オール(67)

66(0.045g、0.105mmol)のMeOH溶液(0.500mL)に、KOH(0.018g、3当量)を室温で加えた(スキーム12)。反応混合物を75℃で12時間加熱した。溶媒を減圧蒸発させた。水(7mL)を加えた。水溶液を酢酸エチル(3×5ml)で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl溶液(2×4ml)で洗浄、乾燥($MgSO_4$)、濾過後、減圧濃縮した。残渣を30%酢酸エチル/ヘキサンを溶媒系としたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、67(0.20g、71.3%)を淡黄色の固体として得た。^1H NMR (アセトン-d_6): 7.13～7.27 (m, 4H)、7.52 (d, 1H, J=8.0)、7.69～7.88 (m, 4H)、8.06 (d, 1H, J=7.9)、8.14 (s, 1H)、8.55 (s, 1H); ^{13}C NMR: 108.92、111.77、117.11、118.48、119.45、119.68、121.69、122.76、124.50、125.86、126.52、126.65、129.13、129.30、130.91、133.43、137.41、154.86。

【化３７】



【０３８２】

スキーム13．6-(キノリン-3-イル)-ナフタレン-2-オール(69)、[2,2']-ビナフタレニル-6,6'-ジオール(70)、3-(インドール-2-イル)-キノリン(73)および6-(イソキノリン-4-イル)-ナフタレン-2-オール(75)の合成

芳香環-芳香環結合の一般的形成法: 鈴木カップリング。

【０３８３】

臭化アリール(68、74または77、スキーム8および9)の脱ガスDMF溶液(4.0mL)に、アリールボロン酸(53、55、63または71、1.2当量)、$Pd(OAc)_2$(0.05当量)およびK_2CO_3(2当量)を室温で加えた。脱ガスおよびアルゴンパージ後(3回)、反応混合物を90℃で撹拌した。反応時間は1.5時間から12時間まで多様である。混合物を室温まで放冷し、H_2O(15mL)で希釈した。水溶液を酢酸エチル(5×15mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【０３８４】

6-(キノリン-3-イル)-ナフタレン-2-オール(69)

明るい黄色の固体 (0.107g, 74%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.18 (d, 1H, J=8.7)、7.21 (s, 1H)、7.67 (t, 1H, J=7.3)、7.78 (t, 1H, J=7.5)、7.86～7.95 (m, 3H)、8.07 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、9.90 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 109.1、119.8、125.7、126.4、127.5、127.6、128.3、128.5、128.8、129.2、129.8、130.5、131.6、132.8、133.4、134.7、147.1、150.2、156.5。

【０３８５】

[2,2']-ビナフタレニル-6,6'-ジオール(70)

白色の固体 (0.013g, 副生物として9%)。^{1}H NMR (MeOD): 7.07～7.15 (m, 2H)、7.73 (d, 1H, J=9.16)、7.77～7.82 (m, 2H)、8.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (MeOD): 108.4、118.3、124.9、125.4、126.4、128.9、129.4、134.1、136.6、155.2。

【０３８６】

3-(インドール-2-イル)-キノリン(73)

黄色の固体 (0.093g, 56%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.06 (t, 1H, J=7.4)、7.18 (t, 1H, J=7.4)、7.23 (s, 1H)、7.48 (d, 1H, J=8.1)、7.62 (d, 1H, J=7.8)、7.67 (t, 1H, J=7.3)、7.77 (t, 1H, J=7.1)、8.01 (d, 1H, J=8.0)、8.05 (d, 1H, J=8.0)、8.74 (s, 1H)、9.47 (s, 1H)、11.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 101.0、111.9、120.2、120.8、122.8、1

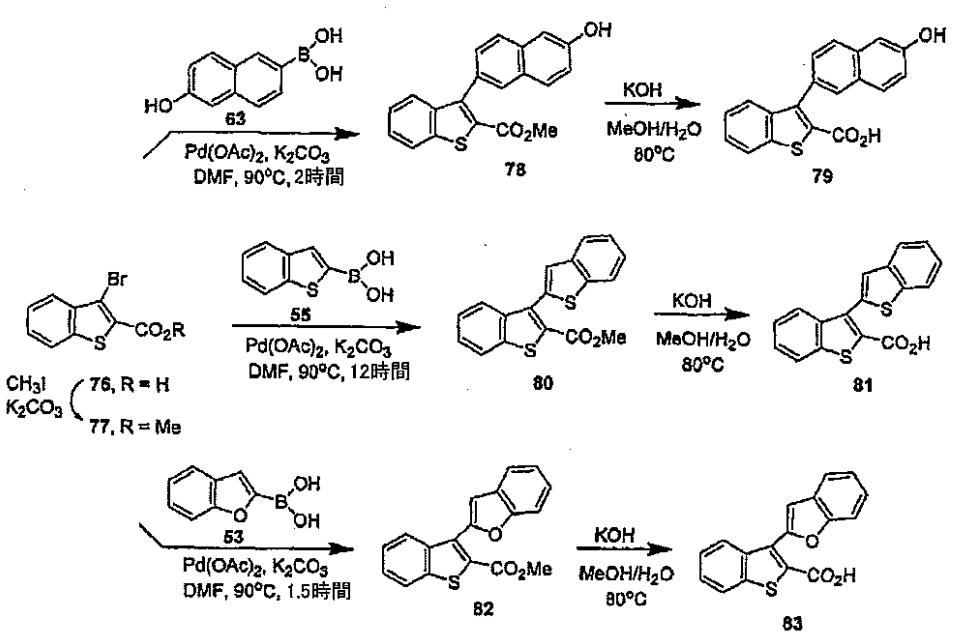
26.0、127.8、128.1、128.6、129.0、129.3、129.8、130.3、135.2、138.0、147.1、149.0。

【０３８７】

6-(イソキノリン-4-イル)-ナフタレン-2-オール(75)

白色の固体 (0.098g, 75%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.18 (dd, 1H, J=2.2, 8.8)、7.24 (d, 1H, J=2.0, 7.57 (d, 1H, J=8.4)、7.75 (t, 1H, J=7.7)、7.80 (t, 1H, J=7.7)、7.87～7.90 (m, 2H)、7.93 (d, 1H, J= 8.4)、8.53 (s, 1H)、9.37 (s, 1H)、9.9 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 109.1、119.7、124.7、126.8、127.9、128.2、128.6、129.1、130.2、131.1、131.5、133.2、133.9、134.6、143.2、152.2、156.4。

【化３８】



スキーム14. 3-(6-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(79)、[2,3']-ビ[ベンゾチオフェニル]-2'-カルボン酸(81)および3-(ベンゾフラン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(83)の合成。

【０３８８】

3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(78)

白色の固体 (0.097g, 78%)。^{1}H NMR (DMSO): 3.71 (s, 3H)、7.15 (dd, 1H, J=2.3, J=8.8)、7.23 (d, 1H, J=2.0)、7.39～7.48 (m, 2H)、7.56 (d, 1H, J=8.1)、7.60 (t, 1H, J=7.5)、7.80 (d, 1H, J=8.5)、7.82～7.87 (m, 2H)、8.14 (d, 1H, J=8.1); ^{13}C NMR (DMSO): 52.8、109.1、119.4、123.5、125.5、125.9、126.1、127.7、127.8、128.1、128.5 (2C)、128.9、130.2、136.5、140.0 (2C)、144.2、156.4、162.7。

【０３８９】

3-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(79)

白色の固体 (0.085g, 98%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.14 (dd, 1H, J=2.3, J=8.8)、7.21 (d, 1H, J=2.1)、7.39～7.46 (m, 2H)、7.51 (d, 1H, J=8.0)、7.56 (t, 1H, J=7.0)、7.78(d, 1H, J=8.5)、7.83 (s, 1H)、7.84 (d, 1H, J=8.8)、8.11 (d, 1H, J=8.1)、9.83 (s, 1H)、13.15 (s, 1H)。^{13}C NMR (DMSO); 109.1、119.4、123.4、125.3、125.7、126.0、127.7、127.8、128.7、128.8、128.9、130.0、130.2、134.6、139.9、140.4、143.2、156.3、163.9; HRMS: $C_{19}H_{12}O_3S$ 計算値: 320.0507、実測値 320.0501。

【０３９０】

[2,3']-ビ[ベンゾチオフェニル]-2'-カルボン酸メチルエステル(80)

白色の固体 (0.082g, 72%)。^{1}H NMR (DMSO): 3.83 (s, 3H)、7.35～7.43 (m, 4H)、7.5

1 (t, 1H, J=7.6)、7.79 (d, 1H, J=7.4)、7.83～7.92 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO): 52.5、122.2、122.5、123.9、124.5、125.2、125.2、125.4、127.5、130.5、134.8、135.8、139.7、140.06、140.1、140.9、162.5。

【０３９１】

[2,3']-ビ[ベンゾチオフェニル]-2'-カルボン酸(81)

白色の固体 (0.065g, 91%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.39～7.51 (m, 3H)、7.53～7.62 (m, 2H)、7.7 (d, 1H, J=8.0)、7.94 (d, 1H, J=7.2)、8.04 (d, 1H, J=7.4)、8.13 (d, 1H, J=8.1)、13.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 122.7、123.5、124.4、124.9、125.0、125.1、126.0、126.1、128.0、133.0、134.3、134.8、139.5、139.9、140.0、140.5、163.3; HRMS: $C_{17}H_{10}O_2S_2$ 計算値: 310.0122、実測値 310.0122。

【０３９２】

3-(ベンゾフラン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(82)

白色の固体 (0.105g, 92%)。^{1}H NMR (DMSO): 3.89 (s, 3H)、7.24 (s, 1H)、7.30 (t, 1H, J=7.4)、7.36 (t, 1H, J-7.1)、7.5(t, 1H, J=7.1)、7.6(d, 1H, J=8.2)、7.7 (d, 1H, J=7.7)、7.89 (d, 1H, J=8.1)、8.10 (d, 1H, J=8.2); ^{13}C NMR (DMSO): 52.6、108.8、111.3、121.5、122.5、123.0、124.9、125.4、125.6、127.4、128.5、130.7、131.5、138.8、140.2、148.9、155.0、162.5。

【０３９３】

3-(ベンゾフラン-2-イル)-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(83)

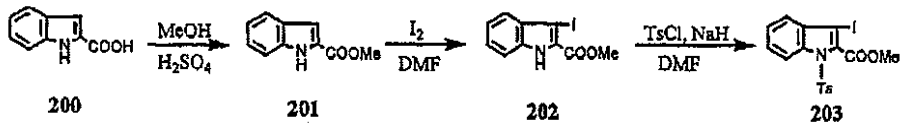
白色の固体 (0.094g, 99%)。^{1}H NMR (DMSO): 7.31 - 7.43 (m, 3H)、7.54 (t, 1H, J=7.9)、7.61 (t, 1H, J=7.1)、7.68 (d, 1H, J=8.7)、7.78 (d, 1H, J=7.3)、7.99 (d, 1H, J=7.5)、8.15 (d, 1H, J=8.4)、13.62 (bs, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 108.7、111.7、122.0、123.59、123.6、125.2、125.4、126.3、128.0、128.7、130.0、138.8、139.6、148.9、154.9、163.3; HRMS: $C_{17}H_{10}O_3S$ 計算値: 294.0350、実測値 294.0350。

【実施例７】

【０３９４】

ビスインドールのスティルカップリング合成

【化３９】



200 201 202 203

【０３９５】

スキーム15. 3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(203)の調製

インドール-2-カルボン酸メチルエステル(201)

市販のインドール-2-カルボン酸200(1.61g、10mmol)および濃H_2SO_4(0.5mL)を、乾燥MeOH(50mL)中12時間還流した。溶液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣に水(25mL)を加え、さらにpHを7に調整した。水層を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮して、201を得た(1.75g、100%)。生成物をさらに精製することなく、次の反応に用いた。

【０３９６】

3-ヨード-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(202)

201(0.885g、5mmol)およびKOH(0.713g、12.5mmol)のDMF溶液(15mL)に、I_2(1.396g、5.5mmol)を室温で加えた。1.5時間撹拌後、反応混合物を氷冷Na_2SO_3溶液(0.1%)に注ぎ、沈殿を濾過、乾燥した。生成物(1.46g、90%)をさらに精製することなく、次の反応に用いた。

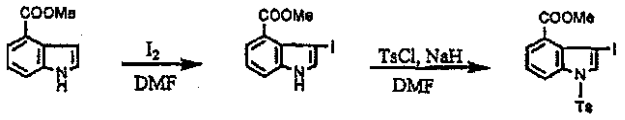
【０３９７】

3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(203)

202(0.604g、2mmol)およびNaH(60%、0.192g、2.4mmol)の混合DMF溶液(20mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.381g、2mmol)を室温で加えた。1時間撹拌後、酢酸エチル(50m

L)を反応混合物に加えた。混合物を食塩水(3×30mL)で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製し、203を得た(0.68g、76%)。^1H NMR ($CDCl_3$): 2.35 (s, 3H)、4.05 (s, 3H)、7.23 (d, 2H, J=8.4)、7.33 (t, 1H, J= 7.2)、7.41、(m. 2H)、7.83 (d, 2H, J=8.4)、7.98 (d, 1H, J=8.4)。

【化４０】



210 211 212

【０３９８】

スキーム16. 3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(212)の調製

3-ヨード-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(211)

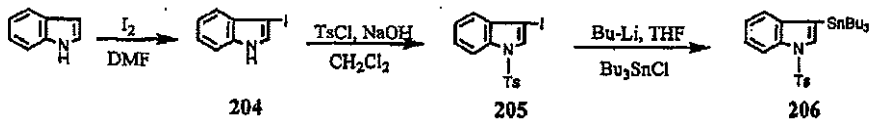
市販の210(0.525g、3mmol)およびKOH(0.428g、7.5mmol)のDMF溶液(15mL)に、I_2(0.838g、3.3mmol)を室温で加えた。1.5時間撹拌後、反応混合物を氷冷Na_2SO_3(水溶液、0.1%)溶液に注いだ。水層を酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(3%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製し、211を得た(0.758g、84%)。^1H NMR ($CDCl_3$): 4.03 (s, 3H)、7.24 (d, 1H, J=7.8)、7.43 (d, 1H, J= 2.5)、7.52 (t, 2H, J=8.5)、8.63 (s, 1H)。

【０３９９】

3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(212)

211(0.604g、2mmol)およびNaH(60%、0.192g、2.4mmol)の混合DMF溶液(20mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.381g、2mmol)を室温で加えた。1時間撹拌後、酢酸エチル(50mL)を反応混合物に加えた。混合物を食塩水(3×30mL)で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製し、212を得た(0.65g、71%)。

【化４１】



204 205 206

【０４００】

スキーム17. 3-(トリブチルスタニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール(206)の調製

3-ヨード-インドール(204)

インドール(1.0g、8.5mmol)およびKOH(1.192g、21.25mmol)のDMF溶液(15mL)に、I_2(2.38g、9.4mmol)を室温で加えた。1時間撹拌後、反応混合物を氷冷Na_2SO_3溶液(水溶液、0.1%)に注ぎ、生成した沈殿物を濾過、乾燥した。生成物(1.83g、88%)をさらに精製することなく用いた。

【０４０１】

3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール(205)

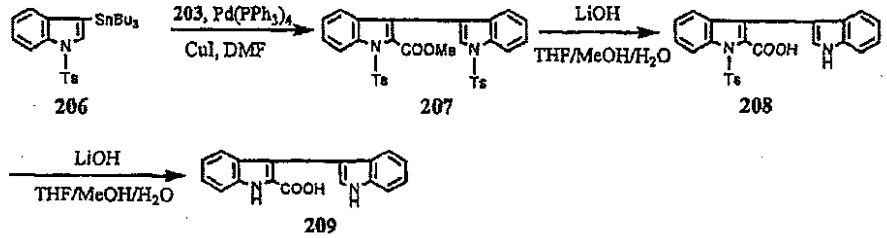
204(0.5g、2.05mmol)およびNaOH(0.09g、2.3mmol)の混合CH_2Cl_2溶液(10mL)に、p-トルエンスルホニルクロリド(0.431g、2.3mmol)を室温で加えた。4時間撹拌後、飽和NH_4Cl溶液(水溶液)(10mL)を加えて反応を停止した。層を分離後、水層をCH_2Cl_2(3×8mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(3%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製し、205を得た(0.68g、83%)。^1H NMR ($CDCl_3$): 2.35 (s, 3H)、2.21～7.40 (m, 5H)、7.70 (s, 1H)、7.78 (d, 2H, J=8.4)、7.96 (d, 1H, J=8.7)。

【０４０２】

3-(トリブチルスタニル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール(206)

205(0.796g、2mmol)のTHF溶液(20mL)に、-78℃でブチルリチウム(1.6mL、2.5M溶液、4mmol)を加えた。溶液を20分間撹拌し、塩化トリブチルスズ(0.56mL、2.06mmol)を加えた。混合物を室温まで温め、4時間撹拌した。KFの飽和水溶液を反応液に注ぎ、30分間撹拌した。水層を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥後、溶媒を減圧留去し206を得た。生成物を直接次の反応に用いた。

【化４２】



【０４０３】

スキーム18. 3-(インドール-3-イル)-インドール-2-カルボン酸(209)の調製

3-(1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-2-カルボン酸メチルエステル(207)

203(0.279g、0.613mmol)、粗206(0.430g、0.766mmol)、触媒量のCuIおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのDMF溶液(20mL)をアルゴンで10分間脱ガスした。混合物を90℃にし、8時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製して207を得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.36 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、3.38、(s, 3H)、7.20 (m, 1H)、7.23～7.27 (m, 4H)、7.32 (d, 2H, J=7.6)、7.35 (d, 2H, J=7.6)、7.43 (m, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.83 (d, 2H, J=8.4)、7.89 (d, 2H, J=8.4)、8.04 (d, 1H, J=8.4)、8.11 (d, 1H, J=8.4)。

【０４０４】

3-(インドール-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-2-カルボン酸(208)

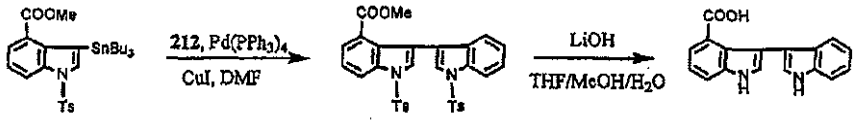
207(0.2g、0.33mmol)のTHF/MeOH/H_2O(5:5:1)溶液にLiOH(0.052g、2.2mmol)を加えた。反応混合物を撹拌、還流した。5時間後、溶液を冷却、濃縮した。水(10mL)を加え、1N HClでpHを2に調整した。水層を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/酢酸、30:70:1、V:V)により精製し、208を得た(92mg、64%)。^{1}H NMR (DMSO): 2.34 (s, 3H)、7.07 (t, 1H, J=7.5)、7.22 (t, 1H, J=7.5)、7.26 (d, 1H, J=7.7)、7.30～7.32 (m, 2H)、7.36 (t, 1H, J=7.6)、7.42 (d, 2H, J=8.2)、7.53 (d, 1H, J=8.5)、7.89 (s, 1H)、7.93, (d, 2H, J=8.2)、7.99 (d, 1H, J=8.3)、11.99 (s, 1H)、12.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 21.5、111.8、113.2、113.7、116.1、120.7、121.2、121.6、123.7、125.0、125.3、125.7、126.2、127.3、127.7、130.7、131.0、134.6、134.7、136.6、145.9、163.1。

【０４０５】

3-(インドール-3-イル)-インドール-2-カルボン酸(209)

208(60mg、0.14mmol)のTHF/MeOH/H_2O(2:5:1)溶液にLiOH(48mg、2mmol)を加えた。反応混合物を30時間還流した。溶液を冷却、濃縮した。水(10mL)を加え、さらにpHを2に調整した。水層を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/酢酸、30:70:1、V:V)により精製し、209を得た(30mg、78%)。^{1}H NMR (DMSO): 6.97 (t, 1H, J=7.4)、7.02 (t, 1H, J=7.4)、7.11 (t, 1H, J= 7.4)、7.25～7.29 (m, 2H)、7.44～7.50 (m, 4H)、11.27 (s, 1H)、11.68 (s, 1H)、12.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO): 107.5、111.6、112.4、115.5、118.5、119.5、119.9、120.8、121.5、123.9、124.5、125.4、127.0、127.7、136.0、136.2、163.1。

【化４３】



【０４０６】

スキーム19．3-(インドール-3-イル)-インドール-4-カルボン酸(214)の調製

3-(1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-3-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-インドール-4-カルボン酸メチルエステル(213)

212(0.230g、0.505mmol)、粗206(0.360g、0.641mmol)、触媒量のCuIおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのDMF溶液(20mL)をアルゴンで10分間脱ガスした。混合物を90℃にし、8時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン V:V)により精製し、213を得た(210mg、70%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$): 2.36 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.14～7.18 (m, 2H)、7.26～7.29 (m, 4H)、7.30～7.34 (m, 1H)、7.41 (t, 1H, J=8.0)、7.58 (s, 1H)、7.65 (d, 1H, J=7.5)、7.73 (s, 1H)、7.82 (d, 2H, J=8.3)、7.87 (d, 2H, J=8.3)、8.05 (d, 1H, J=8.4)、8.25、(d, 1H, J=8.4)、^{13}C NMR ($CDCl_3$): 21.6、21.7、50.5、113.6、114.1、117.1、117.3、120.3、122.9、123.6、124.5、125.0、125.6、125.9、127.0、127.1、127.2、127.3、130.0、130.2、131.1、134.8、134.9、135.3、136.0、145.1、145.6、167.7。

【０４０７】

3-(インドール-3-イル)-インドール-4-カルボン酸(214)

213(200mg、0.334mmol)のTHF/MeOH/H_2O(2:5:1)溶液にLiOH(48mg、2mmol)を加えた。反応混合物を30時間還流した。溶液を冷却、濃縮した。水(10mL)を加え、1N HClでpHを2に調整した。水層を酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/酢酸、30:70:1、V:V)により精製し、214を得た(50mg、54%)。^{1}H NMR (CD_3OD): 6.93 (t, 1H, J=8.5)、7.06 (t, 1H, J=8.5)、7.17～7.21 (m, 2H)、7.35 (d, 1H, J= 8.2)、7.39～7.42 (m, 3H)、7.61 (d, 1H, J=8.2) 10.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD): 110.3、110.6、111.4、114.4、118.2、119.2、120.0、120.4、120.6、121.9、124.0、125.6、125.7、128.6、136.4、137.7、172.0。

【実施例８】

【０４０８】

2芳香族化合物のin vitro分析

材料

Aβ^{1-40}(AnaSpec, San Jose, CA, ロット14212, 34862, および34889)、Aβ^{1-42}(AnaSpec, ロット45685)、およびα-シヌクレイン(rPeptide, Bogart, GA, ロット121303AS)を、使用するまで-80℃で保存した。陽性および陰性対照、チオフラビンT、チオフラビンS、およびトリス緩衝液用の材料を、Sigma(St.Louis, MO)から得た。2芳香族の化学合成用の試薬および出発材料は、Aldrich(St.Louis, MO)、Alfa Aesar(Ward Hill, MA)、およびCombi-Blocks Inc.(San Diego, CA)から得た。in vitro試験で使用される全ての水を、ミクロポアフィルタにかけ、脱イオン化した。

【０４０９】

タウ441発現構成体[L Buee et al.(2000). Brain Research Reviews 33:95-130]は、タンパク質発現のための既にBL21 D3細菌細胞(Novagen/EMD Biosciences)に変換されたものが購入された(Bioclon Inc., San Diego, CA)。Novagenのプロトコルに従って、IPTGにより細胞を成長させ誘導した。細胞を溶解するために、製造業者の方法に従って、リゾチームプロテアーゼ阻害剤(Sigma)およびベンゾナーゼ(Novagen/EMD Bioscience)と共にCelly tic B試薬(Sigma)を使用した。溶解産物を、4℃、10,000RPMで20分間の遠心分離(SS34ロータ, Sorvall RC2b遠心分離機)によって清澄化した。タンパク質を、可溶性画分から精

製した。精製したらすぐに、タウ441を、使用するまでトリスHCl(50mM, pH7.4)中に、凍結アリコート(8.3mg/mL, 60μL)として-78℃で保存した。

【０４１０】

Aβ$^{1-40}$、Aβ$^{1-42}$、タウ441、およびαシヌレインの保存溶液

Aβ$^{1-40}$(1.0mg)を、1.5mLマイクロチューブ内で、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP, 1mL)で前処理し、20分間超音波処理して、予備形成されたあらゆるAβ凝集体を分解した。HFIPをアルゴン流で除去し、Aβをトリス塩基(5.8mL, 20mM, pH10.5)に溶解した。PHを濃HClで7.4に調節し、この溶液を、シリンジフィルタ(0.2μm)を使用して濾過した。この溶液を、円偏光2色性試験で使用し、またはトリスHCl(20mM, pH7.4, 300mM NaCl)に溶かした等体積の8μMチオフラビンT(ThT)で希釈してThT凝集アッセイで用いた。

【０４１１】

Aβ$^{1-42}$(1.0mg)を、Aβ$^{1-40}$と同じ手法によりHFIPで前処理し、またはこのステップを省略した。HFIPを除去した後、適切な場合には、Aβ$^{1-42}$を1%NH_3(aq.)(200μL)に溶解し、1分間超音波処理した。溶液をトリスHCl(5.7mL, 20mM, pH7.4)で希釈し、pHを濃HCl(aq.)で7.4に調節し、この溶液を、シリンジフィルイタ(0.2μm)を使用して濾過した。ThT凝集アッセイで使用する前に、溶液を、トリスHCl(20mM, pH7.4, 300mM NaCl)に溶かした等体積の8μMチオフラビンT(ThT)で希釈した。

【０４１２】

トリスHCl(50mM, pH7.4)に溶かしたタウ441(8.3mg/mL, 60μL)の凍結アリコートを、室温(RT)で解凍させ、その後、ジチオトレイトール(DTT, 1mM)を含有するトリスHCl(2.64mL, 50mM, pH7.4)で希釈して、ジスルフィド結合およびNaN_3(50μM)によって細菌成長が妨げられないようにした。RTで1時間放置した後、チオフラビンS(ThS)を添加し(2.5μL, 10.8mM)、その後、凝集誘導物質ヘパリンを添加した(20μL, 1.08g/mL)。

【０４１３】

αシヌクレイン(1.0mg)を、DTT(5mM)およびThT(10μM)を含有するトリスHCl(11.53mL, 20mM, pH7.4, 100mM NaCl)に直接溶解した。

【０４１４】

(i)動態チオフラビンT/チオフラビンSアッセイ(LeVine,H., Protein Science, 2: 404-10(1993))

ThTまたはThSを有するAβ$^{1-40}$、Aβ$^{1-42}$、タウ441、またはαシヌクレインのアリコート(200μL)を、ブラックポリスチレン96ウェルプレートのウェルに添加し、その後、DMSOに化合物を溶かしたもの(様々な濃度)またはDMSOのみ(対照)を2μL添加した。αシヌクレインの場合、ドデシル硫酸ナトリウム溶液(2.0μL, 30mM)も各ウェルに添加して、凝集を誘発させた。インキュベーションを3回行い、20μMのAβ$^{1-40}$またはAβ$^{1-42}$、6μMのタウ441、あるいは4μMのαシヌクレインを含有するようにした。プレートを透明なポリスチレンの蓋で覆い、Tecan Group Limited, Mannedorf, Zurichから得られたGENiosマイクロプレートリーダで、37℃でインキュベートした。Aβ$^{1-40}$、タウ441、およびαシヌクレインの場合、各読取りの前に、最初に高強度で15秒間振盪させ、10秒間沈降させた後、蛍光の読取り(λ_{ex}=450nm, λ_{em}=480nm)を15分ごとに行った。Aβ$^{1-42}$の場合、読取りは５分ごとに行った。

【０４１５】

各化合物の吸光度は、著しい反応停止がアッセイによって確実に妨げられないように、試験中に使用された条件下で、しかしスケール(2mL)の10倍で測定した。このステップは、試験条件下で化合物が完全に可溶性であるか否かを明らかにするのにも使用した。著しく吸収すること(モル吸光係数は450nmで500$cm^{-1}M^{-1}$よりも大きい)または完全には溶解しないことがわかった化合物の結果は、使用しなかった。

【０４１６】

Aβ$^{1-40}$に関する「シード」チオフラビンT凝集アッセイ

Thioflavin T Aggregation T Assayで記述されたものと同じ手順を使用して、Aβ$^{1-40}$

に関する「シード」ThT凝集アッセイを行ったが、HFIP前処理は省略した。未処理バッチ内の小Aβ$^{1-40}$凝集体の存在によって、12～24時間の遅滞期間後に、凝集が即座に引き起こされた。

【０４１７】

Aβ$^{1-40}$脱凝集アッセイ

DMSOを最初に添加しないこと以外、チオフラビンT凝集アッセイで記述された条件下で、Aβ$^{1-40}$を凝集させた。46時間後、DMSOに溶かした化合物またはビヒクルを添加し(2μL)、上記にて詳述されるように15分ごとに蛍光を測定した。

【０４１８】

いくつかのビスインドール化合物は、Aβ$^{1-40}$およびAβ$^{1-42}$凝集を減少させるが、これは480nmでのThT蛍光の減少として観察された(図1～5、7、8)。SDSは、その臨界ミセル濃度8mMよりも高い濃度でAβ$^{1-40}$のαヘリカルモノマー形態を安定化させることが知られているので、陽性対照として使用した。これはSDSインキュベーションにおいて16mMで存在した。強力な抗アミロイド形成ポリフェノール化合物モリン(Ono,K. et al. J. Neurochem, 2003, 87: 172-181)も、陽性対照として使用した。

【０４１９】

ビスインドール以外の2芳香族化合物も、Aβ$^{1-40}$およびAβ$^{1-42}$の凝集を阻害することがわかった(図1～5、7、8)。例えばアザインドール含有化合物10n、0n、および0o、並びの１種のインドールを含有しまたは含有しない化合物は、ペプチドのイソフォームの両方の凝集を阻害することがわかった(図1C、D、E、F、7、8)。インドール-フェノール化合物の場合、インドールが2個のフェノール基(102)に結合するときは200μMで活性であるのに対し、1個のフェノール(103)に結合するときは、活性でないことがわかった(図1D)。用量応答活性は、Aβ$^{1-40}$(図3)およびAβ$^{1-42}$(図8)凝集に対していくつかの化合物で示されている。Aβ$^{1-40}$およびAβ$^{1-42}$に対して試験がなされた全ての化合物は、両方に対して類似した活性を有することがわかった。

【０４２０】

図1は、直接結合された3,3'-ビス-インドリル化合物0c-I(A)、その他のビスインドール(B)、アザインドール含有化合物(C)、インドール-フェノール(D)、インドール-5-カルボン酸含有2芳香族(E)、およびナフトール含有2芳香族(F)による、チオフラビンT(ThT)蛍光によって測定されたAβ$^{1-40}$凝集の阻害を示す。凝集条件: 20μM Aβ$^{1-40}$を、カバー付きブラック96ウェルポリスチレンマイクロプレート内で、4μM ThT、pH7.4、トリスHCl(20mM)、150mM NaCl、1%DMSOと共にインキュベートした。化合物濃度は、200μM(他に特に指示される場合以外、A、B)、100μM(E)、20μM(F)、または指示される通り(C、D)である。プレートを、Tecan Geniosマイクロプレートリーダで、37℃で加熱した。全てのインキュベーションを、3回行った。実験前に、Aβ$^{1-40}$を1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)で前処理した。蛍光読取り:蛍光を、測定を行う前に15秒間振盪させ、10秒間休止させた後、15分ごとに測定した(λ_{ex}=450nm, λ_{em}=480nm)。値は、3回繰返しの平均である。明瞭にするために(B)で省略された誤差棒は、平均の標準偏差を表す。

【０４２１】

図2は、動態ThTアッセイにおける、Aβ$^{1-40}$凝集に対する0cの用量応答効果を示す。図3は、0jおよび陽性対照、モリンによる、Aβ$^{1-40}$凝集の阻害に関する用量応答曲線を示す。図4は、「シード」ThTアッセイにおける、0cによるAβ$^{1-40}$凝集の阻害を示す。図5は、0cおよび陽性対照、モリンによる、Aβ$^{1-40}$の脱凝集を示す。37℃で46時間インキュベートした後、0c、モリンまたはビヒクルをDMSO溶液(1:100)として添加し、蛍光を15分ごとに測定した。

【０４２２】

図7は、動的ThTアッセイにおける、様々な合成2芳香族化合物および陽性対照モリン(Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. 2003. J Neurochem 87: 172-81)およびRS-0406(Walsh DM, Townsend M, Podlisny MB, Shankar GM, Fadeeva JV, Agnaf OE, Hartley DM, Selkoe DJ. 2005. J Neurosci 25: 2455-62)によるAβ$^{1-42}$凝

集の阻害を示す。図1のAβ$^{1-40}$と同じ条件であった。化合物濃度は、(A)の場合100μM、(B)の場合20μM、但し100μMで試験をしたRS-0406を除き、また(C)の場合20μMであった。

【０４２３】

図8は、動的ThTアッセイにおけるAβ$^{1-42}$凝集阻害での、化合物0j、0k、および64に関する用量応答曲線を示す。

【０４２４】

(ii)円偏光2色性試験

前処理したAβ$^{1-40}$(20mMトリスHCl, pH7.4中、40μM)のアリコート(220μL)を、1mmの石英円偏光2色性(CD)セルに直接添加し、その後、2.2μLの化合物(様々な濃度の)をメタノールに溶かしたものまたはメタノールのみ(対照)を添加した。溶液を、37℃で6日間までインキュベートした。CDスキャンを、J-810分光偏光計(Jasco Corporation, Tokyo, Japanから得た)で、190から250nmの間で、かつ分解能0.1nmおよびバンド幅1nmで行った。各読取りごとに、10回スキャンを行った。スペクトルは、差し引かれた緩衝液のバックグラウンドCDを有しており、平滑化されないままであった。読取りは、37℃で行った。

【０４２５】

Aβ$^{1-40}$は、いかなる化合物も存在しない場合、実験開始時での主にランダムコイル(RC)から、約3日間の間に主にβシートへとシフトした(図6A)。ビスインドール化合物を添加した場合(例えば0c、0j)、この移行は阻害された(図6B)。0jの場合、RC→βシートへの移行は、強力な抗アミロイド形成ポリフェノールモリンの場合よりも大幅に阻害された(Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. 2003. J Neurochem 87: 172-81)(図6B、C)。

【０４２６】

図6は、Aβ$^{1-40}$単独(A)、0jの存在下(B)、およびモリン(C)での円偏光2色性(CD)を示す。条件: 40μM Aβ$^{1-40}$、200μM化合物(B、C)、pH7.4、トリスHCl(20mM)、1%MeOH。実験前に、Aβ$^{1-40}$を1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)で前処理した。

【０４２７】

(iii)2芳香族とAβ$^{1-40}$との^{1}H NMR結合

Aβ$^{1-40}$を、HFIP(1mL)中に溶解し、超音波処理(20分)して、予備形成されたあらゆる凝集体を分解した。HFIPをAr(g)流で除去し、蝋様の残留物を2.2mL緩衝液(トリスd_{11}、D_2O中20mM)に溶解した。インキュベーション(0.500mL)は、薄肉NMRチューブ内で直接行い、そこに化合物(2.5μL、DMSO-d_6中10mM)またはビヒクルを添加した。これと同一であるがAβ$^{1-40}$を用いないインキュベーションは、化合物の参照として使用した。スペクトルを、Aβ$^{1-40}$単独(100μM)、化合物単独(50μM)、および両方の混合物(100μM Aβ$^{1-40}$、50μM化合物)に関して得た。スペクトルを、500MHzおよび27℃(300K)で記録し、それぞれに関して674回のスキャンを得た。

【０４２８】

活性化合物のサブセットについて、^{1}H NMR結合実験で評価した(図9)。化合物のプロトンのピークは、Aβ$^{1-40}$の存在下で(2:1 ペプチド:化合物)明らかなシグナルの広がり、即ちリガンド-タンパク質結合の特性である現象を示した(Zartler ER, Yan J, Mo H, Kline AD, Shapiro MJ. 2003. Curr Topics Med Chem 3: 25-37)。

【０４２９】

図9は、5-ブロモ-5'-カルボキシ-3,3'-ビス-インドリル(0c)とAβ$^{1-40}$との結合を特定する^{1}H NMRスペクトルを示す。スペクトルは、Aβ$^{1-40}$単独(100μM, A)、化合物単独(50μM, C)、および両方の混合物(100μM Aβ$^{1-40}$、50μM化合物、B)に関して得られた。スペクトルを、1% DMSO-d6を含有するD_2Oにおいて、500MHzおよび27℃(300K)で記録し、それぞれに関して674回のスキャンを得た。

【０４３０】

(iv)タウ441凝集

タウ441凝集の動態ThSアッセイを使用して、実施例8のパラグラフ(i)で詳述したように、2芳香族化合物について評価した。いくつかの合成化合物は、タウのフィブリル化とフ

ィブリル化の平衡またはプラトーレベルを共に低下させた(図10、A、B、C、E)。これは、陽性対照モリン(図10D)の場合であることもわかり; モリンなどのポリフェノールは、タウのフィルブリル化を阻害することを示していた(Taniguchi S, Suzuki N, Masami M, Hisanga S, Iwatsubo T, Goedert M, Hasegawa M. 2005. J Biol Chem 280: 7614-7623)。図10の全ての化合物は、チオフラビンT蛍光アッセイにおいてAβ凝集を阻害し、したがって、アルツハイマー病から回復させる2重の動作メカニズムの可能性がある。

【０４３１】

図10は、合成2芳香族化合物およびモリンによるタウフィブリル化の阻害を示す。凝集条件: 10μM(A)または4μM(B、C、D、E)の濃度のタウ441を、カバー付きブラック96ウェルポリスチレンマイクロプレートで単独で、または100(A)もしくは50μMの化合物(B、C、D、E)、5μM ThS、pH7.4、NaN_3(50μM)を含有するトリスHCl(50mM)、および1%MeOH(A)または1%DMSO(B、C、D、E)と共に、インキュベートした。プレートを、Tecan GENiosマイクロプレートリーダで、37℃で加熱した。全てのインキュベーションは、n=1を有する(A)の化合物0c以外は3重に行った。蛍光読取り: 蛍光は、測定を行う前に、15秒間振盪させ10秒間停止させた後に、15分ごとに測定した(λ_{ex}=450nm、λ_{em}=480nm)。値は、3回繰り返した平均である。誤差棒は、小さいサイズであるために時々目に見えず、平均の標準偏差を表している。

【０４３２】

図10の化合物とは異なって、いくつかの化合物は、初期のタウ凝集速度を増大させることがわかったが、対照よりも低いプラトーを有していた(図11)。より低い凝集平衡レベルは、タウフィブリル化の量が少ないことを示すことができ、これらの化合物が依然として、ADの治療に役立てることができることを示唆している。図10のように、図11の全ての化合物は、Aβ凝集を阻害することがわかった。これは、誤って折り畳まれた種々のタンパク質に対する化合物の様々な活性を実証している。言い換えれば、所与の2芳香族化合物は、2種以上のタンパク質/ペプチドが凝集するのを阻害することができ、またはその一方の凝集を阻害すると共に他方の凝集を促進させることができる。

【０４３３】

図10Eの83以外の、試験がなされた全ての2芳香族は、濃度50から100μMでタウフィブリル化を著しく変調させた(図10および11)。逆に、陰性対照として試験がなされたニコチン酸は、濃度1mMでもタウフィブリル化に影響がなかった(図11D)。これは、2芳香族化合物とタウとの結合の特異性を実証している。

【０４３４】

図11は、合成2芳香族化合物およびニコチン酸のタウ凝集に及ぼす影響を示す。凝集条件: 濃度4μMのタウ441を、カバー付きブラック96ウェルポリスチレンマイクロプレートで単独で、または50μM(A、B、C)もしくは1μMの化合物(D)、5μM ThS、pH7.4、NaN_3(50μM)を含有するトリスHCl(50mM)、および1%DMSOと共に、インキュベートした。プレートを、Tecan GENiosマイクロプレートリーダで、37℃で加熱した。全てのインキュベーションは、3重に行った。蛍光読取り:蛍光を、測定を行う前に15秒間振盪させ10秒間停止させた後、15分ごとに測定した(λ_{ex}=450nm、λ_{em}=480nm)。値は、3回繰り返した平均である。誤差棒は、小さいサイズであるために時々目に見えないものであり、平均の標準偏差を表している。

【０４３５】

ヘパリンを、ThSタウアッセイでは凝集誘発物質として使用する(図10、11)。これを省略した場合、タウ凝集が依然として引き起こされることがわかるが、その速度はずっと遅かった。化合物0cおよび陽性対照モリンは、ヘパリン誘発物質が存在しない状態で共にタウ凝集を阻害した。

【０４３６】

(v)αシヌクレイン凝集

αシヌクレインタンパク質の凝集は、アルツハイマー病、レビー小体疾患(例えばパーキンソン病)、および多発性萎縮症も含めたいくつかの神経変性状態の病因と関係付けら

れている(Ono K, Yamada M. 2006. J Neurochem 97:105-15)。その凝集の阻害は、これらの疾患を治療するのに有益であると予測される。Necula M, Chirita CN, Kuret J. 2003. J Biol Chem 21: 46674-80の場合と類似したThT蛍光アッセイを使用して、化合物を、αシヌクレイン凝集を阻害できるか否かについて評価した。いくつかの合成2芳香族化合物、ならびに陽性対照は、このアッセイで活性であることがわかった(図12)。

【０４３７】

図12は、合成2芳香族および陽性対照モリンによるαシヌクレイン凝集の阻害を示す(K, Yamada M. 2006. J Neurochem 97: 105-15)。凝集条件: αシヌクレイン(6μM)を、カバー付きブラック96ウェルポリスチレンマイクロプレートで、化合物濃度100μM(A)または指示された濃度(B)としてトリスHCl(20mM、pH7.4)、10μM ThT、1%DMSO中でインキュベートした。プレートを、Tecan Geniosマイクロプレートリーダで、37℃で加熱した。全てのインキュベーションは、3重に行った。蛍光読取り: 蛍光を、測定を行う前に15秒間振盪させ10秒間停止させた後、15分ごとに測定した(λ_{ex}=450nm、λ_{em}=480nm)。値は、3回繰り返した平均である。誤差棒は、平均の標準偏差を表している。

【実施例９】

【０４３８】

治療薬としてのTrp-Trpジペプチド

合成したTrp-Trpジペプチド(表2)には、治療薬として2つの利点がある。1)これらのジペプチドは、天然に生ずるアミノ酸および/またはその鏡像異性体、即ちL-またはD-トリプトファンからなる場合には、著しい毒性を持つ可能性がない。2)L-Trpと類似しているので、大型中性アミノ酸輸送体によって認識され、それによって血液脳関門を横断することができる。これら2つの特徴により、好ましい薬物動態を有するジペプチドの可能性が高くなる。

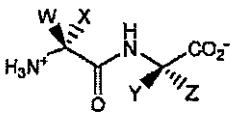
【０４３９】

本発明による、あるTrp-Trpジペプチドを、下記の表2に列挙する。

【表２】

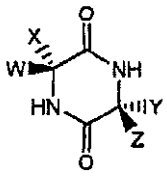
表2

(a) 線状Trp-Trpジペプチド



	W	X	Y	Z
L-L		H	H	
L-D		H		H
D-L	H		H	
D-D	H			H

(b) 環状Trp-Trpジペプチド



	W	X	Y	Z
シクロ(L-L)		H	H	
シクロ(D-D)	H			H
meso-シクロ		H		H

【０４４０】

任意の予想される薬物受容体結合は、薬物の相互作用官能基の3次元構造に依存するので、Trp-TrpのL-およびD-立体異性体の全ての組合せが合成された(L-L、L-D、D-L、D-D)。これは、首尾のよい相互作用をもたらす可能性を増大させ、また、結合の立体化学要件に関する可能性ある手懸りを提供するという、2つの目的に適うものであった。TrpのD-鏡像異性体を分子に組み込むことも、全体的なペプチド模倣薬設計プロセスの一部であった

。D-鏡像異性体は、天然に生ずるものではないので、D含有ペプチドの酵素アミド結合切断の機会が減少し、それによって、L-Lジペプチド全体における薬物動態の改善がもたらされる。

【０４４１】

環状Trp-Trpジペプチドの合成も、ペプチド模倣プロセスの別のステップとして行った。アミノ末端もカルボキシル末端も持たないので、これらの分子では、内因性プロテアーゼによって代謝される可能性が低下する。環状ジペプチドの、別の魅力ある特徴とは、全体的にその毒性が欠けていることである。これらの環状構造は、立体配座の自由度を制限し、したがって、これらが相互に作用することのできる非標的受容体の数が減少する。最後に、多くの環状ペプチドは、その親油性および両性イオン末端の欠如により血液脳関門を横断することが可能であり、したがって神経疾患の治療に適したものになる。

【実施例１０】

【０４４２】

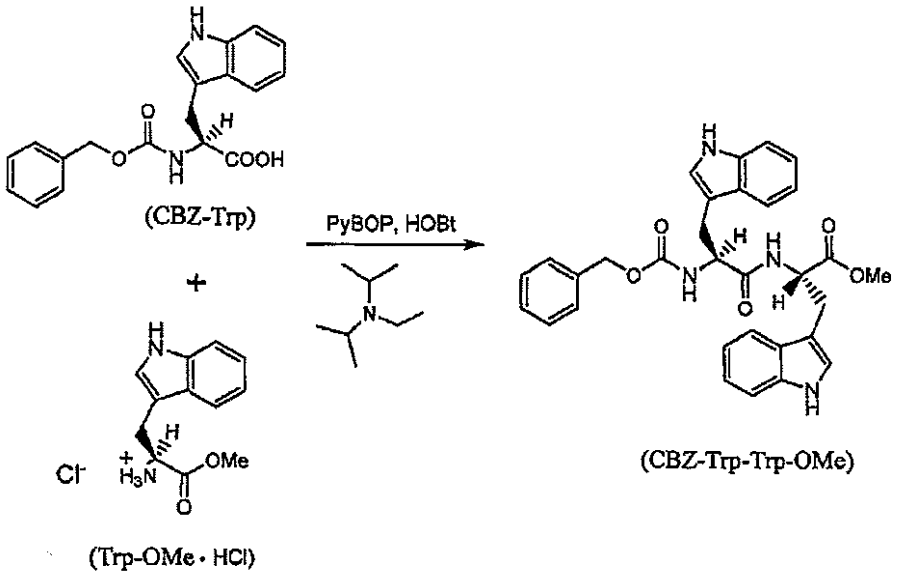
Trp-Trpジペプチドの合成

トリプトファンジペプチドの合成では、まず、N末端でベンジルオキシカルボニル(CBZ)基により保護されたTrpと、C末端でメチルエステルにより保護されたTrpとのカップリングを行った。N保護残基(DまたはL)の1つとC保護残基の1つとのカップリングは、カップリング試薬PyBOPおよびHOBtを使用して実施した(PyBOP=ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート; HOBt=N-ヒドロキシベンゾトリアゾール)。このステップを、保護L-Lの形成に関する実施例10のスキーム20に示す。次いで保護基を、メチルエステルの鹸化およびCBZ基の触媒水素化を介して除去して、線状ジペプチドを得た。

【０４４３】

環状ジペプチドを生成するために、触媒水素化を2保護Trp-Trp上で行ってCBZ基を除去し、その後メタノール中で還流して、分子内環化を行った。還流は、塩基1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)の存在下で行って、N末端窒素の求核性を高め、それによって反応速度を速めた。アンモニアは、この容量で、シクロ(L-Trp-L-Trp)の初期合成に使用されている。鹸化、水素化、および環化反応を、実施例10のスキーム21に示す。

【化４４】



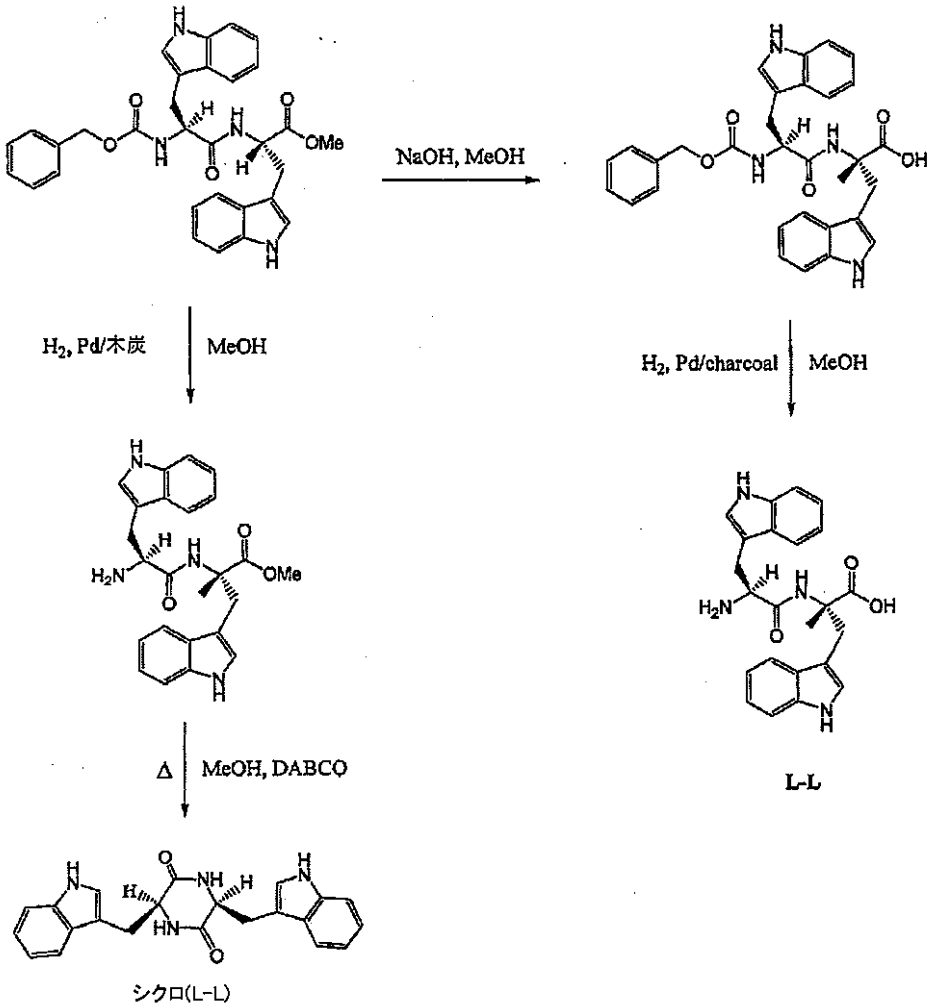
スキーム20. Trp-Trpの合成における概略的なカップリング手順。上記にて示される反応は、ジペプチドのL-L異性体に関する。

【０４４４】

合計で4つの立体異性体は、線状Trp-Trp(L-L、L-D、D-L、およびD-D)に関して存在するが、3つの異なる立体配置だけは、環状Trp-Trp、即ちシクロ(L-L)、シクロ(D-D)、および

meso-シクロ(Trp-Trp)に関して存在し；環化すると、カルボキシルおよびアミノ末端残基が互いに区別できなくなり、その結果、L-DおよびD-L立体異性体が同一になる。環状Trp-Trpの3つの異性体を、上記表2に示し、これらに対応する2保護ジペプチドからの概略的な合成を、実施例10のスキーム21に示す。

【化４５】



スキーム21. 2保護ジペプチドからの環状および線状Trp-Trpの概略的な合成。
上記にて示される反応はL-L異性体に関する。
DABCO: 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン。

【実施例１１】

【０４４５】

実験

試薬および溶媒を、商業上の供給元(Aldrich, Bachem, and Fluka)から得た。融点(mp)は、Mel-Temp II毛管装置を使用して決定し、補正しなかった。旋光度は、経路長が1デシメートルのAutopol II自動旋光計を使用してナトリウムD線(589nm)で測定し；値は、°mL $g^{-1}dm^{-1}$の単位で報告する。薄層クロマトグラフィー(TLC)を、アルミニウムで裏打ちされたコーティング付Brinkmannシリカゲル60F_{254}プレートを使用して行った。TLCで使用された溶媒系を表3に示す。化合物を、UV光を使用して視覚化した。第1級アミン官能基の存在は、ニンヒドリンでプレートの顕色を行うことによって決定した。

【０４４６】

赤外(IR)スペクトルを、KBrディスクを使用してBomem 120 FT-IR分光光度計に記録した。^{1}Hおよび^{13}C NMRスペクトルを、重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d_6)中でBruker Avance 400 MHz分光計により記録した。化学シフト(δ)を、テトラメチルシラン(TMS)のpp

mダウンフィールドとして報告し、溶媒ピークに基づいて較正する。相関分光法(COSYおよびHETCOR)を使用して、構造的な結合性を確認した。

【０４４７】

高速原子衝撃(FAB)質量分光法は、VG Quattro質量分光計で行った。化合物を、グリセロールに溶かした2%酢酸中で分析した。高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)を、C_{18}逆相カラムを備えたBeckman製System Gold装置で行った。共にHPLC級のメタノールおよび0.2%トリフルオロ酢酸(TFA)を溶媒系に使用し、化合物の検出は、220nmでの吸光度をモニターすることによって実現した。合成した全ての化合物は、上記にて概説したHPLC法を使用したとき、純度が95%よりも高かった。

【表３】

表3
TLCで使用される溶媒系

溶媒系	溶媒	比
A	アセトニトリル/水/酢酸	20:1:1
B	エタノール/酢酸	50:1
C	アセトニトリル/水/酢酸	4:1:1
D	酢酸エチル/メタノール	5:1

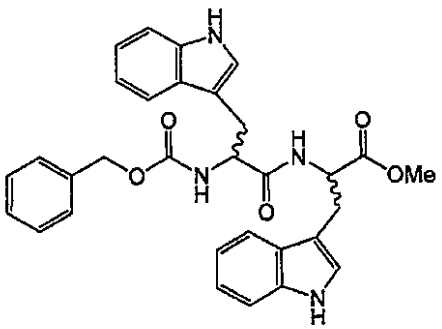
【実施例１２】

【０４４８】

CBZ-TrpおよびTrp-OMeのカップリングのための概略的手順

N保護Trp(0.679g、2.01mmol、1.0当量)を、THF(30ml)に溶解した。PyBOP(1.0当量)を添加し、その後HOBt(1.0当量)およびカルボン酸保護アミノ酸塩(0.563g、2.20mmol、1.1当量)を添加した。ジイソプロピルエチルアミン(2.1当量)を添加して、混合物を24時間撹拌した(TLC終了)。溶液を減圧下で濃縮し、得られた油を酢酸エチル(EtOAc、25mL)に溶解した。有機相を、塩水(3×20mL)、1M HCl(2×20mL)、飽和$NaHCO_3$(3×20mL)、および最後に塩水で再び(3×20mL)洗浄した。有機相を$MgSO_4$上で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた黄色の油を、EtOAc/ヘキサンから再結晶し、真空乾燥することによって、白色の固体が得られた。化合物の収率、融点、および旋光度を、文献値と一緒に表4に示す(4つのジアステレオマーの全ては既に合成されており、Guarnaccia, et al., Biopolymers 1975, 14, 2329-2346; Chieu et al., Journal of the American Chemical Society 1982, 104, 3002-3007に特徴付けられている)。2保護ジペプチドのその他の物理的性質(例えば、^{1}Hおよび^{13}C NMR、IR、および質量分光法からのスペクトル)は、予測した通りであり、文献調査と一致していた。

【化４６】



CBZ-Trp-Trp-OMe

【表４】

表4

CBZ-Trp-Trp-OMe異性体の物理的性質

化合物	収率	融点(℃)		$[\alpha]_D^{25}$	
		測定値	文献値	測定値	文献値
CBZ-L-Trp-L-Trp-OMe	86%	192～194	194～197	+23.5	+27.1
CBZ-L-Trp-D-Trp-OMe	87%	197～201	199～201	-13.9	-
CBZ-D-Trp-L-Trp-OMe	92%	211～214	205～206	+14.2	-
CBZ-D-Trp-D-Trp-OMe	89%	192～194	196～198	-21.2	-

$[\alpha]_D^{25}$の全ての値は、0.8g/dlの濃度で氷酢酸(AcOH)中で測定された
(Chieu DT et al. 1982. J Am Chem Soc 104:3002-7参照)
(Guaraccia R et al. 1975. Biopolymers 14:2329-46も参照)

【実施例１３】

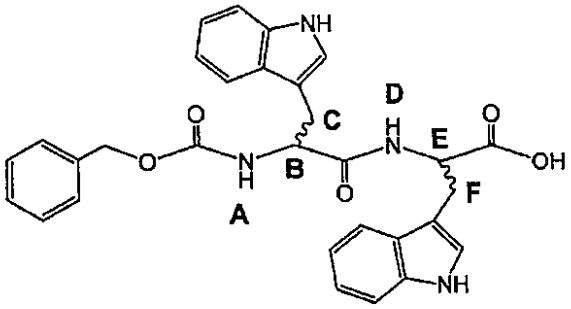
【０４４９】

Trp-TrpのC末端からメチルエステルを除去するための概略的手順。

【０４５０】

McDermott et al., Journal of the American Chemical Society 1982, 104,3002-3007の鹸化法を使用した。2保護ジペプチド(0.425g、0.79mmol)をMeOH(20mL)中に溶解し、1N NaOH(5mL)をこの溶液に添加した。反応は、この規模で難なく2重にまたは3重に随時行った。反応を、撹拌してTLCによりモニターした。2時間後、水(20mL)を添加し、未反応の化合物をエーテルで洗浄することにより(2×20mL)除去した。次いで水相を、濃HClでpH2に酸性化し、EtOAcを素早く添加した(20mL)。EtOAc相を分離し、水相をさらに2回、EtOAc(20mL)で抽出した。抽出物を$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、得られた油をEtOAc/ヘキサンから再結晶させ、次いでMeOH/H_2Oから再結晶させた。得られた白色の固体を真空乾燥した。

【化４７】



CBZ-Trp-Trp-OH

【０４５１】

本発明によるN保護ジペプチド(CBZ-Trp-Trp-OH)の4つのジアステレオマーは、下記の通りであった。

【０４５２】

CBZ-L-Trp-L-Trp-OH

白色の固体 (0.257g, 87.3%); 融点 207～210℃ (文献値209～210℃); $[\alpha]_D^{25}$ +19.2、c 0.8、AcOH (文献値+23.7, c 0.8, AcOH); TLC (R_f) A: 0.74、B: 0.69; IR (ν_{max}): 3412 (NH)、3372 (NH)、3334 (NH)、3054 (CH, 芳香族)、2921 (CH)、1729 (COOH)、1695 (C=O)、1659 (C=O)、1515 (C=C, 芳香族) cm^{-1}; ^1H NMR: δ: 2.90 (dd, 1H, H_C, J=11.7Hz, J=12.1Hz)、3.21 (m, 3H, $2H_F$および$H_{C'}$)、4.35 (m, 1H, H_B)、4.54 (m, 1H, H_E)、4.94 (s, 2H, Z-CH_2)、7.2 (m, 14H, 13Ar-HおよびH_A)、7.56 (d, 1H, Ar-H, J=7.4Hz)、7.65 (d, 1H, Ar-H, J=7.5Hz)、8.29 (d, 1H, H_D, J=7.1Hz)、10.82 (s, 1H, インドー

ル N-H)、10.90 (s, 1H, インドール N-H)、12.64 (bs, 1H, CO_2-H); ^{13}C NMR: 28.02、28.69、53.82、56.19、66.09、110.49、111.05、112.16 (2C)、116.70 (2C)、119.04、119.25、119.42 (2C)、121.68、121.78、124.69 (2C)、128.12、128.31、128.51、129.15、136.91、137.81、153. 21 (2C)、156.64、172.81、174.13; FAB (m/z): 525.2 $[M+H]^+$。

【０４５３】

CBZ-L-Trp-D-Trp-OH

白色の固体 (0.799g, 81.6%); 融点 184～186℃; $[\alpha]_D^{25}$ -11.7、c 0.8、AcOH; TLC (R_f) A: 0.74、B: 0.69; IR (ν_{max}): 3409 (NH)、3334 (NH)、3058 (CH, 芳香族)、2934 (CH)、1715 (COOH)、1667 (C=O)、1515 (C=C, 芳香族) cm^{-1}: ^{1}H NMR δ: 2.72 (dd, 1H, H_C, J=14.4Hz, J=10.3Hz)、2.90 (dd, 1H, $H_{C'}$, J=10.6Hz, J=3.1Hz)、3.03 (dd, 1H, H_F, J=8.5Hz, J=14.5Hz)、3.17 (dd, 1H, $H_{F'}$, J=4.9Hz, J=14.4Hz)、4.33 (m, 1H, H_B)、4.50 (m, 1H, H_E)、4.92 (s, 2H, Z-CH_2)、7.2 (m, 14H, 13Ar-HおよびH_A)、7.55 (d, 1H, Ar-H, J=7.8Hz)、7.60 (d, 1H, Ar-H, J=7.9Hz)、8.32 (d, 1H, H_D, J=7.9Hz)、10.74 (s, 1H, インドール N-H)、10.85 (s, 1H, インドール N-H)、12.71 (bs, 1H, CO_2-H); ^{13}C NMR: 28.02、28.69、53.69、56.08、65.97、110.49、110.95、111.97、112.10、118.92、118.99、119.16、119.44、121.54、121.68、124.50、124.61、127.95、128.03、128.19、128.40、129.05 (2C)、136.79、136.85、137.75 (2C)、156.51、172.54、174.07; FAB (m/z): 525.2 $[M+H]^+$。

【０４５４】

CBZ-D-Trp-L-Trp-OH

白色の固体 (0.829g, 83.5%); 融点 189～191℃; $[\alpha]_D^{25}$ +12.4、c 0.8、AcOH; TLC (R_f) A: 0.74、B: 0.69; IR (ν_{max}): 3407 (NH)、3334 (NH)、3057 (CH, 芳香族)、2926 (CH)、1714 (COOH)、1666 (C=O)、1517 (C=C, 芳香族) cm^{-1}: ^{1}H NMR δ: 2.72 (dd, 1H, H_C, J=14.4Hz, J=10.4Hz)、2.90 (dd, 1H, $H_{C'}$, J=3.7Hz, J=14.4Hz)、3.04 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=14.5Hz)、3.17 (dd, 1H, J=4.9Hz, J=14.4Hz)、4.33 (m, 1H, H_B)、4.51 (m, 1H, H_E)、4.92 (s, 2H, Z-CH_2)、7.2 (m, 14H, 13Ar-HおよびH_A)、7.55 (d, 1H, Ar-H, J=7.8Hz)、7.60 (d, 1H, Ar-H, J=7.9Hz)、8.32 (d, 1H, H_D, J=7.9Hz)、10.74 (s, 1H, インドール N-H)、10.85 (s, 1H, インドール N-H)、12.71 (bs, 1H, CO_2-H); ^{13}C NMR: 28.03、28.70、53.69、56.09、65.97、110.49、110.95、111.97、112.11、118.92、118.99、119.16、119.44、121.54、121.68、124.50、124.61、127.95、128.03、128.19、128.40、128.58、129.05、136.79、136.86、137.75 (2C)、156.51、172.55、174.08; FAB (m/z): 525.2 $[M+H]^+$。

【０４５５】

CBZ-D-Trp-D-Trp-OH

白色の固体 (0.838g, 86.2%); 融点 206～207℃; $[\alpha]_D^{25}$ -17.5、c 0.8、AcOH; TLC (R_f) A: 0.74、B: 0.69; IR (ν_{max}): 3409 (NH)、3334 (NH)、3057 (CH, 芳香族)、2934 (CH)、1716 (COOH)、1663 (C=O)、1519 (C=C, 芳香族) cm^{-1}; ^{1}H NMR: δ: 2.90 (dd, 1H, H_C, J=4.0Hz, J=14.6Hz)、3.21 (m, 3H, 2H_Fおよび$H_{C'}$)、4.35 (m, 1H, H_B)、4.54 (m, 1H, H_E)、4.94 (s, 2H, Z-CH_2)、7.2 (m, 14H, 13Ar-HおよびH_A)、7.56 (d, 1H, Ar-H, J=7.4Hz)、7.65 (d, 1H, Ar-H, J=7.8Hz)、8.29 (d, 1H, H_D, J=7.4Hz)、10.82 (s, 1H, インドール N-H)、10.90 (s, 1H, インドール N-H)、12.73 (bs, 1H, CO_2-H); ^{13}C NMR: 27.87、28.63、53.82、56.21、66.09、110.49、111.04、112.21 (2C)、116.67 (2C)、119.04、119.25、119.43 (2C)、121.69、121.78、124.52、124.70、128.12、128.31、128.51、129.16、136.91、137.81、152.69、155.01、156.64、172.82、174.14; FAB (m/z): 525.2 $[M+H]^+$。

【実施例１４】

【０４５６】

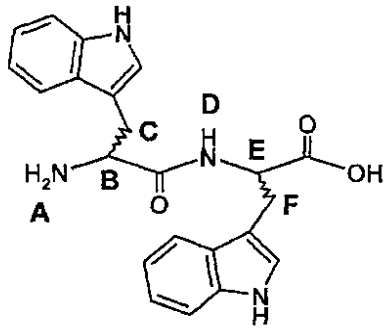
Trp-TrpのN末端からCBZ基を除去するための概略的手順。

【０４５７】

CBZ基を、触媒水素化を使用して除去した。N保護ジペプチド(0.470g、0.89mmol)をMeOH

(20mL)に溶解し、この系にN_2を一気に流した。次に10%パラジウム担持木炭(0.470g)を添加し、この系にN_2を一気に流し、その後H_2を一気に流した。次いで混合物を、TLCの終了が示されるまで(約1時間)、バルーンからのH_2圧力下で激しく撹拌した。溶液を濾過し、濃縮した。得られた透明な油をMeOH/Et_2O/ヘキサンから再結晶させ、真空乾燥することにより、白色または明るいピンク色の粉末が得られた。

【化４８】



H-Trp-Trp-OH

【０４５８】

本発明によるH-Trp-Trp-OHの4つのジアステレオマーは、下記の通りであった。

【０４５９】

H-L-Trp-L-Trp-OH

白色の固体 (0.285g, 81.1%); 融点 174～176℃ (文献値186℃); $[\alpha]_D^{25}$ -9.0、c 0.8、EtOH (文献値-11.0、c 0.426, EtOH);TLC (R_f) B: 0.30、C: 0.71; IR (ν_{max}): 3405 (NH)、3059 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、1668 (C=O)、1600 (C=O)、1522 (C=C, 芳香族) cm^{-1}: ^1H NMR δ: 2.84 (dd, 1H, H_C, J=8.5Hz, J=14.9Hz)、3.12 (m, 3H, $2H_F$および$H_{C'}$)、3.62 (dd, 1H, H_B, J=4.4Hz, J=8.2Hz)、4.51 (m, 1H, H_E)、5.9 (bs, 2H, H_A)、7.2 (m, 10H, Ar-H)、8.35 (d, 1H, H_D, J=7.4Hz)、10.84 (s, 1H, インドール N-H)、10.97 (s, 1H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 28.25、30.37、54.15、55.12、110.24、110.74、111.98、112.16、118.92、119.06、119.27 (2C)、121.49、121.71、124.37、125.01、128.19、128.38、136.77、137.09、173.02、174.16; FAB (m/z): 391.3 $[M+H]^+$。

【０４６０】

H-L-Trp-D-Trp-OH

明るいピンク色の固体 (0.261g, 75.0%); 融点 173～176℃; $[\alpha]_D^{25}$ +32.0、c 0.8、EtOH; TLC (R_f) B: 0.17、C: 0.62; IR (ν_{max}): 3407 (NH)、3059 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、2855 (CH)、1668 (C=O)、1600 (C=O)、1526 (C=C, 芳香族) cm^{-1}; ^1H NMR δ: 2.69 (dd, 1H, H_C, J=9.1Hz, J=14.4Hz)、3.04 (m, 2H, $H_{C'}$およびH_F)、3.19 (dd, 1H, $H_{F'}$, J=5.5Hz, J=15.1Hz)、3.73 (m, 1H, H_B)、4.45 (m, 1H, H_E)、6.11 (bs, 2H, H_A)、7.3 (m, 10H, Ar-H)、8.37 (s, 1H, H_D)、10.82 (s, 1H, インドール N-H)、10.92 (s, 1H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 28.47、29.98、54.74 (2C)、109.90、111.21、111.98、112.11、118.89、119.01、119.23、119.29、121.44、121.67、124.35、125.07、127.99、128.41、136.80、137.04、171.98、174.60; FAB (m/z): 391.3 $[M+H]^+$。

【０４６１】

H-D-Trp-L-Trp-OH

明るいピンク色の固体 (0.310g, 85.0%): 融点 179～182℃: $[\alpha]_D^{25}$ -40.3、c 0.8、EtOH; TLC (R_f) B: 0.17、C: 0.62; IR (ν_{max}): 3407 (NH)、3262 (NH)、3059 (CH, 芳香族)、2921 (CH)、1671 (C=O)、1600 (C=O)、1526 (C=C, 芳香族) cm^{-1}: ^1H NMR δ: 2.68 (dd, 1H, H_C, J=9.0Hz, J=14.2Hz)、3.02 (m, 2H, $H_{C'}$およびH_F)、3.18 (dd, 1H, $H_{F'}$, J=4.4Hz, J=14.1Hz)、3.71 (m, 1H, H_B)、4.44 (m, 1H, H_E)、5.50 (bs, 2H, H_A)、7.3 (m, 10H, Ar-H)、8.37 (s, 1H, H_D)、10.81 (s, 1H, インドール N-H)、10.90 (s, 1H, イ

ンドール N-H); ^{13}C NMR: 28.41、30.09、54.64、54.76、109.94、111.10、111.99、112.10、118.91、119.01、119.20、119.28、121.46、121.67、124.36、125.04、127.99、128.36、136.80、137.03、172.14、174.47; FAB (m/z): 391.3 $[M+H]^+$。

【０４６２】

H-D-Trp-D-Trp-OH

白色の固体 (0.351g, 73.1%); 融点 172～175℃: $[\alpha]_D^{25}$ +11.0、c 0.8、EtOH; TLC (R_f) B: 0.30、C: 0.71; IR (ν_{max}: 3406 (NH)、3059 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、2868 (CH)、1668 (C=O)、1600 (C=O)、1523 (C=C, 芳香族) cm^{-1}: ^{1}H NMR δ: 2.82 (dd, 1H, H_C, J=8.5Hz, J=14.2Hz)、3.13 (m, 3H, $2H_F$および$H_{C'}$)、3.62 (m, 1H, H_B)、4.52 (m, 1H, H_E)、4.70 (bs, 2H, H_A)、7.2 (m, 10H, Ar-H)、8.39 (d, 1H, H_D, J=6.8Hz)、10.83 (s, 1H, インドール N-H)、10.94(s, 1H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 28.27、30.38、54.15、55.12、110.26、110.75、111.98、112.16、118.93、119.08、119.27 (2)、121.50、121.71、124.37、125.04、128.20、128.38、136.78、137.09、173.03、174.16; FAB (m/z): 391.3 $[M+H]^+$。

【実施例１５】

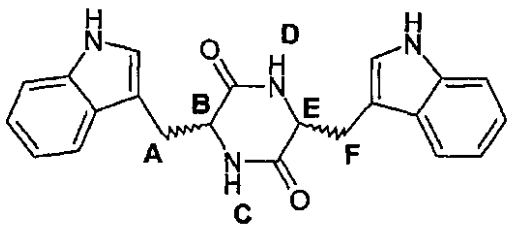
【０４６３】

ジペプチド環化のための概略的手順。

【０４６４】

2保護ジペプチド(0.545g、1.00mmol)を、N末端からCBZ保護基を除去するために最初に触媒作用によって水素化した。この水素化は、先の手順に従って行ったが、最終の再結晶化は行わなかった。代わりに、油をMeOH(200mL)に溶解し、TLCの終了が示されるまで(24から48時間)DABCO(0.380g、3当量)により還流した。溶液を濃縮した結果、透明な油が残った。水(50mL)を添加し、その後、pHが2に達するまで1N HClを1滴ずつ添加した。得られた白色または薄黄色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し(50mL×3)、エーテルで洗浄し(20mL×3)、真空乾燥した。

【化４９】



Cyclo(Trp-Trp)

【０４６５】

本発明による実施例15のシクロ(Trp-Trp)の3つのジアステレオマーは、下記の通りであった。

【０４６６】

シクロ(L-Trp-L-Trp)

白色の固体 (0.225g, 59.5%); 融点 271～276℃ (文献値265～268℃); $[\alpha]_D^{25}$ -141、c 0.8、MeOH (文献値-115, c 0.32, MeOH); TLC (R_f) A: 0.66、D: 0.47; IR (ν_{max}): 3413 (NH)、3328 (NH)、3056 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、1737 (N-C=O)、1671 (N-C=O)、1516 (C=C, 芳香族) cm^{-1}; ^{1}H NMR δ: 2.18 (m, 2H, H_AおよびH_F)、2.70 (m, 2H, $H_{A'}$および$H_{F'}$)、3.88 (m, 2H, H_BおよびH_E)、6.60 (s, 2H, Ar-H)、7.00 (m, 4H, Ar-H)、7.31 (m, 4H, Ar-H)、7.72 (s, 2H, H_CおよびH_D)、10.85 (s, 2H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 30.87 (2C)、56.06、56.14、109.61 (2C)、112.12 (2C)、119.21 (2C)、119.40 (2C)、121.66 (2C)、125.26 (2C)、128.21 (2)、136.84、136.90、167.59 (2C); FAB (m/z): 373.3 $[M+H]^+$。

【０４６７】

メソ-シクロ(Trp-Trp)

明るい黄色の固体 (0.268g, 71.8%); 融点 237～239; $[\alpha]_D^{25}$ +1.3、c 0.8、MeOH; TLC (R_f): A: 0.64、D: 0.47; IR (ν_{max}): 3413 (NH)、3347 (NH)、3056 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、1735 (N-C=O)、1672 (N-C=O)、1516 (C=C, 芳香族) cm^{-1}; ^1H NMR δ: 2.85 (dd, 2H, H_AおよびH_F, J=14.4Hz, J=4.2Hz)、3.10 (dd, 2H, $H_{A'}$および$H_{F'}$, J=14.4Hz, J=3.7Hz)、3.37 (m, 2H, H_BおよびH_E)、7.0 (m, 6H, Ar-H)、7.30 (d, 2H, Ar-H, J=8.0Hz)、7.51 (d, 2H, Ar-H, J=7.8Hz)、7.85 (s, 2H, H_CおよびH_D)、10.86 (s, 2H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 29.04 (2C)、55.40 (2C)、109.14 (2C)、111.85 (2C)、119.06 (2C)、119.64 (2C)、121.53 (2C)、125.21 (2C)、128.39 (2C)、136.58 (2C)、168.37 (2C); FAB (m/z): 373.2 $[M+H]^+$

シクロ(D-Trp-D-Trp)

白色の固体 (0.241g, 62.0%); 融点 276～278℃; $[\alpha]_D^{25}$ +120°、c 0.8、EtOH; TLC (R_f) A: 0.69、D: 0.49; IR (ν_{max}): 3419 (NH)、3328 (NH)、3059 (CH, 芳香族)、2927 (CH)、1735 (N-C=O)、1671 (N-C=O)、1516 (C=C, 芳香族) cm^{-1} : ^1H NMR δ: 2.17 (m, 2H, H_AおよびH_F)、2.70 (m, 2H, $H_{A'}$および$H_{F'}$)、3.88 (m, 2H, H_BおよびH_E)、6.60 (s, 2H, Ar-H)、7.02 (m, 4H, Ar-H)、7.31 (m, 4H, Ar-H)、7.71 (s, 2H, H_CおよびH_D)、10.84 (s, 2H, インドール N-H); ^{13}C NMR: 30.85 (2C)、56.13 (2C)、109.61 (2C)、112.11、112.37、119.21 (2)、119.40 (2)、121.66 (2C)、125.26 (2C)、128.20 (2C)、136.90 (2C)、167.59 (2C)。

【実施例１６】

【０４６８】

軽度から中程度のアルツハイマー病(AD)患者での認知能力に対するアミノ酸の影響を評価するために、L-トリプトファン(Trp)の第IV相臨床試験を実施した。ADに罹っている患者のTrp投与について調査した初期試験は、行われている[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72]。本発明の試験は、TrpとAβのHHQK領域との可能性ある結合[D Giulian et al. (1998). Journal of Biological Chemistry 273: 29719-26]、およびその後のAβプラーク形成の破壊について予測するのに対し、初期試験は、神経伝達物質置換療法を基にしていた。Trpを投与することによって、その代謝産物でありセロトニンとしてより良く知られている5-ヒドロキシトリプトファンのレベルは上昇することが予測され、それによって、ADに罹っている者が経験する神経伝達物質の欠損が抑えらる[Siegel,GJ; Agranoff,BW; Albers,RW; Molinoff,PB, Basic Neurochemistry. Fifth ed. 1994, New York: Raven Press, 1054pp]。また、この試験に動機付けを与えることも、精神障害を持つ高齢の患者に対してTrpが利益をもたらすことがわかったという初期の理由を有していた[Shaw,DM; Tidmarsh,SF; Karajgi,BM; Sweeney,EA; Williams,S; Elameer,M; Twining,C. British Journal of Psychiatry, 1981, 139: 580-2, Lehmann, J; Persson,S; Walinder,J; Wallin,L. Acta Psychiatrica Scandinavica, 1981, 64: 123-31]。

【０４６９】

初期プラセボ制御Trp試験[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72]には、データの生成および解釈が妨害されるといういくつかの因子が欠点としてある。これらには、わずか10名の患者という小さいサンプルサイズであって、そのうちの2名が試験中に脱落していること; 患者の認知および行動試験の感度の問題; 3カ月という比較的短い観察期間: および患者のプラセボ群は、ベースラインで実質的により多く痴呆になったという発見が含まれた。しかしこれらの混乱を招く特徴にもかかわらず、この試験では、Trp血漿レベルの上昇と認知試験スコアの上昇との間に統計的に有意な相関が得られた。この認知が循環Trpレベルの関数として改善されるという発見は、試験を先導する研究者および作成者によって肯定的に解釈された。しかしその結論的な評価では、作成者は、潜在的に致命的な好酸球増加症筋肉痛症候群(EMS)における当時では新しいTrpの植物サプリメントの関連性が原因となって、ADにおけるTrpの利点に関する別の

試験をより大きい規模で追跡することが難しいと推測した。補遺Aのプロトコルのセクション2.3で論じられるように、EMSの場合は、遺伝子操作した細菌を使用して、不測の毒性副産物と一緒に最終的にはTrpを生成する単一の集団に結び付けられた。

【０４７０】

Trpを使用する研究が、EMSの問題によって妨げられる可能性があるという予測は、真実であることが証明され、ADにおいてTrpを補うというその他の臨床試験は、その潜在的に有益な効果が明らかにされたので15年以上行われていない。しかし最近の試験では、AD患者で急激なTrpの減少があると、認知機能に障害が生ずることが示されている[Porter,RJ; Lunn,BS; Walker,LL; Gray,JM; Ballard,CG; O Brien,JT. American Journal of Psychiatry, 2000, 157: 638-40, Porter,RJ; Lunn,BS; O'Brien,JT. Psychol Med, 2003, 33: 41-9]。この発見は、AD患者が著しく低いTrpの血漿濃度を有するという発見[Fekkes,D; van der Cammen,TJ; van Loon,CP; Verschoor,C; van Harskamp,F; de Koning,I; Schudel,WJ; Pepplinkhuizen,L. J Neural Transm, 1998, 105: 287-94, Widner,B; Leblhuber,F; Walli,J; Tilz,GP; Demel,U; Fuchs,D. Adv Exp Med Biol, 1999, 467: 133-8, Widner,B; Leblhuber F; Walli,J; Tilz,GP; Demel, U; Fuchs,D. J Neural Transm, 2000, 107: 343-53]と一緒に、ADの病因におけるアミノ酸の保護的役割を裏付けている。この研究の作成者は、低レベルの循環Trpから生ずるセロトニンレベルの減少が、ADの認知障害に実質的に関与し得ることをしばしば示唆している[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72., Porter,RJ; Lunn,BS; Walker,LL; Gray,JM; Ballard,CG; O Brien,JT. American Journal of Psychiatry, 2000, 157: 638-40, Porter, RJ; Lunn,BS; O'Brien,JT. Psychol Med, 2003, 33: 41-9, Fekkes,D; van der Cammen, TJ; van Loon,CP; Verschoor,C; van Harskamp,F; de Koning,I; Schudel,WJ; Pepplinkhuizen,L. J Neural Transm, 1998, 105: 287-94]。

【０４７１】

試験の設計および進行

現行の試験は、これに先行する試験に対していくつかの改善を行うことにより設計された[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990,5: 261-72]: (1)多数の患者が登録され、したがって、より正確な統計的分析のためにより大きいデータ集合が得られた; (2)用いられた認知試験は、初期試験で使用されたもの(これまで信頼性がないことが示されている)とは異なって、広く許容されかつ神経学および精神医学の分野で日常的に使用される(神経心理学者J.Irwinとの私信による); (3)試験の所要時間は、3カ月ではなく6カ月であり、プラセボ群に対する治療群の相違を検出する可能性が高くなった。

【０４７２】

Trpは、初期臨床調査で示唆されたように、セロトニン経路を通してAD患者に利益をもたらすことができるが[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72., Porter,RJ; Lunn,BS; Walker,LL; Gray,JM; Ballard,CG; O Brien,JT. American Journal of Psychiatry, 2000, 157: 638-40, Porter,RJ; Lunn,BS; O'Brien,JT. Psychol Med, 2003, 33: 41-9, Fekkes,D; van der Cammen,TJ; van Loon,CP; Verschoor,C; van Harskamp, F; de Koning,I; Schudel,WJ; Pepplinkhuizen,L. J Neural Transm, 1998, 105: 287-94]、TrpはAβと結合することができ、またフィブリル形成を阻害することも可能である。「インドール-陰イオン」化合物であることによって、Trpは、AβのHHQK領域に対する1つの陽イオン-π結合および1つの陰イオン-陽イオン相互作用を形成することができた。このタイプの結合は、HHQK領域の3つの塩基性残基の2に結合する、そのインドールおよびカルボキシレート基からなるTrpの2点ファルマコフォアを含む可能性がある。

【０４７３】

この臨床試験では、12名の患者を登録した。患者に、1gのTrp(n=8)またはプラセボ(n=4)を、6カ月間にわたって1日2回投与し、その認知能力を、標準化された試験を使用して、3カ月および6カ月のベースラインで評価した。全ての登録および試験は、主任研究員であ

るD.F.Weaver, M.D.,Ph.Dの監督下でKingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canadaで実施した(プロトコルは、補遺Aとして添付する)。2重盲検法の1次エンドポイントは、Trp投与を受けた患者が、プラセボ群よりも認知が改善されまたは認知能力低下が縮小されることによって、対照よりもうまく機能するか否かを決定することであった。

【０４７４】

方法

参加者

適格な参加者は、the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition(DSM-IV)[Anonymous, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition(DSM-IV). 1994, Washington,D.C.: American Psychiatric Association]およびthe National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)[McKhann,G; Drachman,D; Folstein,M; Katzman, R; Price,D: Stadlan,EM.Neurology, 1984, 34: 939-44]に記載されている、アルツハイマー病が疑われる臨床的基準を満たす者であった。包括的基準には下記の内容が含まれた: 簡易知能検査(MMSE)[Folstein,MF; Folstein,SE; McHugh,PR. J Psychiatr Res, 1975, 12: 189-98]スコア14から26によって反映されるような、重症度が軽度から中程度の痴呆; 症状の最短持続期間が1年; 最低年齢が50歳; 各臨床訪問に参加しかつ薬品の投与を確実に行うことが可能な介護者がいることを条件に、家庭または施設で生活していること; 必要な精神測定試験を行うことができること; 適度に良好な栄養状態であること; バイタルサイン(座位および立位での血圧および心拍数)、尿検査、身体検査、および神経学的評価は、患者の年齢および性別に関して正常範囲内にありまたは研究専門の医師によって臨床的に有意ではないことが決定された結果をもたらさなければならない。

【０４７５】

患者は、4よりも大きいModified Hachinski Ischemia Scale[Rosen,WG; Terry,RD; Fuld,PA; Katzman,R; Peck,A. Ann Neurol, 1980, 7: 486-8]スコアによって証明されたように、血管性痴呆などの痴呆の任意のその他の原因を有しており; DSM-IVによる、抑うつ性偽痴呆および/または複数の主な抑うつ性エピソードの病歴; クロイツフェルト-ヤコブ病; 痴呆発症から1年以内の、臨床的に重要な頭部損傷; 心停止または心臓手術の後の痴呆の発症; 神経学的試験によって証明された、ハンチントン舞踏病またはパーキンソン病; 統合失調症、アルコールまたは物質の中毒を含めた、任意の主な精神障害のためのDSM-IV基準; 脳卒中の過去または現在の証拠; 神経梅毒またはHIVに対する血清陽性; ビタミンB_{12}または葉酸欠損; 矯正されていない甲状腺機能低下症を有する場合、この試験から除外された。損なわれた腎臓、肝臓、または胃腸機能を含めた、臨床的に有意な同時に存在する医学的状態を有する患者も、睡眠障害の過去または現在の証拠を有する患者と同じように除外した。

【０４７６】

下記の薬物は、安全性が理由で、または偽陽性結果を防止するために、禁止されている: ADまたは任意のその他の障害用の調査薬、MAO阻害剤(例えばフェネルジン、トラニルシプロミン、ノクロベミド)、SSRI抗うつ薬(例えばフルオキセチン、パロキセチン)、リチウム、アセチル-コリンエステラーゼ阻害剤(例えばドネペジル、ガランタミン)、イチョウ、チョウセンニンジン、ビタミンEサプリメント、ホルモン置換以上のエストロゲン、650mg/日より多い用量のアスピリン、連続30日よりも長い期間用の非ステロイド系抗炎症薬(NSAID、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク)(必要なら許可される)。患者によって採用された可能な併用治療に関する情報を、各訪問ごとに記録した。

【０４７７】

書面にされたインフォームドコンセントは、あらゆる試験手順を開始する前に、患者およびその代理の意思決定者から得た。この調査は、Queen's University Health Sciences and Affiliated Teaching Hospitals Research Ethics Board, Kingston, Canadaによって検討され認められた。

【０４７８】
調査設計
この調査は、Trp(1000mg、1日2回)または同一外観のプラセボが投与されるように、適格な参加者が無作為に割り当てられる、6カ月の2重盲検無作為法であった。募集者は、この割り当てに気付いていなかった。無作為化の割合は、AD臨床試験で先に使用されているように、Trp対プラセボが2対1であった[Erkinjuntti,T; Kurz,A; Gauthier,S; Bullock,R; Lilienfeld,S; Damaraju,CV. Lancet, 2002,359: 1283-90, Erkinjuntti,T; Kurz,A; Small,GW; Bullock,R; Lilienfeld,S; Damaraju,CV. Clin Ther, 2003, 25: 1765-82]。用量は単一のカプセルからなり、毎日朝食の1時間前および就寝時に投与された。薬物は、フェニルアラニンなどの食物アミノ酸との吸収競合を防ぐために、食物なしで摂取した[Kilberg,M; Haussinger,D, Mammalian Amino Acid Transport Mechanism and Control. 1992, Plenum: New York, p.166-7]。コンプライアンスを確実にするために、介護者が投薬日誌に記入した。最初のスクリーニングの後、0、3、および6カ月に往診を行った。全ての患者が試験を終了するまで、盲検を維持した。

【０４７９】
1次有効性の尺度は、MMSE[Folstein,MF; Folstein,SE; McHugh,PR. J Psychiatr Res, 1975, 12: 189-98]およびアルツハイマー病評価スケール認知機能検査(ADAS-Cog)[Rosen, WG; Mohs, RC; Davis,KL. Am J Psychiatry, 1984, 141: 1356-64]の変化であった。MMSEは、認知障害の存在および重症度を診断するための短い標準的な評価であり、認知機能の6つのドメイン、即ち方向、見当、注意、想起、言語、および構成能力を評価する。最大スコアは30ポイントであり、より低いスコアは、認知障害の程度がより大きいことを示す。ADAS-Cogは、試験の実施中に特定の仕事を行う患者の能力にのみ依拠する、一組11項目の試験である。この試験は0から70ポイントに及び、より高いスコアは、認知障害の程度がより大きいことを示す。

【０４８０】
2次有効性の尺度は、アルツハイマー病協同研究-変化に関する臨床的全般印象評価(ADCS-CGIC)[Schneider,LS; Olin,JT; Doody,RS; Clark,CM; Morris,JC; Reisberg,B; Schmitt,FA; Grundman,M; Thomas,RG; Ferris,SH. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1997, 11 Suppl 2: S22-32]、ベースラインから患者において生じた、臨床医により決定された、変化を示すように設計された各付け; 神経精神状況評価(NPI)[Cummings,JL; Mega,M; Gray,K; Rosenberg-Thompson,S; Carusi,DA; Gornbein,J. Neurology, 1994, 44: 2308-14]、痴呆患者に生ずる可能性のある行動の乱れ: 妄想、幻覚、動揺/攻撃、不快、不安、上機嫌/多幸症、無関心、脱抑制、興奮性/不安定性、および異常な運動行動を評価するために、神経精神病学者によって行われた試験; 認知症による機能障害評価(DAD)[Gelinas,I; Gauthier,L; McIntyre,M; Gauthier,S. Am J Occup Ther, 1999, 53: 471-81]、認知障害を持つ個人の食事の準備や家事など、日常生活における行動の機能的能力を量的に測定するのに使用される試験; 機能的活動質問票(FAQ)[Pfeffer,RI; Kurosaki,TT; Harrah,CH,Jr.; Chance,JM; Filos,S. J Gerontol, 1982, 37: 323-9]、機能的行動の介護者ベースの尺度; および時計描写試験[Tuokko,H; Hadjistavropoulos,T; Miller,JA; Beattie,BL. J Am Geriatr Soc, 1992, 40: 579-84]、実行機能および空間視覚認識を含めた認知能力の範囲を評価する道具であった。ベースライン後の各訪問で、参加者には、この試験の開始以来経験したあらゆる有害事象についても質問した。

【０４８１】
Trpまたはその代謝産物は、鎮静[Wyatt,RJ; Engelman,K; Kupfer,DJ; Fram,DH; Sjoerdsma,A; Snyder,F. Lancet, 1970, 2: 842-6, Mannaioni,G; Carpenedo,R; Corradetti,R; Carla,V; Venturini,I; Baraldi,M; Zeneroli,ML; Moroni,F. Adv Exp Med Biol, 1999, 467: 155-67]または抗抑制的性質[Boman,B. Aust N Z J Psychiatry, 1988, 22: 83-97]を有する可能性があるので、Pittsburgh Sleep Quality Index[Buysse,DJ; Reynolds,CF, 3rd; Monk,TH; Berman,SR; Kupfer,DJ. Psychiatry Res, 1989, 28: 193-213]およびCornell Depression Index[Alexopoulos,GS; Abrams,RC; Young,RC; Shamoian,CA. Biol Psy

chiatry, 1988, 23: 271-84]を行って、患者の痴呆のあらゆる変化がこれらの潜在的な作用とは関係ないことを確実にした。

【０４８２】

1次有効性変数、Pittsburgh Sleep Quality IndexおよびCornell Depression Indexは、0、3、および6カ月で測定したが、2次有効性変数は、0および6カ月で測定した。

【０４８３】

統計分析

全ての統計比較は両側検定であり、有意であると見なされるp値<0.05であった。分析は、治療する意思を基にし、t検定を用いた治療群と対照群との間での1次および2次有効性測定値におけるベースラインからの平均の変化を比較した。治療状態にかなり関連していることがわかった全ての有効性測定値を、ベースラインスコアおよび治療状態を独立変数として、かつスコアの変化を従属変数として、一緒にANOVAモデルに入力した。ベースラインの特徴を、t検定によって(連続変数に関し)また絶対的値に関するχ^{2}によって、治療群と対照群との間の有意な相違に関して試験をした。治療群の中で、治療状態にかなり関連していることが見出されたこれらの1次および2次結果の有効性測定値の、ベースラインからのスコアの変化を、両側対応t検定を用いて有意性に関して試験をした。

【０４８４】

結果

治療群およびプラセボ群は、ベースラインで類似した特徴を有していた(表5)。治療群は、認知試験においてより高いベースラインスコアに向けて一貫して延びていったが、有意レベルに達した差はなかった。

【表５】

表5. ベースラインの特徴

特徴	プラセボ (n = 4)	Trp (n = 8)	P値
人口統計			
女性 (%)	2 (50)	4 (50)	1.0
年齢、平均 (SD)	72.8 (9.1)	71.4 (8.3)	0.80
体重、平均(SD), kg	64.5 (5.8)	70.0 (18.2)	0.58
認知機能、平均スコア(SD)			
MMSE	21.0 (3.4)	22.4 (4.7)	0.61
ADAS-Cog	22.8 (7.2)	20.4 (8.7)	0.65
DAD	67.8 (26.5)	84.5 (22.2)	0.27
FAQ	18.8 (6.7)	10.9 (9.8)	0.18
NPI	15.5 (8.7)	17.8 (13.9)	0.78
時計描写	3.8 (4.2)	6.2 (3.0)	0.26

【０４８５】

有害事象は、Trpまたはプラセボを摂取した患者によって報告されておらず、この試験から脱退した患者はいなかった。全ての投薬日誌は、完全なコンプライアンスを示したものが返却された。全ての患者は、治療の意思による分析に入った。

【０４８６】

Trpに割り当てられた患者は、プラセボが投与された患者に比べて認知機能が改善した(表6、図15)。1次有効性の値に関しては、治療群が、3カ月(p=0.009)および6カ月(p<0.001)のMMSEスコアで著しく改善された変化を示し、一方、対照と比べたADAS-Cogにおける改善は、6カ月(p=0.017)で有意であったが3カ月(p=0.38)では有意ではなかった。改善は、5つの2次有効性測定値のうちの2つでも6カ月後に見られた: ADCS-CGICスコアはより高く、時計試験における変化は、プラセボ群に比べてTrpが投与された患者において改善された(表6)。1次および2次有効性の測定値における全ての有意な改善は、ベースライン試験スコアが制御された場合に著しく維持された(データは図示せず)。

【表６】

表6. 3および6カ月後の有効性の結果

結果の指標	プラセボ (n=4)	Trp (n=8)	治療の差 (Trp対プラセボ)	p値
3カ月後のベースラインからの平均(SE)変化				
MMSE[a]	-1.2 (0.5)	0.8 (0.4)	2.0	0.009
ADAS-Cog[b]	0.5 (0.3)	-0.8 (0.9)	1.3	0.39
6カ月後のベースラインからの平均(SE)変化				
MMSE[a]	-3.2 (0.6)	1.8 (0.5)	5.0	<0.001
ADAS-Cog[b]	3.5 (1.0)	-2.8 (1.4)	-6.3	0.017
DAD[a]	-11.2 (9.0)	1.5 (1.8)	12.8	0.25
FAQ[b]	5.2 (1.4)	3.2 (2.0)	-2.0	0.53
NPI[b]	22 (18)	3 (3)	-19	0.38
時計描写[a]	-1.8 (0.3)	1.1 (0.4)	2.9	<0.001
ADCS-CGIC[c]	6.5 (0.3)	3.6 (0.3)	2.9	<0.001

[a]正の変化は改善を示す。
[b]負の変化は改善を示す。
[c]6カ月のスコアは、ベースラインから変化していない(スコアは変化の尺度である)。より低いスコアが改善を示す。

【０４８７】

6カ月での、ベースラインからの治療群の改善は、MMSE(p=0.006)および時計試験(p=0.015)で有意であったが、ADAS-Cog(p=0.097)では有意ではなかった。Trpを摂取した人々における、3カ月でのMMSEスコアの改善も、同様に有意なレベルに到達できなかった(p=0.08)。

【０４８８】

憂鬱状態の患者において、治療群対プラセボ群での差の存在は見出されなかった; Cornell Depression Indexスコア>5によって示されるように、ベースラインではどの患者もうつ状態ではなかったが、Trpを摂取した2名の患者およびプラセボを摂取した1名の患者は、治療の6カ月後にうつ状態になった(即ち、各群の25%)。Pittsburgh Sleep Qualityにおけるスコア>4によって示されるように、睡眠の問題は、治療群またはプラセボ群においてベースラインまたは6カ月で報告されなかった。

【０４８９】

考察

この試験は、Trpの投与がアルツハイマー病の個人に有益であることを見い出した。MMSEおよびADAS-Cog試験によって測定された認知能力は、Trpを摂取した患者において、ベースラインおよびプラセボが投与された患者の両方よりも改善された。

【０４９０】

試験は多くの制約を受け、特に小サイズであった。当初は、この試験に30名の患者の登録(20名が治療、10名がプラセボ)を計画したが、登録機関の制限により、12名の患者しか

募集できなかった。より大きいコホートは、2つの群の間でのベースラインの認知試験において、より小さい差をもたらした可能性があり；どの差も有意であるとは見なされなかったが、治療群ではより大きい認知能力になるという一貫した傾向があった。ADがより進行した段階にある人々は、より早く衰えることがわかっているので[Mitnitski,AB; Graham,JE; Mogilner,AJ; Rockwood,K. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999, 54: M65-9]、この傾向は、2つの群の間での認知結果の差の一部の原因をなす可能性がある。

【０４９１】

試験のベースラインまたは終了時に睡眠障害またはうつ状態が報告される人数に関し、プラセボ群と治療群との間に存在する差は見られなかった。しかし、共にバイナリー測定値であるので、睡眠の質または気分の適度な改善または低下は、検出することができなかった。そのような矛盾が治療群と対照群との間に存在したなら、測定されたTrpの有効性に影響が生じていた可能性がある。

【０４９２】

AD患者におけるTrp初期試験では[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72]、Montgomery and Asberg Depression Rating Scale[Montgomery,SA; Asberg,M. Br J Psychiatry, 1979, 134: 382-9]によって測定されたうつ状態について、治療群とプラセボ群との間で差は見られなかった。睡眠の質に関するデータは不完全であり、したがって分析しなかった。

【０４９３】

全ての1次および2次有効性試験では、治療群がプラセボ群を凌ぐ傾向がありまたはプラセボ群を凌ぐ治療群に著しく関連付けられていることがわかっただけではなく、7つの試験のうち5つ(FAQ、NPI以外の全て)は、Trpが投与されたものの試験の過程全体を通して認知能力が上昇することを示唆した。これらの有効性測定値の2つ(MMSEおよび時計試験)は、ベースラインよりも6カ月で著しく改善されることがわかった。

【０４９４】

Trpが著しい利益をもたらすことを示した有効性測定値(MMSE、ADAS-Cog、時計試験、およびCGIC)は全て、より高いレベルの認知機能を評価するが、Trpから利益が得られないことを示した試験(FAQ、DAD、およびNPI)は、行動障害および機能能力を評価する。Trpは、非認知能力ではなく認知能力を改善するように働くと考えられるが、その他の説明は、この発見を裏付けることができる。例えば行動障害の測定は、計算または単語の想起などの特定の認知スキルを評価することよりも、より大きな不確実性に本来関連付けられている。非認知機能の測定におけるより大きな不確実性は、FAQ、DAD、およびNPI試験、特にそのような低いパワーの調査における治療群とプラセボ群との間の差を検出する能力を低下させている可能性がある。

【０４９５】

これは、痴呆患者に利益をもたらすTrpの第1の理由ではない。AD患者における先の無作為化臨床試験でのみ[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72]、筆者は、Trp血漿レベルの上昇と、情報、記憶、集中試験のスコア[Blessed,G; Tomlinson,BE; Roth,M. Br J Psychiatry, 1968, 114: 797-811]の上昇との間に有意な相関を見い出した。試験で使用されたいくつかのその他の有効性測定値は、プラセボ群よりも治療群において改善される傾向があった。より早期の非制御調査では、Shaw et al.が、毎日Trpを投与した後に(24mg/kg)、進行した老人性痴呆であるが特にADではない29名の患者のうち6名に、「盲検全般評価における明らかな改善」を見い出した[Shaw,DM; Tidmarsh,SF; Karajgi,BM; Sweeney,EA; Williams,S; Elameer,M; Twining,C. British Journal of Psychiatry, 1981, 139: 580-2]。プラセボが投与された患者は、誰も改善を示さなかった。

【０４９６】

逆に、痴呆患者におけるTrpの2重盲検交差試験は、薬物が何の利益ももたらさないものであることを示した[Smith,DF; Stromgren,E; Petersen,HN; Williams,DG; Sheldon,W. Acta Psychiatr Scand, 1984, 70: 470-7]。試験設計の差は、不十分な作用の原因をなす

可能性がある: 患者は全て療養所に滞在した; 試験の所要時間はわずか1カ月であった; 特にADではない任意の形の痴呆の患者は、その痴呆が非常に進行した者も含めて調査に登録した; 投薬は、1日1回のみ行った; Trpは、高タンパク質食品(ヨーグルトまたはチョコレートミルク)と共に同時投与した; 多くの患者はうつ状態に罹っていた。しかし特に興味深いのは、使用された有効性測定値が、患者の行動および機能能力に関する看護師[Plutchik,R; Conte,H; Lieberman,M; Bakur,M; Grossman,J; Lehrman,N. J Am Geriatr Soc, 1970, 18: 491-500]および心理学者[Gotestam,KG. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1981, 294: 54-63]による格付けであることであった。上述のように、Trpはこの試験において、FAQ、DAD、およびNPI試験のスコアに反映されるように、これらのドメインの改善に効果的ではないことがわかった。

【０４９７】

ADにおけるTrpの動作メカニズムは論じられてきた。初期試験の作成者[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72, Porter,RJ; Lunn,BS; Walker,LL; Gray,JM; Ballard,CG; O Brien,JT. American Journal of Psychiatry, 2000, 157: 638-40, Porter,RJ; Lunn,BS; O'Brien,JT. Psychol Med, 2003, 33: 41-9, Fekkes,D; van der Cammen,TJ; van Loon,CP; Verschoor,C; van Harskamp,F; de Koning,I; Schudel,WJ; Pepplinkhuizen,L. J Neural Transm, 1998, 105: 287-94]は、薬物がセロトニン形成経路を通して作用することができ、即ちTrpを多量に摂取することによって、より多くのセロトニンが合成されることを提示した。しかし、ADにおける選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRI)の臨床試験[Lyketsos,CG; DelCampo,L; Steinberg,M; Miles,Q; Steele,CD; Munro,C; Baker,AS; Sheppard,JM; Frangakis,C; Brandt,J; Rabins,PV. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60: 737-46, Teri,L; Logsdon,RG; Peskind,E; Raskind,M; Weiner, MF; Tractenberg,RE; Foster,NL; Schneider,LS; Sano,M; Whitehouse,P; Tariot,P; Mellow,AM; Auchus,AP; Grundman,M; Thomas,RG; Schafer,K; Thal,LJ. Neurology, 2000, 55: 1271-8, Nyth,AL; Gottfries,CG. Br J Psychiatry, 1990, 157: 894-901, Olafsson,K; Jorgensen,S; Jensen,HV; Bille,A; Arup,P; Andersen,J. Acta Psychiatr Scand, 1992, 85: 453-6]は、いくつかの非認知症状において改善を示したが、認知に対しては何の作用も示さなかった。さらに、この試験もその先駆けとなった試験[Bentham,PW. International Clinical Psychopharmacology, 1990, 5: 261-72]も、治療群とプラセボ群との間でうつ状態に差は見られなかった。これらの発見は、ADにおけるTrpの活性に対する非セロトニン形成メカニズムを示唆している。

【０４９８】

無毒で容易に吸収されかつ天然に豊富な化合物として、Trpは、ADの将来の治療薬となる可能性がある。

【実施例１７】

【０４９９】

L-TrpとＡβのHHQK領域との結合エネルギーを、CHARM27力場およびexplicit solvationを使用して計算した(表7)。CHARMMの初期のタイプであるCHARMM22を使用すると、L-TrpとＡβのPDB構造との結合エネルギーは、1,3-プロパンジスルホン酸ナトリウム、既知のＡβ抗凝集剤(Kisilevsky et al., Nature Medicine, 1:143-148, 1995)に関するものと類似していた。

【表７】

表7

CHARMM27力場および明白な溶媒和を使用した

L-TrpとＡβのHHQK領域との結合エネルギー

PDB構造	下記におけるL-Trp結合	
	His13-His14	His13-Lys16
1AMB	-54.4	-43.5
1AMC	-44.6	-34.3
1AML	-35.6	-22.3
1BA4	-27.1	-46
1IYT	-36.8	-17.3
2BP4	-32.7	-48.6

【０５００】

注釈:

エネルギーは、kcal/molを単位とする。

【０５０１】

CHARMM27力場は、分子機構コンピュータプログラムである。

【０５０２】

参照: A.D.MacKerell et al., Journal of Physical Chemistry B, 102: 3586-3616, 1998。

【０５０３】

explicit solvationは、L-TrpとＡβとの結合中に水分子が存在したことを意味する。

【０５０４】

PDB=Brookhaven Protein Databank[HM Berman et al.(2000). Nucleic Acid Research 28:235-42]。

【０５０５】

これら6つの異なるPDBファイルは、様々な長さのＡβに関するものであり、異なる条件下(pH、溶媒、温度)でのNMR実験から生成された。L-TrpとＡβのHHQK領域との2つの異なる結合モチーフを、図14および15に示す。図14は、ＡβのHis$_{13}$およびLys$_{16}$で、この場合はPDB構造1AMLに結合することが見い出された「典型的な」相互作用を示す。His$_{13}$およびHis$_{14}$での有意な結合相互作用も見い出された。図15は、PDB構造1BA4の残基His$_{14}$およびLys$_{16}$で見い出された代替の相互作用である。Asp$_{1}$、Gly$_{9}$、およびVal$_{12}$も結合に寄与している。

【実施例１８】

【０５０６】

分子最小化の結果

アルツハイマー病(AD)は、多因性の状態であり、多様な群のタンパク質が病因に含まれることが示唆されている。Stephenson et al.(2005. FEBS Lett 579: 1338-42)は、AD関連タンパク質のような、27のペプチド配列中に存在する共通のBBXBモチーフを明らかにした。これは、新規な分子0cがそのBBXB受容体に結合し、その動作および毒性を中和することのできる能力を決定する目的で、いくつかが一連のin silico計算のために選択された、このBBXB含有タンパク質(BCP)の群から得られる。図16は、0cとB7-1のKREH受容体との相互作用を示す。図17は、0cとICAM-1のRDHH受容体との相互作用を示す。図18は、0cとIL-1R1のHKEK受容体との相互作用を示す。

【０５０７】

方法

分子系の集合体を構成したが、それぞれは、ExPASy Protein Knowledgebase(Apweiler R et al. 2004. Nucleic Acids Research 32: 115-9)から得られたBCPの3次元構造からな

り、手作業でモデル化された分子0cは、前記タンパク質のBBXB受容体に近接して配置されていた。引き続きこれらの系を、Chemical Computing Group Molecular Operating Environment(MOE)ソフトウェア(The Chemical Computing Group, Montreal, Canada, 2000)を使用してそれぞれ最小化し、得られた結合エネルギーと、0cからBBXB受容体への相互作用の分離距離を計算した。次いでこれらの値を、IL-1R1のHQHK受容体とペンタン、即ちBBXB受容体では強力な相互作用を持たないと予測される分子との相互作用からなる対照系に関して計算された分離距離および結合エネルギーと比較した。0cといくつかのBCPとの間の代表的な相互作用が、図16、17、および18に見られる。

【表８】

表8. アルツハイマー病の病因に関連付けられると考えられる様々なタンパク質で見い出された、0cと一連のBBXB受容体とのin silicoシミュレーションの結果

基質: 0C

タンパク質	PDBファイル	標的受容体	結合エネルギー (kcal/mol)	近似分離 (Å)
B7-1	1DR9	KREH[b]	-30.6	2
BHMT	1LT7	RARK[a]	-5.7	8
		RARK[ab]	-17.4	3
C1qA	1PK6	KKGH	-12.3	2
HFE	1A6Z	HKIR	-1.0	6
ICAM-1	1IAM	RDHH[b]	-30.5	3
		RRDH	-12.9	3
IFN-g	1EKU	KKKR[a]	-8.8	2
		KKKR[ab]	-24.3	3
IL-12B	1F42	KSKR	-0.4	6
		HKLK[b]	-15.9	2
IL-13	1GA3	HLKK[b]	-18.6	3
IL-4	1BBN	HHEK[b]	-15.5	3
IL-1R1	1ITB	HKEK[b]	-43.8	3
		HQHK[b]	-17.0	2
MIP-1α	1B53	KRSR[b]	-30.7	3
MIP-1β	1HUM	KRSK[a]	-6.7	2
		KRSK[ab]	-16.1	2
ネプリリシン	1D19	HCRK[b]	-28.8	3
		KKCR[b]	-44.5	3
		KKLR[b]	-35.9	3
S100β	1UWO	HKLK[b]	-34.8	3
		KLKK	-13.3	8
SDF-1	2SDF	KHLK	-10.5	3
トランスフェリン	1N84	RGKK[b]	-18.7	3
A_1-ACT	1AS4	KRWR[b]	-25.8	3

対照基質: pentane

タンパク質		標的受容体	結合エネルギー (kcal/mol)	近似分離 (Å)
IL-1R1	1ITB	HKEK	-9.8	3

[a] 調査されたPDBファイルにおける、配列の複数の出現

[b] <-15kcal/molと定義される、0cとの好ましい相互作用を示す

【表９】

表9. サンプル系の分子最小化の目的でMOEに渡されるパラメータ

初期改良パラメータ		
	CHARMM2	
力場	7	
勾配	0.05	
部分変化の計算	可能	
原子鎖	可能	主鎖
結合	可能	
ファンデルワールス	可能	
静電気	可能	
拘束	可能	
カットオフ	可能	オン: 8 オフ: 10
溶媒和	距離	誘電率: 1 外部: 80
スケール	類似: 1	非類似: 0 野生: 1

最終改良パラメータ		
力場	CHARMM27	
勾配	1	
部分変化の計算	可能	
原子鎖	N/A	
結合	可能	
ファンデルワールス	可能	
静電気	可能	
拘束	可能	
カットオフ	可能	オン: 8 オフ: 10
溶媒和	気相	誘電率: 1 外部: 80
スケール	類似: 1	非類似: 0 野生: 1
		モード:
浸水	溶質: 全て	ボックス 幅: 5

【０５０８】

最小化は、CHARMM27力場(Brooks BR et al. 1983. J Comput Chem 4: 187-217; MacKerell AD Jr. 1998. CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization with an Overview of the Program. In Encyclopedia of Computational Chemistry, Schleyer, PR et al., eds., John Wiley & Sons, Chichester, Vol.1, pp271-277)を使用して実施し、2段階プロセスからなるものであった(表9)。最初にこの系に、溶媒分子なしで最適化を実施し、したがって結合幾何形状を改良することができ、化学的に現実的な手法で配向させた基質を生成した。次いで改良された系を、生理学的環境がシミュレートされるように明らかに水分子と溶媒和させ、再び最適化して系の幾何形状をさらに改善した。次いで生体内の分子行動をより良く示している、結果的に得られた幾何形状を分析し、結合エネルギーおよび分離距離を計算した(表9)。好ましい相互作用は、0cとBBXB受容体との結合エネルギーが15kcal/molよりも大きく(即ち、系のエネルギーが<-15kcal/molであった)、基質から受容体までの隔離距離が3Å以下であるものと定義した。これらの基準を使用することにより、好ましい相互作用が、0cと分析された26BCP系の17との間に存在することを見い出した。ペンタンとHQHK対照との相互作用は、結合エネルギーが-9.8kcal/molであるこ

とを見い出しただけであった。

【０５０９】

行われたin silicoシミュレーションは、0cが、AD病因に関与するいくつかのタンパク質のBBXBモチーフに結合できること、したがって化合物と、類似の構造を有する化合物とがADの治療に利益をもたらすことができることを示唆している。

（実施例２０）

【０５１０】

分子モデル化研究: HHQKに対する陽イオン-π結合のための芳香族基

ab initio法を介して、リジン側鎖末端であるメチルアンモニウム(MA)およびヒスチジンのプロトン化側鎖であるメチルイミダゾリウム(4-MI)と、一連の11単環式および2環式芳香族種(ベンゼン、ピリジン、ピロール、チオフェン、フラン、ナフタレン、インドール、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、およびベンゾフラン)との相互作用の試験をする研究を実施した。この研究の目標は、Gaussian98(Revision A.9. 1998, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, U.S.A.)を使用して、種々の芳香族系がAβのHHQK領域のヒスチジンまたはリジン残基の1つに結合できる能力を評価することであった。

【０５１１】

方法

MAおよび4-MIと、研究がなされた芳香族基とを、Gaussian98コンピュータプログラムの3-21G基底集合を使用して、制限Hartree-Fock(RHF)レベルで個々に幾何学的に最適化した。最適化したら、結合錯体のシングルポイントRHFおよびMP2エネルギーと、それらの陽イオンおよび芳香族種のシングルポイントRHFおよびMP2エネルギーとを、6-31G(d)基底集合を使用して計算した。結合エネルギーは、各錯体のエネルギーからモノマーエネルギーの合計を差し引くことによって決定した。

【０５１２】

結果

本来電荷双極子であろうと陽イオン-πであろうと、各芳香族に関して最も活動的で好ましい相互作用を使用した、MP2/6-31G(d)レベルの結合強度の傾向を表10に示す。ピリジンおよびピリジン含有芳香族(キノリンおよびイソキノリン)は、最も強力な相互作用を形成すが本来電荷双極子であり、したがって水性環境下(即ち生体内)では非常に小さい大きさのものと考えられる。インドールは、最も強力な陽イオン-π相互作用を形成し、その後、ナフタレンおよびピロールが続いた。これらの大きさは、溶媒和を考慮に入れる場合、ピリジン、キノリン、およびイソキノリンによって形成される電荷双極子相互作用に等しいかまたはさらに大きくなる。

【０５１３】

したがってインドールは、本発明の方法に用いられるある化合物に組み込まれる好ましい芳香族基であった。

【表１０】

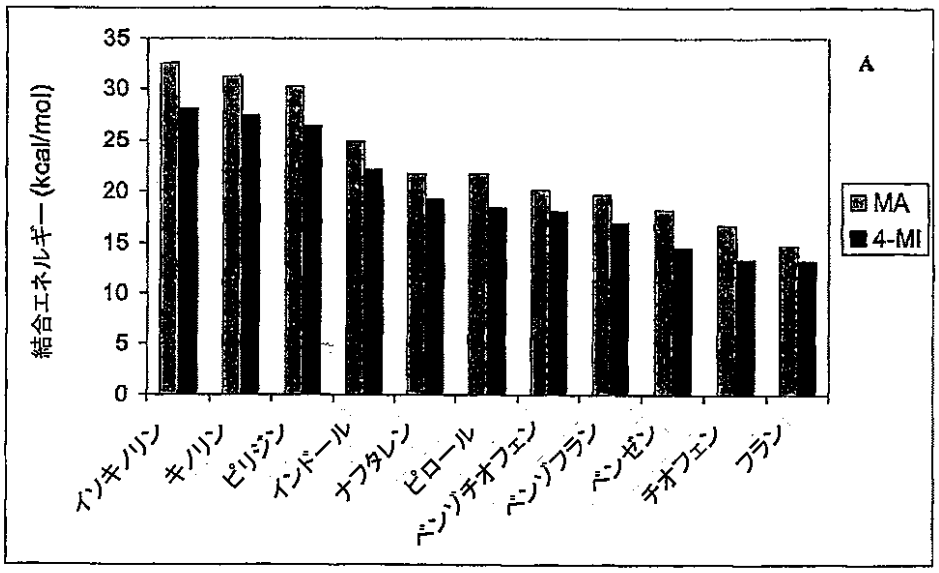


表10. MAおよび4-MIと芳香族系との結合。MAおよび4-MIと研究がなされた芳香族系との
MP2/6-31G(d)//RHF/3-21G結合エネルギー。最も活動的で好ましい結合錯体のみ含まれている。

【０５１４】

本発明の多くのその他の変形例は、当業者に明らかにされることになり、本明細書に添付される特許請求の範囲内にあることを意味する。

【０５１５】

付録A:試験実施計画書

軽度から中等度のアルツハイマー病患者に対するTRP01の中期の有効性を検討する二重盲検試験

試験責任医師および試験管理者

Dr. Donald Weaver

Kingston General Hospital

76 Stuart St.,

Kingston, Ontario, K7L 2V7

神経心理学者

Dr. Jill Irwin

Kingston General Hospital

76 Stuart St.,

Kingston, Ontario, K7L 2V7

ナースコーディネーター

Ms. Sandy Weatherby

Kingston General Hospital

76 Stuart St.,

Kingston, Ontario, K7L 2V7

調査助手

Mr. Michael Carter

Rm. 505, Frost Building

Queen's University,

Kingston, Ontario, K7L 3M6

機密

目次

試験実施計画書概要

試験フローチャート
デザイン概略図
1. 緒言
1.1 アルツハイマー病(AD)
1.2 AD発症の原因
1.3 AD治療におけるTRP01使用の動機
2. トリプトファン
2.1 薬理学
2.2 忍容性
2.3 毒性
2.4 薬物相互作用
2.5 安全性
3. 試験の目的
4. 試験デザイン
5. 試験対象母集団の選択
5.1 組入れ基準
5.2 除外基準
5.3 募集
5.4 被験者数
6. 試験薬
6.1 試験薬
6.2 試験薬の供給および説明
6.3 被験者の治療への割り付け
6.4 併用治療
7. 評価
7.1 評価の基準
7.1.1 忍容性基準
7.1.2 有効性基準
7.1.3 遵守基準
7.1.4 その他のパラメータ
7.2 評価の方法
7.2.1 有効性
7.2.2 忍容性および安全性
7.2.3 遵守
7.2.4 その他のパラメータ
8. 試験の手順
8.1 治療前
8.2 治療中
8.3 治療後
9. 有害事象
9.1 定義
9.2 観察期間
9.3 従うべき手順
9.4 重篤な有害事象の特定のケース
10. 中止および離脱者
11. データの収集および解析
11.1 症例報告書
11.2 患者数
11.3 統計手法
11.3.1 データ処理方法

11.3.2 統計解析
12. 倫理的および法的側面
12.1 ヘルシンキ宣言
12.2 患者への情報および同意
12.3 倫理委員会の承認/情報
12.4 秘密の保全
13. 試験実施計画書の改訂-試験の早期中止
13.1 試験実施計画書の改訂
13.2 早期中止
14. 情報および公表文献の使用
15. 実施計画
16. 試験職員の宣言
17. 試験責任医師の宣言
18. 参考文献
試験実施計画書概要
表題　軽度から中等度のアルツハイマー病患者に対するTPR01の中期の有効性を検討する二重盲検試験
試験実施施設　Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada
フェーズ　第4相
適応　軽度から中等度のアルツハイマー病(AD)
試験の目的　AD患者における進行性認知能力衰退の中断の早期徴候を評価すること。
【０５１６】
投薬/用量　A群:TRP01 1gを1日2回26週間　B群:プラセボ1gを1日2回26週間
デザイン　最初の一連のスクリーニング試験の後、患者をA群(TRP01)またはB群(プラセボ)に無作為に割り付ける。患者に26週間にわたって二重盲検法で投薬する。
【０５１７】
母集団　50歳以上の男女で、認知症(DSM-IV診断基準)および軽度から中等度のアルツハイマー病の可能性がある(NINCDS-ADRDA診断基準)、Mini-Mental State Examinationスコアが14～26と診断された患者。
【０５１８】
被験者数　30名
有効性　MMSE、ADAS-Cog、ADCS-CGIC、NPI、DAD、FAQ
評価項目　時計描画検査
安全性評価項目　理学的検査、神経学的検査、バイタルサイン、有害事象記録、尿検査
実施計画　最初の患者のスクリーニング:2001年4月　試験の終了:計画した被験者数に達した後、組入れを中止する。最後の患者は2002年1月までに治療を完了する。

【表１１】

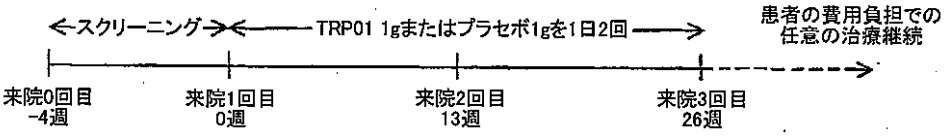
試験フローチャート

来院	０回目*	１回目*	２回目	３回目
週/治療の開始	-4～0週	０週	13週	26週
文書による同意	X			
全既往歴	X			
理学的検査および神経学的検査	X			X
体重	X			X
バイタルサイン	X		X	X
尿検査	X			X
併用薬	X	X	X	X
Hachinski 虚血スコア	X			
Cornell Depression Index	X		X	X
Pittsburgh Sleep Quality Index	X		X	X
MMSE	X	X	X	X
ADAS-Cog		X	X	X
時計描画検査		X	X	X
ADCS-CGIC		X		X
NPI		X		X
DAD		X		X
FAQ		X		X
有害事象			X	X

*禁止薬物(6.4参照)の4週間のウォッシュアウト期間が不要の患者については、来院0回目および1回目を統合する。

【化５０】

デザイン概略図



【０５１９】

1．緒言

1.1 アルツハイマー病(AD)

アルツハイマー病(AD)は、中高年に発症する進行性の認知症を特徴とする脳障害であり、65歳以上の5%に認められる。本疾患の病理学的特徴は、特定の神経細胞の変性、老人斑の存在、神経原線維変化である。伝達物質特異性マーカー(transmitter-specific marker)における変性には、前脳のコリン作動系、また、一部の症例においては終脳を神経支配するノルアドレナリン作動系およびソマトスタチン作動系が含まれる(1)。

【０５２０】

ADは認知症を引き起こす。本疾患の本質的特徴は複数の認知能力欠損の進行であり、記憶障害および以下の認知障害の少なくとも1つを含む。すなわち、失語症、欠行症、失認、実行機能の障害である。認知症の原因としてADが一般的であるが、パーキンソン病、頭部外傷、ハンチントン病、HIV疾患などによっても惹起される(2)。

【０５２１】

1.2 AD発症の原因

AD患者の脳内において、39～42アミノ酸のペプチドであるアミロイドβと多硫酸化グリコサミノグルカン(GAG)との細胞外共沈着が発見されたことにより、これらの凝集物を本

疾患の発症原因とする理論が刺激を受けている(3)。アミロイドβの神経細胞に対する神経毒性が立証され(4)、このことが理論に支持を加えている。

【０５２２】

1.3 AD治療におけるTRP01使用の動機

βシート線維化の阻害は、in vitroにおいて硫酸またはスルホン酸官能基を含む小分子の存在下で生じることが示されている(5)。これらの小分子は、内因性のGAGに類似しており、それゆえin vivoでのアミロイド沈着形成に必要なアミロイドβ/GAG結合を妨害すると考えられている。

【０５２３】

硫酸/スルホン酸基はin vitroにおいてβ線維化の阻害に効果的であるものの、官能基が負に帯電しているため、分子を血液脳関門通過不能にする(6)。そのため、硫酸/スルホン酸基のβ線維化阻害の成功を再現できるが、また、血液脳関門を通過することもできる分子が必要になる。L-トリプトファン(TRP01)はこれらの基準の後者を満たすことが知られているが(7)、下記の理由で、前者を満たすことを期待されている。

【０５２４】

GAGおよびその硫酸化/スルホン化GAG類似物は、アミロイドβペプチド上の正に帯電した残基と陽イオン/陰イオン相互作用で結合すると考えられている(8)。動態研究(9)は、これらの正に帯電した残基はアミロイドβペプチドの中心域に存在しなければならないことを示している。他の研究(1)(10)では、His_{13}-His_{14}-Gln_{15}-Lys_{16}域が、GAG/アミロイドβ相互作用のポイントである可能性が最も高いと特に確認された。

【０５２５】

この情報を考慮して、TRP01の凝集の阻害能を評価するためには、TRP01のこの配列と相互作用する能力を考慮する必要がある。X線3次元蛋白質結晶構造を調べることによって、TRP01およびHis残基はきわめて近接していることが多いことが示され、相互に親和性が示唆された(11)。このような親和性は親水性および疎水性との組合せによるものとされることがある(11)が、他の証拠は、カチオン-π相互作用とも呼ばれる芳香族-カチオン相互作用によるものであることを示唆している(12)。機序に関係なく、蛋白質結晶構造からの情報(11)は、TRP01がアミロイドβ上のHis_{13}とHis_{14}の一方または両方と相互作用する可能性があることを示唆している。

【０５２６】

また、上述のX線結晶構造研究において、ランダムより統計的に高い頻度で、TRP01残基のLys残基への近接がみられることが示された。これは、これらのアミノ酸の側鎖間に生じることが知られるカチオン-π相互作用の形成によるものであると思われる(12)。この研究の結果は、TRP01がアミロイドβのLys_{16}と潜在的に相互作用しうることを示唆している。

【０５２７】

TRP01にはHis残基とLys残基の両方と相互作用する能力があると考えられることから、アミロイドのHis_{13}-His_{14}-Gln_{15}-Lys_{16}領域と相互作用することによってin vivoでのアミロイド沈着を阻害する可能性がある。これはアミロイドβがGAGと相互作用して共沈着することを妨げ、その結果、AD患者において老人斑のさらなる形成を阻害する。この予想と血液脳関門を通過するTRP01の証明された能力とを結びつけ、TRP01をAD治療における潜在的可能性のある治療薬として推奨する。

【０５２８】

2. トリプトファン(13)

2.1 薬理学

L-トリプトファンは8種の必須アミノ酸の1つであり、推奨1日最低摂取量は男性では0.25g、女性では0.15gである。大半の蛋白質の加水分解産物中に存在し、平均的な西洋の食事には1日に1gから3g含まれている。TRP01には主要な2つの代謝経路がある。食事性TRP01の約98%はニコチン酸に代謝され、少量は中間段階の5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)を介してセロトニンに代謝される。このステップに関与する酵素であるトリプトファンヒ

ドロキシラーゼはセロトニン産生の律速酵素であり、通常半分だけ飽和している。現在、TRP01は情動障害管理の補助として用いられているが、経路を利用し、セロトニン値を上昇させる。

【０５２９】

2.2 忍容性

TRP01の用量が5g/day以下であると、口内乾燥および傾眠状態が惹起されることがある。より高用量(9～12g/day)では、悪心、食欲不振、浮動性めまい、および頭痛が報告されている。投薬を中止すると副作用は消失し、大半の症例では、軽度の浮動性めまいのみ継続することがある。情動障害を呈する一部の患者において性的脱抑制(sexual disinhibition)が報告されている。

【０５３０】

2.3 毒性

1989年、日本のL-トリプトファンは、栄養補助食品として処方箋なしで販売された米国での好酸球性筋痛症候群(EMS)の大発生に関与した(14)。全体で37名が死亡し、数カ月間の調査の後、1500例の恒久的障害が単独の日本企業の昭和電工が生産したL-トリプトファンの摂取と関連付けられた(15)。毒性は製品中の不純物1,1[1]-エチリデン-ビス-(L-トリプトファン)(1,1[1]-ethylidene-bis-(L-tryptophan))と関連付けられたが、これは昭和電工が遺伝子組換え細菌を使用したことに起因する。この不純物は、通常の非遺伝子組換え細菌を用いて生産されたL-トリプトファン中には認められなかった。さらに、薬草および栄養補助食品と異なり、処方箋薬は販売を許可する前に頻繁に厳密な純度検査(purity check)を受けなければならず、これによって汚染の可能性が排除される。

【０５３１】

本試験で用いられるL-トリプトファンは、カナダのモントリオール市のICN Pharmaceuticals Inc.が製造供給する。

【０５３２】

トリプトファンピロラーゼによって形成された7つのL-トリプトファン代謝産物のいずれかを含むペレットを植込んだ後、実験動物において膀胱癌発生数の増加が認められた。対照群と比べて膀胱癌患者の尿中で、癌が再発しなかった患者と比べて再発した患者で、また、経口避妊薬やホルモンの投与を受けている患者で、これらの代謝産物レベルの上昇が認められた。しかし、National Cancer Instituteが実施した大規模な試験によると、マウスやラットにおいてL-トリプトファンの発癌性は認められなかった。

【０５３３】

ビタミンB_6がL-トリプトファン代謝産物を正常値に下げることが報告され、これによってL-トリプトファンの1日の正常な摂取量の何倍も摂取する患者に用いることが示唆されている。

【０５３４】

L-トリプトファン高値によって増加するキサンツレン酸は、動物では糖尿病誘発作用があり、これはキサンツレン酸のインスリンを結合する性質による可能性があるため、糖尿病の家族歴のある患者におけるTRP01の使用には注意することが推奨される。

【０５３５】

経口L-トリプトファンは、L-トリプトファンからスカトール(3-メチルインドール)への細菌による変換を介して、反芻動物において肺水腫や肺気腫を引き起こすことが示された。ヒトにおいては、無酸症などの状態によって胃腸管に高度に細菌が存在するとき、または吸収不良によってTRP01が胃腸管下部の細菌集団に到達するときにのみ懸念されるにすぎない。

【０５３６】

動物実験では、L-トリプトファンの光酸化、およびキヌレニンなどの一部の代謝産物が白内障形成に関係している可能性を示されている。これがヒトで発生するという証拠はないが、TRP01投与がレンズのL-トリプトファンおよびキヌレニン濃度を上昇させる可能性がある。これによって、特に紫外線に曝露した場合、被験者は白内障形成を受けやすくな

る場合がある。

【０５３７】

高用量のTRP01を投与する患者では、その結果アミノ酸不均衡が生じる可能性があるため、蛋白質を除くべきではない。

【０５３８】

2.4 薬物相互作用

TRP01と他のCNS作用薬との薬物相互作用が報告されてきた。TRP01をモノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬と併用した場合、より高い発生数の副作用が報告された。副作用のうち、最も一般的なものは、浮動性めまい、悪心、頭痛であった。MAO阻害薬に用量20～50mg/kgでTRP01を併用すると、エタノール様中毒、傾眠状態、反射亢進、および、クローヌスが報告された。この薬物併用の有害反応に関する1つの症例報告では、軽躁性行動(hypomanic behaviour)、眼の振動(ocular oscillation)、運動失調症、およびミオクローヌスが含まれる。これらの症状は、実験動物で認められた「セロトニン症候群」に類似している。セロトニン症候群では、振戦、筋緊張亢進、ミオクローヌス、および反応性亢進が認められる。これらの症状はTRP01の中止後直ぐに消失し、長期にわたる有害な作用は報告されなかった。

【０５３９】

TRP01とフルオキセチンとの併用では、次の副作用が報告された。激越、落ち着きのなさ、集中力低下、悪心、下痢、および強迫性障害である。いずれの薬剤も、単剤で投与した場合には、類似の副作用を惹起しなかった。

【０５４０】

TRP01とリチウムとの併用では、リチウムの作用が増強され、リチウム療法に関連した副作用(悪心、嘔吐、皮疹、乾癬、脱毛症)を増悪させるおそれがある。

【０５４１】

2.5 安全性

TRP01はカナダでは承認されている薬剤であり、1985年から処方されてきた。カナダ国外ではさらに以前から処方箋なしで入手可能である。ある企業の製造したL-トリプトファン中の不純物によって引き起こされた上記のEMSの流行以外には、本剤の長年の使用中に重篤な有害反応は報告されていない。

【０５４２】

先の臨床試験において、AD患者に対してTRP01を試験し、高齢の認知症患者への投与の安全性が確認されている(16)(17)。

【０５４３】

3. 試験の目的

本試験の主要な目的は、AD患者における進行性認知能力衰退の中断を評価することである。

【０５４４】

4. 試験デザイン

本試験は二重盲検プラセボ対照試験であり、患者はA群とB群にそれぞれ2対1の割合で無作為に割り付ける。

【０５４５】

A群:TRP01 1gを1日2回26週間

B群:プラセボカプセルを1日2回26週間

最初のスクリーニング後、0週、13週、26週に受診する。すべての患者が26週間の試験を完了するまで盲検性は維持される。試験完了後も投薬継続を希望する患者には本剤の処方箋が出され、患者自身の費用負担で購入することができる。

【０５４６】

5. 試験対象母集団の選択

5.1 組入れ基準

以下の定義の両方を満たす患者を選択した。

【０５４７】
・DSM-IV診断基準による認知症(18):
- 記憶障害と下記の認知障害の1つ以上とによって表される複数の認知欠損の発現:失語症、失行症、認知不能症、実行機能の障害
- 上記の欠損が社会的または職業上の機能において重大な障害を引き起こしている、また、以前の機能レベルと比してかなりの低下が認められる
- これらは譫妄の発現中はまったく発現しない
・コミュニケーション障害および脳卒中の診断基準(NINCDS-ADRDA)による認知症(1):
- 臨床的に確認され、Folstein Mini-Mental State Examination(MMSE)によって記録された認知症(19)
- 2つ以上の分野における認知欠損
- 記憶および他の認知機能の増悪
- 意識障害なし
- 40～90歳での発症
- それ自体で記憶および認知の欠損増悪を引き起こしうる系統的障害(systematic disorder)や他の脳疾患なし(除外基準参照)
さらに、患者は以下の基準を満たしていなければならない
・男性、閉経後または外科的に不妊の女性
・50歳以上の患者
・認知症の重症度が軽度から中等度で、MMSEのスコアが14～26の患者
・総体的症状(記憶および他の認知機能の増悪)の持続期間が最低でも1年の患者
・自宅または施設に居住している患者で、受診時ごとに来院可能で、必要な評価を完了し、すべての服薬を監督して確実にする信頼できる介護者がいる者
・栄養状態が良好な患者
・必要な精神測定検査および評価を実施できる患者。試験実施計画書規定の手順を完了するのに十分な視力および聴力(必要な場合は眼鏡や補聴器を用いて)を有する患者
・臨床検査(7.2.2参照)の結果が正常範囲内であるか、被験者の性および年齢から臨床的に重要ではないと試験医師が判断した患者
・本人および代理意思決定者が同意書に署名した患者
びまん性萎縮症、脳室肥大、脳溝拡張および裂孔(直径15mm未満の皮質下低密度)の徴候はAD患者に特徴的所見であり、容認できる。「白質病変」と記述される軽度の白質変化も容認できる。
【０５４８】
5.2 除外基準
以下に当てはまるものがある患者は除外する。
【０５４９】
・認知症の他の原因があることが、既往歴、全身の理学的検査および神経学的検査、臨床検査、神経放射線学的所見から明らかな患者:
- 修正Hachinski虚血スコア(15)が4を超える血管性認知症の患者
- DSM-IVによる大うつ病エピソードおよび/または2回以上の大うつ病エピソードの病歴を伴う認知障害によって証明される抑うつ性偽認知症(depressive pseudementia)の患者
- 統合失調症、アルコール中毒、薬物中毒などの主な精神障害のDSM-IV診断基準を有する患者
- 神経学的検査から明らかなハンチントン舞踏病、パーキンソン病の患者で、認知症と同時期かそれ以前に発症した者
- クロイツフェルトヤコブ病の患者
- 頭蓋内腫瘍病変(大脳新生物、硬膜下血腫など)、正常圧水頭症(頭部のCTまたはMRIで測定)を有する患者
- 認知症発症の1年以内に臨床的に重大な頭部外傷(意識喪失を伴う)を受けた患者
- 脳卒中の病歴を有する、または現在その徴候のある患者

- 心停止または心臓手術の後に認知症を発症した患者
- 神経梅毒の患者。急速血漿レアギン(RPR)試験陽性の患者は再試験を受けるべきである。再試験結果が陽性であった場合、蛍光標識抗トレポネーマ抗体(FTA)滴定量を実施しなければならない。FTA陽性であった場合、患者は除外される。

【０５５０】

- HIV血清反応陽性(リスクファクターに備えて特定の検査を実施すべき)の患者
- ビタミンB_{12}欠乏症(血漿B_{12}値が正常範囲を下回る)、葉酸欠乏症(血漿葉酸値が正常範囲を下回る)の患者。B_{12}または葉酸の欠乏症患者はスクリーニング期間に補われる場合がある。スクリーニング期間の終わりにB_{12}または葉酸の血漿値が正常化された患者や、機能状態が安定していると判断された患者は組み入れられる場合がある。このような欠乏症に起因する認知症症状を呈する患者を除外することが重要である。

【０５５１】

- 治療されていない甲状腺機能低下症(遊離T4異常、TSH過敏)の患者
・その他の関連のある疾患を併発している患者
- 睡眠障害の既往歴を有する、または現在その徴候のある患者
- 心血管、腎、肝、肺(重度の喘息を含む)、胃腸、内分泌、代謝、眼、または血液の臨床的に重大な疾患を有する患者
- 心筋梗塞(MI)、うっ血性心不全について、現在その徴候がある、または前年に既往歴のある患者
- スクリーニング時の血圧(反復測定)が収縮期180mmHg超または拡張期100mmHg超の患者
- 腎、肝、胃腸の機能の障害があり、薬物の吸収、代謝、排泄が妨げられるおそれのある患者
- 発作障害を有する患者
- 糖尿病患者
- 白内障の診断を受けた、または現在白内障の徴候のある患者
- 無酸症患者
- 進行性致死性疾患(ADを除く)を有する患者
- スクリーニング以前の8週間に別の試験薬の投与を受けている患者
- TRP01の投与歴のある患者

5.3 募集

試験患者は、外来患者または施設収容患者で、受診時に試験実施施設に来院可能な信頼できる介護者がいる者。

【０５５２】

5.4 被験者数

30名を試験に登録し、うち20名をTRP01投与群に、残りの10名をプラセボカプセル投与群に割り付ける。

【０５５３】

6. 試験薬

6.1 試験薬

試験薬として、TRP01 500mg、またはプラセボとしてコーンスターチ500mgを外見が同一のカプセルに入れたものを用いる。

【０５５４】

薬剤は、26週間の試験期間中1日2回(b.i.d.)経口投与する。投薬は2カプセルずつで、毎日、朝食および就寝の1時間前に少量の水と炭水化物の軽食とともに摂取する。吸収競合を呈することが知られるフェニルアラニンなど、食事性アミノ酸との吸収競合を避けるため、本剤は蛋白質を多量に含む食物をともに摂取してはならない(7)。服用忘れの場合には、余分に服薬することで「遅れを取り戻そう」としないように患者および介護者に指示した。服用忘れを投薬日誌に記録し、計画されたスケジュールを継続するよう指示した。

【０５５５】

治療法は以下の通りである:
・A群の患者:TRP01 1gを1日2回26週間
・B群の患者:プラセボ1gを1日2回26週間
6.2 試験薬の供給および説明
試験薬はICN Pharmaceuticals Inc.によって500mg100カプセル入のびんで提供される。プラセボ群のために外見が同一のカプセルを製造し、プラセボをTRP01の代わりとする。
【０５５６】
13週目および26週目の来院時、述べられた遵守が正確で、すべての薬剤について報告されていることを確実にするため、過剰なカプセルを数える。試験の最後に、未使用の薬剤や余分な薬剤は試験責任医師に返却される。試験責任医師は、被験者番号ごとに試験薬の投与日および返却日を正確に記録する。
【０５５７】
6.3 患者の治療への割り付け
治療割り付けは、0回目の来院後に組入れ基準/除外基準のすべてから適格とされた患者について実施する。適格な患者にはそれぞれ患者番号を割り付け、試験の間、この番号を用いて患者を識別する。また、患者はTRP01またはプラセボに対応する治療番号に割り付けられる。治療番号は、スクリーニング前に試験部外者によってTRP01またはプラセボに対応するように無作為に割り付けられる。治療番号の3分の2はTRP01治療に、3分の1はプラセボ投与に指定される。
【０５５８】
患者は治療番号と試験責任医師の電話番号の載ったカードを受け取り、いつでもカードを携帯しているよう指示される。医療的根拠によって正当化される場合、試験責任医師に連絡を取り、診察にあたる医師に患者の治療を明らかにするために無作為性を解除する。このような場合、患者は試験から除外しなければならない。
【０５５９】
無作為化後、試験薬の最初の投与前に試験参加を拒否した患者は、無作為化番号を継続する。次に登録される患者には次の番号を割り当てる。
【０５６０】
6.4 併用治療
すべての併用治療について、処方の理由、用量、頻度、投与日とともに患者の記録の中に記録する。試験中はこれらの治療を最小限に抑える必要がある。
【０５６１】
安全上の理由から、または偽陽性結果を避けるため、以下の薬物は禁止されている。以下の薬物を摂取している患者で試験参加を希望する者は、4週間のウォッシュアウト期間の後に参加を許可する:
- ADまたはその他の障害の試験薬
- MAO阻害薬(フェネルジン、トラニルシプロミン、ノクロベミド(noclobemide))
- フルオキセチン
- パロキセチン
- セルトラリン
- フルボキサミン
- リチウム
- アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬(ドネペジルなど)
- イチョウ
- ニンジン
- ビタミンE
- ホルモン補充以上のエストロゲン
- アスピリン650mg/day超
- 連続30日を超える非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(必要に応じての使用は可)
- ジクロフェナク - フルルビプロフェン

- エトドラク - イブプロフェン
- インドメタシン - ケトプロフェン
- ケトロラクトロメタミン - ナプロキセン
- スリンダク - オキサプロジン
- トルメチン - チアプロフェン酸
- フロクタフェニン - トリサリチル酸コリンマグネシウム
- メフェナム酸 - ジフルニサル
- ピロキシカム - サリチル酸マグネシウム
- テノキシカム - ナブメトン
- フェノプロフェン

7. 評価

7.1 評価の基準

7.1.1 忍容性基準

臨床評価項目:

- 自発性有害事象報告
- バイタルサイン(血圧、心拍ともに坐位および立位で測定)
- 体重、身体系統(body system)の検査、神経学的評価(歩行、言語、協調、振戦、脳神経、筋力、筋緊張、感覚、および意識レベル)などの理学的検査

尿

- 糖、潜血、蛋白

7.1.2 有効性基準

- MMSEスコア
- 認知機能の評価としてAlzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subpart (ADAS-Cog)
- 時計描画検査
- Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change(ADCS-CGIC)
- Neuropsychiatric Inventory (NPI)
- Disability Assessment for Dementia (DAD)
- Functional Activities Questionnaire (FAQ)

7.1.3 遵守基準

遵守は、投与日誌の調査、介護者への質問、および返却された薬剤のカプセルを数えることで評価する。

【０５６２】

7.1.4 その他のパラメータ

0回目、2回目、3回目の来院時にPittsburgh Sleep Quality IndexおよびCornell Depression Indexを実施し、患者の認知症のいかなる変化も、報告されているTRP01の鎮静および抗うつの性質とは関連がないことを確実にする(13)。

【０５６３】

7.2 評価の方法

7.2.1 有効性

評価ツールは次のように用いる:

- MMSE:0回目、1回目、2回目、3回目の来院時
- ADAS-Cog:1回目、2回目、3回目の来院時
- 時計描画検査:1回目、2回目、3回目の来院時
- ADCS-CGIC:1回目、3回目の来院時
- NPI:1回目、3回目の来院時
- DAD:1回目、3回目の来院時
- FAQ:1回目、3回目の来院時

それぞれの評価のため、患者を介護者とともに病院に呼ぶ。

【０５６４】
試験責任医師に加えて、神経心理学者および調査助手が有効性評価を実施する必要がある。神経心理学者がDAD、NPI、およびFAQを、調査助手がADAS-cogおよび時計描画検査を行う。試験責任医師はMMSE、ADCS-CGIC、理学的検査、神経学的検査を行い、有害事象についても管理する。
【０５６５】
ADAS-Cog(20)
ADAS-Cogは有効なスケールであり、AD患者に特徴的な認知欠損および行動上の問題の重症度を評価するため、特に調査手段として作り出された。本試験は、通常AD患者に対して約30分間実施される。
【０５６６】
ADAS-Cogは試験の実施とスコアリングの訓練を受けた調査助手によって実施される。調査助手は各来院時に本試験を実施する。
【０５６７】
ADAS-Cogは客観的な11項目試験バッテリーで、試験の実施中に特定の課題を果たす患者の能力のみに依存するものである。さらに、本試験はADの主要な特徴を捉える。ADAS-Cogスコアは0点から70点までで、スコアが高いほど、認知欠損の度合いが高いことを示す。
【０５６８】
MMSE(21)
MMSEは認知欠損の有無と重症度を診断し、時間の経過とともに疾患の進行を監視し、潜在的治療効果を評価する簡単な標準評価手段である。本試験は、試験実施医師によって約10分間実施される。
【０５６９】
MMSEは認知機能の6分野、すなわち、見当識、描写、注意力、想起、言語、構成の能力を評価する。最高点は30点で、点数が低いほど、認知欠損の度合いが高いことを示す。
【０５７０】
ADCS-CGIC(22)
ADCS-CGICは、比較対照試験の設定における使用が意図されている国際的変化基準で、抗認知症試験薬の効果が認知症の症状に精通している臨床医の面接において検出できるほど十分であるかどうか判定する。ADCS-CGICは、完全に患者との面接(約30分間)で収集した情報に基づいていることが意図されている。試験責任医師は、試験の期間中、面接および患者の評価に責任を有する。このことは、ADCS-CGICがベースライン面接から評価時までに患者に起こる変化を捉えることを意図しているために重要である。ベースライン面接に備えるため、ADCS-CGIC調査者は、患者に関して入手可能な情報源すべてを検討すべきである。すなわち、既往歴、理学的検査の結果、臨床検査、専門的検査などが含まれるが、これらに限定しない。
【０５７１】
ADCS-CGICは7段階評定で、1は「大いに回復」、4は「変化なし」、7は「大いに悪化」である。
【０５７２】
NPI(23)
NPIは、認知症患者が発現する10の行動上の障害を評価するために作り出された手段である。すなわち、妄想、幻覚、激越/攻撃性、不快気分、不安、気分高揚/多幸症、無感情、脱抑制、易刺激性/不安定性、および異常運動行動である。本試験は神経心理学者によって実施される。
【０５７３】
DAD(24)
DAD Scaleの目的は、認知症などの認知欠損を呈する個人の日常生活動作(ADL)における機能的能力を量的に測定すること、ADLにおいて遂行能力を欠くことがある認知欠損分野を詳細に描写するのを助けることである。神経心理学者が本評価を実施する。面接は、静

かな環境で、介護者のみと行うことが望ましい。日常生活の基本的かつ手段的な動作の実行技能に関して考察し、問題のある分野の特定を可能にする。目的は、機能的障害について、標準化され、妥当で、信頼できる、敏感な尺度を持つことである。このスケールは、衣服、衛生、節制、摂食などの日常生活の基本的動作を定義する。

【０５７４】

手段的な動作には、食事の準備、電話、家事、財政や通信の管理、小旅行、服薬、家に安全にいる能力が含まれる。

【０５７５】

時計描画検査

時計描画検査は調査助手によって実施され、10:50を指す時計を患者に描かせる。本検査は10点の構成で、円を描くこと、数字の位置と大きさ、長針と短針の位置と相対的な長さについて評価が充てられている。

【０５７６】

FAQ(25)

DADのように、FAQは介護者に基づく機能的動作の尺度である。介護者は、10の複雑でより高度な動作についての患者の遂行能力評定を規定するよう求められる。スコアは0から30までで、スコアが高いほど、欠損が大きいことを示す。本試験は試験責任医師によって約10分間行われる。

【０５７７】

7.2.2 忍容性および安全性

臨床評価項目:

- 「前回の来院以降、調子はいかがですか」という率直な質問に対する返事として患者や介護者によって報告された有害事象を0回目の来院以外の各来院時に記録する
- 0回目、2回目、3回目の来院時に、坐位および立位での血圧および心拍などのバイタルサインを測定する。血圧はナースコーディネーターが通常の血圧計で測定する
- 0回目および3回目の来院時に神経学的評価などの理学的検査を実施する

尿:

0回目および3回目の来院時に実施

7.2.3 遵守

治療期間中の各来院時に以下の方法で評価する。

【０５７８】

- 投薬日誌の調査
- 介護者への質問
- 患者が返却した残りのカプセルの数を数える

7.2.4 その他のパラメータ

- Cornell Depression Index(26)でうつ病の変化を評価する
- Pittsburg Sleep Quality Index(27)で睡眠の改善をみる

8. 試験の手順

8.1 治療前

試験責任医師が試験の候補者に適当と判断した患者と連絡を取って試験について知らせ、適格性をみるために検査を受けるよう依頼する。家族、代理意思決定者、および介護者との話し合いの後、関心のある患者は最初の来院(0回目の来院)の予約をすることができる。

【０５７９】

0回目の来院(-4週～0週)

この来院において、患者が本試験に適格かどうかを判定する。以下のステップが最初に実施される:

- 組入れ基準および除外基準の照合
- 患者、代理意思決定者、および介護者への試験の説明。情報書を渡し、同意書に署名をしてもらう。

【０５８０】
次の情報が収集または照合される:
- 人口統計学的情報(教育レベル、職業レベルを含む)
- 病歴および家族歴(認知症の家族歴)
- 併用薬
- 服薬歴(過去3カ月以内)
- 理学的検査(体重など)およびバイタルサイン
- 神経学的検査
- MMSEおよび修正Hachinski虚血スコア(19)
- Cornell Depression Index(26)
- Pittsburgh Sleep Quality Index(27)
- 尿検査

上記の試験の必要条件すべてを満たさない患者は、試験に不適格であると知らされる。適格とされた患者には患者番号(連続した順番で最初に利用可能な番号)が割り付けられ、1回目の来院の予約をする。禁止されている薬物を摂取している患者は、4週間のウォッシュアウト期間後に来院の予定を立てる。

【０５８１】
8.2 治療中
1回目の来院(0週)
- ベースライン評価:MMSE、ADAS-Cog、時計描画検査、ADCS-CGIC、NPIを実施し、患者の介護者にDADおよびFAQを終えるよう求める
- 併用薬を記録する
- 被験者に治療番号を知らせ、試験薬を分配する
- 2回目の来院の予約をする

2回目の来院(13週)
- 未使用の薬剤を回収し、投薬記録に記入する
- 有害事象を記録する(患者および介護者に自由に質問)
- 併用薬の再確認(前回の来院以降の変化を記録)
- バイタルサインの記録
- ADAS-Cog、時計描画検査、MMSE、Pittsburgh Sleep Quality Index、Cornell Depression Indexの実施
- 治験薬の分配(対応する治療番号で)
- 3回目の来院の予約をする

3回目の来院(26週)
- 未使用の薬剤を回収し、投薬記録に記入する
- 有害事象を記録する(患者および介護者に自由に質問)
- 併用薬の再確認(前回の来院以降の変化を記録)
- バイタルサインの記録
- 体重などの理学的検査、および神経学的検査の実施
- ADAS-Cog、時計描画検査、MMSE、ADCS-CGIC、NPI、DAD、FAQ、Pittsburgh Sleep Quality Index、Cornell Depression Indexの実施
- 尿検査

8.3 治療後
試験の最後に治療の継続を希望する患者がいれば、TRP01の処方箋が出され、患者自身の費用負担で薬物を入手できる。

【０５８２】
最後の投薬から2週間後の安全性に関する情報を入手するよう努めるべきである。この安全性追跡を追跡状態報告書に記録するべきである。

【０５８３】
9. 有害事象

9.1 定義

有害事象という用語は、試験中に発生する介入性の事象(または疾患)、薬物反応、および臨床的異常または臨床的に重大な臨床検査値異常などの望ましくない経験を含む。

【０５８４】

9.2 観察期間

有害事象の観察期間は、患者からの同意取得から、試験で計画されていた最後の臨床検査実施まで継続する。

【０５８５】

本観察期間後に発現する有害事象については、試験責任医師が試験薬との因果関係を疑う場合に報告されることとなる。

【０５８６】

9.3 従うべき手順

試験責任医師によって認められる、または患者によって報告されるすべての有害事象は、試験薬との関連があるとみなされるか否かにかかわらず、寛解、安定化、または追跡不能まで試験責任医師によって追跡する。

【０５８７】

すべての有害事象は、試験書(study book)の有害事象報告書を用いて報告し、重症度の点から、また、試験薬との関連の点から試験責任医師によって評価する。有害事象の転帰および本事象に対する処置は、試験書(study book)の有害事象報告書に記述する。

【０５８８】

9.4 重篤な有害事象の特定のケース

定義:

以下の場合、有害事象は重篤と判定される:

- 致死的または生命を脅かすもの
- 重大な危険を示すもの
- 重大なまたは永続的な障害を来すもの
- 入院または入院期間の延長を要するもの
- 過剰投与に起因するもの

さらに、試験中に診断される癌はすべて重篤な事象と判断される。

【０５８９】

本試験中の休息ケアのための入院は重篤な有害事象とは判断しない。

【０５９０】

観察期間

有害事象のため、観察期間は治療の最後の日から2週間延長する。

【０５９１】

重篤な有害事象または著しく異常な臨床検査値の医学的追跡は、異常が解消するまで、または適切な医学的説明が得られるまで継続する。

【０５９２】

重篤な有害事象は重篤な有害事象報告書を用いて記録し、以下の情報を含む:

- 患者の識別(イニシャル、試験の患者番号、治療番号、誕生日、性)
- 割り付けられた治療とその開始日および終了日
- 有害事象とその発現日の叙述
- 有害事象治療の手段
- この段階で可能であれば、有害事象と試験薬との因果関係についての試験責任医師の意見
- 試験責任医師の署名

経験の示すところによれば、重篤な有害事象の発現時に採取した血漿試料の保管は、病因の評価において後に大いに助けとなることが多い。したがって、可能であれば、血液5mlをヘパリン管に採取すべきである。遠心沈殿法後、できるだけ早く血漿を乾燥管(dry tube)に入れ、ラベル(患者番号、イニシャル、採取日時)を貼り、冷凍するべきである。こ

の冷凍試料は保管される。試料が不要であれば、試験の終了時に廃棄する。
【０５９３】
試験責任医師は、倫理委員会に対し、試験中に発現した重篤な予期しない有害事象で、被験者の安全性や試験の実施に影響するおそれのあるものについて知らせる。
【０５９４】
10. 中止および離脱者
中止の理由:
以下の理由で中止することがある:
- 患者からの要求
- 試験責任医師からの指示
以下の状況で中止することがある:
- 重大な介入性の疾患の発現した場合
- 禁止されている薬物での治療を要する場合
- 各来院の間の連続した7日間以上の投薬など、投薬法に従えなかった場合
すべての症例において、患者の中止理由は症例報告書および患者の診療記録に詳細に記録する。患者自身による要求の場合にも、安全性と関連がある場合があるため、中止理由を注意深く記録する。
【０５９５】
追跡不能の患者と連絡を取る(手紙、電話)ことに全力を尽くす。これらの努力について症例報告書に記録する。
【０５９６】
可能な限り、試験完了前に治療を中止した患者は計画された26週の来院時に十分に評価する。
【０５９７】
患者の交代
本試験を完了しなかった患者は交代させない。
【０５９８】
11. データの収集および解析
11.1 症例報告書
試験中、患者ごとに症例報告書を用いる。
【０５９９】
すべての報告書は黒インクのボールペンで読みやすい字で記入する。記入、訂正、変更はすべて、責任のある試験責任医師、心理学者、ナースコーディネーター、または調査助手のみが行う。症例報告書の情報の訂正は、不正確な記入を棒引きして、横に正確な数を記入することによってのみ訂正可能である。不正確な数は見えるようにしておき、訂正には訂正者のイニシャルと日付を併記する。
【０６００】
紛失した情報については、CRF中に試験責任医師が妥当な説明をする。
【０６０１】
11.2 患者数
合計30名の登録を計画している。本試験は、アルツハイマー患者における認知能力低下増悪を阻止することについて、予備的および探索的結果をもたらすようデザインしている。したがって、この被験者数は、プラセボ投与群と比較してTRP01投与群における小さな改善を発見するには明らかに不十分であり、統計的根拠はない。
【０６０２】
11.3 統計手法
11.3.1 データ処理方法
CRFの全情報も含め、すべての情報は安全なコンピュータデータベースに入力する。
【０６０３】
11.3.2 統計解析

試験から得た情報は、適切な記述統計を用いて要約する。

【０６０４】

1．一般的および医学的な特徴、また、有効性パラメータのベースライン測定値の統計的記述は、全母集団および無作為化された2群について、適切な統計(頻度、平均、中央、標準偏差)を用いて行う。

【０６０５】

2．試験の実施。用量および持続期間の点から、試験薬への曝露の完全な記述を行う。試験実施計画書を遵守しているか情報を考察する。試験を中止した患者について、全体と原因ごとの人数を期間全体および時間間隔ごとに示す。

【０６０６】

3．有効性パラメータの解析。有効性の中間評価は、試験を完了した患者の情報のみを含む。

【０６０７】

統計的比較は、TRP01投与群とプラセボ投与群との間で、ADAS-Cog、時計描画検査、ADCS-CGIC、DAD、NPI、FAQ、MMSE試験について得られたスコアについて行う。

【０６０８】

4．忍容性データの解析。

【０６０９】

一般:忍容性は試験に登録し、TRP01に曝露した(TRP01を最低1回服用した)患者の母集団について評価する。

【０６１０】

有害事象:試験中に報告されたAEは患者のファイルに記録する。頻度は身体系統(body-system)と身体系統(body-system)内のAEのタイプとによって表示する。以下の頻度の一覧表を示す。すなわち、全体の頻度、重度のAEを呈する患者の頻度、関連のあるAEを呈する患者の頻度、関連のある重篤なAEの頻度、試験の中止に至らしめたAEを呈する患者の頻度である。AEの頻度の評価は、治療中に発現した徴候また症状(TESS)に基づいて実施する。TESSは、試験薬投与開始後に発現する、または選択前段階から存在するものの、試験薬投与の下で悪化する有害事象である。

【０６１１】

臨床的忍容性:バイタルサインおよび異常性の頻度の記述統計を各時点で示す。

【０６１２】

12．倫理的および法的側面

本試験は、カナダで承認された薬物であるTRP01を用いて実施する。

【０６１３】

12.1 ヘルシンキ宣言

本試験は、ヘルシンキ宣言1989年香港改訂のガイドラインに従って実施する。

【０６１４】

12.2 患者への情報および同意

試験受け入れ前に、患者は試験の性質、範囲、および予定を知り、起こりうる治療の結果を理解可能な形式で説明された後、参加することに同意する。患者は試験に関する情報書も受け取る。

【０６１５】

患者の同意書には、試験の積極的参加者となる患者の介護者(患者を受診させ、試験を完了させる)が署名する。同意書には患者の代理意思決定者(介護者以外の場合)も署名する。

【０６１６】

患者の同意は試験責任医師の署名によって確認される。

【０６１７】

患者、代理意思決定者、および介護者は同意書の写し3枚に署名する。写しの1枚目は患者/介護者が、2枚目は代理意思決定者が持つ。各患者の署名入り同意書の写しの3枚目は

試験ファイルに試験責任医師が試験の最後まで保管する。その後、試験責任医師はこれらの文書を15年間保管する。

【０６１８】

12.3 倫理委員会の承認/情報

試験開始前、試験実施計画書、同意書、改訂版(適切な箇所)、および他の適切な文書をQueen's University Ethics Committeeに提出する。

【０６１９】

試験への最初の患者の組入れ前、試験責任医師は、試験実施計画書のEC承認書を受け取る。

【０６２０】

ECは、被験者の安全性や試験の実施に影響を及ぼすおそれのある重篤な予期せぬ有害事象すべてについて知らされる。

【０６２１】

12.4 秘密の保全

すべての患者の氏名は秘密にされる。患者は文書化および評価の間、試験中に割り付けられた番号で識別する。患者には、すべての試験所見はコンピュータに保存され、極秘として扱われることを伝えた。

【０６２２】

13. 試験実施計画書の改訂-試験の早期中止

13.1 試験実施計画書の改訂

試験責任医師は、ECの同意なしに本試験実施計画書を変更しない。試験開始後は例外的な場合にのみ、改訂が行われる。変更は書面で試験責任医師およびECの署名をもって同意される。その後、変更は試験実施計画書の一部となる。

【０６２３】

13.2 早期中止

試験責任医師は、医療上および/または管理上の理由でいつでも試験を中止する権利がある。そのような場合、ただちにECに知らせる。

【０６２４】

14. 情報および公表文献の使用

本試験の所見は科学雑誌に発表され、学会にて発表される場合がある。患者の氏名は本試験に関するいかなる文書においても公表されない。

【０６２５】

15. 実施計画

予定日は以下の通りである:

- 最初の患者のスクリーニング:2001年4月18日
- 最後の患者の完了:2002年6月1日

16. 試験職員の宣言

私はTRP01の生産者ならびに供給者であるICN Pharmaceuticals Inc.に投資を行っていない。

【０６２６】

試験責任医師および試験管理者
(場所、日付) Donald Weaver
試験神経心理学者
(場所、日付) Jill Irwin
ナースコーディネーター
(場所、日付) Sandy Weatherby
調査助手
(場所、日付) Michael Carter

17. 試験責任医師の宣言

本試験実施計画書に含まれる情報は下記から成り立っている:

- 本試験薬の現在の危険性/利益の評価
- ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準において述べられているように、道徳的、倫理的、および科学的原理の臨床調査への適用

私は本試験実施計画書を読み、本試験を実施するのに必要な情報すべてを含んでいることを認める。私は本試験実施計画書において述べられているように試験を実施することに同意する。

【０６２７】

Queen's University Ethics Committeeからの承認を受けるまで、最初の患者を本試験に組み入れない。

【０６２８】

本試験はヘルシンキ宣言において述べられているように、道徳的、倫理的、および科学的原理を臨床調査に適用して行われる。

【０６２９】

私は本試験実施計画書において説明されている方法で、本試験に参加する患者すべてから書面での同意を得ることに同意する。

【０６３０】

私は重篤な有害事象の正確な報告が要求されていることを認識しており、要求されている通りにそのような事象を記録および報告することに同意する。

【０６３１】

試験責任医師および試験管理者

(場所、日付) Donald Weaver

脚注

(1)McKhann G; Drachman D; Folstein M; Katzman R; Price D; Stadlan EM. Neurology (1984) 34: 939-44.
(2)Baldereschi M; Amato MP; Nencini P; Pracucci G; Lippi A; Amaducci L; Gauthier S; Beatty L; Quiroga P; Klassen G. Neurology (1994) 44: 239-42.
(3)Varghese J; Latimer LH; Tung JS; Dappen MS. Ann. Rep. Med. Chem. (1997) 32: 11-19.
(4)Simmons LK; May PC; Tomaselli KJ; Rydel RE; Fuson KS; Brigham EF; Wright S; Lieberburg I; Becker GW; Brems DN; Li WY. Mol. Pharmacology (1994) 45: 373-79.
(5)Kisilevsky R; Lemieux LJ; Fraser PE; Kong X; Hultin PG; Szarek WA. Nature Medicine (1995) 1: 143-148.
(6)Pardridge WM. Advanced Drug Delivery Reviews (1995) 15: 3-36.
(7)Kilberg MS; Haussinger D. Mammalian Amino Acid Transport Mechanisms and Control, Plenum, New York, 1992; p.166-7
(8)Brunden KR; Richter-Cook NJ; Chaturvedi N; Frederickson RCA. J. Neurochem. (1993) 61: 2147-2154.
(9)Snyder SW; Ladror US; Wade WS; Wang GT; Barrett LW; Matayoshi ED; Huffaker HJ; Kraft GA; Holzman TF. Biophysical Journal (1994) 67: 1216-1228.
(10)Soto C; Branes MC; Alvarez J; Inestrosa NC. J. Neurochem. (1994) 63: 1191-1198.
(11)Karlin S; Zuker M; Brocchieri L. J. Mol. Biol. (1994) 239: 227-248.
(12)Gallivan JP; Dougherty DA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1999) 96: 9459-64.
(13) 本節のデータは下記からの引用。Canadian Pharmacists Association, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, Webcom Ltd., Toronto, 1998; p.1732-3
(14)Wilkins K; Wigle D. Can. Med. Assoc. J. (1990) 142: 1265-6.
(15)Mayeno AN; Gleich GJ. TIBTECH (1994) 12: 346-352.
(16)Bentham PW. Int.'l Clin. Psychopharm. (1990) 5: 261-272.
(17)Smith DF; Stromgren E; Petersen HN; Williams DG; Sheldon W. Acta Psychiatry. Scand. (1984) 70: 470-477.

(18)American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), Washington DC, 1994.
(19)Rosen WG; Terry RD; Fuld P; Katzman R; Peck A. Ann. Neurol. (1979) 7: 486-8.
(20)Rosen WG; Mohs RC; Davis KL. American J. Psychiat. (1984) 141: 1356-64.
(21)Folstein MF; Folstein SE; McHugh PR. J. Psychiat. Res. (1975) 12: 189-198.
(22)Schneider LS; Olin JT; Doody RS; Clark CM; Morris JC; Reisberg B; Schmitt FA; Grundman M; Thomas RG; Ferris SH. Alzheimer Disease and Assoc. Disorders (1997) 11: S22-S32.
(23)Cummings JL; Mega M; Gray K.; Rosenberg-Thompson S; Carusi DA; Gornbein J. Neurology (1994) 44: 2308-2314.
(24)Gauthier L.; Gauthier S; Gelinas T; McIntyre M; Wood-Dauphines S. Abstract: Sixth Congress of the International Psychogeriatric Association (1993) 9.
(25)Pfeiffer RI; Kurosaki TT; Harrah CH. J. Gerontol. (1982) 37: 323-329.
(26)Alexopoulos GS; Abrams RC; Young RC; Shamoian CA. Biol. Psychiatry (1988) 23: 271-284
(27)Buysse DJ; Reynolds CF; Monk TH; Berman SR; Kupfer DJ. Psychiatry Research (1989) 28: 193-213.

【図面の簡単な説明】

【０６３２】

【図１Ａ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｂ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｃ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｄ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｅ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｆ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図１Ｇ】図１Ａから図１Ｇは、実施例8に示した、チオフラビンT(ThT)蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図２】実施例8に示した、動的ThTアッセイにおける本発明の化合物のAβ^{1-40}凝集に対する用量-反応効果を示す図である。

【図３】実施例8に示した、本発明の化合物および対照化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害の用量-反応曲線である。

【図４】実施例8に示した、「シード依存性」ThTアッセイにおける本発明の化合物によるAβ^{1-40}凝集阻害を示す図である。

【図５】実施例8に示した、ThTアッセイにおける本発明の化合物および対照化合物によるAβ^{1-40}脱凝集を示す図である。

【図６Ａ】図６Ａから図６Ｃは、実施例8に示した、本発明の化合物および対照化合物の円二色性スペクトルである。

【図６Ｂ】図６Ａから図６Ｃは、実施例8に示した、本発明の化合物および対照化合物の円二色性スペクトルである。

【図６Ｃ】図６Ａから図６Ｃは、実施例8に示した、本発明の化合物および対照化合物の円二色性スペクトルである。

【図７Ａ】図７Ａから図７Ｃは、実施例8に示した、ThT蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ^{1-42}凝集阻害を示す図である。

【図７Ｂ】図７Ａから図７Ｃは、実施例8に示した、ThT蛍光により測定した本発明の化合

物によるAβ$^{1-42}$凝集阻害を示す図である。
【図７Ｃ】図７Ａから図７Ｃは、実施例8に示した、ThT蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ$^{1-42}$凝集阻害を示す図である。
【図８】実施例8に示した、ThT蛍光により測定した本発明の化合物によるAβ$^{1-42}$凝集阻害の用量-反応曲線である。
【図９】実施例8に示した、本発明の化合物のAβ$^{1-40}$に対する^{1}H NMRバインディング実験を示す図である。
【図１０Ａ】図１０Ａから図１０Ｅは、実施例8に示した、チオフラビンS(ThS)蛍光により測定した本発明の化合物およびニコチン酸によるタウ凝集阻害またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の減速および凝集の平衡またはプラトーレベルの減少として観測される。合成されたビ芳香族化合物およびモリンによりタウ凝集は阻害される。
【図１０Ｂ】図１０Ａから図１０Ｅは、実施例8に示した、チオフラビンS(ThS)蛍光により測定した本発明の化合物およびニコチン酸によるタウ凝集阻害またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の減速および凝集の平衡またはプラトーレベルの減少として観測される。合成されたビ芳香族化合物およびモリンによりタウ凝集は阻害される。
【図１０Ｃ】図１０Ａから図１０Ｅは、実施例8に示した、チオフラビンS(ThS)蛍光により測定した本発明の化合物およびニコチン酸によるタウ凝集阻害またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の減速および凝集の平衡またはプラトーレベルの減少として観測される。合成されたビ芳香族化合物およびモリンによりタウ凝集は阻害される。
【図１０Ｄ】図１０Ａから図１０Ｅは、実施例8に示した、チオフラビンS(ThS)蛍光により測定した本発明の化合物およびニコチン酸によるタウ凝集阻害またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の減速および凝集の平衡またはプラトーレベルの減少として観測される。合成されたビ芳香族化合物およびモリンによりタウ凝集は阻害される。
【図１０Ｅ】図１０Ａから図１０Ｅは、実施例8に示した、チオフラビンS(ThS)蛍光により測定した本発明の化合物およびニコチン酸によるタウ凝集阻害またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の減速および凝集の平衡またはプラトーレベルの減少として観測される。合成されたビ芳香族化合物およびモリンによりタウ凝集は阻害される。
【図１１Ａ】図１１Ａから図１１Ｄは、実施例8に示した、ThS蛍光により測定した、合成されたビ芳香族化合物およびニコチン酸のタウ凝集に対する効果および本発明の化合物によるタウ凝集の調節またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の初期速度は増大するが、凝集の平衡またはプラトーレベルは減少することにより明らかとなる。
【図１１Ｂ】図１１Ａから図１１Ｄは、実施例8に示した、ThS蛍光により測定した、合成されたビ芳香族化合物およびニコチン酸のタウ凝集に対する効果および本発明の化合物によるタウ凝集の調節またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の初期速度は増大するが、凝集の平衡またはプラトーレベルは減少することにより明らかとなる。
【図１１Ｃ】図１１Ａから図１１Ｄは、実施例8に示した、ThS蛍光により測定した、合成されたビ芳香族化合物およびニコチン酸のタウ凝集に対する効果および本発明の化合物によるタウ凝集の調節またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の初期速度は増大するが、凝集の平衡またはプラトーレベルは減少することにより明らかとなる。
【図１１Ｄ】図１１Ａから図１１Ｄは、実施例8に示した、ThS蛍光により測定した、合成されたビ芳香族化合物およびニコチン酸のタウ凝集に対する効果および本発明の化合物によるタウ凝集の調節またはその欠損を示す図である。これは、タウ凝集の初期速度は増大するが、凝集の平衡またはプラトーレベルは減少することにより明らかとなる。
【図１２Ａ】図１２Ａから図１２Ｂは、実施例8に示した、ThT蛍光により測定した、本発明の化合物によるα-シヌクレイン凝集阻害を示す図である。
【図１２Ｂ】図１２Ａから図１２Ｂは、実施例8に示した、ThT蛍光により測定した、本発明の化合物によるα-シヌクレイン凝集阻害を示す図である。
【図１３Ａ】図１３Ａから図１３Ｂは、ADに罹っているヒトに関するL-Trpのヒト臨床試験における、ベースラインからの1次有効性変数の平均(±SE)変化を示す図である；＊p<0.01、†p<0.01(実施例16から)。

【図１３Ｂ】図１３Ａから図１３Ｂは、ADに罹っているヒトに関するL-Trpのヒト臨床試験における、ベースラインからの1次有効性変数の平均(±SE)変化を示す図である；＊p<0.01、†p<0.01(実施例16から)。

【図１４】実施例17で論じられる、PDB構造1AMLのHis_{13}とLys_{16}との結合が図示されている、L-TrpとＡβのHHQK領域との「典型的な」結合を示す図である。

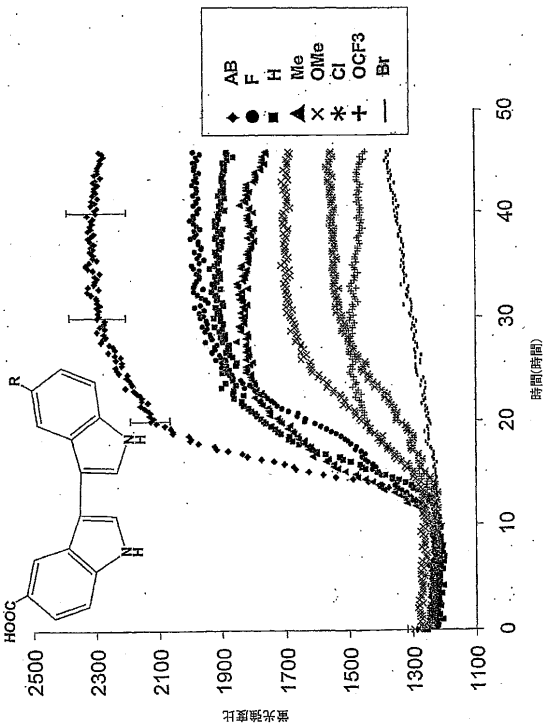
【図１５】実施例17で論じられる、PDB構造1BA4のHis_{14}とLys_{16}とに生ずることが図示されている、L-TrpとＡβのHHQK領域との別の結合を示す図である。

【図１６】実施例18で論じられる、0cとB7-1のKREH受容体との相互作用を示す図である。

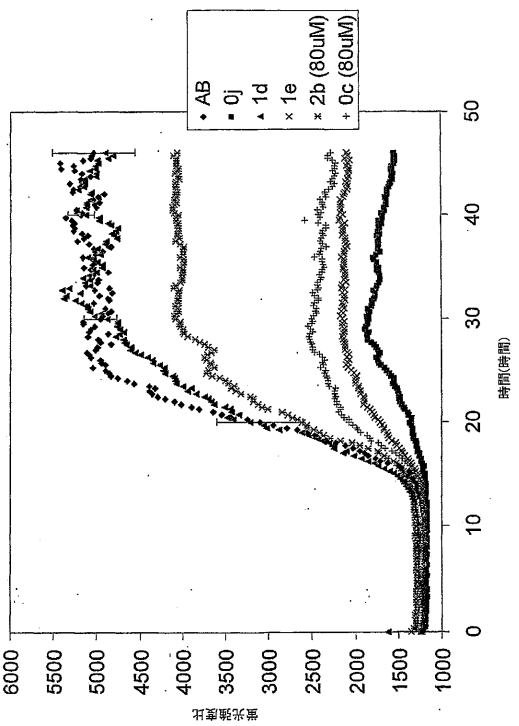
【図１７】実施例18で論じられる、0cとICAM-1のRDHH受容体との相互作用を示す図である。

【図１８】実施例18で論じられる、0cとIL-1R1のHKEK受容体との相互作用を示す図である。

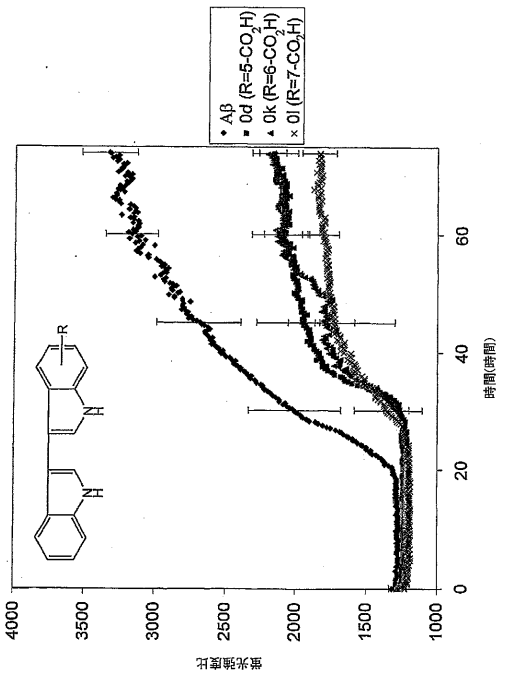
【図１Ａ】



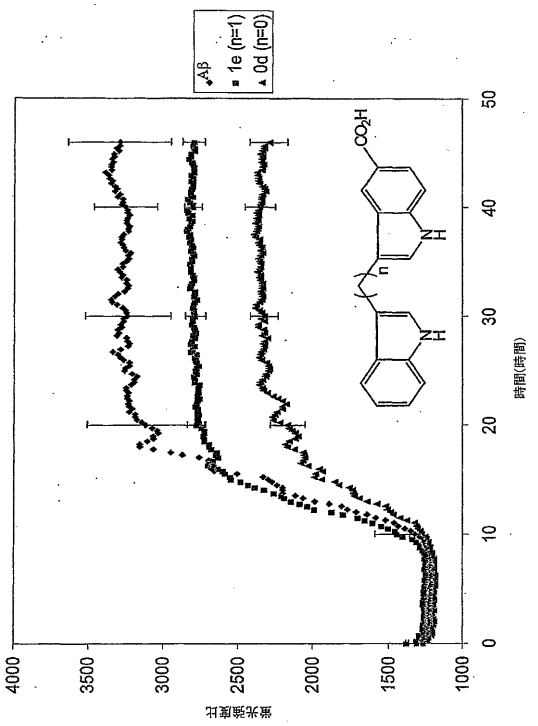
【図１Ｂ】



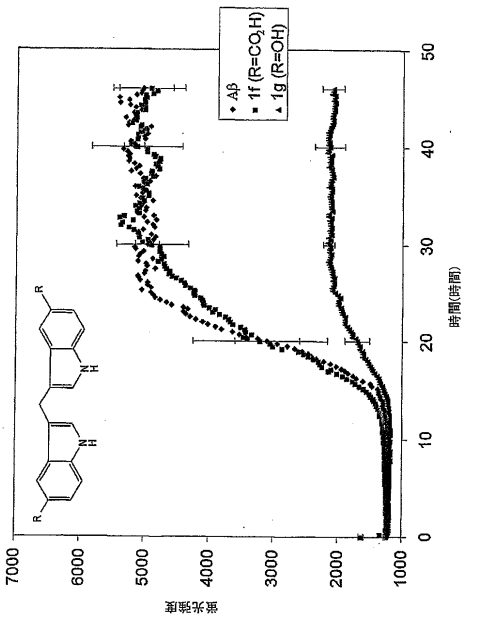
【図１Ｃ】



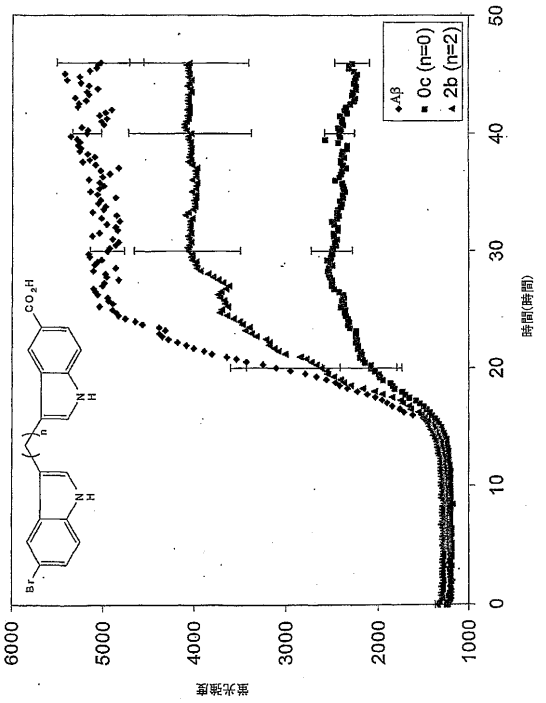
【図１Ｄ】



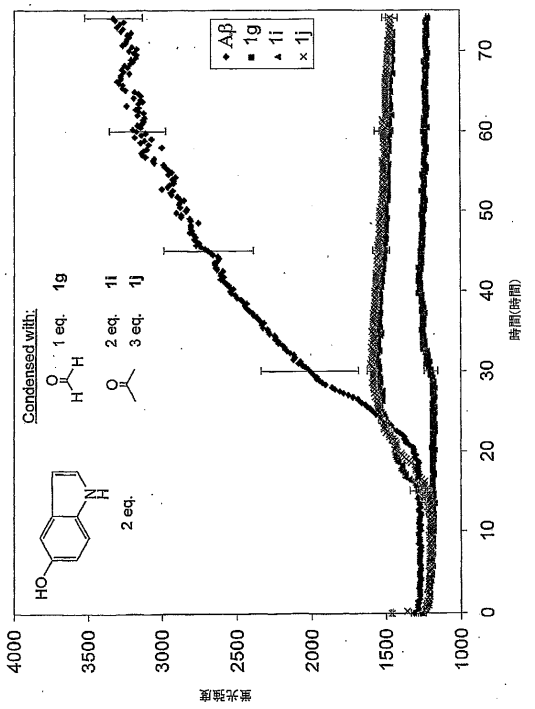
【図１Ｅ】



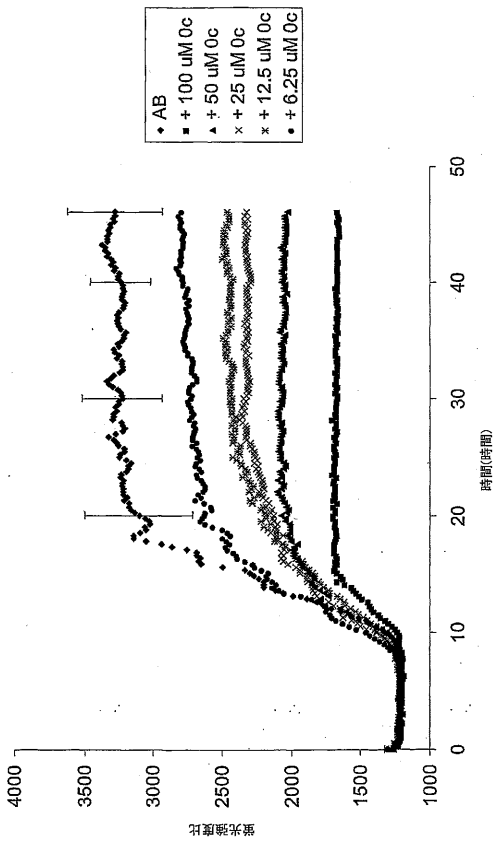
【図１Ｆ】



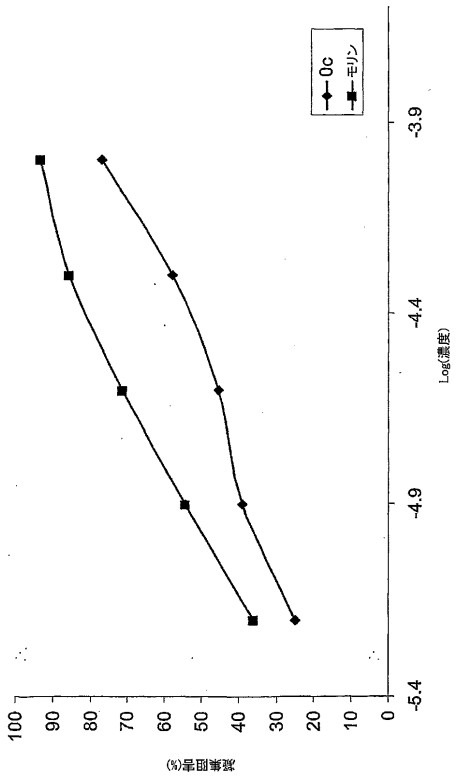
【図１Ｇ】


Condensed with:
1 eq. 1g
2 eq. 1i
3 eq. 1j
2 eq.
HO
Aβ
1g
1i
1j
蛍光強度
時間(時間)

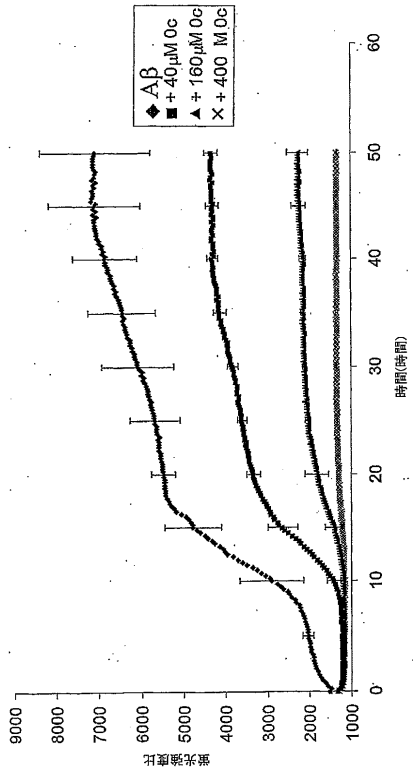
【図２】


AB
+ 100 uM 0c
+ 50 uM 0c
+ 25 uM 0c
+ 12.5 uM 0c
+ 6.25 uM 0c
蛍光強度比
時間(時間)

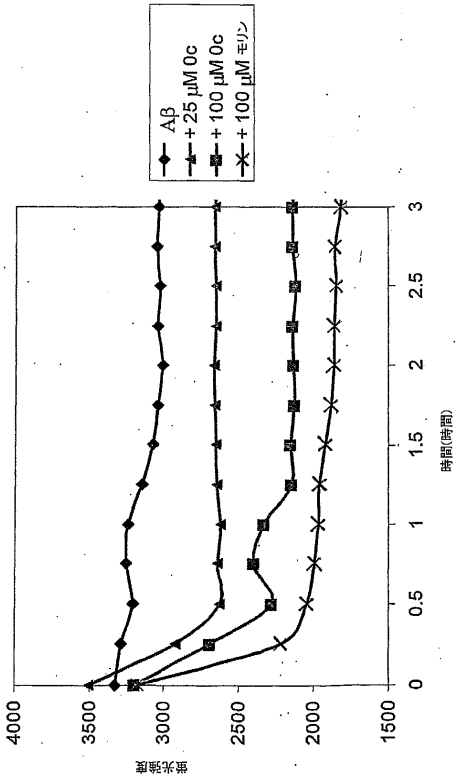
【図３】


0c
モリン
凝集阻害(%)
Log(濃度)

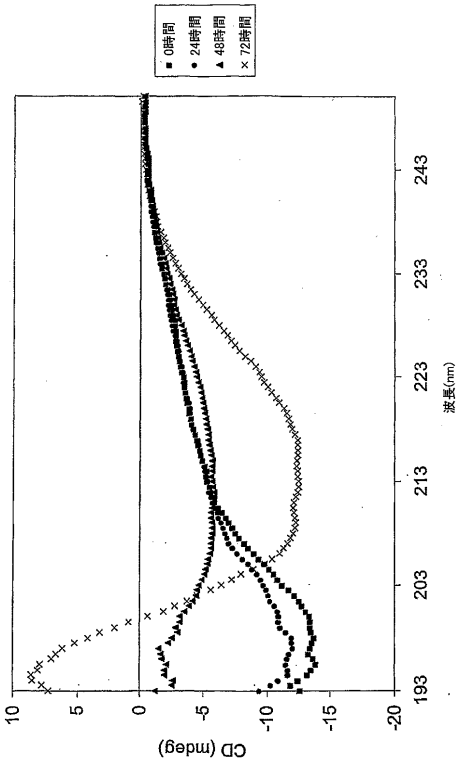
【図４】


Aβ
+ 40μM 0c
+ 160μM 0c
+ 400 M 0c
蛍光強度比
時間(時間)

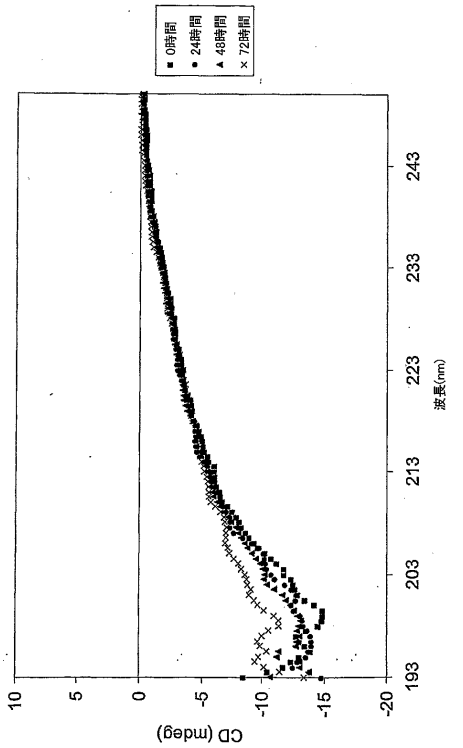
【図５】



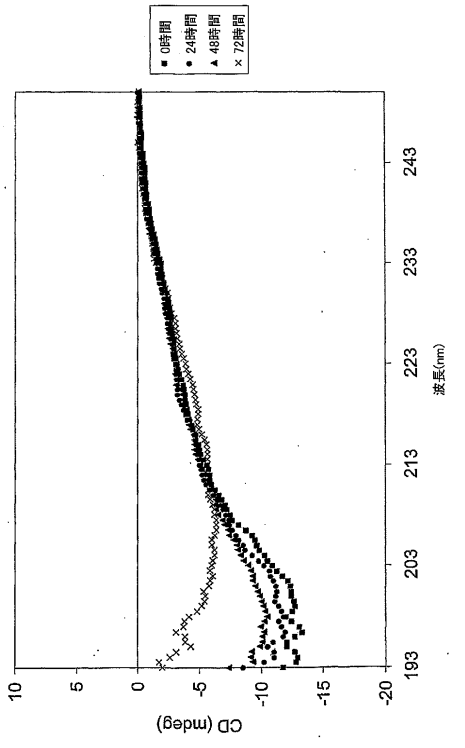
【図６Ａ】



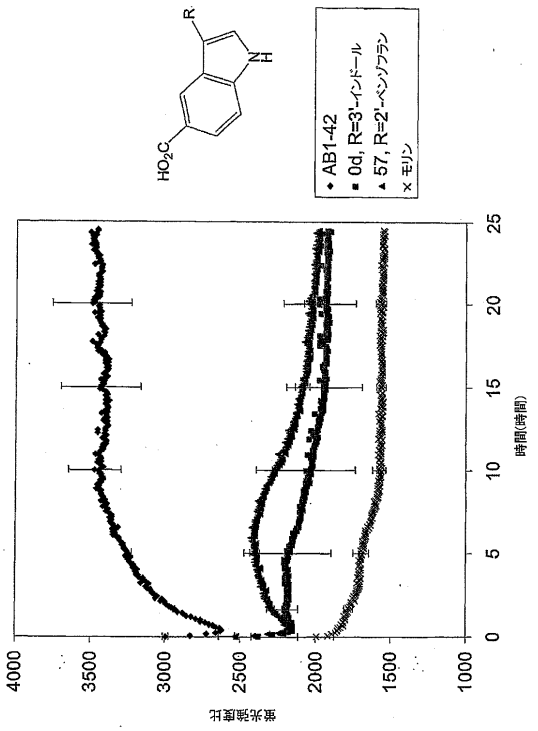
【図６Ｂ】



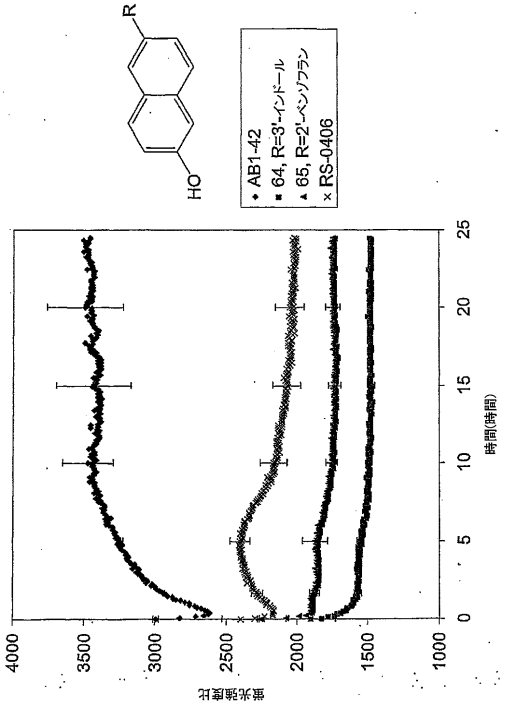
【図６Ｃ】



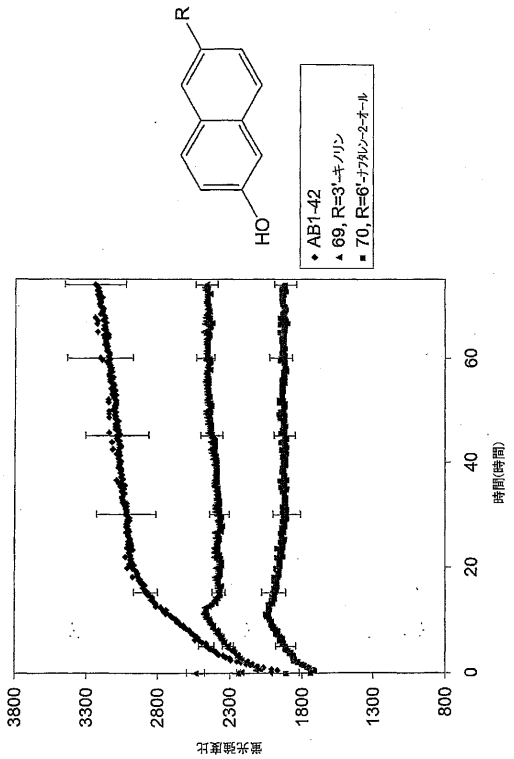
【図７Ａ】



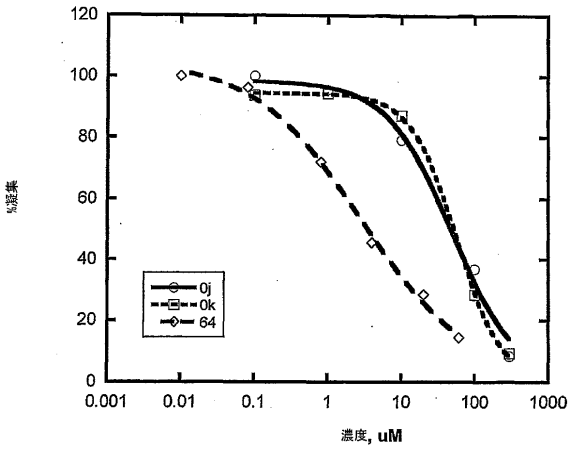
【図７Ｂ】



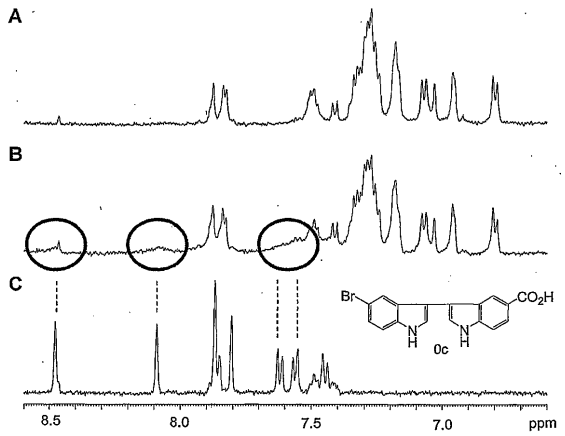
【図７Ｃ】



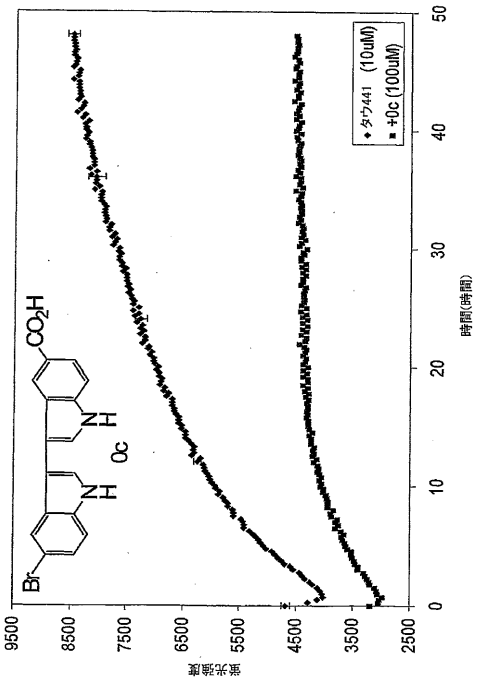
【図８】



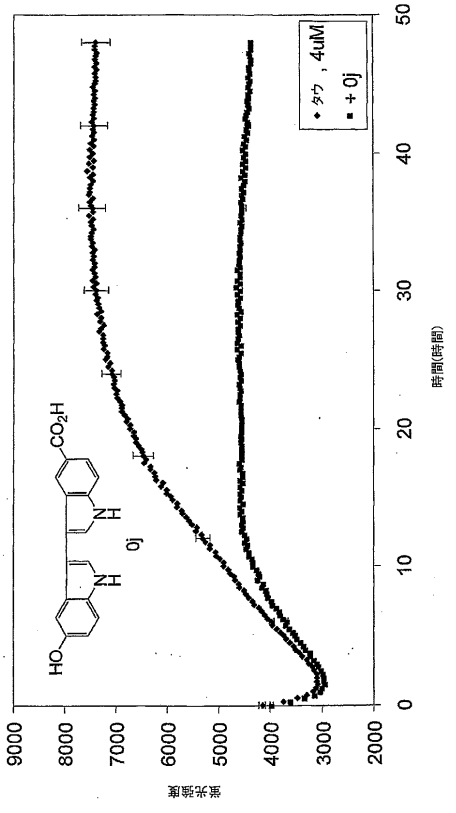
【図９】



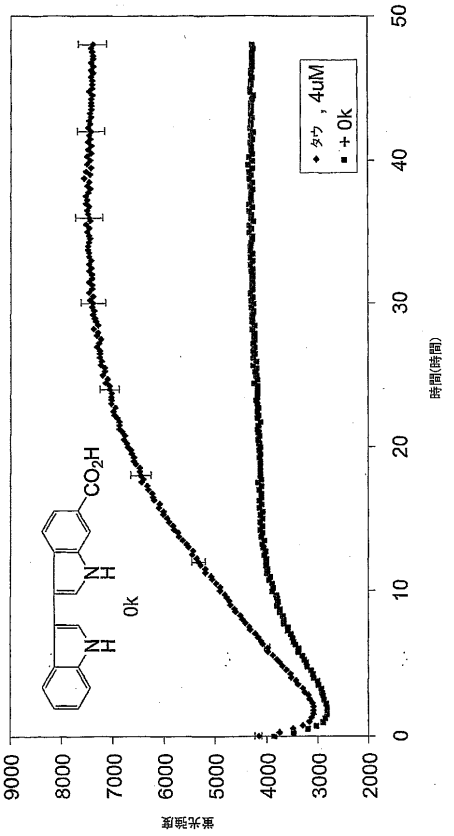
【図１０Ａ】



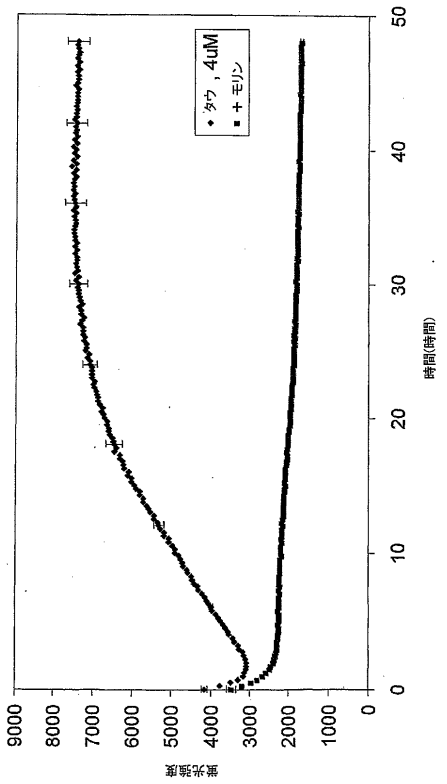
【図１０Ｂ】



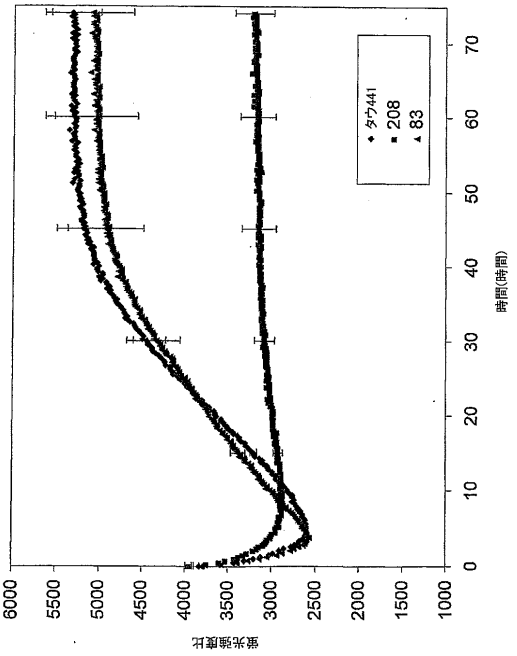
【図１０Ｃ】



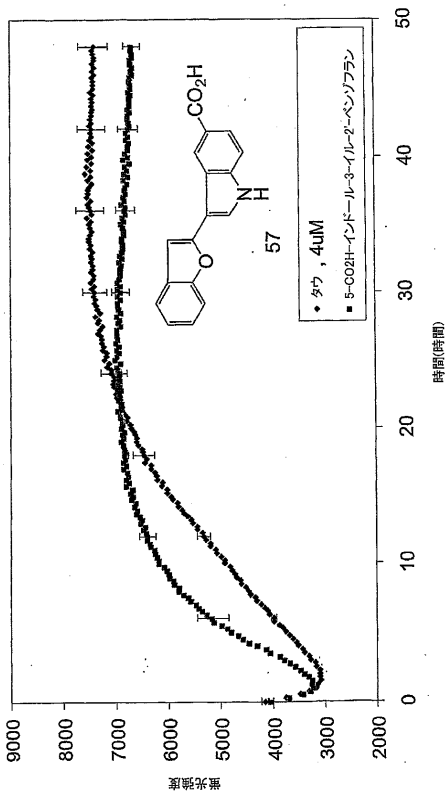
【図１０Ｄ】



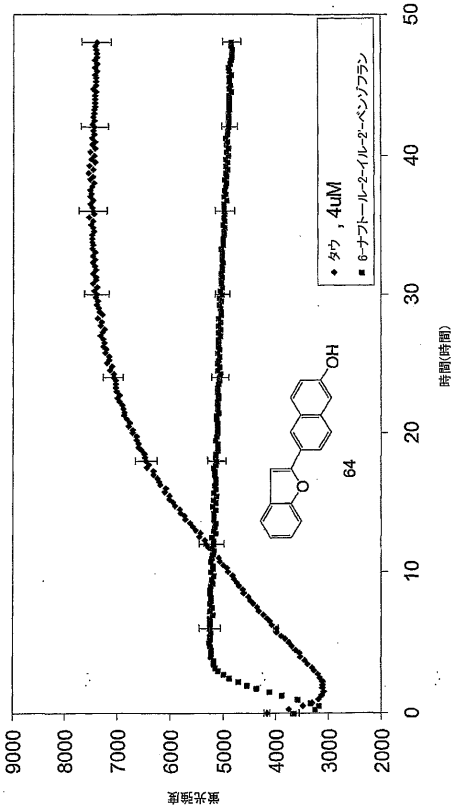
【図１０Ｅ】



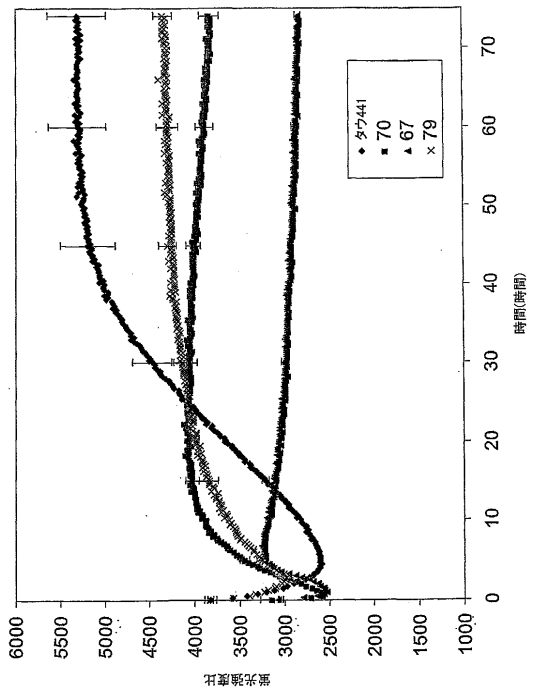
【図１１Ａ】



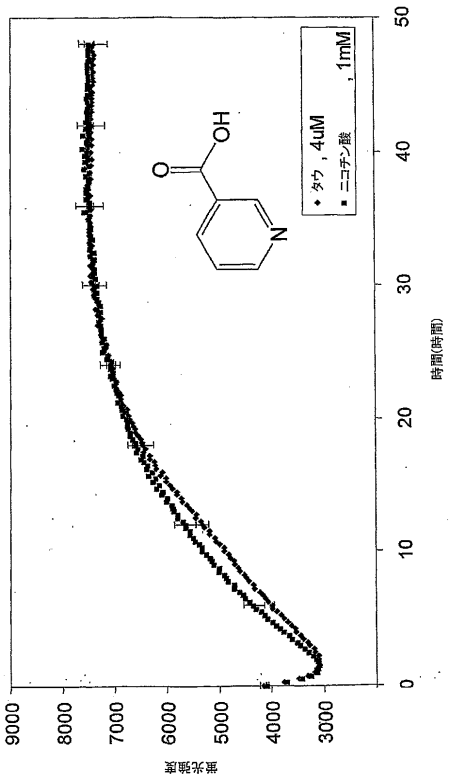
【図１１Ｂ】



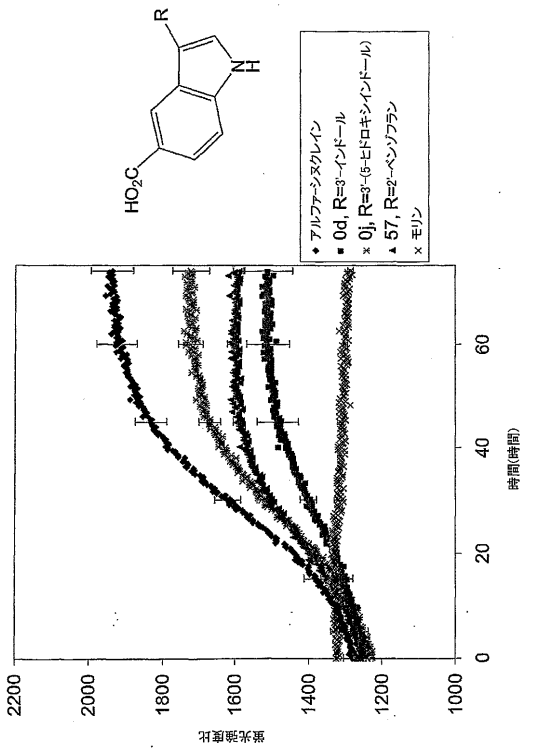
【図１１Ｃ】



【図１１Ｄ】



【図１２Ａ】



【図１２Ｂ】

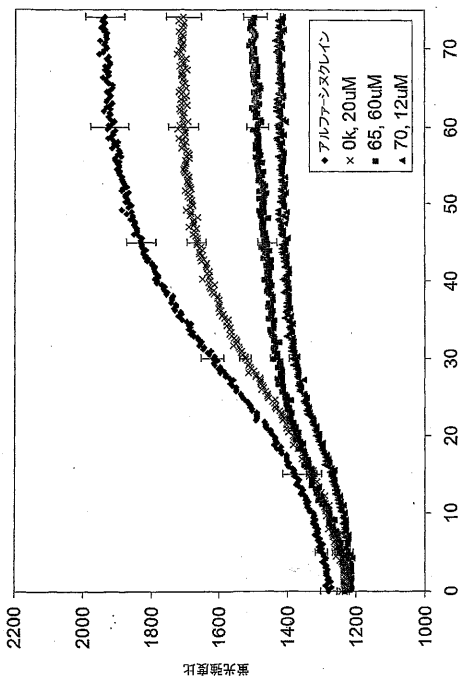
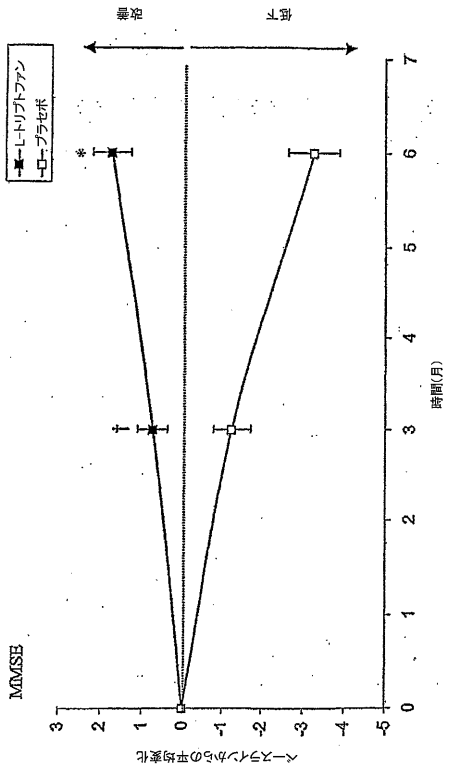
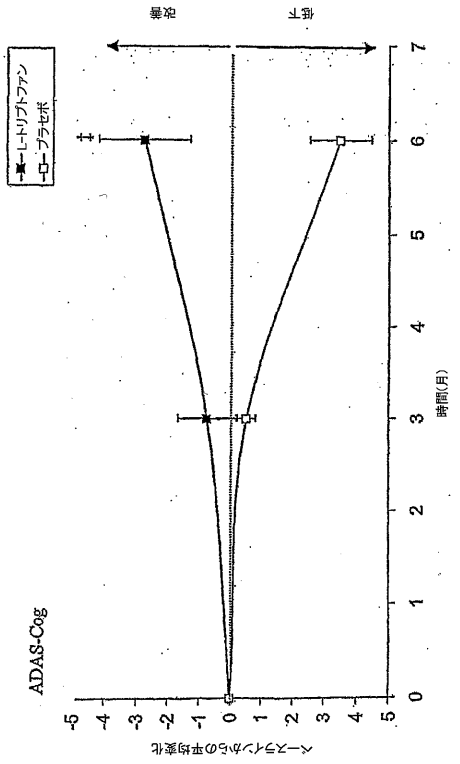


Figure 12B

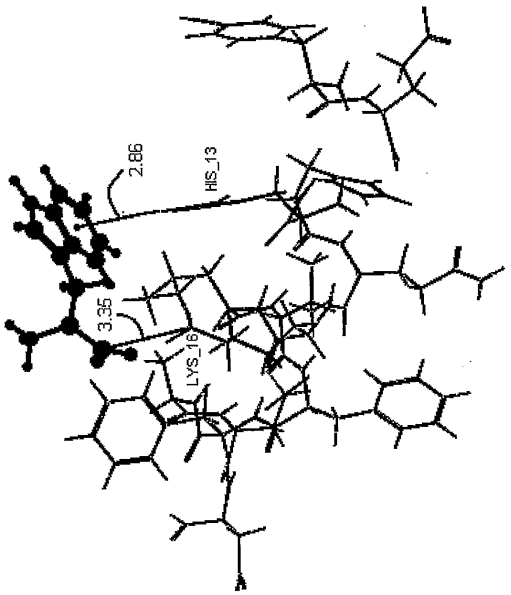
【図１３Ａ】



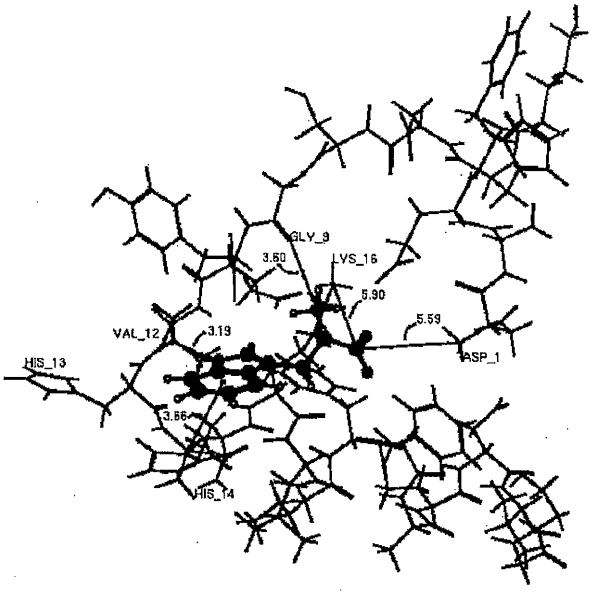
【図１３Ｂ】



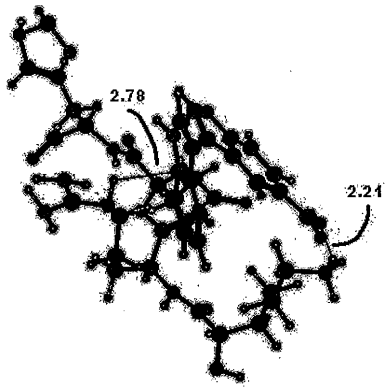
【図１４】



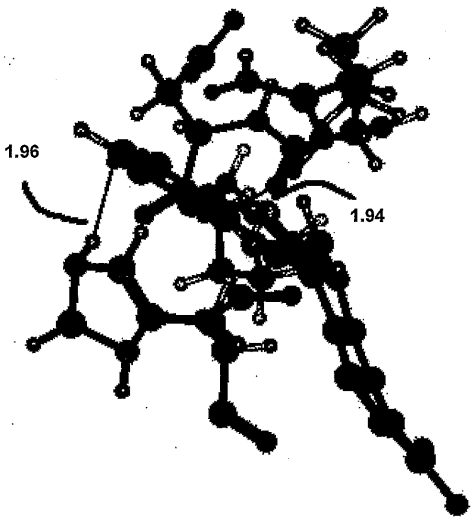
【図１５】



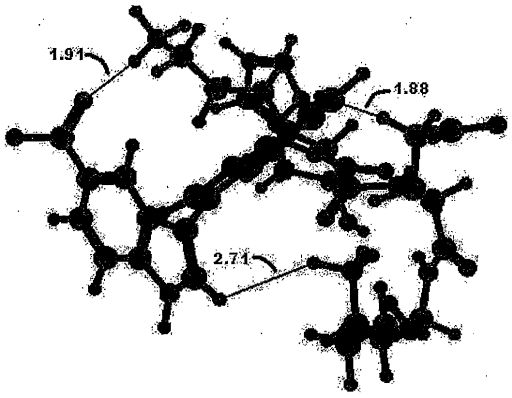
【図１６】



【図１７】



【図１８】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: ***C07D 209/42*** (2006.01) , ***A61P 25/00*** (2006.01) , ***A61K 31/404*** (2006.01) , ***C07D 403/06*** (2006.01) , ***C07D 405/06*** (2006.01) , ***C07D 409/06*** (2006.01), ***C07D 471/04*** (2006.01)
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 209/42 (2006.01) , ***A61P 25/00*** (2006.01) , ***A61K 31/404*** (2006.01) , ***C07D 403/06*** (2006.01) , ***C07D 405/06*** (2006.01) , ***C07D 409/06*** (2006.01), ***C07D 471/04*** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Canadian Patent Database, STN, Scopus and Delphion
keywords: "protein folding", "neurodegenerative", "Alzheimer", "Parkinson", "Huntington", "amyloid" and "GSK-3"

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2,496,203 (SRI INTERNATIONAL) 4 March 2004 (24.03.2004) (page 8)	72 to 74
X	CA 2,283,520 (THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM) 12 November 1998 (12.11.1998) (page 5)	72 to 74
X	CA 2,425,281 (THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM) 11 April 2002 (11.04.2002) (page 7)	72 to 74
X	Maciejewska, D.; Niemyjska, M.; Wolska, I.; Wlostowski, M.; Rasztawicka, M.; "Synthesis, Spectroscopic Studies and Crystal Structure of 5,5'-Dimethoxy-3,3'-methanediyl-*bis*-indole as the Inhibitor of Cell Proliferation of Human Tumors", *Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences*, **2004**, 59(10), pp. 1137-1142 . (Figure 1)	72 to 74

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 August 2006 (23-08-2006)	19 September 2006 (19-09-2006)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476	Authorized officer Edith Éthier (819) 934-2325

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000878

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Benabadji, S.; Chen, H.; Yuan, S.; Wen, R., "3D-QSAR study on diindolylmethane and its analogues with comparative molecular field analysis (CoMFA)", *Chinese Journal of Chemistry*, **2003**, 21(1), pp. 20-24. (Figures 1 and 6 and Tables 1 and 4)	72 to 74
X	Sanderson, T.; Slobbe, L.; Lansbergen, G. W. A.; Safe, S.; Van den Berg, M., "2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and Diindolylmethanes Differentially Induce Cytochrome P450 1A1, 1B1, and 19 in H295R Human Adrenocortical Carcinoma Cells", *Toxicological Sciences*, **2001**, 61(**1**), pp. 40-48. (page 42)	72 to 74
X	McDougal, A.; Safe, S., "Methyl-Substituted Diindolylmethanes as AhR-Based Antitumorigenic/Antiestrogenic Compounds", *Organohalogen Compounds*, **1998**, pp. 253-256. (page 254)	72 to 74
X	Berlin, A.; Canavesi, A., "Electrooxidation Products of Methylindoles: Mechanisms and Structures", *Tetrahedron*, **1996**, 52(23), pp. 7947-7960. (compound 5)	67 to 69
X	Hünig, S.; Steinmetzer, H.-C., "Syntheses of Vinylogous and Azavinylogous Redox Systems With Indolyl Groups", *Liebigs Annal. Chem.*, **1976**, (6), pp. 1039-1059. (compound 5)	67 to 69
X	Hünig, S.; Steinmetzer, H.-C., Polarography, UV/VIS and ESRS-spectroscopy of Vinylogous and Azavinylogous Redox Systems With Indolyl End Groups, *Liebigs Annal. Chem.*, **1976**, (6), pp. 1060-1089. (page 1086)	67 to 69
X	Hünig, S.; Steinmetzer, H.-C., "Zweistufige Redoxysysteme VOM Hybrid-Typ", *Tetrahedron Letters*, **1972**, (8), pp. 643-648. (page 645)	67 to 69
X	Leclerc, S.; Garnier, M.; Hoessel, R.; Marko, D.; Bibb. J. A.; Snyder, G. L.; Greengard, P.; Biernat, J.; Wu, Y.; Mandelkow, E.; Eisenbrand, G.; Meijer, L.,	1to 6, 24, 26 to 39, 54, 55, 61 to 64 and 67 to 71
Y	"Indirubins Inhibit Glycogen Synthase Kinase-3β and CDK5/P25, Two Protein Kinases Involved in Abnormal Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease", *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276(**1**), pp. 251-260. (whole document)	1 to 23, 26 to 39, 54, 55 and 61 to 77
Y	CA 2,475,633 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 14 August 2003 (14.08.2004) (whole document)	1 to 23, 26 to 39, 54, 55 and 61 to 77
P, X	WO 2006/007864 A1 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFT) 26 January 2006 (26.01.2006) (page 85)	1 to 6, 26 to 28 and 61 to 71

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000878

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :

1. [X] Claim Nos. : 1-60, 65-66, 71, 77, 80-82 and 85-87
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Claims 1-60, 65-66, 71, 77, 80-82 and 85-87 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. Regardless, this Authority has carried out a search based on the alleged use of the compounds for treating a protein folding disorder.

2. [X] Claim Nos. : 1 to 23 and 26 to 87
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :

see extra sheet (page 7)

3. [ ] Claim Nos. :
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2006/000878

Continuation of Box II.2

Claims 1 to 60, 65, 66, 71, 77 and 80 to 87 are directed to methods for treating a protein folding disorder such as Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease and prion based spongiform encephalopathy. The methods of claims 1 to 23, 26 to 39, 54, 55, 65, 66, 71, 77 and 80 comprise the administration of a compound of formula (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) or (X). The methods of claims 40 to 53, 56 to 60 and 81 to 87 comprise the administration of compounds which are only defined by their desired properties rather than being defined by their actual chemical structure.

Claims 67 to 69, 72 to 75 and 78 are directed to compounds of formula (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) or (X).

Claims 61 to 64, 70, 76 and 79 are directed to pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) or (X) and to their use for the treatment of a protein folding disorder such as Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, Huntington's disease and prion based spongiform encephalopathy.

The compounds defined in all of the above claims, with the exception of claims 24 and 25, are broadly defined and appear to expand beyond the scope of the description, especially with regards to the compounds which are represented by the examples. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported by the examples, namely, the compounds of formula (I) wherein A is selected from the group consisting of indolyl and naphthyl, B is selected from the group consisting of indolyl, benzofuranyl, naphthyl, quinolinyl and phenyl, n is 0, 1 or 2 and A' and B' are selected from the group consisting of hydrogen, CO_2H, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, OCF_3 and OH. The search has also been carried out on compounds of formula (I) wherein A is benzothiophene and B is benzofuranyl.

Claims searched completely: 24 and 25
Claims searched incompletely: 1 to 23, 26 to 39, 54, 55, 61 to 77 and 81
Claims not searched: 40 to 53, 56 to 60, 78 to 80 and 82 to 87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2006/000878

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2496203	04-03-2004	AU2003263878 A1	11-03-2004
		EP1530572 A2	18-05-2005
		EP1623985 A2	08-02-2006
		JP2006036796 A	09-02-2006
		JP2006500379T	05-01-2006
		US6800655 B2	05-10-2004
		US7078427 B2	18-07-2006
		US2006128785 A1	15-06-2006
		WO2004018475 A2	04-03-2004
CA2283520	12-11-1998	AT228502T	15-12-2002
		AU9102198 A	27-11-1998
		DE69809726 D1	09-01-2003
		DE69809726T	21-08-2003
		EP0971890 A2	19-01-2000
		US5948808 A	07-09-1999
		WO9850357 A2	12-11-1998
CA2425281	11-04-2002	AU1978202 A	15-04-2002
		EP1328513 A2	23-07-2003
		EP1610341 A2	28-12-2005
		JP2006013498 A	12-01-2006
		US6979586 B2	27-12-2005
		US2002115708 A1	22-08-2002
		US2004235929 A1	25-11-2004
		US2005280960 A1	22-12-2005
		WO0228832 A2	11-04-2002
CA2475633	14-08-2003	AU2003215087 A1	02-09-2003
		EP1472245 A2	03-11-2004
		JP2005526028T	02-09-2005
		MXPA04007697 A	10-11-2004
		NO20043726 A	08-11-2004
		PL372198 A1	11-07-2005
		RU2004126671 A	10-04-2005
		US2004034037 A1	19-02-2004
		WO03066629 A2	14-08-2003
WO 2006/007864	17-07-2006	none	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
C07D 209/14	*(2006.01)*	C07D 209/14	
C07D 209/94	*(2006.01)*	C07D 209/94	
C07D 487/10	*(2006.01)*	C07D 487/10	

(31)優先権主張番号 60/709,474
(32)優先日 平成17年8月19日(2005.8.19)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/719,615
(32)優先日 平成17年9月22日(2005.9.22)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/788,519
(32)優先日 平成18年3月31日(2006.3.31)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 カーター，ミカエル，ディー.
カナダ国 ビー３ケー ５ビー９ ノバ スコシア，ハリファックス，ウィンザー ストリート ２４６５，アパートメント ２
(72)発明者 ハッデン，マーク
アメリカ合衆国 １２２０３－４４４０ ニューヨーク，アルバニー，ウィラン レーン ３５
(72)発明者 ウィーバー，ドナルド，エフ.
カナダ国 ビー３エム ３アール４ ノバ スコシア，ハリファックス，ファルコン プレイス １１
(72)発明者 ジャコボ，シェイラ，マリー，エイチ.
カナダ国 ビー３エイチ ２ワイ３ ノバ スコシア，ハリファックス，ビクトリア ロード ５７１３，アパートメント ２０４
(72)発明者 ルー，アーフ
カナダ国 ビー３エイチ １アール２ ノバ スコシア，ハリファックス，フェニック ストリート ５５９９，アパートメント １５０２

Ｆターム(参考) 4C050 AA04 AA08 BB04 CC04 EE02 FF02 GG03 HH01
4C086 AA01 AA02 BC13 CB03 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15
ZA16 ZC41
4C204 BB01 CB03 CB26 DB01 DB13 EB02 FB01 GB01 GB17 GB24
GB26