

(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2006-520768
(P2006-520768A)

(43) 公表日 平成18年9月14日(2006.9.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K 31/4375	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C086
A61K 31/439 (2006.01)	A61K 31/439	
C07D 498/22 (2006.01)	C07D 498/22	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

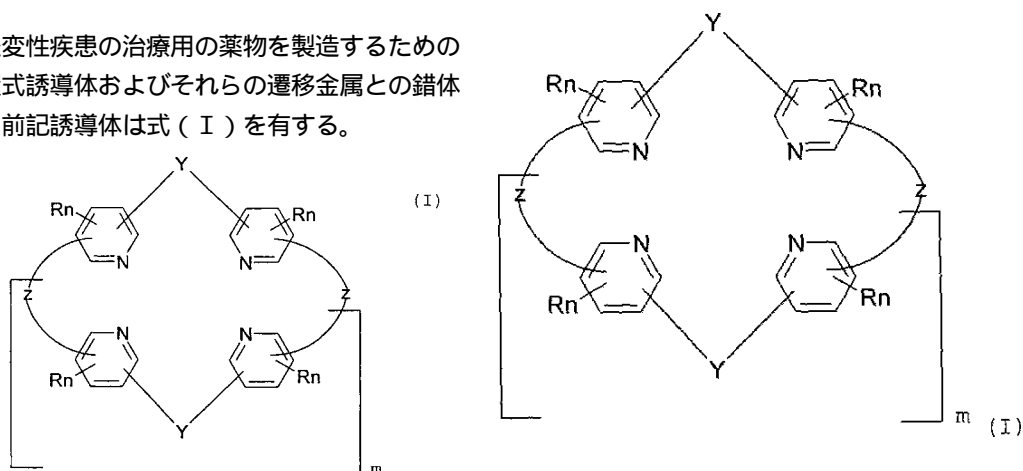
(21) 出願番号	特願2006-505153 (P2006-505153)	(71) 出願人	505355999 パリュメ エス アー フランス国 セデクス ラベージュ リュ ピエール エ マリー キュリー プロ ログ ビオテック (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成16年3月22日 (2004.3.22)	(71) 出願人	500049369 サントゥル ナシオナル ドゥ ラル シェルシュ シャーンティフィック フランス国 16 セデクス パリー リ ユ ミケランジュ 3
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月21日 (2005.11.21)	(74) 代理人	100083149 弁理士 日比 紀彦
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/004016	(74) 代理人	100060874 弁理士 岸本 瑛之助
(87) 国際公開番号	W02004/083215		
(87) 国際公開日	平成16年9月30日 (2004.9.30)		
(31) 優先権主張番号	60/456, 246		
(32) 優先日	平成15年3月21日 (2003.3.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 金属イオンのキレート化剤として有用な窒素含有多環式誘導体およびそれらの用途

(57) 【要約】

本発明は神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための窒素含有多環式誘導体およびそれらの遷移金属との錯体の使用に関し前記誘導体は式 (I) を有する。



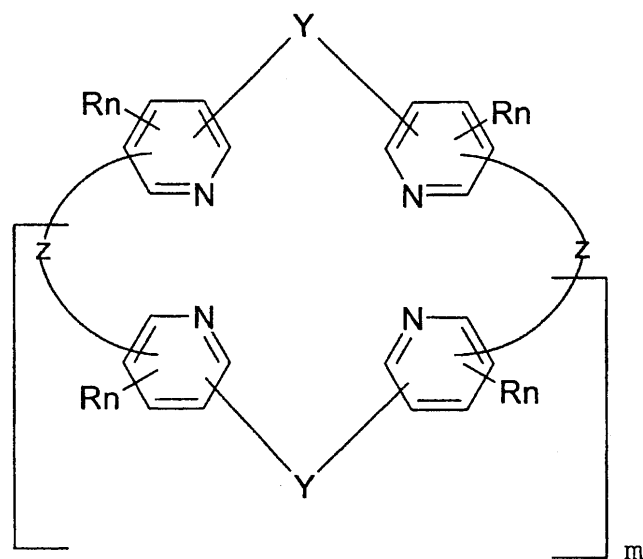
ここでRnはR1、R2、R3およびR4であり同一または異なってHまたは1以上の基を示し該基は-OH、アルキル、-O-アルキル、-NH₂、-NH-アルキル、-N(R5, R6)およびハロゲンからなる群から選択され該アルキルはC1-C6アルキルでありYは両

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための、化学式 (I) を有する窒素含有多環式誘導体およびそれらの遷移金属、特に銅、亜鉛または鉄との錯体の使用。

【化 1】



10

20

(ここで、

- R_n は、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 のいずれかであり、同一または異なって、 H を示すか、または、1 または複数の基を示し、かつ、 $-OH$ 、アルキル基、 $-O$ -アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、該ハロゲンは F 、 Cl および Br からなる群から選択され、

- Y は、

・両側にピリジン環を有するフェニル基を形成し、置換基 R_5 によってオルト置換されるか、置換基 R_5 および R_6 によってオルト置換されてよく、該置換基は、同一または異なって、アルキル基、 $-O$ -アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、該ハロゲンは、 F 、 Cl および Br からなる群から選択されるか、または、

30

・ $-(CH_2)_{m_1} - W - (CH_2)_{m_2} -$ の基を示し、 m_1 および m_2 は 0、1 または 2 であり、 W は $-CH_2-$ 、 $-CH(R_7)-$ 、 O 、または $N(R_8, R_9)$ であり、 R_7 、 R_8 および R_9 は、同一または異なって、 $C_1 - C_3$ アルキル基であるかまたは H であり、

- Z は、式 $-A - (CH_2)_n - U - (CH_2)_n - A -$ の結合鎖であり、

・ A は O または NH であり、かつ、

40

・ U は、 $-(CH_2)_{n_1}-$ 、 $-N(R_1, R_2)-$ 、 $-COOH$ および $-OH$ からなる群から選択され、

n は 2 ~ 6、好ましくは 2 ~ 4 の数であり、 n_1 は 0 または 1 である)

【請求項 2】

前記誘導体類は、二環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記誘導体類は、三環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記誘導体類は、四環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

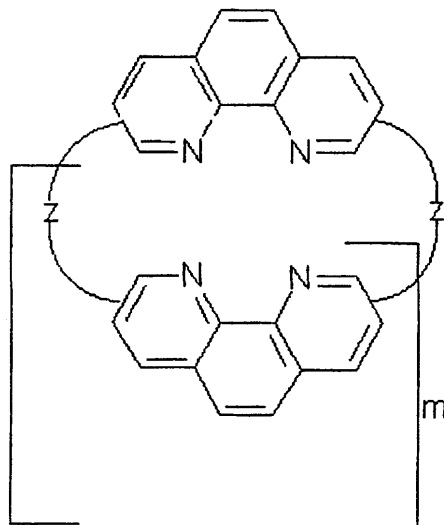
50

前記誘導体類において、環部分は P h e n 部分からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 6】

前記誘導体は、化学式 (I I) を有する C y c l o - p o l y - P h e n である、請求項 5 に記載の使用。

【化 2】



10

20

【請求項 7】

アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病を含む神経変性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 8】

薬物は、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つにおいて定義された少なくとも 1 種の誘導体の有効量を、医薬的に不活性な賦形剤と共に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 9】

薬物は、経口、筋肉内または静脈内ルートによって投与される、請求項 8 に記載の使用。

30

【請求項 10】

経口投与のために、薬物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、ドロップ、パッチまたはスプレ-の形態である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

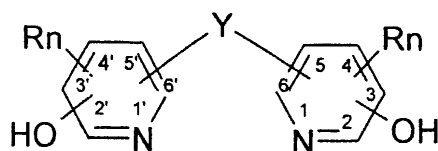
注射による投与のために、薬物は、無菌溶液または無菌化可能な溶液または懸濁液または乳濁液から作られた静脈内、皮下または筋肉内ルートによる注射用溶液の形態である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の誘導体を合成するための方法であって、
- 化学式 (I I I) のジヒドロキシピピリジン誘導体を

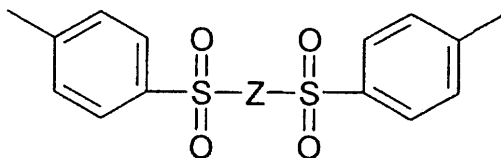
40

【化 3】



化学式 (I V) のジトシル誘導体

【化 4】



と反応させる工程を包含する、方法（ここで、R_n、YおよびZは請求項1に定義された通りである）。

【請求項13】

反応は高希釈条件で行われる、請求項12に記載の方法。

10

【請求項14】

炭酸セシウムの使用を含む、請求項12または13に記載の方法。

【請求項15】

請求項1～6のいずれか1つに規定された誘導体類の遷移金属のキレート化剤としての用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための窒素含有多環式誘導体の使用に関する。前記誘導体は、遷移金属と錯体を形成するリガンドとして有用であり、本発明はまた、リガンドを含むこのような誘導体の有効成分としての使用に関する。

20

【0002】

最近になって、多くの研究は、タンパク質の折り畳みまたは凝集を改変し、その後に深刻な病状に至る際における金属イオン（銅、亜鉛、鉄、．．．）の主要な役割を示した。いくつかの神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソンおよびハンチントン病、海綿状脳症、．．．）は、金属イオンとタンパク質との間にこれらの悲惨な所望でない相互作用を伴う。

【0003】

アルツハイマー病の場合には、病状は、アミロイドプラークの形成に至る、脳内のタイプのアミロイドペプチドの凝集と関連する。これらのアミロイドプラークにおける酸化還元活性金属イオンの蓄積が、知的能力の不可逆的な損失もたらず脳内のニューロンの障害を誘導する酸化的ストレスの原因になると考えられている。

30

【0004】

クリオキノールのような金属イオンのリガンドの使用は、アルツハイマー病における改善につながり、これは、神経変性疾患において金属イオンキレート化剤による治療アプローチが可能であることを示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

フェナントロリン誘導体（「Phen」が1,10-フェナントロリンを示すために用いられることになる）に関する本発明者らの最近の成果は、互いに結合された2つのフェナントロリン・リガンドで銅を錯体化することの利点を立証した。したがって、病原体タンパク質中に過剰に存在する金属イオン（優先的には銅）と配位結合し始めるために閾門（最初に腸閾門次いで血液脳閾門）を越えることが可能な小さくかつ十分に疎水性の、「Cyclo-Phen」と呼ばれる新しい環式非電荷リガンドを合成することが決定された。

40

【課題を解決するための手段】

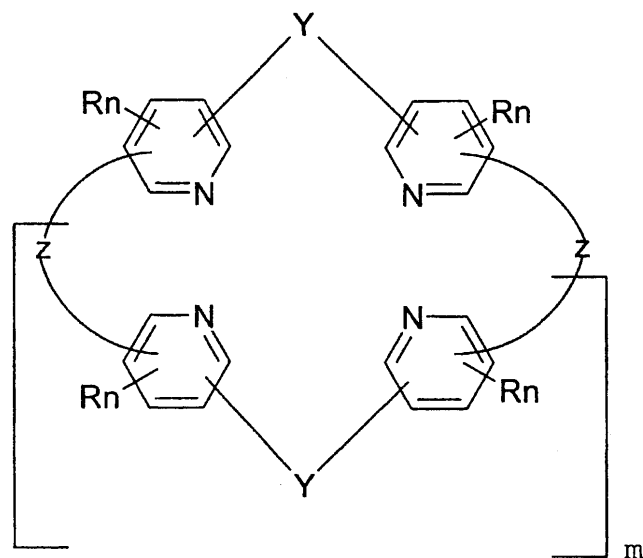
【0006】

したがって、本発明は、神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための窒素含有多環式

50

誘導体および遷移金属、特に銅、亜鉛または鉄を有するそれらの錯体の使用に関し、前記誘導体は、下記化学式を有する。

【化1】



10

【0007】

20

ここで、

- R_nは、R₁、R₂、R₃およびR₄のいずれかであり、同一または異なって、Hを示すか、または、1または複数の基を示し、該基は、-OH、アルキル基、-O-アルキル基、-MH₂、NH-アルキル、-N(R₅, R₆)、またはハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは、前記単数または複数の基においてC₁-C₆アルキルであり、ハロゲンは、F、ClおよびBrからなる群から選択され、

- Yは、

・両側にピリジン環を有する（両側でピリジン環と縮合している）フェニル基を形成し、場合によっては、置換基R₅によってオルト置換されるか、または、置換基R₅およびR₆によってオルト置換され、該置換基は、同一または異なって、アルキル基、-O-アルキル基、-NH₂、-NH-アルキル、-N(R₅, R₆)およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは、該1または複数の基においてC₁-C₆アルキルであり、該ハロゲンは、F、ClおよびBrからなる群から選択されるか、または、

30

・-(CH₂)_{m₁}-W-(CH₂)_{m₂}-の基を示し、m₁およびm₂は0、1または2であり、Wは、-CH₂-、-CH(R₇)、OまたはN(R₈, R₉)の基であり、R₇、R₈およびR₉は、同一または異なって、C₁-C₃アルキル基であるか、またはHであり、

- Zは、式-A-(CH₂)_n-U-(CH₂)_n-A-の結合鎖部であり、

・AはOまたはNHであり、そして、

・Uは、-(CH₂)_{n₁}-、-N(R₁, R₂)、COOHおよびOHからなる群から選択され、

40

nは2~6、好ましくは2~4の数であり、n₁は0または1である。

【0008】

本発明の一実施形態によれば、前記誘導体は、2環部分を含む。

【0009】

本発明の別の実施形態によれば、前記誘導体は、3環部分を含む。

【0010】

さらに別の実施形態によれば、前記誘導体は、4環部分を含む。

【0011】

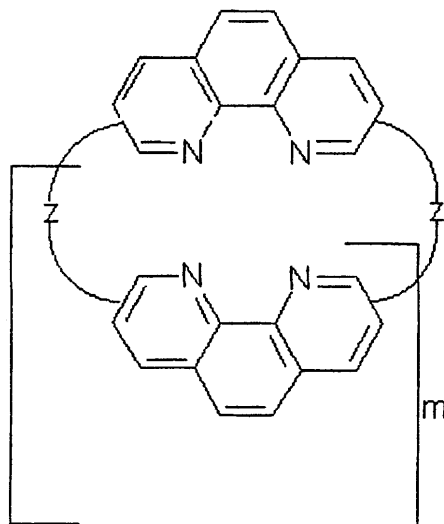
好ましくは、環部分は、「Phen」部分からなる。

50

【0012】

本発明は、特に、下記化学式(II)を有する多環式Phen誘導体の使用に関する。

【化2】



10

【0013】

本発明は、特に、2、3または4のPhen部分を有する誘導体の使用に関する。

20

【0014】

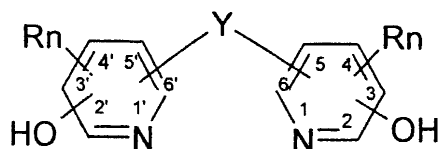
本発明はまた、前記誘導体を合成するための方法に関する。

【0015】

本発明の方法は、

- 化学式(III)のジヒドロキシピリジン誘導体を

【化3】

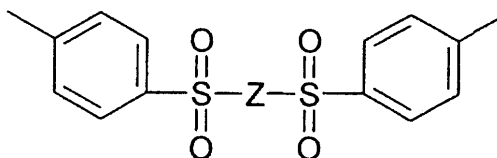


30

【0016】

- 化学式(IV)のジトシル誘導体

【化4】



40

【0017】

と反応させる工程からなる。

【0018】

ここで、Rn、YおよびZは、上記定義の通りである。

【0019】

反応は、オリゴマー化を制限するために高希釈度条件で行われる。

【0020】

化学式(III)の前駆体は、好ましくは、DMSO等の極性溶媒中で0.1~20mMの濃度で用いられる。

50

【0021】

脱離反応を避けるために、炭酸セリウムのような弱塩基が用いられる。

【0022】

本発明の誘導体の分子量は低く（C y c l o - b i - P h e nのMWは504である）、かつ荷電性が低い。したがって、それらは、両方向に血液脳関門を越えることができる（病原タンパク質に過剰に存在する金属イオンは、キレート化される必要があり、結果として生じた錯体は、最終的には排出に導く血液循環に輸送される必要がある）。

【0023】

それらの構造は、特定の金属イオンをターゲットにするためにキレート形成選択性を調節するように変更され得る。

10

【0024】

それは、新たな活性スペクトルを有する前記誘導体により行われる薬理学的研究の結果として生じ、上記の神経変性疾患の治療に特に適している。

【0025】

本発明は、アルツハイマー、パーキンソン、ハンチントン病を含む変性疾患の治療用の薬物を製造するための前記誘導体の使用に関する。

【0026】

前記薬物は、少なくとも1種の上記誘導体の有効量を、医薬的に不活性な賦形剤と共に含む。

【0027】

前記薬物は、経口、筋肉内または静脈内のルートにより投与される。

20

【0028】

経口投与については、薬物は、錠剤、丸剤、カプセル剤またはドロップ、パッチ、スプレアの形態で与えられる。

【0029】

注射による投与については、薬物は、無菌溶液または無菌化可能な溶液または懸濁液または乳濁液から作られた静脈内、皮下または筋肉内ルートによる注射のための溶液の形態にある。

【0030】

本発明はまた、前記窒素含有多環式誘導体の、遷移金属のキレート化剤としての使用に関する。

30

【0031】

本発明の他の特徴および利点は、例示の目的で与えられた下記実施例において与えられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

（C y c l o - P h e nの合成）

3, 8 - ジヒドロキシ - 1, 10 - フェナントロリンの臭化水素酸塩（bromydrate）は、研究所において最適化された方法（C. Boldron, M. Pitie and B. Meuner, Synlett., 2001, 1629-1631）により合成された。全ての他の商業的に入手可能な試薬および溶媒は、さらに精製することなく用いられた。NMRスペクトルは、Bruker 250 MHz装置を用いて記録された。用いられた質量分析計は、Perkin-Elmer S C T E X A P I 365のものであり、分析は、ポジティブモードでなされた。UV - 可視光スペクトルは、Perkin-Elmer Lambda 35分光光度計により記録された。合成のモニタリングは、薄層シリカクロマトグラフィー（MERCK 60 F 254 TLC アルミニウムシート）を用い、濃縮アンモニア水溶液（30%）が1%加えられたCH₂Cl₂ / CH₃OH（9 / 1, v / v）により溶離させ、スポットをUV光（254 nmで青紫色スポット）下にモニタリングすることにより行った。

40

【0033】

（C y c l o - P h e nの合成）

50

2.22 g (6.83 mmol) の炭酸セシウムが、310 mL の無水ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解された 0.40 g (1.37 mmol) の 3,8-ジヒドロキシ-1,10-フェナントロリン臭化水素塩の溶液に加えられた。次に、無水 DMSO の 80 mL 中の 0.53 g (1.37 mmol) の 1,3-プロパンジオール ジ-パラトシレートの溶液が 1 時間にわたって加えられ、その後、この混合物を窒素下に激しく攪拌しながら 50 で 48 時間にわたり加熱した。容積が 100 mL に低減され、次に、40 mL の 30% アンモニア水が加えられ、環化された生成物が、2 倍容積の CH_2Cl_2 により抽出された。有機相がアンモニア水溶液 (pH = 10) により洗浄され、その後、溶媒留去の後、減圧下に乾燥させた。シリカゲルを用いたクロマトグラフィ (溶離液: CHCl_3 中の 1% トリエチルアミン (TEA)) によって、Cyclo-bi-Phen を白色粉体として得た (31 mg, 0.06 mmol, 収率: 9%)。次いで、Cyclo-tri-Phen および Cyclo-tetra-Phen の混合物が、 CHCl_3 / TEA / CH_3OH (94/5/1 (v/v/v)) によりカラムから溶離された。溶媒留去後、2 つの生成物が CHCl_3 / CH_3OH (9/3) 中に溶解され、次いで、6 倍容積の CH_3OH を加えることによって Cyclo-tri-Phen を析出させた。上澄みが留去され、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィ (溶離液: CHCl_3 中の 1% TEA) により、Cyclo-tetra-Phen を白色粉体として得た (14 mg, 0.013 mmol, 収率: 3%)。純粋な Cyclo-tetra-Phen は、熱 CHCl_3 / CH_3OH (3/1) による再結晶から白色結晶として得られた (10 mg, 0.01 mmol, 収率: 3%)。

10

20

【0034】

(Cyclo-bi-Phen): ^1H NMR (250 MHz: CDCl_3 / CD_3OD : 3/1 中) ppm: 2.12 (m, 4H), 4.15 (m, 4H), 4.35 (m, 4H), 6.98 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 4H), 7.19 (s, 4H), 8.21 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 4H). ^{13}C NMR (62.9 MHz (CDCl_3 / CD_3OD : 3/1)) ppm: 153.3, 141.9, 138.2, 127.1, 126.6, 115.4, 63.4, 30.4. 質量分析, エレクトロスプレー, m/z: 505 (MH^+). 元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: 理論値 (%): C 69.92, H 4.93, N 10.87; 測定値 (%): C 70.01, H 4.94, N 10.53. UV-可視光 (H_2O / CH_3OH : 9/1): 237 nm ($\epsilon = 10500$), 281 (29500), 301 (18500), 319 (15000), 338 (9300), 355 (7200).

30

Cyclo-tri-Phen: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 / CD_3OD = 3/1 中) ppm: 2.21 (quint, $^3\text{J} = 5\text{ Hz}$, 6H), 4.20 (t, $^3\text{J} = 5\text{ Hz}$, 12H), 7.26 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 6H), 7.36 (s, 6H), 8.50 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 6H). 質量分析, エレクトロスプレー, m/z: 757 (MH^+). 元素分析: $\text{C}_{45}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6 \cdot \text{CHCl}_3$: 理論値 (%): C 63.05, H 4.23, N 9.59; 測定値 (%): C 62.61, H 4.57, N 9.01. UV-可視光 (H_2O / CH_3OH : 1/9): 241 nm ($\epsilon = 147000$), 280 (44000), 300 (28500), 313 (23000), 339 (11500), 355 (11000).

40

Cyclo-tetra-Phen: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 / CD_3OD = 3/1 中) ppm: 2.31 (m, 8H), 4.20 (m, 16H), 7.37 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 8H), 7.49 (s, 8H), 8.54 (d, $^4\text{J} = 3\text{ Hz}$, 8H). 質量分析, エレクトロスプレー, m/z: 1009 (MH^+). 元素分析: $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_8 \cdot 2\text{CHCl}_3$: 理論値 (%): C 59.68, H 4.04, N 8.98; 測定値 (%): C 59.78, H 3.62, N 8.56. UV-可視光 (H_2O / CH_3OH = 9/1 + 4HC1): 240 nm ($\epsilon = 140000$), 283 (53000), 301 (shoulder, 41000), 340 (16000), 356 (14500).

50

(CuCl_2 存在下での *Cyclo-bi-Phen*、*Cyclo-tri-Phen* および *Cyclo-tetra-Phen* 誘導体の錯形成反応特性)

錯体は、UV-可視分光光度計およびエレクトロスプレー質量分析計によって研究された。

【0035】

金属錯体の形成は、金属イオンおよびリガンドの吸収スペクトルの変化に帰着する。

【0036】

各 *Cyclo-Phen* は、実験条件下に形成された Cu 錯体の最大化学当論量を決定するために CuCl_2 によって滴定された。

【0037】

研究は、リガンドの軌道 (orbital) を含む波長 200 ~ 400 nm で行われた。3 のリガンドが、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 中、10 ~ 20 μM で用いられた。初期容積の 10% を超える容積の変動を避けるために 2 mM の CuCl_2 溶液が用いられた。

【0038】

Cyclo-bi-Phen は、メタノール/水 = 9/1 に 14 μM の濃度で溶解させられた。237 nm におけるリガンドの最大吸収帯域が、錯体形成反応中に深色効果および淡色効果に提示され、345 nm に最大吸収を有する帯域が形成された。 CuCl_2 との錯体形成反応は、 CuCl_2 を添加する間の種々の錯体の形成に帰着する。

【0039】

Cyclo-tri-Phen は、メタノール/水 = 9/1 中に 20 μM の濃度で溶解

10

20

【0040】

227、248、283、297 および 320 nm の 5 つに等吸収点が観察された。

【0041】

(マウスについての 3 の異なるキレート化剤を用いる予備的な毒性研究)

3-プロピル-Clip-Phen ($M = 432 \text{ Da}$; C. Boldron et al., Synlett, 2001, 1629-1631 に従い合成)、*Cyclo-bi-Phen* ($M = 504 \text{ Da}$; 本発明明細書に記載されたようにして合成) およびクリオキノール ($M = 305$; 5-クロロ-7-ヨード-8-ヒドロキシキノリン、Sigma から購入)。

【0042】

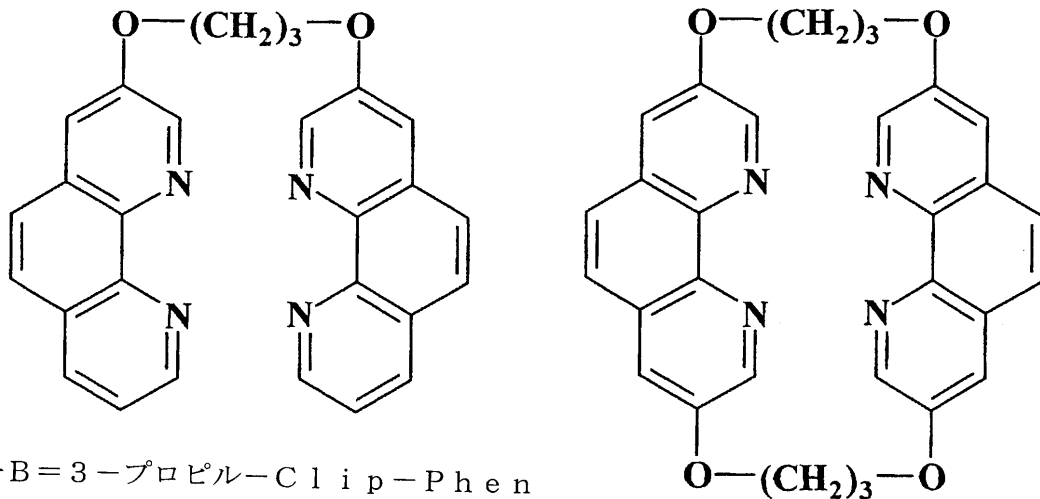
これらの 3 の化合物が、25 グラムの平均体重を有する野生型雄性 FVB マウスについて 10 mg/kg の腹腔内 (i.p.) 注射を 3 日連続して行うことにより試験された。第 4 日に動物は屠殺され、可能性のある解剖学的問題についてチェックされた。薬物は、最初に、2.6 当量の HCl の存在下に DMSO 中に溶解させられ、次いで、水で希釈された。

30

【0043】

10 mg/kg では、全てのマウスは第 4 日に生存しており、胃、脾臓、腎臓、肝臓、心臓、肺および腹膜において解剖学的問題は観察されなかった。

【化5】



分子B=3-プロピル-Clip-Phen

(Phen=オルト-フェナントロリン)

分子G=Cyclo-bi-Phen

10

【0044】

(これらの3のキレート化剤を用いたアルツハイマー病(AD)のダブルトランスジェニックマウスモデルによる実験)

ロンドン突然変異(London mutation)(V717I)に伴うヒトAPPおよびA242E突然変異を帯びたヒトPS1を過剰発現しているマウス(APPおよびPS1はアミロイドタンパク質前駆体およびプレセニン1をそれぞれ表す)が用いられた。これらの動物は、アミロイドプラークの過剰沈着、神経炎症性ジストロフィーおよびアストログリオシス(astroglyosis)を含むADの病理学上の特徴の多くを発生させている(動物はB.Permaneらによって行われた研究(FASEB J., 2002, vol.16, 860-862)において用いられたものと同である)。

【0045】

3種の分子: 3-プロピル-Clip-Phen(下記ヒストグラム中の分子B)、Cyclo-bi-Phen(分子G)およびクリノキノール(分子W)がこれらのダブルトランスジェニックマウス(生後6月)を用いて評価された(Cは、水に希釈されたDMSOのみのコントロールを表す)。クリノキノールは、Chernyら(Neuron, 2001, vol.30, 665-676)によってトランスジェニックマウスのAD治療において既に用いられている。

【0046】

分子は、まず、2.6当量のHClの存在下にDMSOに、次いで、水に希釈され、動物は、i.p.注射によって2種のPhen誘導体については5mg/kgでまたクリノキノールについては10mg/kgで、週当たり3回(月曜、水曜および金曜)9週間連続で治療された。各薬物につき9匹の動物が治療された(コントロールも9匹の動物を含んでいた)。9週間の間に、各治療群において1匹の動物が失われ、コントロール群では動物は失われなかった。

【0047】

9週の治療の後、動物は屠殺され、脳部分に負荷をかけているアミロイドプラークが、K.R.Balesらによって記載されたプロトコル(Nature Genetics, 1997, vol.17, 263-264)に従ってチオフラビンSで染色することによって分析された。この方法は、「古い」プラークを定量するために用いられた。

【0048】

下記ヒストグラムが示しているのは、一方のPhen誘導体である3-プロピル-Clip-Phenは負の効果をもっており、負荷をかけているプラークが16%増加されたのに対し、Cyclo-bi-Phenは負荷をかけているプラークを38%低減させることができるということである。同一の条件において、クリノキノールの低減は、28%

20

30

40

50

に過ぎなかった。これらの2種のキレート化剤の分子量の相違(Cyclo-bi-Phenについては504、クリノキノールについては305)を考慮に入れると、38%の低減は、Cyclo-bi-Phenを用いると9.9マイクロモル/kg、クリノキノールを用いると32.8マイクロモル/kgで得られ、薬物の投入量が3.3倍より高かった。

【0049】

チオフラビン-Sによって染色されたアミロイド沈着物の低減に関して得られたこれらのデータが特に興味深いのは、これらのチオフラビン染色プラークがここでは選択的に神経毒性であると考えられたからである(B.Urbancらの「PNAS,2002,vol.99,13990-13995を参照のこと」)。

10

【0050】

Cyclo-bi-Phenにより観察された負荷をかけているプラークのこの有意な低減が明らかに示していることは、脳における金属イオンの過剰負荷が、アルツハイマー病、パーキンソン病等の病状および金属が関連するタンパク質のミスフォールドに関連する任意の他の病状(ハンチントン病および海面状脳症)の主要な要因一つとして引き起こされる場合に、Cyclo-bi-Phen誘導体が神経変性疾患の治療における薬物候補である考えられ得るということである。

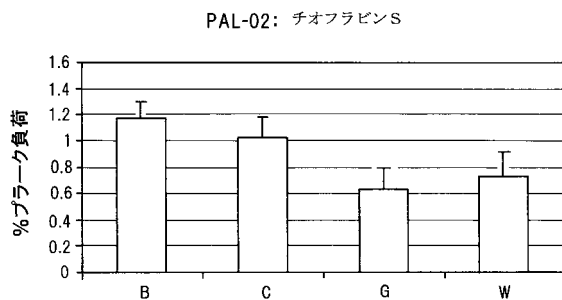
【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】各誘導体B、C、G、Wによるプラーク負荷の結果を示すヒストグラムである。

20

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成17年11月22日(2005.11.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

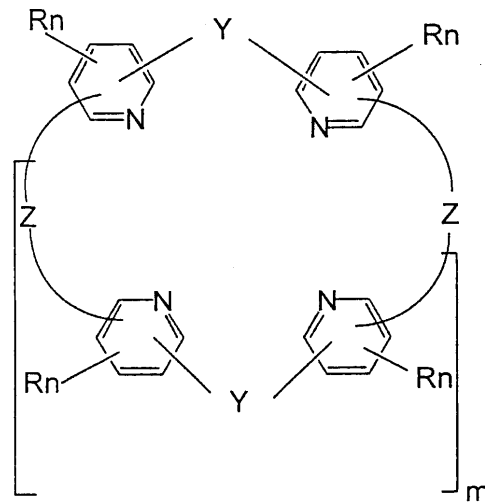
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための、化学式(I)を有する窒素含有多環式誘導体およびそれらの遷移金属、特に銅、亜鉛または鉄との錯体の使用。

【化1】



(ここで、

- $m = 1, 2$ または 3 であり、

- R_n は、 R_1, R_2, R_3 および R_4 のいずれかであり、同一または異なって、 H を示すか、または、 1 または複数の基を示し、かつ、 OH 、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、該ハロゲンは F, Cl および Br からなる群から選択され、

- Y は、

・両側にピリジン環を有するフェニル基を形成し、置換基 R_5 によってオルト置換されるか、置換基 R_5 および R_6 によってオルト置換されてよく、該置換基は、同一または異なって、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、該ハロゲンは、 F, Cl および Br からなる群から選択されるか、または、

・ $-(CH_2)_{m_1} - W - (CH_2)_{m_2} -$ の基を示し、 m_1 および m_2 は $0, 1$ または 2 であり、 W は、 $CH_2, CH(R_7), O$ 、または $N(R_8)$ であり、 R_7 および R_8 は、同一または異なって、 $C_1 - C_3$ アルキル基であるかまたは H であり、

- Z は、式 $-A - (CH_2)_n - U - (CH_2)_n - A -$ の結合鎖であり、・ A は O または NH であり、かつ、

・ U は、 $(CH_2)_{n_1}, CHN(R_1, R_2), CHCOOH$ および $CHOH$ からなる群から選択され、

 n は $1 \sim 6$ 、好ましくは $2 \sim 4$ の数であり、 n_1 は 0 または 1 である)

【請求項2】

前記誘導体類は、二環部分を含む、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記誘導体類は、三環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記誘導体類は、四環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

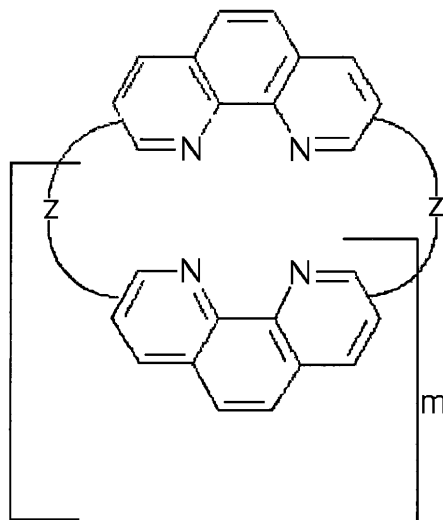
【請求項 5】

前記誘導体類において、環部分は P h e n 部分からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 6】

前記誘導体は、化学式 (I I) を有する C y c l o - p o l y - P h e n である、請求項 5 に記載の使用。

【化 2】



【請求項 7】

アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病を含む神経変性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 8】

薬物は、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つにおいて定義された少なくとも 1 種の誘導体の有効量を、医薬的に不活性な賦形剤と共に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 9】

薬物は、経口、筋肉内または静脈内ルートによって投与される、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

経口投与のために、薬物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、ドロップ、パッチまたはスプレ-の形態である、請求項 9 に記載の使用。

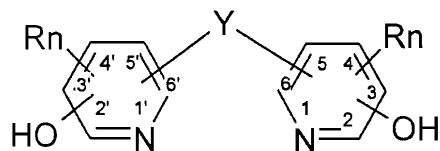
【請求項 11】

注射による投与のために、薬物は、無菌溶液または無菌化可能な溶液または懸濁液または乳濁液から作られた静脈内、皮下または筋肉内ルートによる注射用溶液の形態である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

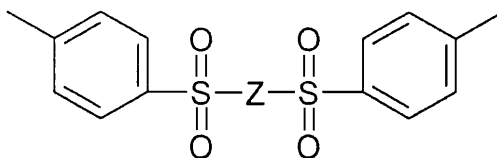
請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の誘導体を合成するための方法であって、
- 化学式 (III) のジヒドロキシピピリジン誘導体を

【化3】



化学式 (IV) のジトシル誘導体

【化4】



と反応させる工程を包含する、方法（ここで、Rn、YおよびZは請求項1に定義された通りである）。

【請求項13】

反応は高希釈条件で行われる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

炭酸セシウムを含む、請求項12または13に記載の方法。

【請求項15】

請求項1～6のいずれか1つに規定された誘導体類の遷移金属のキレート化剤としての用途。

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月17日(2006.2.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

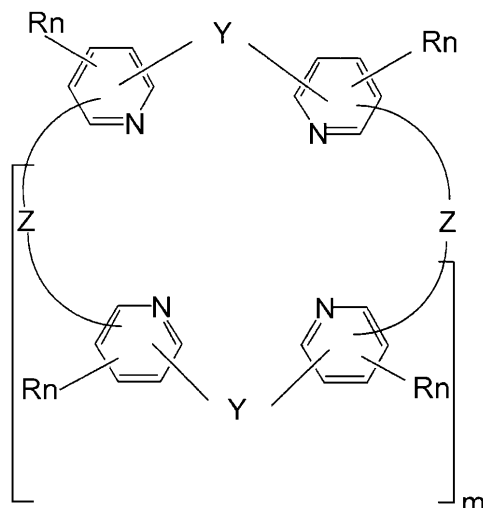
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経変性疾患の治療用の薬物を製造するための、化学式(I)を有する窒素含有多環式誘導体およびそれらの遷移金属、特に銅、亜鉛または鉄との錯体の使用。

【化 1】



(ここで、

- $m = 1, 2$ または 3 であり、
- R_n は、 R_1, R_2, R_3 および R_4 のいずれかであり、同一または異なって、 H を示すか、または、1 または複数の基を示し、かつ、 OH 、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_5 および R_6 は $C_1 - C_3$ アルキル基であり、該ハロゲンは F, Cl および Br からなる群から選択され、
- Y は、

・両側にピリジン環を有するフェニル基を形成し、置換基 R_7 によってオルト置換されるか、置換基 R_7 および R_8 によってオルト置換されてよく、該置換基は、同一または異なって、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは該 1 または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_5 および R_6 は上記の定義通りであり、該ハロゲンは、 F, Cl および Br からなる群から選択されるか、または、

・ $-(CH_2)_{m_1} - W - (CH_2)_{m_2} -$ の基を示し、 m_1 および m_2 は $0, 1$ または 2 であり、 W は、 $CH_2, CH(R_9), O$ 、または $N(R_{10})$ であり、 R_9 および R_{10} は、 $C_1 - C_3$ アルキル基であるかまたは H であり、

- Z は、式 $-A - (CH_2)_n - U - (CH_2)_n - A -$ の結合鎖であり、

・ A は O または NH であり、かつ、

・ U は、 $(CH_2)_{n_1}, CHN(R_5, R_6), CHCOOH$ および $CHOH$ からなる群から選択され、

n は $1 \sim 6$ 、好ましくは $2 \sim 4$ の数であり、 n_1 は 0 または 1 である)

【請求項 2】

前記誘導体は、二環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記誘導体は、三環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記誘導体は、四環部分を含む、請求項 1 に記載の使用。

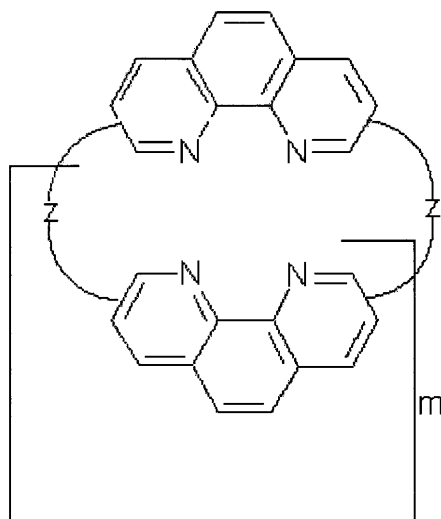
【請求項 5】

前記誘導体において、環部分は $Phen$ 部分からなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 6】

前記誘導体は、化学式 (II) を有する 多環式 $Phen$ である、請求項 5 に記載の使用。

【化 2】



【請求項 7】

アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病を含む神経変性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 8】

薬物は、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つにおいて定義された少なくとも 1 種の誘導体の有効量を、医薬的に不活性な賦形剤と共に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 9】

薬物は、経口、筋肉内または静脈内ルートによって投与される、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

経口投与のために、薬物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、ドロップ、パッチまたはスプレーの形態である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

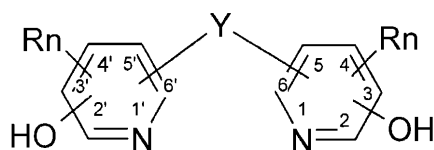
注射による投与のために、薬物は、無菌溶液または無菌化可能な溶液または懸濁液または乳濁液から作られた静脈内、皮下または筋肉内ルートによる注射用溶液の形態である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の誘導体を合成するための方法であって、

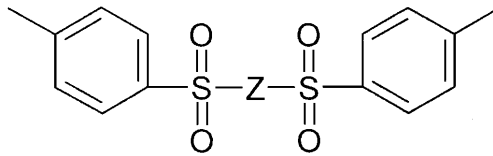
- 化学式 (III) のジヒドロキシピピリジン誘導体：

【化 3】



を化学式 (IV) のジトシル誘導体：

【化 4】



と反応させる工程を包含する、方法（ここで、 R_n 、 Y および Z は請求項1に定義された通りである）。

【請求項13】

反応は高希釈条件で行われる、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

炭酸セシウムを含む、請求項12または13に記載の方法。

【請求項15】

請求項1～6のいずれか1つに規定された誘導体の遷移金属のキレート化剤としての用途。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

ここで、

- $m = 1$ 、 2 または 3 であり、

- R_n は、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 のいずれかであり、同一または異なって、 H を示すか、または、 1 または複数の基を示し、該基は、 O - H 、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ 、またはハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは、前記単数または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_5 および R_6 は、 $C_1 - C_3$ アルキル基であり、ハロゲンは、 F 、 Cl および Br からなる群から選択され、

- Y は、

・両側にピリジン環を有する（両側でピリジン環と縮合している）フェニル基を形成し、場合によっては、置換基 R_7 によってオルト置換されるか、または、置換基 R_7 および R_8 によってオルト置換され、該置換基は、同一または異なって、アルキル基、 O -アルキル基、 NH_2 、 NH -アルキル、 $N(R_5, R_6)$ およびハロゲンからなる群から選択され、該アルキルは、該1または複数の基において $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_5 および R_6 は上記定義の通りであり、該ハロゲンは、 F 、 Cl および Br からなる群から選択されるか、または、

・ $-(CH_2)_{m_1} - W - (CH_2)_{m_2} -$ の基を示し、 m_1 および m_2 は 0 、 1 または 2 であり、 W は、 CH_2 、 $CH(R_9)$ 、 O または $N(R_{10})$ の基であり、 R_9 および R_{10} は、 $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または H であり、

- Z は、式 $-A - (CH_2)_n - U - (CH_2)_n - A -$ の結合鎖部であり、

・ A は O または NH であり、そして、

・ U は、 $(CH_2)_{n_1}$ 、 $CHN(R_5, R_6)$ 、 $CHCOOH$ および $CHOH$ からなる群から選択され、

n は $1 \sim 6$ 、好ましくは $2 \sim 4$ の数であり、 n_1 は 0 または 1 である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D498/22 A61K31/4745 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MURALI DORAISWAMY P: "NON-CHOLINERGIC STRATEGIES FOR TREATING AND PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE" CNS DRUGS, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 16, no. 12, 2002, pages 811-824, XP009033332 ISSN: 1172-7047 page 819-820, paragraph entitled "1.9. Chelation Therapy" ----- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
17 August 2004	07/09/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fac (+31-70) 340-3016	Authorized officer Borst, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/004016

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHERNY R A ET AL: "AQUEOUS DISSOLUTION OF ALZHEIMER'S DISEASE ABETA AMYLOID DEPOSITS BY BIOMETAL DEPLETION" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 274, no. 33, 1999, pages 23223-23228, XP000929630 ISSN: 0021-9258 page 23227-23228, paragraph entitled "Discussion"	1-15
A	CHERNY ROBERT A ET AL: "Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice" NEURON, vol. 30, no. 3, June 2001 (2001-06), pages 665-676, XP002292658 ISSN: 0896-6273 cited in the application page 670-673, paragraph entitled "Discussion"	1-15
A	WO 98/40071 A (GEN HOSPITAL CORP ; BUSH ASHLEY I (US); ATWOOD CRAIG S (US); HUANG XUD) 17 September 1998 (1998-09-17) claim 8	1-15
A	BOLDRON C ET AL: "Simple and efficient syntheses of 1,10-phenanthrolines substituted at C3 or C3 and C8 by methoxy or hydroxy groups" SYNLETT 2001 GERMANY, no. 10, 2001, pages 1629-1631, XP001183054 ISSN: 0936-5214 cited in the application figure and scheme 2	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9840071	A	17-09-1998	
		AU 748768 B2	13-06-2002
		AU 6548498 A	29-09-1998
		CA 2284170 A1	17-09-1998
		EP 1007048 A1	14-06-2000
		JP 2001514661 T	11-09-2001
		WO 9840071 A1	17-09-1998

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100079038

弁理士 渡邊 彰

(74) 代理人 100069338

弁理士 清末 康子

(72) 発明者 ボルドロン クリストフ

フランス国 ヴァランス ダジャン プラス シルヴァン デュモン 30 トゥ ヴァ ビヤン

(72) 発明者 ピチエ マルグリット

フランス国 ラモンヴィーユ リュ ロマン ロラン 17

(72) 発明者 ムニエ ベルナール

フランス国 カストネ アーンパス デ ムニエ 7

F ターム(参考) 4C072 AA03 AA07 BB04 BB07 CC04 EE09 FF06 GG01 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA15 ZA16

ZA22

【要約の続き】

側にピリジンを含むフェニルを形成し該フェニルは場合により R 5 によりオルト置換されるかまたは R 5 および R 6 によりオルト置換され該置換基は同一または異なってアルキル、-O-アルキル、-NH₂、-N(R 5, R 6) およびハロゲンから選択され該アルキルは C 1 - C 6 アルキルであるかまたは -(CH₂)_{m1}-W-(CH₂)_m を示し m 1 および m 2 は 0、1 または 2 であり W は -CH₂-、-CH(R 7)-、O または N(R 8, R 9) の基であり R 7、R 8 および R 9 は同一または異なって C 1 - C 3 アルキル基または H であり -Z は -A-(CH₂)_m-U-(CH₂)_n-A- であり A = O または N であり U = -(CH₂)_{n1}-、-N(R 1, R 2)、-COO H、-OH であり n は 2 ~ 6 であり、n 1 は 0 または 1 である。