

(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2010-511698

(P2010-511698A)

(43) 公表日 平成22年4月15日 (2010.4.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 217/04 (2006.01)	C 0 7 D 217/04 C S P	4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁) 最終頁に続く

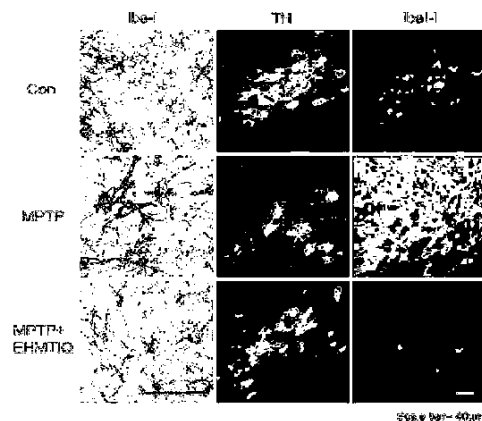
(21) 出願番号	特願2009-540172 (P2009-540172)	(71) 出願人	509159333
(86) (22) 出願日	平成19年12月10日 (2007.12.10)		ユニヴァーシティー オブ ウルサン フ
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月4日 (2009.8.4)		ァウンデーション フォー インダストリ
(86) 国際出願番号	PCT/KR2007/006385		ー コーオペレーション
(87) 国際公開番号	W02008/069632		大韓民国 ウルサン 680-749 ム
(87) 国際公開日	平成20年6月12日 (2008.6.12)		ゲル 2-ドゥン サン 29
(31) 優先権主張番号	10-2006-0124270	(74) 代理人	100147485
(32) 優先日	平成18年12月8日 (2006.12.8)		弁理士 杉村 憲司
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(74) 代理人	100119530
			弁理士 富田 和幸
		(74) 代理人	100141900
			弁理士 荒川 桂子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 退行性疾患及び炎症性疾患に対する予防および治療の効果を有する 7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体

(57) 【要約】

新規化合物である 7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (HMTIQ) 誘導体及びその製法に関するものであって、化合物は、活性小膠細胞で一酸化窒素 (NO) 及び超酸化物の増加を顕著に抑制し、TNF- α 、IL-1 β 、誘導型一酸化窒素シンターゼ及びシクロオキシゲナーゼ-2の遺伝子発現を抑制し、NF-kBの核への移動を抑制し、反応性酸化物質 (ROS) の生成を低減させ、GTPシクロヒドロレース I 遺伝子発現とテトラヒドロピオプテリン (BH4) の過生産とを抑制し、活性小膠細胞がドーパミン性神経細胞に及ぼす損傷に対して著しい保護効果を表わす。結果的に、本発明の新規合成した化合物は、炎症性疾患及び退行性神経疾患処置用の薬剤として効果を有する。

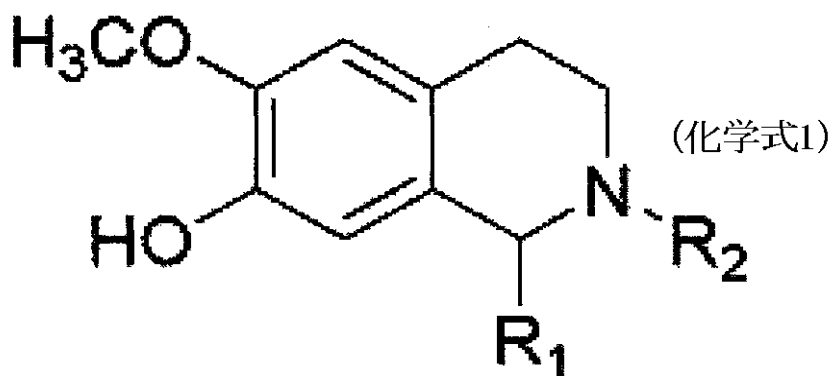


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

退行性疾患の予防及び治療のための下記式 1 を有することを特徴とする 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体：

【化 1】



10

(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル (cyclobutyl)、シクロプロピル (cyclopropyl) 及びシクロヘキシル (cyclohexyl) からなるグループから選択され、

20

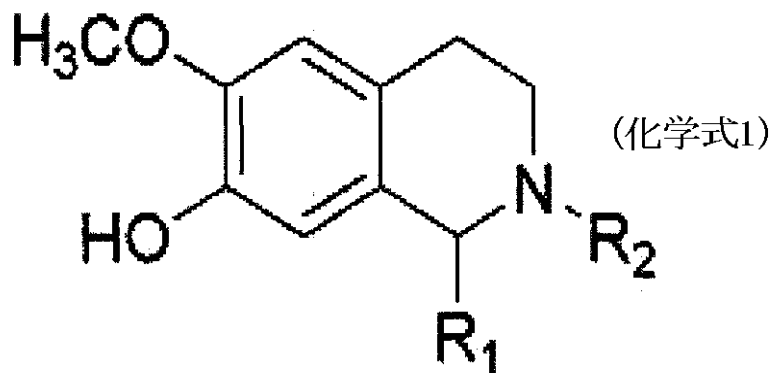
R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなるグループから選択される)。

【請求項 2】

炎症性疾患の予防及び治療のための下記式 1 を有することを特徴とする 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体：

30

【化 2】



40

(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルからなるグループから選択され、

R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2C$

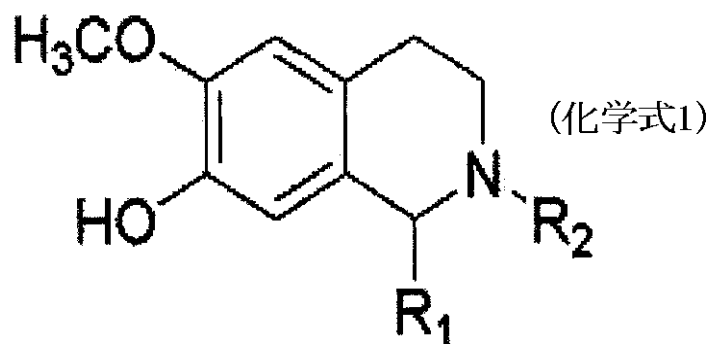
50

H_2CH_3 、 $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなるグループから選択される)。

【請求項 3】

神経保護効果を有する下記式 1 で表されることを特徴とする 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体：

【化 3】



10

20

(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルからなるグループから選択され、

R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2Ph 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 COCH_3 (Ac)、 COCH_2CH_3 、 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなるグループから選択される)。

【請求項 4】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

30

【請求項 5】

前記式で、 R_1 は CH_3 であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 6】

前記式で、 R_1 は CH_2CH_3 であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 7】

前記式で、 R_1 は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

40

【請求項 8】

前記式で、 R_1 は $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 9】

前記式で、 R_1 は $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1,

50

2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 10】

前記式で、 R_1 は Ph であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 11】

前記式で、 R_1 は CH_2Ph であり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 12】

前記式で、 R_1 はシクロプロピルであり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

10

【請求項 13】

前記式で、 R_1 はシクロブチルであり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 14】

前記式で、 R_1 はシクロヘキシルであり、 R_2 は Ac であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

20

【請求項 15】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 16】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 17】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH(CH_3)_2$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

30

【請求項 18】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH(CH_3)_2$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 19】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 はシクロヘキサンカルボニルであることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

40

【請求項 20】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2CH_3 であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 21】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $CH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 22】

50

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $CH_2CH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 2 3】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 はシクロヘキシルメチルであることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 2 4】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2Ph であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

10

【請求項 2 5】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2CH_2Ph であることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のうち何れか一項に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 2 6】

前記退行性疾患としては、

神経退行性疾患及び関節炎を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の誘導体。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、退行性疾患及び炎症疾患に対する予防治療効果を有する 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

最近、炎症反応が神経退行を誘発する主要機転の一つという事実が明かになった。すなわち、中枢神経系に存在する免疫細胞である小膠細胞は、多様な外因性、内因性物質によって活性化され、該活性化された小膠細胞は、炎症性サイトカインである $TNF-\alpha$ 及び $IL-1\beta$ 、一酸化窒素 (NO)、プロスタグランジン、超酸化物などの物質を生産、放出する。このような物質の生成は、短期的には免疫反応を誘発するが、その過度な生産や持続的な生産は近接した神経細胞の死滅を誘導して、結局神経退行を誘発するということである。また、死滅中である神経細胞からの放出物質が小膠細胞の活性を再び誘発させるので、神経退行の持続的な悪循環となる。実際に、小膠細胞の活性が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ルーゲーリック病、クロイツフェルトヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob 病) (CJD) などの多様な退行性神経疾患と関係があるということが報告された。したがって、活性小膠細胞が放出する多様な炎症性物質の生産を抑制することは、退行性神経疾患の予防及び / または治療に非常に有用であると考えられ、最近、これについての活発な研究が国内外的に進められている。

30

【先行技術文献】

40

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】Stuehr, D. J.; Kwon, N. S.; Nathan, C. F.; Griffith, O. W.; Feldman, P. L.; Wiseman, J. J. Biol. Chem. 1991, 266, 6259。

【非特許文献 2】Furchgott, R. F.; Zawadzki, J. V. Nature 1980, 288, 373。

【非特許文献 3】(a) Moncada, S.; Higgs, A. N. Engl. J. Med. 1993, 329, 2002。 (b) Nathan, C.; Xie, Q. W. Cell 1994, 78, 915。 (c) Bredt, D. S.; Snyder, S. H. Ann u. Rev. Biochem. 1994, 63, 175。

【非特許文献 4】F, U.; Pollock, J. S.; Schmidt, H. H. H. W.; Heller, M.; Murad, F. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1991, 88, 1788。

50

【非特許文献 5】Schmidt, H. H. H. W.; Murad, F. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 181, 1372。

【非特許文献 6】Kr, K. D.; Fehsel, K.; Kolb-Bachofen, V. Biol. Chem. 1995, 376, 327。

【非特許文献 7】Marletta, M. A. J. Biol. Chem. 1993, 268, 12231。

【非特許文献 8】Choi, D. W.; Rothman, S. M. Annu. Rev. Neurosci. 1990, 13, 171。

【非特許文献 9】Dorheim, M. A.; Tracey, W. R.; Pollock, J. S.; Grammas, P. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 205, 659。

【非特許文献 10】Good, P. F.; Hsu, A.; Werner, P.; Perl, D. P.; Olanow, C. W. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1998, 57, 338。

【非特許文献 11】(a) Li, H.; Wallerath, T.; M, T.; F, U. Nitric Oxide 2002, 7, 149。 (b) Kobayashi, N.; Mori, Y.; Mita, S.-i.; Nakano, S.; Kobayashi, T.; Tsubokou, Y.; Matsuoka, H. Eur. J. Pharmacol. 2001, 422, 149。

【非特許文献 12】Wright, C. E.; Rees, D. D.; Moncada, S. Cardiovasc. Res. 1992, 26, 48。

【非特許文献 13】Alderton, W. K.; Cooper, C. E.; Knowles, R. G. Biochem. J. 2001, 357, 593。

【非特許文献 14】(a) Reif, A.; Fr, L. G.; Kotsonis, P.; Frey, A.; B, H. M.; Wink, D. A.; Pfeleiderer, W.; Schmidt, H. H. H. W. J. 1. Biol. Chem. 1999, 274, 24921。 (b) Channon, K. M. Trends Cardiovasc. Med. 2004, 14, 323。

【非特許文献 15】(a) Cho, S; Volpe, B. T.; Bae, Y; Hwang, O.; Choi, H. J.; Gal, J.; Park, L. C. H.; Chu, C. K.; Du, J.; Joh, T. H. J. Neurosci. 1999, 19, 878。 (b) Cho, S.; Kim, Y.; Cruz, M. O.; Park, E.-M.; Chu, C. K.; Song, G. Y.; Joh, T. H. Glia 2001, 33, 324。

【非特許文献 16】Seo, J. W.; Srisook, E.; Son, H. J.; Hwang, O.; Cha, Y.-N.; Chi, D. Y. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3369。

【非特許文献 17】Pictet, A.; Spengler, T. Chem. Ber. 1911, 44, 2030。

【非特許文献 18】Hantzsch, A. Justus Liebigs Ann. Chem. 1882, 215, 1。

【非特許文献 19】Bischler, A.; Napieralski, B. Ber, 1893, 26, 1903。

【非特許文献 20】Green, L. C.; Wagner, D. A.; Glogowski, J.; Skipper, P. L.; Wshnok, J. S.; Tannenbaum, S. R. Anal. Biochem. 1982, 126, 131。

【非特許文献 21】Choi, H. J.; Jang, Y. J.; Kim, H. J.; Hwang, O. Mol. Pharmacol. 2000, 58, 633。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

パーキンソン病に対する現治療法は、ドーパミンの前駆体である L - D O P A を投与することで、運動障害症状の緩和に集中している。しかし、不幸にも L - D O P A 投与は、生の質を正常人に近くすることができないだけでなく、慢性的には多様な身体的、精神的逆効果を引き起こす。また、L - D O P A 自体が、神経毒性があり得るという証拠が提起されている。なによりも、パーキンソン病で退行の進行を抑制する治療法や予防法は、全くない状態である。アルツハイマー疾病の場合、現在の薬剤学的治療法は、アセチルコリンエステラーゼ抑制剤あるいはメマンチン、N - メチル - D - アスパラギン酸チャンネル遮断剤に基づいており、現在セクレターゼ (secretase) 抑制剤など多様な薬物の開発が試みられているが、まだ臨床に適用中である物質はない。ルーゲーリック病、クロイツフェルトヤコブ病及びハンチントン病のようなその他の退行性神経疾患もその効果的な治療法はいまだに開発されていない状態である。したがって、前述した疾病の病因に基づいたより効果的な治療方法の開発の必要に迫られている。

【0005】

本発明の一目的は、活性小膠細胞から起きる多様な炎症性サイトカイン及び毒性物質の

生産の下向き調節を誘発する新規化合物を提供することである。

【0006】

本発明の他の目的は、酸化性ストレスによる神経細胞損傷を抑制する効果を有する新規化合物を提供することである。

【0007】

本発明のまた他の目的は、多様な退行性神経疾患及び炎症疾患の予防及び／または治療に効果的な新規化合物の製造方法を提供することである。

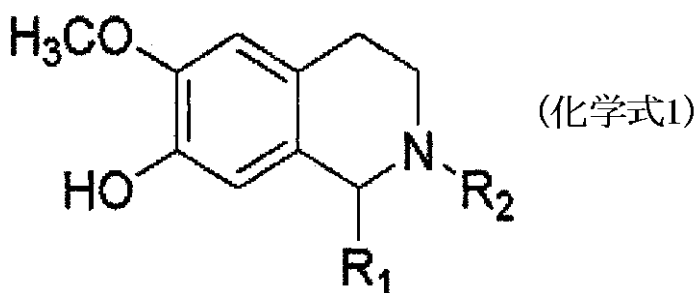
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の第一態様によれば、退行性疾患の予防及び治療のための下記式1を有する7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体が提供される。

10

【化1】



20

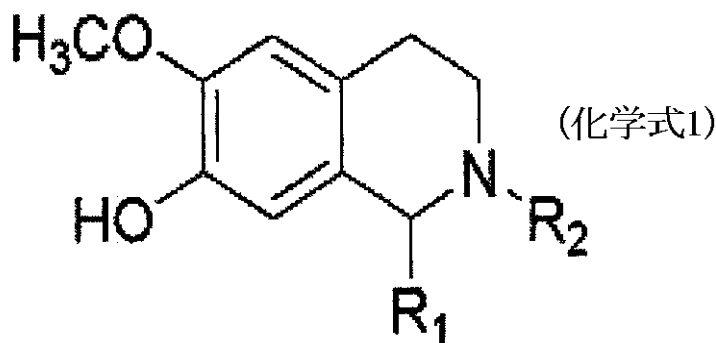
(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルからなる群より選ばれ、 R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

30

【0009】

本発明の第二態様によれば、炎症性疾患の予防及び治療のための下記式1を有する7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体が提供される。

【化2】



40

50

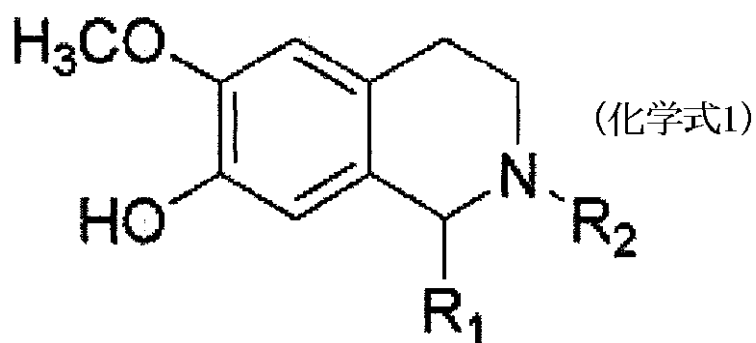
(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルからなる群より選ばれ、 R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3(Ac)$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

【0010】

本発明の第三態様によれば、神経保護効果を有する下記式1の7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体が提供される。

10

【化3】



20

(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルからなる群より選ばれ、 R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3(Ac)$ 、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチル及びシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

30

【0011】

前記リガンド、 R_1 及び R_2 の具体的な適用例は、次の通りである。

【0012】

【表 1】

化学式名	R ₁	R ₂
2	H	A c
5 a	CH ₃	A c
9 a	CH ₂ CH ₃	A c
9 b	CH ₂ CH ₂ CH ₃	A c
9 c	CH (CH ₃) ₂	A c
9 e	CH ₂ CH (CH ₃) ₂	A c
5 b	Ph	A c
9 d	CH ₂ Ph	A c
9 f	シクロプロピル	A c
9 g	シクロブチル	A c
9 h	シクロヘキシル	A c
1 1 a	H	COCH ₂ CH ₃
1 1 b	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₃
1 1 d	H	COCH (CH ₃) ₂
1 1 e	H	COCH ₂ CH (CH ₃) ₂
1 1 c	H	シクロヘキサンカルボニル
1 2 d	H	CH ₂ CH ₃
1 2 a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
1 2 b	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1 2 c	H	シクロヘキシルメチル
1 2 e	H	CH ₂ Ph
1 2 f	H	CH ₂ CH ₂ Ph

10

20

30

40

50

【0013】

前記化合物は、そのトランス体、シス体をいずれも使用可能である。

【0014】

本発明の7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (HMTIQ) 誘導体 (化学式1) は、例えば、具体的には、次の方法によって製造することができる。

【0015】

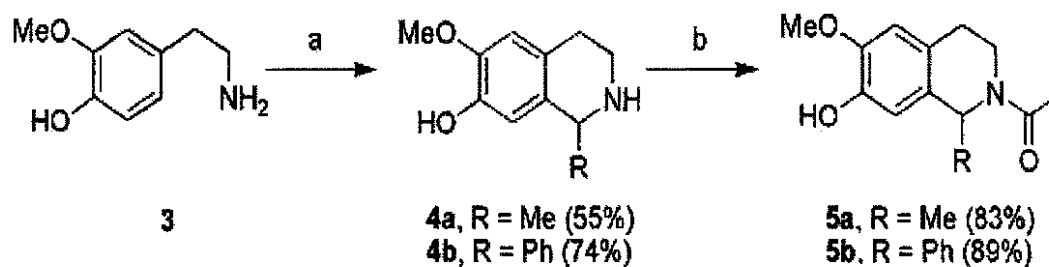
アルデヒドとフェニルエチルアミンとを利用したピクテスペングラー (Pictet-Spengler) 反応によってC 1 位置にさまざまなアルキル誘導体を導入した (反応式1)。すなわち、下記式3の化合物とアセトアルデヒドとを酸性媒質下に環化反応させれば、1 - メチル化合物 (化学式4 a) が容易に得られるが、水性溶媒使用時にはベンズアルデヒドの溶解度のために1 - フェニル化合物 (化学式4 b) を生成するのに失敗した。他の方法で、イミンを生成するようにメタノール下に反応を遂行した後、トリフルオロ酢酸 (TFA) を添加して環化反応によって化学式4 bの化合物を収得する。

【0016】

化学式4 aと4 bとの化合物を無水酢酸でアセチル化させれば、それぞれ化学式5 aと

5 b との化合物を合成する。

【化 4】



10

(反応式1)

【0017】

反応式 1 内の化学式 4 a の化合物合成条件：アセトアルデヒド、1 M HCl、100、24 h (時間)；

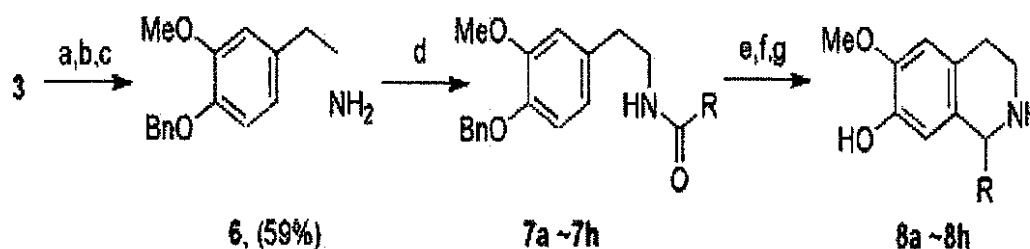
反応式 1 内の化学式 4 b の化合物合成条件：i . ベンズアルデヒド、MgSO₄、TEA、MeOH、還流、3 h；ii . TFA、80、1 h 40 min (分)。

20

【0018】

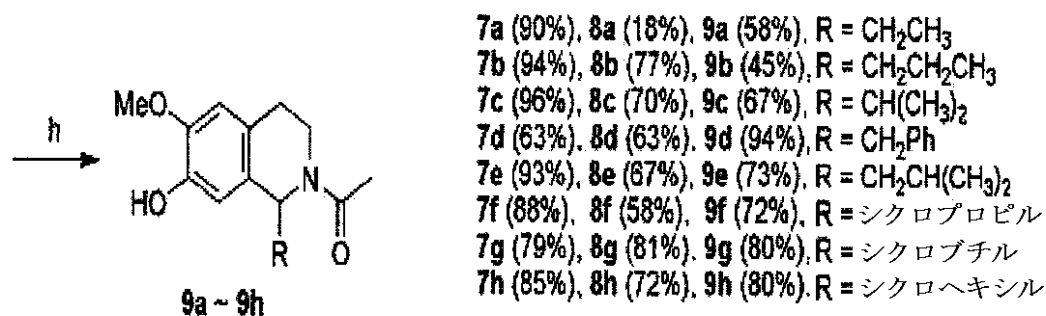
反応式 1 内の化学式 5 a と 5 b との化合物合成条件：(b) Ac₂O、Et₃N、CH₂Cl₂、常温、1 h。

【化 5】



30

(反応式2)



40

【0019】

反応式 2 内の化学式 6 番の化合物合成条件：(a) (Boc)₂O、Et₃N、CHCl₃、常温、24 h；(b) の合成：ベンジルブロミド、K₂CO₃、アセトン、還流、12 h；(c) の合成：TFA、CH₂Cl₂、0、40 min；

50

反応式 2 内の化学式 7 a - 7 h の化合物合成条件：アシルクロライド、TEA、 CH_2Cl_2 、常温、30 min ~ 1 h；

反応式 2 内の化学式 8 a - 8 h の化合物合成条件：(e) POCl_3 、 CH_3CN 、還流、2 h - 5 h；(f) NaBH_4 、0 - 常温、24 h；(g) Pd/C 、 H_2 、 HCl 、 MeOH 、常温、12 h；

反応式 2 内の化学式 9 a - 9 h の化合物合成条件：(h) Ac_2O 、 CH_2Cl_2 、0 - 常温、2 h。

【0020】

1 番の炭素位置のテトラヒドロイソキノリン誘導体の追加合成は、ビシュラーナピエラルスキー (Bischler-Napieralski) 反応を使って遂行した。化合物 6 は、3 番の化合物から 1 次アミンを *tert*-ブチルオキシカルボニル無水物で保護し、フェノールをベンジルブロミドで保護した後、*tert*-ブチルオキシカルボニル基を脱着させることで合成することができる。プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、 α -フェニルアセチル、4-メチルブチリル、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル及びシクロヘキサンカルボニルクロライドのような多数のアシルクロライドで 6 番の化合物とアシル化させれば、アミン誘導体 (化学式 7 a - 7 h) を合成することができる。

10

【0021】

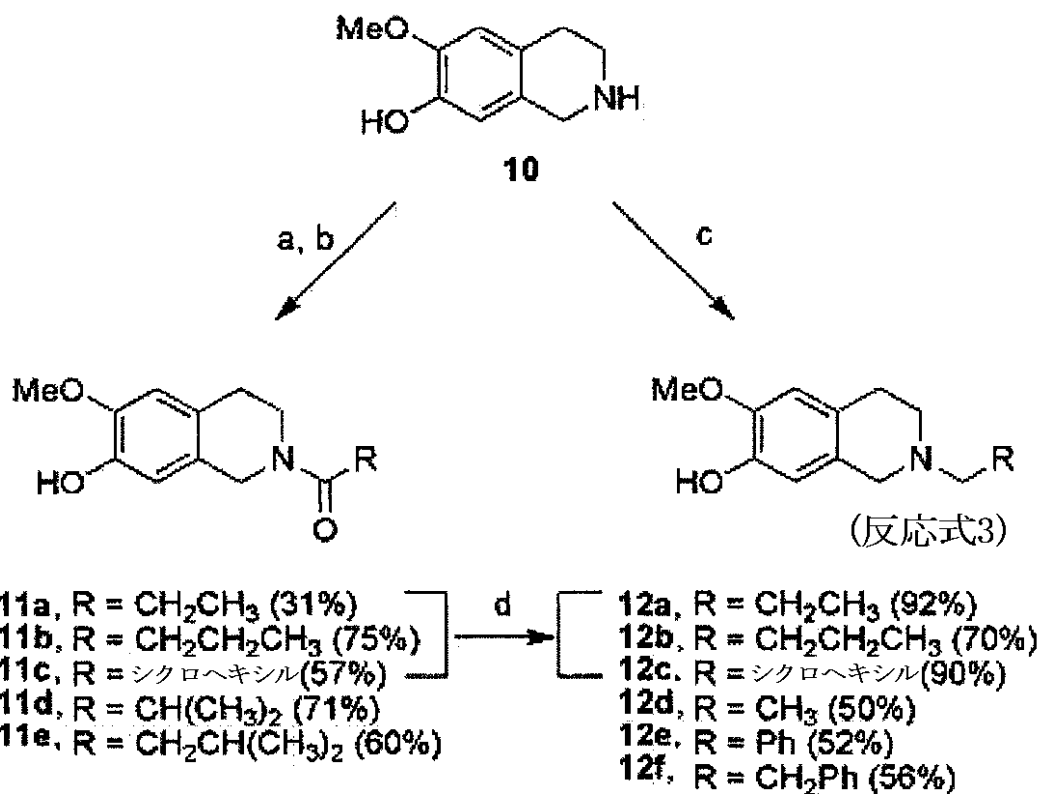
これらアシル化された化合物 (化学式 7 a - 7 h) をオキシ塩化リンで処理すれば、環化されたジヒドロイソキノリンを得ることができ、これらをシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元させれば、7-ベンジルオキシテトラヒドロイソキノリン誘導体を合成することができる。パラジウム触媒を使ったジベンジル化反応によって塩酸塩として多数の C1 アルキル基が導入されたテトラヒドロイソキノリン誘導体 (化学式 8 a - 8 h) を得た。

20

【0022】

これら化合物を無水酢酸と反応させれば、標的化合物として化学式 9 a - 9 h が生成される。すべての C1 置換されたテトラヒドロイソキノリン誘導体 (化学式 5 a、5 b、9 a - 9 h) は、ラセミ混合物として分離される。

【化 6】



10

20

30

40

50

【0023】

反応式3内の化学式11a - 11eの化合物合成条件：(a) プロピオン酸無水物、ブチリルクロライド、シクロヘキサンカルボニルクロライド、イソブチリルクロライド、あるいは3 - メチルブチリルクロライド、TEA、CH₂Cl₂、常温、1h；(b) K₂CO₃、MeOH、還流、2h；

反応式3内の化学式12d - 12fの化合物合成条件：(c) i . アセトアルデヒド、ベンズアルデヒド、またはフェニルアセチルアルデヒド、Ti(OiPr)₄、EtOH、常温、1h；ii . NaCNBH₃、THF、常温、20h；

反応式3内の化学式12a - 12cの化合物合成条件：(d) LAH、THF、還流、3 - 5h。

【0024】

N2 - アシル誘導体（化学式11a - 11e）及びそのカルボニル基の還元された誘導体（化学式12a - 12f）を合成した。

【0025】

7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン（化学式10）を公知の方法によって準備した [Seo, J. W.; Srisook, E.; Son, H. J.; Hwang, O.; Cha, Y.-N.; Chi, D. Y. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3369]。多数のN2 - カルボニルアルキルテトラヒドロイソキノリン（化学式11a - 11e）をジクロロメタン溶媒下でアシルクロライド（ブチリルクロライド、シクロヘキサンカルボニルクロライド、イソブチリルクロライド、あるいは3 - メチルブチリルクロライド）あるいはその無水物（プロピオン酸無水物）をトリエチルアミンとともに処理して常温で反応した後に混合物を抽出し、溶媒をメタノールに変えて炭酸カリウムを入れて還流することで合成した。

【0026】

N2 - アルキル誘導体（化学式12a - 12f）の合成は、2種の方法によって合成し

た。N 2 - エチル、プロピル及びシクロヘキシルテトラヒドロイソキノリン (化学式 1 2 a - 1 2 c) は、アミド (化学式 1 1 a - 1 1 c) を水素化アルミニウムリチウムで還元させて製造し、その他の 3 次アミン誘導体 (化学式 1 2 d - 1 2 f) は、アセトアルデヒド、ベンズアルデヒド、またはフェニルアセチルアルデヒドをチタン (I V) イソプロポキシドでイミンを形成した後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加して合成することができる。

【 0 0 2 7 】

前述した本発明の化合物 H M T I Q は、活性小膠細胞で多数の炎症性サイトカイン及び炎症誘導物質を下向き調節する効果を有し、神経細胞を酸化性、炎症性損傷から保護する効果を有するだけでなく、多数の神経退行性疾患の予防及び / または治療に効果を有する。

10

【 0 0 2 8 】

したがって、本発明による 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体 (H M T I Q) またはその薬学的に許容可能な塩は、神経退行性疾患または炎症性疾患の予防及び治療に使われる。

【 0 0 2 9 】

さらに、前記 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体 (H M T I Q) またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な希釈剤または担体とを含む退行性疾患または炎症性の予防及び治療のための薬剤学的組成物を提供することができる。

20

【 発明の効果 】

【 0 0 3 0 】

本発明による H M T I Q は、活性小膠細胞で N O 及び超酸化物の増加を顕著に抑制し、T N F - α 、I L - 1 β 誘導型一酸化窒素シンターゼ及びシクロオキシゲナーゼ - 2 の遺伝子発現を抑制し、N F - κ B の核への移動を抑制し、R O S の生成を減少させ、G T P シクロヒドラーゼ (cyclohydrolase) I 遺伝子発現とテトラヒドロビオプテリン (B H 4) の過生産とを抑制し、活性小膠細胞がドーパミン性神経細胞に及ぼす損傷に対して著しい保護効果を表わす。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 1 】

30

【 図 1 】本発明の E H M T I Q (N - エチルカルボニル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン) が活性小膠細胞で一酸化窒素 (N O) 生成に及ぼす抑制性効果を示したグラフである。

【 図 2 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で超酸化物生成に及ぼす抑制性効果を示したグラフである。

【 図 3 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で T N F - α m R N A の量的増加に及ぼす抑制性効果を示した図であって、A) は、R T - P C R 産物のアガロ - スゲル電気泳動写真であり、B) は、T N F - α バンドを濃度計測分析方法で定量化したグラフである。

【 図 4 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で I L - 1 β m R N A の量的増加に及ぼす抑制性効果を示した図であって、A) は、R T - P C R 産物のアガロ - スゲル電気泳動写真であり、B) は、I L - 1 β バンドを濃度計測分析方法で定量化したグラフである。

40

【 図 5 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で C O X - 2 m R N A の量的増加に及ぼす抑制性効果を示した図であって、A) は、R T - P C R 産物のアガロ - スゲル電気泳動写真であり、B) は、C O X - 2 バンドを濃度計測分析方法で定量化したグラフである。

【 図 6 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で i N O S m R N A の量的増加に及ぼす抑制性効果を示した図であって、A) は、R T - P C R 産物のアガロ - スゲル電気泳動写真であり、B) は、i N O S バンドを濃度計測分析方法で定量化したグラフである。

【 図 7 】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で G T P C H m R N A の量的増加に及ぼす抑制性効果を示した図であって、A) は、R T - P C R 産物のアガロ - スゲル電気泳動写真であり、B) は、G T P C H バンドを濃度計測分析方法で定量化したグラフである。

50

【図 8】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞で N F - k B p 6 5 の核移動に対する抑制性効果を示したグラフである。

【図 9】本発明の E H M T I Q の活性小膠細胞で酸化性物質蓄積に対する抑制性効果を示したグラフである。

【図 10】本発明の E H M T I Q が活性小膠細胞が放出する物質によってドーパミン神経細胞の損傷を抑制する効果があるということを示したグラフである。

【図 11】本発明の E H M T I Q が肝ミクロゾーム酵素による分解から安定性があるということを示したグラフである。

【図 12】本発明の H M T I Q (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン) が活性小膠細胞で B H 4 生産を抑制する効果があるということを示したグラフである。

【図 13】本発明の E H M T I Q が M P T P 注入で誘導されるマウスパーキンソン病モデルで脳黒質部位の小膠細胞活性を抑制できるということを小膠細胞標識タンパク質である I b a - 1 に対する免疫染色で確認した写真である。

【図 14】左側 2 パネルは、本発明の E H M T I Q が M P T P 注入で誘導されるマウスパーキンソン病モデルで脳黒質ドーパミン神経細胞を保護できるということをドーパミン神経細胞標識タンパク質であるチロシン水酸化酵素 (T H) に対する免疫染色で確認した写真であり (Scale bar (スケールバー) = 2 0 0 μ m) 、右側 2 パネルは、本発明の E H M T I Q が脳黒質ドーパミン神経細胞の退行を抑制できるということを F l u o r o J a d e C と T H とに対する二重染色で確認した写真である (Scale bar = 2 0 μ m) 。

【図 15】本発明の E H M T I Q が M P T P 注入で誘導されるマウスパーキンソン病モデルで線状体ドーパミン神経末端を保護できるということを T H に対する免疫染色で確認した写真である (Scale bar = 5 0 μ m) 。

【図 16】本発明の E H M T I Q がマウス肝細胞に対して毒性がないということを確認した写真である (Scale bar = 1 0 0 μ m) 。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 2 】

以下、実施例を参照して本発明についてより詳しく説明する。

中間物質の合成方法に対する言及と前述した薬効を示す合成の最後の段階物質 (5 a 、 5 b 、 9 a - 9 h 、 1 1 a - 1 1 e 、 1 2 a - 1 2 f) の構造分析を示す。

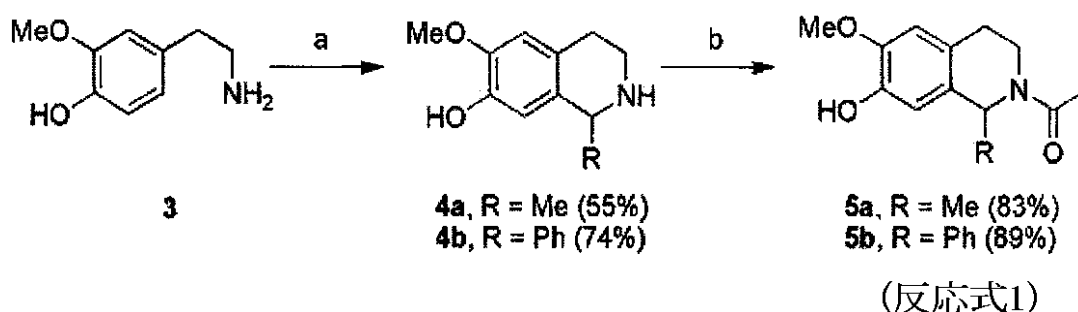
【実施例】

【 0 0 3 3 】

実施例 1 : C 1 位置にメチルまたはフェニルが置換された 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体 (A H M T I Q) の合成及び構造分析

【 0 0 3 4 】

【化 7 】



【 0 0 3 5 】

i) . 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (5 a) の製法及び分析

【 0 0 3 6 】

3 - O - メチルドーパミンハイドロクロライド (1 . 9 6 m m o l (ミリモル) 、 4 0 0 m g) が溶けている 1 M の H C l 溶液 (1 0 m L) にアセトアルデヒド (1 5 . 7 m m o l 、 6 9 2 m g) を入れた圧力チューブ内で、24 時間 1 0 0 ° で反応した。反応容器を冷やした後に炭酸水素ナトリウムで中性化し、水と残っている溶媒とを減圧下に除去して真空中で乾燥した。メタノールを注いだ後、残っている沈殿物をろ過した後、短いカラムクロマトグラフィーで 4 a を分離した。該分離された 4 a を塩酸塩の形態に結晶化して白いパウダーの 4 a を 5 5 % の収率で (2 5 0 m g) 得ることができた。¹ H NMR (D M S O - d₆ 、 4 0 0 M H z) δ 9 . 9 3 (b r s 、 1 H) 、 9 . 4 0 (b r s 、 1 H) 、 9 . 0 6 (s 、 1 H) 、 6 . 7 2 (s 、 1 H) 、 6 . 6 7 (s 、 1 H) 、 4 . 3 2 - 4 . 3 0 (m 、 1 H) 、 3 . 4 7 (s 、 3 H) 、 3 . 2 8 - 3 . 3 6 (m 、 1 H) 、 3 . 2 1 - 3 . 2 2 (m 、 1 H) 、 2 . 2 9 - 2 . 0 0 (m 、 1 H) 、 1 . 5 2 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 3 H) ; ¹³ C NMR (D M S O - d₆ 、 1 0 0 M H z) δ 1 4 7 . 1 、 1 4 5 . 4 、 1 2 6 . 0 、 1 2 2 . 1 、 1 1 2 . 7 、 1 1 1 . 9 、 5 5 . 6 、 4 9 . 7 、 3 8 . 6 、 2 4 . 6 、 1 9 . 1 MS (C I) 1 9 4 (M⁺ + 1 、 1 0 0) 、 1 7 8 、 1 6 4 。

10

【 0 0 3 7 】

前記の中間体 4 a (0 . 4 3 5 m m o l 、 1 0 0 m g) をジクロロメタン (5 m L) 溶媒に入れた後、無水酢酸 (0 . 4 3 5 m m o l 、 4 5 m g) とトリエチルアミン (1 . 0 m m o l) とを常温で添加した。1 時間攪拌させた後に残留する溶媒を減圧下に除去した。飽和された炭酸水素ナトリウム溶液を注いだ後、ジクロロメタン溶媒で抽出し、再結晶を通じて白色の 5 a (9 1 m g 、 8 3 %) を得ることができた。¹ H NMR (C D C l₃ 、 4 0 0 M H z) δ 6 . 9 6 (s 、 one conformer of (1 種の配座異性体の) C 5 - H) 、 6 . 6 6 (s 、 one conformer of C 5 - H) 、 6 . 5 9 (s 、 one conformer of C 8 - H) 、 6 . 5 7 (s 、 one conformer of C 8 - H) 、 5 . 8 3 (s 、 one conformer of O - H) 、 5 . 7 8 (s 、 one conformer of O - H) 、 5 . 5 3 (q 、 J = 6 . 6 H z 、 one conformer of C 1 - H) 、 4 . 8 3 (q 、 J = 6 . 6 H z 、 one conformer of C 1 - H) 、 4 . 7 0 - 4 . 6 5 (m 、 one conformer of C 3 - H) 、 3 . 8 2 - 3 . 7 6 (m 、 one conformer of C 3 - H) 、 3 . 5 2 - 3 . 4 4 (m 、 one conformer of C 3 - H) 、 3 . 0 2 - 2 . 9 5 (m 、 one conformer of C 3 - H) 、 2 . 9 0 - 2 . 7 9 (m 、 1 H) 、 2 . 7 5 - 2 . 7 0 (m 、 one conformer of C 4 - H) 、 2 . 6 9 - 2 . 6 0 (m 、 one conformer of C 4 - H) 、 2 . 1 8 (s 、 one conformer of C 1 - C H₃) 、 2 . 1 5 (s 、 one conformer of C 1 - C H₃) 、 1 . 4 9 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 one conformer of C O C - H₃) 、 1 . 4 0 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 one conformer of C O C - H₃) ; ¹³ C NMR (C D C l₃ 、 1 0 0 M H z) δ 1 6 8 . 8 、 1 6 8 . 7 、 1 4 5 . 5 、 1 4 5 . 3 、 1 4 4 . 3 、 1 4 4 . 1 、 1 3 1 . 3 、 1 3 0 . 0 、 1 2 5 . 6 、 1 2 4 . 4 、 1 1 2 . 8 、 1 1 2 . 3 、 1 1 0 . 8 、 1 1 0 . 4 、 5 5 . 9 、 5 2 . 3 、 4 7 . 9 、 4 0 . 4 、 3 4 . 8 、 2 9 . 0 、 2 8 . 2 、 2 2 . 5 、 2 1 . 9 、 2 1 . 5 、 2 1 . 4 MS (E I) : 4 7 1 、 2 6 4 、 2 3 6 (M⁺ + 1 0 0) 、 2 2 0 。

20

30

40

【 0 0 3 8 】

i i) . 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (5 b) の製法及び分析

【 0 0 3 9 】

無水メタノール (1 5 m L) に 3 番の化合物 (1 . 0 m m o l 、 2 0 4 m g) と硫酸マグネシウム (2 . 4 9 m m o l 、 3 0 0 m g) とベンズアルデヒド (1 . 0 m m o l 、 1 0 6 m g) 、そして、トリエチルアミン (2 . 0 m m o l 、 2 0 2 m g) とを入れた後に 3 時間還流した。反応容器が冷えた後にセライトでフィルターを遂行した。溶媒を減圧下

50

に除去した後、酢酸エチルを入れて沈澱された白色の固体をろ過した。濾過された溶液はまたろ過した後、減圧して真空乾燥した。この混合物にトリフルオロ酢酸を入れた後、1時間半還流した後、減圧して溶媒を除去した。炭酸水素ナトリウムで中和した後、ジクロロメタンで抽出した。

【0040】

硫酸ナトリウムで有機層を乾燥した後に除去し、溶媒は減圧除去した。カラムクロマトグラフィーで(5%メタノール、95%ジクロロメタン)中間体である4b(188mg、74%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) δ 8.57(b r s、1H)、7.22-7.32(m、5H)、6.63(s、1H)、6.04(s、1H)、3.72(s、3H)、3.01-3.10(m、1H)、2.76-2.89(m、2H)、2.55-2.65(m、1H); ¹³C NMR(DMSO-d₆、100MHz) δ 146.0、145.6、144.1、130.7、128.9、128.0、126.8、125.7、114.4、112.2、60.8、55.5、42.0、28.8 MS(CI): 284、256(M⁺+1、100)、178。

10

【0041】

中間体4b(0.223mmol、57mg)をクロロホルム(5mL)に入れた後、無水酢酸(0.223mmol、23mg)を常温に加えた。1時間攪拌させた後、減圧下に溶媒を除去して飽和された炭酸水素ナトリウムを添加した。ジクロロメタンで抽出した後に溶媒を除去して再結晶して、白色の固体の5b(59mg、89%)を得た。¹H NMR(CDCl₃、400MHz) δ 7.32-7.18(m、5H)、6.86-6.58(m、several conformer peak of (いくつかの配座異性体の) C5-H and C8-H、H3)、5.84-5.30(m、several conformer peak of O-H、1H)、4.33-4.27(m、one conformer of C1-H)、3.89(s、3H) 3.72-3.66(m、one conformer of C1-H)、3.46-3.38(m、one conformer of C3-H)、3.27-3.21(m、one conformer of C3-H)、2.96-2.82(m、one conformer of γ、one conformer of C4-H)、2.74(s、one conformer of COC-H₃)、2.15(s、one conformer of COC-H₃); ¹³C NMR(CDCl₃、100MHz) δ 169.7、168.9、145.8、144.2、143.9、142.4、141.4、128.6、129.5、128.1、127.8、127.7、127.5、127.2、126.8、125.7、114.5、113.8、110.8、110.4、60.2、55.9、54.4、40.4、37.6、28.6、27.4、22.1、21.7 MS(EI): 297(M⁺)、254、239、220、178(100)、163。

20

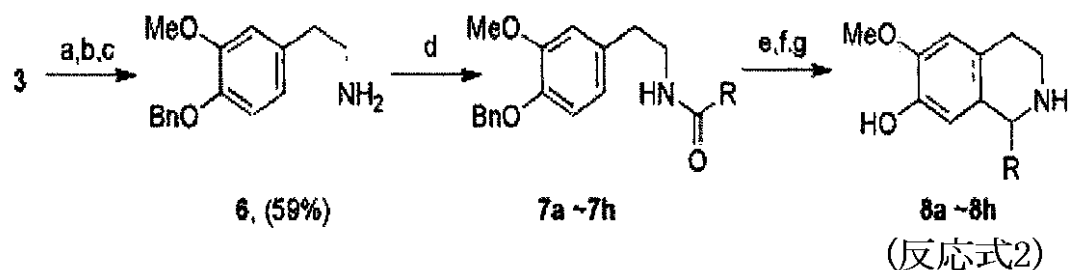
30

【0042】

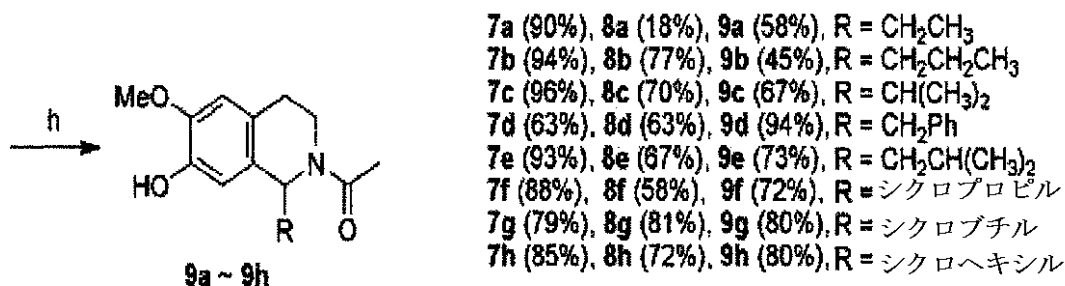
実施例2: C1位置に多くのアルキルが置換された2-アセチル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(AHMTIQ)誘導体(6、7a-h、8a-h、9a-h)の合成方法及び化合物分析

【0043】

【化 8】



10



20

【0044】

(1) . N - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - O - メチルフェニル) エチル) - t e r t - ブチルカーボネート (6) の合成方法及び化合物分析

【0045】

方法 a) 3 番の化合物 (6 . 3 5 m m o l 、 1 . 3 0 g) をクロロホルム (2 0 m L) に入れた後、t e r t - ブチルオキシカルボニル無水物 (7 . 6 3 m m o l 、 1 . 6 7 g) とトリエチルアミン (1 9 . 5 m m o l 、 1 . 9 3 g) とを加えた。24 時間常温で撹拌させた後に塩化アンモニウム溶液を加えた。ジクロロメタン溶媒で抽出した後に有機層をさらに 2 回水洗した。カラムクロマトグラフィーで分離した後に再結晶して、白色の結晶 (1 . 3 2 g 、 5 9 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃ 、 2 0 0 M H z) δ 6 . 8 3 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 6 . 6 3 - 6 . 6 7 (m 、 2 H) 、 5 . 8 3 (s 、 1 H) 、 6 . 4 5 (b r s 、 1 H) 、 3 . 8 4 (s 、 3 H) 、 3 . 3 5 (q 、 J = 6 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 7 0 (t 、 J = 7 . 0 H z 、 2 H) 、 1 . 4 3 (s 、 9 H) ; ¹³C NMR (C D C l ₃ 、 5 0 M H z) δ 1 5 5 . 9 、 1 4 6 . 5 、 1 4 4 . 1 、 1 3 0 . 6 、 1 2 1 . 2 、 1 1 4 . 4 、 1 1 1 . 2 、 7 9 . 1 、 5 5 . 7 、 4 1 . 9 、 3 5 . 7 、 2 8 . 3 M S (C I) 3 1 8 、 2 6 7 (M ⁺ + 1) 、 2 1 2 、 1 6 8 、 1 5 1 (1 0 0) 、 1 3 8 。

30

【0046】

得られた白色の結晶をアセトンに溶かした後、炭酸カリウムとベンジルブロミドとを入れて 1 2 時間還流した。溶媒を減圧除去した後、水を入れて酢酸エチルで抽出した。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥した後に除去して溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィーで白色の固体 (1 . 5 7 g 、 9 5 %) を得た。¹H NMR (C D C l ₃ 、 2 0 0 M H z) δ 7 . 2 7 - 7 . 4 6 (m 、 5 H) 、 6 . 8 2 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 7 3 (d 、 J = 1 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 6 5 (d d 、 J = 8 . 0 、 1 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 1 3 (s 、 2 H) 、 4 . 5 5 (b r s 、 1 H) 、 3 . 8 8 (s 、 3 H) 、 3 . 4 4 (q 、 J = 6 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 7 2 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 1 . 4 4 (s 、 9 H) ; ¹³C NMR (C D C l ₃ 、 5 0 M H z) δ 1 5 5 . 9 、 1 4 9 . 9 、 1 4 7 . 0 、 1 3 7 . 4 、 1 3 2 . 4 、 1 2 8 . 5 、 1 2 7 . 7 、 1 2 7 . 3 、 1 2 0 . 8 、 1 1 4 . 8 、 1 1 2 . 9 、 7 9 . 2 、 7 1 . 4 、 5 6 . 1 、 4 2 . 0 、 3 5 . 9 、 2 8 . 4 L C / M S (E S P) : 6 1 5 、 5 5 9 、 3 7 9 、 3 5 8 (M ⁺ + 1) 、 3

40

50

0 1 (1 0 0)、2 4 1、2 2 4。

【 0 0 4 7 】

前記から得た白色の固体 (1 6 . 8 m m o l、6 . 0 g) をジクロロメタン溶媒 (2 0 m L) に入れた後、トリフルオロ酢酸 (2 0 m L) を 0 でゆっくり加えた。4 0 分間攪拌後に反応溶液を、氷の入っている炭酸水素ナトリウム溶液にゆっくりと入れた。ジエチルエーテル溶媒で抽出した後に溶媒を除去し、またクロロホルムに溶かして飽和された炭酸水素ナトリウム溶液で中和して溶媒を除去した。1 m o l e 塩酸ジエチルエーテル溶媒 (2 0 m L) を使って塩酸塩で白色の 6 番の中間体 (1 . 3 2 g、6 4 %) を得ることができた。¹ H N M R (C D C l ₃、2 0 0 M H z) δ 8 . 2 4 (b r s、2 H)、7 . 2 8 - 7 . 4 5 (m、5 H)、6 . 9 6 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、6 . 9 0 (d、J = 1 . 8 H z、1 H)、6 . 7 3 (d d、J = 8 . 0、1 . 8 H z、1 H)、5 . 0 4 (s、1 H)、3 . 7 7 (s、3 H)、2 . 9 6 - 3 . 0 3 (m、2 H)、2 . 8 0 - 2 . 8 8 (m、2 H)；¹³ C N M R (C D C l ₃、5 0 M H z) δ 1 4 9 . 3、1 4 6 . 6、1 3 7 . 2、1 3 0 . 3、1 2 8 . 2、1 2 7 . 6、1 2 7 . 5、1 2 0 . 5、1 1 4 . 1、1 1 3 . 0、7 0 . 1、5 5 . 6、3 2 . 4 M S (C I)：2 5 8 (M ⁺)、2 4 1 (1 0 0)、2 2 8、9 1。

10

【 0 0 4 8 】

(2) . N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] アルキルアミド (7 a - h) の一般的合成方法及び化合物分析

【 0 0 4 9 】

6 番の化合物をジクロロメタン溶媒に溶かした後、アルキルクロライド (プロピオン、ブチル、イソブチル、α - フェニルアセチル 1、4 - メチルブチル、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルクロライド) を入れてトリエチルアミンをゆっくり 0 で加えた後に 3 0 分から 1 時間まで攪拌する。溶媒を減圧除去後に水を入れた後、酢酸エチルで有機物を抽出する。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで有機層水分を除去した後にろ過した。該ろ過された溶液の溶媒は減圧下に除去し、再結晶またはカラムクロマトグラフィーによって 7 a - h を得ることができた。

20

【 0 0 5 0 】

i) . N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] プロピオンアミド (7 a)

30

6 番の化合物 (3 . 5 0 m m o l、9 0 0 m g)、プロピオンクロライド (4 . 5 5 m m o l、4 2 1 m g)、トリエチルアミン (1 0 . 5 m m o l、1 . 0 6 g)、収得率 - 7 a (9 8 4 m g、9 0 %)：¹ H N M R (C D C l ₃、2 0 0 M H z) δ 7 . 2 6 - 7 . 4 6 (m、5 H)、6 . 8 1 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、6 . 7 3 (d、J = 2 . 2 H z、1 H)、6 . 6 4 (d d、J = 8 . 2、1 . 9 H z、1 H)、5 . 6 5 (b r s、1 H)、5 . 1 2 (s、2 H)、3 . 8 6 (s、3 H)、3 . 4 6 (q、J = 6 . 6 H z、2 H)、2 . 7 3 (t、J = 7 . 0 H z、2 H)、2 . 1 4 (q、J = 7 . 5 H z、2 H)、1 . 1 1 (t、J = 7 . 7 H z、3 H)；¹³ C N M R (C D C l ₃、5 0 M H z) δ 1 7 3 . 7、1 4 9 . 6、1 4 6 . 7、1 3 7 . 1、1 3 2 . 1、1 2 8 . 4、1 2 7 . 7、1 2 7 . 2、1 2 0 . 5、1 1 4 . 2、1 1 2 . 4、7 1 . 0、5 5 . 8、4 0 . 5、3 5 . 2、2 9 . 6、9 . 8 M S (E I)：3 1 3 (M ⁺)、2 4 0、1 4 9、1 3 7、9 1 (1 0 0)、6 5、5 7、3 0。

40

【 0 0 5 1 】

i i) . N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] ブチルアミド (7 b)

6 番の化合物 (3 . 5 0 m m o l、9 0 0 m g)、ブチルクロライド (4 . 2 0 m m o l、4 4 8 m g)、トリエチルアミン (1 0 . 5 m m o l、1 . 0 6 g)、収得率 - 7 b (1 . 0 8 g、9 4 %)：¹ H N M R (C D C l ₃、2 0 0 M H z) δ 7 . 4 6 - 7 . 2 6 (m、5 H)、6 . 8 1 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、6 . 7 3 (d、J = 1 . 8 H z、1 H)、6 . 6 4 (d d、J = 8 . 0、1 . 8、1 H)、5 . 5 6 (s、1 H

50

)、5.12 (s、2H)、3.86 (s、3H)、3.47 (q、J = 6.6 Hz、2H)、2.74 (t、J = 7.0 Hz、2H)、2.09 (t、J = 7.6 Hz、2H)、1.61 (sext、J = 7.4 Hz、2H)、0.91 (t、J = 7.3 Hz、3H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃、50 MHz) δ 172.9、149.7、146.7、137.2、132.0、128.4、127.7、127.2、120.5、114.2、112.4、71.1、55.9、40.5、38.6、35.3、19.1、13.7 MS (EI) : 327 (M⁺)、240、149、137、91 (100)、43。

【0052】

iii) . N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] イソブチルアミド (7c)

6 番の化合物 (3.50 mmol、900 mg)、イソブチルクロライド (4.20 mmol、448 mg)、トリエチルアミン (10.5 mmol、1.06 g)、収得率 - 7c (1.10 g、96%) : ^1H NMR (CDCl₃、200 MHz) δ 7.46 - 7.26 (m、5H)、6.82 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.73 (d、J = 1.8 Hz、1H)、6.64 (dd、J = 8.0、1.4、1H)、5.56 (br s、1H)、5.13 (s、2H)、3.87 (s、3H)、3.47 (q、J = 6.6 Hz、2H)、2.74 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.28 (quin、J = 7.1 Hz、1H)、1.11 (d、J = 7.0 Hz、2H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃、50 MHz) : δ 176.8、149.7、146.7、137.1、132.1、128.4、127.7、127.2、120.6、114.2、112.4、71.1、55.9、40.4、35.5、35.2、19.5 MS (EI) : 327 (M⁺)、240、149、137、91 (100)、43。

【0053】

iv) . N - [2 - (ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - フェニルアセトアミド (7d)

6 番の化合物 (3.42 mmol、1.0 g)、トリエチルアミン (10.3 mmol、1.04 g)、フェニルアセチルクロライド (3.76 mmol、518 mg)、収得率 - 7d (802 mg、63%) : ^1H NMR (CDCl₃、200 MHz) δ 7.71 - 7.47 (m、10H)、6.65 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.62 (d、J = 1.8 Hz、1H)、6.44 (dd、J = 8.2、2.2 Hz、1H)、5.39 (br s、1H)、5.12 (s、2H)、3.82 (s、3H)、3.51 (s、2H)、3.42 (q、J = 6.4 Hz、2H)、2.65 (t、J = 6.7 Hz、2H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 170.8、149.6、146.7、137.2、134.7、131.7、129.4、128.9、128.5、127.8、127.2、127.1、120.5、114.1、112.2、71.0、55.9、43.8、40.6、35.0 MS (EI) : 375 (M⁺)、240、149、137、91 (100)、65。

【0054】

v) . N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - メチルブチルアミド (7e)

6 番の化合物 (3.50 mmol、900 mg)、イソバレリルクロライド (4.20 mmol、506 mg)、トリエチルアミン (10.5 mmol、1.06 g)、収得率 - 7e (1.11 g、93%) : ^1H NMR (CDCl₃、200 MHz) δ 7.46 - 7.25 (m、5H)、6.82 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.73 (d、J = 1.8 Hz、1H)、6.63 (dd、J = 8.2、2.0、1H)、5.51 (br s、1H)、5.13 (s、2H)、3.87 (s、3H)、3.49 (q、J = 6.7 Hz、2H)、2.74 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.15 - 1.95 (m、3H)、0.90 (d、J = 6.6 Hz、6H) ; ^{13}C NMR (CDCl₃、50 MHz) δ 172.4、149.7、146.7、137.1、132.0、128.5、

127.7、127.2、120.5、114.2、112.4、71.1、55.9、46.1、40.4、35.3、22.4 MS (EI): 341 (M^+), 240, 149, 137, 91 (100), 65, 57, 30。

【0055】

vii). N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - シクロプロピルアセトアミド (7 f)

6 番の化合物 (3.89 mmol, 1.0 g)、シクロプロパノカルボニルクロライド (cyclopropanocarbonyl chlorid) (5.45 mmol, 589 mg)、トリエチルアミン (11.7 mmol, 1.18 g)、収得率 - 7 h (1.12 g, 88%) : ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.45 - 7.26 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.19 (m, 1H), 0.95 (quin, J = 3.8 Hz, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 173.4, 149.6, 146.7, 137.2, 132.1, 128.4, 127.7, 127.2, 120.5, 114.2, 112.4, 71.1, 55.9, 40.8, 35.3, 14.6, 7.0 MS (EI): 325 (M^+), 240, 149, 137, 91 (100), 69, 41。

10

20

【0056】

viii). N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - シクロブチルアセトアミド (7 g)

6 番の化合物 (3.50 mmol, 900 mg)、シクロブテノカルボニルクロライド (4.55 mmol, 539 mg)、トリエチルアミン (10.5 mmol, 1.06 g)、収得率 - 7 g (737 mg, 79%) : ^1H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.46 - 7.25 (m, 5H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (quin, J = 8.5 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.37 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 1.78 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 174.9, 149.7, 146.7, 137.2, 132.1, 128.4, 127.7, 127.2, 120.6, 114.2, 112.4, 71.1, 55.9, 40.4, 39.9, 35.2, 25.3, 18.1 MS (EI): 339 (M^+), 240, 149, 137, 91 (100), 55。

30

【0057】

viii). N - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - シクロヘキシルアセトアミド (7 h)

6 番の化合物 (3.50 mmol, 900 mg)、シクロヘキセンカルボニルクロライド (4.55 mmol, 667 mg)、トリエチルアミン (10.5 mmol, 1.06 g)、収得率 - 7 h (1.09 g, 85%) : ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41 - 7.23 (m, 5H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.0, 149.7, 146.7, 137.2, 132.1, 128.4, 127.7, 127.2, 120.6, 114.3, 112.5, 71.1, 55.9, 45.4, 40.3, 35.2, 29.6, 25.6 MS (

40

50

E I) : 367 (M⁺)、240、149、137、91 (100)、83、55。

【0058】

(3) . 1 - アルキル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (8a - h) の製法及び化合物分析

【0059】

7a - h が入れられている無水アセトニトリルにオキシ塩化リン (POCl₃) を入れた後、2 時間から 5 時間ほど還流した後、溶媒を減圧除去して真空乾燥した。該乾燥された化合物をメタノールに溶かした後に水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) を 0 でゆっくり加えた。常温で 24 時間撹拌した後、シリカゲルで過して硫酸ナトリウムで乾燥した。飽和された炭酸水素ナトリウムを注いだ後、ジクロロメタン溶媒で有機物を抽出した後、硫酸ナトリウムで溶媒を乾燥後に減圧除去した。真空乾燥した有機物は、メタノールに溶かして塩酸溶液と 10 % パラジウム炭素とを入れた後、水素ガスと連結して 12 時間常温で撹拌した。反応後の溶液は、セライトでフィルターをして溶媒を減圧除去した後、カラムクロマトグラフィーや再結晶で塩酸塩の化合物 (8a - h) を得た。

10

【0060】

i) . 1 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (8a)

7a (3.0 mmol、940 mg)、POCl₃ (9.0 mmol、1.38 g)、NaBH₄ (15 mmol、587 mg)、10 % パラジウムチャコール (palladium charcoal) (100 mg) ; 収得率 - 8a (128 mg、18 %) : ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) δ 9.69 (br s、1H)、9.07 (br s、1H)、9.02 (s、1H)、6.73 (s、1H)、6.66 (s、1H)、4.23 (br s、1H)、3.74 (s、3H)、3.16 (br s、1H)、3.01 - 2.93 (m、1H)、2.86 - 2.80 (m、1H)、1.97 - 1.87 (m、2H)、1.01 (t、J = 3.7 Hz、3H) ; ¹³C NMR (DMSO - d₆、100 MHz) δ 147.1、145.2、124.5、122.5、113.0、112.0、55.6、55.0、54.6、26.2、24.5、9.8 LC MS : 208.2 (M⁺ + 1、100)。

20

【0061】

ii) . 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (8b)

7b (2.99 mmol、980 mg)、POCl₃ (8.98 mmol、1.38 g)、NaBH₄ (23.9 mmol、905 mg)、10 % パラジウムチャコール (100 mg) ; 収得率 - 8b (590 mg、77 %) : ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) δ 9.80 - 9.20 (br s、1H)、9.04 (br s、1H)、6.72 (s、1H)、6.66 (s、1H)、4.26 (t、J = 3.2 Hz、1H)、3.74 (s、3H)、3.36 - 3.30 (m、1H)、3.00 - 2.93 (m、1H)、2.85 - 2.78 (m、1H)、1.88 - 1.81 (m、2H)、1.52 - 1.42 (m、2H)、0.92 (t、J = 7.2 Hz、3H) ; ¹³C NMR (DMSO - d₆、100 MHz) δ 147.1、145.2、124.9、122.5、123.0、112.0、55.6、53.5、35.6、24.5、18.2、13.7 LC MS : 479.2、222.2 (M⁺ + 1、100)。

30

40

【0062】

iii) . 7 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピル - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (8c)

7c (2.99 mmol、980 mg)、POCl₃ (8.98 mmol、1.38 g)、NaBH₄ (23.9 mmol、905 mg)、10 % パラジウムチャコール (100 mg) ; 収得率 - 8c (536 mg、70 %) : ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) δ 9.81 (br s、1H)、9.04 (br s、1H)、8.66 (br s、1H)、6.69 (s、1H)、4.26 (br t、J = 3.4、1H)、3

50

. 75 (s, 3H)、3.37 (br s, 1H)、3.10 - 3.08 (m, 2H)、2.78 - 2.73 (m, 1H)、2.37 - 2.29 (m, 1H)、1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、0.84 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 146.9、145.3、123.7、123.4、113.0、111.9、58.9、55.5、43.3、30.8、24.6、19.2、16.2 LC MS: 479.2、222.2 ($M^+ + 1$, 100)。

【0063】

iv). 1-ベンジル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(8d)

7d (0.51 mmol, 135 mg); 収得率 - 8d (101 mg, 74%); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.22 - 7.36 (m, 5H)、6.62 (s, 1H)、6.57 (s, 1H)、4.04 - 4.10 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.13 - 3.22 (m, 2H)、2.70 - 2.90 (m, 3H)、2.62 - 2.70 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 145.1、143.6、139.1、131.2、129.3、128.6、126.6、126.4、112.0、111.1、56.8、55.9、42.4、40.9、29.5 MS (CI): 270 ($M^+ + 1$), 178 (100)。

10

【0064】

v). 7-ヒドロキシ-1-イソブチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(8e)

7e (3.13 mmol, 1.07 mg)、POCl₃ (9.40 mmol, 1.44 g)、NaBH₄ (25.0 mmol, 947 mg)、10%パラジウムチャコール (100 mg); 収得率 - 8d (567 mg, 67%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H)、9.36 (br s, 1H)、9.06 (s, 1H)、6.72 (s, 1H)、6.64 (s, 1H)、4.27 (br d, J = 3.6 Hz, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.37 - 3.11 (m, 1H)、3.20 - 3.08 (m, 1H)、3.02 - 2.90 (m, 1H)、2.90 - 2.78 (m, 1H)、2.00 - 1.89 (m, 1H)、1.88 - 1.77 (m, 1H)、1.65 - 1.55 (m, 1H)、0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 147.0、145.2、125.4、122.5、113.0、112.0、55.6、51.8、43.3、38.7、24.4、23.8、23.0、21.6 LC MS: 236.2 ($M^+ + 1$, 100)。

20

30

【0065】

vi). 1-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(8f)

7f (3.07 mmol, 1.0 g)、POCl₃ (9.22 mmol, 1.4 g)、NaBH₄ (24.6 mmol, 929 mg)、10%パラジウムチャコール (100 mg); 収得率 - 8f (458 mg, 58%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.64 (br s, 2H)、9.09 (s, 1H)、6.97 (s, 1H)、6.73 (s, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、3.41 - 3.36 (m, 1H)、3.14 - 2.97 (m, 2H)、2.86 - 2.77 (m, 1H)、1.18 - 1.09 (m, 1H)、0.88 - 0.81 (m, 1H)、0.81 - 0.72 (m, 1H)、0.72 - 0.64 (m, 1H)、0.60 - 0.52 (m, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 147.3、145.2、125.1、122.4、113.1、111.9、58.9、55.6、39.8、24.5、14.6、5.8、2.8 LC MS: 220.2 ($M^+ + 1$, 100)、203.2。

40

【0066】

vii). 1-シクロブチル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラ

50

ヒドロイソキノリン (8 g)

7 g (2.95 mmol、1.0 g)、 POCl_3 (8.8 mmol、1.36 g)、 NaBH_4 (23.6 mmol、893 mg)、10%パラジウムチャコール (100 mg) ; 収得率 - 8 g (645 mg、81%) : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) δ 9.90 - 9.00 (br s、2 H)、9.07 (s、1 H)、6.73 (s、1 H)、6.62 (s、1 H)、4.20 (d、 $J=9.2$ 、one conformer of C1 - H)、4.14 (br d、 $J=4.8$ 、one conformer of C1 - H)、3.73 (s、3 H)、3.31 - 3.25 (m、1 H)、3.16 (d、 $J=4.0$ Hz、1 H)、3.13 - 3.07 (m、1 H)、2.98 - 2.91 (m、1 H)、2.85 - 2.76 (m、1 H)、2.78 - 2.67 (m、1 H)、2.17 - 2.02 (m、3 H)、2.02 - 1.92 (m、1 H)、1.89 - 1.70 (m、2 H) ; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、100 MHz) δ 147.1、145.1、124.1、122.4、112.9、112.1、57.5、55.5、48.6、38.3、26.8、25.2、24.5、17.6 LC MS : 234.2 ($\text{M}^+ + 1$ 、100)。

10

【 0067 】

viii) . 1 - シクロヘキシル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (8 h)

7 h (2.53 mmol、930 mg)、 POCl_3 (7.59 mmol、1.16 g)、 NaBH_4 (20.2 mmol、757 mg)、10%パラジウムチャコール (100 mg) ; 収得率 - 8 h (541 mg、72%) : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400 MHz) δ 9.85 (br s、1 H)、9.03 (s、1 H)、8.67 (br s、1 H)、6.73 (s、1 H)、6.67 (s、1 H)、4.22 (br s、1 H)、3.74 (s、3 H)、3.53 (br s、1 H)、3.04 (br s、1 H)、2.98 - 2.90 (m、1 H)、2.80 - 2.74 (m、1 H)、1.91 (br s、1 H)、1.80 - 1.58 (m、4 H)、1.50 - 1.00 (m、6 H) ; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、100 MHz) δ 147.0、145.1、123.4、123.3、113.3、112.0、58.4、55.5、40.7、29.3、26.2、25.9、25.7、25.6、24.5 LC MS : 262.2 ($\text{M}^+ + 1$ 、100)。

20

30

【 0068 】

(4) . 2 - アセチル - 1 - アルキル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9 a - h) の合成方法及び化合物分析

【 0069 】

8 a - h を入れた反応容器にジクロロメタン溶媒を入れた後、無水酢酸を加えてトリエチルアミンを常温で加えた。2時間ほど攪拌後に溶媒を減圧除去してカラムクロマトグラフィで 9 a - h を得た。以後、再結晶を通じて純粋な 9 a - h を得た。

【 0070 】

i) . 2 - アセチル - 1 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9 a)

40

8 a (85 mg、0.36 mmol)、無水酢酸 (36 mg、0.35 mmol)、トリエチルアミン (177 mg、1.75 mmol) ; 収得率 - 9 a (51 mg、58%) : ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) δ 6.70 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.65 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.58 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.56 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、5.46 - 5.40 (dd、 $J=8.8$ 、6.0 Hz、one conformer of C1 - H)、4.66 - 4.59 (m、one conformer of C3 - H)、4.59 - 4.53 (t、 $J=7.2$ Hz、one conformer of C1 - H)、3.859 (s、one conformer of OCH_3)、3.850 (s、one conformer of OCH_3)、3.78 - 3.73 (m、one conformer of C3 - H)、3.55 -

50

3.42 (m、one conformer of C3 - H)、3.06 - 2.97 (m、one conformer of C3 - H)、2.94 - 2.79 (m、one conformer of C4 - H、1 H)、2.79 - 2.70 (m、one conformer of C4 - H)、2.65 - 2.57 (m、one conformer of C4 - H)、2.17 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.16 (s、one conformer of -NCOCH₃)、1.88 - 1.70 (m、2 H)、0.96 (td、J = 7.2、29.2 Hz、3 H)。Anal. (分析) (C₁₄H₁₉NO₃) calculated (計算値) C、67.45; H、7.68; N、5.62; found (実測) C、67.32; H、7.84; N、5.67。

【0071】

ii) . 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9b) 10

8b (200 mg、0.78 mmol)、無水酢酸 (79 mg、0.78 mmol)、トリエチルアミン (236 mg、2.34 mmol); 収得率 - 9b (92 mg、45%) : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 6.69 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.64 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.58 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.56 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、5.54 - 5.48 (m、one conformer of C1 - H)、4.70 - 4.56 (m、one conformer of C1 - H and C3 - H)、3.854 (s、one conformer of OCH₃)、3.845 (s、one conformer of OCH₃)、3.79 - 3.71 (m、one conformer of C3 - H)、3.57 - 3.47 (m、one conformer of C3 - H)、3.10 - 3.00 (m、one conformer of C3 - H)、2.95 - 2.58 (m、one conformer of C4 - H、2 H)、2.164 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.157 (s、one conformer of -NCOCH₃)、1.88 - 1.60 (m、2 H)、1.50 - 1.24 (m、2 H)、1.12 - 0.84 (m、3 H); ¹³C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 169.4、145.5、144.1、143.8、130.8、129.9、125.5、124.4、113.3、112.5、110.9、110.4、57.1、55.9、51.9、40.7、29.4、38.7、35.4、28.7、27.6、21.8、21.7、19.9、19.6、14.0。Anal. (C₁₅H₂₁NO₃) calculated C、68.42; H、8.04; N、5.32; found C、68.48; H、8.04; N、5.30。 20 30

【0072】

iii) . 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - イソプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9c) 40

8c (200 mg、0.78 mmol)、無水酢酸 (79 mg、0.78 mmol)、トリエチルアミン (394 mg、3.9 mmol); 収得率 - 9c (141 mg、67%) : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 6.73 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.67 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.61 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.60 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、5.18 (d、J = 8.8 Hz、one conformer of C1 - H)、4.54 - 4.44 (m、one conformer of C3 - H)、4.16 (d、J = 8.2 Hz、one conformer of C1 - H)、3.857 (s、one conformer of OCH₃)、3.850 (s、one conformer of OCH₃)、3.74 - 3.62 (m、one conformer of C3 - H)、3.26 - 3.16 (m、one conformer of C3 - H)、2.95 - 2.72 (m、one conformer of C4 - H、2 H)、2.15 (s、3 H)、2.08 - 1.90 (m、1 H)、1.14 - 0.92 (m、6 H); ¹³C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 169.9、169.8、145.7、145.5、143.5、143.1、130.0、128.9、125.6、124.9、114.6、113.8、111.0、110.4、63.6、57.7、55.9、42.0、36.5、33.7、33.4、28.0、26.8、22.0、21. 50

98、20.5、20.2、20.0、19.8. Anal. (C₁₅H₂₁NO₃) calculated C、68.42; H、8.04; N、5.32; found C、68.17; H、8.28; N、5.35。

【0073】

iv). 2 - アセチル - 1 - ベンジル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9d)

8d (69mg、0.26mmol)、無水酢酸 (29mg、0.28mmol); 収得率 - 9d (75mg、94%): ¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 7.40 - 6.95 (m、5H)、6.72 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.58 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.50 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.48 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、4.62 - 4.40 (m、one conformer of C1 - H)、3.85 (s、one conformer of OCH₃)、3.82 (s、one conformer of OCH₃)、3.15 - 2.95 (m、one conformer of C3 - H and one conformer of C4 - H)、2.90 - 2.80 (m、one conformer of benzyl - H)、2.55 - 2.52 (m、one conformer of benzyl - H)、2.55 - 2.45 (m、one conformer of benzyl - H)、2.06 (s、one conformer of -NCOCH₃)、1.40 (s、one conformer of -NCOCH₃)。MS (CI): 312 (M⁺ + 1、100)、220、178。

10

【0074】

20

v). 2 - アセチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 - イソブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9e)

8e (199mg、0.73mmol)、無水酢酸 (75mg、0.73mmol)、トリエチルアミン (370mg、3.66mmol); 収得率 - 9e (148mg、73%): ¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 6.66 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.61 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.58 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.54 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、5.64 - 5.56 (m、one conformer of C1 - H)、4.70 - 4.64 (m、one conformer of C1 - H)、4.58 - 4.39 (m、one conformer of C3 - H)、3.86 (s、one conformer of OCH₃)、3.84 (s、one conformer of OCH₃)、3.80 - 3.71 (m、one conformer of C3 - H)、3.58 - 3.47 (m、one conformer of C3 - H)、3.18 - 3.07 (m、one conformer of C3 - H)、2.94 - 2.81 (m、one conformer of C4 - H、1H)、2.76 - 2.69 (m、one conformer of C4 - H、1H)、2.17 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.157 (s、one conformer of -NCOCH₃)、1.83 - 1.38 (m、3H)、1.10 - 0.88 (m、6H); ¹³C NMR (CDCl₃、100MHz) δ 169.8、169.5、145.5、145.2、144.1、143.8、131.1、129.9、125.5、124.4、113.3、112.5、110.9、110.5、55.9、55.6、50.4、46.5、46.0、40.3、35.8、28.6、27.4、25.0、24.7、23.4、23.1、22.7、22.4、21.6、21.4. Anal. (C₁₆H₂₃NO₃) calculated C、69.29; H、8.36; N、5.05; found C、69.26; H、8.60; N、5.02。

30

40

【0075】

vi). 2 - アセチル - 1 - シクロプロピル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (9f)

8f (196mg、0.77mmol)、無水酢酸 (78mg、0.77mmol)、トリエチルアミン (389mg、3.9mmol); 収得率 - 9f (145mg、72%): ¹H NMR (CDCl₃、400MHz) δ 6.83 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H)、6.74 (s、one conformer of C6 - H or C8 - H

50

)、6.59 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.56 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、4.95 (d、J = 8.8 Hz、one conformer of C 1 - H)、4.72 - 4.63 (m、one conformer of C 3 - H)、4.17 (d、J = 8.0 Hz、one conformer of C 1 - H)、3.858 (s、one conformer of OCH₃)、3.848 (s、one conformer of OCH₃)、3.85 - 3.78 (m、one conformer of C 3 - H)、3.72 - 3.63 (m、one conformer of C 3 - H)、3.30 - 3.18 (m、one conformer of C 3 - H)、2.96 - 2.60 (m、one conformer of C 4 - H、2 H)、2.17 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.12 (s、one conformer of -NCOCH₃)、1.30 - 1.10 (m、1 H)、0.77 - 0.48 (m、3 H)、0.44 - 0.34 (m、6 H) ; ¹³C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 169.0、145.5、144.0、143.7、129.9、128.5、125.7、124.5、114.6、113.3、112.7、110.8、110.4、60.4、55.9、55.5、41.2、36.1、28.8、27.7、21.7、21.5、18.0、17.8、5.31、5.25、2.9、2.5. Anal. (C₁₅H₁₉NO₃) calculated C、68.94 ; H、7.33 ; N、5.36 ; found C、68.94 ; H、7.47 ; N、5.35。

10

【0076】

vii) . 2 - アセチル - 1 - シクロブチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (9 g)

20

8 g (237 mg、0.88 mmol)、無水酢酸 (89 mg、0.88 mmol)、トリエチルアミン (444 mg、4.4 mmol) ; 収得率 - 9 g (195 mg、80 %) : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 6.70 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.65 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.58 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.56 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、5.46 (d、J = 9.6 Hz、one conformer of C 1 - H)、4.68 - 4.60 (m、one conformer of C 3 - H)、4.50 (d、J = 9.2 Hz、one conformer of C 1 - H)、3.85 (s、one conformer of OCH₃)、3.84 (s、one conformer of OCH₃)、3.77 - 3.69 (m、one conformer of C 3 - H)、3.58 - 3.44 (m、one conformer of C 3 - H)、3.04 - 2.95 (m、one conformer of C 3 - H)、2.92 - 2.68 (m、one conformer of C 4 - H、2 H)、2.66 - 2.55 (m、1 H)、2.21 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.15 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.10 - 1.90 (m、3 H)、1.89 - 1.68 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 169.4、169.3、145.6、145.4、143.8、143.5、129.5、128.4、125.2、124.1、113.0、112.2、111.1、110.6、61.5、56.0、55.9、41.4、41.1、41.0、35.7、28.6、27.8、27.6、27.4、26.1、25.5、21.9、21.7、17.6. Anal. (C₁₆H₂₁NO₃) calculated C、69.79 ; H、7.69 ; N、5.09 ; found C、70.01 ; H、7.81 ; N、5.06。

30

40

【0077】

viii) . 2 - アセチル - 1 - シクロヘキシル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (9 h)

8 h (200 mg、0.67 mmol)、無水酢酸 (68 mg、0.67 mmol)、トリエチルアミン (339 mg、3.36 mmol) ; 収得率 - 9 h (162 mg、80 %) : ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) δ 6.72 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.63 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.61 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、6.60 (s、one conformer of C 6 - H or C 8 - H)、5.19 (d、J = 8.8 Hz、one conformer of C 1 - H)、4.68 - 4.60 (m、one conformer of C 3 - H)、4.50 (d、J = 9.2 Hz、one conformer of C 1 - H)、3.85 (s、one conformer of OCH₃)、3.84 (s、one conformer of OCH₃)、3.77 - 3.69 (m、one conformer of C 3 - H)、3.58 - 3.44 (m、one conformer of C 3 - H)、3.04 - 2.95 (m、one conformer of C 3 - H)、2.92 - 2.68 (m、one conformer of C 4 - H、2 H)、2.66 - 2.55 (m、1 H)、2.21 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.15 (s、one conformer of -NCOCH₃)、2.10 - 1.90 (m、3 H)、1.89 - 1.68 (m、3 H) ; ¹³C NMR (CDCl₃、100 MHz) δ 169.4、169.3、145.6、145.4、143.8、143.5、129.5、128.4、125.2、124.1、113.0、112.2、111.1、110.6、61.5、56.0、55.9、41.4、41.1、41.0、35.7、28.6、27.8、27.6、27.4、26.1、25.5、21.9、21.7、17.6. Anal. (C₁₆H₂₁NO₃) calculated C、69.79 ; H、7.69 ; N、5.09 ; found C、70.01 ; H、7.81 ; N、5.06。

50

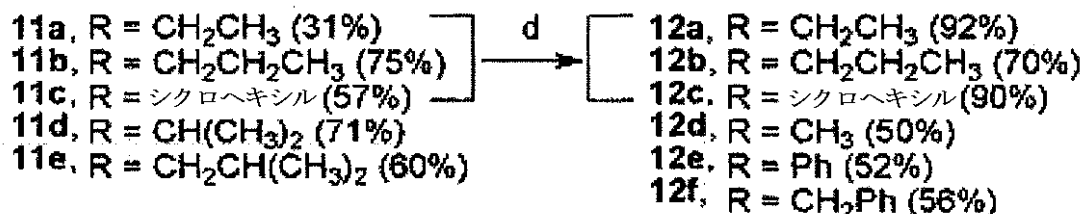
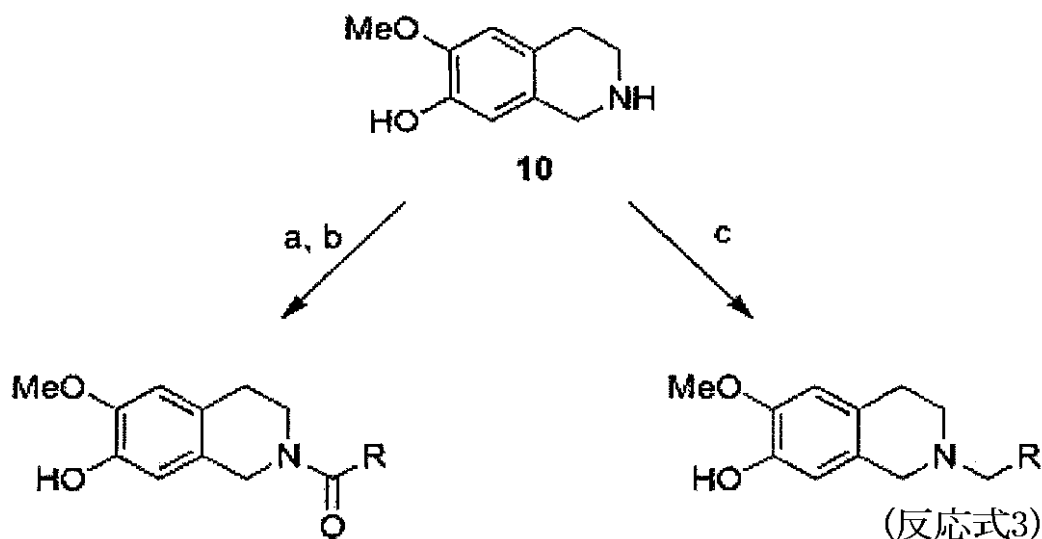
omer of C 1 - H)、4 . 5 2 - 4 . 4 3 (m、one conformer of C 3 - H)、4 . 2 9 (d、J = 9 . 6 H z、one conformer of C 1 - H)、3 . 8 6 (s、one conformer of O C H ₃)、3 . 8 5 (s、one conformer of O C H ₃)、3 . 7 0 - 3 . 6 0 (m、one conformer of C 3 - H)、3 . 2 5 - 3 . 1 6 (m、one conformer of C 3 - H)、2 . 9 6 - 2 . 7 3 (m、one conformer of C 4 - H、2 H)、2 . 1 5 (s、one conformer of - N C O C H ₃)、2 . 1 4 (s、one conformer of - N C O C H ₃)、1 . 8 4 - 1 . 5 0 (m、6 H)、1 . 2 2 - 0 . 9 4 (m、5 H) ; ¹³ C NMR (C D C l ₃、1 0 0 M H z) δ 1 6 9 . 9 8、1 6 9 . 9 2、1 4 5 . 7、1 4 5 . 5、1 4 3 . 4、1 4 3 . 0、1 2 9 . 5、1 2 8 . 6、1 2 5 . 6、1 2 4 . 8、1 1 4 . 8、1 1 4 . 0、1 1 1 . 0、1 1 0 . 4、6 2 . 8、5 7 . 1、5 5 . 9、4 2 . 9、4 2 . 6、4 2 . 1、3 6 . 5、3 1 . 0、3 0 . 6、3 0 . 2、2 9 . 8、2 7 . 9、2 6 . 8、2 6 . 4、2 6 . 2、2 6 . 1 6、2 6 . 1、2 6 . 0 6、2 2 . 0、2 1 . 9 . Anal . (C ₁₈ H ₂₅ N O ₃) calculated C、7 1 . 2 6 ; H、8 . 3 1 ; N、4 . 6 2 ; found C、7 0 . 9 3 ; H、8 . 5 3 ; N、4 . 6 2 .

【 0 0 7 8 】

実施例 3 : N 2 - 位置にアミド及びアルキルが置換された 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (H M T I Q) 誘導体 (1 1 a - e、1 2 a - f) の合成方法及び化合物分析

【 0 0 7 9 】

【 化 9 】



【 0 0 8 0 】

(1) . N 2 - 位置にアミドが置換された 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (H M T I Q) 誘導体 (1 1 a - e) の製法及び化合物分析

【 0 0 8 1 】

製法 a、b) ジクロロメタン溶媒 (1 0 - 1 5 m L) に 1 0 番の化合物 (1 . 0 m m o l または 2 . 0 m m o l) を入れた後、アルキルアシルクロライド (プロピオン酸無水物

、ブチリルクロライド、シクロヘキサンカルボニルクロライド、イソブチリルクロライド、あるいは3-メチルブチリルクロライド)をゆっくり加える。トリエチルアミン(3.0 mmolまたは6.0 mmol)をゆっくり加えた後に常温で1時間ほど攪拌する。水を入れて反応を終了した後に有機層を取った後、水でさらに水洗する。溶媒を減圧除去した後にメタノール(10-20 mL)に溶かして炭酸カリウム(3.0または6.0 mmol)を加えて約2時間から3時間ほど還流する。該還流した溶液を濾した後に過量のジクロロメタン溶媒で抽出して1.0 M塩酸水溶液と水とで有機層を水洗する。溶媒を減圧除去してカラムクロマトグラフィーを用いてN2位置にアミドが置換された7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(HMTIQ)誘導体(11a-e)を収得することができた。

10

【0082】

i). 2-エチルカルボニル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(EHMTIQ, 11a)

10(420 mg, 2.0 mmol)、プロピオン酸無水物(410 mg, 3.0 mmol)、トリエチルアミン(1.0 mL)、炭酸カリウム(370 mg); 収得率-11a(146 mg, 31%); ^1H NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ 6.71(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.66(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.62(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.60(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.10(s, one conformer of O-H)、5.96(s, one conformer of O-H)、4.62(s, one conformer of C1-H)、4.50(s, one conformer of C1-H)、3.86(s, O-CH₃, 3H)、3.95-3.49(m, C4-H, 2H)、2.85-2.70(m, C3-H, 2H)、2.46(q, J = 7.4 Hz, 2H)、1.15-1.05(m, 3H); ^{13}C NMR(CDCl₃, 50 MHz) δ 172.8、145.5、144.6、144.3、126.12、126.11、112.5、111.8、111.0、110.6、56.0、46.8、43.8、43.2、39.8、29.1、28.1、26.9、26.7、9.4. MS(EI) 235(M⁺, 100)、220、178、163、150、135。

20

【0083】

ii). 7-ヒドロキシ-6-メトキシ-2-プロピルカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(11b)

10(215 mg, 1.0 mmol)、ブチリルクロライド(93 mg, 1.0 mmol)、トリエチルアミン(0.45 mL)、炭酸カリウム(100 mg); 収得率-11b(187 mg, 75%); ^1H NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ 6.71(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.66(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.61(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.60(s, one conformer of C5-H or C8-H)、6.21(s, one conformer of O-H)、6.03(s, one conformer of O-H)、4.62(s, one conformer of C1-H)、4.50(s, one conformer of C1-H)、3.85(s, O-CH₃, 3H)、3.95-3.60(m, C4-H, 2H)、2.90-2.70(m, C3-H, 2H)、2.46(t, J = 7.4 Hz, 2H)、1.80-1.60(m, 2H)、1.05-0.90(m, 3H); ^{13}C NMR(CDCl₃, 50 MHz) δ 172.1、145.8、144.7、144.5、126.2、125.2、112.7、111.9、111.2、110.8、56.1、47.1、43.9、43.5、39.9、35.8、35.7、29.3、28.2、18.7、14.1. MS(EI) 249(M⁺, 100)、220、178、163、150。

30

40

【0084】

iii). 2-シクロヘキシルカルボニル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(11c)

10(430 mg, 2.0 mmol)、シクロヘキサンカルボニルクロライド(590

50

mg、4.0 mmol)、トリエチルアミン(0.90 mL)、炭酸カリウム(320 mg); 収得率 - 11c (302 mg、57%): ^1H NMR (CDCl_3 、200 MHz) δ 6.72 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.68 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.60 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、5.95 (s、one conformer of O - H)、5.76 (s、one conformer of O - H)、4.61 (s、one conformer of C1 - H)、4.54 (s、one conformer of C1 - H)、3.86 (s、O - CH₃、3H)、3.72 (m、C4 - H、2H)、3.82 - 3.62 (m、2H)、2.85 - 2.64 (m、C3 - H、2H)、2.62 - 2.45 (m、1H)、1.90 - 1.20 (m、10H). MS (EI) 289 (M^+ 、100)、274、178、163、150.

10

【0085】

iv). 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - イソプロピルカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (11d)

10 (215 mg、1.0 mmol)、イソブチリルクロライド(0.21 mL、2.0 mmol)、トリエチルアミン(0.5 mL)、炭酸カリウム(160 mg); 収得率 - 11d (178 mg、71%): ^1H NMR (CDCl_3 、200 MHz) δ 6.76 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.67 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.61 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.20 (s、one conformer of O - H)、6.00 (s、one conformer of O - H)、4.61 (s、one conformer of C1 - H)、4.55 (s、one conformer of C1 - H)、3.86 (s、O - CH₃、3H)、3.95 - 3.60 (m、C4 - H、2H)、3.00 - 2.65 (m、3H)、1.45 (t、J = 6.6 Hz、6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 、50 MHz) δ 175.8、145.5、144.4、126.3、125.0、112.6、111.7、111.0、110.7、56.0、46.8、44.0、43.1、40.1、30.4、29.4、28.0、19.3. MS (EI) 249 (M^+ 、100)、234、206、178、163、150.

20

【0086】

v). 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - イソブチルカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (11e)

30

10 (215 mg、1.0 mmol)、イソバレリルクロライド(0.25 mL、2.0 mmol)、トリエチルアミン(0.5 mL)、炭酸カリウム(160 mg); 収得率 - 11e (158 mg、60%): ^1H NMR (CDCl_3 、200 MHz) δ 6.71 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.66 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.61 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.60 (s、one conformer of C5 - H or C8 - H)、6.21 (s、one conformer of O - H)、6.04 (s、one conformer of O - H)、4.63 (s、one conformer of C1 - H)、4.51 (s、one conformer of C1 - H)、3.85 (s、O - CH₃、3H)、3.95 - 3.60 (m、C4 - H、2H)、2.85 - 2.67 (m、2H)、2.38 - 2.05 (m、3H)、1.10 - 0.95 (m、6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 、50 MHz) δ 171.4、145.7、145.5、144.6、144.3、126.2、126.1、125.0、112.5、111.7、111.0、110.6、55.9、47.2、43.8、43.6、42.5、42.3、39.8、29.2、28.1、25.6、22.7. MS (EI) 263 (M^+) 220 (100)、206、178、163、150.

40

【0087】

(2). N2 - 位置にアルキルが置換された7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (HMTIQ) 誘導体 (12a - f) の製法及び化合物分析

【0088】

50

製法 d) 11 a - c の化合物を蒸溜したテトラヒドロフラン溶媒 (10 - 20 mL) に溶かした後、水素化アルミニウムリチウム 1 mole (テトラヒドロフラン) 溶液を入れて 4 時間から 5 時間程度還流する。反応を冷やした後に約 5 当量ずつの酢酸エチルと 1.0 M 水酸化カルシウム溶液と水とを入れた後に濾してジクロロメタン溶液で抽出してカラムクロマトグラフィーで分離して 12 a - c の化合物を収得した。

製法 c) 化合物 10 をアルデヒド (アセトアルデヒドまたはフェニルアセトアルデヒドまたはベンズアルデヒド) とチタンイソプロピルオキシドを入れて約 1 時間ほど攪拌する。この混合物をエタノールに溶かした後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムを入れて 20 時間ほど常温で攪拌した後に水を加えて反応を中止する。フィルター後に溶媒を減圧除去した後、カラムクロマトグラフィーで精製する。該精製された化合物をメタノールに溶かした後、35% 塩酸水溶液を入れて塩酸塩を作ってエタノールジエチルエーテルで再結晶して 12 d - f の化合物を得た。

【0089】

i) . 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 2 - プロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、塩酸 (12 a)

製法 d に従う、11 a (160 mg、0.68 mmol)、1 M 水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン) (0.6 mL、0.6 mmol) ; 収得率 - 12 a (138 mg、92%) : ^1H NMR (DMSO - d_6 、400 MHz) δ 9.14 (bs、OH、1H)、6.74 (s、1H)、6.59 (s、1H)、4.27 (d、J = 12.6 Hz、1H)、4.06 (dd、J = 16.0、8.0 Hz、1H)、3.75 (s、3H)、3.37 (bs、1H)、3.25 - 3.00 (m、4H)、2.95 - 2.90 (bm、1H)、1.85 - 1.75 (m、2H)、0.90 (t、J = 7.2 Hz、3H) ; ^{13}C NMR (DMSO - d_6 、100 MHz) δ 147.3、145.4、121.6、120.1、112.9、111.8、56.4、55.6、51.0、48.7、24.3、16.8、11.0. MS (EI) 221 (M^+) 192 (100)、150。

【0090】

ii) . 2 - プチル - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、塩酸 (12 b)

製法 d に従う、11 b (140 mg、0.56 mmol)、1 M 水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン) (0.6 mL、0.6 mmol) ; 収得率 - 12 b (92 mg、70%) : ^1H NMR (DMSO - d_6 、200 MHz) δ 6.77 (s、1H)、6.60 (s、1H)、4.34 (d、J = 13.6 Hz、1H)、4.06 (dd、J = 15.2、8.0 Hz、1H)、3.75 (s、3H)、3.37 (bs、1H)、3.25 - 3.00 (m、4H)、2.95 - 2.90 (bm、1H)、1.85 - 1.75 (m、2H)、1.50 - 1.25 (m、2H)、0.93 (t、J = 7.0 Hz、3H) ; ^{13}C NMR (DMSO - d_6 、50 MHz) δ 147.3、145.4、121.6、120.1、112.9、111.8、55.6、54.6、51.0、48.7、25.1、24.3、19.5、13.5. MS (EI) 235 (M^+) 192 (100)、150。

【0091】

iii) . 2 - (シクロヘキシルメチル) - 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、塩酸 (12 c)

製法 d に従う、11 c (175 mg、0.6 mmol)、1 M 水素化アルミニウムリチウム (テトラヒドロフラン) (0.4 mL、0.4 mmol) ; 収得率 - 12 c (149 mg、90%) : ^1H NMR (DMSO - d_6 、200 MHz) δ 6.76 (s、1H)、6.61 (s、1H)、4.34 (d、J = 13.2 Hz、1H)、4.11 (dd、J = 15.2、7.2 Hz、1H)、3.74 (s、3H)、3.65 - 2.65 (m、6H)、2.00 - 1.65 (m、6H)、1.40 - 1.80 (m、5H) ; ^{13}C NMR (DMSO - d_6 、50 MHz) δ 147.3、145.4、121.5、

10

20

30

40

50

119.9、113.1、111.8、60.6、55.9、55.6、32.1、30.7、25.4、25.0、23.9、18.5. MS (EI) 275 (M^+) 192 (100)、150。

【0092】

iv). 2-エチル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、塩酸(12d)

化合物10(215mg、1.0mmol)、アセトアルデヒド(0.12mL、2.0mmol)、チタンイソプロピルオキシド(370mg、1.3mmol)、1.0Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液(テトラヒドロフラン)(0.6mL、0.6mmol); 収得率-12d(103mg、50%): ^1H NMR(DMSO- d_6 、200MHz) δ 6.76(s、1H)、6.59(s、1H)、4.40-4.20(bm、1H)、4.20-3.95(bm、1H)、3.74(s、3H)、3.60-2.65(m、6H)、1.31(t、 $J=7.6\text{Hz}$ 、3H)。

10

【0093】

v). 2-ベンジル-7-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、塩酸(12e)

化合物10(215mg、1.0mmol)、ベンズアルデヒド(0.1mL、1.0mmol)、チタンイソプロピルオキシド(370mg、1.3mmol)、1.0Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液(テトラヒドロフラン)(0.6mL、0.6mmol); 収得率-12e(140mg、52%)。

20

【0094】

vi). 7-ヒドロキシ-6-メトキシ-2-(2-フェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、塩酸(12f)

化合物10(215mg、1.0mmol)、ベンズアルデヒド(1.2mL、1.0mmol)、チタンイソプロピルオキシド(370mg、1.3mmol)、1Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液(テトラヒドロフラン)(0.6mL、0.6mmol); 収得率-12f(158mg、56%): ^1H NMR(DMSO- d_6 、200MHz) δ 7.42-7.20(m、5H)、6.76(s、1H)、6.62(s、1H)、4.41(d、 $J=14.8\text{Hz}$ 、1H)、4.17(dd、 $J=14.8$ 、7.4Hz、1H)、3.74(s、3H)、3.67(bs、1H)、3.48-3.05(m、6H)、3.30-2.80(m、2H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6 、50MHz) δ 147.4、145.5、137.2、128.64、128.61、126.7、121.6、120.1、112.9、111.9、55.8、55.6、51.0、48.9、29.4、24.4。

30

【0095】

使った溶媒は、沸騰石で単純蒸溜したジクロロメタン、酢酸エチル及びヘキサンを使い、言及していない特定溶媒は>99%の純度を有する溶媒を購入して使った。引き続き、紫外線あるいはリンモリブデン酸指示子によってTLCを視覚化した。 ^1H 及び ^{13}C NMRスペクトルを200MHzあるいは400MHzの分光計(Varian)を用いて観察し、化合物シフトは、ppm単位で記録して内部溶媒ピークを参考した。質量スペクトルは、仁荷大学あるいは基礎科学支援研究所(KRISS)の分析機器を使って観察することで、未知の化合物の構造を確認した。

40

【0096】

細胞培養

BV-2小膠細胞株、CATH.a神経細胞株及びSK-N-BE(2)C神経細胞株を10%子牛血清、100IU/Lのペニシリン、10 $\mu\text{g/mL}$ のストレプトマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地(Dulbecco's modified Eagle's medium)培養液と37で95%の空気、5%のCO₂条件で培養した。細胞を下記密度でポリスチレン培養皿に植えた。BV-2は、2.5 $\times 10^5$ 細胞/24ウェルまたは2.6 $\times 10^6$ 細胞/60mm皿、SK-N-BE(2)Cは、1.5 $\times 10^5$ 細胞/24ウェル、CATH

50

・ a は、 2.4×10^4 細胞 / 96 ウェル。

【0097】

NO 生成測定

細胞培養液 200 μ L 分画と Griess 反応物 (2.5% の H_3PO_4 、1% スルファニルアミド及び 0.1% ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩) 100 μ L とを 96 マイクロタイタープレートで混合し、吸光度をプレート判読器を用いて 540 nm で判読した。測定された亜硝酸塩濃度を亜硝酸ナトリウム標準上で算定された曲線を使って計算した。

【0098】

NF - κ B p65 の核への移動分析

細胞を冷たいホスフェート緩衝塩水 (PBS) に水洗し、沈澱された細胞を再び 10 mM の HEPES の pH 7.9、10 mM の KCl、0.1 mM の EDTA、0.1 mM の EGTA、1 mM の DTT、0.5 mM の PMSF を含む緩衝液 400 μ L に気をつけて浮遊させた。15 分間氷の上に放置した後、NP-40 (0.5%) 25 μ L を添加して 10 秒間反応させた。30 秒間遠心分離して得た核沈殿物を 20 mM の HEPES の pH 7.9、400 mM の NaCl、そして、DTT、EDTA、EGTA 及び PMSF をそれぞれ 1 mM ずつ含む冷たい緩衝液 50 μ L 内に浮遊させた。完全に混合した後、15 分間回転撹拌機を使って混ぜた。前記核抽出物を 15 分間 11,000 $\times$ g で遠心分離して上澄み液を得て、そのタンパク質含量を測定した。同じ量 (5 μ g) のタンパク質を 10% SDS ポリアクリルアミドゲル上で分離してポリフッ化ビニリデン - ニトロセルロース膜に移動させた。前記膜を室温で 8% 脱脂乳を含む TBS-T に 1 時間処理し、4 で NF - κ B p65 小単位 (1:500) に対して第 1 抗体で一晩中培養させ、追加 1 時間西洋ワサビペルオキシダーゼと接合された第 2 抗体で培養させた。タンパク質バンドを製造業者の指示によって化学発光検出方法で検出した。

【0099】

GTPCH、iNOS、TNF - α 、IL - 1 β 、COX - 2 に対する RT - PCR

BV-2 細胞から分離された総 RNA 5 μ g を使って逆伝写の反応 (RT) を遂行した後、94 で 30 秒間、60 で 40 秒間、そして、72 で 1 分間の条件で 30 周期間にポリメラーゼ鎖反応 (PCR) を遂行した。PCR に使ったプライマーは、次の通りである：iNOS (forward, ATGTCCGAAGCAAAACATCAC; reverse, TAATGTCCAGGAAGTAGGTG), TNF - α (forward, CAGACCCCTCACACTCAGATCATCTT; reverse, CAGAGCAATGACTCCAAAGTAGACCT), IL - 1 β (forward, ATGGCAACTGTTCCTGAACCTCAACT; reverse, CAGGACAGGTATAGATTCTTTCTTTT), COX - 2 (forward, CAGCAAAATCCTTGCTGTTCC; reverse, TGGGCAAGAAATGCAAAACATC), GTPCH (forward, GGATACCAGGAGACCATCTCA; reverse, TAGCATGGTGCTAGTGACAGT)。 β 2 M に対する RT - PCR を同時に遂行した後、内部対照として使った。1.5% アガロースゲル上で PCR 産物を電気泳動して期待されたサイズの単一バンドが生成されたということを確認した。

【0100】

乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性度の測定

細胞培養液 (50 μ L) に 0.26 mM の NADH、2.87 mM のビルビル酸ナトリウム及び 100 mM のリン酸カリウム緩衝剤 (pH 7.4) を混ぜて総体積が 200 μ L になるようにした後、室温で培養した。この際、形成される NAD^+ は、マイクロプレート分光計 (SPECTRA MAX 340 pc; Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA) を使って 340 nm で、2 秒間隔で 5 分間測定した。

【0101】

活性小膠細胞が放出する物質による神経細胞死滅に対する保護効果の評価

10

20

30

40

50

BV-2小膠細胞を24ウェル培養皿に 2.5×10^5 細胞/mLの密度で植えた。24時間後、細胞を1mg/mL LPS及びEHMTIQ(11a)で処理して12時間さらに培養した。一方、SK-N-BE(2)C細胞を24ウェル培養皿に 0.5×10^5 細胞/mL密度で植えた後、24時間培養した。SK-N-BE(2)C細胞の培養液を除去し、前記BV-2培養液を取ってSK-N-BE(2)細胞に入れた。24時間後、SK-N-BE(2)C細胞の死滅程度をLDH方法で定量した。

【0102】

超酸化物(superoxide)生成量の測定

BV-2小膠細胞を96ウェル培養皿に 0.5×10^5 細胞/mL密度で植えた。24時間後、細胞をフェノールレッド(phenol red)を含まないハンス平衡塩液(Hank's balanced salt solution)(HBSS)で二回水洗し、EHMTIQ(11a)とWST-1を処理するが、一部はスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)20μL(800 U/mL)を含む条件、一部は含まない条件にした。37℃で10分間SpectraMax Plusマイクロプレート分光計を使って450nmで吸光度を判読した。超酸化物の生成量は、SOD有無下の吸光度数値の差値を用いて計算した。

10

【0103】

遊離ラジカル消去能(free radical scavenging activity)の測定

抗酸化効果は、2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル(DPPH)ラジカルの消去効果に基づいて評価した。DPPHを80%メタノールに溶解させて最終濃度100μMを作った。ジメチルスルホキシドに溶解させたEHMTIQ(11a)8μLにDPPHラジカル溶液232μLを添加して反応を始めた。前記反応物を室温で25分間培養してDPPHの吸光度をSpectraMax Gemini XS fluorescence spectrophotometer(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)を使って517nmで測定した。

20

【0104】

薬物の安定性の評価

EHMTIQ(11a)(1mM)を1mgのラット肝ミクロゾームとNADPH-再生システム(2.6mM β-NADP⁺、10mMグルコース-6-ホスフェート、4 U/mLグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ及び10mM MgCl₂)の存在下に、0、30、120、240分間37℃でそれぞれ培養した。過塩素酸(perchloric acid)を最終濃度が500mMになるように添加して反応を中止させて反応混合物を20分間16,000xgで遠心分離した。上澄み液(120μL)をWaters HPLCシステム[717plus autosampler、515 pump、and Symmetry C18 column(4.6mmx150mm、5mm)]で分離し、この際、5-30%アセトニトリル線形勾配を移動相として使った。EHMTIQ(11a)を、Waters 486吸光度UV検出器を使って254nmで測定し、EMPOWERソフトウェア(Millipore Corporation, Milford, MA, USA)で分析した。

30

【0105】

データ分析

得られたデータは、反復実験の平均値±SEMで表わした。3グループ以上の対照群をone-way ANOVA(analysis of variance)で分析し、post Dunnett's multiple comparison testを使って作った。PRISM(GraphPad Software, San Diego, CA)を使って統計学的テストを遂行した。p<0.05を全体分析に対して統計学的に有意したと見做した。

40

【0106】

<実験例：EHMTIQ(11a)の効果立証実験>

【0107】

1) NO生成遮断効果実験

50

E H M T I Q (1 1 a) が、小膠細胞内でNO生成を遮断するかを見るために、ラット小膠細胞株であるBV-2を使って実験した。リポポリサッカライド (l i p o p o l y s a c c h a r i d e、L P S) で活性されたBV-2細胞を多様な濃度のE H M T I Q (1 1 a) で処理した後、NO生成度を測定し、その結果を図1に整理した。

図1に示されたように、L P S が、BV-2細胞のNO生成を 3.5 ± 0.1 倍に顕著に増加させ、この際、これら細胞をE H M T I Q (1 1 a) で処理すれば、濃度比例するようにNOが減少した。すなわち、低濃度 ($5 \mu M$) のE H M T I Q (1 1 a) 処理は、L P S によって誘導されたNO生成を非処理された対照群に比べて $63 \pm 4\%$ まで低めることができ、 $100 \mu M$ E H M T I Q (1 1 a) では、対照群レベルまで抑制した。E H M T I Q (1 1 a) 単独処理による細胞毒性はなかった (図示せず)。E H M T I Q (1 1 a) に対する $I C_{50}$ 値は、 $2.81 \mu M$ であると決定された。

【 0 1 0 8 】

2) N A D P H オキシダーゼ - 来由の超酸化物生成関連の効果実験

小膠細胞活性化は、N A D P H オキシダーゼの酵素活性とこれによる超酸化物の生成をもたらす。これにより、E H M T I Q (1 1 a) が、N A D P H オキシダーゼ来由の超酸化物生成に及ぼす影響を試験した。L P S で活性されたBV-2細胞を多様な濃度のE H M T I Q (1 1 a) で処理した後、放出された超酸化物を測定し、その結果を図2に整理した。

図2に示されたように、L P S は、超酸化物生成を非活性細胞対比 3.0 ± 0.3 倍まで増加させ、この際、E H M T I Q (1 1 a) は、濃度依存的に超酸化物生成を減衰させた。 $5 \mu M$ 及び $10 \mu M$ E H M T I Q (1 1 a) は、超酸化物生成をそれぞれ $62 \pm 13.1\%$ 及び $65 \pm 23.1\%$ まで低減させることができた。

【 0 1 0 9 】

3) T N F - α の遺伝子発現に及ぼす効果

E H M T I Q (1 1 a) が、活性小膠細胞のT N F - α 生成に影響を及ぼすかについて試験した。L P S で活性されたBV-2細胞を多様な濃度のE H M T I Q (1 1 a) で処理した後、T N F - α の遺伝子発現度を逆転写の反応 (R T - P C R) で評価し、その結果を図3に整理した。

図3に示されたように、L P S 処理は、T N F - α のmRNA数値を著しく増加 (26 ± 1 倍) させ、この際、E H M T I Q (1 1 a) とともに処理する場合、濃度比例するようにT N F - α mRNAが減少した。低濃度 ($2.5 \mu M$) E H M T I Q (1 1 a) でも統計的に有意な減少効果があり、 $5 \mu M$ 及び $100 \mu M$ E H M T I Q (1 1 a) 処理は、T N F - α mRNAをL P S - 単独対照群に比べてそれぞれ $74 \pm 1\%$ 及び $36 \pm 1\%$ まで減少させた。

【 0 1 1 0 】

4) I L - 1 β の遺伝子発現に及ぼす効果

E H M T I Q (1 1 a) 処理が、活性小膠細胞のI L - 1 β 生成に影響を及ぼすかについて試験した。L P S で活性されたBV-2細胞を多様な濃度のE H M T I Q (1 1 a) で処理した後、I L - 1 β の遺伝子発現度を逆転写の反応 (R T - P C R) で評価し、その結果を図4に整理した。

図4に示されたように、L P S 処理は、I L - 1 β のmRNA数値を著しく増加させ (26 ± 1 倍)、E H M T I Q (1 1 a) との同時処理は、これを濃度依存的に抑制させた。 $2.5 \mu M$ E H M T I Q (1 1 a) は、L P S - 単独対照群に比べてI L - 1 β mRNA数値を $74 \pm 0.7\%$ に統計的に有意に減少させ、 $100 \mu M$ E H M T I Q (1 1 a) は、L P S 影響を著しく減少させた (未処理対照群対比 $p > 0.05$)。

【 0 1 1 1 】

5) C O X - 2 遺伝子発現に及ぼす効果

シクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2) の遺伝子発現は、小膠細胞活性化によって増加し、この酵素は、プロスタグランジンの合成を促進して酸化性神経損傷を誘発する。L P S で活性されたBV-2細胞を多様な濃度のE H M T I Q (1 1 a) で処理した後、C

10

20

30

40

50

OX - 2 の遺伝子発現程度を逆伝写の反応 (RT - PCR) で評価し、その結果を図 5 に整理した。

図 5 に示されたように、LPS 処理は、COX - 2 の mRNA 数値を著しく増加させ、EHMTIQ (11a) との同時処理は、これを濃度依存的に抑制させた。2.5 μ M、5 μ M 及び 10 μ M 濃度で COX - 2 発現がそれぞれ 62 ± 3 、 75 ± 3 及び 83 ± 2 % ずつ減少することが確認された。

【0112】

6) iNOS 遺伝子発現に対する効果

NO 生産酵素である iNOS の遺伝子発現誘導が、EHMTIQ (11a) によって影響を受けるかについて試験した。LPS で活性された BV - 2 細胞を多様な濃度の EHMTIQ (11a) で処理した後、iNOS の遺伝子発現程度を逆伝写の反応 (RT - PCR) で評価し、その結果を図 6 に整理した。

図 6 に示されたように、iNOS 遺伝子発現は、LPS 処理によって 8.5 倍まで増強された。このような誘導は、5 μ M 及び 100 μ M EHMTIQ (11a) で処理した場合、LPS - 単独処理された対照群に比べて 82 ± 1 % 及び 24 ± 1 % まで抑制された。

【0113】

7) GTPCH 遺伝子発現に対する効果

GTPシクロヒドロラーゼ I (GTPCH) は、テトラヒドロピオブテリン (BH4) 合成経路の速度調節酵素であり、BH4 は、iNOS 触媒反応に必須であるので、GTPCH の下向き調節は、NO 生成を減衰させることができる。これにより、LPS によって誘導される GTPCH 遺伝子発現が、EHMTIQ (11a) によって影響を受けるかについて試験した。LPS で活性された BV - 2 細胞を多様な濃度の EHMTIQ (11a) で処理した後、GTPCH 遺伝子発現程度を逆伝写の反応 (RT - PCR) で評価し、その結果を図 7 に整理した。

図 7 に示されたように、GTPCH mRNA のが LPS によって 36.2 倍増加し、EHMTIQ (11a) は、GTPCH mRNA の増加を濃度比例するように抑制した。低濃度 (2.5 μ M) の EHMTIQ (11a) が GTPCH 遺伝子発現を 17 ± 1 % まで抑制し、100 μ M では、 75 ± 1 % まで抑制することができた。EHMTIQ (11a) 自体は、GTPCH 酵素の触媒活性に直接的な効果はなかった (図示せず)。

【0114】

8) NF - κ B 核移動に対する効果

転写因子 NF - κ B は、核内に移動して多数の炎症関連遺伝子の発現を調節する転写因子である。これにより、EHMTIQ (11a) が、NF - κ B の核への移動を抑制することができるかどうかを試験した。細胞を LPS 単独あるいは多様な濃度の EHMTIQ (11a) と共同処理し、それぞれの核分画を分離して NF - κ B p65 に対するウェスタンブロット分析を遂行し、その結果を図 8 に整理した。

図 8 に示されたように、核抽出物で未処理対照群では、NF - κ B の検出が不可能な一方、LPS 処理時には NF - κ B が増加したが、この現象は、10 μ M EHMTIQ (11a) の存在下で完全に抑制された。

【0115】

9) 遊離ラジカルの消去効果

活性小膠細胞が生成する遊離ラジカルは、神経細胞のタンパク質、核酸、及び脂質の酸化的損傷及び構造変形を誘発して細胞損傷をもたらす。これにより、EHMTIQ (11a) が、遊離ラジカル消去効果を有するかについて試験した。

図 9 に示されたように、EHMTIQ (11a) は、濃度に比例するように DPPH ラジカルに対して消去効果を示した。

【0116】

10) 免疫学的損傷からの神経細胞死滅に対する保護効果

EHMTIQ (11a) が、活性小膠細胞が放出する炎症性物質による損傷からドーバ

10

20

30

40

50

ミン性細胞を保護するかどうかを評価した。LPSで活性誘導されたBV-2細胞から放出される物質を含んでいる培養液をSK-N-BE(2)C細胞に移して入れた後、細胞死滅程度を培養液に存在するLDH活性度で測定し、この際、EHMTIQ(11a)処理されたBV-2培養液との差を比較した。

図10に示されたように、LPSで活性化されたBV-2細胞から放出される物質が含まれた培養液は、SK-N-BE(2)C細胞を $49 \pm 10\%$ まで損傷させた。一方、 $5 \mu\text{M}$ EHMTIQ(11a)とLPS同時処理されたBV-2細胞から得られた培養液をSK-N-BE(2)C細胞に処理した場合、細胞の損傷が減少する様相を示した(未処理対照群対比 $p > 0.05$)。

【0117】

10

11) 薬物の安定性

大部分の微細分子は、一応生体に侵入すれば、肝で酵素によって分解されるので、薬物が、これら酵素に対して安定性を有することは非常に重要である。生体内でEHMTIQ(11a)の生物学的有用度(bioavailability)を評価するために、肝ミクロゾーム酵素によるEHMTIQ(11a)分解率を測定するが、肝ミクロゾームにEHMTIQ(11a)を露出した後、残留含量を定量化した。

図11に示されたように、露出30分後、EHMTIQ(11a)の大部分(95%)が残留し、これは、前記化合物が肝酵素に対して非常に安定的であるということを示す。2時間露出後には、約12.52%が分解され、これは、EHMTIQが一定時間後には、肝酵素によって分解されて生体から除去されることができるということを立証する。EHMTIQの減少率は、 $1.115 \pm 0.203 \text{ nmol e (EHMTIQ) / min / mg}$ (肝ミクロゾームタンパク質)であると計算された。

20

【0118】

実施例4: TIQ誘導体のNO及びBH4生成抑制効果

【0119】

テトラヒドロイソキノリン誘導体20種類を、前記詳述した方法に基づいて合成し、そのNO生成、BH4生成及び細胞毒性に対する効果をBV-2活性小膠細胞で次のように実験した。

【0120】

細胞培養

30

BV-2細胞を実験例1と同じ方法で培養し、ポリスチレン培養皿に植えた。実験しようとするテトラヒドロイソキノリン誘導体を $100 \mu\text{M}$ 濃度でLPSと同時処理した。24時間後、NO、BH4及びLDH活性度をそれぞれ測定した。

【0121】

NO生成

細胞培養液 $200 \mu\text{L}$ 分画とGriess反応物(2.5% H_3PO_4 、1%スルファニルアミド及び0.1%ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩) $100 \mu\text{L}$ とを96マイクロタイタープレートで混合し、吸光度をプレート判読器を用いて 540 nm で判読し、LPSのみ処理した細胞によって生成されたNO数値に対する%として表わした。

【0122】

40

BH4生成

培養液 $900 \mu\text{L}$ 分画に1M 燐酸 $100 \mu\text{L}$ 及び酸性ヨード溶液(0.2Mトリクロロ酢酸内0.5% I_2 及び1.0%KI) $200 \mu\text{L}$ を添加して1時間暗所で培養させた。0.1%アスコルビン酸 0.1 mL を添加して酸化反応を止めた後、15分間 $8,000 \times g$ 条件で遠心分離して上澄み液を蒸留水で希釈させた。BH4は、5%メタノールを移動相にしてHPLCで分離し、蛍光探知機(Waters, Boston, MA, USA)で検出した。それぞれの実験に対するBH4標準曲線を作り、BH4濃度は、Waters 991 computerized integrator systemを使って細胞タンパク質 mg 当たりBH4 ng として計算して、LPS-処理対照群の%として表わした。

50

【 0 1 2 3 】

細胞毒性

各化合物の細胞毒性を培養液で放出されたLDHの活性度を測定して検査した。細胞培養液分画(50 μ L)と0.26mM NADH、2.87mMピルビル酸ナトリウム及び100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)とで総体積が200 μ Lになるようにした。NAD⁺生成率を5分間2秒間隔でマイクロプレート分光光度計(microplate spectrophotometer)を使って340nmで測定した。各化合物の細胞毒性値を非処理細胞対比数値(%)で表示した。

【 0 1 2 4 】

【表2】

10

NO生成及び細胞生存 ^a に及ぼす効果				
化学式	R ₁	R ₂	NO ^b	LDH ^c
2	H	Ac	46	107
5a	CH ₃	Ac	40	104
9a	CH ₂ CH ₃	Ac	50	—
9b	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Ac	84	—
9c	CH(CH ₃) ₂	Ac	39	—
9e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Ac	138	—
5b	Ph	Ac	51	104
9d	CH ₂ Ph	Ac	96	80
9f	シクロプロピル	Ac	60	—
9g	シクロブチル	Ac	69	—
11a	H	COCH ₂ CH ₃	36	104
11b	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	74	91
11d	H	COCH(CH ₃) ₂	82	90
11e	H	COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	90	84
11c	H	シクロヘキサンカルボニル	64	82
12d	H	CH ₂ CH ₃	92	91
12a	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	82	86
12b	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	111	93
12c	H	シクロヘキシルメチル	63	87
12e	H	CH ₂ Ph	97	94
12f	H	CH ₂ CH ₂ Ph	85	94
a. すべての数値は、3回実験した値に対する平均値である。 b. NOの含量は、各化合物(100 μ M)の存在下に生成されるNOの数値をLPS単独処理対照群対比%として表わしたものである。 c. 各化合物(100 μ M)の存在下に培地から放出されたLDHの活性度をLPS単独処理対照群対比%として表わしたものである。				

20

30

40

【 0 1 2 5 】

TIQ誘導体のNO生成抑制程度を比べるために、標準化合物として化学式2の化合物を選択した。前記表に示されたように、この化合物は、100 μ MでLPS-単独対照群

50

に比べてNO生成を46%まで抑制することができた。化学式5a、9c及び11aの化合物は、前記化学式2の化合物より強力な抑制効果を示した。

【0126】

実験例2：TIQ誘導体のNO生成抑制効果

【0127】

非芳香族C1アルキル置換体（化学式5a、9a、9b、9c及び9e）のNO生成抑制効果は、一般的にC1位置で炭素長さが増加するにつれて減少した。C1フェニル化合物（化学式5b）とベンジル化合物（化学式9d）の場合、NO生成は、それぞれ49%及び4%抑制された。

【0128】

長いアルキル基を有するシクロプロピル（化学式9f）及びシクロブチル（化学式9g）化合物の場合、流動的なアルキルカーボンを有する化学式9b及び9dの化合物より遥かに効果的であった。これは、アルキル基の硬直度が結合を促進することができるという推論を生む。

【0129】

付加的に、N-アセチル-C1アルキル置換体のうち、C1位置にシクロヘキシル基を有する化学式5hの化合物の場合、最も良いNO生成抑制効果（33%亜硝酸塩生成）を示した。

【0130】

N2上にアシル誘導体を有するプロピオニル（化学式11a）、ブチリル（化学式11b）、イソブチリル（化学式11d）及びイソペンタノイル（化学式11e）化合物の場合には、NO生成をそれぞれ対照群対比36%、74%、82%、及び90%まで減少させることができた。このような傾向は、前述したC1アルキル置換体から観察される結果と非常に類似している。N2アルキル置換体（化学式12a、12b、12d、12e、及び12f）は、効果が低かった。しかし、シクロヘキシルメチル（化学式12c）及びシクロヘキサンカルボニル（化学式11c）化合物の場合には、それぞれ63%及び64%低減して非常に効果的であった。

【0131】

これら化合物が、NO生成で調因子として作用するBH4生成にも影響を及ぼすかどうかを評価しようと比較的高いNO抑制効果を示す化学式2、5a、11a、11cの存在下にBH4生成度を測定し、その結果を図12に整理した。

【0132】

図12に示されたように、LPS-活性化された小膠細胞で生成されたBH4の生成量は、各化合物の濃度に比例して減少した。すなわち、LPS-単独処理対照群と比べる時、化学式2の化合物の場合、50μMでは79%、100μMでは55%であり、化学式5aの化合物の場合、10μMでは99%、30μMでは59%、60μMでは59%、100μMでは52%であり、化学式11aの化合物の場合、10μMでは86%、60μMでは72%、100μMでは51%であった。また、化学式11cの化合物の場合、30μMでは95%、60μMでは71%、100μMでは63%であった。

【0133】

実施例5：MPTP-誘導されたマウスパーキンソン病モデルでの小膠細胞活性化及びドーパミン神経細胞退行にEHMTIQが及ぼす影響

【0134】

実験例1：実験方法

【0135】

マウスパーキンソンモデル製作及びEHMTIQ処理：

【0136】

23-25g重量の雄C57BL/6マウスを対象にグループ当たり6匹ずつ4グループ、すなわち、vehicle処理対照群、MPTP処理群、MPTP+EHMTIQ処理群及びEHMTIQ処理群に分けた。EHMTIQを24時間間隔で30mg/kgず

10

20

30

40

50

つ2回投与した。

【0137】

2次EHMTIQ投与2時間後から塩水に溶解されたMPTPを2時間間隔で20mg/kgずつ4次腹腔内に投与した。前記動物をMPTP第1次投与後、7日目に犠牲させた。すなわち、前記動物を公知方法で(Hwang et al., 1998)麻酔させて(ケタミン80mg/kg及びキシラジン20mg/kgを腹腔内注入)4%パラホルムアルデヒドを貫流して固定させた。脳と肝とを迅速に除去して4%パラホルムアルデヒドで後固定させた。30%ショ糖溶液処理後、組織を振動-ブレードマイクロフィルム(VT1000S; Leica, ドイツ Nussloch)を使って20μm切片に切断し、分析前まで0.08%アジ化ナトリウムを含んだPBS溶液に保管した。

10

【0138】

免疫化学的染色：

【0139】

脳黒質(substantia nigra、黒質)及び線状体(striatum、線条体)組織切片をチロシンヒドロキシラーゼ(tyrosine hydroxylase (tyrosine hydroxylase); TH 1:1, 000x)またはIba-1(1:200x)に対する抗体とVectastain ABCキット及びビオチン化された(biotinylated)2次抗体とを使って公知の方法(Hwang et al., 1998)で染色した。肝組織切片は、ヘマトキシリンとエオシンとで染色した。

20

【0140】

二重蛍光染色：

【0141】

FluoroJade C染色と免疫染色との間の二重染色とを公知の方法で遂行した(Kim et al., 2005)。組織切片を1%BSA、0.2% Triton X-100及び0.05%アジ化ナトリウムを含有したblocking溶液で培養し、0.5%BSAを含んだPBSで2回水洗し、抗-TH抗体(1:5, 000x)で2時間室温で培養した。再び3回水洗して90分間Fluor Alex 546-標識された抗-ウサギIgG(1:200x)で培養した。2回水洗後、ゼラチンコーティングされたスライド上に搭載して30分間50℃で乾燥させた。蒸留水で再水洗した後、6分間0.06%過マンガン酸カリウム溶液で培養した後、蒸留水で2分間水洗した。10分間FluoroJade C(0.1%酢酸に溶解された0.0001%)に適用し、再び水洗した。乾燥した後、キシレンで洗浄した後、カバースリップした。陽性染色反応がある細胞を共焦点顕微鏡(TCS-ST2; Leica, Wetzlar, ドイツ)下で観察した。

30

【0142】

TH及びIba-1に対する二重免疫蛍光染色：

【0143】

組織切片を1%BSA、0.2% Triton X-100及び0.05%アジ化ナトリウムを含有するblocking溶液で培養した後、0.5%BSAを含んだPBSで2回水洗し、THに対するマウス単クローン抗体(1:5, 000x)及びIba-1に対するウサギ多クローン抗体(1:200x)で1時間室温で培養した。3回水洗して90分間Fluor Alex 488-標識抗-マウスIgG(1:200x)及びFluor Alex 546-標識抗-ウサギIgG(1:200x)で培養した。2回水洗後、ゼラチンコーティングされたスライド上に搭載して30分間50℃で乾燥させた。カバースリップした後、共焦点顕微鏡(TCS-ST2; Leica, Wetzlar, ドイツ)下で観察した。

40

【0144】

実験例2：パーキンソン動物モデルでEHMTIQの黒質小膠細胞の活性抑制効果評価

【0145】

EHMTIQの効果が、生体内(in vivo)でも観察されるかどうかを評価する

50

ために、パーキンソン病動物モデル（MPTP - 処置されたマウス）を利用した。EHMTIQを1次MPTP注入する26時間前と2時間前とにかけて2回投与した。これは、EHMTIQの長期的遺伝子発現誘導効果だけではなく、短期的抗酸化活性効果まで得ることができるように考案したものである。動物の黒質切片を小膠細胞標識タンパク質であるIba-1に対して免疫染色を遂行した。

【0146】

その結果、図13に示されたように、MPTP処置群では、小膠細胞が非活性型形態である枝型から（vehicle処置対照群）活性形態であるアムーバ型に変化されたが、MPTP + EHMTIQ共同処置群では、このような形態的变化が起きず、対照群との差がなかった。ドーパミン性神経細胞の標識タンパク質であるTHで共同免疫染色をした結果、Iba-1染色に反応する小膠細胞は、MPTP投与によって損傷される黒質ドーパミン性神経細胞に近接するように配されているということを確認することができた。したがって、EHMTIQは、MPTP投与に反応して起きる小膠細胞活性化を低減させると表われた。

10

【0147】

実験例3：パーキンソン動物モデルでEHMTIQの黒質ドーパミン神経細胞に対する保護効果評価

【0148】

EHMTIQが、MPTP投与に反応して死滅する脳黒質ドーパミン神経細胞に対する保護効果があるかどうかを、前述した動物モデルで評価した。脳黒質切片をドーパミン性神経細胞の標識タンパク質であるTHに対して免疫染色を遂行した。その結果、MPTP処置は、TH - 陽性ドーパミン性神経細胞の著しい消滅を誘発したが（図14内の左側パネル）、EHMTIQで共同 - 処置された動物の場合には、対照群との差がなかった。

20

【0149】

実験例4：パーキンソン動物モデルでEHMTIQの黒質ドーパミン神経細胞退行に対する抑制効果評価

【0150】

EHMTIQが、MPTP投与に反応して起きる黒質ドーパミン神経細胞の退行に対する抑制効果があるかどうかを、以上の動物モデルで評価した。脳黒質切片にドーパミン性神経細胞の標識タンパク質であるTHに対する免疫染色と退行細胞を検出するFluoro-Jade C染色とを同時遂行した。その結果、図14（右側パネル）に示されたように、MPTP処置群では、ドーパミン性神経細胞の減少が表われる黒質部位にFluoro-Jade C - 陽性細胞の増加が表われ、これは、ドーパミン神経細胞が選択的に退行されているということを示唆する。一方、EHMTIQが、共同投与された動物はFluoro-Jade C染色で陰性反応を示し、これは、EHMTIQが、ドーパミン神経細胞の退行を抑制することができるということを示唆した。

30

【0151】

実験例5：パーキンソン動物モデルでEHMTIQの線状体ドーパミン神経末端に対する保護効果評価

EHMTIQが、MPTP投与に反応して消滅する線状体ドーパミン神経末端に対する保護効果があるかどうかを、以上の動物モデルで評価した。脳線状体切片をドーパミン性神経細胞の標識タンパク質であるTHに対して免疫染色を遂行した。その結果、MPTP処置は、TH - 陽性ドーパミン性神経末端の著しい消滅を誘発したが（図15）、EHMTIQで共同 - 処置された動物の場合には、対照群との差が表われなかった。

40

【0152】

実験例6：動物でEHMTIQの肝細胞に対する毒性有無評価

化合物の薬物としての価値評価において、肝細胞に毒性を誘発しないことが非常に重要な指標であるので、EHMTIQの肝細胞に対する毒性有無を評価した。EHMTIQを24時間間隔で2回30mg/kg容量で腹腔注射した後、肝組織切片を対象にヘマトキシリン - エオシン染色を施行した。図16に示されたように、EHMTIQ処理群と非処

50

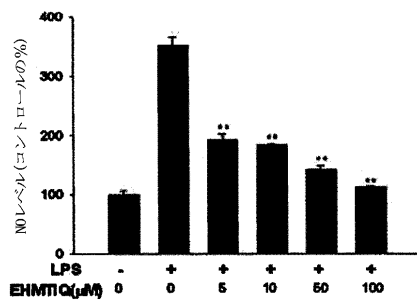
理対照群と間の肝細胞と肝組織の肝細胞パターンには差がなく、したがって、EHMTIQは、肝細胞に毒性がないと考えられた。

【産業上の利用可能性】

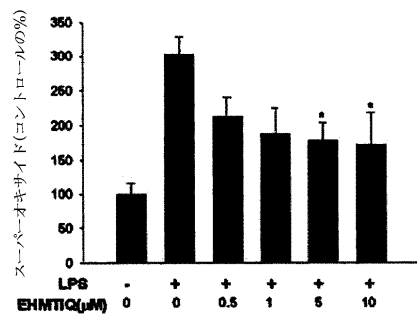
【0153】

本発明の新規合成した化合物は、炎症性疾患及び退行性神経疾患治療用の薬剤として効果を有する。

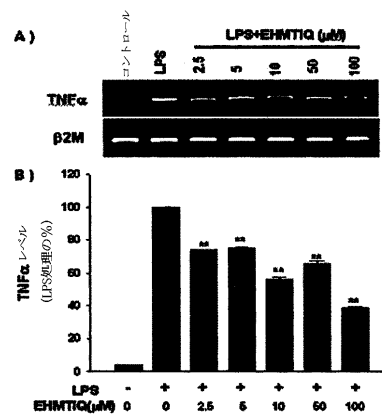
【図1】



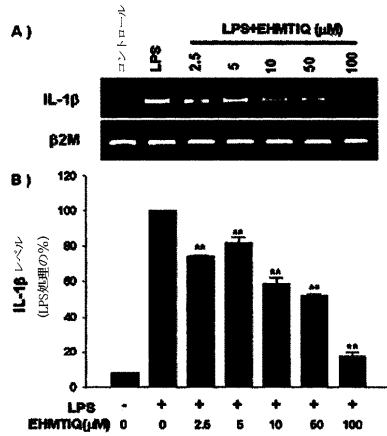
【図2】



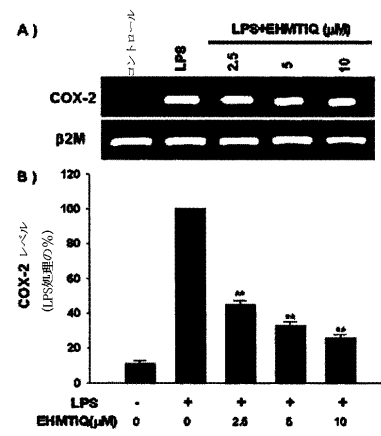
【図3】



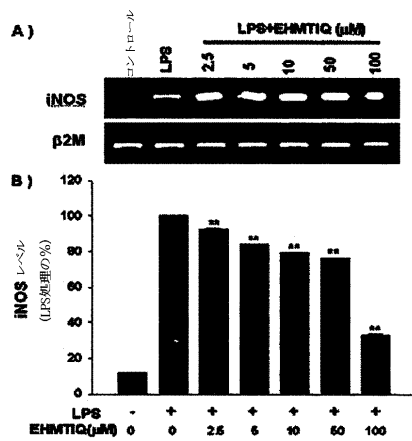
【 図 4 】



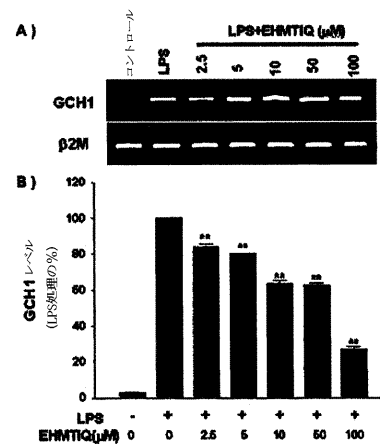
【 図 5 】



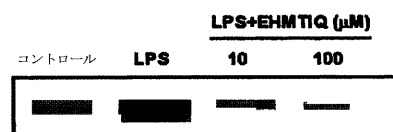
【 図 6 】



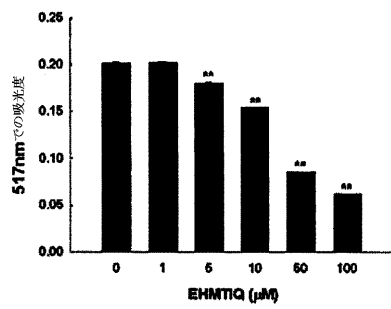
【 図 7 】



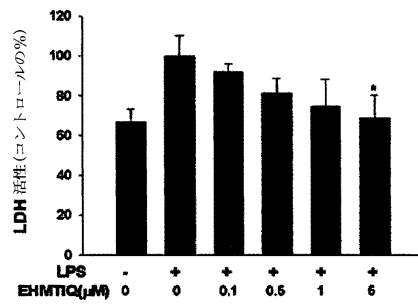
【 図 8 】



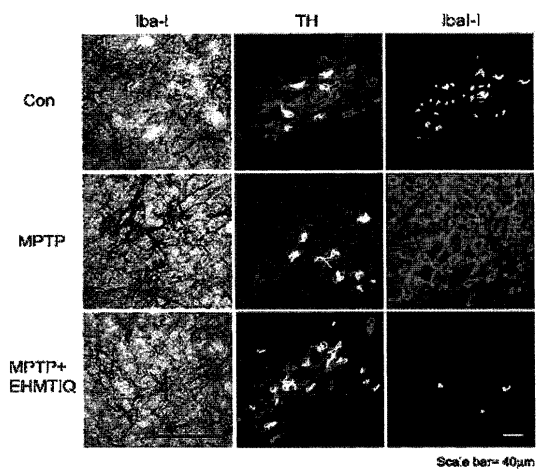
【図 9】



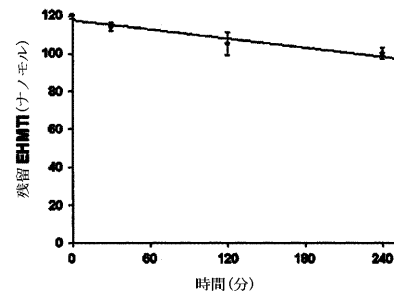
【図 10】



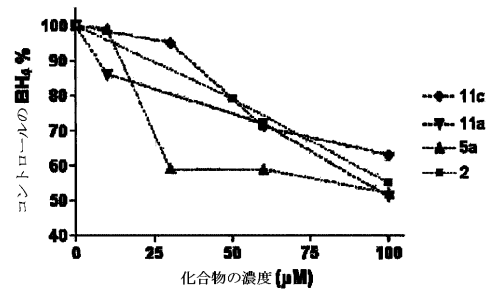
【図 13】



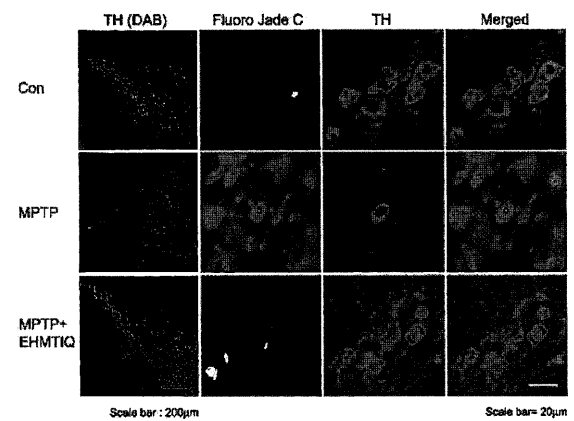
【図 11】



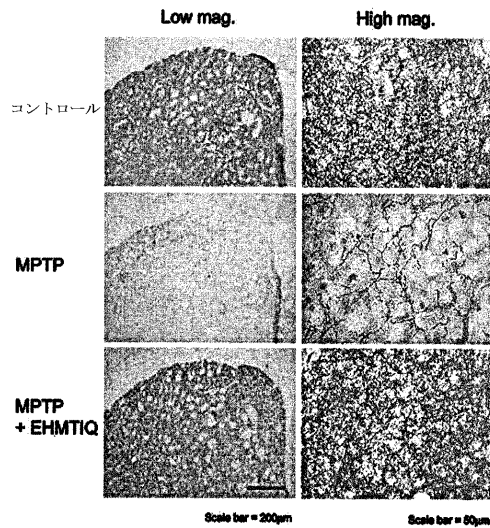
【図 12】



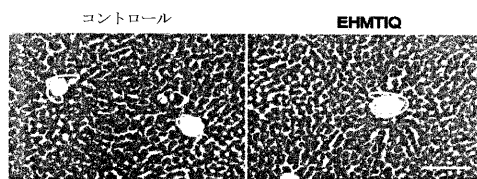
【図 14】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 配 列 表 】

2010511698000001.app

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成20年10月7日 (2008.10.7)

【 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

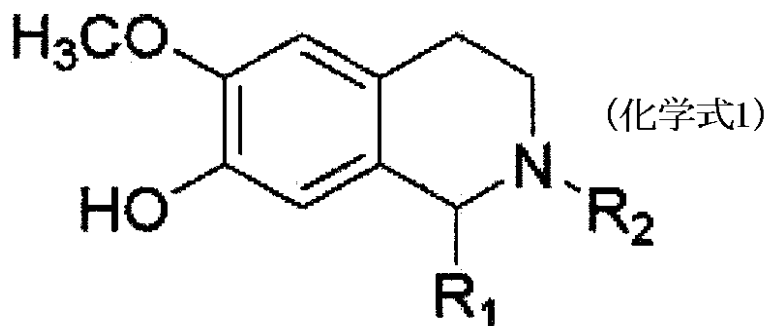
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

下記式1を有することを特徴とする7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体 :

【化 1】



(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルからなる群より選ばれ、および R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

【請求項 2】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 3】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 4】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH(CH_3)_2$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 5】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $COCH_2CH(CH_3)_2$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 6】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 はシクロヘキサンカルボニルであることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 7】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2CH_3 であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 8】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $CH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 9】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は $CH_2CH_2CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノ

リン誘導体。

【請求項 10】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 はシクロヘキシルメチルであることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 11】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2Ph であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

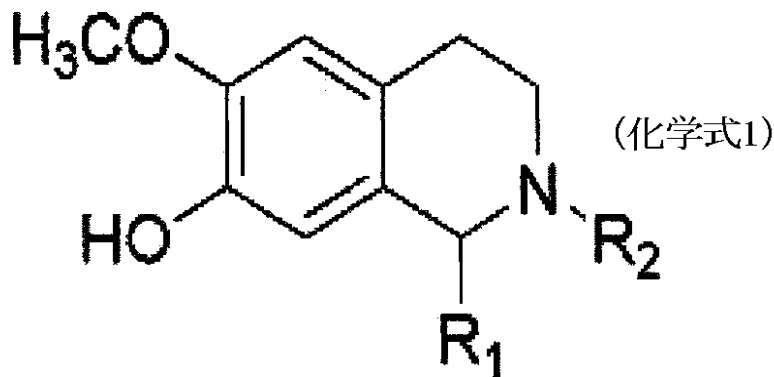
【請求項 12】

前記式で、 R_1 は H であり、 R_2 は CH_2CH_2Ph であることを特徴とする請求項 1 に記載の 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体。

【請求項 13】

退行性疾患の予防および治療のための製薬上の組成物であって、下記式 1 を有する 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体を備えることを特徴とする組成物：

【化 2】



(但し、前記式で、 R_1 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、Ph、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルからなる群より選ばれ、および R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

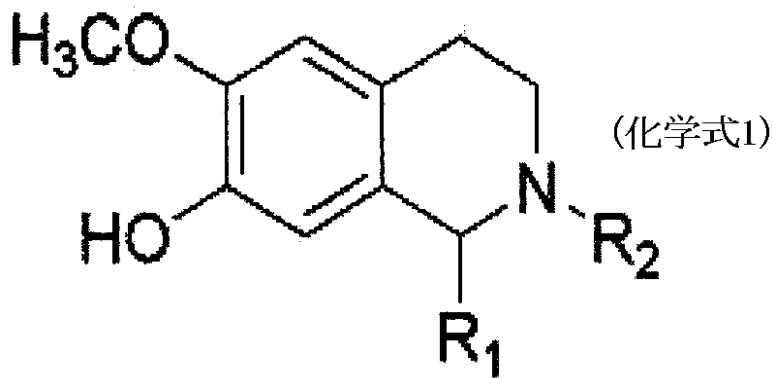
【請求項 14】

退行性疾患には、神経退行性疾患および関節炎が含まれることを特徴とする請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

炎症性疾患の予防および治療のための製薬上の組成物であって、下記式 1 を有する 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体を備えることを特徴とする組成物：

【化 3】

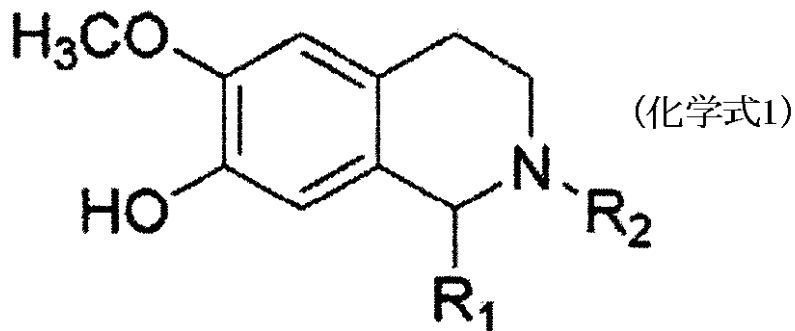


(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルからなる群より選ばれ、および R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

【請求項 16】

神経を保護する効果を有する製薬上の組成物であって、下記式 1 を有する 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン誘導体を備えることを特徴とする組成物：

【化 4】



(但し、前記式で、 R_1 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 Ph 、 CH_2Ph 、シクロブチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルからなる群より選ばれ、および R_2 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2Ph 、 $COCH_3$ (Ac)、 $COCH_2CH_3$ 、 $COCH_2CH_2CH_3$ 、 $COCH(CH_3)_2$ 、 $COCH_2CH(CH_3)_2$ 、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキサンカルボニルからなる群より選ばれる)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2007/006385
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/472(2006.01)i</i>		
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 8 as above		
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 practicable, search terms used) eKIPASS(Kipo Internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 01-110680 A1 (PFIZER INC.) 27 Apr. 1989 See pages 997.	1-26
A	US 4882337 (PFIZER INC.) 21 Nov. 1989 See columns 6-7.	1-26
A	KR 10-2000-0028711 A (JANG, KI CHUL, ET AL.) 25 May 2000 See the abstract.	1-26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 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 26 FEBRUARY 2008 (26.02.2008)		Date of mailing of the international search report 26 FEBRUARY 2008 (26.02.2008)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer YANG, In Soo Telephone No. 82-42-481-5049 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2007/006385**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material

- ☒ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☒ on paper
☒ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☒ contained in the international application as filed
☒ filed together with the international application in electronic form
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2007/006385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP01110680	27.04.1989	AT80395E	15.09.1992
		CA1332415A1	11.10.1994
		DE3874465C0	15.10.1992
		DE3874465T2	25.02.1993
		DK171299B1	26.08.1996
		EP00308059A1	22.03.1989
		EP00308059B1	09.09.1992
		ES2051856T3	01.07.1994
		FI883760A0	12.08.1988
		FI883760A	16.02.1989
		FI90420B	29.10.1993
		FI90420C	10.02.1994
		GB8719378A0	23.09.1987
		GR3005840T3	07.06.1993
		IE61749B	30.11.1994
		JP1110680A2	27.04.1989
		JP2800830B2	21.09.1998
		PT88256A	01.09.1988
		PT88256B	01.03.1995
		US4965360A	23.10.1990
US04882337	21.11.1989	US4882337A	21.11.1989
		US4965360A	23.10.1990
KR1020000028711	25.05.2000	AU199963702A1	08.05.2000
		AU6370299A1	08.05.2000
		CN1331593A	16.01.2002
		DE69911633C0	30.10.2003
		DE69911633T2	17.06.2004
		EP01124554A1	22.08.2001
		EP01124554B1	24.09.2003
		JP2002527479T2	27.08.2002
		JP3963301B2	22.08.2007
		KR1020020036817	16.05.2002
		US06562837	13.05.2003
		US6562837B1	13.05.2003
		WO200023078A1	27.04.2000

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, 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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ホワン オンユ
大韓民国 ソウル 1 3 5 - 8 0 6 カンナム - グ ケポ - ドン ギョンナム アpartment
9 - 1 3 0 3

(72) 発明者 チ ダーヨン
大韓民国 ソウル 1 4 0 - 7 2 8 ヨンサン - グ イチョン 1 - ドン ハンアラム アpartment
メント 2 1 5 - 8 0 4

(72) 発明者 ソン ヒョジン
大韓民国 ソウル 1 3 8 - 1 7 0 ソンパ - グ ソンパ - ドン 2 0 3

(72) 発明者 ソ チャイウォン
大韓民国 インチョン 4 0 6 - 7 2 1 ヨンス - グ オンニョン - ドン ヒュンダイ 5 チャ
アpartment 5 0 4 - 1 1 0 2

F ターム(参考) 4C034 AB10
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZC20 ZC41