

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6760837号
(P6760837)

(45) 発行日 令和2年9月23日(2020.9.23)

(24) 登録日 令和2年9月7日(2020.9.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 233/64	(2006.01)	C O 7 D 233/64	1 O 5
C O 7 D 235/20	(2006.01)	C O 7 D 235/20	C S P
C O 7 D 277/28	(2006.01)	C O 7 D 277/28	
C O 7 D 277/64	(2006.01)	C O 7 D 277/64	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	

請求項の数 30 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-507513 (P2016-507513)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月10日 (2014.4.10)
 (65) 公表番号 特表2016-516767 (P2016-516767A)
 (43) 公表日 平成28年6月9日 (2016.6.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/RU2014/000265
 (87) 国際公開番号 W02014/168523
 (87) 国際公開日 平成26年10月16日 (2014.10.16)
 審査請求日 平成29年4月10日 (2017.4.10)
 (31) 優先権主張番号 2013116822
 (32) 優先日 平成25年4月12日 (2013.4.12)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 ロシア (RU)

(73) 特許権者 519160679
 トリーミド セラピューティクス ゲーエ
 ムベーパー
 ドイツ国 1 3 3 5 3 ベルリン, ミュラ
 ー通り 1 7 8, ビルディング エス1 4
 1
 (74) 代理人 100091683
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
 (72) 発明者 ネボルシン, グラディーミル エフゲニエ
 ーヴィチ
 ロシア連邦 1 1 3 6 4 8 モスクワ, セ
 ーヴェルノイ チェルタノヴォ, 4 / 4 0
 3 - 2 4 9

最終頁に続く

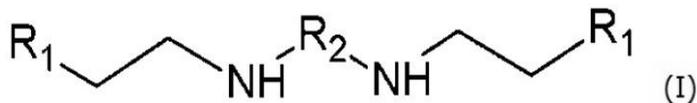
(54) 【発明の名称】 ジカルボン酸ビスアミド誘導体、その使用、それに基づく医薬組成物およびジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

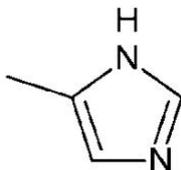
【化 1】



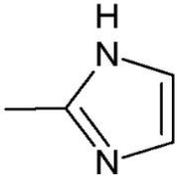
[式中、

R 1 が :

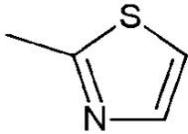
【化 2】



【化3】

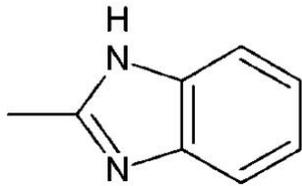


【化4】

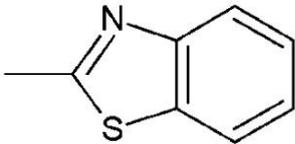


10

【化5】



【化6】



20

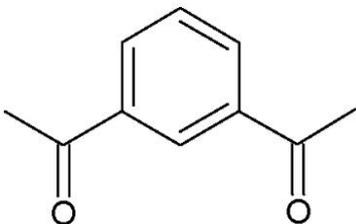
から選択される基であり；

R_2 が、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ および $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$ 、から選択される基であるか、

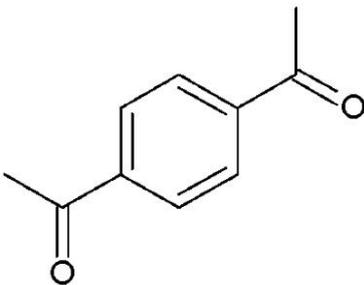
又は R_2 は、

【化7】

30

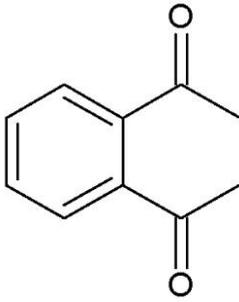


【化8】



40

【化 9】



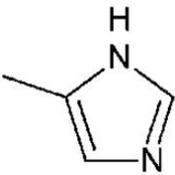
から選択される基であり；

10

ただし、前記化合物は、

(a) R₁ が、

【化 10】



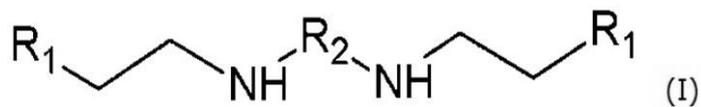
であり、かつ R₂ が、 - C (O) - (C H₂)₂ - C (O) - 、 - C (O) - (C H₂)₃ - C (O) - 、 又は - C (O) - (C H₂)₄ - C (O) - である化合物ではない] のジカルボン酸ビスアミド誘導体または薬学的に許容可能なそれらの塩。

20

【請求項 2】

一般式 (I) :

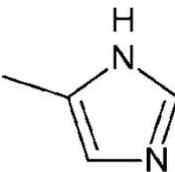
【化 11】



[式中、

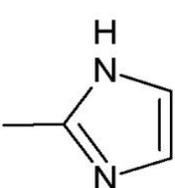
R₁ が :

【化 12】



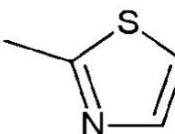
30

【化 13】

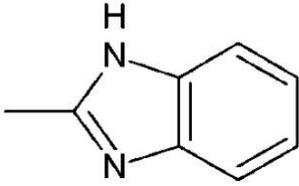


40

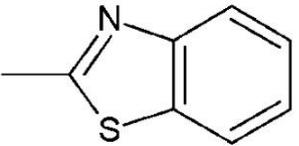
【化 14】



【化 1 5】



【化 1 6】



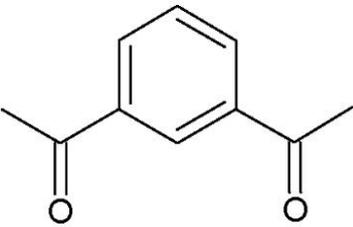
10

から選択される基であり；

R_2 が、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ および $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$ 、から選択される基であるか、

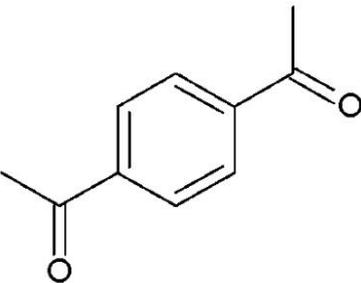
又は R_2 は、

【化 1 7】



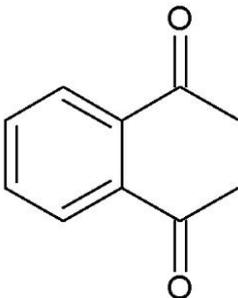
20

【化 1 8】



30

【化 1 9】



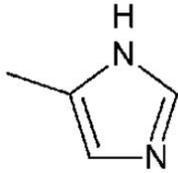
40

から選択される基であり；

ただし、前記化合物は、

(a) R_1 が、

【化 2 0】



であり、かつ R_2 が、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ である化合物ではない] の、ジカルボン酸ビスアミド誘導体または薬学的に許容可能なそれらの塩の、金属イオンをキレート化するための使用 (ただし、人間を治療、診断又は手術する方法は含まれない)。

10

【請求項 3】

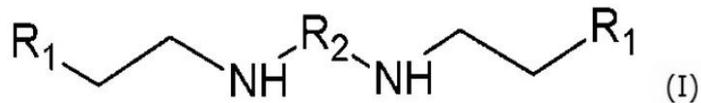
前記イオンが Zn 、 Cu 、 Fe 、 Mg および Ca のイオンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

ウイルス性疾患、心臓血管疾患、糖尿病およびその心臓血管合併症、神経変性疾患、癌疾患、微生物の毒素により引き起こされる疾患、アルコール依存症およびアルコール性肝硬変、鉄過剰貧血および晩発性皮膚ポルフィリン症、または、遷移金属塩中毒から選択される、遷移金属イオンのキレート化又は錯体化が有効な疾患の予防および/または治療用の薬物であって、一般式 (I) :

20

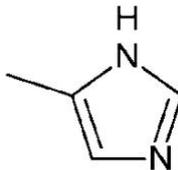
【化 2 1】



[式中、

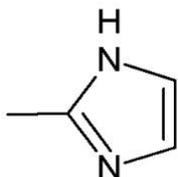
 R_1 が :

【化 2 2】

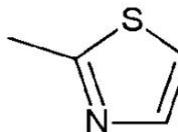


30

【化 2 3】

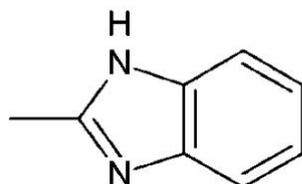


【化 2 4】

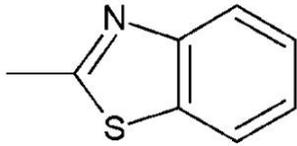


40

【化 2 5】



【化 2 6】



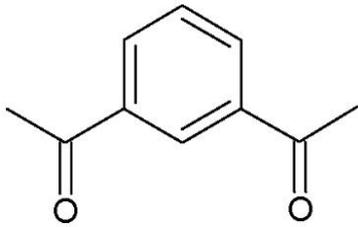
から選択される基であり；

R_2 が、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ および $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$ 、から選択される基であるか、

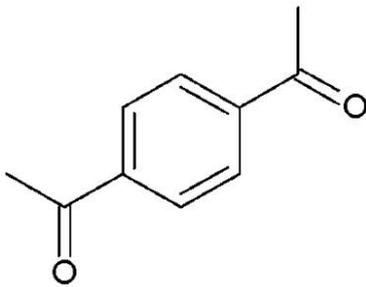
10

又は R_2 は、

【化 2 7】

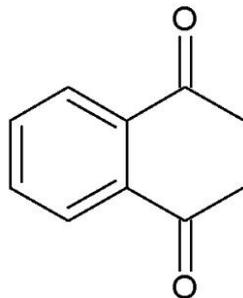


【化 2 8】



20

【化 2 9】



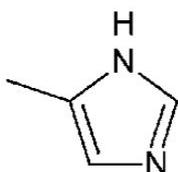
30

から選択される基であり；

ただし、前記化合物は、

(a) R_1 が、

【化 3 0】



であり、かつ R_2 が、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ である化合物ではない] の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩である薬物。

40

【請求項 5】

50

前記ウイルス性疾患が、C型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、HIV、または白血病ウイルスなどの発癌性RNAウイルスにより引き起こされる、請求項4に記載の薬物。

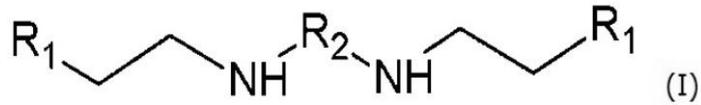
【請求項6】

前記心臓血管疾患が、細胞増殖抑制性心毒性、コレステロール沈着および高血圧により引き起こされる、請求項4に記載の薬物。

【請求項7】

抗酸化剤作用を有する薬物であって、一般式(I)：

【化31】

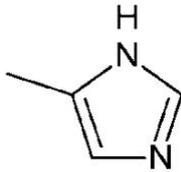


10

[式中、

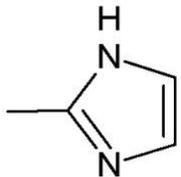
R1が：

【化32】

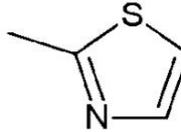


20

【化33】

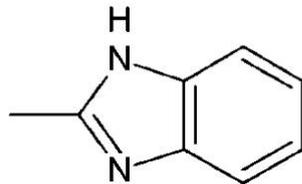


【化34】

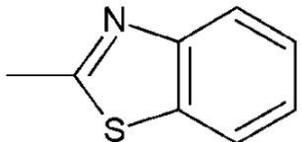


30

【化35】



【化36】



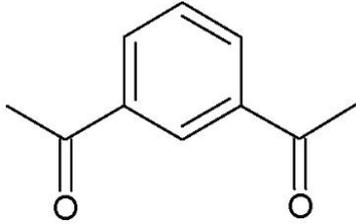
40

から選択される基であり；

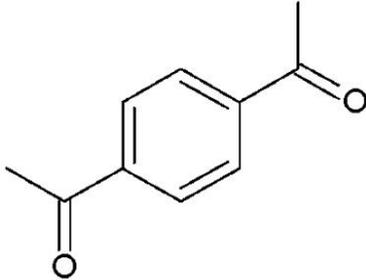
R₂が、-C(O)-C(O)-、-C(O)-(CH₂)₁-C(O)-、-C(O)-(CH₂)₂-C(O)-、-C(O)-(CH₂)₃-C(O)-、-C(O)-(CH₂)₄-C(O)-、-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C(O)-および-C(O)-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-C(O)-、から選択される基であるか、

又はR₂は、

【化 3 7】

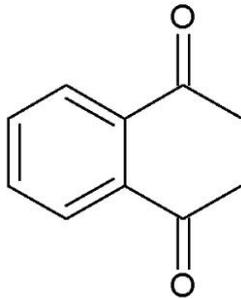


【化 3 8】



10

【化 3 9】



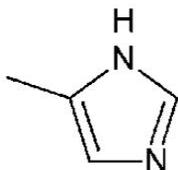
20

から選択される基であり；

ただし、前記化合物は、

(a) R_1 が、

【化 4 0】



30

であり、かつ R_2 が、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ である化合物ではない] の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩である薬物。

【請求項 8】

金属依存性フリーラジカル酸化反応に関連する疾患の予防および/または治療用の、請求項 7 に記載の薬物。

40

【請求項 9】

前記金属依存性フリーラジカル酸化反応に関連する疾患が、白内障、網膜症、または皮膚色素沈着などの加齢随伴病；脳卒中後遺症；アテローム性動脈硬化症；または変形性関節症もしくは関節リウマチなどの炎症性疾患である、請求項 8 に記載の薬物。

【請求項 10】

前記微生物の毒素により引き起こされる疾患が、ボツリヌス症またはガス壊疽である、請求項 4 に記載の薬物。

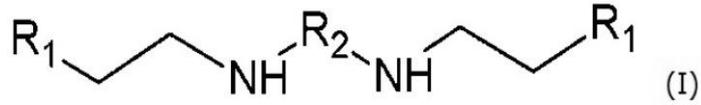
【請求項 11】

ウイルス性疾患、心臓血管疾患、糖尿病およびその心臓血管合併症、神経変性疾患、癌疾患、微生物の毒素により引き起こされる疾患、アルコール依存症およびアルコール性肝

50

硬変、鉄過剰貧血および晩発性皮膚ポルフィリン症、または、遷移金属塩中毒から選択される、遷移金属イオンのキレート化又は錯体化が有効な疾患の予防および/または治療用の医薬組成物であって、有効量の一般式 (I) :

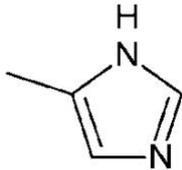
【化 4 1】



[式中、

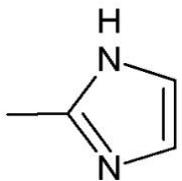
R 1 が :

【化 4 2】



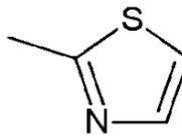
10

【化 4 3】

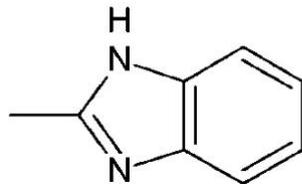


20

【化 4 4】

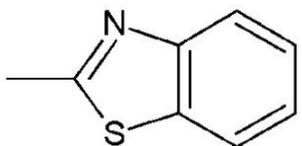


【化 4 5】



30

【化 4 6】



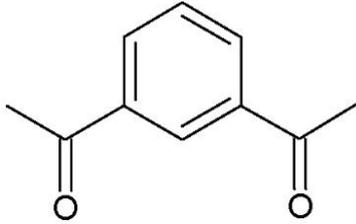
から選択される基であり ;

R₂ が、 - C (O) - C (O) - 、 - C (O) - (C H₂)₁ - C (O) - 、 - C (O) - (C H₂)₂ - C (O) - 、 - C (O) - (C H₂)₃ - C (O) - 、 - C (O) - (C H₂)₄ - C (O) - 、 - C (O) - C H₂ - C H (C H₃) - C H₂ - C (O) - および - C (O) - C H₂ - C (C H₃)₂ - C H₂ - C (O) - 、 から選択される基であるか、

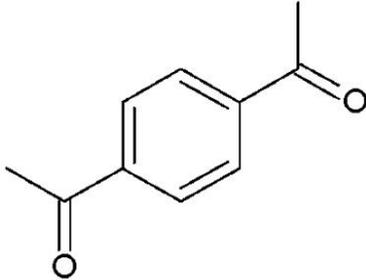
40

又は R₂ は、

【化 4 7】

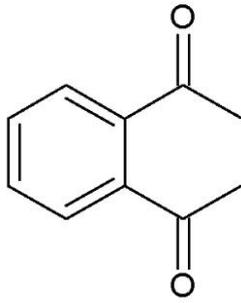


【化 4 8】



10

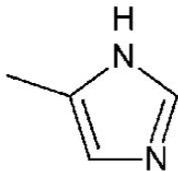
【化 4 9】



20

から選択される基であり；
 ただし、前記化合物は、
 (a) R_1 が、

【化 5 0】



30

であり、かつ R_2 が、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ である化合物ではない] の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記ウイルス性疾患が、C型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、HIV、または白血球ウイルスなどの発癌性RNAウイルスにより引き起こされる、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

40

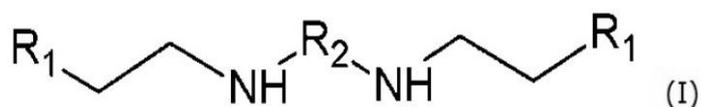
【請求項 1 3】

前記心臓血管疾患が、細胞増殖抑制性心毒性、コレステロール沈着、または高血圧により引き起こされる、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

抗酸化剤作用を有する医薬組成物であって、有効量の一般式 (I) :

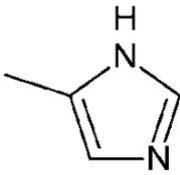
【化 5 1】



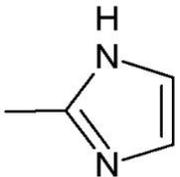
50

[式中、
R₁ が :

【化 5 2】

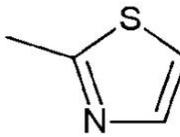


【化 5 3】

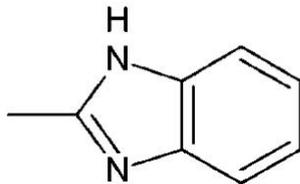


10

【化 5 4】

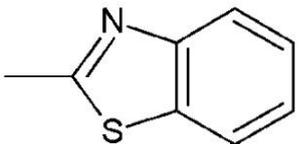


【化 5 5】



20

【化 5 6】



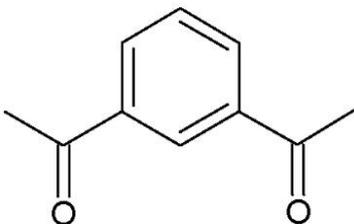
30

から選択される基であり ;

R₂ が、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ および $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$ 、から選択される基であるか、

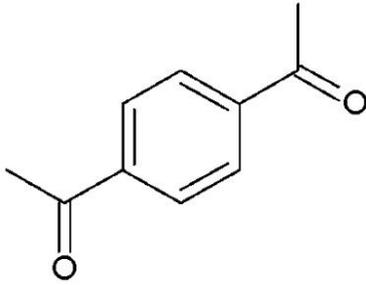
又は R₂ は、

【化 5 7】

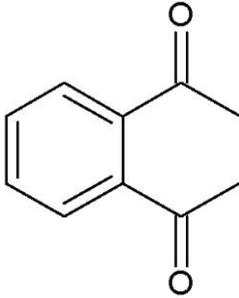


40

【化58】



【化59】

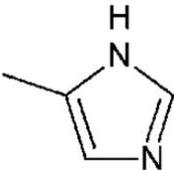


から選択される基であり；

ただし、前記化合物は、

(a) R_1 が、

【化60】



であり、かつ R_2 が、 $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$ 、又は $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$ である化合物ではない] の化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項15】

金属依存性フリーラジカル酸化反応に関連する疾患の予防および/または治療用の、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記金属依存性フリーラジカル酸化反応に関連する疾患が、白内障、網膜症、または皮膚色素沈着などの加齢随伴病；脳卒中後遺症；アテローム性動脈硬化症；または変形性関節症もしくは関節リウマチなどの炎症性疾患である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ウィルソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、またはプリオン病である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記微生物の毒素により引き起こされる疾患が、ボツリヌス症またはガス壊疽である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項19】

請求項1に記載のジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法であって、一般式(II)

：

$R_4O-C(O)-R_3-C(O)-OR_4 \cdots (II)$ 、

[式中、

R_3 は、1~2個の C_1-C_6 アルキル基で任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ であるか、又は R_3 は、

10

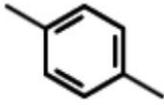
20

30

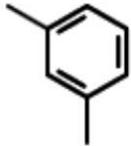
40

50

【化 6 1】

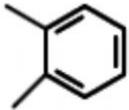


【化 6 2】



10

【化 6 3】



20

から選択される基であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである]

のジカルボン酸を、一般式 (I I I) :

$NH_2 - (CH_2)_2 - R_1 \cdots (I I I)$

[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

30

のアミンと、加熱下、任意選択で溶媒の存在下で、または、テトラヒドロフラン溶液中、縮合剤の存在下、1 : 2 ~ 2 . 5 のモル比で、縮合することを含む方法。

【請求項 2 0】

前記溶媒が、ジカルボン酸ジメチルエーテルまたはジカルボン酸ジエチルエーテルから選択され、前記加熱工程が 150 ~ 170 の温度で行われる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記縮合剤が、カルボニルジイミダゾールである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記縮合工程が、イソアミルアルコール溶液中、沸騰下で行われる、請求項 19 に記載の方法。

40

【請求項 2 3】

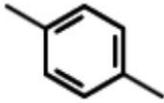
請求項 1 に記載のジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法であって、一般式 (I I) :

$R_4 O - C (O) - R_3 - C (O) - O R_4 \cdots (I I)$ 、

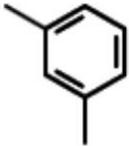
[式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキルで任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ であるか、又は R_3 は、

【化 6 4】

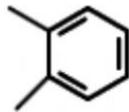


【化 6 5】



10

【化 6 6】



20

から選択される基であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は水素である]

のジカルボン酸を、 N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、 N - ヒドロキシスクシンイミドと接触させて、一般式 (III) :

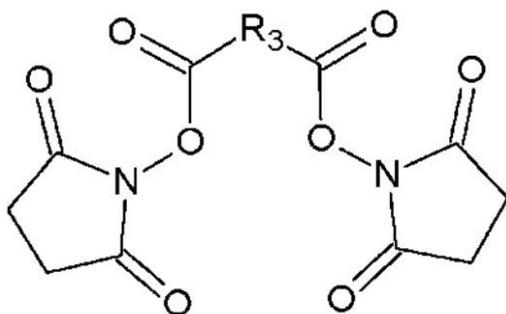
$NH_2 - (CH_2)_2 - R_1 \cdots$ (III)

[式中、 R_1 は、 N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

30

のアミンと縮合される一般式 (IV) :

【化 6 7】



(IV)

40

の対応するビス - N - オキシスクシンイミドエステルを形成することを含む方法。

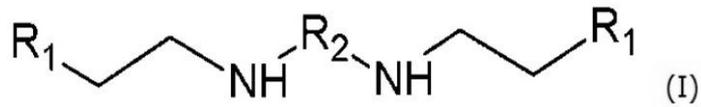
【請求項 2 4】

前記縮合工程が、0 ~ 5 の温度で行われる、請求項 2 3 の方法。

【請求項 2 5】

一般式 (I) :

【化68】



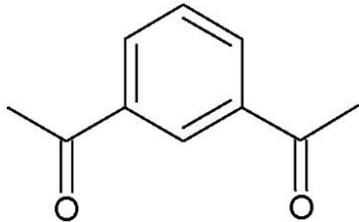
〔式中、

R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 ヘテロ原子を含む 5 員不飽和ヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよく；

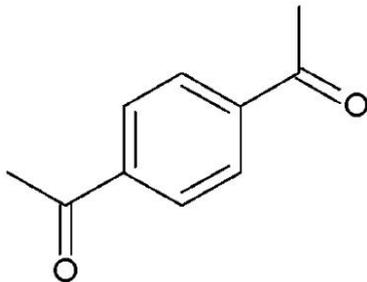
R_2 は、 $-C(O)-R_3-C(O)-$ であり、 R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基で任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ であるか、

又は R_2 は、

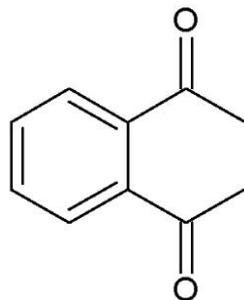
【化69】



【化70】



【化71】



から選択される基であり；

n は 0 ~ 4 の整数である]

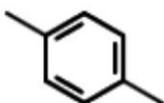
のジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法であって、一般式 (II) :



〔式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基で任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ であるか、又は R_3 は、

【化72】



10

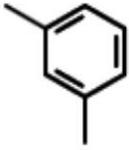
20

30

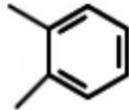
40

50

【化 7 3】



【化 7 4】



10

から選択される基であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は $C_1 - C_6$ アルキルである]

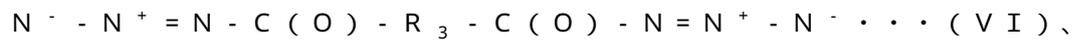
のジカルボン酸を、有機溶媒中でヒドラジン水和物と接触させて一般式 (V) :



20

のビスヒドラジドを形成すること、

酸性の媒質中、0 の温度で前記ビスヒドラジドを亜硝酸ナトリウムで処理して一般式 (VI) :



のビスアジドを形成すること、

前記アジ化物を、一般式 (III) :



[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと有機溶媒中で縮合させること、を含む方法。

30

【請求項 26】

前記有機溶媒がアルコールである、請求項 25 に記載の方法。

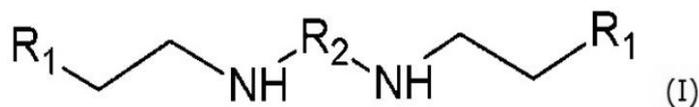
【請求項 27】

前記アルコールがイソプロパノールである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

一般式 (I) :

【化 7 5】



40

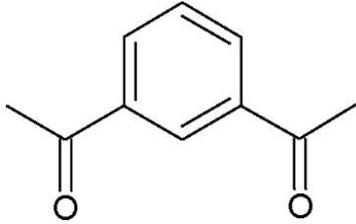
[式中、

R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 ヘテロ原子を含む 5 員不飽和ヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよく；

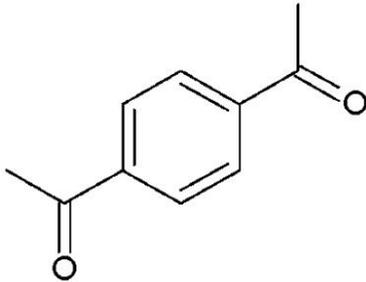
R_2 は、 $-C(O) - R_3 - C(O) -$ であり、 R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基で任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n -$ であるか、

又は R_2 は、

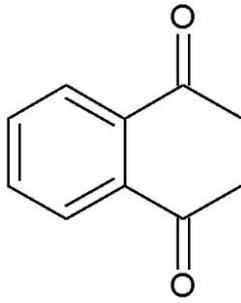
【化76】



【化77】



【化78】

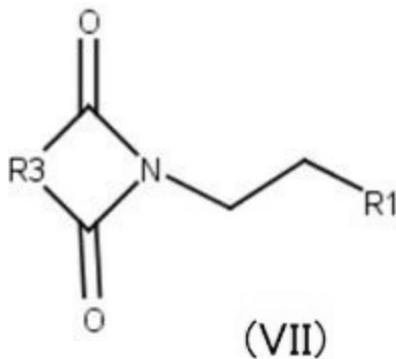


から選択される基であり；

nは0～4の整数である]

のジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法であって、一般式(VII)：

【化79】



[式中、

R₃は、1個または2個のC₁-C₆アルキル基で任意に置換されてもよい-(CH₂)_n-であり、

nは0～4の整数である]

の化合物を、等モル量の一般式(III)：

NH₂-(CH₂)₂-R₁・・・(III)、[式中、R₁は、Nおよび/またはSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5員不飽和のヘテロ環基で、6員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと、加熱下、有機溶媒中で縮合させることを含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

前記有機溶媒がアルコールであり、前記縮合工程が沸騰下行われる、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記アルコールがイソプロパノールである、請求項 29 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は生物学的に活性な新規化合物、特に、ジカルボン酸ビスアミド誘導体または薬学的に許容可能なそれらの塩に関し、これらは金属イオンと錯体を形成、または金属イオンをキレート化することができる。本発明は、心臓血管性、ウイルス性、腫瘍学的、神経変性および炎症性疾患、糖尿病、加齢随伴病、微生物の毒素により引き起こされる疾患、アルコール依存症、アルコール性肝硬変、貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症および遷移金属塩中毒の予防および/または治療用の薬剤としての前記化合物の使用にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

金属イオンは細胞および全生物の機能動作、ならびに病状の進行の両方にとって極めて重要である。

【0003】

既知の薬剤が存在し、その作用はそれらの薬剤の金属イオンをキレート化する能力により決定される。最近、この関係の非毒性化合物が研究されており、これらの化合物は高効率および高選択性で金属イオンをキレート化することができ、生物医学的な用途に好適する。

20

【0004】

モノおよびジチオール、ジスルフィド、アゾ化合物、ニトロソ芳香族化合物、ポリアミノカルボン酸誘導体、チオセミカルバゾン、ピリドキサルイソニコチノイルヒドラゾン、キノリン、アダマンタン、ピロガロール、フェナントロリン、チオピロリン酸などの様々な種類の化合物の中からキレート化能力を備えた化合物が発見されている。さらに、キレート化能力を備えた化合物は、例えば、カルノシン、フィチンおよびペクチンなどのその他の天然化合物中にも発見されている。錯体形成反応において電子供与体として作用することが可能なくつかの官能基を有する化合物は最も強い興味の対象となっている。このような化合物は金属イオンまたは金属基と特異的に相互作用するリガンドとして機能することが可能である。

30

【0005】

今日広く知られている錯体形成剤は、ポリアミノカルボン酸誘導体（例えば、EDTA）、D-ペニシラミンおよび多環式クリプタンドである。これらは重金属中毒の治療に使用して成功している。一部の鉄過剰状態およびヘモクロマトーシスでは、デフェロキサミンが鉄キレート剤として使用されている。加えて、キレート化剤は、高カルシウムレベル状態に関連する病態、例えば、関節症、アテローム性動脈硬化症および腎臓結石症の治療に有用な場合がある。キレート療法は、コレステロールの蓄積を防止し、血液中のコレステロールのレベルを回復し、血圧を下げ、血管形成を回避可能とし、特定の心臓薬の望ましくない副作用を抑制し、コレステロール斑からカルシウムを取り除き、血栓を溶解して血管の弾力性を回復し、不整脈を正常化し、老化を防止し、心筋力を回復して心臓機能を改善し、細胞内のカリウム濃度を高め、ミネラル代謝を調節し、アルツハイマー病の治療に有益であり、癌を防ぎ、記憶力を向上させ、さらにその他の複数の明白な効果を示す。しかし、一般的に、キレート療法に現在使われている強力なキレート化剤は毒作用があり、主に、小腸粘膜の損傷および腎臓機能不全となって顕在化する。場合によっては、大量の既知のキレート化剤の急速投与により、筋の正常攣縮性および血液凝固に障害を生じることがある。さらに、強力なキレート化剤は、有用な生物元素（Na、K、Ca、MgおよびCa）と相互作用することができ、極めて重要な金属酵素の活性を変えることができ

40

50

る（非特許文献1）。

【0006】

この関連では、現在、インビボで生物学的効果を達成するために十分なキレート化能力を有し（*po s s e s s*）、副作用のない効果の高い新規キレート化剤が研究されている。

【0007】

H I V、ヒトパピローマ、ヘルペス、肝炎などのウイルス性疾患のキレート療法の考え方が特に現実的である。

【0008】

ウィルスタンパク質の構造中の亜鉛結合部位（いわゆる「ジンクフィンガー」）は標的として有望であると考えられている。

10

【0009】

今日では、いくつかの化合物がこれらのウイルスの重要なタンパク質の「ジンクフィンガー」構造に影響を与えることが明らかになっている。

【0010】

非特許文献2の論文には、亜鉛イオンキレート剤である慣用名バナニン（*B a n a n i n*）と称するアダマンタン誘導体が開示されている。この化合物はH I Vタンパク質N C p 7から亜鉛を除去するのに化学的に適すると考えられている。上記作用機序を示すと予測されるアゾ誘導体であるアゾジカルボンアミドは、現在、進行性A I D Sに対する第1相 / 2相臨床試験中である。

20

【0011】

非特許文献3の論文は、3 - ニトロソベンズアミド（*n i t r o z o b e n z a m i d e*）を開示している。この化合物は、H I Vの複製を阻害してインビトロおよびインビボでその病原性を抑制することにより、H I Vタンパク質N C p 7から亜鉛を除去することができる。

【0012】

ヒトパピローマウィルスタンパク質E 6の「ジンクフィンガー」様部位も同様に標的として選択された。このウイルスは、子宮頸癌の原因となるメディエーターである可能性がある。

【0013】

非特許文献4の論文は、アザ化合物ならびにジスルフィドおよびニトロソ（*n i t r o z o*）芳香族誘導体のインビトロ調査について記載している。4, 4 - ジチオジモルホリン型化合物は亜鉛イオンの放出を誘発することが示されている。その結果、ヒトパピローマウィルスのウィルスタンパク質の構造の変化ならびに生物学および病理学に関連するその機能の障害が観察される。しかし、前記化合物の臨床試験はまだ完了しておらず、それらの有効性はインビトロ調査に基づいて判断することができるに過ぎない。

30

【0014】

上記で示した化合物は、子宮頸癌、尖圭コンジローマ（*c a n d y l o m a a c u m i n a t e*）および潜伏性生殖器パピローマウイルス感染に対する薬物開発のための有望な標的であると考えられている。C型肝炎ウイルスは、最もよくあるヒト病原体の1つである。C型肝炎の最近の療法は、ほとんどがインターフェロンの使用およびこれとヌクレオシド類似体リバピリンとの併用のみに基づいている（非特許文献5）。この療法は非常に効果的であるというわけではないという点に留意すべきである。

40

【0015】

C型肝炎ウイルスに対する治療薬の開発に関しては、1つの標的は、構造的安定性の維持にとって重要な亜鉛部位を有するN S 3セリンプロテイナーゼである（非特許文献6）。いくつかの文献は、亜鉛除去能力を備えた化合物の使用による該プロテイナーゼの作用の抑制または変更は、C型肝炎ウイルス疾患を制圧する有望な戦略であることを報告している。

【0016】

50

非特許文献7の論文は、NS2/3自己切断に関して評価された金属キレート剤(EDTAおよび1,10-フェナントロリン)は、プロテアーゼの効果的な阻害剤であることを教示している。加えて、この場合、1,10-フェナントロリンの効果は亜鉛のキレート化に確実に関連しているという情報もある。

【0017】

非特許文献8の論文は、C型肝炎ウイルスNS3/NS4Aセリンプロテアーゼの阻害剤の探索を目的としたビスベンズイミダゾールの選別に関して開示し、前記選別により対応する強力な Zn^{2+} 依存性阻害剤を特定することにもなったことを述べている。

【0018】

亜鉛結合部位を含むC型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ(ウィルスタンパク質NS5B)がC型肝炎を治療する新規手法の開発における別の魅力的な標的となる可能性がある(非特許文献9)。

【0019】

最近の既知のC型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼの阻害剤は、通常、ヌクレオシド誘導体と種々の非ヌクレオシド阻害剤の2つの主要クラスに分割することができる(非特許文献10)。加えて、ピロガロール誘導体が上記酵素の活性を抑制することが明らかになった。ピロガロール誘導体の抑制機序が、リン酸転移ステップでの触媒作用に参与するマグネシウムカチオンのキレート化に基づいていると考えられていることは注目に値する(非特許文献5)。

【0020】

ヘルペスウイルスにより引き起こされる疾患は広く蔓延している。これにより、いくつかの既知のヒトヘルペスウイルス、例えば、単純ヘルペスウイルス1および2(HSV-1およびHSV-2)サイトメガロウイルス(CV)、水痘帯状疱疹ウイルスおよびエプスタイン・バールウイルスが存在する。中枢神経系に対するそれらの破壊作用は、脳炎および髄膜炎などの疾患を引き起こす。亜鉛キレート化合物、例えば、ジエチレントリアミノ五酢酸、のヒトサイトメガロウイルスのインピボ複製の抑制に対する効果の調査に大きな関心もたれている(非特許文献11)。

【0021】

しかし、また、ヘルペスウイルスが、上記のウイルスと同様に「ジンクフィンガー」様部分を備えたタンパク質を含むことも注目に値する。「ジンクフィンガー」構造の化学的修飾により、ウィルスタンパク質における亜鉛の放出および機能変化を起こすことができる(非特許文献12)。

【0022】

「ジンクフィンガー」構造は新世代抗ウイルス療法の標的としての役割を果たすことができる。多くのこのような化合物がすでに見つかっている。しかし、現在、それらの有効性はインビトロ調査に基づいてのみ判定することができる。

【0023】

前述の情報は、細胞および全生物体の正常機能、ならびに病状の進行の両方のための金属イオンの重要性を示唆している。対象化合物の金属イオンをキレート化する能力により、ウイルス性疾患を含む種々の疾患の治療に効果的な薬物を開発する研究戦略が決定される。

【0024】

非特許文献13の論文は、効果的鉄キレート化剤を開示しており、このキレート化剤は、既知の細胞分裂阻害薬の活性に類似の高増殖性および抗癌活性を示し、将来の臨床試験候補である。

【0025】

非特許文献14は、いくつかの鉄キレート化剤を、その心臓保護作用のために、抗癌療法における「補助剤」として使用することができることを報告している。

【0026】

銅イオンのキレート化は、血管新生を抑制し、腫瘍成長を遅らせる(非特許文献15)

10

20

30

40

50

。

【0027】

亜鉛キレート剤のクリオキノールは、 Zn^{2+} の結合によりヒト癌細胞のアポトーシスを生じさせる（非特許文献16）。

【0028】

キレート化剤はアルコール依存症（非特許文献17）およびアルコール性肝硬変、鉄過剰貧血、ならびに晩発性皮膚ポルフィリン症（非特許文献18）の治療におけるアルデヒド脱水素酵素の阻害剤として使用される。

【0029】

いくつかの抗酸化剤の活性機構は、遷移金属イオン（Fe、Cu）のキレート化によるものであり、これら金属は金属依存性脂質過酸化の低減をもたらす（*s a u s e*）（非特許文献19）。

10

【0030】

抗酸化剤の使用は、白内障の回復、網膜症の解消、糖尿病におけるインスリンに対する必要性の低減、皮膚色素沈着の除去および脳卒中後遺症の症状の解消に繋がる。キレート化は変形性関節症および関節リウマチなどの炎症性疾患の治療にも有用である（非特許文献20）。

【0031】

キレート化剤は、輸送するための、および生物体からヒ素、水銀、アンチモン、コバルト、亜鉛、クロムおよびニッケルを容易に抽出するためのキレート化剤として医薬品に使用することができる（非特許文献21）。

20

【0032】

ボツリヌス毒素はキレート化亜鉛イオンにより抑制されることが知られている（非特許文献22）。加えて、キレート化はガス壊疽治療における保護を提供する（非特許文献20）。

【0033】

キレート療法は、神経変性疾患、特に、アルツハイマー病（非特許文献23）；パーキンソン病（非特許文献24）；ウィルソン病（非特許文献25）；ハンチントン病（非特許文献26）；筋萎縮性側索硬化症（非特許文献27）およびプリオン病（非特許文献28）の治療に使用し記憶力を改善させる。キレート化剤は癌の進行を防止する（非特許文献13）。

30

【0034】

既知のキレート化剤の中で、イミドおよびアミド基を含むヘテロ環式化合物（例えば、イミダゾール）の誘導体は特に重要である。

【0035】

非特許文献29の論文は、ヌクレアーゼの活性中心のモデルの役割を果たし、RNA分子の消化における弱い活性を示すグルタル酸のビスヒスタミン誘導体について教示している。

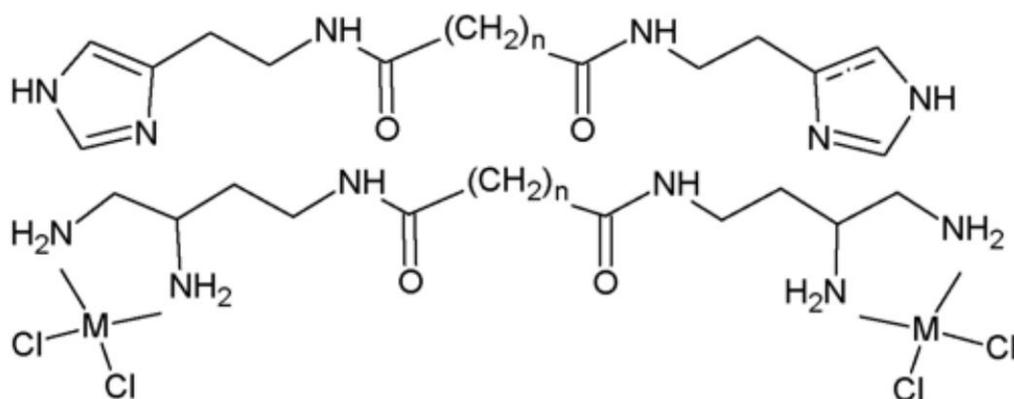
【0036】

Elfriede Schuhmannら（非特許文献30を参照されたい）は、白金およびパラジウムとの錯体合成の中間体であるグルタル酸およびアジピン酸ビスヒスタミン誘導体：

40

【0037】

【化1】



10

について記載している。式中、 n は3～6および8； M は白金およびパラジウムである。

【0038】

4倍過剰のトリエチルアミンの存在下、ジメチルホルムアミド中でヒスタミンジヒドロクロリド(dihydrochloride)をグルタル酸ジクロロ無水物と接触させることを含む、 N^1, N^1 -グルタリルビス(ヒスタミン)の合成方法が、非特許文献30の論文に記載されている。

【0039】

20

発明者らは、グルタル酸ビスヒスタミン誘導体、特に、 N^1, N^1 -グルタリルビス(ヒスタミン)は金属イオンと錯体を形成することができることを見出した。

【0040】

したがって、本発明の目的は、生体適合性ヘテロ環式金属イオンキレート化剤を提供し、また、請求化合物の金属イオンをキレート化する能力を活用することにより、種々の疾患の治療用および/または予防用薬物としてのその使用を提供することである。

【0041】

本発明の別の目的は、入手可能な反応物を使用することによりこのような化合物を調製する簡便法を提供することである。

【先行技術文献】

30

【非特許文献】

【0042】

【非特許文献1】Zelenin K.N. "Chelators in medicine," *Soros Educational Journal*, 2001, v. 7, No. 1, pp. 45 - 50

【非特許文献2】Andreas J.K., *Bioorganic & Medicinal chemistry*, 2003, v. 11, pp. 4599 - 4613

【非特許文献3】Rice W.G., Schaeffer C.A., Harten B., *Nature*, 1993, v. 4, pp. 473 - 475

【非特許文献4】Beerheide W., Bernard H.-U., Tan Y.-J., Ganesan A.J., *National Cancer Institute*, 1999, v. 91, No. 14, pp. 1211 - 1220

40

【非特許文献5】Kozlov M.V., Polyakov K.M., Ivanov A.V., *Biochemistry*, 2006, v. 71, No. 9, pp. 1253 - 1259

【非特許文献6】Andrea Urbani, Renzo Bazzo, Maria Chiara Nardi, Daniel Oscar Cicero, Raffaele De Francesco, *J. Biol. Chem.*, 1998, v. 273, No. 30, pp. 18760 - 18769

【非特許文献7】Timothy L. Tellinghuisen, Matthew

50

- S. Paulson, Charles M. Rice, *J. Virology*, 2006, v. 80, No. 15, pp. 7450 - 7458
- 【非特許文献8】 Sperandio D., Gangloff A.R., Litvak J., Goldsmith R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, v. 12, No. 21, pp. 3129 - 3133
- 【非特許文献9】 Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, *J. Virology*, 2006, v. 80, No. 15, pp. 7450 - 7458
- 【非特許文献10】 Maria Bretner, *Acta biochemica polonica*, 2005, v. 52, No. 1, pp. 57 - 70 10
- 【非特許文献11】 Kanekiyo M., Itoh N., Mano M., *Antiviral Res.*, 2000, v. 47, pp. 207 - 214
- 【非特許文献12】 Yan Chen, Christine M. Livingston, Stacy D. Carrington-Lawrence, *J. of Virology*, 2007, v. 81, No. 16, pp. 8742 - 8751
- 【非特許文献13】 Megan Whitnall, Jonathan Howard, Prem Ponka, "A class of iron chelators with a wide spectrum of potent antitumor activity that overcomes resistance to chemotherapeutics", *PNAS*, 2006, v. 103, No. 40, pp. 14901 - 14906 20
- 【非特許文献14】 Kik K., Szmigiero L., "Dexrazoxane (ICRF-187) - a cardioprotectant and modulator of some anticancer drugs", *Postepy Hig Med Dosw Online*, 2006, v. 60, pp. 584 - 590
- 【非特許文献15】 Yu Yu, Jacky Wong, David B. Lovejoy, "Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond", *Clin. Cancer Res.*, 2006, v. 12, p. 6876 - 6883
- 【非特許文献16】 Haijun Yu, Yunfeng Zhou, Stuart E. Lind, "Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells", *Biochem. J.*, 2009, v. 417, pp. 133 - 139 30
- 【非特許文献17】 Shian S.G., Kao Y.R., Wu F.Y., Wu C.W., "Inhibition of invasion and angiogenesis by zinc-chelating agent disulfiram", *Mol. Pharmacol.*, 2003, v. 64(5), pp. 1076 - 84
- 【非特許文献18】 Schroterova L., Kaiserova H., Baliharova V., "The effect of new lipophilic chelators on the activities of cytosolic reductases and P450 cytochromes involved in the metabolism of anthracycline antibiotics: studies in vitro", *Physiol. Res.*, 2004, v. 53(6), pp. 683 - 691 40
- 【非特許文献19】 Babizhayev M.A., Seguin Marie-C., Gueyne J., Evstigneev R.P., Ageyeva E.A., Zheltuchina G.A., "L-Carnosine (-alanyl-L-histidine) and carcinine f-alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-pero 50

xidase activities", *Biochem. J.*, 1994, v. 304, pp. 509 - 516

【非特許文献20】Zelenin K.N., "Chelators in medicine", *Soros Educational Journal*, 2001, v. 7, No. 1, pp. 45 - 50

【非特許文献21】Zholnin A.V., "Complex compounds", *Chelyabinsk: ChGMA*, 2000, p. 28

【非特許文献22】Anne C., Blommaert A., "Thio-derived disulfides as potent inhibitors of botulinum neurotoxin B: implications of zinc interaction", *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, v. 11(21), pp. 4655 - 60

10

【非特許文献23】Bossy-Wetzell E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A., "Molecular pathways to neurodegeneration", *Nat. Med.*, 2004, v. 10, pp. 2 - 9

【非特許文献24】Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, v. 3, pp. 205 - 214

20

【非特許文献25】Yu Yu, Jacky Wong, David B. Lovejoy, "Chelators at the Cancer Coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond", *Clin. Cancer Res.*, 2006, v. 12, pp. 6876 - 6883

【非特許文献26】Whitnall M., Richardson D.R., "Iron: a new target for pharmacological intervention in neurodegenerative diseases", *Semin Pediatr Neurol*, 2006, v. 13, pp. 186 - 197

【非特許文献27】Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, "Neurodegenerative diseases and oxidative stress", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, v. 4

30

【非特許文献28】Daniel L. Cox, Jianping Pan, Rajiv R.P. Singh, "A Mechanism for Copper Inhibition of Infection Prion Conversion", *Biophysical Journal*, 2006, v. 91, L11 - L13

【非特許文献29】M.A. Podymnugin, V.V. Vlassov, "Synthesis RNA-cleaving molecules mimicking ribonuclease A active center. Design and cleavage of tRNA transcripts", *Nucleic Acids Research*, 1993, v. 21, No. 25, pp. 5950 - 5956

40

【非特許文献30】Elfriede Schuhmann et al., "Bis[platinum(II)] and Bis[palladium(II)] complexes of , -Dicarboxylic Acid Bis(1,2,4-triaminobutane-N4)-Amides", *Inorg. Chem.*, 1995, v. 34, pp. 2316 - 2322

【非特許文献31】Grinberg A.A., "An introduction to the chemistry of complex compounds", f

50

ourth ed., Amend., L., Khimiya, 1971

【非特許文献32】Yu. P. Galaktionov, M. A. Chistyakov, V. G. Sevastyanov, etc., "Step Stability Constants of Group IIIB Metal and Lanthanide Complexes with Acetylacetonate in Aqueous Solution and the Solubility Products of Metal Triacetylacetonates", Journal of physical chemistry, 2004, v. 78, No. 9, pp. 1596 - 1604

【非特許文献33】Claudia A. Blindauer, M. Tahir Razi, Simon Parsons, Peter J. Sadler, Polyhedron, 2006, v. 25, pp. 513 - 520

10

【発明の概要】

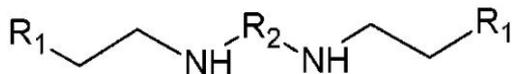
【課題を解決するための手段】

【0043】

本発明は一般式I:

【0044】

【化2】



20

[式中、

R_1 は、Nおよび/またはSから選択される1~2ヘテロ原子を含む5員不飽和ヘテロ環基で、6員不飽和環基と任意に縮合されてもよく;

R_2 は、 $-C(O)-R_3-C(O)-$ であり、 R_3 は、1~2個の C_1-C_6 アルキル基またはフェニルで任意に置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ であり、
nは0~4の整数である]

のジカルボン酸ビスアミド誘導体または薬学的に許容可能なそれらの塩に関する。

【0045】

本発明は、金属イオン(Zn、Cu、Fe、Mg、Caなど)をキレート化することができる一般式Iのジカルボン酸ビスアミド誘導体;および心臓、ウイルス性、癌、神経変性および炎症性疾患、糖尿病、加齢随伴病、微生物の毒素により引き起こされる疾患、アルコール依存症およびアルコール性肝硬変、貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症ならびに遷移金属塩中毒の予防および/または治療用の薬剤としてのそれら誘導体の使用にも関する。

30

【0046】

本発明は、一般式Iの化合物を調製する方法にも関し、該方法は:

加熱下で、ジカルボン酸を対応するアミンと接触させるステップ;または

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、ジカルボン酸をN-ヒドロキシスクシンイミドと接触させて対応するビス-N-オキシスクシンイミドエステル(アミンと縮合される)を形成するステップ;または

40

ジカルボン酸ジエステルをヒドラジン水和物と接触させ、形成されたジヒドラジドを亜硝酸ナトリウムで処理して対応するアジ化物(アミンと縮合される)を形成するステップ;または

ジカルボン酸と対応するアミンから形成されたイミドの溶液を有機溶媒中で加熱するステップ;または

縮合剤の存在下で、対応するアミンとジカルボン酸とを、2:1のモル比で接触させるステップを含む。

【0047】

請求した一般式Iのジカルボン酸ヘテロ環式ビス誘導体の調製方法は、実施が容易であり、極めて穏やかな条件下で実行でき、副産物の発生がなく、再現が容易で、標的生成物

50

が高収率（最大82%）、高純度で得られる。

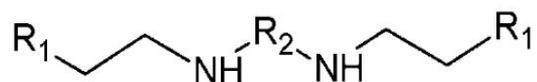
【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明による好ましい化合物は、一般式I：

【0049】

【化3】

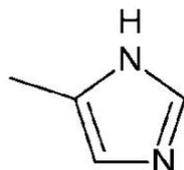


である。式中、

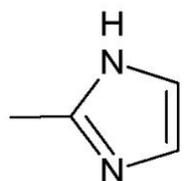
R_1 は：

【0050】

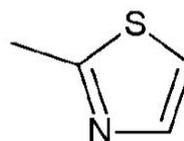
【化4】



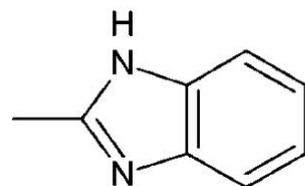
【化5】



【化6】

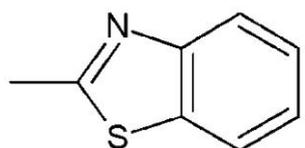


【化7】



および

【化8】



から選択される基であり；

R_2 は： $-C(O)-(CH_2)_0-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_1-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_2-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_3-(CO)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_4-(CO)-$ 、 $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$ から選択される基であるか、または：

【0051】

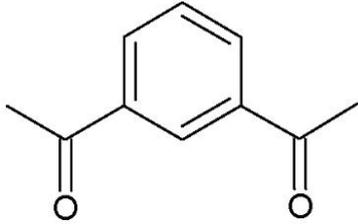
10

20

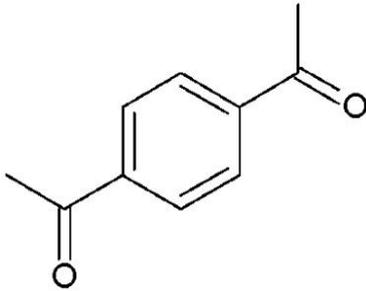
30

40

【化 9】



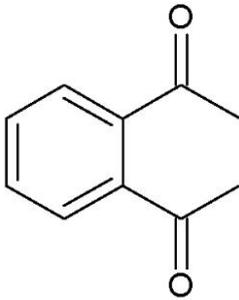
【化 1 0】



10

および

【化 1 1】



20

から選択される基である。

【 0 0 5 2】

最も好ましい本発明の化合物を表 1 に示す。

【 0 0 5 3】

30

【表 1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

10

20

30

40

【0054】

本発明による化合物の薬学的に許容可能な塩は、有機酸の付加塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、無機酸の付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）およびアミノ酸との塩（例えば、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など）、好ましくはクロロハイドレート（chlorohydrate）および酢酸塩から選択できる。

【0055】

本発明による医薬組成物および治療方法に使用可能な最も好ましい既知の化合物は、表2に示すグルタリイミド系誘導体である。

50

【 0 0 5 6 】

【表 2】

化合物番号	構造
1 1	
1 2	

10

【 0 0 5 7 】

本発明による化合物は、一般式 I I :



[式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基またはフェニルで任意に置換されてもよい - $(CH_2)_n -$ であり；

20

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである]

のジカルボン酸 (dicarboxylic acid) を、一般式 I I I :



[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと、加熱下、任意選択で溶媒の存在下で縮合させることを含む方法により調製できる。

【 0 0 5 8 】

ジメチルエーテルの使用および 150 ~ 170 への加熱が好ましく、沸騰下で縮合を行うのがより好ましい。

30

【 0 0 5 9 】

溶媒はジグリムまたはアルコールであってよく、イソアミルアルコールがより好ましい。一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体の別の製造方法は、一般式 I I :



[式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基またはフェニルで任意に置換されてもよい - $(CH_2)_n -$ であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は水素である]

40

のジカルボン酸を、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で N - ヒドロキシスクシンイミドと接触させて、一般式 I I I :

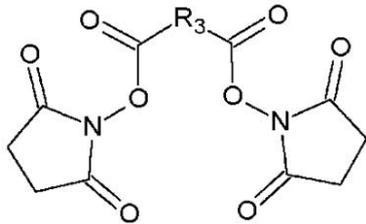


[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 ヘテロ原子を含む 5 員不飽和ヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと縮合される一般式 I V :

【 0 0 6 0 】

【化 1 2】



の対応するビス - N - オキシスクシンイミドエステルを形成することを含む方法である。
。 0 ~ 5 の温度に冷却するのが好ましい。

【 0 0 6 1】

一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体の別の製造方法は、一般式 I I :



[式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基またはフェニルで任意に置換されてもよい - $(CH_2)_n -$ であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は $C_1 - C_6$ アルキルである]

のジカルボン酸エステルを、有機溶媒中でヒドラジン水和物と接触させて一般式 V :



のビスヒドラジドを形成すること、

酸性の媒質中、約 0 の温度でビスヒドラジドを亜硝酸ナトリウムで処理して一般式 V

I :



のビスアジドを形成すること、

ビスアジドを、一般式 I I I :



[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと有機溶媒中で縮合させること、を含む方法である。

【 0 0 6 2】

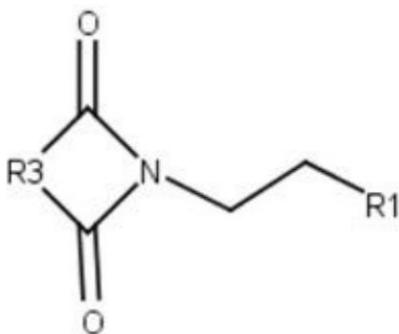
アルコールが有機溶媒として使用されるのが好ましく、イソプロパノールがより好ましい。この方法は簡単であるが、この方法は初期のジカルボン酸中のメチレン単位数が 3 以上である場合に使用される。理由は、これより小さい数のメチレン基の酸の場合には、この方法で得られるビスアジドが安定ではないからである。

【 0 0 6 3】

また、一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体は、一般的方法 V I I :

【 0 0 6 4】

【化 1 3】



[式中、

10

20

30

40

50

R_3 は、1個または2個の $C_1 - C_6$ アルキル基で任意に置換されてもよい $(CH_2)_n -$ であり、

n は 0 ~ 4 の整数である]

のイミドを、等モル量の一般式 I I I :



[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと、加熱下、有機溶媒中で縮合させることを含む方法により調製することもできる。

【0065】

アルコールが有機溶媒として使用されるのが好ましく、イソプロパノールがより好ましい。縮合は沸騰下で行うのが好ましい。

本発明の別の方法は、一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体の製造方法であり、該方法は、一般式 I I :



[式中、

R_3 は、1 ~ 2 個の $C_1 - C_6$ アルキル基またはフェニルで任意に置換されてもよい $(CH_2)_n -$ であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

R_4 は水素である]

のジカルボン酸を、一般式 I I I :



[式中、 R_1 は、N および / または S から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 5 員不飽和のヘテロ環基で、6 員不飽和環基と任意に縮合されてもよい]

のアミンと、テトラヒドロフラン溶液中、縮合剤、好ましくはカルボニルジイミダゾールの存在下、1 : 2 ~ 2 . 5 のモル比で接触させることを含む。

【0066】

また、本発明は、一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体を含む薬物および医薬組成物、ならびに一般式 I のジカルボン酸ビスアミド誘導体を投与して、ヒトおよび動物の、C 型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、HIV または白血病ウイルスなどの発癌性ウイルスにより引き起こされる疾患などのウイルス性疾患；細胞増殖抑制性心毒性、コレステロール蓄積および高血圧により引き起こされる疾患を含む心臓血管疾患；白内障、網膜症および皮膚色素沈着などの加齢随伴病を含む金属依存性フリーラジカル酸化反応関連疾患；脳卒中後遺症；アテローム性動脈硬化症；変形性関節症、関節リウマチなどの炎症性疾患；糖尿病およびその心臓血管合併症；アルツハイマー病、パーキンソン病、ウィルソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびプリオン病を含む神経変性疾患；腫瘍疾患；微生物の毒素、特に、ボツリヌス症またはガス壊疽により引き起こされる疾患；アルコール依存症およびアルコール性肝硬変；鉄過剰貧血、晩発性皮膚ポルフィリン症；および遷移金属塩中毒、を治療および / または予防することを含む方法にも関する。

【0067】

本発明による前記化合物は、所望の治療効果を与える有効量で投与される。

【0068】

一般式 I の化合物は、非毒性の薬学的に許容可能なキャリアを含む単位剤形として、経口で、局所に、非経口的に、鼻腔内に、吸入により、および直腸に投与することができる。本発明で使用される場合、用語の「経口投与」は、皮下、静脈内、筋肉内または胸腔内 (intrathoracic) 注射または注入を意味する。

【0069】

本発明による化合物は、0 . 1 ~ 100 mg / kg 体重の用量を 1 日 1 回、好ましくは 0 . 25 ~ 25 mg / kg の用量を 1 日 1 回以上患者に投与できる。

【0070】

10

20

30

40

50

さらに、特定の患者向けの特定の用量は、特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、性別、一般的健康状態および食事、医薬品の投与時間と経路および身体からの排出速度、具体的な薬剤の組み合わせ、ならびに治療される個体の疾患の重症度を含む多くの因子に依存することに留意されたい。

【0071】

本発明による医薬組成物は、所望の技術的結果を実現するための効果的な量の一般式(I)の化合物を含み、本発明による化合物を活性薬剤として、筋肉内、静脈内、経口および舌下の投与、吸入、鼻腔内および直腸内投与による投与に適したキャリアまたは賦形剤との混合物の形態で含む単位剤形(例えば、固形、半固形または液体形態)で投与することができる。有効成分は、溶液、錠剤、丸薬、カプセル剤、コーティング丸薬、乳剤、懸濁液、軟膏、ゲルおよび剤形の製造に適するその他のいずれかの通常の無毒の薬学的に許容可能なキャリアと一緒にした組成物にすることができる。

10

【0072】

賦形剤としては、例えば、グルコース、ラクトース、ショ糖；マンニトールまたはソルビトール；セルロース誘導體類；および/またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウムまたはヒドロリン酸カルシウムなどの種々の化合物を使用できる。バインダーとしては、デンプンのり(例えば、トウモロコシ、小麦、米またはジャガイモデンプン)、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドンなどの化合物を使用することができる。任意に使用される崩壊剤は、上記のデンプンおよびカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのそれらの塩である。

20

【0073】

任意選択で使用することができる添加物は、流動性制御剤および潤滑剤、例えば、二酸化ケイ素、滑石、ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムなどのそれらの塩、および/またはプロピレングリコールである。

【0074】

コーティング(coted)丸薬の芯は、通常、胃酸の作用に耐える層でコーティングされる。このために、糖の濃縮溶液が使われ、前記溶液は任意にアラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ならびに適切な有機溶媒またはこれらの混合物を含むことができる。

30

【0075】

安定剤、増粘剤、着色剤および香料も同様に添加剤として使用することができる。

【0076】

軟膏の基剤として、使用可能な、白色ワセリンおよび黄色ワセリン(それぞれ、Vaselinum albumおよびVaselinum flavum)、ワセリンオイル(Oleum およびVasellini)ならびに白色軟膏および液体軟膏(それぞれ、Unguentum albumおよびUnguentum flavum)などの使用可能な炭化水素軟膏基剤(固相パラフィンまたはワックスは、より固い触感を与える)；親水性ワセリン(Vaselinum hydrophylicum)、ラノリン(Lanolinum)およびコールドクリーム(Unguentum leniens)などの吸収力のある軟膏基剤；親水性の軟膏(Unguentum hydrophylum)などの水除去可能軟膏基剤；ポリエチレングリコール軟膏(Unguentum Glycerolis Polyethylene)などの水溶性軟膏基剤；ベントナイト基剤；およびその他の基剤がある。

40

【0077】

ゲル用の基剤は、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(sodium carboxymethylcellulose)、オキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールまたはポリエチレンオキッドおよびカーボポールから選択できる。

50

【0078】

坐剤の基剤は、ココアバターなどの非水溶性基剤；ゼラチン - グリセリンまたはポリエチレンオキシドなどの水溶性または水混和性基剤；または石鹼、セッケン - グリセリン基剤などの混合基剤であってよい。

【0079】

単位剤形の調製では、キャリアと組み合わせて使われる活性薬剤の量は、治療されるレシピエントおよび治療薬の特定の投与経路に応じて変わってもよい。

【0080】

例えば、本発明による化合物が注射用の溶液の形で使われる場合には、この溶液中の活性薬剤の量は最大5重量%である。希釈剤は、0.9%塩化ナトリウム溶液、蒸留水、注射用ノボカイン溶液、リンゲル液、グルコース溶液および特定の可溶化アジュバントから選択できる。本発明による化合物が錠剤または坐剤形態で投与される場合、それらの量は、単位剤形当たり200mgまでである。

10

【0081】

本発明による剤形は、混合、造粒、コーティング丸薬成形、溶解および凍結乾燥などの従来の方法で調製される。

【0082】

本発明による化合物の詳細説明、それらの調製およびそれらの作用の調査が次の実施例により開示されるが、それらは例示のみを意図するものであり、本発明の範囲の限定を意図するものではない。

20

【0083】

一般式Iのグルタリミド系誘導体合成の実施例
装置および方法

得られた化合物の特定に関しては、ピリジン - 酢酸 - 水(20:6:11)(System A)；A：酢酸エチル(3:1)(1)、およびクロロホルム - メタノール(9:1)(2)の溶媒系中で、プレート「Kieselgel 60 F254」(「メルク」、ドイツ)を使って薄層クロマトグラフィー(TLC)法により推定した。

【0084】

チャンバー(150×320×150mm)を用い、ピリジン - 酢酸 - 水(12:10:1000)からなる緩衝液(pH5.1)中、15V/cmの電圧勾配下、1.5時間の濾紙電気泳動(Kondopozhskii TsBKの電気泳動紙、120×320mm)を行った。

30

【0085】

クロマトグラムおよび電気泳動図をクロロテトラメチルベンゼン試薬およびパウリ試薬で処理した。

【0086】

融点は、融点装置(Plant of lab. equipment、クリン、ロシア)を使って測定した。

【0087】

フーリエIRスペクトルを「Magna750」分光装置(「Nicolet(米国)」)を使ってKBr錠剤法により記録した。

40

【0088】

¹H NMRスペクトルをブルカーAMX-400(ドイツ)およびDPX-400(ドイツ)分光装置で記録した。

【0089】

2,5-ジヒドロキシ安息香酸をマトリックスとしたマトリックス支援レーザー脱離イオン化法による飛行時間型質量分光装置(Ultraflex質量分析計(「ブルカー」、ドイツ))を使って高分解能質量スペクトルを採取した。

【0090】

質量分析計PE SCIEX API165(150)(カナダ)による多成分混合物

50

の分析に、島津分析用HPLC SCL10Avp LC/MSシステムを使用した。

【0091】

島津HPLCクロマトグラフによる分析規模逆相HPLCを次の条件下で実施した：Luna C18(2)100Aカラム、250×4.6mm(No.599779-23)、システム中のリン酸緩衝液(pH=3.0)の溶出グラジエント：メタノール(条件A)；ならびにUV検出器(=220nm)を備えた「System Gold」クロマトグラフ(Beckman、米国)の場合は、Phenomenex「Gemini」C-18カラム、150×2.0mm、0.05Mリン酸緩衝液(pH3.0)中移動相フローグラジエント、水中90%MeCN、溶出速度0.25ml/分、および10μl注入(条件B)。

10

【実施例1】

【0092】

ビス-1,5-(N-ヒスタミニル)グルタル酸；(N,N'-ビス-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]プタンジアミド)(化合物11)。

ヒスタミン(8g；0.072mol)をグルタル酸ジメチルエステル(5g；0.031mol)に加え、メチルアルコールの蒸発が完了するまで170℃で3.5~4時間加熱した。反応の完結をTLCまたは電気泳動法でチェックした。その後、反応混合物をイソプロピルアルコールに懸濁させ、+4℃で24時間静置した。生成物を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。収量は6.8g(69%)であった。R_f 0.42(1)。E⁺ 4.9mm。M.p. 166~168℃。LC/MS：保持時間0.3分の位置に単独ピーク、[M+H]⁺ = 319。条件AによるHPLC：保持時間3.58分の位置に単独ピーク。¹H NMR(400.13MHz, DMSO-d₆, m.d., J/Hz)：1.70(q, 2H, CH₂CH₂CH₂, J=7.3Hz), 2.03(t, 4H, CH₂CH₂CH₂, J=7.3Hz), 2.61(t, 4H, CCH₂CH₂N, J=7.5Hz), 3.26(q, 4H, CCH₂CH₂N, J=7.5Hz), 6.76(b.s, 2H, CCH), 7.50(s, 2H, NCHN), 7.94(b.t., 2H, NH)。フーリエIRスペクトル(KBr-tablet)中、ν、cm⁻¹)：1651(ν C=O アミドI), 1580(ν NH アミドII), 1425(-CH₂-CO-)。

20

実測値、%：C, 56.40；H, 6.86；N, 26.31。C₁₅H₂₂N₆O₂。計算値、%：C, 56.59；H, 6.96；N, 26.40。

30

【実施例2】

【0093】

ビス-1,4-(N-ヒスタミニル)コハク酸；(N,N'-ビス-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]プタンジアミド)(化合物3)

ヒスタミン(12.2g；0.11mol)をコハク酸(5.5g；0.046mol)に加え、メチルアルコールの蒸発が完了するまで170℃で3.5~4時間加熱した。反応の完結をTLCまたは電気泳動法でチェックした。その後、反応生成物を50mlの水に懸濁させ、+4℃で24時間静置した。生成物を分離し、水で洗浄し、乾燥した。収量は10.7g(76%)であった。R_f 0.51(1)。E⁺ 5.1mm。M.p. 230-231°C。[M+H]⁺ 304.95。¹H-NMR(D₂O)：m.d.：2.48(s, 4H, CH₂-Suc), 2.80-2.84(t, 4H, -CH₂-HA), 3.44-3.48(t, 4H, -CH₂-HA), 6.97(s, 2H, 5-CH-Im), 7.78(s, 2H, 2-CH-Im)。フーリエIRスペクトル(KBr-tablet)中、ν、cm⁻¹)：1634(ν C=O アミドI)、1583(ν NH アミドII)、1429(-CH₂-CO-)。実測値、%：C, 55.40；H, 6.66；N, 27.31。C₁₄H₂₀N₆O₂。計算値、%：C, 55.25；H, 6.62；N, 27.61。

40

【実施例3】

【0094】

50

ビス - 1, 3 - (N - ヒスタミニル) マロン酸 ; (N, N' - ビス - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル] プロパンジアミド) (化合物 2)

ヒスタミン (9 . 0 g ; 0 . 0 8 1 m o l) をマロン酸ジエチルエステル (6 . 4 g ; 0 . 0 3 9 m o l) に加え、メチルアルコールの蒸発が完了するまで 1 7 0 で 2 . 5 ~ 3 時間加熱した。反応の完結を T L C または電気泳動法でチェックした。その後、反応生成物を 2 0 m l の水に懸濁させ、+ 4 で 7 2 時間静置した。生成物を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。収量は 5 . 0 g (4 4 %) であった。R_f 0 . 4 1 (1) . E⁺ 5 7 m m . M . p . 1 8 7 ~ 1 8 8 . ¹H - N M R (D₂O) : m . d . : 2 . 7 4 - 2 . 7 8 (t , 4 H , - C H₂ - H A) , 3 . 1 5 (s , 2 H , C H₂ - M a l) , 3 . 4 1 - 3 . 4 4 (t , 4 H , - ₂ -) , 6 . 7 8 (s , 2 H , 5 - C H - I m) , 7 . 6 6 (s , 2 H , 2 - C H - I m) . フーリエ I R スペクトル (K B r - t a b l e 中、v、c m⁻¹) : 1 6 4 3 (v C = O アミド I)、1 5 7 4 (N H アミド I I)、1 4 2 6 (- C H₂ - C O -) . 実測値、% : C , 5 3 . 2 4 ; H , 6 . 5 1 ; N , 2 8 . 5 6 . C₁₃H₁₈N₆O₂ . 計算値、% : C , 5 3 . 7 8 ; H , 6 . 2 5 ; N , 2 8 . 9 5 .

【実施例 4】

【0095】

ビス - 1, 2 - (N - ヒスタミニル) シュウ酸 ; (N, N' - ビス - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル] エタンジアミド) (化合物 1)

ヒスタミン (1 2 . 2 g ; 0 . 1 1 m o l) を、シュウ酸ジエチルエステル (7 . 3 g ; 0 . 0 5 m o l) のイソアミルアルコール (3 5 m l) 中溶液に加え、4 時間沸騰させた。反応の完結を T L C または電気泳動法でチェックした。反応混合物を + 4 で 1 6 時間静置した。残渣を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。収量は 1 0 g (7 2 %) であった。R_f 0 . 5 5 (1) . E⁺ 5 5 m m . M . p . 2 3 5 ~ 2 3 6 . ¹H - N M R (D M S O) : m . d . : 2 . 6 6 - 2 . 7 2 (t , 4 H , - C H₂ - H A) , 3 . 3 3 - 3 . 4 1 (m , 4 H , - ₂ -) , 6 . 8 1 (s , 2 H , 5 - C H - I m) , 7 . 5 4 (s , 2 H , 2 - C H - I m) , 8 . 7 8 - 8 . 8 4 (t , 2 H , N H - C O) . フーリエ I R スペクトル (K B r - t a b l e 中、v、c m⁻¹) : 1 6 5 1 (v C = O アミド I)、1 5 6 6 (N H アミド I I)、1 4 2 5 (- C H₂ - C O -) . 実測値、% : C , 5 2 . 2 4 ; H , 5 . 5 1 ; N , 2 9 . 9 7 . C₁₂H₁₆N₆O₂ . 計算値、% : C , 5 2 . 1 7 ; H , 5 . 8 4 ; N , 3 0 . 4 2 .

【実施例 5】

【0096】

ビス - 1, 3 - (N - ヒスタミニル) イソフタル酸 (化合物 6)

イソフタル酸 (5 g ; 3 0 m m o l) および N - ヒドロキシスクシンイミド (7 . 9 3 ; 6 9 m m o l) をジメチルホルムアミド (3 0 m l) 中に溶解した。得られた溶液を 5 に冷却し、これに、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (1 4 . 2 6 g ; 6 9 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 0 m l) 中の冷却溶液を加え、反応混合物を 5 で一晩静置した。尿素を分離し、1 5 m l のジメチルホルムアミドで洗浄し、乾燥した。得られた尿素の重量から、反応収率は 8 0 % に相当すると思われた。イソフタル酸 N - ヒドロキシスクシンイミドジエステルの溶液を 5 に冷却した後、そこに融解ヒスタミン (6 . 8 4 g ; 6 1 . 6 m m o l) をバッチ方式で加えた。反応混合物を 2 時間静置した。減圧下で溶媒を除去した。黄色油残渣を 1 2 0 m l の水に溶解し、Amberlite I R A - 9 6 (2 7 x 1 1 5) カラムを通した。生成物を含む画分を合わせた。標的生成物の沈殿結晶を分離した。得られた粗生成物をイソプロパノール (3 5 m l) および水 (1 0 m l) の混合物から再結晶させた。生成物の結晶を濾過後、水 (3 x 3 0 m l) およびイソプロパノール (2 x 1 3 m l) で洗浄し、乾燥した。標的生成物を白色結晶の形で得た。収量は、1 . 5 5 g (ヒスタミンを基準にして 1 8 %、またはイソフタル酸を基準にして 1 4 %) であった。R_f 0 . 4 2 (1) . M . p . 2 1 8 ~ 2 1 9 . E⁺ 4 0 m m . M S : [M + 1]⁺ 3 5 3 . ¹H - N M R : (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) :

, m. d. : 2.74 - 2.79 (t, 4H, -₂-Ha), 3.46 - 3.52 (t, 4H, -₂-Ha), 6.81 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.52 - 7.56 (m, 3H, ArH⁺ - CH-Im), 7.92 - 7.95 (d, 2H, ArH), 8.28 (s, 1H, ArH), 8.65 (b. s., 2H, -C(O)-NH-), 11.80 (b. s., 2H, -NH-). 条件BによるHPLC: 保持時間12.5分の位置に単独ピーク。

【実施例6】

【0097】

ビス-1,5-(N-ヒスタミニル)グルタル酸; (N,N'-ビス-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ペンタンジアミド) (化合物11)

グルタル酸(13.2g; 0.10mol)のメタノール(50ml)中溶液に、冷却下、撹拌を加えながらバッチ方式でPCl₃(8ml)を加えた。減圧下で反応混合物から溶媒を除去した。得られた残渣を減圧下で蒸留精製した。沸点が110~112の得られたグルタル酸ジメチルエステルの量は14.7(92%)であった。

【0098】

ヒドラジン水和物(7.5ml)をイソプロピルアルコール(20ml)に加え、沸点まで加熱した後、グルタル酸ジメチルエステル(8g; 0.05mol)を滴下し、反応混合物を+20で16時間静置した。沈殿生成物を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。融点が210~212の得られたグルタル酸ジヒドラジドの量は7.3(91%)であった。

【0099】

硝酸ナトリウム(1.45g; 0.021mol)を、グルタル酸ジヒドラジド(1.61g; 0.010mol)の、塩酸(2.5ml)を加えた水(20g)および事前に冷却したクロロホルム(10ml)の混合物中溶液に、撹拌下、バッチ方式で加えた。クロロホルム層を分離し、水(10ml)で洗浄し、+4に冷却し、次に、イソプロパノール(5ml)を冷却したヒスタミン溶液(2.6g; 0.023mol)に加えた。反応混合物を+20で2時間静置した後、減圧下で溶媒を除去した。得られた残渣を水(20ml)に溶解し、50mlのイオン交換樹脂KU-2-20(H⁺型)を有するカラムを通した。樹脂を0.5%のアンモニア溶液で洗浄し、生成物中のヒスタミン不含画分を集めた。溶離物を合わせ、減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣をイソプロパノール(2ml)から再結晶させ、乾燥した。収量は1.8g(55%)であった。R_f 0.42(1)。E⁺49mm。M. p. 166~168。¹H-NMR(D₂O): , m. d. : 1.73 - 1.78 (m, 2H, -CH₂-Glt), 2.10 - 2.15 (t, 4H, -₂-Glt), 2.78 - 2.82 (t, 4H, -₂-HA), 3.43 - 3.48 (t, 4H, -₂-HA), 6.94 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.69 (s, 2H, 2-CH-Im)。フーリエIRスペクトル(KBr-tablet)中、ν, cm⁻¹): 1651(νC=O アミドI)、1580(NHアミドII)、1425(-CH₂-CO-)。実測値、%: C, 56.40; H, 6.86; N, 26.31。C₁₅H₂₂N₆O₂。計算値、%: C, 56.59; H, 6.96; N, 26.40。

【実施例7】

【0100】

ビス-1,5-(N-ヒスタミニル)アジピン酸; (N,N'-ビス-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ヘキサンジアミド) (化合物12)

アジピン酸(7.40; 0.05mol)のメタノール(25ml)中溶液に、冷却下で三塩化リン(4ml)を滴下した。減圧下で反応混合物から溶媒を除去し、得られた残渣を減圧下で蒸留した。沸点が115~117の得られたアジピン酸ジメチルエステルの量は7.5(86%)であった。

【0101】

イソプロピルアルコール(20ml)およびヒドラジン水和物(5ml)の溶液にアジ

10

20

30

40

50

ピン酸ジメチルエステル (7.5 g ; 0.04 mol) を滴下し、沸点まで加熱した後、反応混合物を +20 で16時間静置した。沈殿物を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。融点が182 ~ 182.5 の得られたアジピン酸ジヒドラジドの量は6.2 (83%) であった。

【0102】

硝酸ナトリウム (1.8 g ; 0.026 mol) を、アジピン酸ジヒドラジド (2.2 g ; 0.013 mol) の、塩酸 (3 ml) を加えた氷 (30 g) および冷却したクロロホルム (15 ml) の混合物中溶液に、攪拌下で何度かに分けて加えた。クロロホルム層を分離し、水 (10 ml) で洗浄し、+4 に冷却し、次に、イソプロパノール (8 ml) を冷却したヒスタミン溶液 (3 g ; 0.027 mol) に加えた。反応の完結をTLC または電気泳動法でチェックした。反応混合物を+4 で24時間静置し、残渣を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄した後、水から再結晶させて、乾燥した。収量は2.8 g (65%) であった。R_f 0.48 (1). E⁺ 45 mm. M. p. 184 - 186 . [M+H]⁺ 332.92. ¹H-NMR (D₂O): , m. d. : 1.37 - 1.41 (m, 4H, -CH₂- dip), 2.11 - 2.15 (m, 4H, -₂-Adip), 2.74 - 2.78 (t, 4H, -₂-), 3.40 - 3.44 (t, 4H, -₂-), 6.88 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.63 (s, 2H, 2-CH-Im). フーリエIRスペクトル (KBr-tablet 中、ν、cm⁻¹): 1646 (ν C=O アミドI)、1581 (NH アミドII)、1425 (-CH₂-CO-). 実測値、%: C, 57.45; H, 7.15; N, 24.97. C₁₆H₂₄N₆O₂. 計算値、%: C, 57.81; H, 7.28; N, 25.28.

上記で開示の方法により次の化合物が調製された。

【0103】

10

20

【表 3】

化合物番号	構造式	物理的および化学的データ
化合物 8		MS: $[M+1]^+ = 353$. 条件BによるHPLC: 保持時間16.1分の位置に単独ピーク。 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ , m. d.: 1.63-1.75 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 1.96-2.11 (4H, t, $J=7.46$, 2 CH_2), 3.06-3.16 (4H, t, $J=6.97$, CH_2), 3.35-3.46 (4H, dd, $J_1=6.61$, $J_2=6.11$, CH_2), 7.66-7.74 (2H, d, $J=3.18$, Ar), 7.66-7.74 (2H, d, $J=3.18$, Ar), 7.9-8.0 (2H, m, NH).
化合物 10		LC/MS: 保持時間0.3分の位置に単独ピーク、 $[M+H]^+ = 319$ 。条件AによるHPLC: 保持時間4.12分の位置に単独ピーク。 ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , m. d., J/Hz): 1.69 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7.3$ Hz), 2.01 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7.3$ Hz), 2.73 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7.5$ Hz), 3.31 (quint, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7.5$ Hz), 6.87 (s, 4H, CHN), 8.00 (b. t., 2H, NH).

【実施例 8】

【0104】

ビス-1,4-(N-ヒスタミニル)コハク酸; (N,N'-ビス-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ブタンジアミド) (化合物 3)

スクシンイミドヒスタミン (0.15; 0.78 mmol) を、ヒスタミン (0.10 g; 0.9 mmol) のイソプロピルアルコール (3 ml) 中溶液に加え、沸騰下で 2.5 ~ 3 時間加熱した。反応の完結を TLC または電気泳動法でチェックした。その後、反応混合物を室温に冷却し、+4 で 26 時間静置した。生成物を分離し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥した。収量は 0.20 g (81%) であった。R_f 0.44 (1). E⁺ 51 mm. M. p. 231. $[M]^+ 304.12$. ^1H -NMR (D_2O): , m. d.: 2.48 (s, 4H, CH_2 -Suc), 2.80-2.84 (t, 4H, $-\text{CH}_2$ -HA), 3.44-3.48 (t, 4H, $-\text{CH}_2$ -), 6.97 (s, 2H, 5-CH-Im), 7.78 (s, 2H, 2-CH-Im). フーリエ IR スペクトル (KBr-tablet 中、 ν , cm^{-1}): 1634 ($\nu\text{C}=\text{O}$ アミド I)、1583 (NH アミド II)、1429 ($-\text{CH}_2-\text{CO}-$). 実測値、%:

10

20

30

40

50

C, 6.57; N, 27.18. C₁₆H₂₄N₆O₂. 計算値、%: C, 55.25; H, 6.62; N, 27.61.

【実施例9】

【0105】

ビス-1,5-(N-エチルアミノ-2-ベンズイミダゾリル)グルタル酸;(N,N'-ビス-[2-(1-ベンズイミダゾール-2-イル)エチル]ペンタンジアミド)(化合物7)

カルボニルジイミダゾール(23.4g; 0.145mol)を、グルタル酸(8g; 0.06mol)の無水テトラヒドロフラン(500ml)中溶液に加え、2時間撹拌した。その後、反応混合物にベンズイミダゾリルエチルアミン(21.6g; 0.133mol)を加えた。得られた溶液を3時間撹拌し、室温で静置した。生成物残渣を分離し、水で洗浄し、乾燥した。収量は21g(82.9%)であった。R_f 0.21(2)。M.p. 170-170.5。[M]⁺ 419。¹H-NMR(DMSO): , m.d.: 1.61-1.76(m, 2H, CH₂), 1.95-2.07(t, 2H, CH₂), 2.9-3.0(t, 4H, 2CH₂), 3.45-3.55(quin, 4H, 2CH₂), 7.06-7.14(m, 4H, Ar), 7.39-7.54(m, 4H, Ar), 7.98-8.08(t, 2H, Ar), 11.6-12.7(s, 2H, NH)。条件BによるHPLC: 保持時間26.6分の位置に単独ピーク。

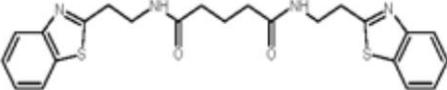
10

上記で開示の方法により次の化合物が調製された。

【0106】

20

【表 4】

化合物番号	構造式	物理的および化学的データ
化合物 9		<p>MS : $[M+1]^+ = 45$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ, m. d. : 1.65-1.77 (2H, m, CH_2), 2.0-2.1 (2H, t, $J=7.46$, CH_2), 3.16-3.26 (4H, t, $J=6.97$, 2CH_2), 3.45-3.56 (4H, quint, $J_1=6.48$, $J_2=5.87$, 2CH_2), 7.35-7.44 (1H, m, Ar), 7.44-7.52 (1H, m, Ar), 7.9-7.96 (2H, d, Ar, $J=7.82$), 7.96-8.02 (2H, t, NH, $J=5.5$), 8.02-8.07 (2H, d, Ar, $J=7.82$).</p> <p>条件BによるHPLC : 保持時間18.7分の位置に単独ピーク。</p>

10

20

30

【0107】

請求化合物のキレート化能力の調査

以下の調査により、一般式 I の請求化合物は金属イオンと錯体を形成する、または金属イオンをキレート化することができることが示された。それらの化合物は、錯体形成工程でドナーとして機能するいくつかの官能基、例えば、カルボキシル基、イミドおよびアミド基を含み、金属イオン、例えば、亜鉛、銅、鉄、カルシウムおよびマグネシウムのイオンに特異的に結合するリガンドである。

【0108】

リガンドの錯体を形成するために重要な性質は、調査化合物の水溶液中における解離定数 (pK_n) である。 pK_n 値は電位差滴定法により測定される。解離定数の計算は、シュワルツェンバッハ法により行われる (非特許文献 31)。

40

pH - 電位差滴定法

【0109】

滴定は実験室用アイオノマー I 120.1 を使って試験装置で実施した。設計されたガルバーニ電池は、2つの電極、具体的には、指示ガラス電極および塩化銀比較電極から構成される。pH は ± 0.2 の精度で測定された。

【0110】

初期 M^{2+} 金属イオンの 0.05 M 溶液を、硝酸亜鉛 ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)、硝酸カルシウム ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、硫酸銅 ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)、

50

塩化マグネシウム ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) およびモール塩 ($(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$) から調製した。初期 M^{2+} 塩溶液の標定を、trilon B を使った錯滴定法 ($M^{2+} = Zn^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}$) および o-フェナントロリンを使った 490 nm での分光光度法 ($M^{2+} = Fe^{2+}$) により行った。

【0111】

pH-滴定法を使った酸の逐次解離定数 (dissociation step constant) (k_1, k_2, \dots, k_n) を測定する従来の方法は、シュワルツェンバッハ法である。

【0112】

調査化合物の試料 ($3 \cdot 10^{-4} mol$) を 15.0 ml の 0.5 M KNO_3 水溶液中に溶解した。得られた 0.2 M の溶液を 0.05 M $NaOH$ または HCl 水溶液を用いて攪拌下滴定した。使用した滴定剤の量 (V, ml) および溶液の pH 値を各滴定点で記録した。滴定の刻みは、0.5 ml で、当量点近傍では 0.2 ml とした。溶液の pH 値が 11.0 ~ 11.5 に達するまで滴定を続けた。 $a = 0.5$ および / または $a = 1.5$ に相等する溶液の pH 値を滴定曲線 $pH = f(a)$ により決定し、添加したグラム当量の滴定剤の量を 1 モルの滴定化合物に換算して計算した。

10

【0113】

シュワルツェンバッハ法による調査化合物の酸解離定数 [pK_n] の測定結果を表 3 に示す。

【0114】

表 3 . シュワルツェンバッハ法により計算した水溶液中の調査化合物の pK 値 ($C = 0.02 M$; 溶液のイオン強度 = 0.5 (KNO_3); 22)

20

【表 5】

化合物番号	pK_1	pK_2
2	7.11 ⁽¹⁾	11.27 ⁽²⁾
3	6.88	11.27 ⁽²⁾
11	7.16 ⁽¹⁾	11.89 ⁽²⁾
12	7.13 ⁽¹⁾	11.95 ⁽²⁾

(1) - 0.05 M HCl 水溶液で滴定。

(2) - 0.05 M $NaOH$ 水溶液で滴定。

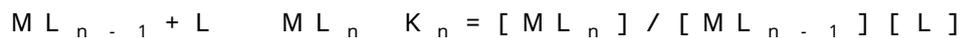
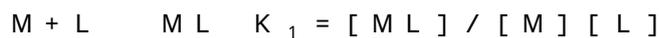
30

【0115】

電位差滴定に必要な調査化合物の量、試験方法および定数計算方法などのパラメータを考慮すると、Bjerrum法が最も適切で、情報量が多い (非特許文献 32)。

【0116】

この方法は、錯体形成の過程が段階的であるという考え方に基づいている。Bjerrum法の主な仮定は、多核錯体のみの形成に関する仮定である。錯体形成過程は、大略次のように記載できる：



【0117】

Bjerrum法に従って、調査化合物を $NaOH$ 溶液で、金属イオンの非存在下と存在下の 2 回滴定した。滴定は、一定イオン強度の溶液を与える高い一定濃度の無関係電解質下で行った。

40

【0118】

このために、高度に可溶性の塩、例えば、ナトリウムおよびカリウム塩が使用される。濃度逐次安定度定数 (concentration step stability constant) (K_n) は実験から決定される。加えて、この方法は、形成された錯体の組成に関する情報、特に、リガンドの最大結合可能数 (n) に関する情報を提供する。

【0119】

BjerrumpH滴定法により錯体の逐次安定度定数を決定する従来の方法は、次の

50

ように行われた：

【0120】

調査化合物の試料 ($3 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を 14.0 ml の 0.5 M KNO_3 水溶液中に溶解した。 1 ml の 0.05 M M^{z+} 塩水溶液を激しく攪拌しながら添加した。その系を、 1.6 の M^{z+} / L 比率で調査した。溶液の pH 値を共存するリガンドおよび金属イオンのために固定した。混合物を広範囲の pH 値 (最大 pH $11.0 \sim 11.5$) 内で 0.05 M NaOH 水溶液で滴定した。使用した滴定剤の量 (V_{NaOH} , ml) および溶液の pH 値を各滴定点で記録した。残渣が形成され、溶液が混濁するか、または溶液の色が変化した時点で、 pH 値、変化の性質および滴定に消費された NaOH の量を記録した。滴定の刻みは 0.25 ml であった。 $\lg K_n$ の値を、錯体形成関数の各半整数値 $-n = n - 0.5$ に対し、Bjerrum 曲線 $-n = f(\text{pA})$ により決定した。

10

【0121】

現在では、Bjerrum 法が錯体形成過程の調査に用いられることが多い。この方法により、平衡条件下の遊離リガンドの濃度 ($[\text{L}^-]$) および錯体形成関数 $-n$ [これは錯体に組み込まれたリガンドの平均数である] の 2 つのパラメータの決定が可能となる。したがって、実験データを使って、値 $[\text{L}^-]$ を各滴定点に対し計算することができ (特に、 $-\lg [\text{L}^-] = \text{pA}$)、また、 $-n$ は式 (1) から計算することができる。リガンドがいくつかの解離基を有する場合、式 (1) の K_L 値は最大 pk 値の解離定数の値に合致する。

【0122】

20

K_n 値は、錯体形成関数の各半整数値 ($-n = n - 0.5$) に対し式 (2) に従ってプロットした Bjerrum 曲線 (錯体形成曲線) $-n = f(\text{pA})$ から求められる。したがって、逐次安定度定数 (step stability constant) は、 $-n = n - 0.5$ での遊離リガンドの濃度の逆数に等しいことになる。したがって、 K_n 値が大きいほど、錯体化合物 (キレート) の安定度が高くなる。

【0123】

【数1】

$$\bar{n} = \frac{c_{\text{L}^-} - [\text{L}^-]}{c_{\text{M}^{z+}}} = \frac{(10^{-\text{pH}} + K_L) \cdot C_{\text{NaOH}}^0 \cdot V_{\text{NaOH}}^{\text{added}} - K_L \cdot n_L}{10^{-\text{pH}} \cdot n_{\text{M}^{z+}}} \quad (1)$$

30

$$K_{\text{st}}^n = \frac{1}{[\text{L}^-]} \quad (2)$$

【0124】

式中、 c_{L^-} および $c_{\text{M}^{z+}}$ は、溶液中に存在するリガンドおよび金属の合計濃度、 mol/g であり；

$[\text{L}^-]$ は、遊離リガンドイオンの濃度、 mol/g であり；

K_L は、リガンドの酸解離定数であり；

$V_{\text{NaOH}}^{\text{added}}$ は、任意の滴定点で M^{z+} と L の滴定された混合物に加えられた、 NaOH 溶液 (C_{NaOH}^0 , mol/l) の体積、 l であり；

40

n_L および $n_{\text{M}^{z+}}$ は、滴定された溶液中のリガンド化合物および M^{z+} 塩の量、 mol である。

【0125】

二価の金属を有する調査化合物の錯体に対し Bjerrum 法から求めた $\lg K_1$ 値を表 4 と 5 に示す。 $1:6$ の M^{z+} / L 比率は、 Zn(II) および Fe(II) (配位数 = 6) ならびに Cu(II) (配位数 = 4) に対する最大可能配位数に関するデータに基づいている (非特許文献 33)。

【0126】

表 6. Bjerrum 法 (水溶液、 $c_{\text{L}^-} = 0.02 \text{ M}$; $\text{M}^{z+} / \text{L} = 1:6$; イオン強度 = 0.5 (KNO_3), 22) により求めた、二価金属イオンを有する調査化合物の

50

1 : 1 組成の錯体の第 1 安定度定数 ($\lg K_1$)

【表 6】

化合物番号	二価金属イオンを有する調査化合物の 1 : 1 組成の錯体の第 1 安定度定数 - $\lg K_1$					
	Zn (II)	Cu (II)	Fe (I)	Fe (III)	Mg (I)	Ca (I)
2	4.84	4.17	5.08	5.29	2.59	2.06
3	5.40	5.32	5.95	6.59	4.36	4.57
11	5.05	4.39	6.27	6.60	2.82	$\bar{n} < 0.5$
12	5.46	4.62	6.40	6.10	3.72	3.60

10

【0127】

表 7 . Bjerrum 法 (水溶液、 $C_L = 0.02 M$; $M^{2+} / L = 1 : 6$; イオン強度 = $0.5 (KNO_3)$ 、 $22^\circ C$) により求めた、調査化合物と亜鉛イオンの比が 1 : 1 の錯体の逐次安定度定数

20

【表 7】

化合物番号	調査化合物と亜鉛イオンの比が 1 : 1 の錯体の逐次安定度定数		
	第 1 安定度定数、 $\lg K_1$	第 2 安定度定数、 $\lg K_2$	第 3 安定度定数、 $\lg K_3$
1	4.52	4.21	3.75
2	4.84	4.50	2.60
3	5.40	5.05	3.80
6	5.62	5.15	4.04
8	6.25	5.80	5.05
10	5.50	5.24	4.48
11	5.05	4.70	2.87
12	5.46	5.03	3.38

30

【0128】

このように、この調査は、調査化合物、特に、ジカルボン酸ビスアミド誘導体が、効果的な錯体形成剤であり、それらの大部分が遷移金属イオンに対し 5 以上の高い $\lg K_1$ の値を有すること明らかになったことを示している。さらに、一般式 I の請求化合物は、鉄イオンとの間でわずかに高い錯体形成能力を示すことが明らかになった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06	
A 6 1 P	27/12	(2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/18	(2006.01)	A 6 1 P	17/18	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
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	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	39/04	(2006.01)	A 6 1 P	39/04	

(72)発明者 クロモヴァ, タチアナ アレクサンドロヴナ
ロシア連邦 2 4 8 0 1 0 カルーガ, ウーリツァ ビリビナ, 1 7 - 6 0

(72)発明者 ジェルトゥヒナ, ガリーナ アレクサンドロヴナ
ロシア連邦 1 2 9 3 4 4 モスクワ, ウーリツァ イスクレイ, 1 3 / 1 - 2 9 2

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特開昭63-280069(JP,A)
特開昭63-044567(JP,A)
国際公開第2002/013843(WO,A1)
特開2014-092775(JP,A)
TETRAHEDRON LETTERS, 1999年, Vol. 40, pp. 1685-1688
Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2002年, Vol. 17 (6), pp. 369-374
BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE GEORGIAN SSR, 1984年, Vol. 115, pp. 89-92
REGISTRY(STN)[online], 2009.01.29[検索日 2018.03.26]CAS登録番号 1097568-27-8
REGISTRY(STN)[online], 2009.01.26[検索日 2018.03.26]CAS登録番号 1096094-70-0
Nucleic Acids Research, 1993年, Vol. 21, No. 25, pp. 5950-5956
Inorganic Chemistry, 1995年, Vol. 34, pp. 2316-2322
ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, 1978年, Vol. 35, No. 2, pp. 175-179

第4版実験化学講座22有機合成I V - 酸・アミノ酸・ペプチド - , 丸善株式会社, 1999年
第3刷, 第137 - 151頁

Bioconjugate Chemistry, 2000年, Vol. 11, pp. 599-603

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus / REGISTRY (STN)