

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-536926

(P2024-536926A)

(43)公表日 令和6年10月8日(2024.10.8)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D	215/42 (2006.01)	C 0 7 D 215/42	4 C 0 8 4
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全130頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-539228(P2024-539228)	(71)出願人	524086669
(86)(22)出願日	令和4年9月6日(2022.9.6)		ギズモ セラピューティクス インコーポ レイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年5月7日(2024.5.7)		G I S M O T H E R A P E U T I C S , I N C .
(86)国際出願番号	PCT/US2022/042597		アメリカ合衆国 4 0 5 0 6 - 0 2 8 6
(87)国際公開番号	WO2023/038876		ケンタッキー州 レキシントン アステッ ク - ユーケイ エイ 2 6 8
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)	(74)代理人	100105957
(31)優先権主張番号	63/241,148		弁理士 恩田 誠
(32)優先日	令和3年9月7日(2021.9.7)	(74)代理人	100068755
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 恩田 博宣
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100142907
			弁理士 本田 淳
		(74)代理人	100152489
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グリコサミノグリカンとのアミロイドペプチド相互作用の阻害剤を含む化合物及び医薬組成物、治療の方法、並びにその使用

(57)【要約】

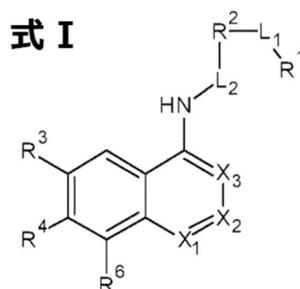
本開示は、キノリン及びキナゾリン誘導体化合物並びにその医薬組成物を提供する。これらの化合物は、GAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)とヘパラン硫酸グリコサミノグリカン(HS-GAG)との間の相互作用を阻害し、そのため、アミロイドーシスと関連する神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病)及び他のアミロイド障害の治療及び予防のための治療薬として有用であり得る。本開示はさらに、神経変性疾患及びアミロイド疾患を治療及び予防する方法、並びにグリコサミノグリカン(GAG)とGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)との相互反応を阻害することができる有機小分子化合物を同定するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物：

【化 1】



10

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体

(式中、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で $-CR^9-$ 又はNであり； R^9 は、アルキル、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 X_1 が CR^9 である場合、 R^9 と R^6 は結合して、5～7員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R^3 及び R^4 は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 R^3 と R^4 は結合して、縮合フェニルを形成でき；

20

R^5 は、H、C1～6アルキルであり；

R^2 は、C1～6アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されているフェニル；C1～6アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

L_1 は、結合、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-[CR^7R^8]_n-$ であり(式中、 R^7 及び R^8 は、独立に：F、C1～6アルキル、結合してC3～6炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する)、

30

$n = 0, 1, 2, 3$ ；

L_2 は、結合又は $-N=C(R^5)-$ であり得；

R_1 は、存在しないか、アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

R^6 はアルキルである)

及びその薬学的に許容される塩(その炭素-窒素二重結合に関する全幾何異性体及び可能性のある互変異性体も含まれる)。

40

【請求項 2】

下記：

(E)-4-(E)-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物1)

(E)-7-クロロ-4-(E)-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-1,4-ジヒドロキノリン(化合物2)

(E)-4-(E)-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物3)

(Z)-1-(4-(2-(6-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)メ

50

- チル)フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨージド(化合物4)
- (E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキノリン(化合物5)
- (E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)モルホリン(化合物6)
- (E)-7-クロロ-4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノロン(化合物7)
- (E)-1-(4-(2-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール(化合物8)
- (Z)-1-メチル-4-(2-(キノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ピリジン-1-イウムヨージド(化合物9) 10
- (E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(化合物10)
- 4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩(化合物11)
- 4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-7-メトキシキノリン(化合物12)
- (E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリンリン酸塩(化合物13)
- (E)-4-(2-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)ヒドラジニル)-7-クロロキノリン塩酸塩(化合物14) 20
- 7-クロロ-4-(2-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)ヒドラジニル)キナゾリン塩酸塩(化合物15)
- 7-クロロ-4-(2-(1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンリン酸塩(化合物16)
- (E)-1-(5-(1-(2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨージドリン酸塩(化合物17)
- (E)-7-クロロ-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンリン酸塩(化合物18) 30
- (E)-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン(化合物19)
- 7-クロロ-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン(化合物20)
- (E)-4-(2-(1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキナゾリン(化合物21)
- 7-クロロ-4-(2-(1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キノリン(化合物22) 40
- 1-(5-(1-(2-(7-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨージド(化合物23)
- (E)-6-クロロ-1-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)フタラジン(化合物24)
- 7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-アミン(化合物25)
- (E)-1-(5-(1-(2-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)ヒドラジニリ 50

デン)エチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 26)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン塩酸塩 (化合物 27)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン (化合物 28)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン (化合物 30)

6 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 31)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 32)

7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル)イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 33)

N - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 34)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノリン塩酸塩 (化合物 35)

7 - クロロ - N - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 37)

5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 40)

N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミン (化合物 41)

7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ)メチル)フェニル)キノリン - 4 - アミン (化合物 42)

1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 43)

N - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 44) 及び

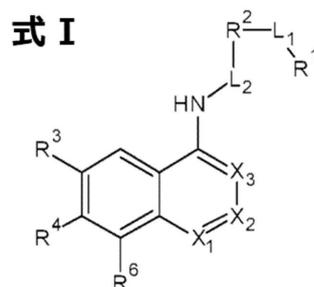
7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 - アミン (化合物 45)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

治療量の式 I の化合物：

【化 2】



40

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物であって、

50

(式中、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で $-CR^9-$ 又は N であり； R^9 は、アルキル、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 X_1 が CR^9 である場合、 R^9 と R^6 は結合して、5～7員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R^3 及び R^4 は独立しており、任意選択で H 、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 R^3 と R^4 は結合して、縮合フェニルを形成でき；

R^5 は、 H 、 $C1\sim6$ アルキルであり；

R^2 は、 $C1\sim6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されているフェニル； $C1\sim6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

L_1 は、結合、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-[CR^7R^8]_n-$ であり(式中、 R^7 及び R^8 は、独立に： F 、 $C1\sim6$ アルキル、結合して $C3\sim6$ 炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する)、

$n = 0, 1, 2, 3$ ；

L_2 は、結合又は $-N=C(R^5)-$ であり得；

R_1 は、存在しないか、アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

R^6 はアルキルである)

前記治療量が、グリコサミノグリカン(GAG)へのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害するのに有効である、医薬組成物。

【請求項4】

式Iの前記化合物が下記：

(E)-4-(E)-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物1)

(E)-7-クロロ-4-(E)-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-1,4-ジヒドロキノリン(化合物2)

(E)-4-(E)-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物3)

(Z)-1-(4-(2-(6-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨージド(化合物4)

(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキノリン(化合物5)

(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)モルホリン(化合物6)

(E)-7-クロロ-4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノロン(化合物7)

(E)-1-(4-(2-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール(化合物8)

(Z)-1-メチル-4-(2-(キノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ピリジン-1-イウムヨージド(化合物9)

(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(化合物10)

4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩(化合物11)

- 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 1 2)
- (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 1 3)
- (E) - 4 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 1 4)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 1 5)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 6) 10
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 1 7)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 8)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 1 9)
- 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 2 0) 20
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 2 1)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 2 2)
- 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 2 3)
- (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 2 4) 30
- 7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 2 5)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 2 6)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 2 7) 40
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 2 8)
- 1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 2 9)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 3 0)
- 6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2) 50

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 -
メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
- クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イ
ル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 3 5)

4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒ
ドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 3 6)

7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジ
ン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) -
7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 3 8)

N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4
- アミン (化合物 3 9)

5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H
- イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0)

N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナ
ゾリン - 4 - アミン (化合物 4 1)

7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミ
ン (化合物 4 2)

1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3
- メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
- クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4)

7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン
- 4 - アミン (化合物 4 5)

からなる群から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

神経変性疾患、障害又は病態の治療又は予防のための、請求項 3 又は 4 のいずれか一項
に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記神経変性疾患、障害又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症又はアルファ - シ
ヌクレイノパチーである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記神経変性疾患、障害又は病態が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項 5 に記載の医
薬組成物。

【請求項 8】

前記神経変性疾患、障害又は病態が、アルツハイマー病又は認知症である、請求項 5 に
記載の医薬組成物。

【請求項 9】

アミロイド疾患、障害又は病態の治療又は予防のための、請求項 3 又は 4 のいずれか一
項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記アミロイド疾患が A A アミロイドーシスである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 G B A P がベータ - アミロイドであり、アミロイド疾患、障害又は病態がアルツハ
イマー病又は脳アミロイドアンギオパチーである、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 G B A P がタウであり、アミロイド疾患、障害又は病態がアルツハイマー病、F T
D 又はタウオパチーであり；前記 G B A P がアルファ - シヌクレインであり、アミロイド

10

20

30

40

50

神経変性障害がパーキンソン病、多系統萎縮症又はアルファ - シヌクレイノパチーであり；前記 G B A P が T D P - 4 3 であり、アミロイド神経変性障害がアルツハイマー病、前頭側頭型認知症又は A L S である、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記 G B A P が S A A であり、前記アミロイド疾患、障害又は病態が A A アミロイドーシスである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

H S - G A G への G B A P 結合と関連するアミロイド疾患、障害又は病態の治療又は予防のための方法であって、前記方法が：

H S - G A G への G B A P 結合と関連するアミロイド疾患、障害又は病態の治療又は予防を必要とする対象を選択することと；

それを必要とする対象に、H S - G A G への G A G 結合性アミロイドペプチド (G B A P) の結合を阻害する少なくとも 1 つの式 I の化合物を含む治療量の請求項 3、4 又は 9 に記載の医薬組成物を投与することとを含み、

H S - G A G への G B A P 結合と関連するアミロイド疾患、障害又は病態は、前記対象において治療又は予防される、方法。

【請求項 1 5】

前記アミロイド疾患、障害又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、A L S、又は A A アミロイドーシスである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記化合物が下記：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)

(E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)

(Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - N , N , N - トリメチルメタンアミノウムヨージド (化合物 4)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) モルホリン (化合物 6)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)

(E) - 1 - (4 - ((2 - (1 , 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (化合物 8)

(Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (化合物 1 0)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン塩酸塩 (化合物 1 1)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 1 2)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 1 3)

(E) - 4 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 1 4)

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 1 5)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 6)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 1 7)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 8)

10

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 1 9)

7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 2 0)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 2 1)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 2 2)

20

1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 2 3)

(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 2 4)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 2 5)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 2 6)

30

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 2 7)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 2 8)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 2 9)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 3 0)

40

6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン 塩酸塩 (化合物 3 5)

50

4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒ
ドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 3 6)

7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジ
ン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) -
7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 3 8)

N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4
- アミン (化合物 3 9)

5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H
- イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0)

N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナ
ゾリン - 4 - アミン (化合物 4 1)

7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミ
ン (化合物 4 2)

1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3
- メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
- クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4)

7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン
- 4 - アミン (化合物 4 5)

からなる群から選択される、請求項 1 4 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

H S - G A G へのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害又は病態の
治療又は予防のための方法であって、前記方法が：

H S - G A G へのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病
態の治療又は予防を必要とする患者を選択することと；

それを必要とする対象に、H S - G A G への G A G 結合性アミロイドペプチド (G B
A P) の結合を阻害する少なくとも 1 つの小分子化合物を含む治療量の医薬組成物を投与
することとを含み、

前記治療量が、H S - G A G への G B A P の結合を阻害するのに有効であり、さらに、
H S - G A G へのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害又は病態が前
記患者において治療又は予防される、方法。

【請求項 1 8】

H S - G A G への G A G 結合性アミロイドペプチド (G B A P) の結合を阻害する化
合物がペプチドでもタンパク質でもない、請求項 1 7 又は 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記アミロイド疾患、障害又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シ
ヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前
頭側頭型認知症、A L S、又は A A アミロイドーシスである、請求項 1 7 ~ 1 8 のいずれ
か一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記化合物が下記：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジ
リデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)

(E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール
- 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラ
ゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)

(Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) メ
チル) フェニル) - N , N , N - トリメチルメタンアミニウムヨージド (化合物 4)

10

20

30

40

50

- (E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)
- (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) モルホリン (化合物 6)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)
- (E) - 1 - (4 - ((2 - (1, 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1H - イミダゾール (化合物 8)
- (Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9) 10
- (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (化合物 10)
- 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 塩酸塩 (化合物 11)
- 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)
- (E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)
- (E) - 4 - (2 - ((6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン 塩酸塩 (化合物 14) 20
- 7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 15)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 16)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18) 30
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19)
- 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 20)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22) 40
- 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23)
- (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 24)
- 7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムリ 50

ン酸塩（化合物 26）

（E）-7-クロロ-4-（2-（1-（6-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）エチリデン）ヒドラジニル）キナゾリン塩酸塩（化合物 27）

7-クロロ-4-（2-（1-（2-（4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-4-イル）エチリデン）ヒドラジニル）キナゾリン（化合物 28）

1-（3-（1-（2-（7-クロロキナゾリン-4-イル）ヒドラジニリデン）エチル）フェニル）-N,N-ジメチルメタンアミン（化合物 29）

7-クロロ-4-（2-（1-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）エチリデン）ヒドラジニル）キナゾリン（化合物 30）

6-クロロ-N-（6-（4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）-5-メトキシピリジン-3-イル）フタラジン-1-アミンリン酸塩（化合物 31）

（E）-4-（2-（1-（6-（1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）エチリデン）ヒドラジニル）-7-クロロキナゾリン（化合物 32）

7-クロロ-N-（6-（4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）-5-メトキシピリジン-3-イル）イソキノリン-4-アミンリン酸塩（化合物 33）

N-（6-（1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-クロロキナゾリン-4-アミンリン酸塩（化合物 34）

（E）-7-クロロ-4-（2-（3-フルオロ-4-（1H-イミダゾール-1-イル）ベンジリデン）ヒドラジニル）キノリン塩酸塩（化合物 35）

4-（2-（1-（4-（1H-イミダゾール-1-イル）フェニル）エチリデン）ヒドラジニル）-7-クロロキノリンリン酸塩（化合物 36）

7-クロロ-N-（6-（2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）イソキノリン-4-アミンリン酸塩（化合物 37）

4-（2-（4-（1H-イミダゾール-1-イル）ベンジリデン）ヒドラジニル）-7-クロロキノリン二塩酸塩（化合物 38）

N-（4-（4-エチルピペラジン-1-イル）フェニル）ベンゾ[g]キノリン-4-アミン（化合物 39）

5-（（7-クロロキナゾリン-4-イル）アミノ）-2-（4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-3-オールリン酸塩（化合物 40）

N-（6-（1H-イミダゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-クロロキナゾリン-4-アミン（化合物 41）

7-クロロ-N-（3-（（ジエチルアミノ）メチル）フェニル）キノリン-4-アミン（化合物 42）

1-（5-（（7-クロロキナゾリン-4-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨージドリン酸塩（化合物 43）

N-（6-（1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-イル）-7-クロロキノリン-4-アミン（化合物 44）

7-クロロ-N-（2-（（ジメチルアミノ）メチル）ピリジン-4-イル）キノリン-4-アミン（化合物 45）

からなる群から選択される、請求項 17～19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

グリコサミノグリカン（GAG）に直接結合する小分子化合物を検出するための方法であって、前記方法が：

（a）GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化することと；

（b）固定化されたGAGを、既知量のGBAPと、少なくとも1つの候補化合物の存在下で接触させることと；

（c）前記固定化されたGAGに結合した前記GBAPの量を測定することとを含み、

有機小分子化合物が、前記GAGへの前記GBAPの結合を阻害するのに有効である、

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 22】

グリコサミノグリカン (GAG) に直接結合する有機小分子を検出するための方法であって、前記方法が：

- (a) GAG をマルチウェルプレートの表面に固定化することと
- (b) GAG を少なくとも 1 つの候補小有機化合物と接触させることと；
- (c) 非結合小有機化合物を除去することと；
- (d) GBAP を加えることと；
- (e) 固定化された GAG に結合した前記 GBAP の量を測定することとを含み、

小分子化合物が前記 GAG への前記 GBAP の結合を阻害するのに有効である、方法。

10

【請求項 23】

前記 GBAP が、アミロイド - ベータ、アルファ - シヌクレイン、TDP - 43、タウ、SAA、IAPP、並びにそれらの誘導体及び断片からなる群から選択される、請求項 21 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

アミロイド神経変性障害の治療又は予防のための方法であって、前記方法が：

アミロイド神経変性障害の治療又は予防を必要とする対象を選択することと；

前記対象に、HS - GAG への GBAP 結合の二重阻害剤である治療量の化合物を投与することとを含み、2 つの GBAP が、A ベータ、タウ、TDP - 43 及びアルファ - シヌクレインからなる群から選択され、

20

前記アミロイド神経変性障害が前記対象において治療又は予防される、方法。

【請求項 25】

前記 2 つの GBAP が A ベータ及びタウであり、前記アミロイド神経変性障害がアルツハイマー病である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

それらの GBAP がタウ及び TDP - 43 であり、そのアミロイド障害が FT D である、請求項 24 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記アミロイド神経変性障害が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンジオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又は AA アミロイドーシスである、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記化合物が下記：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジリデン)ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)

(E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ) - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)

40

(Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル) - N, N, N - トリメチルメタンアミニウムヨージド (化合物 4)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)モルホリン (化合物 6)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノロン (化合物 7)

(E) - 1 - (4 - ((2 - (1, 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル) - 1H - イミダゾール (化合物 8)

50

(Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (化合物 10)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン塩酸塩 (化合物 11)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)

(E) - 4 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 14)

7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 15)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 16)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19)

7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 20)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22)

1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23)

(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 24)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 26)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 27)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 28)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル)
エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 3 0)

6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 -
メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリ
ジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 -
メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
- クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イ
ル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 3 5)

4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒ
ドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 3 6)

7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジ
ン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) -
7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 3 8)

N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4
- アミン (化合物 3 9)

5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H
- イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0)

N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナ
ゾリン - 4 - アミン (化合物 4 1)

7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミ
ン (化合物 4 2)

1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3
- メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
- クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4)

7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン
- 4 - アミン (化合物 4 5)

からなる群から選択される、請求項 2 4 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

アミロイド障害を治療する方法であって、前記方法が：

アミロイド障害の治療を必要とする対象を選択することと；

それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン (G A G) に結合する治療量の化合
物を投与することとを含み、前記治療量が前記 G A G への G A G 結合性アミロイドペプチ
ド (G B A P) 結合を阻害するのに有効であり、

前記アミロイド障害が前記対象において治療される、方法。

【請求項 3 0】

前記 G A G がヘパラン硫酸 G A G (H S - G A G) である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

アミロイド神経変性障害が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シヌクレイノ
パチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認
知症、A L S、又は A A アミロイドーシスである、請求項 2 9 ~ 3 0 のいずれか一項に記
載の方法。

【請求項 3 2】

前記化合物が下記：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジ

10

20

30

40

50

- リデン)ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)
 (E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)
 (Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - N , N , N - トリメチルメタンアミノウムヨージド (化合物 4)
 (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)
 (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) モルホリン (化合物 6) 10
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)
 (E) - 1 - (4 - ((2 - (1 , 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (化合物 8)
 (Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)
 (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (化合物 10)
 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン塩酸塩 (化合物 11) 20
 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)
 (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)
 (E) - 4 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 14)
 7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 15)
 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 16) 30
 (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18)
 (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19) 40
 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 20)
 (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)
 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22)
 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23) 50

- (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 2 4)
- 7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 2 5)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 2 6)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 2 7) 10
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 2 8)
- 1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 2 9)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 3 0)
- 6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2) 20
- 7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)
- N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 3 5)
- 4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 3 6)
- 7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7) 30
- 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 3 8)
- N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4 - アミン (化合物 3 9)
- 5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0)
- N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミン (化合物 4 1)
- 7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミン (化合物 4 2) 40
- 1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)
- N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4)
- 7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 4 5)

からなる群から選択される、請求項 2 9 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本開示は、一般的に、アルツハイマー病などのアミロイド神経変性疾患を含むアミロイド障害の治療のための化合物を発見する分野に関する。アミロイドペプチドとグリコサミノグリカン（GAG）の相互作用を阻害する化合物、並びに医薬組成物、及びその使用が提供される。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

本開示の記載全体にわたって、科学論文及び特許又は特許出願を含む特定の刊行物が参照される。これらの刊行物のそれぞれが、本明細書において言及される場合、全体として参照により組み込まれることが意図される。

10

【 0 0 0 3 】

アミロイド障害。アミロイド障害は、アミロイドペプチド又はタンパク質が、ミスフォールドされ、凝集し、臓器及び/又は組織に異常に沈着するプロセスであるアミロイドーシスと関連する（非特許文献1）。タンパク質又はペプチドは、その二次構造の変化のために、特定の凝集した不溶性形態（アミロイド線維）をとる場合、アミロイドであると記載される。それぞれ特定のタンパク質ミスフォールディングのために約30の異なる種類のアミロイドーシスがある。症状は、アミロイド沈着の部位に応じて大きく異なる。アミロイドーシスは遺伝性でも後天性でもあり得る。アミロイド障害としては、例えば、アルツハイマー病；パーキンソン病；筋萎縮性側索硬化症、プリオン病（別名、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病；ウシ海綿状脳脊髄炎（*Encephalomyelitis*）；狂牛病）；アミロイド軽鎖（AL）アミロイドーシス及び続発性アミロイドーシスがある。

20

【 0 0 0 4 】

アミロイド神経変性疾患。特定のタンパク質のミスフォールディング及び凝集は、種々の神経変性障害において発生する。アルツハイマー病において、2つの主要な凝集タンパク質は - アミロイド及びタウである。これらのタンパク質のコンフォメーションバリエーションにより形成された異常な集合体は、小型のオリゴマーから老人斑及び神経原線維のもつれ（*neurofibrillary tangles*）などの特徴的病変までサイズが様々である。プリオン病との病的類似性は、これらのタンパク質性病変の形成及び拡散が、共通の分子機構 - 乱れた（*corruptive*）タンパク質テンプレートを含有し得ることを示唆する（非特許文献2）。

30

【 0 0 0 5 】

アミロイドペプチド及びタンパク質。アミロイド疾患は、部分的には、アミロイドペプチド又はタンパク質の自己会合によって細胞内又はその周囲に不溶性線維状複合体が形成され、それによる正常な細胞機能の妨げにより起こされる。公知のアミロイドペプチド/タンパク質のいくつかは、ベータ - アミロイド（1 - 42）及びベータ - アミロイド（1 - 40）を含むベータ - アミロイド（Aベータ； - アミロイド）ペプチド、プリオンタンパク質、タウ、アルファ - シヌクレイン、TDP - 43、隣島アミロイドポリペプチド（IAPP）、トランスサイレチン、ベータ2ミクログロブリン、血清アミロイドA（SAA）、及び免疫グロブリン軽鎖ALである。

40

【 0 0 0 6 】

ベータ - アミロイド（Aベータ； - アミロイド；アミロイド - ベータ）。「アミロイド」仮説によると、ベータ - アミロイドペプチドの脳内の沈着がアルツハイマー病における中心事象である。アルツハイマー病患者の脳は、アミロイドペプチドベータ - アミロイドの細胞外沈着からなる老人斑を含有する。アミロイド斑は他の構成要素も含有し、それらには相当量のグリコサミノグリカン（GAG）がある。ベータ - アミロイドは、逆平行ベータシート様構造へのコンフォメーション変化を受け、凝集する傾向を有する（ベータ - アミロイドの凝集はインビトロでも誘導され得る）。このプロセスは原線維形成と称され、それはアミロイド線維の形成をもたらす。ベータ - アミロイドは、特にAベータオリゴマーの形態で、培養された哺乳動物細胞にインビトロで毒性を示し得る（非特許文献

50

3)。

【0007】

アルファ-シヌクレイン(α-シヌクレイン)は、パーキンソン病に遺伝的かつ神経病的に関連した神経タンパク質である。一般的に、プロトフィブリルと呼ばれるα-シヌクレインの異常な可溶性オリゴマーコンフォメーションが、シナプス機能を含む種々の細胞内標的への作用により、細胞恒常性の崩壊及び神経細胞死を媒介する毒性種であると考
えられている(非特許文献4)。さらに、分泌されたα-シヌクレインは、凝集のシー
ディング(seeding)を含め、隣接する細胞に対して有害な作用を及ぼすことがあり、
そのためおそらく疾患伝播に寄与する。このタンパク質により与えられる毒性機能の標
的化は、パーキンソン病及びシヌクレイノパチーの新規の治療戦略につながり得る。

10

【0008】

タウ。タウタンパク質(タウタンパク質)は、遺伝子MAPT(微小管結合タンパク質
タウ)からの選択的スプライシングにより産生される一群の可溶性タンパク質である。そ
れらは、主として、軸索中の微小管の安定性を維持することにおいて役割を有し、中枢神
経系のニューロン中に豊富にある。アルツハイマー病及びパーキンソン病などの神経系の
病状及び認知症は、神経原線維のもつれと呼ばれるハイパーリン酸化された不溶性凝集体
になったタウタンパク質と関連する。用語「プリオン様」は、アルツハイマー病及び前頭
側頭型認知症のような種々のタウオパチーにおけるタウ病状のいくつかの態様を説明する
ようにしばしば使用される。プリオンは、天然タンパク質のミスフォールディングを誘導
して病状を永続させるそれらの能力により定義される。病的なタウ凝集体が、天然タウ
タンパク質のミスフォールディングを誘導する能力を有することが示された(非特許文献5
)。

20

【0009】

TARDNA結合タンパク質43(TDP-43)。前頭側頭葉認知症(FTLD)
及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む数種の神経変性疾患からなるTDP-43プロ
テインオパチー(非特許文献2)は、ポリユビキチン化されハイパーリン酸化された完全長
及び短縮型TDP-43により形成された封入体の特徴とする。TDP-43は、インビ
トロ及びインビボで神経毒性のある構造的に安定な球状オリゴマーを形成し得る。そのよ
うなオリゴマーは、遺伝子導入TDP-43マウス及びFTLD-TDP患者の前脳に存
在する。

30

【0010】

血清アミロイドA(SAA)。SAAはペプチドであり、急性期反応時には血清中で1
000倍にも上昇し得る。SAAの断片は、「続発性」アミロイド疾患において蓄積する
、高度に組織化された不溶性フィブリルを形成し得る(非特許文献6)。

【0011】

グリコサミノグリカン(本明細書及び当技術分野で「GAG」又は「GAGs」とも称
される)は、おそらくはエフェクター分子との相互作用により、多くの細胞プロセスの調
節に關与する天然の炭水化物系分子である(非特許文献7)。GAGは、反復する2つの
糖(二糖)単位の直線的な非分岐鎖であり、その長さは最大150単位であり得る。イン
ビボで、GAGは、典型的には、特定のタンパク質に連結して、それによりプロテオグリ
カンを形成する。全てのGAG(ヒアルロン酸を除く)は、糖の環ヒドロキシル基に様々
にエステル化された硫酸基を含有する。これらの負電荷を帯びた基は、GAGに起因する
生物学的性質を顕著に示すと考えられる。主要な4種類の硫酸化GAG:(1)ヘパラン
硫酸(HS-GAG);(2)コンドロイチン硫酸(CS-GAG);(3)ケラタン硫
酸(KS-GAG);及び(4)デルマトン硫酸(DS-GAG)がある。HS-GAG
は構造的にヘパリンに非常に類似している。その複雑な生合成は可変的に硫酸化された二
糖反復をもたらす。HS-GAGは、多くの生物活性のあるペプチド及びタンパク質の結
合部位を含有する;相互作用はヘパリン結合ドメインにより媒介される。高度に多様性
のある硫酸化パターンのため、HS-GAGが最高100万の多様な存在し得る結合部位を
含有し得ることが推定される。組織中で、GAGは膜タンパク質に連結してプロテオグリ

40

50

カンを形成する。ヘパラン硫酸プロテオグリカン (H S P G) は、脊椎動物及び無脊椎動物組織の広範囲の細胞の細胞表面並びに細胞外マトリックスと会合する遍在性の高分子である。基本的な H S P G 構造は、いくつかの直鎖ヘパラン硫酸鎖が共有結合しているタンパク質コアで構成されている (非特許文献 7)。プロテオグリカンコアタンパク質の 3 種の主要なファミリー：膜貫通型シンデカン、グリコシルホスファチジルイノシトール結合型グリピカン、並びに基底膜 P G パールカン及びアグリリンが特徴付けられている。

【 0 0 1 2 】

ヘパリンは、広く使用されている抗凝固剤であり、最も徹底的に研究された G A G の 1 つである。それは、主に肥満細胞に見られる、高度に硫酸化された形態のヘパラン硫酸である。市販製品として、ヘパリンは、約 2 0 ~ 6 0 モノマー単位のヘテロオリゴ二糖組成物である。それにはタンパク質が全く会合されていない。ヘパリンは、通常、生化学的及び結合アッセイにおいて、H S - G A G との類似性のために H S - G A G の代わりに使用される。(非特許文献 7)。

10

【 0 0 1 3 】

ヘパリン結合ドメイン。多くの生物活性のあるペプチド及びタンパク質は、G A G に結合するヘパリン結合ドメインを有する (非特許文献 7)。これらには、ケモカイン、サイトカイン、成長因子、ウイルスエンベロープタンパク質、アミロイドペプチド、フィブロネクチンなどがある。一般的に、異なるヘパリン結合ドメインの間にアミノ酸配列相同性はなく、そのため選択性のための分子的基礎を提供する。タンパク質と、ヘパリン及びヘパラン硫酸などの G A G との相互作用は生物学的に非常に重要ではあるが、タンパク質 - G A G 結合の構造的要件は詳細に特徴付けられていない。イオン性相互作用はタンパク質 - G A G 結合の促進において重要である。同一の荷電にもかかわらず、アルギニン残基はリジン残基よりも強く G A G に結合する。ベータ - アミロイド、アルファ - シヌクレイン、T D P - 4 3、S A A 及びタウを含むほとんどのアミロイドペプチド及びタンパク質はヘパリン結合ドメインを有する。

20

【 0 0 1 4 】

グリコサミノグリカン (G A G) 及びアミロイド障害。H S - G A G などの G A G は、アミロイド疾患の病因に関与している (非特許文献 8)。H S - G A G は、アミロイド前駆体と会合し、フィブリルへのそれらの集合に要求されるコンフォメーション変化を誘導することにより原線維形成を促進し得る。H S - G A G は、また、それらの安定性に寄与する発現期フィブリルと会合したままである。ベータ - アミロイドのヘパリン結合領域は、ベータ - アミロイド配列中の 1 3 ~ 1 6 位に対応する正電荷を帯びたドメイン H i s G l n L y s L y s として定義された。ベータ - アミロイドが、高い親和性で、H S - G A G とインビトロで直接結合により相互作用することが示された。H S - G A G 並びに他の硫酸化 G A G 及びヘパリンは、フィブリル形成を伴うベータ - アミロイドベータ - シートコンフォメーションを加速させる。硫酸化 G A G 及び H S - G A G は、タウ又はアルファ - シヌクレインなどのアミロイド形成タンパク質と関連する他のアミロイド疾患に関与してきた (非特許文献 8)。

30

【 0 0 1 5 】

H S - G A G は、神経系にわたるプリオン様プロテオパチーシード (p r o t e o p a t h i c s e e d s) の拡散に関与している。最近の実験による証拠は、線維状タンパク質凝集体の経細胞伝搬が、神経変性疾患の進行をプリオン様の様式で進めることを示唆する (非特許文献 9)。この現象は、現在、細胞及び動物モデルにおいて詳細に説明されており、タンパク質凝集体の細胞外空間への放出を含む。次いで、遊離凝集体は隣接する細胞に入り、さらなる線維形成をシーディングする。プロテオパチーシードのプリオン様伝搬は、タウオパチー及びシヌクレイノパチーを含む神経変性疾患の進行の根底にあり得る。細胞への凝集体侵入は、経細胞伝搬における重要な段階である。ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、タウ凝集体の結合及び取り込み、それに続く正常な細胞内タウのシーディングの重大なメディエータであることが示されている。この経路は、培養細胞、一次ニューロン、及び脳における凝集体取り込みを媒介する。 - シヌクレインフィブリルは同じ

40

50

侵入機構を使用して細胞内凝集をシーディングする。これは、凝集体伝搬における主要な段階の分子的基礎を確立する。

【0016】

アミロイド疾患の治療薬の発見及び開発。アミロイド障害は、アミロイド形成ポリペプチドに関連している。そのため、アミロイドタンパク質の凝集、ミスフォールディング、伝搬又は沈着を選択的に遮断することができる薬物は、種々のアミロイドーシス、例えば、アルツハイマー病、炎症性アミロイドーシス、及びプリオン病において予防的及び/又は治療的利益を提供することが期待され得る。相当な研究にもかかわらず、アルツハイマー病などのアミロイド疾患の有効な治療薬を開発する努力は非常に限定的にしか成功しておらず、新たな治療薬を開発する必要がある。

10

【0017】

GAGミメティクス。以前に開示されたADを治療するための1つの方法はGAGミメティクスを含む。例えば、特定の小分子硫酸化化合物は、アミロイドペプチドのGAGへの結合を阻害し、ADの動物モデルにおいてインビボ活性を示す(非特許文献10);しかし、そのような硫酸化化合物はGAGと結合せず、むしろアミロイドペプチドと直接相互作用する。

【0018】

本開示の1つの目的は、GAGとアミロイドペプチドの間の相互作用を阻害することが可能な小分子化合物の発見である。本明細書に記載される通り、そのような化合物がアミロイド障害の予防及び治療に有用であり得ることが予期される。

20

【0019】

別の目的は、アミロイドペプチドに関連するアミロイド障害の新たな薬物標的を同定することである。

別の目的は、96ウェル又は他のマルチウェルプレート及び分光法などの標準的な検出方法を使用して、例えば、HTSによってなど、化合物ライブラリをスクリーニングするための単純で再現性のあるGAG-アミロイドペプチド結合アッセイを開発することである。

【0020】

以下の特許出願は、抗マラリア剤としてのキノリン-4-イルヒドラジン誘導体を記載する(特許文献1)。

30

本明細書で引用される参考文献のそれぞれは、参照により全体として組み込まれる。本明細書で議論される刊行物はその開示のためだけに提供される。本発明のどのような内容も、本開示が先行発明によりそのような刊行物に先行する権利を有するものではないことの承認として解釈されるべきではない。実際の刊行日は独立に確認される必要があり得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献1】国際公開第2007/104695号

【非特許文献】

40

【0022】

【非特許文献1】チティ, F. (Chitti, F.) 及びドブソン, C. M. (Dobson, C. M.) 著(2017年)、アニュアル・レビュー・オブ・バイオケミストリー(Annual Review of Biochemistry)、86巻、27~68ページ

【非特許文献2】ジュッカー, M. (Jucker, M.) 及びウォーカー, L. C. (Walker, L. C.) 著(2011年)、アナルズ・オブ・ニューロロジ(Ann Neurol)70巻(4号): 532~40ページ

【非特許文献3】レバイン, H., 三世(Levine, H., 3rd) 著(2007年)、アミロイド(Amyloid)14巻(3号): 185~97ページ

50

【非特許文献4】ステファニス, L. (Stefanis, L.) 著 (2012年)、コールド・スプリング・ハーバ・パースペクティブス・イン・メディスン (Cold Spring Harb Perspect Med.) 2巻 (2号)

【非特許文献5】コングドン, E. E. (Congdon, E. E.) 及びシグルズソン, E. M. (Sigurdsson, E. M.) 著 ネイチャー・レビューズ・ニューロロジ (Nat Rev Neurol.) 2018年 7月; 14巻 (7号): 399~415ページ

【非特許文献6】サック, G. H. (Sack, G. H.) 著 (2018年) 血清アミロイドA - 総説 (Serum amyloid A - a review.) モレキュラー・メディスン (Mol Med) 24巻、46

【非特許文献7】リンダール, U. (Lindahl, U.) 及びクジェレン, L. (Kjellen, L.) 著 (2013年) ジャーナル・オブ・インターナル・メディスン (J Intern Med) 273巻 (6号): 555~71ページ

【非特許文献8】メイザ A. (Maiza A.) ら著 (2018年) フェデレーション・オブ・ヨーロッパ・バイオケミカル・ソサイエティーズ・レターズ (FEBS Lett) 592巻 (23号): 3806~3818ページ

【非特許文献9】ホームズ, B. B. (Holmes, B. B.) ら著 (2013年) 米国科学アカデミー紀要 (Proc Natl Acad Sci U S A), 110巻 (33号): E3138~E3147ページ

【非特許文献10】キシレブスキー, R. (Kisilevsky, R.) 著、1996年、ドラッグズ・アンド・エージング (Drugs Aging) 8巻、75~83ページ

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0023】

本開示は、ヘパラン硫酸グリコサミノグリカン (HS-GAG) へのGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の結合を阻害し、そのため、例えばアルツハイマー病並びに他のアミロイド及び神経変性疾患のための治療薬として有用であり得る小分子化合物を提供する。医薬組成物、その使用、及びスクリーニングする方法も記載される。

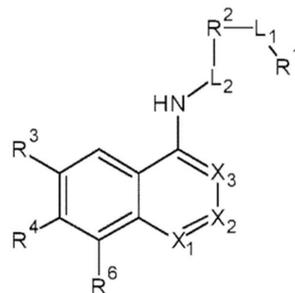
【0024】

一実施形態によると、本開示は、一般式 I の化合物：

【0025】

【化1】

式 I



【0026】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体

(式中、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で -CR⁹ - 又はNであり；R⁹は、アルキル、ハロゲン、-O-アルキルである。 X_1 がCR⁹である場合、R⁹とR⁶は結合して、5~7員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R³及びR⁴は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、-O-アルキルである。R³とR⁴は結合して、縮合フェニルを形成でき；

10

20

30

40

50

R⁵ は、H、C₁ ~ 6 アルキルであり；

R² は、C₁ ~ 6 アルキル、-OH、-O-アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されているフェニル；C₁ ~ 6 アルキル、-OH、-O-アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、-O-アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている5又は6員複素環；-N+(CH₃)₃、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

L₁ は、結合、-CH₃、-CH₂-、-[CR₇R₈]_n-であり（式中、R₇及びR₈は、独立に：F、C₁ ~ 6 アルキル、結合してC₃ ~ 6 炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する）、

n = 0、1、2、3；

L₂ は、結合又は-N=C(R₅)-であり得；

R₁ は、存在しないか、アルキル、-O-アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環；-N+(CH₃)₃、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

R⁶ はアルキルである）

及びその薬学的に許容される塩を提供する。炭素-窒素二重結合に関する全幾何異性体及び可能性がある互変異性体も含まれる。

【0027】

そのような化合物の化学合成は実施例1~42に記載される。化学構造は表1に示される。質量分析法及びNMRデータ分析などの化合物の分析化学データは実施例に記載される。

【0028】

実施例44~48及び50~54に示すように、式Iの化合物は、GBAPとHS-GAGの間の相互作用を阻害し、そのためアミロイドーシスと関連する神経変性疾患及び他のアミロイド疾患の治療薬として有用であり得る。

【0029】

一実施形態によると、HS-GAGへのGBAPの結合を阻害する式Iの化合物は、下記からなる群から選択される：

(E)-4-(E)-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物1)

(E)-7-クロロ-4-(E)-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-1,4-ジヒドロキノリン(化合物2)

(E)-4-(E)-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物3)

(Z)-1-(4-(2-(6-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨージド(化合物4)

(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキノリン(化合物5)

(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)モルホリン(化合物6)

(E)-7-クロロ-4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノロン(化合物7)

(E)-1-(4-(2-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール(化合物8)

(Z)-1-メチル-4-(2-(キノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ピリジン-1-イウムヨージド(化合物9)

(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル

10

20

30

40

50

-) ベンジル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (化合物 10)
- 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリン塩酸塩 (化合物 11)
- 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)
- (E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)
- (E) - 4 - (2 - ((6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 14)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 15)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 16)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19)
- 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 20)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22)
- 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル)) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23)
- (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 24)
- 7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル)) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 26)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 27)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル))) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 28)
- 1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン)) エチル) フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)) フェニル)) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 30)
- 6 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)) - 5 -

- メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)
 (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2)
 7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 -
 メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)
 N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)
 ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 3 5)
 7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7)
 5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H
 - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0)
 N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナ
 ザリン - 4 - アミン (化合物 4 1)
 7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ)メチル)フェニル)キノリン - 4 - アミ
 ン (化合物 4 2)
 1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3
 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)
 N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7
 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4) 及び
 7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イル) キノリン
 - 4 - アミン (化合物 4 5) 。

【 0 0 3 0 】

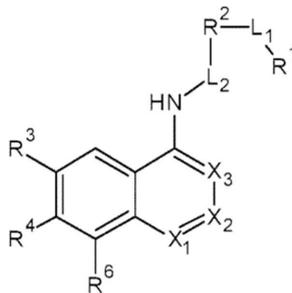
これらの化合物は、実施例に記載するように生物学的活性を有し、そのため神経変性及び他のアミロイド疾患の治療薬として有用であり得る。

一実施形態によると、本開示は、一般式 I の化合物：

【 0 0 3 1 】

【 化 2 】

式 I



【 0 0 3 2 】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体

(式中、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で - C R⁹ - 又は N であり； R⁹は、アルキル、ハロゲン、- O - アルキルである。 X_1 が C R⁹である場合、R⁹と R⁶は結合して、5 ~ 7 員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R³及び R⁴は独立しており、任意選択で H、ハロゲン、- O - アルキルである。R³と R⁴は結合して、縮合フェニルを形成でき；

R⁵は、H、C 1 ~ 6 アルキルであり；

R²は、C 1 ~ 6 アルキル、- O H、- O - アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されているフェニル；C 1 ~ 6 アルキル、- O H、- O - アルキ

30

40

50

ル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、-O-アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている5又は6員複素環；-N+(CH3)3、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

L₁は、結合、-CH₃、-CH₂-、-[CR₇R₈]_n-であり(式中、R₇及びR₈は、独立に：F、C₁~6アルキル、結合してC₃~6炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する)、

n = 0、1、2、3；

L₂は、結合又は-N=C(R₅)-であり得；

R₁は、存在しないか、アルキル、-O-アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環；-N+(CH₃)₃、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり；

R⁶はアルキルである)

及びその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、HS-GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害するその能力を特徴とする医薬組成物を提供する。

【0033】

実施例に記載されるように、そのような医薬組成物は、GBAPとHS-GAGの間の相互作用を阻害する化合物を含有し、したがって、そのような医薬組成物はアミロイド及び神経変性疾患の予防又は治療に有用であり得る。

【0034】

別の実施形態によると、アミロイド疾患又は障害を治療する方法であって、アミロイド疾患又は障害を治療及び/又は予防する必要がある対象を選択する工程、それを必要とする対象に、HS-GAGへのGBAP結合を阻害している治療有効量の式Iによる化合物を投与することにより、アミロイド疾患又は障害を治療及び/又は予防する工程を含む方法が提供される。一実施形態によると、GBAPはベータ-アミロイドであり、アミロイド障害はアルツハイマー病又は脳アミロイドアンギオパチーである。別の実施形態によると、GBAPはアルファ-シヌクレインであり、アミロイド障害は、パーキンソン病又は多系統萎縮症(MSA)又はシヌクレイノパチーである。別の実施形態によると、GBAPはタウであり、アミロイド障害は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症又はタウオパチーである。別の実施形態によると、GBAPはTDP-43であり、アミロイド障害は、ALS又はTDP-43アミロイドーシスと関連する認知症である。別の実施形態によると、GBAPはSAAであり、アミロイド疾患又は障害はアミロイドA(AA)アミロイドーシスと関連する。

【0035】

一実施形態によると、一般式Iの化合物を含む医薬組成物は下記からなる群から選択される：

(E)-4-(E)-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物1)

(E)-7-クロロ-4-(E)-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-1,4-ジヒドロキノリン(化合物2)

(E)-4-(E)-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(化合物3)

(Z)-1-(4-(2-(6-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨージド(化合物4)

(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキノリン(化合物5)

(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル

10

20

30

40

50

-) ベンジル) モルホリン (化合物 6)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル
) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)
 (E) - 1 - (4 - (2 - (1, 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジ
 ニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (化合物 8)
 (Z) - 1 - メチル - 4 - (2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリ
 ジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)
 (E) - 4 - (4 - (2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル
) ベンジル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (化合物 10) 10
 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒド
 ラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 塩酸塩 (化合物 11)
 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒド
 ラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)
 (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリ
 デン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)
 (E) - 4 - (2 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル)
 メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン 塩酸塩 (化合物 14)
 7 - クロロ - 4 - (2 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル
) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 15)
 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 -
 イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1
 6) 20
 (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデ
 ン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨ
 ージドリン酸塩 (化合物 17)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18)
 (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル
) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19) 30
 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キ
 ノリン - 4 - アミン (化合物 20)
 (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル
) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物
 21)
 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 -
 イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22)
 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル
) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合
 物 23) 40
 (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 2
 4)
 7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジ
 ン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)
 (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリ
 デン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリ
 ン酸塩 (化合物 26)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化
 50

合物 27)

- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 28)
- 1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 30)
- 6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 31)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 32) 10
- 7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 33)
- N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 34)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 35)
- 4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 36)
- 7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 37) 20
- 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 38)
- N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4 - アミン (化合物 39)
- 5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 40)
- N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミン (化合物 41)
- 7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミン (化合物 42) 30
- 1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 43)
- N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 44)
- 7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 45)

実施例に記載されるように、そのような医薬組成物は G B A P と H S - G A G の間の相互作用を阻害する少なくとも 1 つの化合物を含有し、したがって、そのような医薬組成物はアミロイド及び神経変性疾患の治療に有用であり得る。

40

【 0 0 3 6 】

別の実施形態によると、本開示は、アミロイド疾患、障害、又は病態の治療及び / 又は予防のための方法であって、アミロイド疾患、障害、又は病態の治療及び / 又は予防を必要とする対象を選択すること、それを必要とする対象に、H S - G A G への G A G 結合性アミロイドペプチド (G B A P) の結合を阻害する少なくとも 1 つの式 I の化合物を含む治療量の医薬組成物を投与することを含み、治療量が H S - G A G への G B A P の結合を阻害するのに有効であり、アミロイド疾患、障害、又は病態が治療又は予防される方法を提供する。

【 0 0 3 7 】

一実施形態によると、本開示は、神経変性又はアミロイド障害を治療及び / 又は予防す

50

る方法であって、神経変性又はアミロイド障害を治療及び/又は予防する必要がある対象を選択すること、それを必要とする対象に、GAG又はHS-GAGに直接結合する治療量の化合物を投与することにより神経変性又はアミロイド障害を治療及び/又は予防することを含む方法を提供する。

【0038】

本開示は、GAGに直接かつ安定に結合し、GAGへのGBAP結合を阻害することが可能である小分子化合物の同定を可能にする、実施例に記載されているアッセイを提供する。

【0039】

化合物をスクリーニングして、HS-GAGなどのGAGとのGBAP相互作用の阻害剤化合物を同定する方法も提供される。

一実施形態によると、本開示は、GAGに直接結合し、GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害する有機小分子をスクリーニングする方法であって、その方法が、

(a) GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化する工程

(b) 固定化されたGAGを、既知量のGBAPと、少なくとも1つの候補化合物の存在下で接触させる工程；及び

(c) GAGに結合したGBAPの量を測定する工程

を含み、候補化合物の非存在下でのGAG-GBAP結合と比較したGAG-GBAP結合の著しい減少が、前記化合物を、GAG-GBAP相互作用の阻害剤として同定する方法を提供する。

【0040】

一実施形態によると、GBAPは、ベータ-アミロイド、タウ、アルファ-シヌクレイン、TDP-43、IAPP及びSAAからなる群から選択される。そのようなアッセイの例は実施例に与えられる。

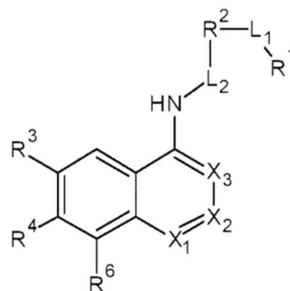
【0041】

本開示は、一般式Iの化合物：

【0042】

【化3】

式 I



【0043】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体(式中、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で $-CR^9-$ 又はNであり； R^9 は、アルキル、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 X_1 が CR^9 である場合、 R^9 と R^6 は結合して、5~7員炭素環式又は複素環を形成でき； R^3 及び R^4 は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 R^3 と R^4 は結合して、縮合フェニルを形成でき； R^5 は、H、C1~6アルキルであり； R^2 は、C1~6アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族であり； L_1 は、結合、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-[CR^7R^8]_n-$ であり(式中、 R^7 及び R^8 は、独立に、F、C1~6アルキル、結合してC3~6炭素環又は複素環を形成し)、 $n=0, 1, 2, 3$ ； L_2 は、結合又は $-N=C(R^5)-$ であり得； R_1 は、存在しないか、アルキル、 $-O-$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり； R_6 はアルキルである）及びその薬学的に許容される塩を提供する。

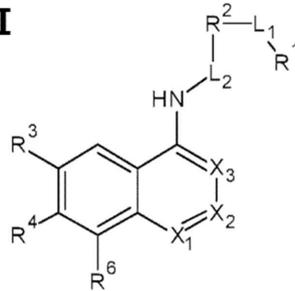
【0044】

本開示は、治療量の式Iの化合物：

【0045】

【化4】

式I



10

【0046】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物であって

20

（式中、 X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で $-CR^9-$ 又はNであり； R^9 は、アルキル、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 X_1 が CR^9 である場合、 R^9 と R^6 は結合して、5～7員炭素環式又は複素環を形成でき； R^3 及び R^4 は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 R^3 と R^4 は結合して、縮合フェニルを形成でき； R^5 は、H、C1～6アルキルであり； R^2 は、C1～6アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族であり； L_1 は、結合、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-[CR^7R^8]_n-$ であり（式中、 R^7 及び R^8 は、独立に、F、C1～6アルキル、結合してC3～6炭素環又は複素環を形成し）、 $n=0, 1, 2, 3$ ； L_2 は、結合又は $-N=C(R^5)-$ であり得； R_1 は、存在しないか、アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であり； R^6 はアルキルである）、治療量が、グリコサミノグリカン（GAG）へのGAG結合性アミロイドペプチド（GAP）の結合を阻害するのに有効である医薬組成物を提供する。本開示は、式Iの化合物が、本明細書に開示される化合物から選択される医薬組成物を提供する。本開示は、神経変性疾患、障害、又は病態の治療又は予防のための医薬組成物を提供する。本開示は、神経変性疾患、障害、又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症又はアルファ-シヌクレイノパチーである医薬組成物を提供する。本開示は、神経変性疾患、障害、又は病態が筋萎縮性側索硬化症である医薬組成物を提供する。本開示は、神経変性疾患、障害、又は病態がアルツハイマー病又は認知症である医薬組成物を提供する。本開示は、アミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防のための医薬組成物を提供する。本開示は、アミロイド疾患がAAアミロイドーシスである医薬組成物を提供する。本開示は、GAPがベータ-アミロイドであり、アミロイド疾患、障害、又は病態が、アルツハイマー病又は脳アミロイドアンギオパチーである医薬組成物を提供する。本開示は、GAPがタウであり、アミロイド神経変性障害であるアミロイド疾患、障害、又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ-シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又はAAアミロイドーシスである医薬組成物を提供する。本開示は、GAPがSAAであり、アミロイド疾患、障害、又は病態がAAアミロイドーシスである医薬組成物を提供する。

30

40

50

【0047】

本開示は、HS - GAGへのGBAP結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防のための方法であって、HS - GAGへのGBAP結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防を必要とする対象を選択すること；それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン（GAG）へのGAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）の結合を阻害する少なくとも1つの式Iの化合物を含む治療量の医薬組成物を投与することを含み、化合物が本明細書に開示される通りであり、HS - GAGへのGBAP結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態が対象において治療又は予防される方法を提供する。

【0048】

本開示は、アミロイド神経変性障害であるアミロイド疾患、障害、又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又はAAアミロイドーシスである方法を提供する。本開示は、化合物が本明細書に開示される通りである方法を提供する。

【0049】

本開示は、HS - GAGへのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防のための方法であって、HS - GAGへのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防を必要とする患者を選択すること；それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン（GAG）へのGAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）の結合を阻害する少なくとも1つの小分子化合物を含む治療量の医薬組成物を投与することを含み、治療量がGAGへのGBAPの結合を阻害するのに有効であり、さらに、HS - GAGへのアミロイドペプチド結合と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態が患者において治療又は予防される方法を提供する。本開示は、グリコサミノグリカン（GAG）へのGAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）の結合を阻害する化合物がペプチドでもタンパク質でもない方法を提供する。本開示は、アミロイド疾患、障害、又は病態が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ - シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又はAAアミロイドーシスである方法を提供する。本開示は、化合物が本明細書に開示される通りである方法を提供する。

【0050】

本開示は、グリコサミノグリカン（GAG）に直接結合する小分子化合物を検出するための方法であって、（a）GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化すること；（b）固定化されたGAGを、既知量のGBAPと、少なくとも1つの候補化合物の存在下で接触させること；及び（c）固定化されたGAGに結合したGBAPの量を測定することを含み、有機小分子化合物がGAGへのGBAPの結合を阻害するのに有効である方法を提供する。

【0051】

本開示は、グリコサミノグリカン（GAG）に直接結合する有機小分子を検出するための方法であって、（a）GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化すること（b）GAGを少なくとも1つの候補小有機化合物と接触させること；（c）非結合小有機化合物を除去すること；（d）GBAPを加えること；及び（e）固定化されたGAGに結合したGBAPの量を測定することを含み、小分子化合物がGAGへのGBAPの結合を阻害するのに有効である方法を提供する。

【0052】

本開示は、GBAPが、アミロイド - ベータ、アルファ - シヌクレイン、TDP - 43、タウ、SAA、IAPP、並びにその誘導体及び断片からなる群から選択される方法を提供する。

【0053】

本開示は、アミロイド神経変性障害の治療又は予防のための方法であって、アミロイド

10

20

30

40

50

神経変性障害の治療又は予防を必要とする対象を選択すること；対象に、GAGへのGBAP結合の二重阻害剤である治療量の化合物を投与することを含み、2つのGBAPが、Aベータ、タウ、TDP-43及びアルファ-シヌクレインからなる群から選択され、アミロイド神経変性障害が対象において治療又は予防される方法を提供する。本開示は、2つのGBAPがAベータ及びタウであり、アミロイド神経変性障害がアルツハイマー病である方法を提供する。本開示は、GBAPがタウ及びTDP-43であり、アミロイド障害がFTDである方法を提供する。本開示は、アミロイド神経変性障害が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ-シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又はAAアミロイドーシスである方法を提供する。本開示は、化合物が開示される通りである方法を提供する。

10

【0054】

本開示は、アミロイド障害を治療する方法であって、アミロイド障害の治療を必要とする対象を選択すること；それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン(GAG)に結合する治療量の化合物を投与することを含み、治療量がGAGへのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)結合を阻害するのに有効であり、アミロイド障害が対象において治療される方法を提供する。本開示は、GAGがヘパラン硫酸GAG(HS-GAG)である方法を提供する。本開示は、アミロイド神経変性障害が、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルファ-シヌクレイノパチー、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、タウオパチー、前頭側頭型認知症、ALS、又はAAアミロイドーシスである方法を提供する。本開示は、化合物が開示される通りである方法を提供する。

20

【0055】

本開示は、本明細書に記載される適応症を予防及び/又は治療するための医薬品の製造のための本開示の組成物の使用を提供する。

さらなる実施形態によると、本開示は、医薬品に使用するのに有効な量、最も好ましくは、例えば、対象における、本明細書に記載される疾患又は障害を治療するための医薬品として使用するのに有効な量の、上述の医薬組成物の使用を提供する。

【0056】

さらに別の実施形態によると、本開示は、医薬品に使用するのに有効な量、最も好ましくは、例えば、対象における、本明細書に記載される疾患又は疾患と関連する障害を治療するための医薬品として使用するのに有効な量の、本明細書に記載される医薬組成物及び少なくとも1つの追加の治療剤の使用を提供する。

30

【0057】

本開示は、患者における、本明細書に記載される疾患又は病態を治療及び/又は予防するための方法であって、本明細書に記載される前記疾患又は病態の治療及び/又は予防を必要とする患者を選択すること；患者に、治療有効量の本開示の組成物を投与して、それにより、前記患者における前記疾患を治療及び/又は予防することを含む方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0058】

【図1】阻害剤化合物7及び34による、固定化されたヘパリンへのアルファ-シヌクレイン結合の阻害曲線を示す。

40

【図2】阻害剤化合物22及び24による、精製されたヒト脳膜へのベータ-アミロイド(1-42)結合の阻害曲線を示す。

【図3】阻害剤化合物3及び6による、固定化されたヘパリンへのタウ結合の阻害曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0059】

本開示は、神経変性及びアミロイド疾患の治療のための化合物及び医薬組成物、また、アミロイドペプチドとのグリコサミノグリカン(GAG)の相互作用の阻害に基づく、神経変性及びアミロイド障害を治療する記載された方法を記載する。

50

【 0 0 6 0 】

定義

本発明によれば、及び本明細書で使用される場合、以下の用語は、別途明示されない限り、以下の意味により定義される。

【 0 0 6 1 】

本明細書及び添付される特許請求の範囲に使用される場合、単数形「1つの(a)」、
「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈により別途明確に示されない限り複数形を含む。

【 0 0 6 2 】

用語「化合物」、「小分子化合物」、「小有機化合物」、「有機小分子」、及び「小分子」は、1200ダルトン未満の分子量及び好ましくは200ダルトン～800ダルトンの分子量を有する有機小分子を指すように本明細書において互換的に使用される。そのような小分子化合物は、アミノ酸も、ペプチド結合も有さず、炭水化物を含有しない。そのような小分子化合物は、典型的には、有機化学合成により調製される。

【 0 0 6 3 】

用語「グリコサミノグリカン」又は「GAG」は、ヘパラン硫酸（当技術分野においてHS-GAGとも称される）、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸及びケラタン硫酸を含む硫酸化グリコサミノグリカンを指す。その用語は、化学的に、酵素的に又は精製の間産生され得るものなどのGAGの断片を含む。GAGは、遊離していてもよく、リンカー、支持体(support)、細胞膜、細胞又はタンパク質に結合していてもよく、他の方法で化学修飾又は酵素修飾されていてもよい。GAGは、粗製でも、臓器、組織又は細胞から精製されてもよい。その用語は、ヒアルロナンなどの非硫酸化GAGを含まない。

【 0 0 6 4 】

用語「プロテオグリカン」は、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、デルマトン硫酸プロテオグリカン及びケラタン硫酸プロテオグリカンを指す。プロテオグリカンは、典型的には、GAGに共有結合している。例は、アグリン、パルカン又はパーシカンである。

【 0 0 6 5 】

用語「ヘパラン硫酸」又は「ヘパラン硫酸グリコサミノグリカン」又は「HS-GAG」はヘパラン硫酸グリコサミノグリカンを指す。それは、化学的に、酵素的に又は精製の間産生され得るものなどのヘパラン硫酸の断片を含む。HS-GAGは、遊離していてもよく、リンカー、支持体、細胞又はタンパク質に結合していてもよく、他の方法で化学修飾又は酵素修飾されていてもよい。HS-GAGは、粗製でも、臓器、組織又は細胞から精製されてもよい。

【 0 0 6 6 】

「ヘパリン」は、高度に硫酸化されたHS-GAGのサブタイプである。それは、タンパク質が会合していないポリ硫酸化多糖である。本明細書で使用される通り、ヘパリンは、ブタ腸粘膜ヘパリンなど、異なる臓器又は種から調製されたヘパリンを指す。それは、市販のフラキシパリン(Fraxiparin)などの低分子量ヘパリン及び化学又は酵素反応により調製又は修飾された他のヘパリン誘導体を含む。

【 0 0 6 7 】

用語「グリコサミノグリカン結合性アミロイドペプチド」又は「GAG結合性アミロイドペプチド」又は「GBAP」又は「GBAPs」は、典型的にはヘパリン結合ドメインを有するアミロイドペプチド及びアミロイドタンパク質を指す。GAGへのGBAP結合は、典型的には生理的条件下で安定であり、凝集及び原線維形成の加速をもたらす。GBAPのリストは、アルツハイマーのアミロイド前駆体タンパク質(APP)、ベータ-アミロイド(1-42)及びベータ-アミロイド(1-40)を含むベータ-アミロイドペプチド(APP由来)、プリオンタンパク質、タウ、アルファ-シヌクレイン、TDP-43、スーパーオキシドジスムターゼ1型(SOD)、IAPP、pro-IAPP、トラ

ンスサイレチン、ベータ2ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖AL、アポリポタンパク質A1、血清アミロイドA(SAA)、アルファ-ミクログロブリン、ゲルソリン、リゾチーム、心房性ナトリウム利尿因子、カルシトニン、メジン及びプリオンタンパク質を含むがこれらに限定されない。定義には、ペプチド断片、アナログ(analog)、融合タンパク質、誘導体及び変異体も含まれる。

【0068】

用語「阻害剤化合物」は、2つの分子：(1)ヘパリン又はHS-GAGにより例示されるがこれらに限定されないGAGと(2)GBAPにより例示されるタンパク質又はペプチドとの間の相互作用を阻害する小分子化合物を指す。阻害剤化合物は、1200ダルトン未満の分子量及び好ましくは200ダルトン~800ダルトンの分子量を有する有機小分子である。そのような小分子化合物は、典型的には、アミノ酸も、ペプチド結合も有さず、炭水化物を含有しない。そのような小分子化合物は、典型的には、有機化学合成により調製される。

10

【0069】

用語「合成化学化合物コレクション」又は「化合物コレクション」は、ランダム及び半ランダム合成小分子化合物のコレクションであって、そのようなコレクション又はライブラリの各メンバーが化学合成により製造されるものを指す。

【0070】

用語「ベータ-アミロイド(beta-amyloid)」又は「ベータ-アミロイド(Beta-Amyloid)」又は「アミロイド-ベータ」又は「Aベータ」又は「-アミロイド」は、アミロイド斑の主成分としてアルツハイマー病に關与するペプチドを指す。ペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)のタンパク質分解切断によって生じる。36-43アミノ酸のベータ-アミロイドペプチド、ベータ-アミロイド(1-40)(Aベータ40とも略記される)及びベータ-アミロイド(1-42)(Aベータ42とも略記される)並びに他の好適なペプチド断片、変異体、誘導体又は融合体が含まれる。ベータ-アミロイドペプチドはヘパリン結合ドメインを有する。

20

【0071】

用語「タウ(Tau)」又は「タウ(tau)」はタウ及びそのペプチド断片を指す。タウは、微小管の重合及び安定性を促進する微小管結合タンパク質である。タウは、アルツハイマー病(AD)の患者の脳内に見られる対らせん状フィラメント(PHF)(paired helical filament)の主成分であることが分かっている。タウは、PHF中でハイパーリン酸化されている。タウ及びその生物活性断片は組換えDNA技術により精製又は製造可能であり、市販されている。タウタンパク質及びヘパリン結合ドメインを有するタウ合成ペプチドが含まれる；タウタンパク質及びペプチドの多くは、商業的供給業者から入手可能である。

30

【0072】

用語「アルファ-シヌクレイン」又は「-シヌクレイン」は、14kD(140アミノ酸)酸性シナプス前タンパク質及びペプチド断片を指す。アルファ-シヌクレインはパーキンソン病凝集体の主成分であり、パーキンソン病及び關連する神経変性障害の病因に關与している。アルファ-シヌクレインは、孤発性パーキンソン病患者の脳内で、レビー小体の主成分として蓄積し、それは、パーキンソン病に特徴的な、神経細胞内の細胞質封入体である。定義の中に、ヘパリン結合ドメインを有するアルファ-シヌクレイン及びアルファ-シヌクレインのペプチド断片が含まれ、その多くは市販されている。

40

【0073】

用語「TDP-43」は、TAR DNA結合タンパク質43及びそのペプチド断片を指す。病的TDP43として知られる、ハイパーリン酸化された、ユビキチン化された、及び切断された形態のTDP-43は、ユビキチン-陽性、タウ-、及びアルファ-シヌクレイン-陰性前頭側頭型認知症(FTD)における、並びに筋萎縮性側索硬化症(ALS)における主要な疾患タンパク質である。中枢神経系内のTDP-43凝集体の蓄積は、ALS、FTD、アルツハイマー病(AD)、及び辺縁系優位型加齢性TDP-43脳

50

症 (L A T E) などの多くの神経変性疾患の共通の特徴である。

【 0 0 7 4 】

用語「 S A A 」は、血清アミロイド A 及びそのペプチド断片を指す。血清アミロイド A タンパク質は、血漿中の高密度リポタンパク質 (H D L) と関連するアポリポタンパク質のファミリーである。 S A A の異なるアイソフォームがある。 S A A は、アミロイドーシス、アテローム性動脈硬化、及び関節リウマチなどの数種の慢性疾患に關与している。 S A A は、急性期血漿タンパク質であり、組織構造及び機能を損傷する不溶性アミロイド線維として細胞外に沈着する。

【 0 0 7 5 】

用語「治療」又は「治療すること」は、障害の予防 (p r o p h y l a x i s)、改善 10
、予防 (p r e v e n t i o n) 又は治癒を含み得る目的のための本発明の化合物の投与を含むものとする。そのような治療は、必ずしも状態を完全に改善する必要はない。

【 0 0 7 6 】

「薬学的に許容される賦形剤」は、一般的に安全な非毒性で望ましい医薬組成物を調製する際に従来有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用並びにヒト医薬的使用に許容される賦形剤を含む。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体、又は、エアゾール組成物の場合、気体であり得る。

【 0 0 7 7 】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、望ましい薬理学的性質を有する塩を意味する。そのような塩として、化合物中に存在する酸性プロトンが無機塩基又は有機塩基と反応することが可能である場合に形成され得る塩が挙げられる。好適な無機塩として、アルカリ金属、例えば、ナトリウム及びカリウム、マグネシウム、カルシウム、及びアルミニウムと共に形成されたものが挙げられる。好適な有機塩として、アミン塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンなどの有機塩基と共に形成されたものが挙げられる。そのような塩は、無機酸 (例えば、塩酸及び臭化水素酸) 及び有機酸 (例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、並びにメタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸などのアルカン - 及びアレーン - スルホン酸) と共に形成された酸付加塩も含む。2つの酸性基が存在する場合、薬学的に許容される塩は、一酸一塩又は二塩であり得る；同様に、3つ以上の酸性基が存在する場合、そのような基の一部又は全てが塩化され得る。 20 30

【 0 0 7 8 】

一般的に「治療有効量」は、疾患のための望ましい程度の治療に影響するのに十分である量を意味する。「治療有効量」又は「治療有効用量」は、好ましくは、未治療の対象と比較して、少なくとも 20 %、より好ましくは少なくとも 40 %、さらにより好ましくは少なくとも 60 %、なおより好ましくは少なくとも 80 %、アミロイドーシスの徴候を減少させるか、又はアミロイド疾患若しくはシヌクレイノパチーなど、これらの病態に関連する疾患を治療する。広い範囲の開示された組成物用量が、安全かつ有効であると考えられている。

【 0 0 7 9 】

疾患を「治療すること」又は「治療」は、疾患になる素因を有し得るが、未だその疾患の症状を経験せず示してもいない哺乳動物にその疾患が発生することを予防すること (予防的な治療)、疾患を阻害すること (その発症を遅延させるか又は停止させること)、疾患の症状又は副作用からの救済を与えること (緩和治療を含む)、及び事前に形成されたアミロイド又はシヌクレインフィブリルの崩壊によるなど、疾患を軽減すること (疾患の軽減を起こすこと) を含む。そのような予防的な一治療は、軽度認知障害 (M C I) の治療のための開示される化合物の使用であり得る。 40

【 0 0 8 0 】

「フィブリル又は原線維形成の崩壊」は、主な プリーツシート二次構造で通常存在する事前に形成されたアミロイド又はシヌクレインフィブリルの崩壊を指す。本発明の化合物によるそのような崩壊は、本願に提示される例により実証されるように、円二色性分光 50

法、チオフラビンT蛍光分析、コンゴレッド結合、SDS-PAGE/ウェスタンブロッティングなどの種々の方法により評価されるようなアミロイド又はシヌクレインフィブリルの顕著な減少又は分解を含み得る。

【0081】

本明細書で使用される場合、用語「原薬」(「API」)又は「薬学的に活性な薬剤」は、本明細書に開示されるように利用できる薬物又は薬剤であり、疾患、病気、身体的損傷若しくは病的症状を治癒し、緩和し、予防し、若しくは診断するために；肉体若しくは精神状態の状態、状況、若しくは機能を特定することを可能にするために；ヒト若しくは動物の体により産生された活性物質若しくは体液を交換するために；病原体、寄生生物若しくは外因性物質に対して防御し、それらを根絶し、若しくはそれらを無害にするために、又は肉体若しくは精神状態の状態、状況、若しくは機能に影響を与えるためにヒト若しくは動物の体内で使用されることが意図される。使用されている薬物は、例えば、ローテリステ(Rotelioste)又はメルクインデックス(Merck Index)などの参考図書に見出すことができる。

10

【0082】

「医薬品」又は「薬理作用剤」又は「医薬組成物」は、治療に使用される化合物又は化合物の組合せ、好ましくは純粋又は純粋に近い形態の化合物又は化合物の組合せを指す。本明細書において、医薬品又は薬理作用剤は本発明の化合物を含む。化合物は、望ましくは、80%均質性に、好ましくは90%均質性に精製される。99.9%均質性に精製された化合物及び組成物は有利であると考えられる。試験又は確認として、HPLC上の好適な均質化合物は、当業者が単一の鋭いピークバンドとして同定するであろうものを生じるであろう。

20

【0083】

本明細書で使用される場合、用語「対象」及び「患者」は互換的に使用される。本明細書で使用される場合、用語「患者」は、動物、好ましくは非霊長類(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラットなど)及び霊長類(例えば、サル及びヒト)などの哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを指す。いくつかの実施形態において、対象は、家畜(例えば、ウマ、ブタ、又はウシ)又は愛玩動物(例えば、イヌ又はネコ)などの非ヒト動物である。具体的な実施形態において、対象は高齢のヒトである。別の実施形態において、対象は成人である。別の実施形態において、対象はヒト小児である。さらに別の実施形態において、対象はヒト乳児である。

30

【0084】

「アミロイド疾患」は、症状として、又はその病状の一部として、タンパク質凝集体の蓄積又は形成を有する多数の障害のいずれかを指す。「障害及び/又は疾患」、「障害」及び「疾患」は本明細書において互換的に使用され、異常なタンパク質フォールディング若しくは凝集又は異常なアミロイド形成、沈着、蓄積若しくは持続、又はアミロイド脂質相互作用を特徴とする病態を含む。いくつかの態様において、その用語は、異常なタンパク質フォールディング若しくは凝集又はアミロイド形成、沈着、蓄積若しくは持続を特徴とする病態を含む。いくつかの実施形態によると、疾患は、中枢若しくは末梢神経系又は全身臓器の病態である。いくつかの実施形態によると、それらの用語は、タンパク質ミスフォールディング；ベータ-アミロイド、タウ、アルファ-シヌクレイン、TDP-43、SAA、SOD、AAアミロイド、ALアミロイド、IAPP、PrPアミロイド、アルファ2-ミクログロブリンアミロイド、トランスサイレチン、プレアルブミン、及びプロカルシトニンを含むか、又はそれらからなる群から選択されるアミロイドタンパク質を含むアミロイド又はアミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は持続と関連する病態を含む。障害及び/又は疾患は、異常に凝集したタンパク質を解離させること、及び/又は事前に形成された若しくは事前に沈着したアミロイド若しくはアミロイド線維を溶解若しくは崩壊させること、並びに/又はミスフォールディング若しくは凝集したプロテオパチーシードの細胞蓄積及び/若しくは組織中の拡散を予防することが望ましい病態であり得る。

40

【0085】

50

「アミロイド細胞」又は「細胞性アミロイドーシス (Cellular Amyloidosis)」はアミロイドーシス表現型の徴候を示す細胞であると定義される。例としては、これらの徴候は、アミロイドペプチド又はタンパク質凝集のきざし、細胞内のアミロイド凝集体の蓄積などを含み得る。典型的には、そのような徴候は、生化学的又は組織学的方法により検出可能であってもよく、リソソームの外観への影響などの細胞傷害性の徴候も含み得る。

【0086】

「アミロイドーシス」は、典型的には毒性と関連するアミロイドタンパク質凝集及びアミロイド線維形成の徴候を指す。他の関連する用語は、タンパク質コンフォメーション障害、タンパク質ミスフォールディング疾患、プロテオパチー及びプロテイノパチーである。アミロイドーシスは、後天性又は遺伝性由来であり、アミロイドと呼ばれる類似の性質を有する異なる数種類のタンパク質フィブリルの1つの蓄積を特徴とする多様な群の疾患を指す。アミロイドは、単一臓器に蓄積することも、体全体に分散することもある。疾患は、心臓、脳、腎臓及び消化管を含み得る患部に重篤な問題を起こし得る。アミロイド沈着物の線維状組成物は、種々のアミロイド疾患を特定できる特徴である。主としてベータ-アミロイドペプチドのフィブリルから構成された脳内及び脳血管の沈着物は、アルツハイマー病 (家族性形態と孤発性形態の両方) の特徴である；膵島アミロイドタンパク質ペプチド (IAPP；アミリン) は、II型糖尿病と関連する膵島細胞アミロイド沈着物中のフィブリルの特徴である；ベータ-2-ミクログロブリンは、長期血液透析治療の結果として形成するアミロイド沈着物の主成分である。クロイツフェルト・ヤコブ (Creutzfeldt-Jacob) 病、スクレイピー、ウシ海綿状脳炎 (encephalitis) などのプリオン関連疾患は、プロテアーゼ耐性形態のプリオンタンパク質の蓄積を特徴とする。

【0087】

本発明の他の態様において、本発明の化合物、組成物及び方法を使用して治療及び/又は予防できる障害及び/又は疾患は、ベータプリーツシート、フィブリル、及び/又は凝集体若しくはオリゴマーのタンパク質、タンパク質断片、及びペプチドの沈着をもたらす中枢若しくは末梢神経系又は全身臓器の病態を含む。いくつかの実施形態によると、疾患は、アルツハイマー病、初老及び老年型；アミロイドアンギオパチー；軽度認知障害；アルツハイマー病型認知症 (例えば、血管型又はアルツハイマー型認知症) である。

【0088】

用語「治療」、「治療すること」、「治療する」などは、一般的に望ましい薬理的及び/又は生理的効果を得ることを意味するように本明細書で使用される。効果は、疾患若しくはその症状を完全若しくは部分的に予防する点で予防的であり得るか、かつ/又は疾患及び/若しくは疾患に起因する有害作用の部分的若しくは完全な治癒の点で治療的であり得る。本明細書で使用される「治療」は、哺乳動物、例えばヒトの疾患のあらゆる治療を網羅し、

(a) 疾患若しくは症状になりやすい素因を有し得るが、未だそれを有すると診断されていない対象において、その疾患若しくは症状が発生するのを予防すること；

(b) 疾患症状を阻害すること、すなわちその発症を停止させること；又は

(c) 疾患症状を軽減すること、すなわち疾患若しくは症状の軽減を起こすことを含む。

【0089】

「有効投与量」又は「有効量」は、望ましい生理学的及び/又は心理学的な変化を与えるのに十分な化合物の投与を意味する。これは、患者、疾患及び治療に応じて変わるであろう。投与量は、対象のアミロイド斑のレベルを十分に変更することにより、障害又は病態の症状を緩和又は改善すべき治療的投与量が、アミロイド斑の望ましくないレベルへの蓄積を予防するのに十分であるべき予防的投与量のいずれかであり得る。

【0090】

用語「診断」は、疾患をその症状から特定すること及び疾患状態 (例えば、アルツハイ

10

20

30

40

50

マー病の始まり)を示唆するある領域(例えば、脳組織)中の分子(例えば、 apoE)の存在を決定することを含む、状態を決定又は予想するのに使用されるあらゆる種類の分析を網羅するように本明細書で使用される。

【0091】

本明細書で使用される用語「単位剤形」は、ヒト及び動物対象のための単一用量として好適な物理的に別個の単位であって、各単位が、望ましい効果を与えるのに十分な量で計算された所定量の本発明の化合物を、薬学的に許容される希釈剤、担体又はビヒクルと共に含有するものを指す。本発明の記載される単位剤形の仕様は、利用される化合物及び達成すべき効果、並びに宿主内の各化合物と関連する薬力学に依存する。

【0092】

本明細書で使用される用語「アルツハイマー病」(本明細書で「AD」と略記される)は、記憶及び思考能力をゆっくりと破壊する不可逆な進行性の脳障害を指す。アルツハイマー病は、脳細胞内及びその周囲のタンパク質の異常な蓄積により引き起こされると考えられる1種の認知症である。関与するタンパク質の一方はベータ-アミロイドと呼ばれ、その沈着は脳細胞周囲に斑を形成する。他方のタンパク質はタウと呼ばれ、その沈着は脳細胞内にもつれを形成する。ADは、主として海馬及び大脳皮質中のアミロイド-ベータタンパク質を含む老人斑の形成並びに学習と記憶の両方の低下と関連する。本明細書で使用される「AD」は、AD並びにAD型病状の両方を包含するものとする。本明細書で使用される用語「AD型病状」は、海馬及び大脳皮質中のアミロイドタンパク質を含有する老人斑の形成を含むがこれに限定されないCNS変化の組合せを指す。

【0093】

本明細書で使用される用語「脳アミロイドアンギオパチー」(本明細書でCAAと略記される)は、脳実質性出血を併発し得る脳血管内のベータ-アミロイド沈着の形成と関連する病態を指す。CAAは、出血の発症前の認知症とも関連し得る。CAAと関連する血管のアミロイド沈着物ADが無くても存在し得るが、より頻繁にはADと関連している。

【0094】

用語「シヌクレイノパチー」又は「 α -シヌクレイノパチー」又は「アルファ-シヌクレイノパチー」は、ニューロン、神経線維又はグリア細胞中のアルファ-シヌクレインタンパク質の凝集体の異常な蓄積を特徴とする神経変性疾患を指す。主要な3種のシヌクレイノパチー：パーキンソン病(PD)、レビー小体型認知症(DLB)、及び多系統萎縮症(MSA)がある。種々の神経軸索ジストロフィーなどの他の稀な障害も α -シヌクレイン病理を有する。

【0095】

用語「タウオパチー(tauopathy)」又は「タウオパチー(Tauopathy)」は、ヒト脳内のタウタンパク質の、神経原線維又はグリア原線維のもつれ(NFT)(gliofibrillary tangle)への凝集を含む1種の神経変性疾患を指す。もつれは、タウとして知られる微小管タンパク質のハイパーリン酸化により形成され、タンパク質を微小管から解離させ、不溶性凝集体を形成させる。これらの凝集は対せん状フィラメントとも呼ばれる。タウオパチーの例は、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺(PSP)、前頭側頭型認知症及び17番染色体に連鎖したパーキンソニズム(FTDP-17)である。

【0096】

本明細書で使用される用語「ベータ-アミロイド沈着物」は、ベータ-アミロイド並びに他の物質で構成された脳内の沈着物を指す。用語「プリオン」は、ヒト及び動物で疾患(海綿状脳症)を起こすことが知られている感染性粒子を意味するものとする。用語「プリオン媒介性障害」は、プリオン粒子による感染により引き起こされるあらゆる障害を指す。公知のプリオンとしては、動物に感染して、ヒツジ及びヤギの神経系の伝染性の変性疾患であるスクレイピー並びにウシ海綿状脳症(BSE)又は狂牛病及びネコのネコ海綿状脳症を引き起こすものが含まれる。

10

20

30

40

50

【0097】

本明細書に定義される用語「アルキル」は、単独又は組合せで、典型的には、好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキルラジカル、すなわち(C₁～C₆)アルキルを指し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2,2-ジメチルプロピル、及びn-ヘキシルを含む。

【0098】

用語「アリール」は、単独又は組合せで、好ましくは6～20個、より好ましくは6～10個の炭素原子の芳香族炭素環式基、すなわちそれぞれフェニル及びナフチルなどの(C₆～C₂₀)又は(C₆～C₁₀)アリールを指す。

10

【0099】

用語「ヘテロシクリル」又は「ヘテルシクリル(heterocycle)」又は「複素環式」は、単独又は組合せで、不飽和性又は芳香族性の有無を問わず、N、O、及びSからなる群から選択される1～3つのヘテロ原子を含有する単環式又は多環式の環から誘導されたラジカルを指す。用語「ヘテロアリール」は、芳香族性を有するそのような単環式又は多環式の環を指す。あらゆるアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルラジカルは、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁～C₁₀)アルキル、(C₂～C₁₀)アルケニル、(C₂～C₁₀)アルキニル、(C₇～C₁₂)アラルキル、(C₆～C₁₀)アリール、(C₇～C₁₂)アルカリール、(C₁～C₁₀)アルコキシ、(C₆～C₁₀)アリールオキシ、(C₁～C₁₀)アルキルチオ、(C₆～C₁₀)アリールチオ、(C₆～C₁₀)アリールアミノ、(C₃～C₁₀)シクロアルキル、(C₃～C₁₀)シクロアルケニル、アミノ、(C₁～C₁₀)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₁₀)-アルキルアミノ、(C₂～C₁₂)アルコキシアルキル、(C₂～C₁₂)アルキルチオ-アルキル、(C₁～C₁₀)アルキルスルフィニル、(C₁～C₁₀)アルキルスルホニル、(C₆～C₁₀)アリールスルホニル、ヒドロキシ-(C₁～C₁₀)アルキル、(C₆～C₁₀)アリールオキシ(C₁～C₁₀)アルキル、(C₁～C₁₀)アルコキシカルボニル、(C₆～C₁₀)アリール-オキシカルボニル、(C₂～C₁₁)アルカノイル、(C₇～C₁₁)アロイル、フルオロ(C₁～C₁₀)アルキル、オキソ、ニトロ、ニトロ-(C₁～C₁₀)アルキル、シアノ、シアノ(C₁～C₁₀)アルキル、アミノカルボニル、(C₁～C₁₀)アルキル-アミノカルボニル、ジ(C₁～C₁₀)-アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル(C₁～C₁₀)アルキル、アミノカルボニル(C₆～C₁₀)アリール、アミノスルホニル、(C₁～C₁₀)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～C₁₀)-アルキルアミノスルホニル、アミジノ、カルボキシ、スルホ、ヘテロシクリル、及び-(CH₂)_m-Z-(C₁～C₁₀アルキル)(式中、mは1～8であり、Zは酸素又は硫黄である)を含むが、これらに限定されない1つ以上のラジカルにより置換され得る。

20

30

【0100】

用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを指す。

本明細書で使用される用語「置換された」は、指定された原子の正常な原子価を超えず、置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定された原子上の任意の1つ以上の水素が指示される基から選ばれたものにより置き換えられていることを意味することが理解されるべきである。置換基の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみ許容される。「安定な化合物」又は「安定な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、及び効能のある治療剤への製剤化に耐え抜くのに十分に頑強である化合物を本明細書で意味する。

40

【0101】

本明細書で企図されるように、本発明は、本発明により定義された化合物の、²H(重水素)、¹⁸F及び¹¹Cを含む異性体、薬学的に許容される塩並びに水和物及び溶媒和物をさらに包含する。

【0102】

50

さらに、本発明は、本明細書に記載される化合物の水和物をさらに含む。用語「水和物」は、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物などを含むが、これらに限定されない。

ある範囲の値が提供される場合、その範囲の上限と下限との間で、明示的に別段の定めがない限り、下限の単位の10分の1までの各介在値と、その記載された範囲内の任意の他の指定値、又は介在値は、本発明に包含されることが理解される。より小さい範囲に独立に含まれ得るこれらのより小さい範囲の上限及び下限も、記載された範囲内の具体的に除外される境界を条件として本発明内に包含される。記載された範囲が境界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる境界のいずれか又は両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【0103】

略語：：APP：アミロイド前駆体タンパク質；AD：アルツハイマー病；CS-GAG：コンドロイチン硫酸グリコサミノグリカン；BSA：ウシ血清アルブミン；GAG：グリコサミノグリカン；GBAP：GAG結合性アミロイドペプチド；HS-GAG：ヘパラン硫酸グリコサミノグリカン；HSPG：ヘパラン硫酸プロテオグリカン；DMSO：ジメチルスルホキシド；ELISA-酵素結合免疫アッセイ；トリス：トリス（ヒドロキシ-メチル）アミノメタン；DS-GAG：デルマタン硫酸；KS-GAG：ケラタン硫酸；SAR：構造活性相関；NCE-新規化学物質；SAA：血清アミロイドA；TDP-43：TAR DNA結合タンパク質43；SOD：スーパーオキシドジスムターゼ1；PD：パーキンソン病。

【0104】

本開示は、ヘパラン硫酸グリコサミノグリカン（HS-GAG）へのGAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）の結合を阻害し、そのため、例えば、アルツハイマー病並びに他のアミロイド及び神経変性疾患の治療薬として有用であり得る小分子化合物を提供する。

【0105】

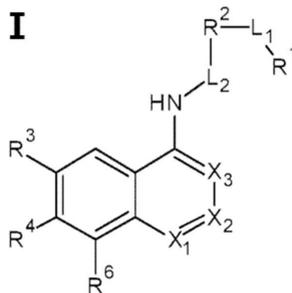
活性薬剤

一実施形態によると本開示は、一般式Iの化合物などの活性薬剤：

【0106】

【化5】

式 I



【0107】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体

（式中、

X_1 、 X_2 、及び X_3 は独立しており、任意選択で $-CR^9-$ 又はNであり； R^9 は、アルキル、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 X_1 が CR^9 である場合、 R^9 と R^6 は結合して、5～7員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R^3 及び R^4 は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、 $-O-$ アルキルである。 R^3 と R^4 は結合して、縮合フェニル、C1～7炭素環又は複素環式又はヘテロ芳香族環を形成でき；

R^5 は、H、C1～6アルキルであり；

R^2 は、C1～6アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香

10

20

30

40

50

族により任意選択で置換されているフェニル；C 1 ~ 6 アルキル、- O H、- O - アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている 5 又は 6 員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、- O - アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている 5 又は 6 員複素環；- N + (C H 3) 3、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている 4、5 及び 6 員複素環であり；

L₁ は、結合、- C H 3、- C H 2 -、- [C R 7 R 8] n - であり（式中、R 7 及び R 8 は、独立に、F、C 1 ~ 6 アルキルであるか、結合して C 3 ~ 6 炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する）、

n = 0、1、2、3 であり；

10

L₂ は、結合又は - N = C (R 5) - であり得；

R₁ は、存在しないか、アルキル、- O - アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている 5 又は 6 員複素環；- N + (C H 3) 3、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている 4、5 及び 6 員複素環であり；

R⁶ はアルキルである）

及びその薬学的に許容される塩を提供する。窒素 - 炭素二重結合の全幾何異性体及び互変異性体も含まれる。

【 0 1 0 8 】

そのような化合物の化学合成は実施例に記載される。化学構造は表 1 に示される。質量分析法及び N M R データ分析などの化合物の分析化学データは実施例に記載される。

20

実施例に示されるように、式 I の化合物は、G B A P と H S - G A G との間の相互作用を阻害し、そのため、アミロイドーシスと関連する神経変性疾患及び他のアミロイド疾患の治療薬として有用であり得る。

【 0 1 0 9 】

一実施形態によると、H S - G A G への G B A P の結合を阻害する式 I の化合物は下記からなる群から選択される：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)

(E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)

30

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)

(Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - N , N , N - トリメチルメタンアミニウムヨージド (化合物 4)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) モルホリン (化合物 6)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)

40

(E) - 1 - (4 - ((2 - (1 , 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (化合物 8)

(Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (化合物 1 0)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン塩酸塩 (化合物 1 1)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒド

50

ラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン)ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)

(E) - 4 - (2 - ((6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチレン)ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン塩酸塩 (化合物 14)

7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メチレン)ヒドラジニル)キナゾリン塩酸塩 (化合物 15)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンリン酸塩 (化合物 16)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンリン酸塩 (化合物 18)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン (化合物 19)

7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)キノリン - 4 - アミン (化合物 20)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キノリン (化合物 22)

1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23)

(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)フタラジン (化合物 24)

7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 26)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン塩酸塩 (化合物 27)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン (化合物 28)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン (化合物 30)

6 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 31)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 32)

7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 -

10

20

30

40

50

メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 33)
 N - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7
 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 34)
 (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)
 ベンジリデン)ヒドラジニル)キノリン塩酸塩 (化合物 35)
 7 - クロロ - N - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン
 - 3 - イル)イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 37)
 5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (4, 5 - ジメチル - 1H
 - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 40)
 N - (6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナ
 ゴリン - 4 - アミン (化合物 41) 10
 7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ)メチル)フェニル)キノリン - 4 - アミ
 ン (化合物 42)
 1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル) - 3
 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 43)
 N - (6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 7
 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 44)
 7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イル)キノリン
 - 4 - アミン (化合物 45)。

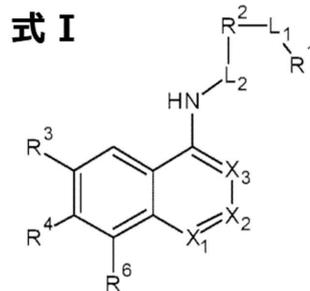
【0110】

これらの化合物は、実施例に記載されるような生物学的活性を有し、そのため、神経変性及び他のアミロイド疾患の治療薬として有用であり得る。

一実施形態によると、本開示は、一般式 I の化合物：

【0111】

【化6】



【0112】

及び薬学的に許容される希釈剤又は担体

(式中、

X₁、X₂、及びX₃は独立しており、任意選択で -CR⁹ - 又はNであり；R⁹は、アルキル、ハロゲン、-O-アルキルである。X₁がCR⁹である場合、R⁹とR⁶は結合して、5～7員炭素環式、ヘテロ芳香族又は複素環を形成でき；

R³及びR⁴は独立しており、任意選択でH、ハロゲン、-O-アルキルである。R³とR⁴は結合して、縮合フェニル、C1～7炭素環又は複素環式又はヘテロ芳香族環を形成でき；

R⁵は、H、C1～6アルキルであり；

R²は、C1～6アルキル、-OH、-O-アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されているフェニル；C1～6アルキル、-OH、-O-アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている5又は6員複素環又はヘテロ芳香族；アルキル、-O-アルキル、ハロゲン、複素環、ヘテロ芳香族により任意選択で置換されている5又は6員複素環；-N+(CH₃)₃、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている4、5及び6員複素環であ

20

30

40

50

り：

L_1 は、結合、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-$ 、 $-[CR_7R_8]_n-$ であり（式中、 R_7 及び R_8 は、独立に、 F 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、結合して $C_3 \sim 6$ 炭素環又は複素環又はヘテロ芳香族を形成する）、

$n = 0, 1, 2, 3$ ；

L_2 は、結合又は $-N=C(R_5)-$ であり得；

R_1 は、存在しないか、アルキル、 $-O-$ アルキル、ハロゲンにより任意選択で置換されている 5 又は 6 員複素環； $-N+(CH_3)_3$ 、四級化された窒素を含有して荷電種を形成し得る複素環及びヘテロ芳香族を含む任意選択で置換されている 4、5 及び 6 員複素環であり；

R^6 はアルキルである）

及びその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、 $HS-GAG$ への GAG 結合性アミロイドペプチド ($GBAP$) の結合を阻害するその能力を特徴とする医薬組成物を提供する。

【0113】

実施例に記載されるように、そのような医薬組成物は、 $GBAP$ と $HS-GAG$ との間の相互作用を阻害する化合物を含有し、したがって、そのような医薬組成物はアミロイド及び神経変性疾患の予防又は治療に有用であり得る。

【0114】

別の実施形態によると、アミロイド疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、 $HS-GAG$ への $GBAP$ 結合を阻害している治療有効量の式 I による化合物を投与する工程を含む方法が提供される。一実施形態によると、 $GBAP$ はベータ-アミロイドであり、アミロイド障害はアルツハイマー病又は脳アミロイドアンギオパチーである。別の実施形態によると、 $GBAP$ はアルファ-シヌクレインであり、アミロイド障害はパーキンソン病又はシヌクレイノパチーである。別の実施形態によると、 $GBAP$ はタウであり、アミロイド障害は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症又はタウオパチーである。別の実施形態によると、 $GBAP$ は $TDP-43$ であり、アミロイド障害は、 ALS 又は $TDP-43$ アミロイドーシスと関連する別の疾患である。別の実施形態によると、 $GBAP$ は SAA であり、アミロイド疾患又は障害は SAA アミロイドーシスと関連する。

【0115】

一実施形態によると、医薬組成物は、 GAG への $GBAP$ の結合を阻害し、下記からなる群から選択される、一般式 I の活性薬剤化合物を含む：

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジリデン)ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)

(E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ) - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)

(E) - 4 - ((E) - (4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)

(Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル) - N, N, N - トリメチルメタンアミニウムヨージド (化合物 4)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)ベンジリデン)ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)

(E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)モルホリン (化合物 6)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノロン (化合物 7)

(E) - 1 - (4 - ((2 - (1, 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル) - 1H - イミダゾール (化合物 8)

(Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル)ヒドラゾノ)メチル)ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9)

(E) - 4 - (4 - (2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド (化合物 10)

4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 塩酸塩 (化合物 11)

4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 12)

(E) - 4 - (2 - (4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6, 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 13)

(E) - 4 - (2 - (6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン 塩酸塩 (化合物 14) 10

7 - クロロ - 4 - (2 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 15)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 16)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 17)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 18) 20

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 19)

7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 20)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 21)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 22) 30

1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 23)

(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 24)

7 - クロロ - N - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 25)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 26) 40

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 27)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 28)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミン (化合物 29)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) 50

エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン(化合物30)

6-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-
メトキシピリジン-3-イル)フタラジン-1-アミンリン酸塩(化合物31)

(E)-4-(2-(1-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリ
ジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)-7-クロロキナゾリン(化合物32)

7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-
メトキシピリジン-3-イル)イソキノリン-4-アミンリン酸塩(化合物33)

N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-
クロロキナゾリン-4-アミンリン酸塩(化合物34)

(E)-7-クロロ-4-(2-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イ
ル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノリン塩酸塩(化合物35) 10

4-(2-(1-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)エチリデン)ヒ
ドラジニル)-7-クロロキノリンリン酸塩(化合物36)

7-クロロ-N-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジ
ン-3-イル)イソキノリン-4-アミンリン酸塩(化合物37)

4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-
7-クロロキノリン二塩酸塩(化合物38)

N-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)ベンゾ[g]キノリン-4-
アミン(化合物39)

5-(7-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-(4,5-ジメチル-1H
-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-オールリン酸塩(化合物40) 20

N-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナ
ゾリン-4-アミン(化合物41)

7-クロロ-N-(3-(ジエチルアミノ)メチル)フェニル)キノリン-4-アミ
ン(化合物42)

1-(5-(7-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)-3-
メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨージドリン酸塩(化合物43)

N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-
クロロキノリン-4-アミン(化合物44)

7-クロロ-N-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-4-イル)キノリン
-4-アミン(化合物45) 30

実施例に記載されるように、そのような医薬組成物は、GBAPとHS-GAGとの間の相互作用を阻害する少なくとも1つの化合物を含有し、したがって、そのような医薬組成物はアミロイド及び神経変性疾患の治療に有用であり得る。具体的には、実施例44及び表2に示されるように、式Iの化合物は、HS-GAG種であるヘパリンへのAベータ(1-40)及びAベータ(1-42)の結合を阻害する。式Iの化合物は、ヒト脳から精製されたヒト脳膜へのAベータ(1-42)の結合も阻害する、実施例50。実施例51~54、表2~6に示されるように、式Iの化合物は、ヘパリンへのAベータの結合、ヘパリンへのアルファ-シヌクレイン、ヘパリンへのタウの結合、ヘパリンへのTDP-43の結合及びヘパリンへのSAAの結合を阻害する。式Iの化合物は、ヒト脳から精製されたヒト脳膜へのAベータ(1-42)の結合も阻害する。式Iの化合物は、ヒト脳から精製されたヒト脳膜へのアルファ-シヌクレイン、タウ、及びTDP-43の結合も阻害する、実施例51~53。

【0116】

細胞膜への結合の阻害は、阻害剤化合物が、GBAPが神経細胞などの哺乳動物細胞へ侵入することを防ぐことが可能であることを示し得る。その結果、そのような阻害剤化合物は、細胞から細胞へのアミロイドペプチドの伝搬及びアミロイドーシスの拡散を予防するのに有用であり得る。

【0117】

別の実施形態によると、本開示は、アミロイド疾患、障害、又は病態の治療のための方 50

法であって、それを必要とする対象に、HS - GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の結合を阻害する、少なくとも1つの式Iの化合物を含む治療量の医薬組成物を投与することを含み、治療量がHS - GAGへのGBAPの結合を阻害するのに有効である方法を提供する。

【0118】

一実施形態によると、本開示は、神経変性又はアミロイド障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、GAG又はHS - GAGに直接結合する治療量の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0119】

GAGに直接かつ安定に結合し、GAGへのアミロイド - ベータ結合を阻害することが可能である小分子化合物の特定を可能にするアッセイが実施例に記載される。

HS - GAGなどのGAGとのGBAP相互作用の阻害剤化合物を特定するために化合物をスクリーニングする方法も提供される。

【0120】

一実施形態によると、本発明は、GAGに直接結合し、GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の結合を阻害する有機小分子をスクリーニングする方法であって、その方法が、

(a) GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化する工程

(b) 固定化されたGAGを、既知量のGBAPと、少なくとも1つの候補化合物の存在下で接触させる工程；及び

(c) GAGに結合したGBAPの量を測定する工程を含み、候補化合物の非存在下でのGAG - GBAP結合と比較したGAG - GBAP結合の著しい減少により、前記化合物が、GAG - GBAP相互作用の阻害剤として同定される方法を提供する。

【0121】

一実施形態によると、GBAPは、ベータ - アミロイド、タウ、アルファ - シヌクレイン、TDP - 43、IAPP及びSAAからなる群から選択される。そのようなアッセイの例は実施例に与えられている。

【0122】

例示的な実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物及び/又は製剤は、活性薬剤を、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約75%、約75%、及び約80%の濃度で含み得る。例示的な実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物及び/又は製剤は、活性薬剤を、約1~約20%、約5%~約25%、約10%~約20%、又は約15%~約18%、約30%~約70%、約35%~約65%、約63.13%、及び約40%~約64% w/wの濃度で含み得る。

【0123】

特定の実施形態において、活性薬剤の投与量は、例えば、約0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.25、0.75、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、又は45 mg/kg/日以上である。例示的な実施形態において、本開示の医薬組成物及び/又は製剤は、活性薬剤を、約0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.25、0.75、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、又は275 mgの濃度で含み得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

他の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、薬学的に適合性がある担体、結合剤、粘度調整剤、充填剤、懸濁化剤、着香料、甘味剤、崩壊剤、界面活性剤、保存剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤 (moistening agent)、安定剤、湿潤剤 (wetting agent)、付着防止剤、壁細胞活性化剤、消泡剤、酸化防止剤、キレート剤、抗真菌剤、抗菌剤、又はこれらの1つ以上の組合せなどの1つ以上の追加の物質をさらに含む。

【 0 1 2 5 】

スクリーニングアッセイ

本開示は、アルツハイマー病及び他のアミロイド障害の予防及び/又は治療及び/又は制御のための候補治療薬を特定するために、小分子化合物をスクリーニングするアッセイを提供する。アッセイは、GAGに直接結合し、GAGへのアミロイドペプチド結合を防ぐ化合物を同定する手段を提供する。本発明者らの知る限りでは、GAGに直接かつ安定に結合し、GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の結合を阻害する化合物は、以前に記載されていない。

10

【 0 1 2 6 】

一実施形態によると、本開示は、GAGに直接結合し、GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の結合を阻害する有機小分子をスクリーニングする方法であって、その方法が、

(a) GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化する工程

20

(b) 固定化されたGAGを、既知量のGBAPと、少なくとも1つの候補化合物の存在下で接触させる工程；及び

(c) GAGに結合したGBAPの量を測定する工程を含み、候補化合物の非存在下でのGAG-GBAP結合と比較したGAG-GBAP結合の著しい減少により、前記化合物が、GAG-GBAP相互作用の阻害剤として同定される方法を提供する。

【 0 1 2 7 】

別の実施形態によると、本開示は、グリコサミノグリカン (GAG) とGAG結合性アミロイドペプチド (GBAP) の相互作用を直接阻害する小有機化合物をスクリーニングする方法であって、その方法が、

(a) GAGをマルチウェルプレートの表面に固定化する工程

30

(b) 固定化されたGAGを、少なくとも1つの候補小有機化合物と接触させる工程；

(c) 非結合有機化合物を除去する工程；

(d) GBAPを加える工程；及び

(e) GAGに結合したGBAPの量を測定する工程を含み、候補化合物の非存在下でのGAG-GBAP結合と比較したGAG-GBAP結合の著しい減少により、前記化合物が、GAG-GBAP相互作用の阻害剤として同定される方法を提供する。

【 0 1 2 8 】

本開示によると、GAGに直接かつ安定に結合し、GAGへのGBAP結合を阻害することが可能である小分子化合物を同定できる。一実施形態によると、候補阻害剤化合物が、最初に、GBAPの非存在下でGAGに曝露され、それに続いてプレートを洗浄するアッセイが記載される。このようにして、GAGに直接結合する化合物のみが同定され、作用機序が定義され得る。

40

【 0 1 2 9 】

アッセイのためのGAGは、ヘパラン硫酸 (HS-GAG)、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸並びにその誘導体及び断片からなる群から選択され得る。例えば、コンドロイチン硫酸はヒト脳から精製され、その遊離アルデヒド基によりBSAに結合され、得られたCS-GAG-BSA結合体が96ウェルプレート上でのインキュベーションにより固定化され得る。数種のGAGは商業的供給業者から購入され得る。GAG又はその断片は、生物、組織又は細胞から精製され得る。或いは、プロテオグリカンにGAGの供給源として使用でき、プロテオグリカンは、生物、組織、腫瘍又は

50

細胞から、十分に確立された方法により精製され得る。次いで、プロテオグリカンは、化合物スクリーニングのために、溶液中で使用されるか、又はマルチウェルプレート上に固定化される。

【0130】

一実施形態によると、GAGは商業的に購入されたブタヘパリンであり、ヘパリンは実施例43に記載されるように、その末端アルデヒドによりBSAに結合される。ヘパリンの代わりに、別のGAGを使用できる。BSAの代わりに、ゼラチンなどの別のキャリアタンパク質を使用できる。ヘパリン - BSA結合体はマルチウェルプレートと共にインキュベートされ（実施例43に記載のように）、それによりBSA - ヘパリンがマルチウェルプレートの固体表面に固定化される。ヘパリンは、通常HS - GAGの代わりに使用される；それらの化学構造の類似性のために、ヘパリンを用いたデータはHS - GAGにも当てはまると多くの場合想定され得る。ヘパリン - BSAを用いた結果は、HS - GAG - BSAの使用により確認され得る。

10

【0131】

GAPはアミロイドペプチド又はタンパク質であり、それは、融合タンパク質、タンパク質断片又は変異タンパク質の一部であり得る。例えば、GAPをタグに融合させ、その後抗体を用いてタグを検出することができる。GAGかGAPのいずれかは、タグ付けか、又は標識され得る。そのような標識は、染料、蛍光染料、化学発光剤又は放射性剤を含み得るがこれらに限定されない。

20

【0132】

一実施形態によると、GAPは、GAPに対する抗体の使用によって免疫アッセイにより検出される。実験1に記載するように、ベータ - アミロイドのアッセイは、ヘパリン - BSAをプレートに固定化することにより開発された。ベータ - アミロイド（1 - 42）と共にインキュベートした後に、プレートを洗浄し、ベータ - アミロイドのN - 末端に対する抗体と共にインキュベートした。

【0133】

一実施形態によると、GAGへのGAP結合は、（a）分光光度検出方法；（b）放射検出方法；（c）蛍光検出方法から選択されるがこれらに限定されない方法により検出される。例えば、GAPに対する抗体又は二次抗体は、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）などの酵素に結合された抗体である。いくつかのそのような実施形態によると、酵素は、実施例43に記載するように、分光光度法による比色分析方法により検出される。

30

【0134】

一実施形態によると、GAPは、実施例に記載されるようにベータ - アミロイドである。アッセイは、他のGAPにも同様に適用可能であり得る。GAPは、モノマー形態でもオリゴマー形態でもあり得る。ベータ - アミロイドのモノマー形態とオリゴマー形態はどちらもヘパリンに結合する。

【0135】

そのようなアッセイにおいて、固定化されたGAGに結合したGAPを測定することが一般的であり、候補化合物の非存在下でのGAG - GAP結合と比較したGAG - GAP結合の著しい減少により、前記化合物が、GAG - GAP相互作用の阻害剤として同定される。

40

【0136】

一実施形態によると、結合したGAPは、抗GAPモノクローナル抗体（mAb）を用いて検出される。

ヘパリン硫酸 / ヘパリンと相互作用する小分子化合物の同定は、種々の技法により達成され得る。例えば、HS - GAGに結合する公知タンパク質の阻害を測定することができる。化合物がタンパク質XへのHS - GAG結合を阻害する場合、それは、タンパク質Xが、HS - GAGのいずれかへの結合により阻害する（これは、例えば、化合物をHS - GAGと共にインキュベートすること、洗浄工程、及びその後のタンパク質Xとのインキ

50

ュベーションにより、区別することができる)。HS-GAGと相互作用する化合物の同定/スクリーニングの間接的方法が多くある。タンパク質Xは、放射能により、蛍光的に、又はタグ(酵素又は他の活性を有する)により標識され得る。HS-GAGとのタンパク質Xの相互作用が化合物により阻害される場合、それは、タンパク質Xか、HS-GAGのいずれかへの結合により達成される。本発明は、HS-GAGに結合し、それによりタンパク質Xの結合を防ぐ化合物を提供する。

【0137】

一実施形態によると、本開示は、そのようなスクリーニングのための分子標的としてのGAGを、具体的にはHS-GAGを開示する。本明細書に記載されるGAGの直接的な標的化は、効率的な薬物スクリーニング及び化学的最適化に重要である。

10

【0138】

阻害剤化合物の同定のための化合物スクリーニング方法は、種々に改変されて使用され得るが、それらは当業者に周知である。アッセイは、直接結合アッセイか、阻害アッセイのいずれかとして分類できる。GAG分子が固定化され得るか、又はGBAPが固定化され得るか、又はGAGとGBAPは両方とも溶液中に存在し得る。検出は、例えば、抗体、ビオチン-ストレプトアビジン、放射性標識、蛍光標識などを使用することによりGAGかGBAPのいずれかに着目し得る。検出方法も、分光光度法、ケミルミネセンス(chemiluminescence)、蛍光、放射検出など様々であり得る。固定化されたGAGは、プレートにコーティングされて、又はビーズに結合されて使用され得る。GAGは、異なる化学的方法を使用してタンパク質などのキャリアに連結され得る。或いは、GBAPは、例えばプレートの被覆又はビーズへの結合により固定化され得る。GBAPは、GAG結合ドメインを含有する融合タンパク質又はドメインとして使用され得る。別の有用な手法は、GAGの供給源として、神経細胞などの細胞全体を使用することであり得る。一実施形態によると、この手法は、そのような神経細胞への侵入を防ぐ阻害剤化合物を同定するために使用される。

20

【0139】

一実施形態によると、スクリーニング用化合物は、合成化学により製造されたものであってよく、又は、アルゴリズム、圧縮ライブラリなどにより事前選択された個別の若しくは混合物の天然化合物であり得る。一実施形態によると、スクリーニングの方法はハイスループットスクリーニング(HTS)であり、数千の化合物がロボット工学の助けによりスクリーニングされる。

30

【0140】

一実施形態によると、本発明の方法による化合物スクリーニングは、合成化学による化学的最適化と併せて反復スクリーニングとして使用される。

一実施形態によると、本発明の方法によりスクリーニングされた有機小分子は、ヘパラン硫酸(HS-GAG)、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸、並びにその誘導体及び断片からなる群から選択されるGAGと相互作用する。

【0141】

一実施形態によると、グリコサミノグリカンは、HS-GAG又はヘパリン又はその誘導体及びオリゴ糖断片である。GAGは、粗製でも、臓器、組織又は細胞から精製されていてもよい。そのようなHS-GAGは市販されることも、ヒト肝臓、ヒト脳、内皮細胞などの着目される供給源から精製されることもある。HS-GAGはまた、化学修飾又は酵素修飾されても、合成により製造されてもよい。

40

【0142】

一実施形態によると、本発明の方法によりスクリーニングされた小化合物は、GAGを含有するプロテオグリカン、例えばヘパラン硫酸プロテオグリカン(HS-PG)と相互作用する。HS-GAG鎖を有するプロテオグリカンは、臓器、組織、細胞又は腫瘍から精製され得る。そのようなHS-PGの例は、シンデカン又はアグリンである。パーシカンなど、他のGAG鎖を有するプロテオグリカンも使用され得る。

【0143】

50

ヘパリンなどのGAGの固定化は、種々の方法により達成できる。一実施形態において、ヘパリンはそのアルデヒド基によりBSAに結合される。別の選択肢は、イズロン (Iduron) (www.iduron.co.uk) のヘパリン/GAG結合プレート (Heparin/GAG Binding Plates) を使用することであり、その場合、ヘパリンは修飾された表面を有する96ウェルプレートに直接固定化されている。種々の検出方法の中で、一選択肢は、タグ付けされたアミロイドペプチド、又はタグ付けされた抗アミロイドペプチド抗体を使用することである。そのようなタグの一つはビオチンからなり得るが、次の工程のためにアルカリホスファターゼ (又はホースラディッシュペルオキシダーゼ) に結合されたストレプトアビジン (又はアビジン) を使用できる。アルカリホスファターゼの場合、検出は、p-ニトロフェニルリン酸との反応と、それに続くELISAマルチウェルプレートリーダーでの分光法による。

10

【0144】

化合物スクリーニングのためにこの種類のアッセイを使用する場合、例えば、内皮細胞HS-GAG、腎臓から精製されたHS-GAG又はHS-PGなど、標的組織由来のGAG又はPGが使用され得る。

【0145】

本発明の一実施形態によると、本発明の方法により同定された阻害剤化合物は、GAGと直接相互作用し、GBAPとのそれらの相互作用を阻害する。原則的に、阻害剤化合物は、ベータ-アミロイド-ヘパリン相互作用を、(i)ヘパリンに直接結合し、それによってベータ-アミロイドとのその相互作用を防ぐことによって、又は(ii)ベータ-アミロイドに直接結合し、その後ヘパリンとのその相互作用を防ぐことによってのいずれかで阻害できる。

20

【0146】

さらなる開発及び化学的最適化に好適であると見出された化合物は、第2のスクリーニングにさらに供されて、ヘパリンに直接結合する化合物が同定され得る。個別の化合物は、ベータ-アミロイドの非存在下で、固定化されたヘパリンと共にインキュベートされる。プレートの洗浄により全ての非結合化合物を除去した後で、ベータ-アミロイドが加えられ、標準的なアッセイプロトコルが準拠される。本明細書で以下に例示されるように、コインキュベーションアッセイにおいてヘパリン-ベータ-アミロイド結合を阻害することが見出された化合物は、プレインキュベーション条件下で同じ結合能力を有することが見出された。プレインキュベーションとコインキュベーションにおける値を比較する、選択された化合物のIC50の分析により観察結果が確認された。これらの結果は、化合物がベータ-アミロイド-ヘパリン相互作用を、ベータ-アミロイドへの結合ではなく、ヘパリンへの直接結合により阻害することを示す。さらに、化合物とヘパリンの相互作用は洗浄に耐えて、したがって比較的安定であった。

30

【0147】

本発明により初めて例示されるように、構造的に多様な化合物が、GBAPとのGAG相互作用を阻害することが可能である。

本発明の一態様によると、薬物スクリーニングの新たな分子標的、すなわちGAGとして知られる非タンパク質、非ペプチド標的が提供される。

40

【0148】

本発明の別の態様は、アミロイドーシスの領域での、有機小分子とGAGの直接相互作用を含む薬物作用機序を提供する。

治療化合物を同定するアッセイ

その最も一般的な形態において、GAG阻害剤として作用する化合物を同定するアッセイは、適切なアミロイドペプチドを、推定上のリガンドと接触させること及びその結合性を測定することを含む。数種のGAGアッセイが、化合物がGAGに結合する能力を測定するために利用可能であり、そのようなアッセイは当技術分野に周知である。例えば、GAGと推定上のリガンドの両方は、選択されたものトリガンドの複合体が形成されるのに十分な時間溶液中に存在してもよく、それに続いて複合体化されていないアミロイドペ

50

チド及びリガンドから複合体が分離され、形成された複合体の量が測定される。或いは、複合体化されていないアミロイドペプチド又は化合物の量が測定され得る。

【0149】

治療方法

一実施形態によると、アミロイド障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、GAGに結合して、GAGへのGBAP結合を阻害する、治療有効量の化合物を投与する工程を含む方法が提供される。GAGは、ヘパラン硫酸(HS-GAG)、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸及びGAGを含有するプロテオグリカンからなる群から選択され得る。

【0150】

一実施形態によると、GBAPはベータ-アミロイドであり、アミロイド障害はアルツハイマー病である。

一実施形態によると、本発明は

(i) GAGに直接結合し

かつ

(ii) GAGへのGBAPの結合を阻害する小分子化合物を提供するが、

ここで、GAGは、ヘパラン硫酸(HS-GAG)、ヘパリン、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、及び誘導体からなる群から選択される。

【0151】

背景技術に記載したように、GAGは、アミロイド障害、例えばアルツハイマー病において重要な生物学的役割を有するようである。したがって、GAGとベータ-アミロイドペプチドの間の相互作用を調節することは、重大な治療的な価値を有し得る。

【0152】

しかし、GAGミメティクスを除いて、現在の技術は、GAG、例えば、HS-GAGへのGBAP結合を阻害することからなる治療の方法を提供しない。本発明は、アミロイド障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、GAGに直接結合するその能力を特徴とする、治療量の小分子化合物を投与することを含む方法を提供するが、ここで、治療量は、GAGへのGBAP結合を阻害するのに有効である。一実施形態によると、GBAPはベータ-アミロイドであり、アミロイド障害はアルツハイマー病である。別の実施形態によると、GAGはHS-GAGである。一実施形態によると、GBAPは、アルファ-シヌクレイン、タウ、TDP-43、SAA及びIAPPの群から選択される。

【0153】

これらの医薬組成物は、例えば、アミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防に有用であり得る。一実施形態によると、アミロイド疾患はアルツハイマー又は脳アミロイドアンギオパチーである。

【0154】

一実施形態によると、本開示は、HS-GAGへのアミロイドベータ結合の阻害と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療の方法であって、それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン(GAG)へのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害する、少なくとも1つの式Iの化合物を含む治療有効量の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0155】

一実施形態によると、本開示は、HS-GAGへのアミロイド-ベータ結合の阻害と関連するアミロイド疾患、障害、又は病態の治療又は予防の方法であって、それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン(GAG)へのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害する、式Iの化合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物を含む治療量の医薬組成物を投与することを含む方法を提供するが、ここで、治療量は、グリコサミノグリカン(GAG)へのGAG結合性アミロイドペプチド(GBAP)の結合を阻害するのに有効である。

【0156】

10

20

30

40

50

一実施形態によると、本開示は、アミロイド障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、グリコサミノグリカン（GAG）に結合する治療量の化合物を投与することを含む方法を提供するが、ここで、治療量は、GAGへのGAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）結合を阻害するのに有効である。

【0157】

いくつかの実施形態によると、本開示は、アルツハイマー病（AD）の治療のための、GAGへのアミロイド-ベータの結合を防ぐことができる1クラスの化合物を提供する。ADの顕著な病理学的特徴は、リソソームの細胞傷害性に関連し、孤発性ADの初期症状の1つである神経細胞リソソーム経路、エンドサイトーシス及びオートファジの頑強な活性化である（ニクソン，R．A．（Nixon，R．A．）著、2008年、オートファジ（Autophagy）4巻（5号）：590～9ページ）。アミロイドペプチドとの複合体化によるリソソームHS-GAGの蓄積、貯蔵及び難消化性は、ADにおけるリソソームの機能不全及び細胞死に寄与することが知られている。さらに、HS-GAGは、中枢神経系（CNS）にわたるアミロイドプロテオパチーシードの内部化及び拡散の原因である（ホームズ（Holmes）ら著（2013年）米国科学アカデミー紀要（Proc．Nat．Acad．Sci．U．S．A．）110巻（33号）：E3138～47ページ）。理論に拘束されることなく、本開示の化合物はGAGに結合し、GAGへのアミロイド-ベータペプチド結合を防ぎ、そのため、GAG-アミロイド-ベータ複合体の細胞へのエンドサイトーシス、リソソーム中の蓄積、リソソームの機能不全、細胞死及びアミロイド疾患のCNSにわたる未罹患ニューロンへの拡散を防ぐ。

【0158】

本開示は、キノリン及びキナゾリン誘導体化合物並びにその医薬組成物を提供する。これらの化合物は、GAG結合性アミロイドペプチド（GBAP）とヘパラン硫酸グリコサミノグリカン（HS-GAG）の間の相互作用を阻害し、そのため、アミロイドーシスと関連する神経変性疾患及び他のアミロイド障害の治療のための治療薬として有用であり得る。本開示は、神経変性及びアミロイド疾患の治療の方法をさらに提供する。

【0159】

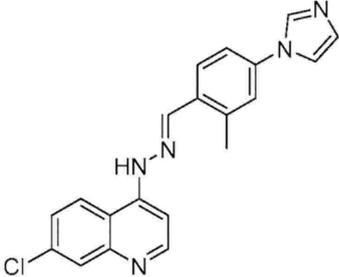
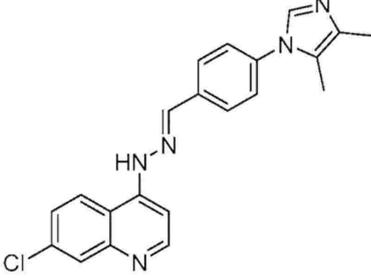
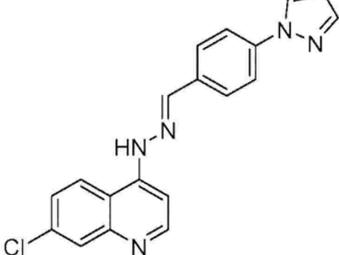
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 化合物と化学構造のリスト

化合物番号	化学構造
1	 <p>化学式：C₂₀H₁₆ClN₅ 分子量：361.8330</p>
2	 <p>化学式：C₂₁H₁₈ClN₅ 分子量：375.8600</p>
3	 <p>化学式：C₁₉H₁₄ClN₅ 分子量：347.8060</p>
4	

10

20

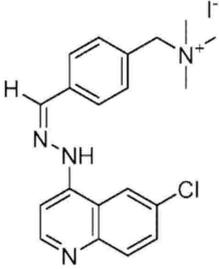
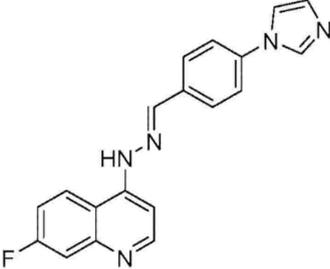
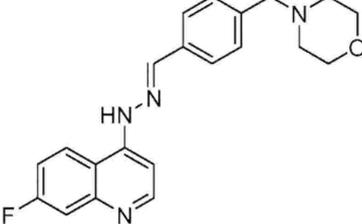
30

40

【 0 1 6 0 】

50

【表 1 - 2】

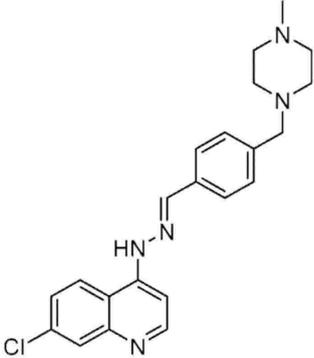
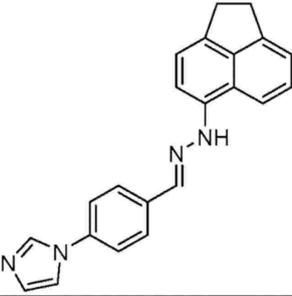
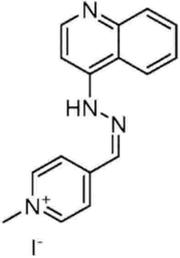
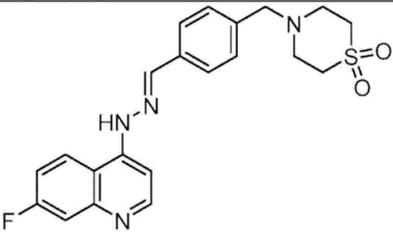
	 <p>化学式：C₂₀H₂₂ClN₄⁺ 分子量：353.87</p>	10
5	 <p>化学式：C₁₉H₁₄FN₅ 分子量：331.3544</p>	20
6	 <p>化学式：C₂₁H₂₁FN₄O 分子量：364.4244</p>	30

40

【 0 1 6 1 】

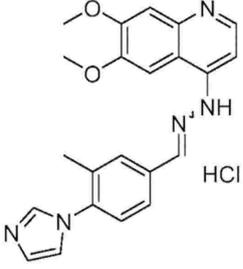
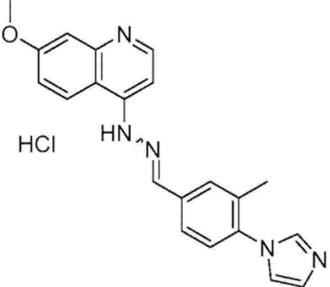
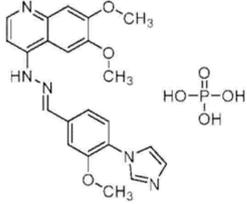
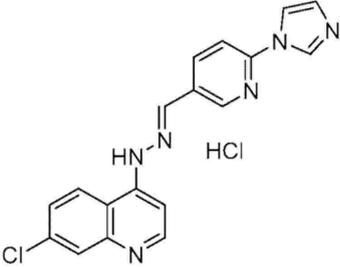
50

【表 1 - 3】

7	 <p>化学式: $C_{22}H_{24}ClN_5$ 分子量: 393.9190</p>	10
8	<p>化学式: $C_{22}H_{18}N_4$ 分子量: 338.4140</p> 	20
9	 <p>化学式: $C_{16}H_{15}IN_4$ 分子量: 390.2285</p>	30
10	 <p>化学式: $C_{21}H_{21}FN_4O_2S$ 分子量: 412.4834</p>	40

【 0 1 6 2 】

【表 1 - 4】

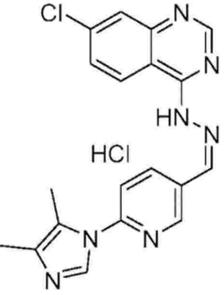
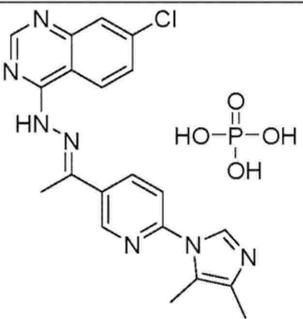
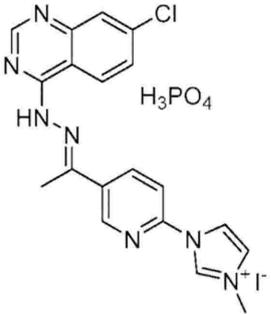
11	 <p>化学式：C₂₂H₂₂ClN₅O₂ 分子量：423.9010</p>	10
12	 <p>化学式：C₂₁H₂₀ClN₅O 分子量：393.8750</p>	20
13	 <p>化学式：C₂₂H₂₁N₅O₃ 分子量：403.44</p>	30
14	 <p>化学式：C₁₈H₁₃ClN₆ 分子量：348.79</p>	40

【 0 1 6 3 】

40

50

【表 1 - 5】

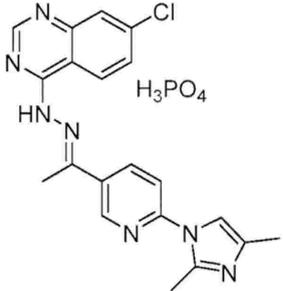
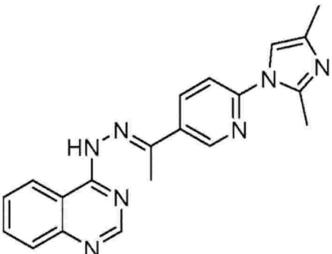
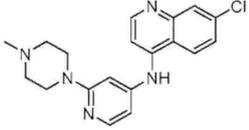
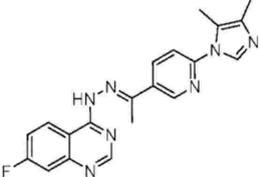
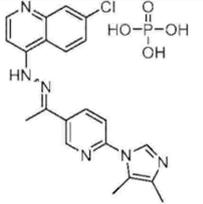
15	 <p>化学式: $C_{19}H_{17}Cl_2N_7$ 分子量: 414.2940</p>	10
16	 <p>化学式: $C_{20}H_{18}ClN_7$ 分子量: 391.86</p>	20
17	 <p>化学式: $C_{19}H_{17}ClN_7^+$ 分子量: 378.84</p>	30

【 0 1 6 4 】

40

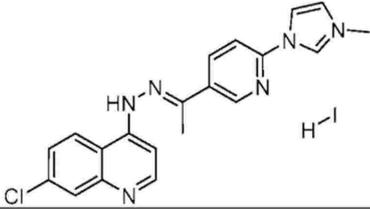
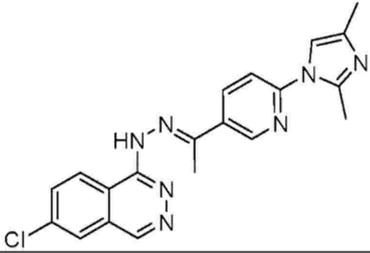
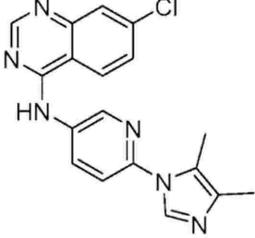
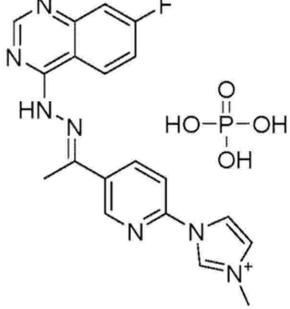
50

【表 1 - 6】

18	 <p>化学式：C₂₀H₁₈ClN₇ 分子量：391.86</p>	10
19	<p>化学式：C₂₀H₁₉N₇ 分子量：357.4210</p> 	20
20	 <p>化学式：C₁₉H₂₀ClN₅ 分子量：353.85</p>	
21	 <p>化学式：C₂₀H₁₈FN₇ 分子量：375.41</p>	30
22	 <p>化学式：C₂₁H₁₉ClN₅ 分子量：390.88</p>	40

【 0 1 6 5 】

【表 1 - 7】

23	<p>化学式：C₂₀H₁₉ClIN₆ 分子量：505.7685</p> 
24	<p>化学式：C₂₀H₁₈ClIN₇ 分子量：391.8630</p> 
25	 <p>化学式：C₁₈H₁₅ClIN₆ 分子量：350.81</p>
26	 <p>化学式：C₁₉H₁₇FN₇⁺ 分子量：362.39</p>

10

20

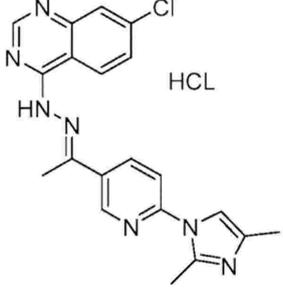
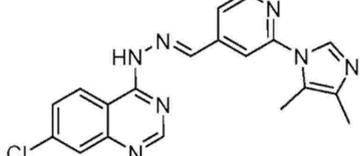
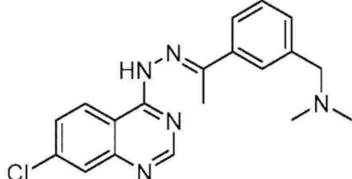
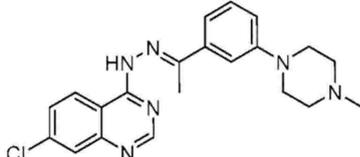
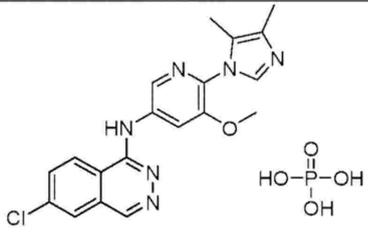
30

40

50

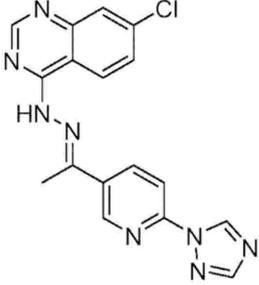
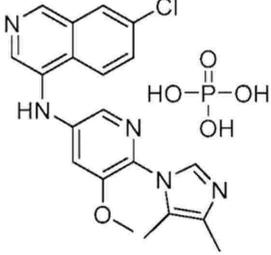
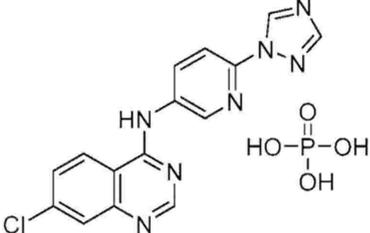
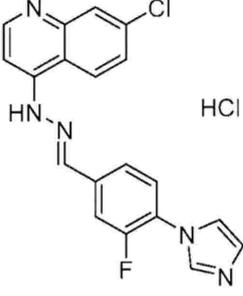
【 0 1 6 6 】

【表 1 - 8】

27	 <p>HCL</p> <p>化学式：C₂₀H₁₈ClN₇ 分子量：391.86</p>	10
28	 <p>化学式：C₁₉H₁₆ClN₇ 分子量：377.8360</p>	
29	 <p>化学式：C₁₉H₂₀ClN₅ 分子量：353.8540</p>	20
30	 <p>化学式：C₂₁H₂₃ClN₆ 分子量：394.9070</p>	30
31	 <p>化学式：C₁₉H₁₇ClN₆O 分子量：380.8360</p>	40

【 0 1 6 7 】

【表 1 - 9】

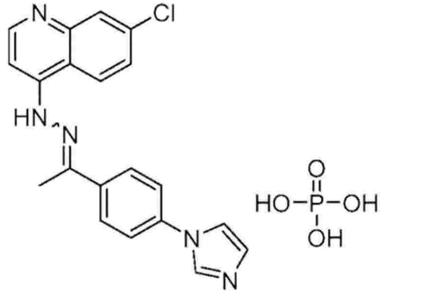
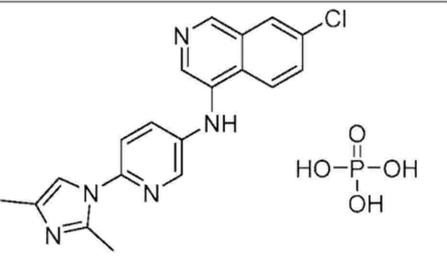
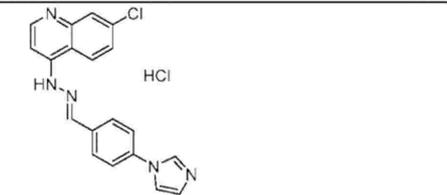
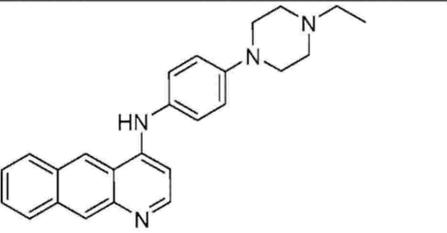
32	 <p>化学式：C₁₇H₁₃ClN₈ 分子量：364.80</p>	10
33	 <p>化学式：C₂₀H₁₈ClN₅O 分子量：379.85</p>	20
34	 <p>化学式：C₁₅H₁₀ClN₇ 分子量：323.74</p>	30
35	 <p>化学式：C₁₉H₁₃ClFN₅ 分子量：365.80</p>	40

【 0 1 6 8 】

40

50

【表 1 - 10】

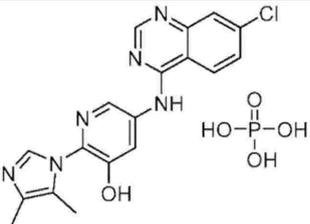
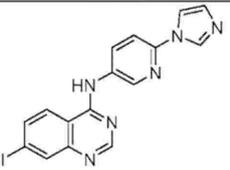
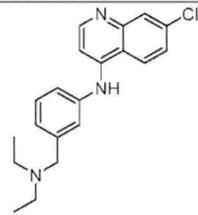
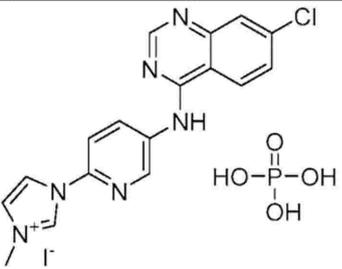
36	 <p>化学式：C₂₀H₁₉ClN₅O₄P 分子量：459.8268</p>	10
37	 <p>化学式：C₁₉H₁₆ClN₅ 分子量：349.82</p>	20
38	 <p>化学式：C₁₉H₁₄ClN₅ 分子量：347.81</p>	
39	 <p>化学式：C₂₅H₂₆N₄ 分子量：382.51</p>	30

【0 1 6 9】

40

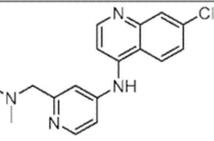
50

【表 1 - 1 1】

40	 <p>化学式：C₁₈H₁₅ClN₆O 分子量：366.81</p>	10
41	 <p>化学式：C₁₆H₁₁ClN₆ 分子量：322.76</p>	20
42	 <p>化学式：C₂₀H₂₂ClN₃ 分子量：339.87</p>	30
43	 <p>化学式：C₁₇H₁₄ClIN₆ 分子量：464.70</p>	40

【0 1 7 0】

【表 1 - 1 2】

45	 <p>化学式：C₁₇H₁₇ClN₄ 分子量：312.80</p>	50
----	---	----

【 0 1 7 1 】

化合物と名称のリスト

- (E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチルベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 1)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - ((E) - (4 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 2)
- (E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (化合物 3)
- (Z) - 1 - (4 - ((2 - (6 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - N , N , N - トリメチルメタンアミニウムヨージド (化合物 4) 10
- (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキノリン (化合物 5)
- (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) モルホリン (化合物 6)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (化合物 7)
- (E) - 1 - (4 - ((2 - (1 , 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル) ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (化合物 8)
- (Z) - 1 - メチル - 4 - ((2 - (キノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ピリジン - 1 - イウムヨージド (化合物 9) 20
- (E) - 4 - (4 - ((2 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イル) ヒドラゾノ) メチル) ベンジル) チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (化合物 1 0)
- 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン 塩酸塩 (化合物 1 1)
- 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メチルベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - メトキシキノリン (化合物 1 2)
- (E) - 4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシベンジリデン) ヒドラジニル) - 6 , 7 - ジメトキシキノリンリン酸塩 (化合物 1 3)
- (E) - 4 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン 塩酸塩 (化合物 1 4) 30
- 7 - クロロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチレン) ヒドラジニル) キナゾリン 塩酸塩 (化合物 1 5)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 6)
- (E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 1 7)
- (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリンリン酸塩 (化合物 1 8) 40
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 1 9)
- 7 - クロロ - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 2 0)
- (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリン (化合物 2 1)
- 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (化合物 2 2) 50

1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (化合物 2 3)

(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (化合物 2 4)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - アミン (化合物 2 5)

(E) - 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムリン酸塩 (化合物 2 6) 10

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン塩酸塩 (化合物 2 7)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 2 8)

1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N , N - ジメチルメタンアミン (化合物 2 9)

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (化合物 3 0) 20

6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩 (化合物 3 1)

(E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (化合物 3 2)

7 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 4)

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン塩酸塩 (化合物 3 5) 30

4 - (2 - (1 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリンリン酸塩 (化合物 3 6)

7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (化合物 3 7)

4 - (2 - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキノリン二塩酸塩 (化合物 3 8)

N - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ベンゾ [g] キノリン - 4 - アミン (化合物 3 9)

5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩 (化合物 4 0) 40

N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミン (化合物 4 1)

7 - クロロ - N - (3 - ((ジエチルアミノ) メチル) フェニル) キノリン - 4 - アミン (化合物 4 2)

1 - (5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩 (化合物 4 3)

N - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキノリン - 4 - アミン (化合物 4 4)

7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - アミン (化合物 4 5) 50

剤形

本明細書に開示される医薬組成物は、ミニカプセル、カプセル、錠剤、インプラント、トローチ、ロゼンジ剤（ミニ錠剤）、一時的又は永続的懸濁剤、膣坐剤（ovule）、坐剤、ウエハー、チュアブル錠、急速又は速溶解錠、発泡性錠剤、顆粒剤、フィルム、スプリングル（sprinkle）、ペレット、ビーズ、丸剤、散剤、粉薬、プレートレット（platelet）、ストリップ又は分包の形態で提供できる。組成物は、例えばヨーグルト若しくはフルーツジュースと混合された後で投与されて飲み込まれるか、又はその後にはドリンク若しくは飲料が飲まれてもよい。これらの形態は当技術分野に周知であり、適切に包装される。組成物は、経口又は直腸送達のために製剤化される。

【0172】

本発明による経口投与用に調製され直接打錠を使用して製造された錠剤は、一般的に、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、着色剤などの他の不活性添加剤を含有する。結合剤は、錠剤に凝集性（cohesive qualities）を与えて、そのため錠剤が打錠後に無傷のままであることを確実にするために使用される。好適な結合剤材料には、デンプン（トウモロコシデンプン及びアルファ化デンプンを含む）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロース及びラクトースを含む）、ポリエチレングリコール、蠟、及び天然及び合成のゴム、例えば、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースのポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む）、並びにビーガム（Veegum）があるが、これらに限定されない。滑沢剤は、錠剤製造を促進するために使用され、粉末流動を促進し、圧力が緩和されたときの粒子キャッピング（particle capping）（すなわち粒子破碎）を防ぐ。有用な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム（）、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、及び水添植物油（好ましくは、約1重量%～5重量%、最も好ましくは約2重量%未満のステアリン酸及びパルミチン酸の水添及び精製されたトリグリセリドで構成されている）である。滑沢剤は、例えば、約0.25重量%～約3重量%、0.5重量%～約2.0重量%、約0.75%～約1.5%の濃度で存在し得る。

【0173】

崩壊剤は、錠剤の崩壊を促進するために使用され、それにより溶解速度に対して浸食速度を増加させ、一般的にデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ゴム、又は架橋ポリマー（例えば、架橋ポリビニルピロリドン）である。充填剤としては、例えば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース、及び微結晶セルロースなどの材料、並びにマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、ラクトースー水和物、デキストロース、塩化ナトリウム、及びソルビトールなどの可溶性材料がある。可溶化剤自体、乳化剤、及び錯化剤（例えば、シクロデキストリン）を含む溶解度促進剤も、本製剤に有利に含まれ得る。安定剤は、当技術分野に周知であるように、例としては酸化反応を含む薬物分解反応を阻害又は妨げるために使用される。崩壊剤は、例えば、約0.25重量%～約3重量%、0.5重量%～約2.0重量%、約0.75%～約1.5%の濃度で存在し得る。

【0174】

シェラックは、精製ラックとも呼ばれ、昆虫の樹脂性分泌物から得られた精製された生成物である。このコーティングは7を超えるpHの媒体に溶解する。

着色剤、粘着除去剤、界面活性剤、消泡剤、滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの安定剤、酸/塩基が、可塑剤に加えてコーティングに添加されて、コーティング材料を可溶化又は分散させ、コーティング性能及びコーティングされた生成物が改善され得る。

【0175】

本明細書に開示される方法を実施する際に、本発明の組合せが、イヌ、ネコ、ヒトなどの哺乳動物種に投与され得、したがって、錠剤、カプセル剤、又はエリキシル剤などの従

10

20

30

40

50

来の全身性剤形に組み込まれ得る。上記剤形は、必要な担体材料、賦形剤、粘度調整剤、滑沢剤、緩衝剤、抗菌剤、増量剤（マンニトールなど）、酸化防止剤（重硫酸ナトリウムのアスコルビン酸（ascorbic acid of sodium bisulfate）なども含むであろう。

【0176】

投与される投与量は、患者又は対象の年齢、体重及び病態並びに投与経路、剤形及びレジメン及び望ましい結果に応じて、注意深く調整され得る。

本発明の組成物は、単一若しくは1日1～4回の分割された投与量の剤形で投与され得るか、又は1日あたり複数回投与され得る。患者に低い投与量組合せを開始し、徐々に高い投与量組合せにすることが賢明であり得る。

10

【0177】

例えば、約2～2000mgの総重量で、有効成分の一方又は両方を含有し、残りが、許容される慣行に従って他の材料の生理的に許容される担体である種々のサイズの錠剤を調製できる。ゼラチンカプセルも同様に製剤化することができる。

【0178】

液体製剤も、例えば、1～4さじで望ましい用量を提供するように、投与のために許容される従来の液体ビヒクルに活性物質の1つ又は組合せを溶解又は懸濁することにより調製できる。

【0179】

剤形は、例えば、1日あたり1、2、3、4、5、6回又は他の複数回投与のレジメンで患者に投与できる。

20

投与スケジュールをより精密に調節するために、活性物質は、個別の用量単位で別々に、同時に又は注意深く調整された時間で投与され得る。それぞれの物質は、上記と同様の方法で、別々の単位剤形に個別に製剤化され得る。

【0180】

組成物を製剤化する際、活性物質は、上記の量で、許容される慣行に従い、生理的に許容されるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、粘度調整剤、保存剤、安定剤、香料などと共に、特定の種類の単位剤形で配合され得る。

【0181】

本発明は、以下の実施例を参照してより詳細に説明されるが、本発明がそれに限定され

30

[実施例]
合成化学実験手順
一般的方法

HPLC精製、方法A：

精製は、HPLCを使用して実施した（H₂O - MeOH；DAD及び質量検出器を備えたアジレント（Agilent）1260インフィニティ（Infinity）システム。サンファイア（SunFire）C18プレップガード（Prep Guard）カートリッジ、10nm（100）、10µm、19mm×10mmを有するウォーターズサンファイア（Waters Sunfire）C18 OBD分取カラム、10nm（100）、5µm、19mm×100mm）。材料を0.7mL DMSOに溶解させた。流量：30mL/分。得られたフラクションの純度を分析LCMSにより確認した。スペクトルは、各フラクションに関して、溶液形態でクロマトグラフィーの直後に得たときに記録した。N₂の流れの中で、80で、溶媒を蒸発させた。0.5mL MeOHへの溶解後に適切なフラクションを合わせ、それに続いてN₂の流れの下で、80で溶媒を除去した。

40

【0182】

NMR

ブルッカー（Bruker）アバンス（AVANCE）DRX500又はバリアン（Varian）ユニティープラス（UNITYplus）400

50

分析 LC / MS、方法 1

DAD \ ELS D 及びアジレント (Agilent) LC \ MS D VL (G 1 9 5 6 A)、SL (G 1 9 5 6 B) 質量分光計を有するアジレント (Agilent) 1 1 0 0 シリーズ LC / MS D システム。

【 0 1 8 3 】

DAD \ ELS D 及びアジレント (Agilent) LC \ MS D SL (G 6 1 3 0 A)、SL (G 6 1 4 0 A) 質量分光計を有するアジレント (Agilent) 1 2 0 0 シリーズ LC / MS D システム。

【 0 1 8 4 】

全ての LC / MS データは、ポジティブ / ネガティブモード切替を使用して得た。

10

カラム ゾルボックス (Zorbax) SB - C 1 8 1 . 8 μ m 4 . 6 × 1 5 mm
ラピッドレゾリューション (Rapid Resolution) カートリッジ (PN
8 2 1 9 7 5 - 9 3 2)

移動相 - アセトニトリル、0 . 1 % ギ酸

- 水 (0 . 1 % ギ酸)

流量 3 ml / 分

勾配 0 分 - 1 0 0 % B

0 . 0 1 分 - 1 0 0 % B

1 . 5 分 - 0 % B

1 . 8 分 - 0 % B

20

1 . 8 1 分 - 1 0 0 % B

注入体積 1 μ l

イオン化モード 大気圧化学イオン化 (APCI)

スキャン範囲 m / z 8 0 ~ 1 0 0 0 。

【 0 1 8 5 】

略語のリスト

THF テトラヒドロフラン

DMF N , N - ジメチルホルムアミド

MeOH メタノール

iPrOH イソプロピルアルコール

30

DCM ジクロロメタン

MeCN 又は ACN アセトニトリル

PE 石油エーテル

EtOAc 酢酸エチル

Et₃N 又は TEA、トリエチルアミン

DMSO ジメチルスルホキシド

LC 液体クロマトグラフィー

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

MS 質量分析法

LCMS 液体クロマトグラフィー - 質量分析法

40

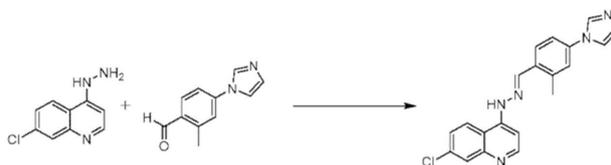
NMR 核磁気共鳴

HOAc 酢酸

実施例 1 : (E) - 4 - ((E) - (4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メ
チルベンジリデン) ヒドラゾノ) - 7 - クロロ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン (1) の調製

【 0 1 8 6 】

【化 7】



【0187】

7-クロロ-4-ヒドラジニルキノリン及び4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒドを使用して化合物10と同じ条件。収率41%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.46 (s, NH), 8.68 - 7.13 (m, Ar, 12H), 2.58 (s, 3H)。

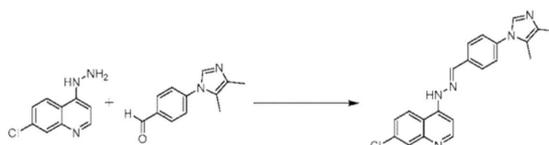
【0188】

方法1を使用してLCMS $R_t = 0.88$ 分、MS ES-API $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5$ [M+H] $^+$ の計算値362.8、実測値361.1。

実施例2：(E)-7-クロロ-4-((E)-(4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-1,4-ジヒドロキノリン(2)の調製

【0189】

【化 8】



【0190】

7-クロロ-4-ヒドラジニルキノリン及び4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒドを使用して化合物10と同じ条件。収率37%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.34 (s, H), 8.46 - 7.26 (m, 10H, Ar), 2.12 (s, 6H)。

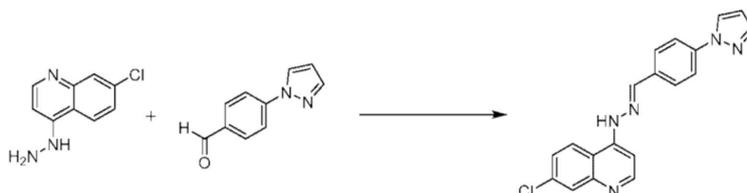
【0191】

方法1を使用してLCMS $R_t = 0.88$ 分、MS ES-API $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$ [M+H] $^+$ の計算値376.9、実測値375.2。

実施例3：(E)-4-((E)-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラゾノ)-7-クロロ-1,4-ジヒドロキノリン(3)の調製

【0192】

【化 9】



【0193】

7-クロロ-4-ヒドラジニルキノリン及び4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒドを使用して化合物10と同じ条件、収率：35%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.38 (s, NH), 8.45 - 6.52 (m, 13H, Ar)

10

20

30

40

50

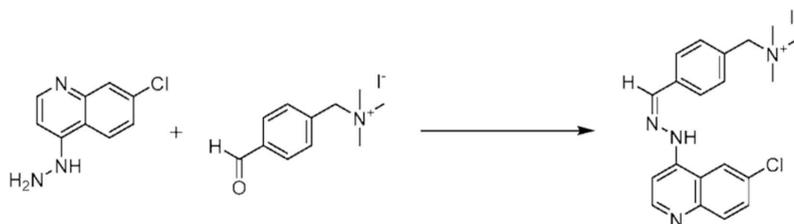
方法 1 を使用して LCMS $R_t = 1.1$ 分、MS ES $C_{19}H_{14}ClN_5 [M+H]^+$ の計算値 348.1、実測値 347.1。

【0194】

実施例 4：(Z)-1-(4-(2-(6-クロロキノリン-4-イル)ヒドラジニリデン)メチル)フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨード(4)

【0195】

【化10】



10

【0196】

無水エタノール(20 ml)中の7-クロロ-4-ヒドラジニルキノリン(0.01 mol)及び1-(4-ホルミルフェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウムヨード(0.01 mol)の懸濁液に、NEt₃(0.97 g、0.01 mol)を加えた。反応混合物を8時間還流した。溶液を減圧下で蒸発させ、粗製の混合物をHPLC方法Aにより精製した。収率：36%。

20

【0197】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.12(s, NH), 8.73-7.16(m, 10H), 4.60(s, 2H), 3.07(s, 6H)。

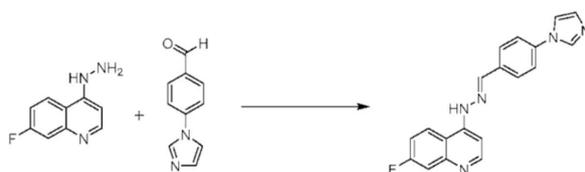
方法 1 を使用して LCMS $R_t = 0.85$ 分、MS ES $C_{20}H_{22}ClN_4 [M+H]^+$ の計算値 354.9、実測値 353.2。

【0198】

実施例 5：(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキノリン(5)の調製

【0199】

【化11】



30

【0200】

7-フルオロ-4-ヒドラジニルキノリン(1 mmol)及び4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒドを使用して化合物 10 と同じ条件。収率：39%

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.33(s, 1H), 8.44(s, 2H), 8.36(s, 2H), 7.93(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 7.76(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65-7.23(m, 3H), 7.15(s, 1H)。

40

【0201】

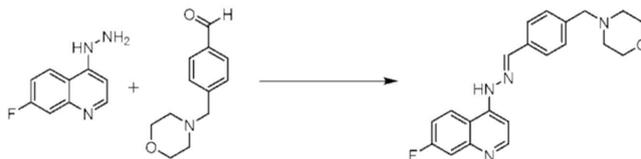
方法 1 を使用して LCMS $R_t = 0.78$ 分、MS ES-API $C_{19}H_{14}FN_5 [M+H]^+$ の計算値 332.4、実測値 331.1。

実施例 6：(E)-4-(4-(2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラジノ)メチル)ベンジル)モルホリン(6)の調製

【0202】

50

【化 1 2】



【0 2 0 3】

7 - フルオロ - 4 - ヒドラジニルキノリン (1 m m o l) 及び 4 - (モルホリノメチル)
ベンズアルデヒドを使用して化合物 1 0 と同じ条件。固体収率 : 4 9 %

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 8 6
(d d , J = 9 . 4 , 5 . 8 H z , 1 H) , 8 . 7 8 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (d , J =
6 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 9
. 9 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , J = 1 9 . 8 , 8 . 3 H z , 3 H) , 7 .
5 0 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 4 H) , 2
. 6 9 (s , 4 H) 。

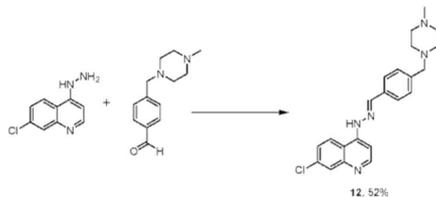
【0 2 0 4】

方法 1 を使用して L C M S $R_t = 0 . 7 6$ 分、M S E S - A P I $C_{21}H_{21}FN$
4 O [M + H] ⁺ の計算値 3 6 5 . 4 、実測値 3 6 4 . 2 。

実施例 7 : (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イ
ル) メチル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノロン (7) の調製

【0 2 0 5】

【化 1 3】



【0 2 0 6】

7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキノリン (1 m m o l) 及び 4 - ((4 - メチルピペラ
ジン - 1 - イル) メチル) ベンズアルデヒドを使用して化合物 1 0 と同じ条件で、生成物
を固体として得た。収率 : 5 2 %

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 1 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 5 6
(s , 3 H) , 8 . 3 9 (d , J = 1 1 . 2 H z , 3 H) , 7 . 6 3 (d d d , J = 1 4
5 . 2 , 6 4 . 6 , 1 1 . 9 H z , 4 H) , 3 . 3 8 (s , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 8 H
) , 2 . 2 5 (s , 3 H) 。

【0 2 0 7】

方法 1 を使用して L C M S $R_t = 0 . 8 5$ 分、M S E S - A P I $C_{22}H_{24}Cl$
N ₅ [M + H] ⁺ の計算値 3 9 4 . 9 、実測値 3 9 3 . 2 。

実施例 8 : (E) - 1 - (4 - ((2 - (1 , 2 - ジヒドロアセナフチレン - 5 - イル)
ヒドラジニリデン) メチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (8) の調製

【0 2 0 8】

10

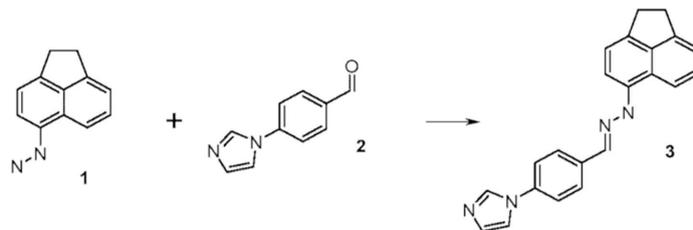
20

30

40

50

【化14】



【0209】

10

(1,2-ジヒドロアセナフチレン-5-イル)ヒドラジン(1mmol)及び4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1mmol)を0.5ml DMSOに溶解させ、10mg CH₃COOHを加え、100℃で30分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3ml MeOH及び0.2gのC-18クロマトグラフィー相(chromatographic phase)を加え、2時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をHPLC方法Aにより精製した。収率：36%。

【0210】

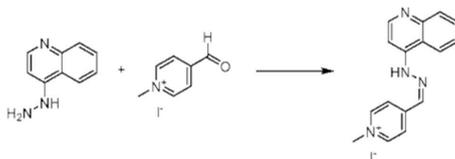
方法1を使用してLCMS R_t = 1.3分、MS ES-API C₂₂H₁₈N₄[M+H]⁺の計算値338.1、実測値339.2。

実施例9：(Z)-1-メチル-4-((2-(キノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ピリジン-1-イウムヨード(9)の調製

20

【0211】

【化15】



【0212】

30

無水エタノール(20ml)中の4-ヒドラジニルキノリン(0.1mmol)及び4-ホルミル-1-メチルピリジン-1-イウムヨード(0.1mmol)の懸濁液に、NEt₃(0.97g、0.1mmol)を加えた。反応混合物を8時間還流した。溶液を減圧下で蒸発させ、粗製の混合物をHPLCにより精製した。収率：41%

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.13(s, 1H), 8.84(d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.49(s, 1H), 8.44(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.34(d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.83-7.65(m, 2H), 7.52(d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.27(s, 3H)。

【0213】

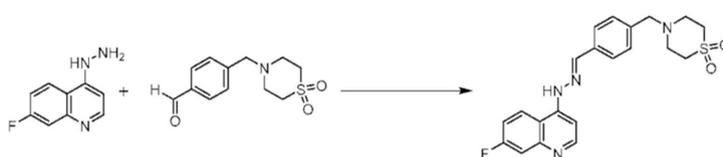
方法1を使用してLCMS R_t = 0.67分、MS ES-API C₁₆H₁₅N₄[M+H]⁺の計算値263.1、実測値263.2。

40

実施例10：(E)-4-(4-((2-(7-フルオロキノリン-4-イル)ヒドラゾノ)メチル)ベンジル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(10)の調製

【0214】

【化16】



50

【0215】

7-フルオロ-4-ヒドラジニルキノリン(1mmol)及び4-((1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メチル)ベンズアルデヒド(1mmol)を0.5mlのDMSOに溶解させ、次いで10mgのCH₃COOHを加え、100で30分間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、3mLのMeOH及び0.2gのC-18クロマトグラフィー相を加え、混合物を2時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製した。収率：43%。

【0216】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.75-7.33 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 8H)。

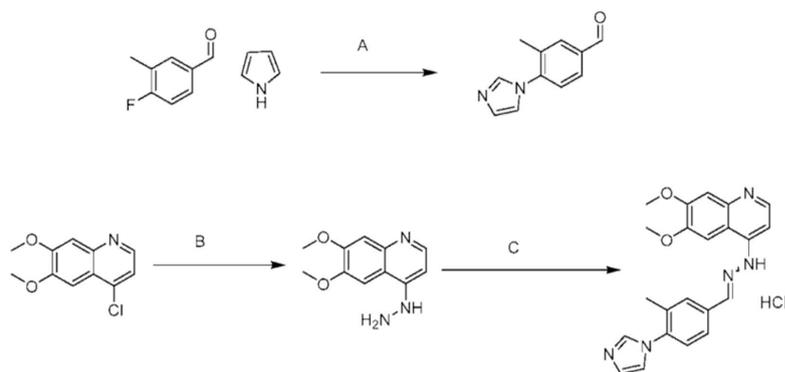
方法1を使用してLCMS R_t=0.99分、MS ES-API C₂₁H₂₁FN₄O₂S [M+H]⁺の計算値413.5、実測値412.2。

【0217】

実施例11：4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩(11)の調製

【0218】

【化17】



【0219】

工程A：4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンズアルデヒドの調製
4-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド(1mmol)及びイミダゾール(1.3mmol)を5mLの乾燥DMSOに溶解させ、K₂CO₃(3mmol)を加え、90で48時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、50mLの水を加え、1時間攪拌し、濾過し、水(3×25mL)で洗浄した。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。収率：36%。

【0220】

工程B：4-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノリンの調製

無水ジオキサン(10mL)中の4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(1mmol)懸濁液に、抱水ヒドラジン(hydrazine hydrate)(2.2mmol)を加えた。反応混合物を24時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を20mLのiPrOHにより処理して、黄色の固体を得た。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。黄色固体。収率：44%。

【0221】

工程C：4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリンHCl塩

4-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノリン(1mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンズアルデヒド(1mmol)を1mLのDMSOに溶解させ、次いで10mgのCH₃COOHを加え、100で30分間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、3mLのMeOH、0.2gのC-18クロマトグラフィー相

及び濃HCl(3mmol-ジオキサン溶液)を加え、2時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製した。収率：82%。

【0222】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 14.63 (s, 1H), 13.48 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 12.3\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J = 14.3, 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

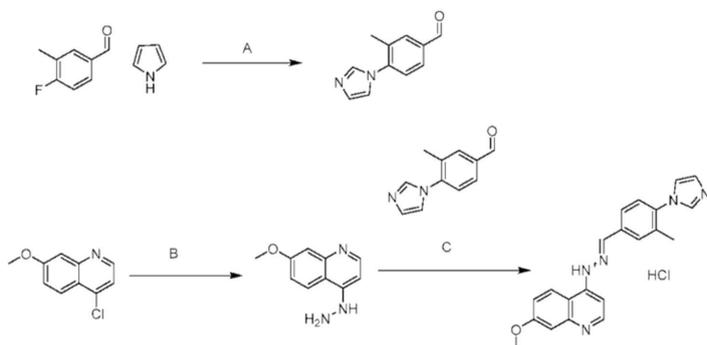
【0223】

方法1を使用してLCMS $R_t = 0.766$ 分、MS ES-API $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ の計算値388.2、実測値387.19。

実施例12：4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-7-メトキシキノリン(12)の調製

【0224】

【化18】



【0225】

工程A：4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンズアルデヒドの調製：4-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド(1mmol)及びイミダゾール(1.3mmol)を、5mLの乾燥DMSOに溶解させ、 K_2CO_3 (3mmol)を加え、90で48時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、50mLの水を加え、1時間攪拌し、濾過し、水(3×25mL)で洗浄した。粗製の目標化合物をLCにより精製した。黄色固体。収率：18%。

【0226】

工程B：4-ヒドラジニル-7-メトキシキノリンの調製：無水ジオキサン(10mL)中の4-クロロ-7-メトキシキノリン(1mmol)の懸濁液に、抱水ヒドラジン(2.2mmol)を加えた。反応混合物を24時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を20mLのiPrOHにより処理して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。収率：54%。

【0227】

工程C：4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-7-メトキシキノリンの調製：4-ヒドラジニル-7-メトキシキノリン(1mmol)及び4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メチルベンズアルデヒド(1mmol)を1mLのDMSOに溶解させ、次いで10mgの CH_3COOH を加え、100で30分間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、3mLのMeOH、0.2gのC-18クロマトグラフィー相及び濃HCl(3mmol-ジオキサン溶液)を加え、2時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製した。収率：87%。

【0228】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 14.62 (s, 1H), 13.28 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

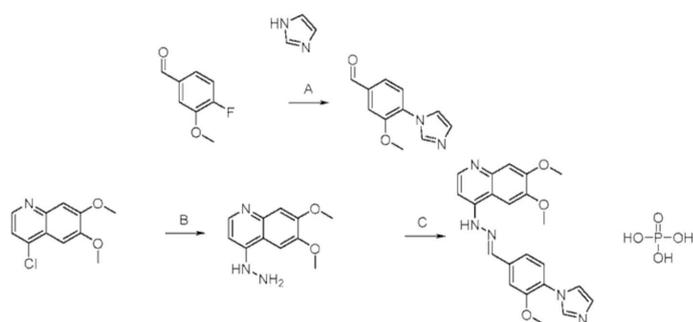
【0229】

方法1を使用してLCMS $R_t = 0.75$ 分、MS ES-API $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ の計算値358.4、実測値357.2。

実施例13：(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリンリン酸塩(13)の調製

【0230】

【化19】



【0231】

工程A：4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒドの調製

4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(1 mmol)及びイミダゾール(1.3 mmol)を5 mlの乾燥DMSOに溶解させ、 K_2CO_3 (3 mmol)を加え、90で48時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、50 mlの水を加え、混合物を1時間攪拌し、沈殿物を濾過し、水(3 x 25 ml)で洗浄した。粗製の目標物、4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒドをHPLCにより精製した。収率：61%。

【0232】

工程B．4-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノリンの調製

無水ジオキサソ(10 ml)中の4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(1 mmol)の懸濁液に、抱水ヒドラジン(2.2 mmol)を加えた。反応混合物を24時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を20 mlのiPrOHにより処理して、黄色固体を得た。粗製の化合物をLCにより精製した。収率：59%。

【0233】

工程C：(E)-4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンジリデン)ヒドラジニル)-6,7-ジメトキシキノリンリン酸塩の調製

4-ヒドラジニル-6,7-ジメトキシキノリン(1 mmol)及び4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシベンズアルデヒド(1 mmol)を1 ml DMSOに溶解させ、10 mg CH_3COOH を加え、100で30分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3 ml MeOH、0.2 gのC-18クロマトグラフィー相及び H_3PO_4 (3 mmol)を加え、2時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製した。収率：72%。

【0234】

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.41 - 7.07 (m, 10H), 3.94 (s, 6H), 3.9 (s, 3H)。

【0235】

方法1を使用してLCMS $R_t = 0.89$ 分、MS ES-API $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H] $^+$ の計算値404.4、実測値403.2。

実施例14：(E)-4-(2-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)ヒドラジニル)-7-クロロキノリンHCl塩(14)の調製

【0236】

【化20】

10



【0237】

工程A：7-クロロ-4-ヒドラジニルキノリン(1 mmol)、6-(1H-イミダゾール-1-イル)ニコチンアルデヒド(1 mmol)を1 mLのDMSOに溶解させ、10 mg CH_3COOH を加え、100 で30分間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、3 mLのMeOH、0.2 gのC-18クロマトグラフィー相及びHCl(3 mmol-ジオキサン溶液)を加え、2時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：72%。

20

【0238】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 29.1, 7.8$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 25.1, 8.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 1H)。

【0239】

30

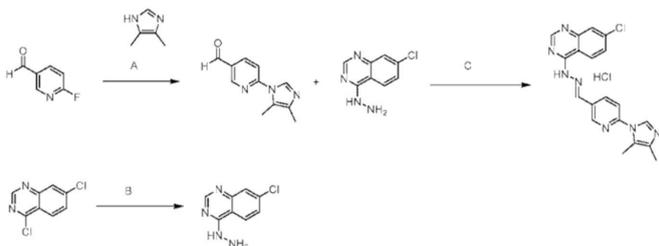
方法1を使用してLCMS $R_t = 0.80$ 分、MS ES-API $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$ [M+H] $^+$ の計算値349.8、実測値348.1。

実施例15：7-クロロ-4-(2-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メチレン)ヒドラジニル)キナゾリン塩酸塩(15)の調製

【0240】

【化21】

40



【0241】

工程A：6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ニコチンアルデヒドの調製

6-フルオロニコチンアルデヒド(1 mmol)及び4,5-ジメチル-1H-イミダ

50

ゾール (1 . 3 m m o l) を 5 m L の 乾 燥 D M S O に 溶 解 さ せ 、 次 い で K_2CO_3 (3 m m o l) を 加 え 、 混 合 物 を 9 0 ° で 4 8 時 間 加 熱 し た 。 次 い で 、 反 応 混 合 物 を 冷 却 し 、 5 0 m L の 水 を 加 え 、 1 時 間 攪 拌 し 、 濾 過 し 、 水 (3 × 2 5 m L) で 洗 浄 し た 。 D M F / i P r O H (1 / 5) の 混 合 物 か ら の 再 結 晶 化 に よ り 、 粗 製 の 目 標 化 合 物 を 精 製 し た 。 黄 色 固 体 。 収 率 : 4 1 % 。

【 0 2 4 2 】

工 程 B : 7 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ラ ジ ニ ル キ ナ ゾ リ ン の 調 製

無 水 T H F (1 0 m L) 中 の 4 , 7 - ジ ク ロ ロ キ ナ ゾ リ ン (1 m m o l) の 懸 濁 液 に 、 抱 水 ヒ ド ラ ジ ン (1 . 8 m m o l) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 1 8 時 間 攪 拌 し た 。 溶 媒 を 室 温 で 一 部 蒸 発 さ せ 、 形 成 し た 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 冷 T H F で 洗 浄 し て 、 黄 色 固 体 を 得 た 。 粗 製 の 目 標 化 合 物 を L C に よ り 精 製 し た 。 黄 色 固 体 。 収 率 : 4 9 % 。

10

【 0 2 4 3 】

工 程 C : (E) - 7 - ク ロ ロ - 4 - (2 - ((6 - (4 , 5 - ジ メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 1 - イ ル) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) メ チ レ ン) ヒ ド ラ ジ ニ ル) キ ナ ゾ リ ン の 調 製

6 - (4 , 5 - ジ メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 1 - イ ル) ニ コ チ ン アル デ ヒ ド (1 m m o l) 、 7 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ラ ジ ニ ル キ ナ ゾ リ ン (1 m m o l) を 1 m L D M S O に 溶 解 さ せ 、 1 0 m g CH_3COOH を 加 え 、 混 合 物 を 1 0 0 ° で 3 0 分 間 加 熱 し た 。 次 い で 、 混 合 物 を 冷 却 し 、 3 m L の $MeOH$ 、 0 . 2 g の C - 1 8 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー 相 及 び 濃 HCl (3 m m o l - ジ オ キ サ ン 溶 液) を 加 え 、 2 時 間 攪 拌 し 、 濾 過 し 、 蒸 発 さ せ た 。 H P L C 方 法 A を 使 用 し て 残 渣 を 精 製 し て 、 生 成 物 を 固 体 と し て 得 た 。 収 率 : 4 0 %

20

【 0 2 4 4 】

1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 1 . 9 5 (s , 1 H) , 9 . 1 0 - 7 . 2 3 (m , 9 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) 。

方 法 1 を 使 用 し て L C M S $R_t = 1 . 0 5$ 分 、 M S E S - A P I $C_{19}H_{16}ClN_7$ [M + H] $^+$ の 計 算 値 3 7 8 . 8 、 実 測 値 3 7 7 . 1 。

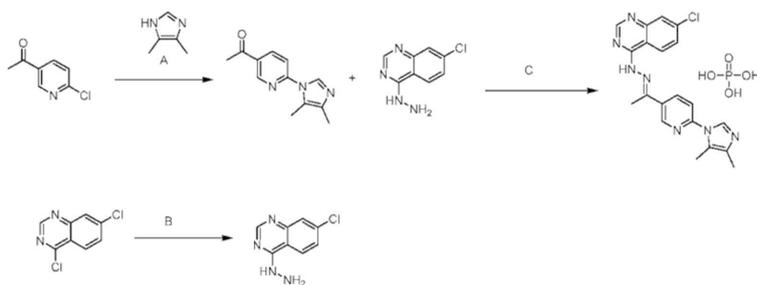
【 0 2 4 5 】

実 施 例 1 6 : 7 - ク ロ ロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジ メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 1 - イ ル) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) エ チ リ デ ン) ヒ ド ラ ジ ニ ル) キ ナ ゾ リ ン リ ン 酸 塩 (1 6) の 調 製

30

【 0 2 4 6 】

【 化 2 2 】



40

【 0 2 4 7 】

工 程 A : 1 - (6 - (4 , 5 - ジ メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 1 - イ ル) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) エ タ ン - 1 - オ ン の 調 製

1 - (6 - ク ロ ロ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) エ タ ン - 1 - オ ン (1 m m o l) 及 び 4 , 5 - ジ メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル (1 . 1 m m o l) の 乾 燥 ピ リ ジ ン (1 0 m L) 溶 液 を 9 0 ° で 1 2 ~ 1 5 時 間 加 熱 し た 。 完 了 後 、 反 応 混 合 物 を 冷 却 し 、 5 0 m L の 水 を 加 え 、 混 合 物 を 1 時 間 室 温 で 攪 拌 し た 。 沈 殿 物 を 濾 過 し 、 水 (3 × 2 5 m L) で 洗 浄 し 、 乾 燥 さ せ た 。 D M F / i P r O H (1 / 1) の 混 合 物 か ら の 再 結 晶 化 に よ り 、 粗 製 の 目 標 化 合 物 を

50

精製した。収率：54%。

【0248】

工程B：7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水THF(10mL)中の4,7-ジクロロキナゾリン(1mmol)の懸濁液に、抱水ヒドラジン(1.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を室温で一部蒸発させ、形成した沈殿物を濾過し、冷THFで洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。収率：49%。

【0249】

工程C：(E)-7-クロロ-4-(2-(1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンリン酸塩の調製

1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1mmol)、7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリン(1mmol)を1mLDMSOに溶解させ、10mgCH₃COOHを加え、混合物を100で30分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3mLのメタノール、0.2gのC-18クロマトグラフィー相及びH₃PO₄(2mmol)を加え、2時間撹拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製して、固体を得た。収率：40%

【0250】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.73(s, 1H), 9.28-7.38(m, 8H), 2.55(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.13(s, 3H)。

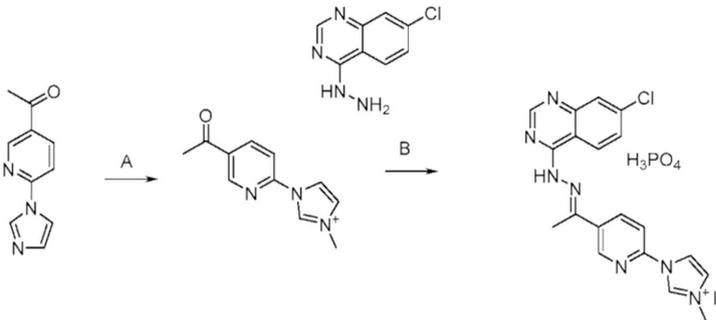
【0251】

方法1を使用してLCMS R_t=1.2分、MS ES-API C₂₀H₁₈ClN₇M+H⁺の計算値392.9、実測値391.2。

実施例17：(E)-1-(5-(1-(2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化水素(hydrogen iodide)リン酸塩(17)の調製

【0252】

【化23】



【0253】

工程A：1-(5-アセチルピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨウ化水素の調製

1-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1mmol)及びMeI(20mmol)を10mLの乾燥トルエンに溶解させ、混合物を還流冷却器により64時間撹拌しながら加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過し、沈殿物をトルエン(20mL)により処理し、室温で2時間撹拌した。沈殿物を濾過し、トルエン(3×20mL)で洗浄し、乾燥させた。収率：58%。

【0254】

工程B：(E)-1-(5-(1-(2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)ヒドラ

10

20

30

40

50

ジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イ
ウムヨージドリン酸塩の調製

1-(5-アセチルピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イ
ウムヨージド(1mmol)及び7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリン(1mmol)
)を1ml DMSOに溶解させ、10mg CH₃COOHを加え、100 で30分
間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3ml MeOHを加え、次いで、混合物を2時
間攪拌し、濾過し、蒸発させた。DMF/iPrOH(1/1)の混合物に残渣を溶解さ
せ、H₃PO₄(2mmol)を加え、50 で2時間攪拌し、冷却し、濾過し、iPr
OHで洗浄し、乾燥させた。収率：38%。

【0255】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.80(s, 1H), 10.0
9(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.83(d, J=8.7Hz, 1H), 8.
56(s, 1H), 8.27(d, J=8.6Hz, 1H), 8.15-7.85(m,
3H), 7.61-7.35(m, 2H), 4.01(s, 3H), 2.69-2.52
(m, 4H)。

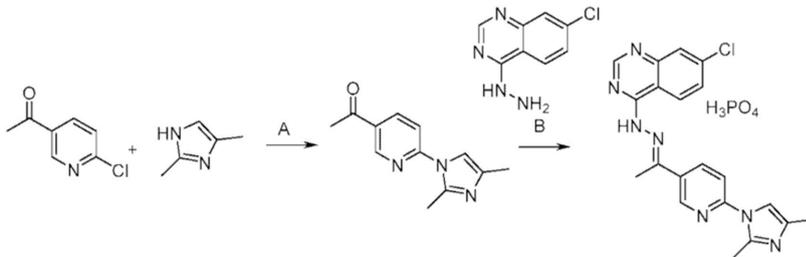
【0256】

方法1を使用してLCMS R_t=1.0分、MS ES-API C₁₉H₁₈ClN
7[M+H]⁺の計算値379、実測値379。

実施例18:(E)-7-クロロ-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-
イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリ
ンリン酸塩(18)の調製

【0257】

【化24】



【0258】

工程A:1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-
3-イル)エタン-1-オンの調製

1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1mmol)及び2,4-
ジメチル-1H-イミダゾール(1.1mmol)を5mlの乾燥DMSOに溶解させ、
K₂CO₃(3mmol)を加えた。混合物を90 で7日間加熱した。次いで、混合物
を冷却し、50mlの水を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。形成した沈殿物を濾過
し、水(3×25ml)で洗浄し、乾燥させた。DMF/iPrOH(1/5)の混合物
からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。黄色固体。収率：42%。

【0259】

工程B:(E)-7-クロロ-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イ
ミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリ
ンリン酸塩の調製

1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル
)エタン-1-オン(1mmol)及び7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリン(1
mmol)を1ml DMSOに溶解させた。この混合物に、10mg CH₃COOHを
加え、次いで、混合物を100 で1時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3ml
MeOH、0.2gのC-18クロマトグラフィー相及びH₃PO₄(2mmol)をそ

10

20

30

40

50

こに加え、室温で2時間撹拌した。沈殿物を濾過し、残った溶液を蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製した。収率：39%。

【0260】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 2.11 (3H, s, CH_3), 2.59 (6H, s, 2 CH_3), (9.25 - 7.4, m, Ar), 11.75 (NH, s)。

【0261】

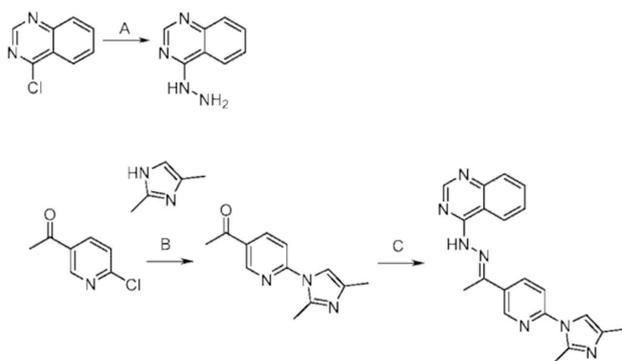
方法1を使用してLCMS Rt = 1.07分、MS ES-AP I $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{P}$ [M+H] $^+$ の計算値489.9、実測値391.2。

実施例19：(E)-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリン(19)の調製

10

【0262】

【化25】



20

【0263】

工程A：4-ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水THF(10ml)中の4-クロロキナゾリン(2mmol)の懸濁液に抱水ヒドラジン(2.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。室温での蒸発により、溶媒体積を半分減らした。形成した沈殿物を濾過し、冷THFで洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。収率：56%。

30

【0264】

工程B：1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オンの調製

1-(6-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1mmol)及び2,4-ジメチル-1H-イミダゾール(1.1mmol)の乾燥ピリジン(10mL)溶液を90で12~15時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、次いで50mlの水を加え、混合物を1時間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、水(3x25ml)で洗浄し、乾燥させた。DMF/iPrOH(1/1)の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：72%。

40

【0265】

工程C：(E)-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンの調製

1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(1mmol)及び4-ヒドラジニルキナゾリン(1mmol)を1ml DMSOに溶解させ、10mg CH_3COOH を加え、混合物を100で30分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、及び3ml MeOH、2時間撹拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：46%。

【0266】

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.40 - 10.19 (m, 3H), 8.93 (s, 4H), 8.36 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 4H), 8.22 (s, 3H), 7.85 (s, 4H), 7.70 - 7.50 (m, 7H), 7.42 (s, 5H), 7.26 (d, $J = 13.6\text{ Hz}$, 14H), 7.03 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 25.1\text{ Hz}$, 19H), 2.27 (d, $J = 24.0\text{ Hz}$, 10H), 1.58 (s, 16H), 1.23 (s, 8H)。

【0267】

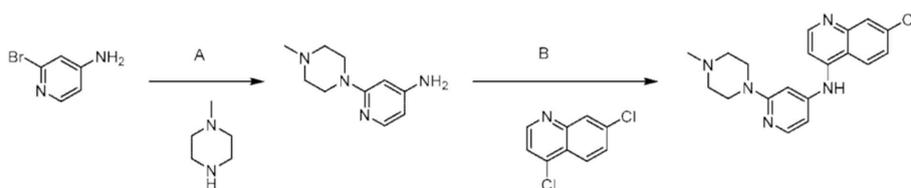
方法1を使用してLCMS $R_t = 0.97$ 分、MS ES-AP I $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_7$ [M+H]⁺の計算値358.2、実測値358.2。

実施例20：7-クロロ-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン(20)の調製

10

【0268】

【化26】



20

【0269】

工程A：2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-アミンの調製

2-ブロモピリジン-4-アミン(1 mmol)及びN-メチルピペラジン(10 mmol)を140 で24時間加熱した。次いで、反応混合物を蒸発させ、iPrOH(20 mL)により処理し、30分間室温で撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、冷iPrOH(3×20 mL)で洗浄し、乾燥させた。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。黄色固体。収率：22%。

【0270】

工程B：7-クロロ-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)キノリン-4-アミン

30

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-アミン(1 mmol)及び4,7-ジクロロキノリン(1 mmol)を10 mLの乾燥酢酸に溶解させ、混合物を90 で48時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20 mL)により処理し、30分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、冷iPrOH(3×20 mL)で洗浄し、乾燥させた。HPLC、方法Aにより粗製の目標化合物を精製して、固体を得た。収率：38%。

【0271】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.23 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.1, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.44 (t, $J = 5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.39 (t, $J = 5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.21 (s, 3H)。

40

【0272】

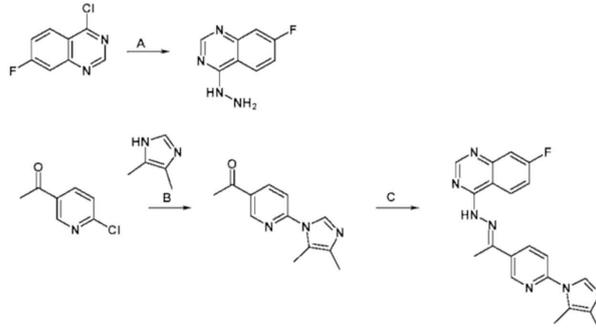
方法1を使用してLCMS $R_t = 0.56$ 分、MS ES-AP I $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5$ Cl [M+H]⁺の計算値354.2、実測値354.2。

実施例21：(E)-4-(2-(1-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)-7-フルオロキナゾリン(21)の調製

【0273】

50

【化 27】



10

【0274】

工程 A : 7 - フルオロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水 THF (10 ml) 中の化合物 4 - クロロ - 7 - フルオロキナゾリン (2 mmol) の懸濁液に、抱水ヒドラジン (2.2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。溶媒を室温で一部蒸発させ、形成した沈殿物を濾過し、冷 THF で洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。収率 : 65 %。

【0275】

工程 B : 1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オンの調製

20

化合物 1 (2 mmol) 及び 2 (2.2 mmol) の乾燥ピリジン (20 mL) 溶液を 90 °C で 12 ~ 15 時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、200 ml の水を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、水 (3 × 75 ml) で洗浄し、乾燥させた。DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率 : 47 %。

【0276】

工程 C : (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - フルオロキナゾリンの調製

7 - フルオロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン (1 mmol)、1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (1 mmol) を 1 ml DMSO に溶解させ、10 mg CH₃COOH を加え、100 °C で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3 ml MeOH を加え、2 時間撹拌し、沈殿物を濾過し、溶媒を蒸発させた。HPLC 方法 A を使用して残渣を精製した。収率 : 41 %。

30

【0277】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 11.78 (s , 1 H) , 9.35 (s , 1 H) , 8.75 (d , J = 39.2 Hz , 2 H) , 8.35 (s , 1 H) , 7.86 (d , J = 54.1 Hz , 2 H) , 7.31 (s , 2 H) , 2.57 (d , J = 18.6 Hz , 3 H) , 2.29 (d , J = 44.0 Hz , 7 H) 。

40

【0278】

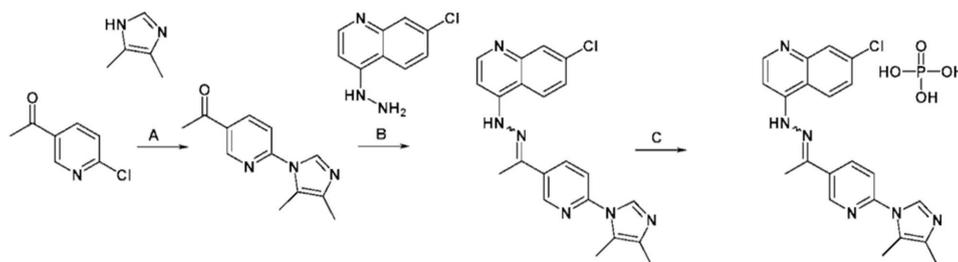
方法 1 を使用して LCMS R_t = 1.0 分、MS ES - API C₂₀H₁₈FN₇ [M + H]⁺ の計算値 376.2、実測値 376.2。

実施例 22 : 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キノリン (22) の調製

【0279】

50

【化 2 8】



10

【0280】

工程 A：1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1 - オンの調製

1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル)エタン - 1 - オン (4 mmol) 及び 4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (4.4 mmol) の乾燥ピリジン (40 mL) 溶液を 90 で 12 ~ 15 時間攪拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、200 mL の水を加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、水 (3 x 75 mL) で洗浄し、乾燥させた。DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：47%。

【0281】

工程 B：7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キノリンの調製

1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1 - オン (2 mmol) 及び 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキノリン (2 mmol) を 1 mL DMSO に溶解させ、20 mg CH₃COOH を加え、100 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、7 mL MeOH を加え、混合物を 2 時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発させた。HPLC を使用して、残渣を精製した。収率：39%

工程 C：7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キノリンリン酸塩の調製

7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キノリン (1 mmol) を 3 mL / 1 mL MeOH / H₃PO₄ に溶解させた。混合物を 2 時間攪拌し、蒸発させ、DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物に残渣を溶解させ、50 で 2 時間攪拌し、冷却し、濾過し、iPrOH で洗浄し、乾燥させた。収率：86%。

【0282】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.03 (s, 1H), 8.44 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

40

【0283】

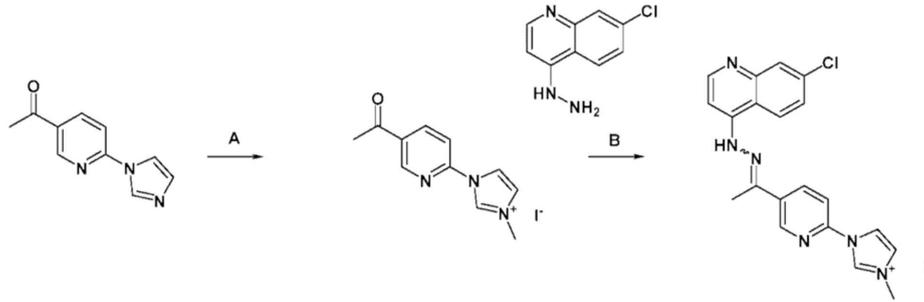
方法 1 を使用して LCMS R_t = 0.80 分、MS ES - API C₂₁H₁₉ClN₆ [M + H]⁺ の計算値 391.1、実測値 391.0。

実施例 23：1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨード (23) の調製

【0284】

50

【化 2 9】



10

【0285】

工程 A : 1 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドの調製

1 - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (2 mmol) 及び MeI (40 mmol) を 10 ml の乾燥トルエンに溶解させ、混合物を還流冷却器により 6 4 時間攪拌しながら加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、濾過し、沈殿物をトルエン (20 ml) により処理し、室温で 2 時間攪拌した。形成した沈殿物を濾過し、トルエン (3 × 20 ml) で洗浄し、乾燥させた。収率 : 41 %。

【0286】

工程 B : 1 - (5 - (1 - (2 - (7 - クロロキノリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドの調製

1 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (1 mmol) 及び 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキノリン (1 mmol) を 1 ml DMSO に溶解させ、10 mg CH₃COOH を加え、混合物を 100 ° で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、及び 3 ml MeOH、2 時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発させた。DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物に残渣を溶解させ、50 ° で 2 時間攪拌し、冷却し、濾過し、iPrOH で洗浄し、乾燥させた。収率 : 32 %

20

30

【0287】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 11.56 - 10.75 (m , 4 H) , 10.07 (s , 3 H) , 9.10 (s , 3 H) , 8.57 (dd , J = 61.4 , 21.8 Hz , 8 H) , 8.16 - 7.91 (m , 6 H) , 7.43 (s , 6 H) , 3.99 (s , 9 H) , 2.55 (d , J = 13.5 Hz , 10 H) 。

【0288】

方法 1 を使用して LCMS R_t = 0.77 分、MS ES - API C₂₀H₁₈ClN₆ [M + H]⁺ の計算値 377.2、実測値 377.0。

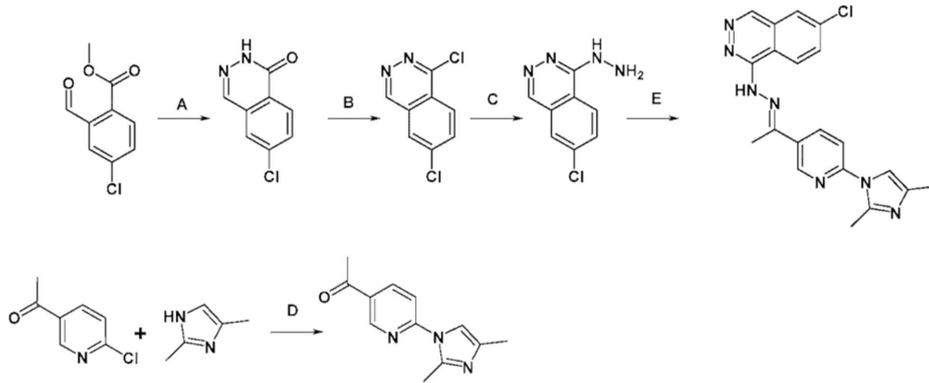
実施例 24 : (E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジン (24) の調製

40

【0289】

50

【化 3 0】



10

【0290】

工程 A：6 - クロロフタラジン - 1 (2 H) - オンの調製

化合物メチル 4 - クロロ - 2 - ホルミルベンゾエート (4 mmol) の MeOH (40 ml) 溶液に、抱水ヒドラジン (2.2 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を HPLC により精製した。収率：83%。

【0291】

工程 B：1, 6 - ジクロロフタラジンの調製

6 - クロロフタラジン - 1 (2 H) - オン (4 mmol) を三塩化ホスホロイル (phosphoroyl) (12 mmol) と 0 で攪拌しながら混合し、NEt₃ (1 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 50 で 12 時間攪拌し、冷却し、次いで 50 g の氷を加えた。形成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。収率：43%。

20

【0292】

工程 C：6 - クロロ - 1 - ヒドラジニルフタラジンの調製

無水ジオキサン (10 ml) 中の化合物 1, 6 - ジクロロフタラジン (1 mmol) の懸濁液に、抱水ヒドラジン (1.1 mmol) を加えた。反応混合物を 24 時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を 20 ml の iPrOH により処理して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。収率：42%。

30

【0293】

工程 D：1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オンの調製

化合物 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (1 mmol) 及び 2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (1 mmol) の乾燥ピリジン (10 mL) 溶液を 90 で 12 ~ 15 時間攪拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、50 ml の水を加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、水 (3 × 25 ml) で洗浄し、乾燥させた。DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：48%。

40

【0294】

工程 E：(E) - 6 - クロロ - 1 - (2 - (1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) フタラジンの調製

6 - クロロ - 1 - ヒドラジニルフタラジン (1 mmol) 及び 1 - (6 - (2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (1 mmol) の調製物を 1 ml DMSO に溶解させ、10 mg CH₃COOH を加え、混合物を 100 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、及び 3 ml MeOH、2 時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC 方法 A を使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：82%。

50

【0295】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.21 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.53 (d, $J = 10.3$ Hz, 4H), 2.11 (s, 2H)。

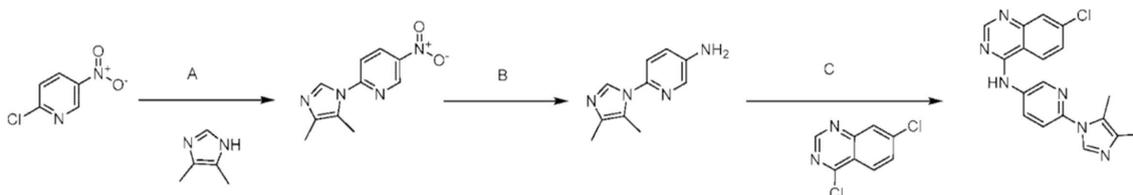
【0296】

方法1を使用してLCMS $R_t = 1.2$ 分、MS ES-API $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7$ [M+H] $^+$ の計算値392、実測値392。

実施例25：7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-アミン(25)の調製 10

【0297】

【化31】



20

【0298】

工程A：2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジンの調製

2-クロロ-5-ニトロピリジン(1 mmol)及び4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(1.3 mmol)の乾燥DMSO(5 mL)溶液に、 K_2CO_3 (3 mmol)を加え、90 で5~7日間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、50 mLの水を加え、次いで、混合物を1時間撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、水(3 x 25 mL)で洗浄した。DMF:iPrOH(1:5)の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：47%。

【0299】

工程B：6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミンの調製 30

化合物2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン(1 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、5%パラジウム炭素(10 mg)を加え、水素雰囲気下で、室温で10時間混合物を撹拌した。反応混合物をセライト(Celite)に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、HPLCにより精製した。収率：69%。

【0300】

工程C：7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-アミンの調製 40

化合物6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン(1 mmol)及び化合物4,7-ジクロロキナゾリン(1 mmol)を10 mLの乾燥酢酸に溶解させ、混合物を90 で48時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20 mL)により処理し、30分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH(3 x 20 mL)で洗浄し、乾燥させた。HPLC、方法Aにより粗製の目標化合物を精製して、固体を得た。収率：27%。

【0301】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 1H) 50

), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

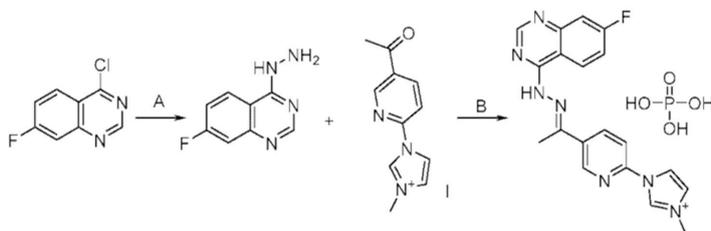
【0302】

方法1を使用してLCMS $R_t = 1.0$ 分、MS ES-API $C_{18}H_{15}ClN_6$ [M+H]⁺の計算値351.0、実測値351.0。

実施例26：(E)-1-(5-(1-(2-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムリン酸塩(26)の調製

【0303】

【化32】



10

【0304】

工程A：7-フルオロ-4-ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水THF(10ml)中の化合物4-クロロ-7-フルオロキナゾリン(2mmol)の懸濁液に、抱水ヒドラジン(2.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。沈殿物が形成するまで、溶媒を室温で蒸発させた。沈殿物を濾過し、冷THFで洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物をLCにより精製した。収率：65%

20

【0305】

工程B：(E)-1-(5-(1-(2-(7-フルオロキナゾリン-4-イル)ヒドラジニリデン)エチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムリン酸塩の調製

7-フルオロ-4-ヒドラジニルキナゾリン(1mmol)及び実施例17に記載するように調製した1-(5-アセチルピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨード(1mmol)を1ml DMSOに溶解させ、次いで、10mg CH₃COOHを加え、混合物を100℃で30分間加熱した。次いで混合物を冷却し、3ml/1ml MeOH/H₃PO₄を加え、2時間攪拌し、沈殿物を濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20mL)により処理し、30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH(3×20mL)で洗浄し、乾燥させた。収率：39%

30

【0306】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.79(s, 1H), 10.07(s, 1H), 9.31(s, 1H), 8.83(d, J=8.5Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.43-8.24(m, 1H), 8.02(dd, J=38.3, 13.6Hz, 3H), 7.32(dd, J=13.8, 9.3Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 2.71-2.55(m, 3H)。

40

【0307】

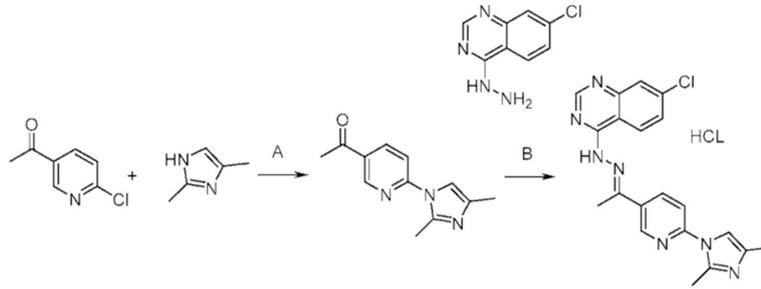
方法1を使用してLCMS $R_t = 0.97$ 分、MS ES-API $C_{19}H_{18}FN_7$ [M+H]⁺の計算値363.2、実測値363.1。

実施例27：(E)-7-クロロ-4-(2-(1-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンHCl塩(27)の調製

【0308】

50

【化 3 3】



10

【0309】

工程 A : 1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オンの調製

化合物 1 (1 mmol) 及び 2 (1 . 1 mmol) の乾燥ピリジン (10 mL) 溶液を 90 で 12 ~ 15 時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、50 mL の水を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、水 (3 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させた。DMF / i Pr OH (1 / 1) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率 : 48 %。

【0310】

工程 B : (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン HCl 塩の調製

1 - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (1 mmol) 、 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン (実施例 15 のように調製、1 mmol) を 1 mL DMSO に溶解させ、10 mg CH₃COOH を加え、100 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、及び 3 mL / 1 mL MeOH / HCl、2 時間撹拌し、濾過し、蒸発させた。DMF : i Pr OH (1 : 5) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率 : 48 %。

【0311】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 11 . 81 (s , 1 H) , 9 . 25 (s , 1 H) , 8 . 74 (d , J = 6 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 62 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 08 (s , 1 H) , 7 . 88 (s , 1 H) , 7 . 84 - 7 . 74 (m , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 34 (s , 1 H) , 2 . 53 (d , J = 10 . 3 Hz , 4 H) , 2 . 11 (s , 2 H) 。

【0312】

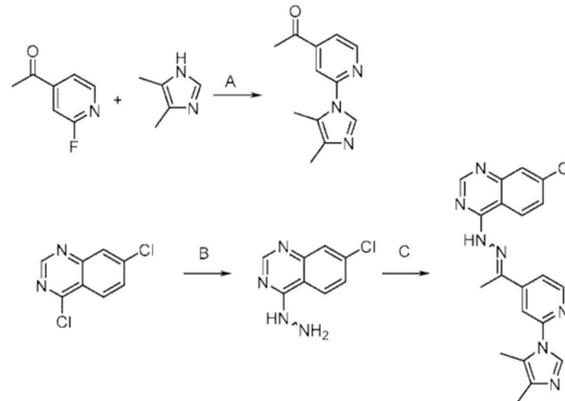
実施例 28 : 7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (28) の調製

【0313】

40

50

【化 3 4】



10

【0314】

工程 A：1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オンの調製

1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オン (1 mmol) 及び 4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (1.1 mmol) の乾燥ピリジン (10 mL) 溶液を 90 で 12 ~ 15 時間撹拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、50 mL の水を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、水 (3 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させた。DMF / iPrOH (1 / 1) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：54%。

20

【0315】

工程 B：7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水 THF (10 mL) 中の 4, 7 - ジクロロキナゾリン (2 mmol) の懸濁液に、抱水ヒドラジン (2.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。沈殿物が形成するまで、溶媒を室温で蒸発させた。沈殿物を濾過し、冷 THF で洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。収率：67%。

【0316】

工程 C：7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンの調製

1 mL DMSO 中の 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン (1 mmol) 及び 1 - (2 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)ピリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オン (1 mmol) の溶液に、10 mg CH₃COOH を加え、反応混合物を 100 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、3 mL MeOH を加え、混合物を 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。HPLC 方法 A を使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：46%。

30

【0317】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 3H), 7.63 - 7.44 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.28 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 14.6 Hz, 3H)。

40

【0318】

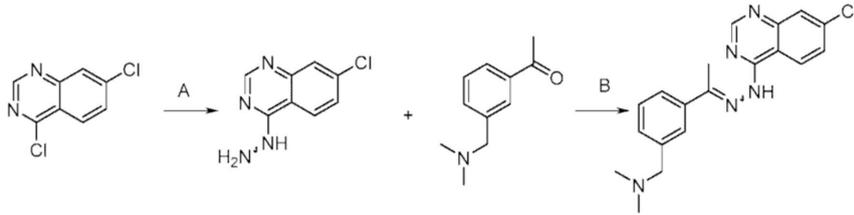
方法 1 を使用して LCMS R_t = 3.0 分、MS ES - API C₂₀H₁₈ClN₇ [M + H]⁺ の計算値 392.2、実測値 392.2。

実施例 29：1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ヒドラジニリデン)エチル)フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミン (29) の調製

【0319】

50

【化 3 5】



【0320】

10

工程 A：7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水 THF (10 ml) 中の 4, 7 - ジクロロキナゾリン (2 mmol) の懸濁液に、抱水ヒドラジン (2.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。沈殿物が形成するまで、溶媒を室温で一部蒸発させた。沈殿物を濾過し、冷 THF で洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。収率：67%。

【0321】

工程 B：1 - (3 - (1 - (2 - (7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ヒドラジニリデン) エチル) フェニル) - N, N - ジメチルメタンアミンの調製

7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン (1 mmol) 及び 1 - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)エタン - 1 - オン (1 mmol) を 1 ml DMSO に溶解させ、次いで 10 mg CH₃COOH を加え、混合物を 100 で 30 分間加熱した。次いで、混合物を冷却し、及び 3 ml MeOH、2 時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC 方法 A を使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：42%。

20

【0322】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 18.0, 16.5, 10.6 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.17 (s, 6H)。

【0323】

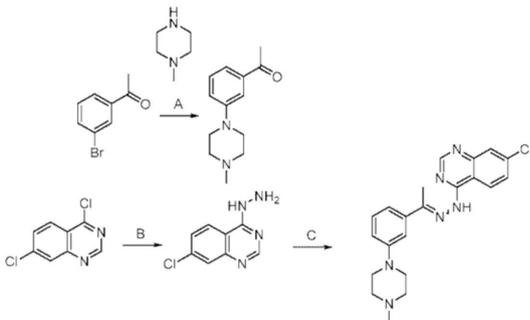
方法 1 を使用して LCMS R_t = 2.7 分、MS ES - API C₁₉H₂₀ClN₅ [M + H]⁺ の計算値 354.2、実測値 354.4。

30

実施例 30：7 - クロロ - 4 - (2 - (1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エチリデン) ヒドラジニル) キナゾリン (30) の調製

【0324】

【化 3 6】



40

【0325】

工程 A：1 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) エタン - 1 - オンの調製

1 - メチルピペラジン (1 mmol)、DIPEA (1.3 当量) 及び 1 - (3 - ブロモフェニル) エタン - 1 - オン (1 mmol) をバイアル中に配置し、乾燥 DMSO (0

50

35 mL) に溶解させた。反応混合物を室温で1時間静置した。次いで、反応混合物を、攪拌しながら100 で12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を蒸発させた。残渣をDMSOに溶解させ、濾過した。溶液をHPLC精製に供した。収率：74%

【0326】

工程B：7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリンの調製

無水THF(10 mL)中の4,7-ジクロロキナゾリン(2 mmol)の懸濁液に、抱水ヒドラジン(2.2 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。沈殿物が形成するまで、溶媒を室温で一部蒸発させた。沈殿物を濾過し、冷THFで洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。収率：51%

10

【0327】

工程C：7-クロロ-4-(2-(1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エチリデン)ヒドラジニル)キナゾリンの調製

7-クロロ-4-ヒドラジニルキナゾリン(1 mmol)及び1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン(1 mmol)を1 mL DMSOに溶解させ、10 mg CH₃COOHを加え、次いで混合物を100 で30分間加熱した。次いで混合物を冷却し、及び3 mL MeOH、2時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC方法Aを使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：38%

【0328】

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.44(s, 1H), 8.23(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.62-7.38(m, 4H), 7.27(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 2.23(s, 3H)。

【0329】

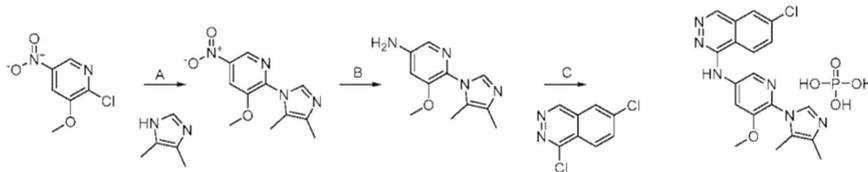
方法1を使用してLCMS R_t = 1.11分、MS ESI-API C₂₁H₂₃ClN₆[M+H]⁺の計算値395.2、実測値395.2。

実施例31：6-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン-1-アミンリン酸塩(31)の調製

30

【0330】

【化37】



【0331】

40

工程A：2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-5-ニトロピリジンの調製

2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(5 mmol)及び4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(6 mmol)を20 mLの乾燥DMSOに溶解させた。K₂CO₃(12 mmol)を溶液に加えて、混合物を90 で10日間加熱した。次いで混合物を冷却し、50 mLの水を加え、次いで混合物を1時間攪拌した。形成した固体を濾過し、水(3 x 50 mL)で洗浄した。DMF/iPrOH(1/5)の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：45%

【0332】

工程B：6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピ

50

リジン - 3 - アミンの調製

2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン (2 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液に、5 % パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下で、室温で 18 時間混合物を撹拌した。反応混合物をセライト (Celite) に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、後に HPLC を使用して精製した。収率 : 58 % 。

【 0333 】

工程 C : 6 - クロロ - N - (6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フタラジン - 1 - アミンリン酸塩の調製

6 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - アミン (1 mmol) 及び 1 , 6 - ジクロロフタラジン (1 mmol) を 12 mL の乾燥 HOAc に溶解させ、混合物を 90 ° で 56 時間撹拌しながら加熱した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を iPrOH (20 mL) により処理し、30 分間室温で撹拌した。形成した沈殿物を濾過し、iPrOH (3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させた。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。次いで混合物を冷却し、3 mL / 1 mL MeOH / H₃PO₄ を加え、混合物を 2 時間撹拌した。沈殿物を濾過により単離した。収率 : 37 % 。

【 0334 】

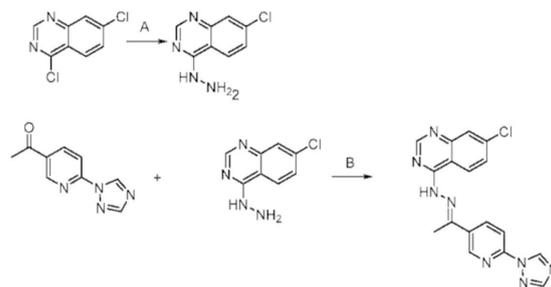
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 81 - 9 . 56 (m , 6 H) , 9 . 21 (s , 5 H) , 8 . 64 (s , 9 H) , 8 . 48 - 8 . 02 (m , 16 H) , 7 . 66 (s , 6 H) , 3 . 85 (s , 18 H) , 2 . 11 (s , 13 H) , 2 . 01 (s , 14 H) 。

【 0335 】

実施例 32 : (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリン (32) の調製

【 0336 】

【 化 38 】



【 0337 】

工程 A : 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン

無水 THF (10 mL) 中の 4 , 7 - ジクロロキナゾリン (1 mmol) の懸濁液に、抱水ヒドラジン (1 . 8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。沈殿物が形成するまで、溶媒を室温で一部蒸発させた。沈殿物を濾過し、冷 THF で洗浄して、黄色固体を得た。粗製の目標化合物を HPLC により精製した。収率 : 57 % 。

【 0338 】

工程 B : (E) - 4 - (2 - (1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチリデン) ヒドラジニル) - 7 - クロロキナゾリンの調製

1 - (6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (1 mmol) 及び 7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキナゾリン (1 mmol) を 1 mL DMSO に溶解させ、10 mg CH₃COOH を加え、次いで反応混合物を 100 ° で 50 分間加熱した。次いで混合物を冷却し、3 mL MeOH、0 . 2 g の

C - 18 クロマトグラフィー相及び濃 HCl (3 mmol - ジオキサン溶液) を加え、2 時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。HPLC 方法 A を使用して残渣を精製して、生成物を固体として得た。収率：34%。

【0339】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 36.0, 22.9 Hz, 4H), 7.82 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)。

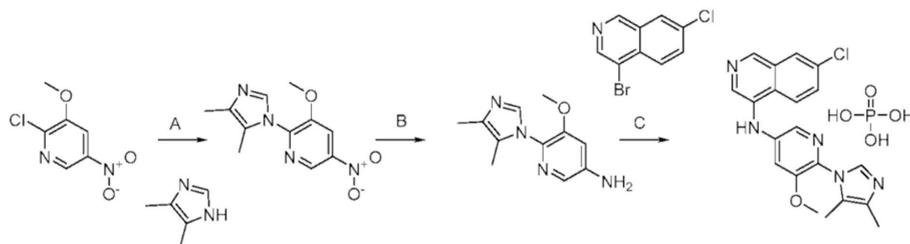
【0340】

方法 1 を使用して LCMS R_t = 1.07 分、MS ES-API C₁₈H₁₄Cl N₇ [M+H]⁺ の計算値 365.1、実測値 365.2。

実施例 33：7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピリジン-3-イル)イソキノリン-4-アミンリン酸塩(33)の調製

【0341】

【化39】



20

【0342】

工程 A：2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-5-ニトロピリジンの調製

2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(4 mmol)及び4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(5 mmol)を15 mlの乾燥DMSOに溶解させ、K₂CO₃(12 mmol)を加え、90 で7日間加熱した。次いで混合物を冷却し、50 mlの水を加えた。混合物を1時間攪拌し、形成した沈殿物を濾過し、水(3×50 ml)で洗浄した。DMF/iPrOH(1/5)の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：61%。

【0343】

工程 B：6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピリジン-3-アミンの調製

2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(2 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、5%パラジウム炭素(10 mg)を加え、水素雰囲気下で、室温で15時間混合物を攪拌した。反応混合物をセライト(Celite)に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、後にHPLCを使用することにより精製した。収率：42%。

【0344】

工程 C：7-クロロ-N-(6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピリジン-3-イル)イソキノリン-4-アミンリン酸塩の調製

6-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシピリジン-3-アミン(1 mmol)及び4-プロモ-7-クロロイソキノリン(1 mmol)を10 mlの乾燥HOAcに溶解させ、混合物を90 で48時間攪拌しながら加熱した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20 ml)により処理し、30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH(3×20 ml)で

50

洗浄し、乾燥させた。粗製の目標化合物をHPLCにより精製した。次いで混合物を冷却し、3 ml / 1 ml MeOH / H₃PO₄を加え、2時間攪拌した後、形成した沈殿物を濾過し、生成物を固体として得た。収率：25%。

【0345】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

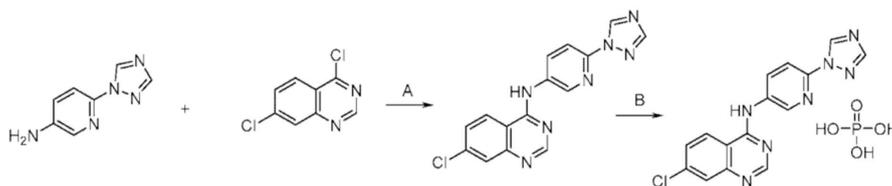
【0346】

方法1を使用してLCMS R_t = 0.85分、MS ES-API C₂₀H₁₈ClN₅O [M+H]⁺の計算値380.1、実測値380.0。

実施例34：N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナゾリン-4-アミンリン酸塩(34)の調製

【0347】

【化40】



【0348】

工程A：N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナゾリン-4-アミンの調製

N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナゾリン-4-アミン(5 mmol)及び4,7-ジクロロキナゾリン(5 mmol)を15 mlの乾燥HOAcに溶解させ、混合物を90℃で48時間攪拌しながら加熱した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20 ml)により処理し、30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH(3 x 20 ml)で洗浄し、乾燥させた。収率：81%。

【0349】

工程B：N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナゾリン-4-アミンリン酸塩

N-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-クロロキナゾリン-4-アミン(1 mmol)を3 ml / 1 ml MeOH / H₃PO₄に溶解させ、次いで混合物を冷却し、2時間攪拌し、濾過した。収率：87%。

【0350】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + CCl₄) 10.11 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (t, J = 10.9 Hz, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.95 - 7.43 (m, 4H)。

【0351】

方法1を使用してLCMS R_t = 2.3分、MS ES-API C₁₅H₁₀ClN₇ [M+H]⁺の計算値324.1、実測値324.2。

実施例35：(E)-7-クロロ-4-(2-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジリデン)ヒドラジニル)キノリンHCl塩の調製

【0352】

10

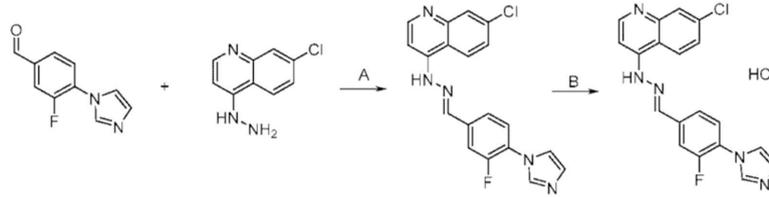
20

30

40

50

【化 4 1】



【0353】

工程 A : (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリンの調製 10

3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒド (4 m m o l)、7 - クロロ - 4 - ヒドラジニルキノリン (実施例 15 に記載するように調製、4 m m o l) を 2 m l D M S O に溶解させ、10 m g C H ₃ C O O H を加え、100 で 50 分間加熱した。次いで混合物を冷却し、3 m l M e O H、0.2 g の C - 18 クロマトグラフィー相及び濃 H C l (3 m m o l - ジオキサン溶液) を加え、2 時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。粗製の目標化合物を H P L C 方法 A により精製した。収率 : 36 %。

【0354】

工程 B : (E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン H C l 塩の調製 20

(E) - 7 - クロロ - 4 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンジリデン) ヒドラジニル) キノリン (1 m m o l) を 3 m l / 1 m l M e O H / H C l に溶解させた。混合物を 2 時間攪拌し、蒸発させ、L C を使用して、残渣を精製した。収率 : 89 %。

【0355】

¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d ₆) 11.45 (s , 1 H) , 8.44 (d d , J = 51.7 , 42.5 H z , 3 H) , 8.11 (s , 1 H) , 7.68 (d d , J = 226.9 , 102.2 , 69.4 H z , 7 H) 。

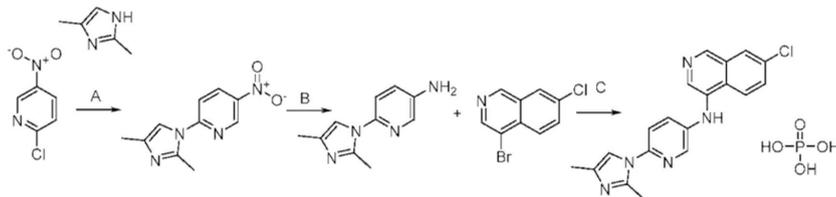
【0356】

方法 1 を使用して L C M S R _t = 0.84 分、M S E S - A P I C ₁₉ H ₁₃ C l F N ₅ [M + H] ⁺ の計算値 366.1、実測値 366.0。 30

実施例 36 : 7 - クロロ - N - (6 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 4 - アミンリン酸塩 (37) の調製

【0357】

【化 4 2】



40

【0358】

工程 A : 2 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジンの調製

2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (1 m m o l) 及び 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール (1.3 m m o l) を 5 m l の乾燥 D M S O に溶解させ、K ₂ C O ₃ (3 m m o l) を加えた。次いで混合物を 90 で 7 日間加熱した。混合物を冷却し、次いで 25 m l の水を加え、混合物を 1 時間攪拌した。形成した沈殿物を濾過し、水 (3 × 25 m l) で洗浄した。D M F / i P r O H (1 / 5) の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化 50

合物を精製した。収率：64%。

【0359】

工程B：6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミンの調製

2-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン(1mmol)のメタノール(10mL)溶液に、5%パラジウム炭素(10mg)を加え、水素雰囲気下で、室温で10時間混合物を攪拌した。反応混合物をセライト(Celite)に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、LCを使用して精製した。収率：69%。

【0360】

工程C：7-クロロ-N-(6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)イソキノリン-4-アミンリン酸塩

6-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-アミン(1mmol)、K₂CO₃(2mmol)及び4-プロモ-7-クロロイソキノリン(1mmol)を10mLの乾燥ジオキサランに溶解させ、Pdpppf(5mol%)を加え、混合物を90℃で48時間攪拌しながら加熱した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20mL)により処理し、30分間室温で攪拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH(3×20mL)で洗浄し、乾燥させた。次いで混合物を冷却し、3mL MeOH、0.2gのC-18クロマトグラフィ相及びH₃PO₄(2mmol)を加え、2時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。残渣を、HPLC、方法Aにより精製した。収率：27%。

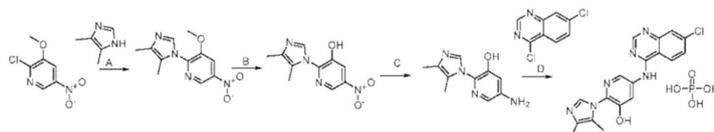
【0361】

方法1を使用してLCMS R_t = 2.6分、MS ES-API C₁₉H₁₅N₅Cl [M+H]⁺の計算値350.1、実測値350.2。

実施例37：5-((7-クロロキノゾリン-4-イル)アミノ)-2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-オールリン酸塩(40)

【0362】

【化43】



30

【0363】

工程A：2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-5-ニトロピリジンの調製

4,5-ジメチル-1H-イミダゾール(5mmol)及び2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(6mmol)を20mLの乾燥DMSOに溶解させ、K₂CO₃(12mmol)を加え、次いで混合物を90℃で10日間加熱した。次いで混合物を冷却し、50mLの水を加え、混合物を1時間攪拌した。残渣を濾過し、水(3×50mL)で洗浄した。DMF/iPrOH(1/5)の混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率：45%。

40

【0364】

工程B：2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン-3-オールの調製

2-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-メトキシ-5-ニトロピリジン(5mmol)を20mLのCH₂Cl₂に溶解させ、BBr₃(20mmol)を加え、混合物を40℃で48時間加熱した。次いで混合物を冷却し、溶媒を蒸発させ、HPLCを使用することにより、残渣を精製した。収率：55%。

【0365】

50

工程 C : 5 - アミノ - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールの調製

2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン - 3 - オール (2 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液に、5 % パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下で、室温で 18 時間混合物を撹拌した。反応混合物をセライト (Celite) に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、後に HPLC を使用することにより、生じた沈殿物を精製した。収率 : 58 %。

【 0366 】

工程 D : 5 - ((7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オールリン酸塩

5 - アミノ - 2 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - オール (1 mmol) 及び 4 , 7 - ジクロロキナゾリン (1 mmol) を 12 mL の乾燥 HOAc に溶解させ、90 で 56 時間撹拌しながら混合物を加熱した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を iPrOH (20 mL) により処理し、30 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させた。粗製の目標化合物を HPLC 方法 A により精製した。次いで混合物を冷却し、3 mL / 1 mL MeOH / H₃PO₄ を 2 時間撹拌した。生じた沈殿物を濾過した。収率 : 37 %。

【 0367 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.12 (s , 1 H) , 8.75 - 8.54 (m , 2 H) , 8.48 (s , 1 H) , 8.19 (s , 1 H) , 7.89 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.77 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 7.60 (s , 1 H) , 2.07 (d , J = 22.4 Hz , 6 H) 。

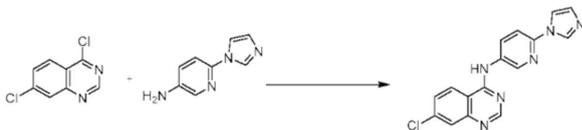
【 0368 】

方法 1 を使用して LCMS R_t = 0.92 分、MS ES - API C₁₈H₁₅ClN₆O [M + H]⁺ の計算値 367.1、実測値 367.2。

実施例 38 : N - (6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 4 - アミン (41) の調製

【 0369 】

【 化 44 】



【 0370 】

4 , 7 - ジクロロキナゾリン (1 mmol) 及び 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1.1 mmol) の乾燥ピリジン (10 mL) 溶液を 90 で 15 時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、50 mL の水を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、水 (3 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させた。DMF : iPrOH の 1 : 1 混合物からの再結晶化により、粗製の目標化合物を精製した。収率 : 33 %。

【 0371 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 12.30 (s , 1 H) , 10.01 (s , 1 H) , 9.20 (d , J = 9.0 Hz , 1 H) , 9.10 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) , 8.98 (s , 1 H) , 8.62 (dd , J = 8.8 , 2.6 Hz , 1 H) , 8.50 (s , 1 H) , 8.20 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 8.10 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 7.95 (s , 1 H) , 7.93 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 1.91 (s , 1 H) 。

【 0372 】

10

20

30

40

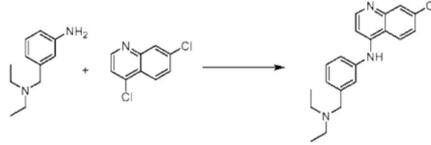
50

方法 1 を使用して LCMS $R_t = 0.81$ 分、MS ES-AP I $C_{16}H_{11}N_6Cl$ $[M+H]^+$ の計算値 323.1、実測値 323.0。

実施例 39：7-クロロ-N-(3-(ジエチルアミノ)メチル)フェニル)キノリン-4-アミン(42)の調製

【0373】

【化45】



10

【0374】

3-(ジエチルアミノ)メチル)アニリン(1 mmol)及び4,7-ジクロロキノリン(1 mmol)を10 mLの乾燥HOAcに溶解させ、混合物を90℃で48時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をiPrOH(20 mL)により処理し、30分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、冷iPrOH(3×20 mL)で洗浄し、乾燥させた。HPLC方法Aにより、粗製の目標化合物を精製して、固体を得た。収率：31%。

【0375】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

。

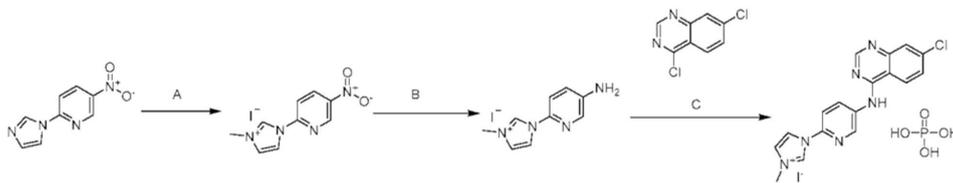
【0376】

方法 1 を使用して LCMS $R_t = 0.7$ 分、MS ES-AP I $C_{20}H_{21}N_3Cl$ $[M+H]^+$ の計算値 340.0、実測値 340.0。

実施例 40：1-(5-(7-クロロキノゾリン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨージドリン酸塩(43)の調製

【0377】

【化46】



40

【0378】

工程 A：3-メチル-1-(5-ニトロピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウムヨージドの調製

2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン(1 mmol)及びMeI(20 mmol)を10 mLの乾燥トルエンに溶解させ、混合物を還流冷却器により64時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、生じた沈殿物をトルエン(20 mL)により処理し、室温で2時間撹拌した。沈殿物を濾過し、トルエン(3×20 mL)で洗浄し、乾燥させた。黄色固体。収率：61%。

【0379】

工程 B：1-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-イミダゾール-

50

3 - イウムヨージドの調製

3 - メチル - 1 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (1 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、5 % パラジウム炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下で、室温で 10 時間混合物を撹拌した。反応混合物をセライト (Celite) に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、精製せずに次の工程で利用した。収率 : 76 %。

【 0380 】

工程 C : 1 - (5 - ((7 - クロロキノリン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージドリン酸塩の調製

1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムヨージド (1 mmol) 及び 4, 7 - ジクロロキノリン (1 mmol) を 10 mL の乾燥 NMP に溶解させ、混合物を 120 ° で 24 時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、濾過し、20 mL の iPrOH を加えた。残渣を iPrOH (20 mL) 及び H₃PO₄ (1 mmol) により処理し、30 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、iPrOH (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させた。HPLC、方法 A により粗製の目標化合物を精製して、固体を得た。収率 : 37 %。

【 0381 】

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 9.45 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【 0382 】

方法 A を使用して LCMS R_t = 0.825 分、MS ES - API C₁₇H₁₄N₆Cl [M + H]⁺ の計算値 338.1、実測値 338.0。

実施例 41 : N - (6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロキノリン - 4 - アミン (44) の調製

【 0383 】

【 化 47 】



【 0384 】

4, 7 - ジクロロキノリン (1 mmol) 及び 6 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン 2 (1 mmol) を 10 mL の乾燥 HOAc に溶解させ、混合物を 90 ° で 48 時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を iPrOH (20 mL) により処理し、30 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、冷 iPrOH (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させた。粗製の目標化合物を HPLC 方法 A により精製し、生成物を固体として得た。収率 : 39 %。

【 0385 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H)。

【 0386 】

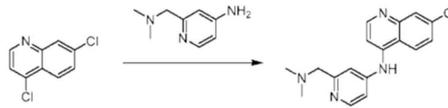
方法 1 を使用して LCMS R_t = 0.88 分、MS ES - API C₁₆H₁₁N₆

C 1 [M + H] ⁺ の計算値 3 2 3 . 1、実測値 3 2 3 . 2。

実施例 4 2 : 7 - クロロ - N - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン - 4 - イ
ル)キノリン - 4 - アミン (4 5) の調製

【 0 3 8 7 】

【 化 4 8 】



10

【 0 3 8 8 】

4 , 7 - ジクロロキノリン (1 m m o l) 及び 2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリ
ジン - 4 - アミン (1 m m o l) を 1 0 m L の乾燥 H O A c に溶解させ、混合物を 9 0
で 4 8 時間加熱した。完了後、反応混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を
i P r O H (2 0 m L) により処理し、3 0 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過し、冷 i
P r O H (3 x 2 0 m L) で洗浄し、乾燥させた。H P L C 方法 A により、粗製の目標化
合物を精製して、固体を得た。収率 : 2 2 % 。

【 0 3 8 9 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 4 (d d , J = 1 8 . 2 , 7 . 2 H z , 2 H) , 7 . 9 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (d d , J = 9 . 1 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 1 8 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 4 8 (s , 2 H) , 2 . 2 1 (s , 6 H) 。

20

【 0 3 9 0 】

方法 1 を使用して L C M S R _t = 1 . 4 分、M S E S - A P I C ₁₇ H ₁₇ N ₄ C
1 [M + H] ⁺ の計算値 3 1 3 . 1、実測値 3 1 3 . 2 。

生物学的実施例

以下の実施例は、本開示を製造及び使用する方法の完全な開示及び記載を当業者に与える
ために提示され、発明者らが自身の発明であると考えているものの範囲を限定しないもの
とし、以下の実験が実施された実験の全て又は唯一の実験であることを表すものでもな
い。使用された数に関して正確度を確実にするために取組みがなされたが、いくつかの実
験的誤差及び偏差が考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部であり、
分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏の度であり、圧力は大気圧又はほぼ大気圧で
ある。

30

【 0 3 9 1 】

実施例 4 3 : G B A P を H S - G A G であるヘパリンに結合させる一般的アッセイ

ウシ血清アルブミンに結合されたブタ腸粘膜ヘパリン (ヘパリン - B S A) を、記載の
ように調製した (ナジャム, S . (N a j j a m , S .) ら著 1 9 9 7 年、サイトカイン (C y t o k i n e) 1 2 巻、1 0 1 3 ~ 1 0 2 2 ページ)。ヘパリンは硫酸化 H S -
G A G であり、通常、生化学的及び結合アッセイにおいて H S - G A G として使用される
(リンダール, U . (L i n d a h l , U .) 及びクジェレン, L . (K j e l l e n ,
L .) 著 (2 0 1 3 年) (同上)) 。リン酸緩衝食塩水 (P B S ; p H 7 . 4) 中の 0 .
0 1 m g / m l のヘパリン - B S A を、9 6 ウェルポリスチレン E L I S A プレート (ヌ
ンク (N U N C) カタログ番号 4 4 9 8 2 4 ; ウェルあたり 1 0 0 μ l) に加え、一晚 (O N) 摂氏 4 度でインキュベートした。陰性対照のために、同じ手順を使用して、ヘパリン - B S A の代わりに B S A を用いて E L I S A プレートをコーティングした。インキュベーション後に、脱イオン水及び P B S (p H 7 . 4) を用いた浸漬により、プレートを連続的に洗浄した。次いで、E L I S A プレートを脱脂乳 (2 %、ウェルあたり 2 0 0 μ l) により、穏やかに振盪しながら 2 時間室温で (R T) ブロッキングした。ブロッキング後に、プレートを脱イオン水で、次いで P B S (p H 7 . 4) で洗浄した。G B A P を

40

50

PBS (pH 6.5、0.1% BSAを補った)に溶解させ、望ましい濃度で希釈し、固定化されたヘパリン-BSA (ウェルあたり100 μl)を含有するELISAプレートに加え、穏やかに振盪しながら2時間室温でインキュベートした。インキュベーション後、脱イオン水を用いてプレートを洗浄し、ツween (Tween)を加えたPBS (pH 6.5)を用いて3回プレートを洗浄した。結合したGBAPを、そのGBAPに特異的なモノクローナル抗体により検出し、それに続いてホースラディッシュペルオキシダーゼ (HRP)に結合された二次抗体と共にインキュベーションした。抗体を、PBS (pH 6.5、0.1% BSAを補った)に希釈した。抗体との各インキュベーションの後に、プレートを、脱イオン水を用いて洗浄し、0.1%ツween (Tween)を含有するPBS (pH 6.5)洗浄緩衝液で3回洗浄した。ペルオキシダーゼ基質色素原、TMB (ダコ (Dako) カタログ番号S1599)をELISAプレートに加え (ウェルあたり100 μl)、室温でインキュベートした。5分後、ELISA停止液 (塩化水素酸1N、硫酸3N)を加えて (ウェルあたり100 μl)、ペルオキシダーゼにより触媒される比色反応を停止させた。ELISAプレートリーダ (バイオテック・シナジー (BioTek Synergy) H1)を使用して、試料の光学濃度を450 nmで測定した。発色後、対照 (BSAコーティングされたプレート)と比較した阻害%を決定した。グラフパッドプリズム (GraphPad Prism)ソフトウェアを使用してIC₅₀を計算した。

10

【0392】

実施例44：ヘパリン (HS-GAG)へのAベータ40及びAベータ42結合の阻害剤としての化合物の評価

20

アッセイは、以下の改変を加えて実施例43に記載されたように実施した。プレートをヘパリン-BSAでコーティングした後、プレートを記載するように洗浄した。化合物を10 mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、個別の化合物をベータ-アミロイドペプチドとコインキュベートした。ベータ-アミロイド (1-42)をアールペプチド (rPeptide) (カタログ番号A1163)から購入し、下記の通りスタイン (Stine)ら著、2003年 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J Biol Chem.) 278巻 (13号) : 11612 ~ 22ページ)に従ってオリゴマーを調製するのに使用した。1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP; シグマ (Sigma) カタログ番号105228)により処理されたベータアミロイド (1-42)を、乾燥DMSO (シグマ (Sigma) カタログ番号D2650)に5 mMの濃度に溶解させた。次いで、溶解したベータアミロイド (1-42)を、氷冷細胞培地 (フェノールレッド不含ハム (Ham) F-12; ケーソンラボ (Caisson Labs)、カタログ番号HFL05)中で100 μMに希釈し、その直後に30秒間ボルテックスにかけ (vortexing)、摂氏4度で24時間インキュベートした。生じたベータアミロイド (1-42)オリゴマーを、12,000 rpmで10分間、摂氏4度で遠心分離して、凝集体を除去した。次いで、オリゴマーを急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。アールペプチド (rPeptide)のベータ-アミロイド (1-40) (カタログ番号A1153)をDMSOに溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS (pH 6.5、BSAを補った、0.1%)に希釈されたベータ-アミロイド (1-42)オリゴマー又はベータ-アミロイド (1-40)をELISAプレートに加え (ウェルあたり100 μl)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツween (Tween)を加えたPBS (pH 6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したベータ-アミロイド (1-42)を、抗ベータ-アミロイドモノクローナル抗体4G8 (ピオチン化、バイオレジェンド (BioLegend) カタログ番号800705)により、それに続いてストレプトアビジン-HRP (ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アール・アンド・ディー・システム (R&D System)、カタログ番号DY998)により検出し

30

40

50

た。結合したAベータ40を、抗ベータ-アミロイドモノクローナル抗体6E10（バイオレジェンド（Biolegend）カタログ番号803001）により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体（アール・アンド・ディー・システム（R&D System）、カタログ番号HAF007）により検出した。TMBによる発色の後に、実施例43に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照（化合物なし、DMSO対照）と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0393】

結果：化合物は、ヘパリン（HS-GAG）へのAベータ（1-40）及びAベータ（1-42）オリゴマーの結合を阻害した。実施例43に記載するように、ヘパリン-BSA結合体の形態のヘパリンを、HS-GAGの供給源として使用する。阻害剤化合物のリストを表2に示す。各化合物について、ベータ-アミロイド-ヘパリン-BSA結合アッセイにおけるIC₅₀値をμM（マイクロモラー）で示す。いくつかの場合では、IC₅₀を測定せず、代わりに30μMの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC₅₀値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表2において、以下の略語を使用する：A：30μMの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30μMの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

10

【0394】

20

【表2-1】

表2 ヘパリン(HS-GAG)及び精製されたヒト脳膜へのアミロイドベータ(1-42)オリゴマー及びアミロイドベータ(1-40)結合の化合物による阻害

化合物番号	Aベータ42/ヘパリン活性	Aベータ40/ヘパリン活性	Aベータ42/膜活性	Aベータ40/膜活性
1	2.30	3.67	2.97	NT
2	30.71	22.90	NT	NT
3	2.36	2.75	11.51	NT
4	42.68	51.34	NT	NT
5	B	3.33	NT	NT
6	A	A	NT	NT
7	B	25.18	NT	NT
8	B	B	NT	NT
9	B	B	NT	NT
10	B	35.59	NT	NT
11	B	A	NT	NT
12	B	17.92	NT	NT
13	B	B	NT	NT
14	8.14	7.77	6.03	18.38
15	18.95	23.01	7.05	NT
16	5.48	4.37	3.29	2.88
17	11.67	28.15	NT	27.92
18	13.61	3.31	NT	17.33
19	B	10.24	NT	3.09
20	B	B	NT	NT
21	9.50	7.41	3.30	5.95
22	A	16.31	3.56	1.78

30

40

【0395】

50

【表 2 - 2】

化合物番号	Aベータ42/ヘパリン 活性	Aベータ40/ヘパリン 活性	Aベータ42/膜活性	Aベータ40/膜活性
23	B	A	NT	NT
24	16.88	6.42	6.67	24.45
25	9.90	1.70	7.01	4.68
26	A	10.19	NT	1.51
27	A	2.20	3.97	2.23
28	12.90	3.12	NT	3.71
29	A	A	NT	NT
30	A	A	NT	NT
31	B	23.30	NT	NT
32	B	B	NT	NT
33	B	B	NT	NT
34	9.93	34.84	10.43	NT
35	15.40	B	10.39	41.47
36	14.15	13.76	18.73	NT
37	B	45.63	NT	NT
38	2.74	1.28	4.62	0.36
39	B	20.69	NT	1.46
40	8.65	B	4.36	NT
41	72.45	32.73	NT	18.65
42	B	12.26	NT	6.56
43	B	B	NT	NT
44	35.73	19.26	NT	42.96
45	B	B	NT	NT

A: 30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物

B: 30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物

NT: 未確認

【0396】

実施例45: ヘパリン(HS-GAG)へのアルファ-シヌクレイン結合の阻害剤としての化合物の評価。

アッセイを、以下の改変を加えて実施例43に記載されるように実施した。プレートにヘパリン-BSAをコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を10mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、個別の化合物をアルファ-シヌクレインとコインキュベートした。アールペプチド(rPeptide)から購入したアルファ-シヌクレイン(カタログ番号S1001)を使用して、ヒース(Ihse)ら、2017年に記載されるようにプロトフィブリルを調製した。アルファ-シヌクレインをPBS(pH7.4)に140 μ Mの濃度(およそ2mg/ml)に溶解させ、7日間37 $^{\circ}$ Cで回転攪拌(400rpm)しながらインキュベートした。生じたフィブリルを、超音波水浴中で10分間超音波処理し、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS(pH6.5、BSAを補った、0.1%)に希釈されたプロトフィブリル状アルファ-シヌクレインをELISAプレート(ウェルあたり100 μ l)に加えて、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS(pH6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したアルファ-シヌクレインを、抗アルファ-シヌクレインモノクローナル抗体211(サンタクルーズ

(Santa Cruz) カタログ番号 sc-12767) により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例43に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0397】

結果：化合物は、HS-GAGへのアルファ-シヌクレインプロトフィブリルの結合を阻害した。阻害曲線の例を、阻害剤化合物22及び24に関して図1に示す。実施例43に記載するように、ヘパリン-BSA結合体の形態のヘパリンをHS-GAGの供給源として使用する。阻害剤化合物のリストを表3に示す。各化合物について、アルファ-シヌクレインプロトフィブリル-ヘパリン-BSA結合アッセイにおけるIC-50値を μM (マイクロモラー)で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μM の化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表3において、以下の略語を使用する：A：30 μM の濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μM の濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

10

【0398】

実施例46.ヘパリン(HS-GAG)へのタウ結合の阻害剤としての化合物の評価。アッセイを、以下の改変を加えて実施例43に記載するように実施した。プレートにヘパリン-BSAをコーティングした後、プレートを記載されるように洗浄した。化合物を10mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、個別の化合物をタウとコインキュベートした。アールペプチド(rPeptide)から購入したタウ(カタログ番号T1001)をDMSO(シグマ(Sigma)カタログ番号D2650)に溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS(pH6.5、BSAを補った、0.1%)に溶解させたタウをELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μl)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS(pH6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したタウを、抗タウモノクローナル抗体D-8(サンタクルーズ(Santa Cruz)カタログ番号sc-166060)により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例43に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

20

30

【0399】

40

50

【表 3 - 1】

表3 ヘパリン(HS-GAG)及び精製されたヒト脳膜へのアルファ-シヌクレイン
プロトフィブリル結合の化合物による阻害

化合物番号	アルファ-シヌクレイン/ ヘパリン活性	アルファ-シヌクレイン/ 膜活性
1	3.19	10.11
2	B	NT
3	1.70	7.34
4	A	10.65
5	B	NT
6	A	3.36
7	1.41	42.14
8	B	NT
9	B	NT
10	B	NT
11	B	NT
12	B	NT
13	35.23	4.03
14	2.02	6.51
15	5.22	3.06
16	3.21	3.25
17	13.52	13.10
18	1.71	3.73
19	B	NT
20	B	NT
21	2.06	1.80

10

20

【 0 4 0 0 】

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物番号	アルファ-シヌクレイン/ ヘパリン活性	アルファ-シヌクレイン/ 膜活性
22	2.87	10.62
23	B	NT
24	6.44	4.03
25	3.83	3.40
26	A	NT
27	1.95	7.31
28	3.23	3.17
29	A	NT
30	A	NT
31	B	NT
32	A	NT
33	B	NT
34	5.06	4.38
35	B	NT
36	4.17	9.46
37	B	NT
38	1.88	2.79
39	3.39	45.80
40	B	34.45
41	12.76	5.80
42	B	NT
43	B	NT
44	19.24	22.26
45	B	NT

A: 30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物

B: 30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物

NT: 未確認

10

20

30

40

50

【0401】

結果：化合物はHS-GAGへのタウの結合を阻害した。阻害曲線の例を、阻害剤化合物3及び6に関して図3に示す。実施例43に記載するように、ヘパリン-BSA結合体の形態のヘパリンをHS-GAGの供給源として使用する。阻害剤化合物のリストを表4に示す。各化合物について、タウ-ヘパリン-BSA結合アッセイにおけるIC-50値を μ M（マイクロモラー）で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μ Mの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表4において、以下の略語を使用する：A：30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【0402】

【表 4 - 1】

表4 ヘパリン(HS-GAG)及び精製されたヒト脳膜への
タウ結合の化合物による阻害

化合物番号	タウ/ヘパリン活性	タウ/膜活性
1	1.38	0.49
2	4.42	11.36
3	1.56	8.82
4	29.18	NT
5	31.44	0.84
6	2.27	0.63
7	15.49	1.22
8	B	NT
9	B	NT
10	B	NT
11	3.30	8.31
12	13.10	29.87
13	B	NT
14	20.30	1.86
15	67.90	NT
16	3.92	9.61
17	12.22	NT
18	13.64	NT
19	46.65	NT
20	B	NT
21	80.88	NT
22	28.24	NT
23	25.73	NT
24	37.95	2.56
25	B	NT
26	17.73	NT

10

20

30

40

50

【 0 4 0 3 】

【表 4 - 2】

化合物番号	タウ/ヘパリン活性	タウ/膜活性
27	2.86	NT
28	61.79	NT
29	32.40	NT
30	32.16	NT
31	33.71	NT
32	B	NT
33	24.71	NT
34	B	NT
35	41.31	NT
36	28.51	NT
37	B	NT
38	2.94	4.86
39	13.24	54.10
40	A	65.14
41	14.73	5.58
42	B	NT
43	B	NT
44	A	NT
45	B	NT

A: 30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物

B: 30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物

NT: 未確認

10

20

【0404】

実施例47. ヘパリン(HS-GAG)へのTDP-43結合の阻害剤としての化合物の評価。

30

アッセイを、以下の改変を加えて実施例43に記載するように実施した。プレートにヘパリン-BSAをコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を10mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、個別の化合物をTDP-43とコインキュベートした。アール・アンド・ディー・システム(R&D System)のTDP43(カタログ番号AP-190)を急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS(pH6.5、BSAを補った、0.1%)に溶解させたTDP-43をELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μ l)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS(pH6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したTDP-43を、抗TDP43モノクローナル抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)カタログ番号MAB7778)により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例43に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

40

【0405】

結果: 化合物は、HS-GAGへのTDP-43の結合を阻害した。実施例43に記載するように、ヘパリン-BSA結合体の形態のヘパリンをHS-GAGの供給源として使

50

用する。阻害剤化合物のリストを、上記表 5 に示す。各化合物について、TDP-43 - ヘパリン - BSA 結合アッセイにおける IC-50 値を μM (マイクロモラー) で示す。いくつかの場合では、IC-50 を測定せず、代わりに $30\ \mu\text{M}$ の化合物濃度での阻害 % を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆる IC-50 値で 30 % 以下であった。全アッセイを、96 ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも 2 回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A： $30\ \mu\text{M}$ の濃度で 30 % を超えて阻害した化合物；B： $30\ \mu\text{M}$ の濃度で 30 % を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【 0 4 0 6 】

【表 5 - 1】

10

表 5 ヘパリン(HS-GAG)及び精製されたヒト脳膜への TDP-43結合の化合物による阻害

化合物番号	TDP43/ヘパリン活性	TDP43/膜活性
1	2.92	3.42
2	61.65	NT
3	8.10	6.57
4	B	NT
5	71.41	14.07
6	B	NT
7	B	NT
8	10.78	25.16
9	B	NT
10	A	NT
11	B	NT
12	B	NT
13	B	NT
14	4.32	4.01
15	3.06	3.01
16	2.16	2.11
17	33.57	22.47
18	4.77	9.28
19	36.83	NT
20	B	NT
21	4.60	7.12
22	9.02	12.23
23	B	NT
24	0.89	4.00
25	2.45	11.49
26	32.83	27.23
27	2.18	2.98
28	5.73	8.93
29	B	NT
30	12.19	NT
31	B	NT
32	B	NT

20

30

40

【 0 4 0 7 】

50

【表 5 - 2】

化合物番号	TDP43/ヘパリン活性	TDP43/膜活性
33	B	NT
34	5.23	3.67
35	15.63	13.08
36	47.91	48.62
37	B	NT
38	5.73	6.17
39	A	NT
40	7.42	5.28
41	4.25	8.32
42	B	NT
43	B	NT
44	6.54	26.18
45	B	NT

A: 30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物

B: 30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物

NT: 未確認

10

20

【0408】

実施例 48 : ヘパリン (HS - GAG) への SAA 結合の阻害剤としての化合物の評価

アッセイを、以下の改変を加えて実施例 43 に記載するように実施した。プレートにヘパリン - BSA をコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を 10 mM 最終濃度で DMSO に溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中の DMSO 濃度は最高 2 % であった。固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、個別の化合物を SAA とコインキュベートした。ペプロテック (PeProTech) の血清アミロイド A (SAA) (ニュージャージ州、アメリカ合衆国、カタログ番号 300 - 53) を DMSO に溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏 - 80 度で保存した。トリス緩衝液 (pH 6.5、BSA を補った、0.1%) に溶解させた SAA を ELISA プレートに加え (ウェルあたり 100 μ l)、2 時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン (Tween) を加えたトリス緩衝塩水 (TBS、pH 6.5) でプレートを 3 回洗浄した。結合した SAA を、抗 SAA モノクローナル抗体 (アール・アンド・ディー・システム (R&D System) カタログ番号 MAB30192) により、それに続いて HRP に結合された二次抗 IgG 抗体 (アール・アンド・ディー・システム (R&D System)、カタログ番号 HAF007) により検出した。抗体を TBS 抗体緩衝液 (pH 6.5、1% BSA を補った) に希釈した。抗体との各インキュベーションの後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、0.1% ツイーン (Tween) を含有する TBS (pH 6.5) 洗浄緩衝液でプレートを 3 回洗浄した。TMB による発色の後、実施例 43 に記載するように、ELISA プレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を 450 nm で測定した。発色後に、対照 (化合物なし、DMSO 対照) と比較した全ての化合物の阻害 % を決定した。

30

40

【0409】

結果 : 化合物は、HS - GAG への SAA の結合を阻害した。実施例 43 に記載するように、ヘパリン - BSA 結合体の形態のヘパリンを HS - GAG の供給源として使用する。阻害剤化合物のリストを表 6 に示す。各化合物について、SAA - ヘパリン - BSA 結合アッセイにおける IC - 50 値を μ M (マイクロモラー) で示す。いくつかの場合では

50

、 I C - 5 0 を測定せず、代わりに 3 0 μ M の化合物濃度での阻害 % を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆる I C - 5 0 値で 3 0 % 以下であった。全アッセイを、9 6 ウェルプレート上で、三重で実施し、実験を少なくとも 2 回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：3 0 μ M の濃度で 3 0 % を超えて阻害した化合物；B：3 0 μ M の濃度で 3 0 % を下回って阻害した化合物；N T：阻害曲線が得られなかった化合物。

【 0 4 1 0 】

【表 6 - 1】

表 6 ヘパリン(HS-GAG)及び精製されたヒト脳膜への
SAA結合の化合物による阻害

化合物番号	血清アミロイドA/ ヘパリン活性	血清アミロイドA/ 膜活性
1	8.16	12.32
2	16.04	NT
3	A	NT
4	B	NT
5	24.04	NT
6	A	NT
7	A	NT
8	B	NT
9	B	NT
10	B	NT
11	B	NT
12	31.73	NT
13	B	44.52
14	7.67	27.53
15	12.32	32.52
16	13.94	9.93
17	34.87	NT
18	22.17	24.01
19	8.59	NT
20	A	NT
21	85.24	47.84
22	83.24	NT
23	B	NT
24	7.89	8.22
25	40.92	22.04
26	B	NT
27	24.66	14.00
28	8.78	22.86
29	B	NT
30	B	NT
31	A	70.79
32	A	NT
33	B	NT

【 0 4 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物番号	血清アミロイドA/ ヘパリン活性	血清アミロイドA/ 膜活性
34	12.42	8.66
35	31.80	NT
36	22.01	15.27
37	B	NT
38	14.92	23.60
39	A	NT
40	A	NT
41	12.16	13.21
42	B	NT
43	31.46	NT
44	17.39	11.43
45	63.52	NT

A: 30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物

B: 30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物

NT: 未確認

10

20

【0412】

実施例49. ヒト脳細胞膜にGBAPを結合させる一般的アッセイ。

精製されたヒト脳細胞膜を、下記の通り、分画遠心分離により調製した。5グラムの凍結ヒト脳死後組織（ケンタッキー大学アルツハイマー病センター組織バンク（University of Kentucky Alzheimer's Disease Center Tissue Bank）から得た）を、50ml HEPES-緩衝スクロース（0.32Mスクロース、4mM HEPES pH7.4、プロテアーゼ阻害剤）中で、モータ駆動ガラステフロンホモジナイザーによりホモジナイズ（homogenized）した。ホモジネート（homogenates）の1,000xgでの10分間の摂氏4度での遠心分離による核及び細胞破壊片の除去の後、核除去後の上清を100,000xgで30分間遠心分離して、粗製の膜ペレットを得た。粗製の膜ペレットを0.32Mスクロースに再懸濁させ、次いで100,000xgで30分間再び遠心分離して、洗浄された膜ペレットを得た。膜ペレットを滅菌PBS（pH7.4）に再懸濁させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。この調製物はヒト脳細胞膜を含有する。BCAタンパク質アッセイキット（ピアース（Pierce）カタログ番号23227）により、タンパク質濃度を測定した。精製された脳膜をPBS（pH7.4）で0.01mg/mlまで希釈し、次いで96ウェルポリスチレンELISAプレート（ヌンク（NUNC）カタログ番号449824；ウェルあたり100 μ l）に加えた。プレートを一晚（ON）摂氏4度でインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水及びPBS（pH7.4）による浸漬により、プレートを連続的に洗浄した。次いで、脱脂乳（2%、ウェルあたり200 μ l）によりELISAプレートを2時間室温で（RT）ブロッキングした。ブロッキング後、脱イオン水で、次いでPBS（pH7.4）でプレートを洗浄した。GBAPをPBS（pH6.5、0.1%BSAを補った）に溶解させ、望ましい濃度で希釈し、脳膜によりコーティングされたELISAプレートに加えた（ウェルあたり100 μ l）、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン（Tween）を加えたPBS（pH6.5）でプレートを3回洗浄した。結合したGBAPを、そのGBAPに特異的なモノクローナル抗体により検出し、それに続いてホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）に結合された二次抗体と共にインキュベーションした。抗体をPBS（pH6.5、1%BSAを補った）で希釈した。抗体との各インキュベーションの後

30

40

50

に、脱イオン水でプレートを洗浄し、0.1%ツイーン(Tween)を含有するPBS(pH 6.5)洗浄緩衝液でプレートを3回洗浄した。ペルオキシダーゼ基質色素原、TMB(ダコ(Dako)カタログ番号S1599)をELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μ l)、室温でインキュベートした。5分後、ELISA停止液(塩化水素酸1N、硫酸3N)を加えて(ウェルあたり100 μ l)、ペルオキシダーゼにより触媒される比色反応を停止させた。ELISAプレートリーダー(バイオテック・シナジー(BioTek Synergy)H1)を使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照と比較した阻害%を決定した。グラフパッドプリズム(GraphPad Prism)ソフトウェアを使用して、IC-50を計算した。

【0413】

実施例50：ヒト脳細胞膜へのAベータ40及びAベータ42結合の阻害剤としての化合物の評価。

アッセイを、以下の改変を加えて実施例49に記載するように実施した。精製されたヒト脳細胞膜をプレートにコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を10mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。精製されたヒト脳膜でコーティングしたプレート上で、個別の化合物をベータ-アミロイドペプチドとコインキュベートした。ベータ-アミロイド(1-42)オリゴマーを実施例2に記載するように調製した。アールペプチド(rPeptide)のベータ-アミロイド(1-40)(カタログ番号A1153)をDMSOに溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS(pH 6.5、BSAを補った、0.1%)に溶解させたベータ-アミロイド(1-42)オリゴマー又はベータ-アミロイド(1-40)をELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μ l)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS(pH 6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したベータ-アミロイドを、ベータ-アミロイド(1-42)では抗ベータ-アミロイドモノクローナル抗体4G8(ビオチン化、バイオレジェンド(BioLegend)カタログ番号800705)により、ベータ-アミロイド(1-40)では抗ベータ-アミロイドモノクローナル抗体6E10(バイオレジェンド(BioLegend)カタログ番号803001)により、それに続いて、ビオチン化4G8抗体ではストレプトアビジン-HRP(ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号DY998)により、6E10抗体ではHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例49に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0414】

結果：化合物は、精製されたヒト脳細胞膜へのAベータ(1-40)及びAベータ(1-42)オリゴマーの結合を阻害した。阻害曲線の例を、阻害剤化合物7及び34に関して図2に示す。阻害剤化合物のリストを表2に示す。各化合物について、IC-50値を μ M(マイクロモラー)で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μ Mの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【0415】

実施例51：精製されたヒト脳細胞膜へのプロトフィブリル状アルファ-シヌクレイン結合の阻害剤としての化合物の評価。

アッセイを、以下の改変を加えて実施例49に記載するように実施した。プレートにヒ

10

20

30

40

50

ト脳膜をコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を10 mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。脳膜でコーティングしたプレート上で、個別の化合物をアルファ・シヌクレインとコインキュベートした。プロトフィブリル状アルファ・シヌクレインを実施例45に記載するように調製した。PBS (pH 6.5、BSAを補った、0.1%)で希釈したプロトフィブリル状アルファ・シヌクレインをELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μ l)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS (pH 6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したアルファ・シヌクレインを、抗アルファ・シヌクレインモノクローナル抗体211(サンタクルーズ(Santa Cruz)カタログ番号sc-12767)により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例49に記載するように、ELISAプレートリーダを使用して、試料の光学濃度を450 nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0416】

結果：化合物は、精製されたヒト脳細胞膜へのプロトフィブリル状アルファ・シヌクレインの結合を阻害した。阻害剤化合物のリストを表3に示す。各化合物について、IC-50値を μ M(マイクロモラー)で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μ Mの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：30 μ Mの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μ Mの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【0417】

実施例52：ヒト脳細胞膜へのタウ結合の阻害剤としての化合物の評価。

アッセイを、以下の改変を加えて実施例49に記載するように実施した。精製されたヒト脳細胞膜をプレートにコーティングした後、プレートを記載された通り洗浄した。化合物は10 mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。精製されたヒト脳膜でコーティングしたプレート上で、個別の化合物をタウとコインキュベートした。アールペプチド(rPeptide)から購入したタウ(カタログ番号T1001)をDMSO(シグマ(Sigma)カタログ番号D2650)に溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS (pH 6.5、BSAを補った、0.1%)に溶解させたタウをELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μ l)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS (pH 6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したタウを、抗タウモノクローナル抗体D-8(サンタクルーズ(Santa Cruz)カタログ番号sc-166060)により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例49に記載するように、ELISAプレートリーダを使用して、試料の光学濃度を450 nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0418】

結果：化合物は、精製されたヒト脳細胞膜へのタウの結合を阻害した。阻害剤化合物のリストを表4に示す。各化合物について、IC-50値を μ M(マイクロモラー)で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μ Mの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で30%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレートで、二重で実施し、実

験を少なくとも2回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：30 μMの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μMの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【0419】

実施例53：精製されたヒト脳細胞膜へのTDP-43結合の阻害剤としての化合物の評価。

アッセイを、以下の改変を加えて実施例49に記載するように実施した。精製されたヒト脳細胞膜をプレートにコーティングした後、プレートを記載されたように洗浄した。化合物を10 mM最終濃度でDMSOに溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中のDMSO濃度は最高2%であった。脳膜でコーティングしたプレート上で、個別の化合物をTDP-43とコインキュベートした。アール・アンド・ディー・システム(R&D System)のTDP43(カタログ番号AP-190)を急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。PBS(pH6.5、BSAを補った、0.1%)に溶解させたTDP-43をELISAプレートに加え(ウェルあたり100 μl)、2時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン(Tween)を加えたPBS(pH6.5)でプレートを3回洗浄した。結合したTDP-43を、抗TDP43モノクローナル抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)カタログ番号MA B7778)により、それに続いてHRPに結合された二次抗IgG抗体(アール・アンド・ディー・システム(R&D System)、カタログ番号HAF007)により検出した。TMBによる発色の後、実施例49に記載するように、ELISAプレートリーダーを使用して、試料の光学濃度を450 nmで測定した。発色後に、対照(化合物なし、DMSO対照)と比較した全ての化合物の阻害%を決定した。

【0420】

結果：化合物は、精製されたヒト脳細胞膜へのTDP-43の結合を阻害した。阻害剤化合物のリストを表5に示す。各化合物について、IC-50値をμM(マイクロモラー)で示す。いくつかの場合では、IC-50を測定せず、代わりに30 μMの化合物濃度での阻害%を示す。簡潔さのため、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆるIC-50値で25%以下であった。全アッセイを、96ウェルプレート上で、三重で実施し、実験を少なくとも2回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：30 μMの濃度で30%を超えて阻害した化合物；B：30 μMの濃度で30%を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

【0421】

実施例54：精製されたTHP-1細胞膜へのSAA結合の阻害剤としての化合物の評価。

THP-1(ヒト急性単球白血球細胞株；ATCCカタログ番号TIB-202)細胞膜を、下記の通り分画遠心分離により調製した。RPMI 1640培地(ギブコ(GIBCO)カタログ番号21875034、10%FBSを補った)中で、摂氏37度5%CO₂雰囲気中でTHP-1細胞を培養し、収集し、摂氏-80度で保存した。HEPES-緩衝スクロース(0.32 Mスクロース、4 mM HEPES pH7.4、プロテアーゼ阻害剤)中で、凍結させたTHP-1細胞をモータ駆動ガラステフロンホモジナイザーでホモジナイズした。1,000 x gで10分間摂氏4度でのホモジネートの遠心分離により核及び細胞破壊片を除去した後、核除去後の上清を10,000 x gで15分間遠心分離して、ミトコンドリアフラクションを除去した。得られた上清を100,000 x gで30分間遠心分離して、粗製の膜ペレットを得た。粗製の膜ペレットを0.32 Mスクロースに再懸濁させ、次いで100,000 x gで30分間再び遠心分離して、洗浄された膜ペレットを得た。膜ペレットを滅菌PBS(pH7.4)に再懸濁させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏-80度で保存した。この調製物は主に細胞膜を含有する。BCAタンパク質アッセイキット(ピアース(Pierce)カタログ番号23227)によりタンパク質濃度を測定した。結合アッセイを、以下の改変を加えて実施例48に

記載するように実施した。0.01 mg/ml 濃度の精製されたヒト THP-1 細胞膜を用いてプレートをコーティングした後で、プレートを洗浄し、記載するように 2% ミルクを用いてブロッキングした。化合物を 10 mM 最終濃度で DMSO に溶解させ、アッセイの前にさらに希釈した。スクリーニングウェル中の DMSO 濃度は最高 2% であった。細胞膜をコーティングしたプレート上で、個別の化合物を SAA とコインキュベートした。プレプロテック (PreProtech) の SAA (ニュージャージー州、アメリカ合衆国、カタログ番号 300-53) を DMSO に溶解させ、急速凍結し、アリコートに分けて摂氏 -80 度で保存した。トリス緩衝液 (pH 6.5、BSA を補った、0.1%) に溶解させた SAA を ELISA プレートに加え (ウェルあたり 100 μ l)、2 時間室温で穏やかに振盪しながらインキュベートした。インキュベーション後に、脱イオン水でプレートを洗浄し、ツイーン (Tween) を加えた TBS (pH 6.5) でプレートを 3 回洗浄した。結合した SAA を、抗 SAA モノクローナル抗体 (アール・アンド・ディー・システム (R&D System) カタログ番号 MAB30192) により、それに続いて HRP に結合された二次抗 IgG 抗体 (アール・アンド・ディー・システム (R&D System)、カタログ番号 HAF007) により検出した。抗体を TBS 抗体緩衝液 (pH 6.5、1% BSA を補った) に溶解させた。抗体との各インキュベーションの後、脱イオン水でプレートを洗浄し、0.1% ツイーン (Tween) を含有する TBS (pH 6.5) 洗浄緩衝液でプレートを 3 回洗浄した。TMB による発色の後、実施例 49 に記載するように、ELISA プレートリーダを使用して、試料の光学濃度を 450 nm で測定した。発色後に、対照 (化合物なし、DMSO 対照) と比較した全ての化合物の阻害 % を決定した。

10

20

【0422】

結果：化合物は、精製された THP-1 細胞膜への SAA の結合を阻害した。阻害剤化合物のリストを表 6 に示す。各化合物について、IC-50 値を μ M (マイクロモラー) で示す。いくつかの場合では、IC-50 を測定せず、代わりに 30 μ M の化合物濃度での阻害 % を示す。簡潔さのために、標準偏差を示さない；変動係数は、示されるあらゆる IC-50 値で 30% 以下であった。全アッセイを、96 ウェルプレートで、二重で実施し、実験を少なくとも 2 回繰り返した。表において、以下の略語を使用する：A：30 μ M の濃度で 30% を超えて阻害した化合物；B：30 μ M の濃度で 30% を下回って阻害した化合物；NT：阻害曲線が得られなかった化合物。

30

【0423】

実施例 55：ヘパリン及び他の GAG との阻害剤化合物の直接的な相互作用を実証するためのアッセイ。

阻害剤化合物が、ヘパリン及び他の GAG に直接結合することを実証するために、個別の化合物を固定化されたヘパリンと共に、ベータ-アミロイド (1-42) の非存在下でインキュベートした。96 ウェル ELISA プレートをヘパリン-BSA でコーティングし、次いで実施例 43 及び 44 に記載するように BSA によりブロッキングした。他の GAG を試験する場合、それらは、実施例 43 に記載するように、直接又は間接的に (例えば、GAG-BSA 結合により) プレートに固定化できる。最終濃度 0.1 ~ 200 μ M のベータ-アミロイド阻害剤化合物を ELISA プレート中で 90 分間インキュベートし、次いでインキュベーション緩衝液で洗浄した (プレインキュベーション)。洗浄後、化合物とプレインキュベートしたウェルにベータ-アミロイド (1-42) を加えた。同時に、別な対照ウェルにおいて、ベータ-アミロイド (1-42) をベータ-アミロイド (1-42) 阻害剤化合物と 90 分間コインキュベートした (コインキュベーション)。インキュベーション後に、プレートに結合したベータ-アミロイド (1-42) を、抗ベータ-アミロイド抗体、それに続いてホースラディッシュペルオキシダーゼに結合された抗体によって、及び実施例 44 に記載するような OD 測定によって定量した。

40

【0424】

結果：数種のベータ-アミロイド-ヘパリン阻害剤化合物は、プレインキュベーション対コインキュベーション実験において、同程度にベータ-アミロイド (1-42) 結合を

50

阻害した。理論に拘束されることなく、これらの化合物は、他の G A G、特に H S - G A G に対するヘパリンの構造的類似性に基づいて、ヘパリン以外の G A G と相互作用し得る。

【 0 4 2 5 】

実施例 5 6 : 化合物コレクションのスクリーニングに好適である固定化されたヘパリンへの pro - I A P P 結合のアッセイ。

薬物スクリーニングに好適である、ヘパリンとの pro - I A P P 相互作用についての 9 6 ウェルプレートアッセイを開発した。pro - I A P P (1 - 4 8) はヘパリン結合ドメインを有すると報告されたが、成熟 I A P P がそれを有さない可能性があるため、発明者らは pro - I A P P (1 - 4 8) を使用した (パーク K (Park K)、ベルシェール C B . (Verchere C B .) 著 ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー (J Biol Chem .) 2 0 0 1 年、2 7 6 巻 (2 0 号) : 1 6 6 1 1 ~ 6 ページ) 。アッセイにより、固定化されたヘパリン - B S A) への pro - I A P P (1 - 4 8) (カスタム合成) の結合を測定する。結合した pro - I A P P の量を、実施例 4 3 に記載のものに類似のアッセイにおいて、ポリクローナル抗 I A P P 抗体を使用し、それに続いて第 2 の抗体に結合されたホースラディッシュペルオキシダーゼの定量的な発色を使用する E L I S A アッセイにより決定した。次いで、pro - I A P P - ヘパリンアッセイを使用して、約 2 , 5 0 0 の化合物のコレクションを 9 6 ウェルプレート上でスクリーニングした。この目的のために、固定化されたヘパリンを含有するプレート上で、3 0 マイクロ M の最終濃度で化合物を pro - I A P P とコインキュベートした。発色後に、全化合物の阻害 % を決定した。陽性及び陰性対照を全プレートに含めた。シグナルの少なくとも 3 0 % を阻害した化合物をヒットとして記録した。

10

20

【 0 4 2 6 】

結果 : スクリーニングにより、シグナルの少なくとも 3 0 % を阻害した約 1 2 のヒットを特定し、リピートアッセイ (r e p e a t a s s a y s) において確認できた。これらの化合物は多様な化学構造を有し、リード最適化に好適であると見なされた。

【 0 4 2 7 】

医薬組成物及び化学化合物の請求項から現在排除されていない追加の種及び属が、本願における発明者らに対して特許性がないことが審査時に見出されることがある。その場合、出願者らの請求項における種及び属のその後の除外は、特許プロセキューション (p r o s e c u t i o n) の人為的結果であると考えられ、発明者らの発明の技術的思想又は説明を反映するものではないと考えるものとする。本発明は、組成物態様において、公衆により所有されている (i n t h e p u b l i c ' s p o s s e s s i o n) ものを除いた式 I の全化合物である。

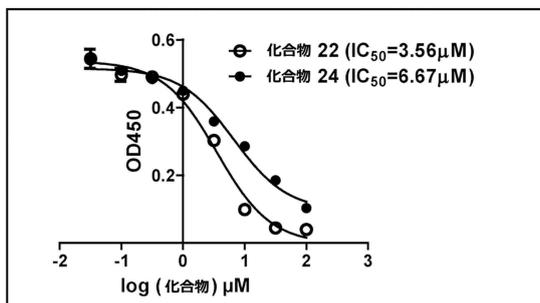
30

【 0 4 2 8 】

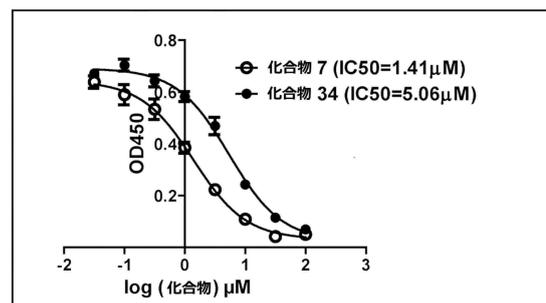
特定の実施形態の変形を行ってもよく、それでも添付される特許請求の範囲の範囲内にあるので、本発明が上述の本発明の特定の実施形態に限定されないことが理解されるべきである。

【 図 面 】

【 図 1 】



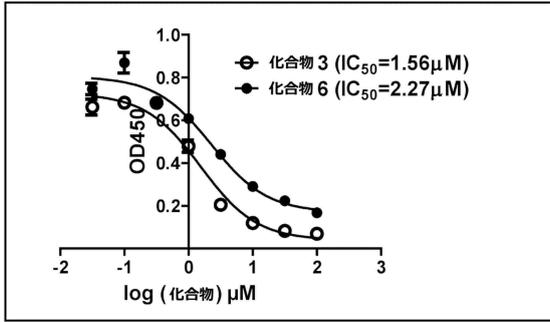
【 図 2 】



40

50

【 図 3 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/042597
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/4706 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) G01N 33/94 (2006.01) C07D 215/42 (2006.01) C07D 215/44 (2006.01) C07D 221/08 (2006.01) C07D 233/61 (2006.01) C07D 239/94 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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)		
Databases REGISTRY and CAPLUS: structure searches based on claim 1 and examples (claim 2)		
Databases REGISTRY, CAPLUS, USPATFULL and PCTFULL: structure search based on claim 1 and claim 2, combined with keywords (amyloid?, glycosaminoglycan?, interfere, interact, inhibit and like terms)		
Database PCTFULL: keywords (amyloid?, glycosaminoglycan?, interfere, interact, inhibit and like terms)		
Applicant and inventor names were searched in Espacenet and internal databases provided by IP Australia.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 December 2022	Date of mailing of the international search report 05 December 2022	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer Chetan Makani AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2896	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2022/042597
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1989/005297 A1 (SMITHKLINE BECKMAN INTERCREDIT B.V.) 15 June 1989 See the compound of step C on page 19	1
X	WO 1997/020822 A1 (NOVARTIS AG) 12 June 1997 See page 95, compound on antepenultimate line; see example 82 b) and c) on page 99; and the starting material of example 83	1
X	WO 2001/064645 A2 (ORION CORPORATION et al) 07 September 2001 See example 4 page 23	1
X	WO 2004/067513 A1 (OY JUVANTIA PHARMA LTD) 12 August 2004 See the compounds at line 16 page 22; line 14 page 23; example 17 page 31; line 10 page 32; example 20 page 33; and line 16 page 34	1
X	Ishikawa, N. <i>et al</i> , "Reactions of perfluoro-2-methylpent-2-ene with aromatic nucleophiles", <i>Chemistry Letters</i> , 1974, (10), 1225-8 (DOI: 10.1246/cl.1974.1225) See second compound of table 1 on page 1227	1
X	Kamel, M. M. <i>et al</i> , "New styrylquinolines of expected antimalarial activity", <i>Pharmazie</i> , 1979, 34(7), 440-1 See compounds 3a, 3b, 3c on page 441	1
X	Bhat, B. <i>et al</i> , "Syntheses of 3-chloro-5,8-disubstituted-6,7- or 8-monosubstituted-2-(substituted phenoxy- or quinolinoxy)methyl-4-substituted-anilinoquinolines as possible antimalarial agents", <i>Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry</i> , 1982, 21B(5), 444-8 See compound 3 in table 1	1
X	Haffner, C. D. <i>et al</i> , "Discovery, Synthesis, and Biological Evaluation of Thiazoloquin(az)olin(on)es as Potent CD38 Inhibitors", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2015, 58(8), 3548-3571 (DOI: 10.1021/jm502009h) See compound 27a (page 3550) which is the intermediate for final compound 31a as shown in table 3	1
X	CAS RN 1216893-56-9, STN Entry Date 05 Apr 2010 2,8-dimethyl-N-(3-methylphenyl)-4-quinazolinamine hydrochloride	1
X	CAS RN 1992946-91-4, STN Entry Date 14 Sep 2016 2,3,8-trimethyl-N-(2-methylphenyl)-4-quinolinamine	1
X	CAS RN 1992947-01-9, STN Entry Date 14 Sep 2016 2,8-dimethyl-N-(2-methylphenyl)-3-pentyl-4-quinolinamine	1
A	WO 2005/000406 A2 (NEUROCHEM (INTERNATIONAL) LIMITED) 06 January 2005 See title, abstract, claim 1, page 3, page 60, page 61	1
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/042597

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

10

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

20

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

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

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

See Supplemental Box for Details

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

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

30

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

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-20, 24-32

40

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2022/042597
Supplemental Box	
<p data-bbox="229 465 459 488">Continuation of: Box III</p> <p data-bbox="229 492 1326 539">This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.</p> <p data-bbox="229 566 1362 613">This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:</p> <ul data-bbox="272 645 1406 853" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="272 645 1406 696">• claims 1-13, 16, 20, 28, 32 (in full), 14, 15, 17-19, 24-27, 29-31 (in part) are directed to compounds of formula I or those in claim 2 and their compositions and uses. The feature of the said compounds is specific to this group of claims. <li data-bbox="272 723 1406 775">• claims 14, 15, 17-19, 24-27, 29-31 (all in part) are directed to treating amyloid diseases in general. The feature of treating amyloid diseases in general is specific to this group of claims. <li data-bbox="272 801 1406 853">• claims 21-23 (in full) are directed to methods of detecting small molecules that bind to GAG. The feature of detecting a small molecule with the said activity is specific to this group of claims. <p data-bbox="229 880 1378 954">PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involve one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature that makes a contribution over the prior art.</p> <p data-bbox="229 981 1390 1077">When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention. In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. Therefore, there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are not satisfied <i>a priori</i>.</p> <p data-bbox="229 1962 651 1984">Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)</p>	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/042597	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1989/005297 A1	15 June 1989	WO 8905297 A1	15 Jun 1989
		AU 2823089 A	05 Jul 1989
		AU 610328 B2	16 May 1991
		CN 1033380 A	14 Jun 1989
		DK 378689 A	02 Aug 1989
		EP 0322133 A1	28 Jun 1989
		EP 0322133 B1	22 May 1991
		HU T50322 A	29 Jan 1990
		HU 203325 B	29 Jul 1991
		IL 88507 A	21 Feb 1993
		JP H02502462 A	09 Aug 1990
		KR 900700465 A	13 Aug 1990
		NZ 227125 A	26 Sep 1990
		PH 25508 A	24 Jul 1991
		PT 89110 A	01 Dec 1988
		PT 89110 B	31 Mar 1993
ZA 889016 B	27 Dec 1989		
ZW 16588 A1	21 Jun 1989		
WO 1997/020822 A1	12 June 1997	WO 9720822 A1	12 Jun 1997
		AU 7692896 A	27 Jun 1997
		ZA 9610022 B	01 Jun 1997
WO 2001/064645 A2	07 September 2001	WO 0164645 A2	07 Sep 2001
		AR 034249 A1	18 Feb 2004
		AU 3933101 A	12 Sep 2001
		BR 0108816 A	10 Dec 2002
		CA 2400657 A1	07 Sep 2001
		CN 1468224 A	14 Jan 2004
		EE 200200490 A	15 Dec 2003
		EP 1263733 A2	11 Dec 2002
		HU 0204458 A2	28 Apr 2003
		JP 2003525274 A	26 Aug 2003
		KR 20020089372 A	29 Nov 2002
		MX PA02008402 A	14 Oct 2003
		PE 20011084 A1	25 Oct 2001
PL 357874 A1	26 Jul 2004		

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/042597	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		CA 2511599 A1	15 Jul 2004
		CA 2511606 A1	15 Jul 2004
		CA 2528627 A1	06 Jan 2005
		CA 2529256 A1	29 Dec 2004
		CA 2529257 A1	29 Dec 2004
		CA 2529268 A1	29 Dec 2004
		CA 2529269 A1	29 Dec 2004
		CA 2556706 A1	06 Jan 2005
		CA 2582385 A1	18 Dec 2005
		CN 1753662 A	29 Mar 2006
		CN 1753675 A	29 Mar 2006
		CN 1838946 A	27 Sep 2006
		CN 1838950 A	27 Sep 2006
		CN 1839117 A	27 Sep 2006
		CN 1839118 A	27 Sep 2006
		CN 1839118 B	16 Jun 2010
		CN 1842518 A	04 Oct 2006
		CN 1882375 A	20 Dec 2006
		CN 101103969 A	16 Jan 2008
		CN 101597196 A	09 Dec 2009
		CN 101597196 B	04 May 2016
		CN 101712640 A	26 May 2010
		CN 103550196 A	05 Feb 2014
		EA 200501023 A1	29 Dec 2005
		EA 012325 B1	28 Aug 2009
		EA 200600078 A1	25 Aug 2006
		EA 012429 B1	30 Oct 2009
		EA 200900802 A1	30 Apr 2010
		EA 019334 B1	28 Feb 2014
		EP 1581203 A1	05 Oct 2005
		EP 1585520 A1	19 Oct 2005
		EP 1635799 A2	22 Mar 2006
		EP 1635799 B1	05 Aug 2009
		EP 1635909 A2	22 Mar 2006
		EP 1644325 A2	12 Apr 2006
		EP 1646375 A2	19 Apr 2006

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/042597	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 1646659 A2	19 Apr 2006
		EP 1646659 B1	14 May 2014
		EP 1658264 A2	24 May 2006
		EP 1841460 A2	10 Oct 2007
		EP 2127648 A1	02 Dec 2009
		HK 1090655 A1	29 Dec 2006
		IL 172194 A	30 Apr 2014
		JP 2007518672 A	12 Jul 2007
		JP 4903561 B2	28 Mar 2012
		JP 2007516939 A	28 Jun 2007
		JP 5146714 B2	20 Feb 2013
		JP 2006512417 A	13 Apr 2006
		JP 2006525226 A	09 Nov 2006
		JP 2007516938 A	28 Jun 2007
		JP 2007516940 A	28 Jun 2007
		JP 2007521255 A	02 Aug 2007
		JP 2007526228 A	13 Sep 2007
		JP 2008504372 A	14 Feb 2008
		JP 2012176963 A	13 Sep 2012
		KR 20060023172 A	13 Mar 2006
		KR 101124935 B1	12 Apr 2012
		KR 20050101537 A	24 Oct 2005
		MX PA05006940 A	22 Feb 2006
		MX PA05013607 A	06 Apr 2006
		MX PA05013692 A	13 Mar 2006
		MX PA05013974 A	09 Mar 2006
		MX PA05013975 A	09 Mar 2006
		MX PA05013977 A	09 Mar 2006
		MX PA05014166 A	13 Mar 2006
		NO 335084 B1	08 Sep 2014
		NZ 541282 A	28 Feb 2009
		NZ 544684 A	30 Oct 2009
		NZ 544685 A	31 May 2009
		NZ 544686 A	26 Mar 2010
		NZ 544687 A	26 Jun 2009
		NZ 579241 A	29 Oct 2010

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2022/042597	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		TW 200600087 A	01 Jan 2006
		TW I361686 B	11 Apr 2012
		TW 200517367 A	01 Jun 2005
		TW 200520752 A	01 Jul 2005
		US 2005038117 A1	17 Feb 2005
		US 7244764 B2	17 Jul 2007
		US 2005143462 A1	30 Jun 2005
		US 7253306 B2	07 Aug 2007
		US 2005096385 A1	05 May 2005
		US 7414076 B2	19 Aug 2008
		US 2008015180 A1	17 Jan 2008
		US 7598269 B2	06 Oct 2009
		US 2010113591 A1	06 May 2010
		US 8642801 B2	04 Feb 2014
		US 2009182056 A1	16 Jul 2009
		US 8835500 B2	16 Sep 2014
		US 2005031651 A1	10 Feb 2005
		US 2005038000 A1	17 Feb 2005
		US 2005142191 A1	30 Jun 2005
		US 2005215562 A1	29 Sep 2005
		US 2006079578 A1	13 Apr 2006
		US 2006135403 A1	22 Jun 2006
		US 2007010573 A1	11 Jan 2007
		US 2008027097 A1	31 Jan 2008
		US 2010190753 A1	29 Jul 2010
		US 2011021813 A1	27 Jan 2011
		US 2014107027 A1	17 Apr 2014
		WO 2004058239 A1	15 Jul 2004
		WO 2004058258 A1	15 Jul 2004
		WO 2004112762 A2	29 Dec 2004
		WO 2004113275 A2	29 Dec 2004
		WO 2004113277 A2	29 Dec 2004
		WO 2004113391 A2	29 Dec 2004
		WO 2005000288 A2	06 Jan 2005
		WO 2007049098 A2	03 May 2007
		ZA 200505143 B	28 Nov 2007

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/042597	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		ZA 200509647 B	30 Apr 2008
		ZA 200707934 B	25 Mar 2009
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709(2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 31/4164(2006.01)
 C 0 7 D 233/61 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541(2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517(2006.01)
 A 6 1 K 31/502(2006.01)
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 C 0 7 D 221/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/473(2006.01)

F I

A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 45/00
 C 0 7 D 401/12 C S P
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 233/61
 A 6 1 K 31/541
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/4725
 C 0 7 D 221/08
 A 6 1 K 31/473

テーマコード (参考)

C S P

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
 M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
 ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
 H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . テフロン

2 . T W E E N

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 グレゴール、ポール

アメリカ合衆国 1 1 4 1 4 ニューヨーク州 ハワード ビーチ セブンティナインス ストリート
 1 4 9 1 4

(72)発明者 キム、ミヨン ヒ

アメリカ合衆国 4 0 5 0 3 ケンタッキー州 レキシントン ニコラスビル ロード 1 7 2 9 アパ
 ートメント 1 1

(72)発明者 マロン、ブライアン

アメリカ合衆国 4 4 9 3 0 1 ミシガン州 エイダ オーガスタ パレー レーン エスイー 1 9 5 5

F ターム (参考) 4C084 AA17 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162
 ZA941 ZA942 ZC211 ZC212 ZC411 ZC412
 4C086 AA01 AA02 AA04 BC28 BC38 BC41 BC46 BC50 BC60 BC73
 BC88 EA26 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16
 ZA94 ZC21