(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6710435号
(P6710435)
(45)発行日　令和2年6月17日(2020.6.17)　(24)登録日　令和2年5月29日(2020.5.29)

(51)Int.Cl.		F I		
C07F 5/02	(2006.01)	C07F	5/02	CSPD
A61K 31/69	(2006.01)	A61K	31/69	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00	

請求項の数 6　(全 35 頁)

(21)出願番号　特願2017-505303(P2017-505303)
(86)(22)出願日　平成28年3月4日(2016.3.4)
(86)国際出願番号　PCT/JP2016/056803
(87)国際公開番号　WO2016/143699
(87)国際公開日　平成28年9月15日(2016.9.15)
審査請求日　平成31年2月21日(2019.2.21)
(31)優先権主張番号　特願2015-44839(P2015-44839)
(32)優先日　平成27年3月6日(2015.3.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　503360115
国立研究開発法人科学技術振興機構
埼玉県川口市本町四丁目１番８号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(72)発明者　金井　求
東京都文京区本郷七丁目３番１号　国立大学法人東京大学内
(72)発明者　相馬　洋平
東京都文京区本郷七丁目３番１号　国立大学法人東京大学内
(72)発明者　清水　裕介
東京都品川区大井４－２－１１　カスタリア大井町３０５

最終頁に続く

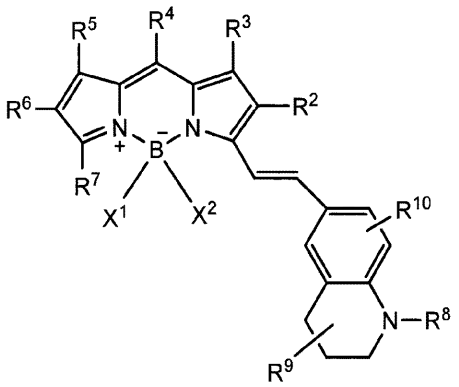
(54)【発明の名称】ジピリンホウ素錯体及びこれを含有する医薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

次の一般式（１Ａ）

【化１】



(1A)

（式中、X^1及びX^2は同一又は異なって、ハロゲノアルキル基又はハロゲン原子を示し；
R^2及びR^6の一方はハロゲン原子を示し、残余は水素原子又はハロゲン原子を示し；
R^3、R^4、R^5及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示し；

R^8は、水素原子又は－（CH_2）$_l$－（Ｙ）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｚ（ここで、Ｙは－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－又はトリアゾール環を示し、Ｚはカルボキシル基、スルホン酸基又は－ＣＯ－ペプチド残基を示し、ｌ及びｎはそれぞれ１～６の整数を示し、ｍは０又は１を示す）を示し；

R^9及びR^{10}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し；

R^8とR^{10}は一緒になってアルキレン基を形成してもよい。）

で表されるジピリンホウ素錯体。

【請求項２】

X^1及びX^2が、同一又は異なって、フルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子である請求項１記載のジピリンホウ素錯体。

【請求項３】

R^2及びR^6の一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子である請求項１又は２記載のジピリンホウ素錯体。

【請求項４】

請求項１～３のいずれか１項記載のジピリンホウ素錯体を有効成分とする医薬。

【請求項５】

病原性アミロイドが関与する疾患の予防又は治療薬である請求項４記載の医薬。

【請求項６】

請求項１～３のいずれか１項記載のジピリンホウ素錯体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、種々の病原性アミロイドが関与する疾患を予防又は治療するための医薬に関する。

【背景技術】

【０００２】

通常、タンパク質はフォールディングすることにより、特異的なネイティブ構造を形成して生命機能を担うが、一方でミスフォールディングすることでβシート構造に富んだ線維へと凝集（アミロイド化）することがある。このアミロイド化の過程で産生する凝集体（オリゴマー、プロトフィブリル、線維）は様々な機能障害を引き起こすことが知られており（このような疾患は「アミロイド病」と総称される）、２０種類以上のタンパク質がアミロイド病の原因物質として同定されている。そのようなアミロイドとしては、例えば、アルツハイマー病のアミロイドβ、タウ蛋白質、パーキンソン病のαシヌクレイン、糖尿病のアミリン、全身性アミロイド－シスのトランスサイレチン、ハンチントン病のハンチンチン等が知られている。

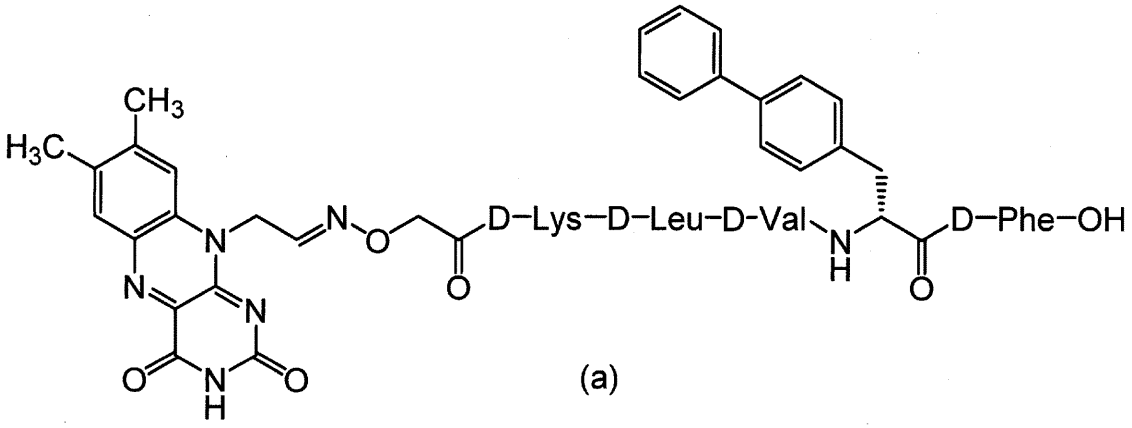
【０００３】

これらの病原性アミロイドを標的とした治療薬の開発戦略としては、例えばアルツハイマー病の原因アミロイドであるアミロイドβ（Ａβと略す）に対しては、前駆体蛋白質からＡβを産生する酵素の阻害剤、Ａβの分解酵素促進剤、免疫療法、Ａβの凝集阻害剤等が知られている。

一方、Ａβに関しては、ＡβペプチドのＭｅｔ酸素化体（ＡβペプチドのＭｅｔ残基の硫黄原子が酸素化（Ｏ）された酸素化体）が生体内に少量残存すること、及び当該Ｍｅｔ酸素化体はＡβペプチドに比べて凝集性が低いことが報告されている（非特許文献１～３）。かかる観点から、本発明者は、式（ａ）で表されるＡβ結合部位を有するフラビン光触媒を用いてＡβペプチドを酸素化するとＡβペプチド酸素化体が得られ、当該Ａβペプチド酸素化体はＡβの凝集を抑制することを報告した（非特許文献４）。

【０００４】

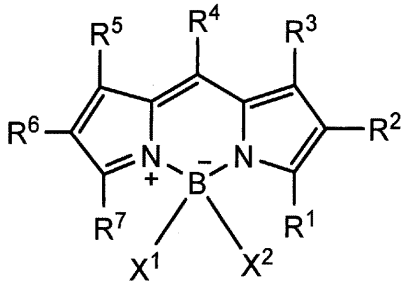
【化１】



【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Hou, L. et al.J. Biol. Chem., 2002, Vol.277, No.43, p40173-40176
【非特許文献２】Bitan, G. et al.J. Am. Chem. Soc., 2003, Vol.125, No.50, p15359-15365
【非特許文献３】Moskovitz, J. etal. Biochemistrym, 2011, 50, p10687-10697
【非特許文献４】A. Taniguchi etal. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53, 1382-1385
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
しかしながら、前記非特許文献４で用いたフラビン光触媒はＡβ非存在下においても酸素化活性を有するため、インビトロでは適用可能であるが、生体内では非特異的に反応する可能性があり、生体内への適用は困難であった。また、Ａβペプチドにしか適用できないものであった。

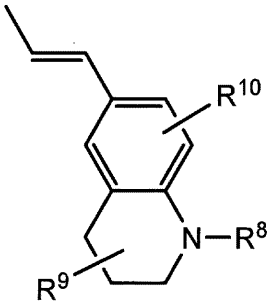
従って、本発明の課題は、生体内に適用可能で、アミロイドに選択的であって、Ａβペプチドだけでなく他のアミロイドにも適用可能なアミロイド酸素化触媒として有用な化合物及びこれを用いたアミロイド関連疾患予防治療薬を提供することにある。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
そこで本発明者は、アミロイドに対する選択的な酸素化活性を有し、生体内に適用可能な触媒を開発すべく種々検討した結果、下記一般式（１）で表される、ホウ素原子上にハロゲン原子又はハロゲノアルキル基を有するジピリンホウ素錯体がＡβペプチド及び他のアミロイドに対する酸素化活性が強く、毒性が強いＡβペプチド凝集体に対する酸素化活性が特に強く、アミロイド以外のペプチドに対しては酸素化活性を有さず、かつ水中や光照射に対する安定性が高いことから、凝集性を有しないアミロイド酸素化体を生成する生体内触媒として有用であることを見出した。さらに、下記一般式（１）で表されるジピリンホウ素錯体の一部（R^1が水素又はアルキル）は、光の照射により強い蛍光を生じること、水に対する安定性や光照射条件下での安定性に優れていることから生体や組織の蛍光染色用色素として、また式（１）の化合物の製造中間体として有用であることを見出し、本発明を完成した。
【０００８】
すなわち、本発明は、次の〔１〕～〔１３〕を提供するものである。
【０００９】
〔１〕次の一般式（１）
【００１０】

【化２】



(1)

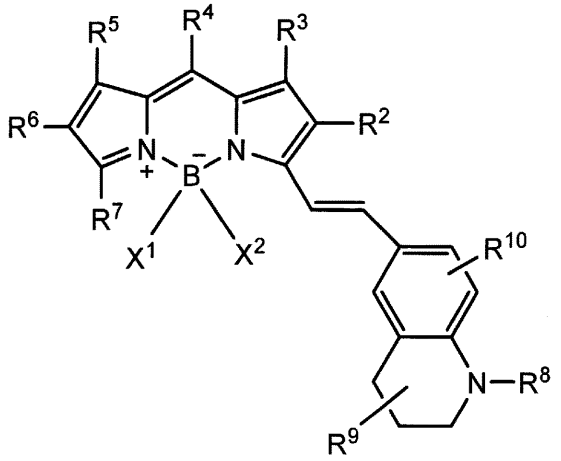
【００１１】
（式中、X^1及びX^2は、同一又は異なって、ハロゲノアルキル基又はハロゲン原子を示し；
R^1は、水素原子、アルキル基又は式（ｂ）で表される基を示し；
【００１２】
【化３】



(b)

【００１３】
R^2及びR^6は、同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し；
R^3、R^4、R^5及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示し；
R^8は、水素原子又は－$(CH_2)_l$－$(Y)_m$－$(CH_2)_n$－Ｚ（ここで、Ｙは－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－又はトリアゾール環を示し、Ｚはカルボキシル基、スルホン酸基又は－ＣＯ－ペプチド残基を示し、ｌ及びｎはそれぞれ１～６の整数を示し、ｍは０又は１を示す）を示し；
R^9及びR^{10}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し；
R^8とR^{10}は一緒になってアルキレン基を形成してもよい。）
で表されるジピリンホウ素錯体。
〔２〕X^1及びX^2が、同一又は異なって、フルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子である〔１〕記載のジピリンホウ素錯体。
〔３〕R^2及びR^6の一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子である〔１〕又は〔２〕記載のジピリンホウ素錯体。
〔４〕R^1が前記式（ｂ）で表される基である〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のジピリンホウ素錯体。
〔５〕次の一般式（１Ａ）
【００１４】

【化４】



(1A)

【００１５】
（式中、X^1及びX^2は同一又は異なって、ハロゲノアルキル基又はハロゲン原子を示し；
R^2及びR^6の一方はハロゲン原子を示し、残余は水素原子又はハロゲン原子を示し；
R^3、R^4、R^5及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示し；
R^8は、水素原子又は－（CH_2）$_l$－（Ｙ）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｚ（ここで、Ｙは－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－又はトリアゾール環を示し、Ｚはカルボキシル基、スルホン酸基又は－ＣＯ－ペプチド残基を示し、ｌ及びｎはそれぞれ１～６の整数を示し、ｍは０又は１を示す）を示し；
R^9及びR^{10}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し；
R^8とR^{10}は一緒になってアルキレン基を形成してもよい。）
で表されるジピリンホウ素錯体。
〔６〕X^1及びX^2が、同一又は異なって、フルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子である〔５〕記載のジピリンホウ素錯体。
〔７〕R^2及びR^6の一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子である〔５〕又は〔６〕記載のジピリンホウ素錯体。
〔８〕〔５〕～〔７〕のいずれかに記載のジピリンホウ素錯体を有効成分とする医薬。
〔９〕病原性アミロイドが関与する疾患の予防又は治療薬である〔８〕記載の医薬。
〔10〕〔５〕～〔７〕のいずれかに記載のジピリジンホウ素錯体及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
〔11〕病原性アミロイドが関与する疾患の予防又は治療薬製造のための〔５〕～〔７〕のいずれかに記載のジピリンホウ素錯体の使用。
〔12〕病原性アミロイドが関与する疾患を予防又は治療するための、〔５〕～〔７〕のいずれかに記載のジピリンホウ素錯体。
〔13〕〔５〕～〔７〕のいずれかに記載のジピリンホウ素錯体の有効量を投与することを特徴とする病原性アミロイドが関与する疾患を予防又は治療する方法。
【発明の効果】
【００１６】
本発明のジピリンホウ素錯体（１Ａ）は、Ａβペプチド等の病原性アミロイドを酸素化する触媒活性が高く、生体内でアミロイドを酸素化することによりアミロイドの凝集を抑制し、また凝集したアミロイドに対する酸素化活性が高く、アミロイド以外のペプチドに対しては酸素化活性を有さず、かつ水に対する安定性や光照射条件下での安定性が高いことから、病原性アミロイドが関与する疾患の予防治療薬として有用である。また、一般式（１）中、R^1が水素原子又はアルキル基である化合物は、生体や組織を染色するための

蛍光色素として有用である。本明細書では、酸素化（ｏｘｙｇｅｎａｔｉｏｎ）は、酸化（ｏｘｉｄａｔｉｏｎ）のうち、特に酸素原子を結合させる反応を意味する。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】本発明化合物の水に対する安定性を示す。

【図２】本発明化合物の光照射条件下での安定性を示す。

【図３】ＨＯＭＯ／ＬＵＭＯ準位の計算結果を示す。

【図４】Ａβ$_{1-42}$ペプチドの酸素化に伴う質量分析結果を示す。

【図５】本発明化合物のＡβペプチド酸素化活性を示す。

【図６】本発明化合物のＡβペプチド酸素化活性を示す。

【図７】本発明化合物のＡβペプチド酸素化活性を示す。

【図８】本発明化合物のＡβペプチド酸素化活性を示す。

【図９】本発明化合物のＡβペプチド酸素化活性のペプチド選択性を示す。

【図１０】本発明化合物の凝集Ａβペプチドに対する酸素化活性を示す。

【図１１】本発明化合物のＡβ1-42選択的酸素化による細胞に対する作用を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

一般式（１）中、X^1及びX^2は、同一又は異なって、ハロゲノアルキル基又はハロゲン原子を示す。ハロゲノアルキル基としては、ハロゲノC_1－C_4アルキル基が好ましく、特にフルオロC_1－C_4アルキル基が好ましい。ハロゲノアルキル基の具体例としては、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等のパーフルオロC_1－C_4アルキル基がより好ましい。また、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、フッ素原子が好ましい。

【００１９】

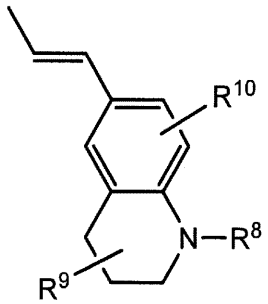
X^1及びX^2は両者がハロゲン原子又はハロゲノアルキル基であってもよいが、X^1がハロゲノアルキル基であり、X^2がハロゲン原子であるのが好ましく、X^1がパーフルオロC_1－C_4アルキル基であり、X^2がフッ素原子であるのがより好ましく、X^1がトリフロオロメチル基又はペンタフルオロエチル基であり、X^2がフッ素原子であるのがさらに好ましい。

【００２０】

一般式（１）中、R^1は水素原子、アルキル基又は式（ｂ）で表される基を示す。

【００２１】

【化５】



(b)

【００２２】

（式（ｂ）中、R^8は、水素原子又は－（CH_2）$_l$－（Ｙ）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｚ（ここで、Ｙは－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－又はトリアゾール環を示し、Ｚはカルボキシル基、スルホン酸基又は－ＣＯ－ペプチド残基を示し、ｌ及びｎはそれぞれ１～６の整数を示し、ｍは０又は１を示す）を示し；

R^9及びR^{10}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示し；

R^8とR^{10}は一緒になってアルキレン基を形成してもよい。）

【００２３】

R^1で示されるアルキル基としては、C_1－C_6アルキル基が好ましい。具体例としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等の直鎖又は分岐鎖のC_1－C_4アルキル基が挙げられ、このうちメチル基が特に好ましい。

【００２４】

R^2及びR^6は、同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示す。R^2及びR^6の一方がハロゲン原子を示し、他方が水素原子又はハロゲン原子を示すのが好ましい。ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、臭素原子又はヨウ素原子がより好ましく、ヨウ素原子がさらに好ましい。

R^2及びR^6の少なくとも一方がハロゲン原子であることにより、６４０ｎｍ以上という長波長の光の照射によりアミロイド、特に凝集したアミロイドに対する強い酸素化活性が得られ、水に対する安定性及び光照射条件下での安定性も良好である。

【００２５】

R^3、R^4、R^5及びR^7は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示す。ここで、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては、C_1－C_{12}アルキル基が挙げられ、C_1－C_6アルキル基が好ましい。このアルキル基には、直鎖又は分岐鎖アルキル基が含まれ、例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基等が挙げられる。

【００２６】

R^3、R^5及びR^7は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子又はC_1－C_6アルキル基が好ましく、水素原子又はC_1－C_6アルキル基がより好ましい。また、R^4は、水素原子であるのが好ましい。なお、R^1とR^7は同時に水素原子とならないのが好ましい。

【００２７】

R^8は水素原子又は－$(CH_2)_l$－$(Y)_m$－$(CH_2)_n$－Ｚを示す。ここで、Ｙは－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－又はトリアゾール環基を示す。トリアゾール環としては、１，２，３－トリアゾール－１，４－ジイル基、１，２，４－トリアゾール－１，３－ジイル基が挙げられる。Ｚは、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、スルホン酸基（－SO_3H）又は－ＣＯ－ペプチド残基を示す。－ＣＯ－ペプチド残基のペプチドには、ジペプチドからヘキサペプチドなどのオリゴペプチドが挙げられる。オリゴペプチドとしては、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｐｈｅ及びこれらの修飾アミノ酸から選ばれるアミノ酸で構成される２～６オリゴペプチドが好ましく、４～６オリゴペプチドがより好ましく、ペンタペプチドがさらに好ましい。修飾アミノ酸の例としては、フェニル基、ハロゲノフェニル基、ナフチル基等が修飾したアミノ酸が挙げられ、フェニル基修飾アミノ酸が好ましい。オリゴペプチドの具体例としては、ＫＬＶＦＦ、ＫＬＶＦ（４Ｐｈ）Ｆ、ＫＶＬＦ（βＰｈ）Ｆが挙げられる。ここで、これらの好ましいオリゴペプチドは、Ａβに対する凝集阻害活性を有するペプチドであり、例えば化合物１９に結合されたペプチドＫＬＶＦ（４Ｐｈ）Ｆは優れたＡβ凝集阻害活性を有する（非特許文献４）ので特に好ましい。ｌ及びｎは１～６の整数を示すが、２～６の整数が好ましい。ｍは０又は１を示す。

【００２８】

R^8とR^{10}が一緒になって形成するアルキレン基としては、炭素数２～４のアルキレン基が好ましく、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基が挙げられる。なお、R^8とR^{10}が一緒になってアルキレン基を形成する場合、R^{10}はテトラヒドロキノリン環上の８位に置換しているのが好ましい。

【００２９】

R^9及びR^{10}は、同一又は異なって、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基又はシアノ基を示す。ここで、アルキル基としては、C_1－C_6アルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基等の直鎖又は分岐鎖のC_1－C_4アルキル基が挙げられる。アルコキシ基としてはC_1－C_6アルコキ

シ基が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【００３０】

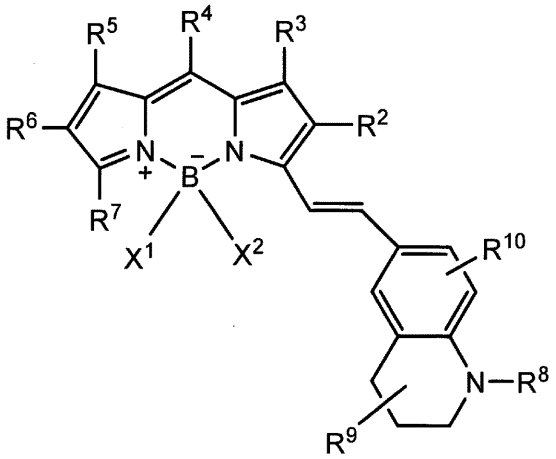
前記一般式（１）において、X^1及びX^2が同一又は異なってフルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子であり；R^1が水素原子、C_1－C_4アルキル基又は式（ｂ）で表される基（式（ｂ）中、R^8が－（CH_2）$_l$－（Ｙ）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｚを示すか、R^8とR^{10}が一緒になってC_2－C_4アルキレン基を形成し、R^9が水素原子、C_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基を示す）であり；R^2及びR^6の少なくとも一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子であり；R^3、R^4、R^5及びR^7が同一又は異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子であるのが好ましい。

【００３１】

R^1が式（ｂ）である化合物は、５９０ｎｍ以上の長波長の光で活性化し、Ａβ等のアミロイドに対する酸素化活性が強く、水に対する安定性及び光照射条件下での安定性も高く、凝集性を有しないアミロイド酸素化体を生成する生体内触媒として有用であり、次の一般式（１Ａ）で表される。

【００３２】

【化６】



(1A)

【００３３】

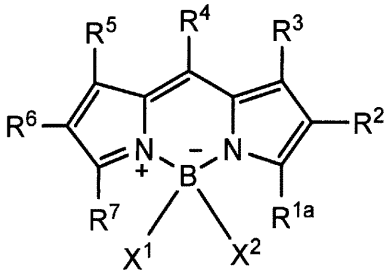
（式中、X^1、X^2、R^2～R^{10}は前記と同じ）

【００３４】

R^1が水素原子又はアルキル基である化合物は、強い蛍光を発し、生体、組織、細胞等を蛍光発色して染色するための蛍光色素として有用であり、次の一般式（１Ｂ）で表される。

【００３５】

【化７】



(1B)

【００３６】

（式中、R^{14}は水素原子又はアルキル基を示し、X^1、X^2、R^2～R^7は前記と同じ）

【００３７】

前記一般式（１Ａ）において、X^1及びX^2が同一又は異なってフルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子であり；R^8が－（CH_2）$_l$－（Ｙ）$_m$－（CH_2）$_n$－Ｚを示すか、R^8とR^{10}が一緒になってC_2－C_4アルキレン基を形成し、R^9が水素原子、C_1－C_6アルキル基、又はC_1－C_6アルコキシ基を示す）であり；R^2及びR^6の少なくとも一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子であり；R^3、R^4、R^5及びR^7が同一又は異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子であるのが好ましい。

前記一般式（１Ｂ）において、X^1及びX^2が同一又は異なってフルオロC_1－C_4アルキル基又はハロゲン原子であり；R^{14}が水素原子又はC_1－C_4アルキル基であり；R^2及びR^6の少なくとも一方がハロゲン原子であり、他方が水素原子又はハロゲン原子であり；R^3、R^4、R^5及びR^7が同一又は異なって水素原子、C_1－C_6アルキル基又はハロゲン原子であるのが好ましい。

【００３８】

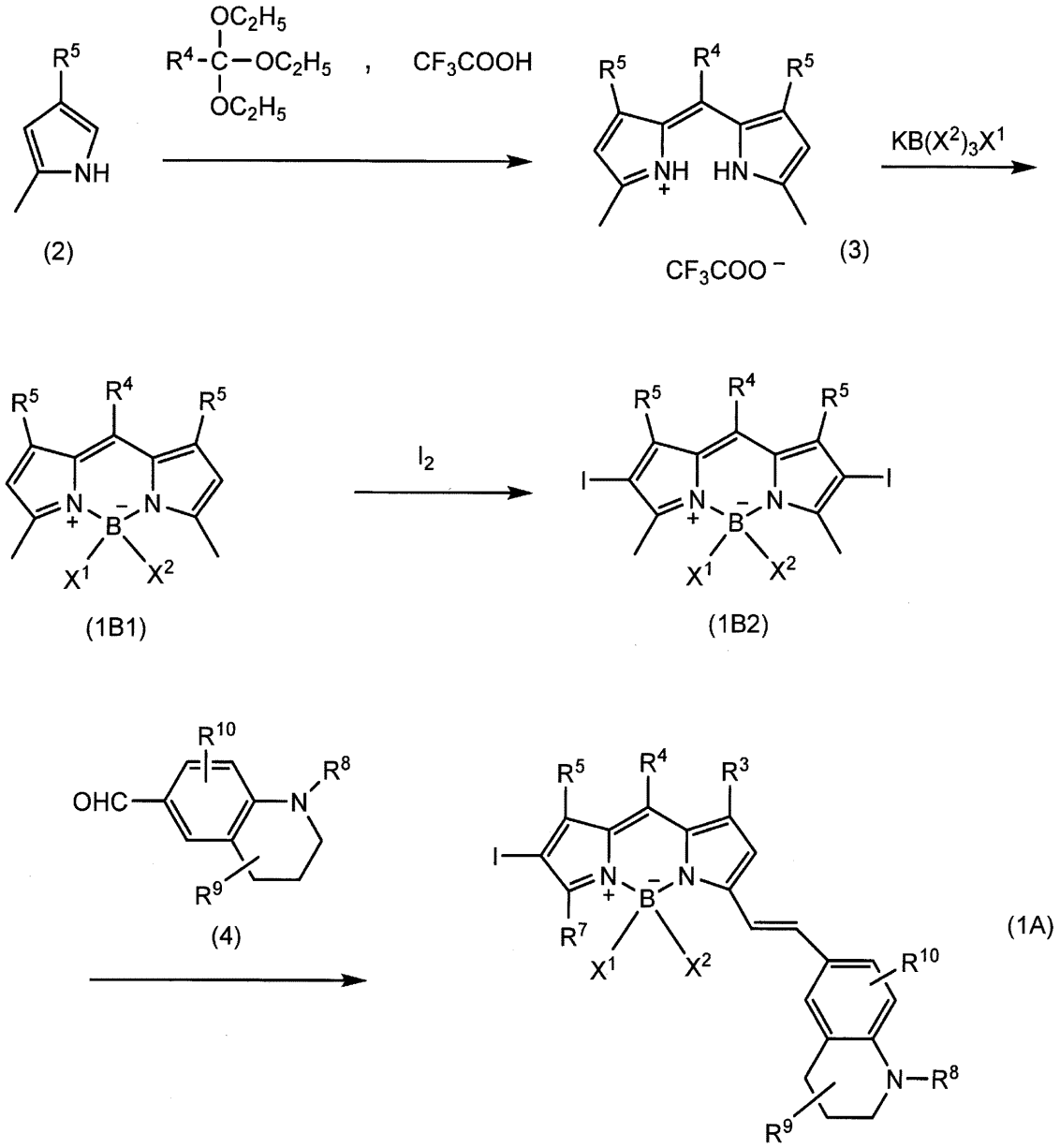
本発明化合物（１）が不斉炭素原子を有する場合、本発明には光学異性体が存在するが、光学異性体及びラセミ体のいずれも含まれる。

【００３９】

本発明化合物（１）は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【００４０】

【化８】



【００４１】

（式中、X^1、X^2、R^4、R^5、R^3、R^9、R^{10}は前記と同じ）

【００４２】

まず、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下にピロール化合物（２）にオルトギ酸トリエチル類を反応させて、化合物（３）を得る。酸としては、トリフルオロ酢酸以外に酢酸等も使用可能である。この反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等の不活性溶媒中、０℃～５０℃で１０分～１０時間反応させればよい。

【００４３】

次に化合物（３）にハロゲノアルキル化トリハロゲノホウ素（例えば、KBF_3CF_3、$KBF_3C_2F_5$等）を反応させて化合物（１Ｂ１）を得る。この反応は、まず化合物（３）にトリエチルアミン等の有機アミンをジクロロメタン等の溶媒中で反応させる。これを、ハロゲノアルキル化トリハロゲノホウ素およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳＯＴｆ）等のルイス酸を含むアセトニトリル等の懸濁液と０℃で反応させる。その後、０℃から室温で１～１０時間行えばよい。

【００４４】

次に、化合物（１Ｂ１）にヨウ素等のハロゲンを反応させて化合物（１Ｂ２）を得る。

ヨウ素化反応には、ジアセトキシヨードベンゼン及びヨウ素等のヨウ素化剤を用いて行うのが好ましい。なお、反応は、アセトニトリル等の極性溶媒中で室温下１時間～１０時間行えばよい。

【００４５】

次に化合物（１Ｂ２）に化合物（４）を反応させて化合物（１Ａ）を得る。この反応は、酢酸等の酸、ピペリジン等の有機アミンの存在下、トルエン等の不活性溶媒中で１００～２００℃で１時間～１０時間行えばよい。この反応において、化合物（１Ｂ２）のジピリンホウ素環上のヨウ素原子が脱離するものと考えられる。

【００４６】

なお、化合物（４）は、例えば、テトラヒドロキノリン類にジメチルホルムアミド及びリン酸トリクロリドを反応させるビスルマイヤー・ハック反応を行うことにより、テトラヒドロキノリン類の６位をホルミル化して製造することができる。

なお、ジピリン構造上の置換基については、原料ピロール化合物として種々の置換基を有するものを用いることにより適宜変換できる。

また、R^8が－（CH_2）$_l$－ＣＯＮＨ－（CH_2）$_n$－Ｚである化合物（１Ａ）は、R^8が－（CH_2）$_l$－ＣＯＯＨである化合物（４）を原料として、H_2N（CH_2）$_n$－Ｚを反応させることにより得ることもできる。

【００４７】

得られる本発明の化合物（１）は、洗浄、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等の通常の手段により、反応混合物から単離、精製することができる。

【００４８】

本発明化合物（１Ａ）の最大吸光波長は、チオフラビンＴに比べて長波長側にシフトしており、本発明化合物（１Ａ）は、Ａβ存在下では、Ａβ非存在下の場合と比べて、吸光波長のわずかな長波長化が観察されるとともに、顕著に高い蛍光が観察された。この結果から、本発明化合物は、チオフラビンＴと同様に、Ａβと結合して分子内の回転が阻害される結果、蛍光を放出することがわかる。

また、ネイティブＡβに本発明化合物（１Ａ）を添加し、生理的条件下で５９０ｎｍ以上の光を照射すると、経時的にネイティブＡβが減少するとともに、酸素原子が１～４個付加した酸素化Ａβが増加した。その酸素化効率は、チオフラビンＴに比べて顕著に高かった。また、本発明化合物（１Ａ）による酸素化反応は、アンギオテンシンⅣやメチオニンエンケファリン等の非アミロイド性のペプチドに対しては極めて弱く、Ａβに選択的である。

さらに、本発明化合物（１Ａ）は、単量体のＡβペプチドに対する酸素化活性よりも、毒性が強い凝集Ａβペプチドに対する酸素化活性が高かった。また、本発明化合物（１Ａ）は、水に対する安定性及び光照射条件下での安定性も優れている。

従って、本発明化合物（１Ａ）は、Ａβペプチド、アミリン、トランスサイレチン、αシヌクレイン、タウ蛋白質、ハンチンチン等の病原性アミロイド類を選択的に酸素化する触媒として作用することが期待できる。これらの病原性アミロイドは、酸素化されるとβ－シート構造の積層体を形成しなくなるため、病原性を生じなくなる。従って、本発明化合物（１Ａ）は、ヒトを含む動物のアルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病、ハンチントン病、全身性アミロイド－シス等の病原性アミロイドが関与する疾患の予防治療薬として有用である。

【００４９】

本発明化合物（１Ａ）は、病原性アミロイドの酸素化反応を触媒する。この酸素化反応は、光によって本発明化合物（１Ａ）が励起状態となり活性化されて、アミロイドを酸素化することにより進行する。従って、本発明化合物（１Ａ）を医薬として使用する場合には、本発明化合物（１Ａ）を投与後、患者に光を照射するのが好ましい。また、本発明化合物（１Ａ）を励起状態とするための光の波長は５９０ｎｍ以上と長波長であるから、生体を透過しやすいという特徴を有する。

【００５０】

また、本発明化合物（１Ａ）の作用により酸素化されるアミロイド中のアミノ酸残基としては、メチオニン残基の硫黄原子、ヒスチジン残基のイミダゾール環等が挙げられる。

【００５１】

本発明化合物（１Ａ）を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、薬学的に許容される担体を用いて各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物（１Ａ）を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

【００５２】

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

【００５３】

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

【００５４】

固形製剤としては本発明化合物（１Ａ）とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

【００５５】

本発明化合物（１Ａ）を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人１日あたり１ｍｇ～１ｇ、好ましくは１ｍｇ～３００ｍｇの範囲が好ましい。

【実施例】

【００５６】

以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。

【００５７】

合成例

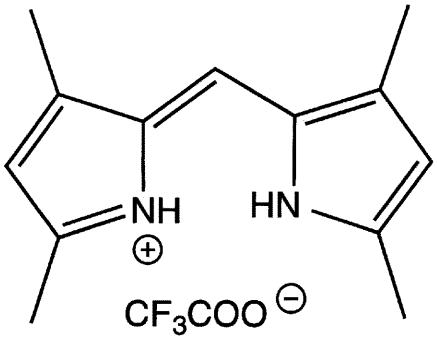
以下の実験は全てアルゴン雰囲気下、脱水溶媒を用いて行った。

【００５８】

合成例１

【００５９】

【化９】



（化合物１）

【００６０】

２，４－ジメチルピロール（２．１６ｍＬ，２１ｍｍｏｌ）とオルトギ酸トリエチル（

１．７５ｍＬ，１０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３５ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（１．２ｍＬ，１５．７５ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンにより有機層を抽出した。その有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去した後、少量のジクロロメタンに溶解させた。この溶液にヘキサンを加えることで生じた沈殿を濾過し、ヘキサンで洗浄することで化合物１がオレンジ色の固体として得られた。（２．７３ｇ，８３％）

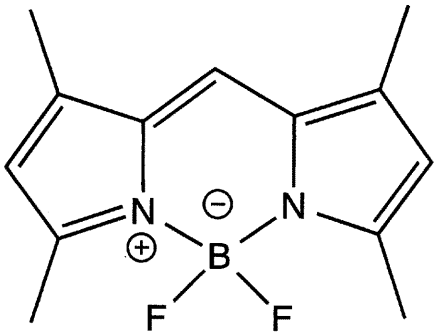
^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ2.32(s,6H),2.49(s,6H),6.14(s,2H),7.05(s,1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$,100MHz):δ12.08,14.23,117.41,118.18,120.13,146.30,155.30,161.39; ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ-78.10

【００６１】

合成例２

【００６２】

【化１０】



（化合物２）

【００６３】

化合物１（１００ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（２６６μＬ，１．９１ｍｍｏｌ）を加え室温で１０分間撹拌した。反応液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（３５３ｍＬ，２．８６ｍｍｏｌ）を滴下しさらに１時間室温で撹拌を続けた。反応液を水で希釈し、ジクロロメタンによって有機層を抽出した。その有機層を飽和食塩水により洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝１５：１）によって精製を行い、化合物２が赤色固体として得られた。（７０ｍｇ，８９％）

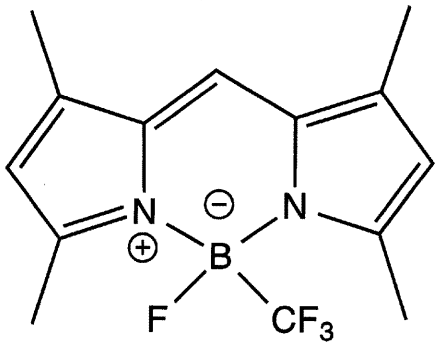
^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ2.22(s,6H),2.51(s,6H),6.02(s,2H),7.01(s,1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$,100MHz): δ11.24,14.63,118.96,120.04,133.38,141.17,156.69; ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz): δ-149.41

【００６４】

合成例３

【００６５】

【化１１】



（化合物３）

【００６６】

ジエチルエーテル（１５０ｍＬ）に懸濁した化合物１（１．３５ｇ，４．３ｍｍｏｌ）に対し、アンモニア水溶液（２８％　ｉｎ　ｗａｔｅｒ，１．１６ｍＬ，１７．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０分撹拌した。その後、反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧除去し、固体が得られた。

０度に氷冷したトリフルオロ（トリフルオロメチル）ホウ酸カリウム（３．０３ｇ，４．３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）懸濁液にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（６．２ｍＬ，３４．５ｍｍｏｌ）を滴下し０度で２０分間撹拌した。０度で撹拌している本反応液に対し、ジクロロメタン中（１１０ｍＬ）室温で１０分間撹拌した上記固体とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．２５ｍＬ，１２．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、室温に昇温して３時間撹拌した。有機溶媒を減圧除去した後、ジクロロメタンによって有機層を抽出した。その有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちフラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝１５：１）によって精製を行い、化合物３が赤色固体として得られた。（７３７ｍｇ，５８％）

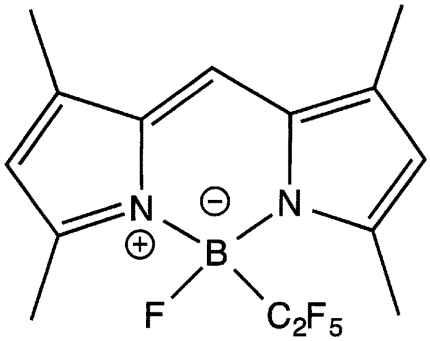
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ 2.25(s,6H), 2.51(s,6H), 6.08(s,2H), 7.08(s,1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$,100MHz): δ 11.31, 14.96(m), 119.76, 120.84, 133.14, 141.71, 157.92; ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz): δ -185.83(1F), -76.46(3F); LRMS(DART): m/z calcd for $C_{14}H_{16}BF_4N_2^+$ $[M+H]^+$: 299.1, found: 299.2

【００６７】

合成例４

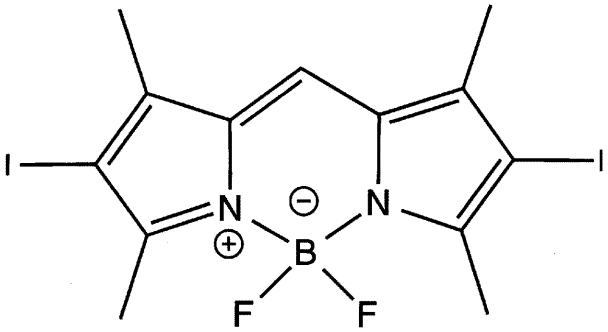
【００６８】

【化１２】



（化合物４）

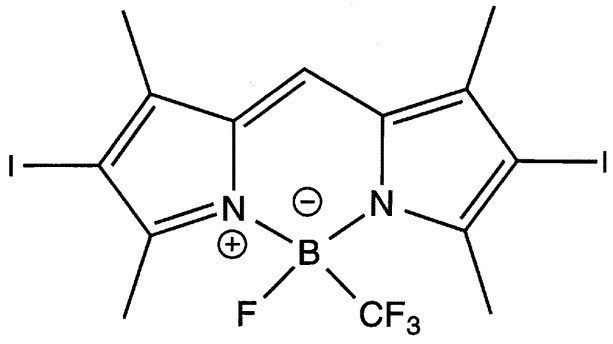
【００６９】
　トリフルオロ（ペンタフルオロエチル）ホウ酸カリウムを用いることで、（化合物３）と同様にして化合物４が２３％収率、赤色固体として得られた。
^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ2.25(s, 6H), 2.51(s, 6H), 6.07(s, 2H), 7.07(s, 1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$,100MHz):δ11.31, 15.08(m), 119.77, 133.29, 141.81, 158.34; ^{19}F NMR($CDCl_3$, 370MHz):δ-185.18(1F), -133.76(2F), -86.44(3F); LRMS(DART): m/z calcd for $C_{15}H_{16}BF_6N_2^+$ $[M+H]^+$: 349.1, found: 349.2
【００７０】
合成例５
【００７１】
【化１３】



（化合物５）

【００７２】
　化合物２（１００ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液にヨウ素（１１３ｍｇ，０．４４）とヨードベンゼンジアセタート（１４３ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム水溶液によって希釈した後、酢酸エチルによって有機層を抽出した。その有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた後、有機溶媒を減圧除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）によって精製することで化合物５が赤色固体として得られた。（１６７ｍｇ，８４％）
^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ2.18(s,6H),2.57(s,6H),7.06(s,1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$,100MHz):δ13.73,15.65,81.99,120.22,132.80,144.34,157.67; ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ-148.82. LRMS(ESI-)(m/z) 498.9 $[M-1]^{-1}$ (calc: 498.9)
【００７３】
合成例６
【００７４】

【化１４】



（化合物６）

【００７５】

化合物３を用いて合成例５と同様にして９１％収率、赤色固体として化合物６が得られた。

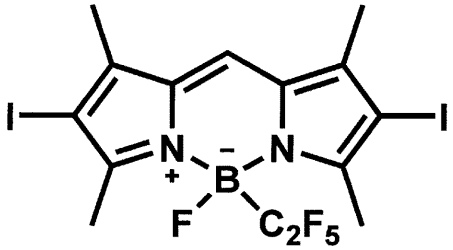
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ 2.24(s,6H),2.58(s,6H),7.16(s,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz): δ -183.8(s, 1F),-76.6(s, 3F). LRMS(ESI-)(m/z) 548.9 $[M-1]^{-1}$(calc: 548.9)

【００７６】

合成例７

【００７７】

【化１５】



（化合物７）

【００７８】

化合物４を用いて合成例５と同様にして化合物７を７７％収率で得た。

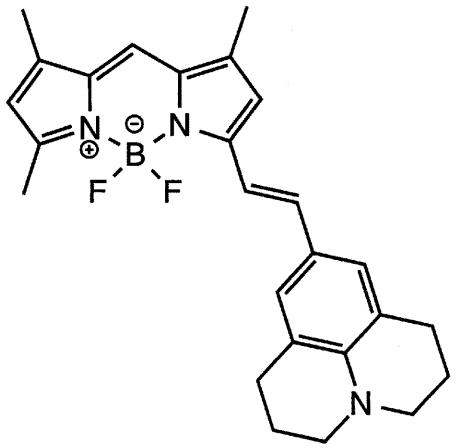
H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ 2.19(s,6H), 2.52(s,6H), 7.10(s,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz): δ -215.37(1F), -166.09(2F), -118.33(3F); LRMS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{12}BF_6I_2N_2^-$ $[M-H]^{-1}$: 598.9, found: 599.0.

【００７９】

合成例８

【００８０】

【化１６】



（化合物８）

【００８１】

化合物２（２５ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）と９－ジュロリジンカルボアルデヒド（２４ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）のトルエン（３ｍＬ）溶液にピペリジン（９９μＬ，１ｍｍｏｌ）を加え、ディーン・スターク装置を用いて２時間加熱還流を行った。反応液を室温に冷ました後、トルエンを減圧除去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝７：１）によって精製することで化合物８が青色固体として得られた。（１８ｍｇ，２６％）

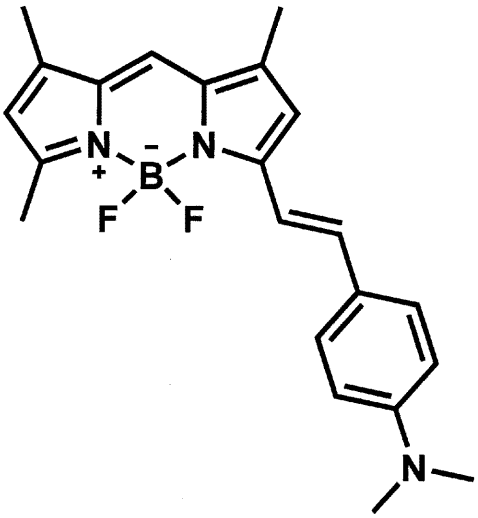
^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ1.94(m, 4H),2.22(s,3H),2.25(s,3H),2.54(s,3H),2.74(t,J=6.27Hz,4H),3.21(t,J=5.41Hz,4H),5.99(s,1H),6.62(s,1H),6.89(s,1H),7.04(s,2H),7.13(d,J=15.7Hz,1H),7.31(d,J=15.7Hz,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ-145.86. LRMS(ESI+)(m/z) 431.8 (M^+)(calc: 432.2)

【００８２】

合成例９

【００８３】

【化１７】



（化合物９）

【００８４】

化合物２と４－ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、合成例８と同様にして化合物９を５１％収率で得た。

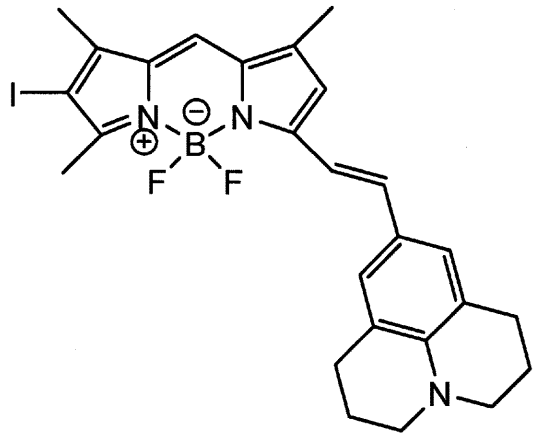
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 2.23(s,3H), 2.26(s,3H), 2.54(s,3H), 3.01(s,6H), 6.01(s,1H), 6.64-6.67(br,3H), 6.93(s,1H), 7.21(d,J=16.1Hz,1H), 7.40(d,J=16.1Hz,1H), 7.48(d,J=8.97 Hz); 19F NMR($CDCl_3$, 370MHz):δ-142.83; LRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{23}BF_2N_3^+$ $[M+H]^+$: 380.2, found: 380.1.

【００８５】

合成例１０

【００８６】

【化１８】



(化合物10)

【００８７】

化合物５を用いて合成例８と同様にして、化合物１０が１９％収率、青色固体として得られた。

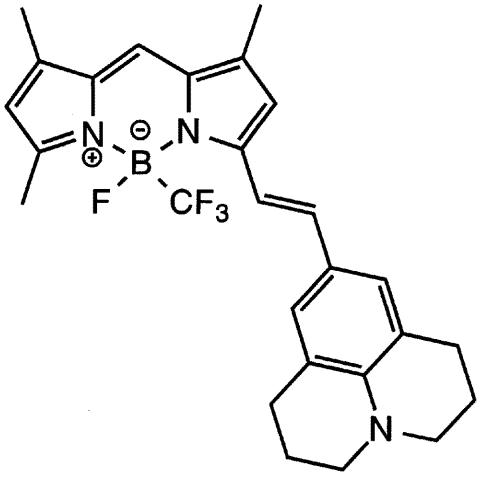
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 1.94(m, 4H),2.22(s,3H),2.25(s,3H),2.54(s,3H),2.74(s,4H,broad),3.21(s,4H,broad),5.99(s,1H),6.62(s,1H),6.89(s,1H),7.04(s,2H),7.13(d,J=16.1Hz,1H),7.30(d,J=16.1Hz,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ-145.95.

【００８８】

合成例１１

【００８９】

【化１９】



（化合物１１）

【００９０】

合成例８と同様にして、化合物３から化合物１１が４０％収率、青色固体として得られた。

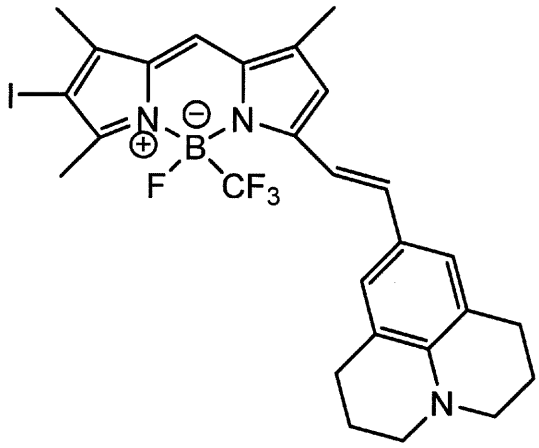
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 1.94(m,4H),2.24(s,3H),2.27(s,3H),2.53(s,3H),2.74(t,J=6.27 Hz,4H),3.21(t,J=5.41Hz,4H),6.04(s,1H),6.69(s,1H),6.94(s,1H),7.15(d,J=15.7Hz,1H), 7.35(d,J=15.7Hz,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ -182.48(s,1H),-76.32(s,3H). LRMS(ESI+)(m/z) 481.8 (M^+)(calc: 482.2)

【００９１】

合成例１２

【００９２】

【化２０】



(化合物12)

【００９３】

合成例８と同様にして、化合物５から化合物１２が４３％収率、青色固体として得られた。

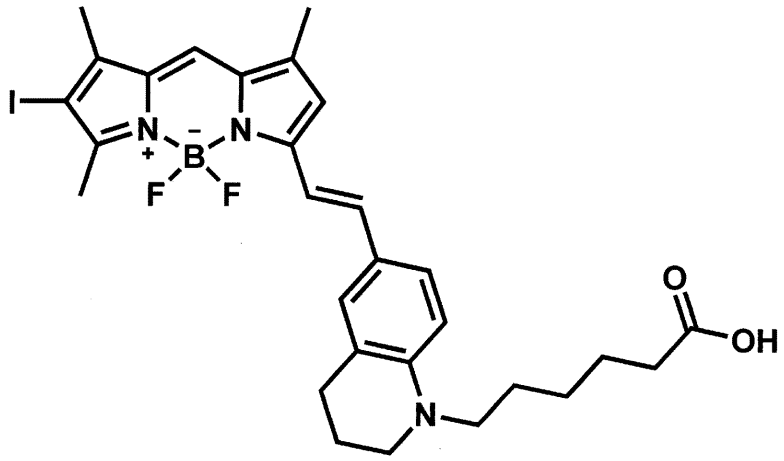
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ 1.9451(m,4H),2.21(s,3H),2.27(s,3H),2.58(s,3H),2.74(t,J=5.80Hz,4H),3.23(t,J=5.83Hz,4H),6.74(s,1H),6.93(s,1H),7.03(s,2H),7.22(d,J=15.7Hz,1H),7.36(d,J=15.7Hz,1H); ^{19}F NMR($CDCl_3$,370MHz):δ -181.43(s,1H),-76.34(s,3H).

【００９４】

合成例１３

【００９５】

【化２１】



（化合物13）

【００９６】

化合物５と６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸を用いて、合成例８と同様にして合成し、化合物１３を３９％収率で得た。

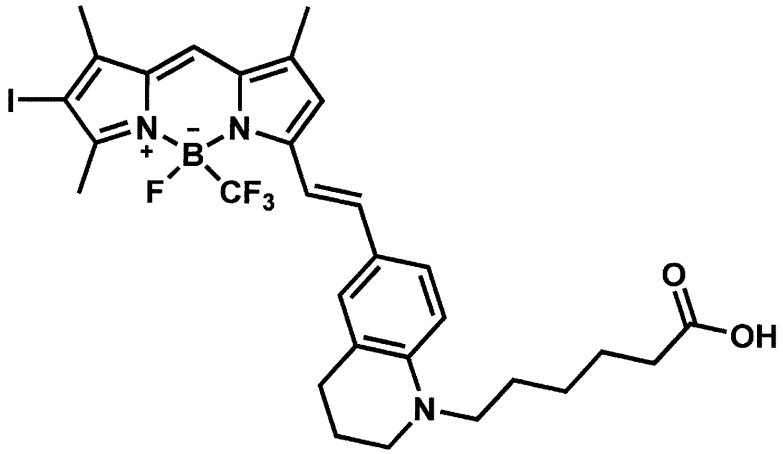
^{1}H NMR(acetone-d_6,400MHz): δ 1.31(m,2H), 1.50-1.57(m,4H), 1.82(m,2H), 2.10(s,3H), 2.16-2.21(m,5H), 2.40(s,3H), 2.66(t,J=6.27,2H), 3.25-3.32(m,4H), 6.56(d,J=8.50, 1H), 6.83(s,1H), 7.12(s,1H), 7.18-7.22(m,2H), 7.29(s,1H), 7.40(d,J=16.1Hz,1H) ; ^{19}F NMR(acetone-d_6, 370MHz): δ -177.2; LRMS(ESI):m/z calcd for $C_{29}H_{34}BF_2IN_3O_2^+$ [M+H]$^+$: 632.2, found: 632.2.

【００９７】

合成例１４

【００９８】

【化２２】



(化合物14)

【００９９】

化合物６と６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸を用いて、合成例８と同様にして合成し、化合物１４を２３％収率で得た。

^{1}H NMR(acetone-d_6,400MHz): δ 1.30(m,2H), 1.47-1.58(m,4H), 1.81(m,2H), 2.12(s,3H),

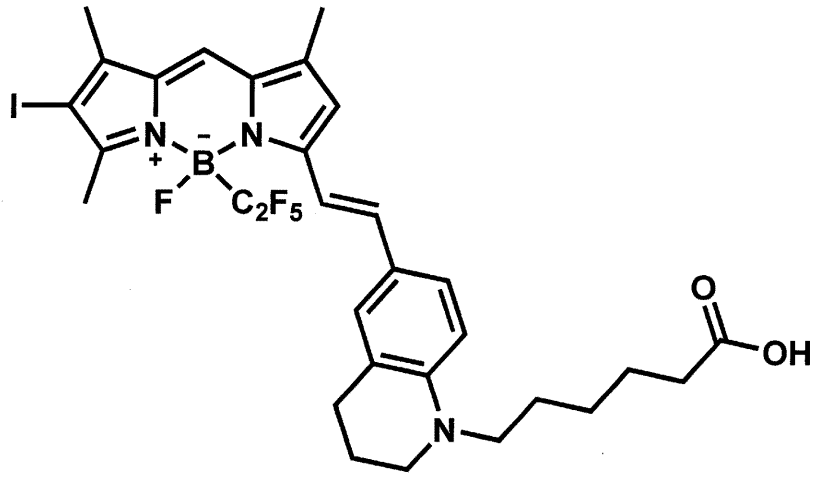
2.17-2.22(m,5H), 2.43(s,3H), 2.65(t,J=6.28Hz,2H), 3.25-3.32(m,4H), 6.56(d,J=8.54,1H), 6.93(s,1H), 7.10(s,1H), 7.19-7.27(m,2H), 7.37(s,1H), 7.43(d,J=15.7Hz,1H);^{19}F NMR(acetone-d_6,370MHz):δ-178a.6(1F), -73.67(3F); LRMS(ESI): m/zcalcd for $C_{30}H_{34}BF_4IN_3O_2^+$[M+H]$^+$: 682.2, found: 682.5.

【０１００】

合成例１５

【０１０１】

【化２３】



（化合物 15）

【０１０２】

化合物７と６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸を用いて、合成例８と同様にして合成し、化合物１５を１３％収率で得た。

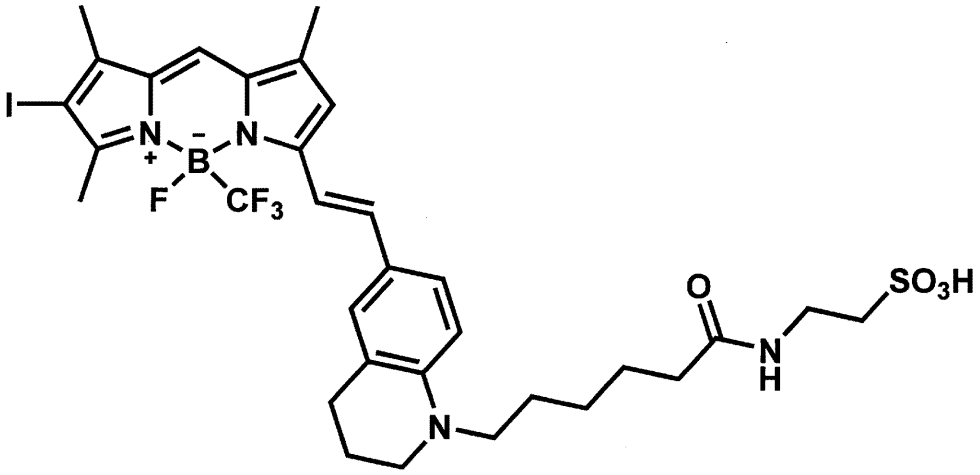
^{1}H NMR(acetone-d_6,400MHz):δ1.31(m,2H), 1.50-1.57(m,4H), 1.82(m,2H), 2.12(s,3H), 2.15-2.22(m,5H), 2.43(s,3H), 2.65(t,J=6.28,2H), 3.25-3.32(m,4H), 6.57(d,J=8.54,1H), 6.93(s,1H), 7.10(s,1H), 7.20(d,J=8.54,1H), 7.28(d,J=15.7Hz,1H), 7.37(s,1H), 7.43(d,J=15.7Hz,1H) ; ^{19}F NMR(acetone-d_6,370MHz):δ-177.9(1F), -131.2(2F), -84.03(3F);LRMS(ESI): m/z calcd for $C_{31}H_{34}BF_6IN_3O_2^+$[M+H]$^+$: 732.2, found: 731.1.

【０１０３】

合成例１６

【０１０４】

【化２４】



（化合物16）

【０１０５】

化合物１５（１０．５ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）とタウリン（４０ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を溶解したＤＭＦ（２ｍＬ）に対し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノ）プロピル）カルボジイミド（ＥＤＣ）（１５ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１３μＬ，０．０７５ｍｍｏｌ），１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ・H_2O）（１０．５ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温で終夜撹拌した。反応混合液をＨＰＬＣで精製し、化合物１６を濃い青色の固体として得た。

収率(2.1mg,17%). LRMS(ESI): m/z calcd for $C_{32}H_{39}BF_4IN_4O_4S^+$[M+H]$^+$: 789.2, found: 789.4; HPLC:t_R= 36.8min(based on HPLC analysis at 230nm with a linear gradient of 0-100% MeCN in 0.1% aq. TFA over 40min).

【０１０６】

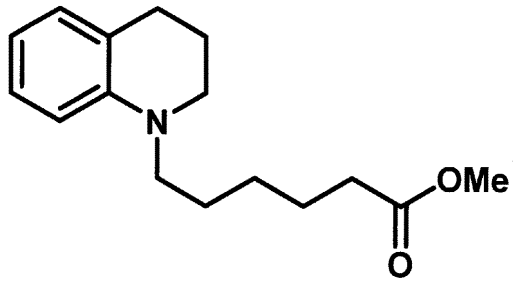
参考例１（６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸の合成）

【０１０７】

（１）

【０１０８】

【化２５】



【０１０９】

ヨウ化ナトリウム（６．４ｇ，３８．２ｍｍｏｌ）と炭酸ナトリウム（４．４ｇ，３１．８ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（１０ｍＬ）懸濁液に対し、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（２．０ｍＬ，１５．９ｍｍｏｌ）とメチル　６－ブロモヘキサノエート（３．０ｍＬ，１９．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を４８時間、加熱還流した。室温へ冷ました後、反応混合液を濾過し、有機溶媒を減圧除去した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルによって抽出した。その有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによっ

て乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）によって精製を行い、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸メチルを薄い黄色のオイル状物質として得た。（３．３６ｇ，８１％）

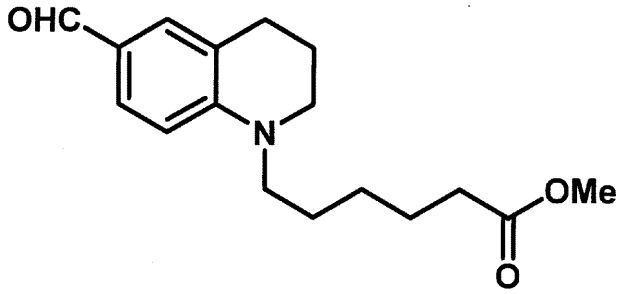
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.37 (m,2H), 1.57-1.74(m,4H), 1.94(m,2H), 2.33(t,J=7.48,2H), 2.75(t,J=6.74,2H), 3.17-3.28(m,4H), 3.67(s,3H), 6.53-6.56(m,2H), 6.93(d,J=5.96,1H), 7.04(t,J=7.48,1H); LRMS (ESI):m/z calcd for $C_{16}H_{24}NO_2^+$ $[M+H]^+$: 262.2, found: 262.2.

【０１１０】

（２）

【０１１１】

【化２６】



【０１１２】

１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸メチル（２．２５ｇ，８．６ｍｍｏｌ）を溶解したジクロロメタン（１５ｍＬ）に対し、０℃にて塩化ホスホリル（２．４ｍＬ，２５．８ｍｍｏｌ）を加えた。その後、ＤＭＦ（６．７ｍＬ，８６ｍｍｏｌ）を０℃にてゆっくりと滴下した。反応混合液を室温へ昇温し、２時間撹拌した。続いて、反応混合液を水で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液を０℃にて加えてｐＨを７にした。減圧除去後、酢酸エチルによって抽出した。その有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）によって精製を行い、６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸メチルを薄い黄色のオイル状物質として得た。（１．８ｇ，７３％）

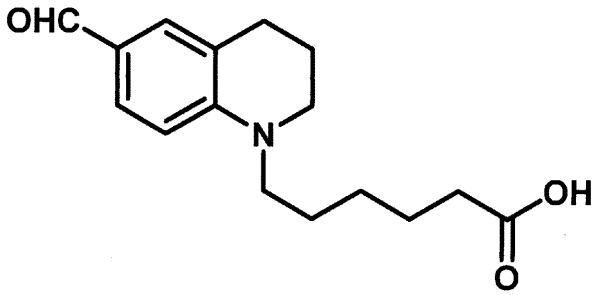
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.36 (m,2H), 1.56-1.69(m,4H), 1.90(m,2H), 2.30(t,J=7.48,2H), 2.73(t,J=5.97,2H), 3.27-3.35(m,4H), 3.63(s,3H), 6.51(d,J=8.97,1H), 7.41(s,1H), 7.49(dd,J=1.92,8.60Hz,1H), 9.60(s,1H); LRMS (ESI): m/z calcd for $C_{17}H_{24}NO_3^+$ $[M+H]^+$: 290.2, found: 290.1.

【０１１３】

（３）

【０１１４】

【化２７】



【０１１５】

６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸メチル（１．０８ｇ）を溶解したメタノール（１０ｍＬ）に対し、５規定水酸化カリウム（６ｍＬ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応混合液を減圧除去後、水で希釈し、酢酸エチルによって洗浄した。水層に対し、塩酸水溶液を加えることでｐＨを１とし、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ジクロロメタン：メタノール＝１０：１，１％ＡｃＯＨ含む）によって精製を行い、６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－ヘキサン酸を茶色の固体として得た。（９１４ｍｇ，８９％）

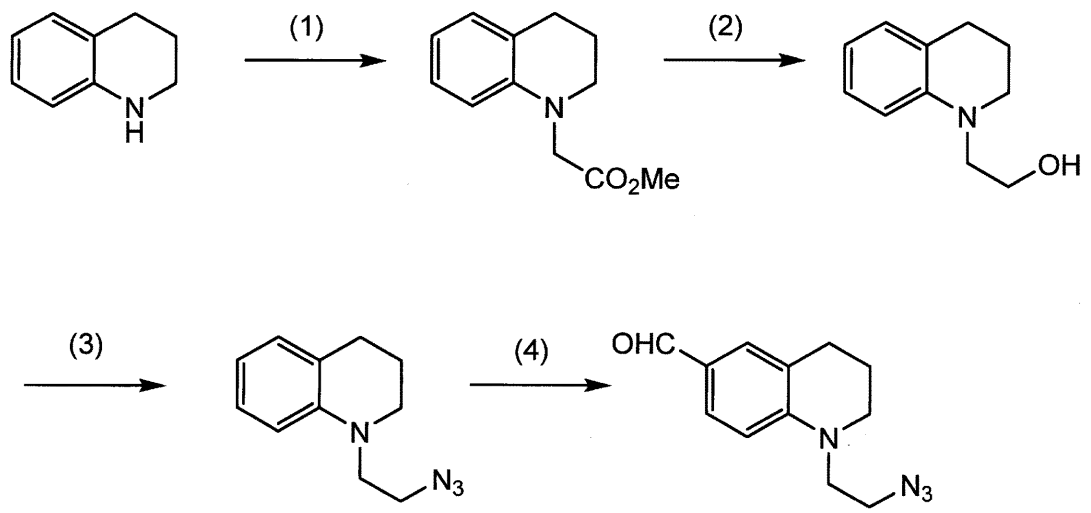
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.39 (m,2H), 1.59-1.70(m,4H), 1.92(m,2H), 2.37(t,J=7.41Hz,2H), 2.75(t,J=6.29,2H), 3.29-3.37(m,4H), 6.53(d,J=8.54,1H), 7.43(s,1H), 7.51(d,J=8.50,1H), 9.62(s,1H); LRMS(ESI): m/z calcd for $C_{16}H_{22}NO_3^+$ $[M+H]^+$: 276.2, found: 276.1.

【０１１６】

参考例２（１－（２－アジドエチル）－６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリンの合成）

【０１１７】

【化２８】



【０１１８】

（１）ヨウ化ナトリウム（３１．７ｇ，１９１ｍｍｏｌ）と炭酸ナトリウム（２２ｇ，１６０ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（１００ｍＬ）懸濁液に対し、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（１０ｍＬ，７９．６ｍｍｏｌ）とブロモ酢酸メチル（８．８ｍＬ，９５．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を６時間、加熱還流した。室温へ冷ました後、反応混合液を濾過し、有機溶媒を減圧除去した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルによって抽出した。その有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、最後に有機溶媒を減圧除去した。それ以上の精製作業は行わず、次の反応へ用いた。

^{1}H NMR($CDCl_3$,500MHz):δ1.98(m,2H), 2.77(t,J=6.27Hz,2H), 3.38(t,J=5.72Hz,2H), 3.70(s,3H), 3.99(s,2H), 6.38(d,J=7.45Hz,1H), 6.60(dd,J=7.45,7.45Hz,1H), 6.95(d,J=7.45Hz,1H), 7.00(dd,J=7.45,7.45Hz,1H).

【０１１９】

（２）テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に水素化アルミニウムリチウム（３．６２ｇ，９５．５ｍｍｏｌ）を溶解し、０℃に冷やした。この溶液に対して、テトラヒドロフラン（４００ｍＬ）に溶かした（１）で得られた１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－エタン酸メチルを３０分かけて加えた。０℃にて２０分撹拌した後、室温へ昇温して、さらに１２時間撹拌した。反応混合液を０℃に冷やし、水（３．６ｍＬ）、１５％水酸化ナト

リウム水溶液（３．６ｍＬ）、水（１０．８ｍＬ）を順に加え、室温で１時間撹拌した。その後、沈殿物をセライト濾過で除去し、有機溶媒を減圧除去したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）によって精製を行い、黄色のオイル状を得た。（１２．１ｇ，８５％ｏｖｅｒ　２　ｓｔｅｐ．）

^{1}H NMR($CDCl_3$,500MHz):δ1.82(br,1H), 1.95(m,2H), 2.76(t,J=6.30Hz,2H), 3.31(t,J=5.72Hz,2H), 3.42(t,J=5.72Hz,2H), 3.80(br,2H), 6.60(dd,J=6.85,7.45Hz,1H), 6.67(d,J=8.00Hz,1H), 6.95(d,J=6.85Hz,1H), 7.04(dd,J=7.45,8.00Hz,1H)

【０１２０】

（３）１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－１－エタノールが溶解したジクロロメタン（４０ｍＬ）に対し、トリメチルアミン（１．７４ｍＬ，１２．４８ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１０分撹拌した。その後、０℃にてメタンスルホニルクロリド（７２５μＬ，９．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温へ昇温後、３時間撹拌した。減圧濃縮後、少量の酢酸エチルに溶解し、シリカゲルにて濾過した。酢酸エチルを減圧除去し、黄色のオイル状物を得た。このオイル状物とアジ化ナトリウム（１．６２ｇ，２５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４０ｍＬ）に溶解し、６０℃にて１時間撹拌した。この反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝２５：１）によって精製を行い、目的物を無色のオイル状物質として得た。（１１２８ｍｇ，８９％）．

^{1}H NMR($CDCl_3$, 500MHz):δ1.97 (m,2H), 2.77(t,J=6.27Hz,2H), 3.36(t,J=5.73Hz,2H), 6.58(d,J=8.00Hz,1H), 6.62(dd,J=7.43,7.45,1H), 6.97(d,J=7.43Hz), 7.07(dd,J=7.45,8.00Hz,1H)

【０１２１】

（４）ＤＭＦ（１．５ｍＬ，１８．４ｍｍｏｌ）に対し、０℃にて塩化ホスホリル（５７２μＬ，６．１４ｍｍｏｌ）を加えた。その後、反応混合液を室温へ昇温し、１時間撹拌した後、１－（２－アジドエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン（１１２８ｍｇ，５．５８ｍｍｏｌ）を加え、引き続き９０℃で５時間反応した。反応混合液を０℃に冷やし、水で希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えてｐＨを７にし、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。有機溶媒を減圧除去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒比　ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）によって精製を行い、目的物を薄い黄色のオイル状物質として得た。

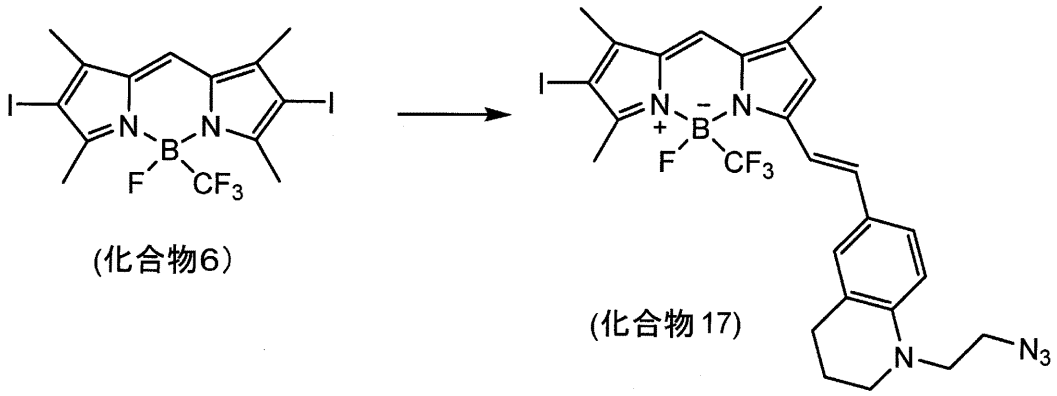
^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ1.95(m,2H),2.77 (t,J=6.28Hz,2H), 3.43(t,J=5.84Hz,2H), 3.48-3.56(m,4H), 6.58(d,J=8.63Hz,1H), 7.45(d,J=2.23Hz,1H), 7.52(dd,J=2.23,8.63Hz,1H), 9.65(s,1H) ; LRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{15}N_4O^+$ $[M+H]^+$: 231.1, found: 231.3.

【０１２２】

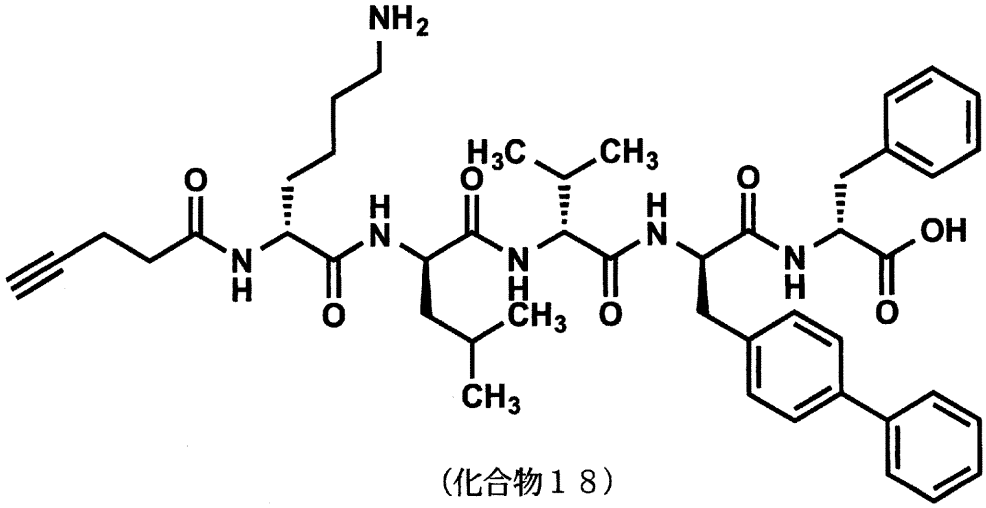
合成例１７

【０１２３】

【化２９】

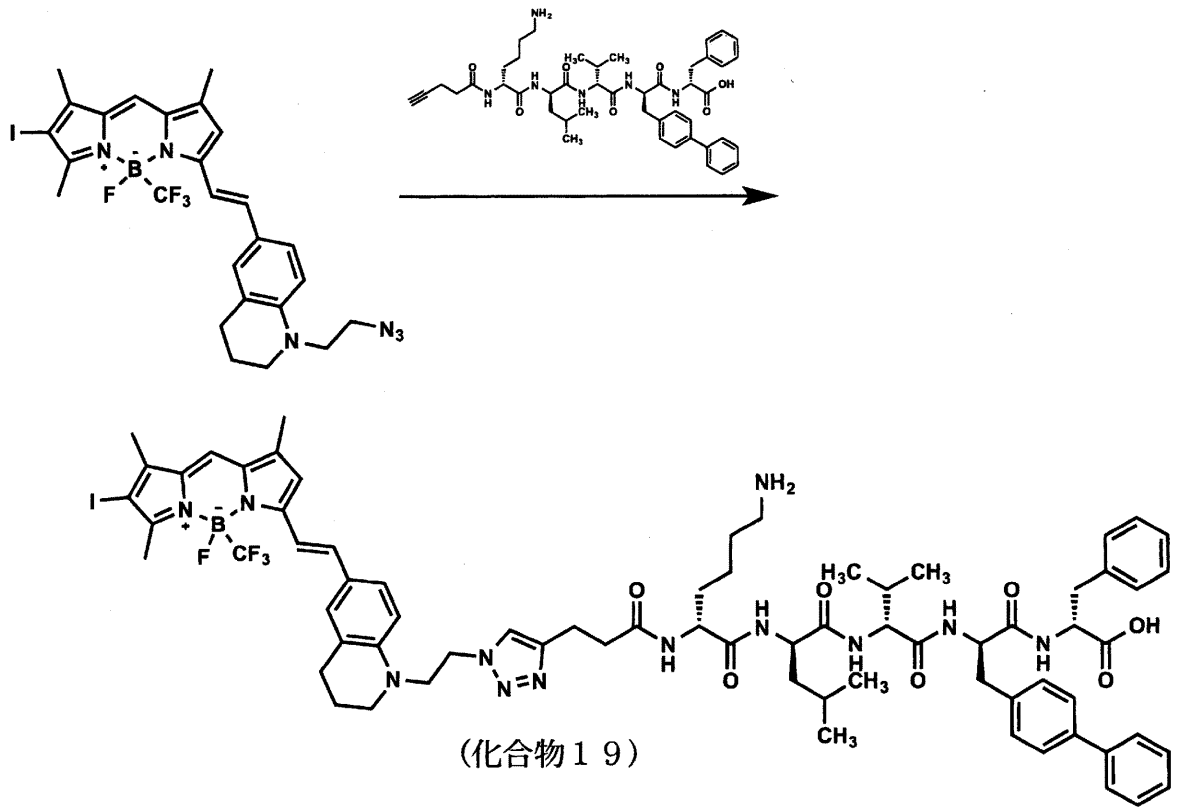


【０１２４】
化合物６と１－（２－アジドエチル）－６－ホルミル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリンを用いて、合成例８と同様にして合成し、化合物１７を２９％収率で得た。
^{1}H NMR(acetone-d_6,500MHz): δ 1.97 (m,2H), 2.25(s,3H), 2.35(s, 3H), 2.56(s,3H), 3.47-3.66(m,8H), 6.78(d,J=8.57Hz,1H), 7.05(s,1H), 7.26(s,1H), 7.34(d,J=8.57Hz,1H), 7.40(d,J=16.1Hz,1H), 7.53(s,1H), 7.56(d,J=16.1Hz,1H)
【０１２５】
合成例１８
【０１２６】
【化３０】



【０１２７】
（１）通常のＦｍｏｃ型ペプチド固相合成法により、Ｆｍｏｃ保護アミノ酸および４－ペンチン酸を用いて、目的化合物１８を合成した。
LRMS(ESI): m/z calcd for $C_{46}H_{61}N_6O_7^+$ $[M+H]^+$: 809.5, found: 809.5 ; Purity > 80% (based on HPLC analysis at 214nm with a linear gradient of 0-100% MeCN in 0.1% aq. TFA over 40min).
【０１２８】
（２）
【０１２９】

【化３１】



（化合物１９）

【０１３０】

K. Shinoa,. Y. Sohma, M. Kanai, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25, 2976-2979の記載に準じて、化合物１７（９．４２ｍｇ，０．０１２４ｍｍｏｌ）と化合物１８（１５ｍｇ，０．０１８６ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬのｔｏｌｕｅｎｅ／^{t}ＢｕＯＨ／ｗａｔｅｒ（１／１／１）に溶解し、ＣｕＳＯ$_{4}$・５Ｈ$_{2}$Ｏ（０．３１ｍｇ，１０ｍｏｌ％）およびＬ－アスコルビン酸（１１ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）を加え、２４時間撹拌した。その後、反応混合液をＨＰＬＣにより精製し、化合物１９を得た（２．０ｍｇ，１１％）。

MALDI-TOF MS: m/z calcd for $C_{72}H_{97}BF_4IN_{12}O_7^+$ $[M+H]^+$: 1445.6, found: 1448.5

【０１３１】

試験例１（水に対する安定性）

化合物８、１０、１１又は１２（それぞれ２０μＭ）を溶解したリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）を３７℃でインキュベートし、経時的に吸光スペクトルを測定した。

【０１３２】

結果を図１に示す。図１から明らかなように、ホウ素にトリハロゲノアルキル基が置換した本発明化合物は、水に対する安定性が高かった。

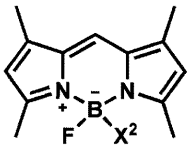
【０１３３】

試験例２（光学的特性及び光照射条件下での安定性）

合成した化合物２～４について、（メタノール中）光学的特性の測定を行った（表１）。化合物２～４はいずれも５００ｎｍ付近に最大吸収波長を持ち、５０９ｎｍの蛍光を発する。パーフルオロアルキル基の導入により多少の吸光係数の減少が見られたが、蛍光量子収率にはほとんど変化がなかった。この結果より、ホウ素原子上のパーフルオロアルキル基は本発明化合物の光学的特性に大きな影響を及ぼさないことが示された。

【０１３４】

【表１】



化合物	X^2	Absorbance λ_{max} (nm)	Emission λ_{max} (nm)	ε ($M^{-1}cm^{-1}$)	Φ_{fl}
2	F	502	509	81400	0.80
3	CF_3	502	509	74000	0.80
4	C_2F_5	503	509	72600	0.79

【０１３５】

次に、化合物２～４のメタノール溶液に対して５００ｎｍの光を照射し、３７℃でインキュベートし、最大吸収波長における吸光度の経時変化を測定することによって光安定性の比較を行った（図２）。化合物２は３０分程度でほとんど光退色してしまうのに対して、パーフルオロアルキル基を有する化合物３、４は完全に光退色するまでに２時間以上を要した。すなわち、ホウ素原子上にパーフルオロアルキル基を有する本発明化合物はジフルオロ体に比して光に対して有意に安定であることが示唆された。可視光照射下での光退色は一重項酸素との反応が主たる原因の一つであると考えられている。そこで、一重項酸素との反応性という観点から本発明化合物の光安定性について考察することにした。まず、化合物２～４についてＤＦＴ計算によってＨＯＭＯ／ＬＵＭＯ準位の計算を行った（図３）。計算の結果、ＨＯＭＯ／ＬＵＭＯ準位は、ホウ素原子上の置換基についてＦ＞CF_3＞C_2F_5の順に低くなることが判明した。ＨＯＭＯ準位が高いほど一重項酸素による酸素化を受けやすいことからこの計算結果は光安定性試験の結果と一致する。また、ＨＯＭＯ－ＬＵＭＯエネルギーギャップについては３化合物間でほとんど差がないことについても最大吸収波長が変化しないという事実を反映している。

【０１３６】

試験例３

吸収スペクトルの測定を行った（表２）。化合物９（ジメチルアミノフェニル）をジュロリジンに変更した化合物８は化合物９に比べ最大吸収波長が３０ｎｍほど長波長化した。ホウ素上の置換基をＦからCF_3に変更しても最大吸収波長にほとんど変化は見られなかった（化合物１１）。R^6にヨウ素を導入した化合物１２では最大吸収波長がさらに２０ｎｍ長波長化し、６５０ｎｍを超える長波長領域の光で効率よく励起することが可能となった。水溶性置換基を導入するためにカルボキシル基やスルホン酸基置換テトラヒドロキノリン誘導体にした場合にはジュロリジンよりも１０ｎｍほど短波長化した（化合物１３～１６）。以上の結果から、窒素原子の非共有電子対がジュロリジンやテトラヒドロキノリンの縮環構造によってベンゼン環と同一平面上に固定されるほど、吸収波長が長波長化する傾向にあると推測される。また、本発明について、ヨウ素を導入することで長波長化すること、ホウ素上の置換基は吸収波長に大きな影響を及ぼさないことが判明した。

【０１３７】

【表２】

化合物	R^6	X^2	Absorbance λ_{max} (nm)
9	H	F	609
8	H	F	639
11	H	CF_3	640
12	I	CF_3	660
13	I	F	647
14	I	CF_3	651
15	I	C_2F_5	651
16	I	CF_3	652

【０１３８】
試験例４
（１）合成した化合物が実際にＡβ酸素化活性を有することを確認するべくＡβ$_{1-42}$を基質としてｉｎ　ｖｉｔｒｏ酸素化実験を行った。Ａβ$_{1-42}$（２０μＭ）を含むリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）に、化合物１２（２０μＭ）を加え、ＬＥＤ照射下（波長５９５ｎｍ）、３７℃でインキュベートした後、質量分析装置（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ）にて反応を追跡した。光照射前はネイティブＡβ$_{1-42}$およびＮａ$^+$付加体が主に観測されるが、光照射を行うと経時的に酸素化体の存在を示唆するイオンピークが観測されるようになった（図４）。
【０１３９】
（２）化合物８、１１、１２についてＡβ$_{1-42}$酸素化活性の比較を行った（図５）。Ｏ－アシルイソＡβ$_{1-42}$０．１％ＴＦＡ水溶液を１０ｍＭ、ｐＨ７．４のリン酸緩衝液（ＰＢ）で希釈することでネイティブＡβ$_{1-42}$溶液とし、これに対して触媒のＤＭＳＯストック溶液（１．０Ｍ）を加え、３７℃でインキュベートしながら５９５ｎｍの光を照射した。化合物８、１１、１２はいずれも光照射下でＡβ$_{1-42}$を酸素化していることがＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳによって確認された。臭素原子、ヨウ素原子等の重原子を含まない化合物８、１１に比べて化合物１２のＡβ$_{1-42}$酸素化速度は顕著に速くなっており、重原子効果によって一重項酸素発生効率が向上していると考えられる。また、化合物８と１１を比較すると、ホウ素－トリフルオロメチル結合を持つ化合物１１の方が酸素化が速く、より優れたＡβ酸素化触媒として機能する可能性が示唆された。
【０１４０】
（３）次に、化合物１２、１４、１６について比較を行った（図６）。細胞などの多成分系への応用を見据えて今回はＤＭＥＭを溶媒として酸素化を行った。Ｏ－アシルイソＡβ$_{1-42}$はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中でネイティブＡβ$_{1-42}$へと変換したのちに３７℃で２時間インキュベートし、凝集を進行させてからＤＭＥＭと混合した。化合物１２、１４、１６はいずれも最大吸収波長が６５０ｎｍを超えているため先の実験よりも波長の長い６６０ｎｍの光を照射することで反応を進行させた。その結果、水溶性置換基（カルボキシル、スルホン酸）を導入した化合物１４、１６のＡβ$_{1-42}$酸素化活性は化合物１２と比べて大きく向上していることが判明した。カルボン酸部位を持つ化合物１４よりもスルホン酸部位を持つ化合物１６の方が高い酸素化活性を有しており、水溶性が高くなるほど酸素化活性も向上する傾向にあるといえる。また、化合物１９のＡβ$_{1-42}$酸素化活性を図７に示す。
【０１４１】
（４）ホウ素原子上にパーフルオロアルキル基を有する光酸素化触媒の機能についてより

直接的な知見を得るために、化合物１３～１５を用いてさらなる検討を行った。まず、これまでと同様に化合物１３～１５のＡβ$_{1-42}$酸素化活性を比較した（図８）。その結果、ホウ素原子上の置換基について、C_2F_5＞CF_3＞Ｆの順に有意に高い酸素化活性を示した。この結果は前述の光安定性の順序と一致しており、触媒の安定性の高さが活性に反映されているように思われる。

【０１４２】

試験例５（Ａβペプチド選択性）

化合物１４を用いて、本発明化合物がＡβを選択性に酸素化することを検証した。あらかじめ３時間インキュベートしたＡβ１－４２（２０μＭ）、アンジオテンシンⅣ（２０μＭ）又はメチオニンエンケファリン（２０μＭ）を含むリン酸緩衝液（pH７．４）に、化合物１４（２０μＭ）を加え、ＬＥＤ照射下（波長５９５ｎｍ）、３７℃で３０分インキュベートした後、質量分析装置（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ）にて反応を追跡した。モデルペプチドとしては酸素化されうる残基を持ったアンジオテンシンＩＶ（ＡＴ－４）、メトエンケファリン（ＭＥ）、ソマトスタチン（Ｓａｔ）の３つを選択し、Ａβ$_{1-42}$と同様の酸素化条件に付した（図９）。また、Ａβ選択性を示さないコントロールとしてリボフラビンを用いて同様に酸素化実験を行った。その結果、リボフラビンが全てのペプチドに対して一定の酸素化活性を示すのに対し、化合物１４はＡβ$_{1-42}$にのみ強い酸素化活性を示し、他のペプチドに関しては全く酸素化が進行しない、又はＡβ$_{1-42}$に比して酸素化が有意に遅いことが示された。

【０１４３】

試験例６（凝集Ａβペプチドの酵素化）

次に、化合物１４がＡβ凝集体に特徴的なクロスβシート構造を認識して酸素化活性を発現していることを検証するべく、酸素化速度の凝集依存性を調べることにした。Ｏ－アシルイソＡβ$_{1-42}$をネイティブＡβ$_{1-42}$に変換した後のインキュベート時間を凝集の進行の指標とし、インキュベート時間によって酸素化速度が変化するか否か確認した（図１０）。インキュベートしていないＡβ１－４２（２０μＭ）またはあらかじめ１時間または３時間インキュベートしたＡβ１－４２（２０μＭ）を含むリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）に、被検化合物（それぞれ２μＭ）を加え、ＬＥＤ照射下（波長５９５ｎｍ）、３７℃で１０分インキュベートした後、質量分析装置（ＭＡＬＤI－ＴＯＦ　ＭＳ）にて反応を追跡した。その結果、インキュベート時間が長いＡβ$_{1-42}$ほど速く酸素化された。すなわち、凝集が進行しクロスβ－シート構造に富んだＡβ$_{1-42}$ほど速く酸素化されることが判明した。以上、化合物１４がクロスβ－シート構造を認識して凝集Ａβ選択的に酸素化していることが示唆された。

【０１４４】

試験例７（細胞に対する試験）

（方法）

Ａβをリン酸緩衝液に溶解し（４０μＭ）、３７℃にて２時間インキュベートした。次に、化合物１６を加えた（１．６μＭ）。ポリＤ－リジンコート９６穴プレートに播種したラット副腎髄質由来褐色細胞腫ＰＣ１２細胞（理化学研究所から購入）に、０．１％ウマ血清を含むダルベッコ変法イーグル培地を加えたものを準備し、そこへＡβと化合物１６を含む上記リン酸緩衝液２５μＬを加えた。（最終ボリューム：１００μＬ，最終Ａβ濃度：１０μＭ，最終化合物１６の濃度：０．４μＭ）その後、本混合液を、ＬＥＤ照射下（波長６６０ｎｍ，１０ｍＷ）（ｄａｒｋでは光非照射）、３７℃で５分間インキュベートした。さらに、細胞反応液を含むプレートを５％CO_2雰囲気下、３７℃で４８時間インキュベートした。最後に、ＷＳＴ－８を含む生細胞数測定試薬ＳＦ（１０μＬ：ナカライから購入）を加え、５％CO_2雰囲気下、３７℃で３時間インキュベートした後、４５０ｎｍ（参照波長：６５５ｎｍ）における吸光度から細胞生存率を測定した。

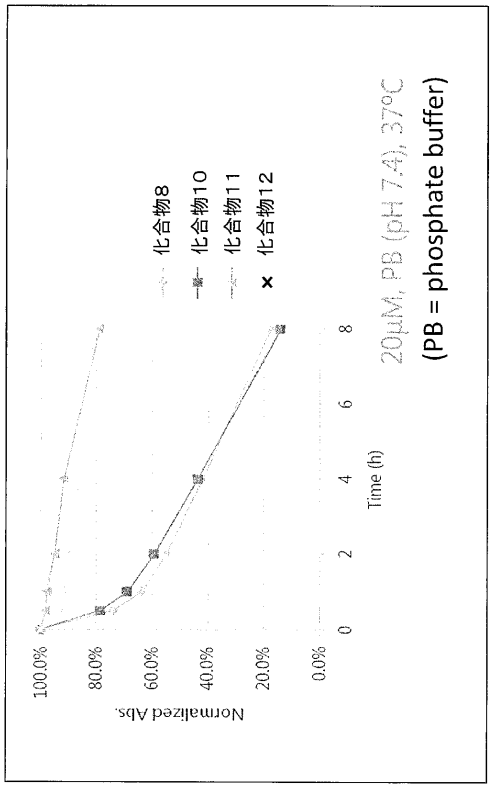
（結果）

細胞存在下Ａβ$_{1-42}$を酸素化することでその毒性を低減することができるか否か検証することとした。細胞にはラット副腎髄質由来の神経モデル細胞ＰＣ１２を用い、触媒には

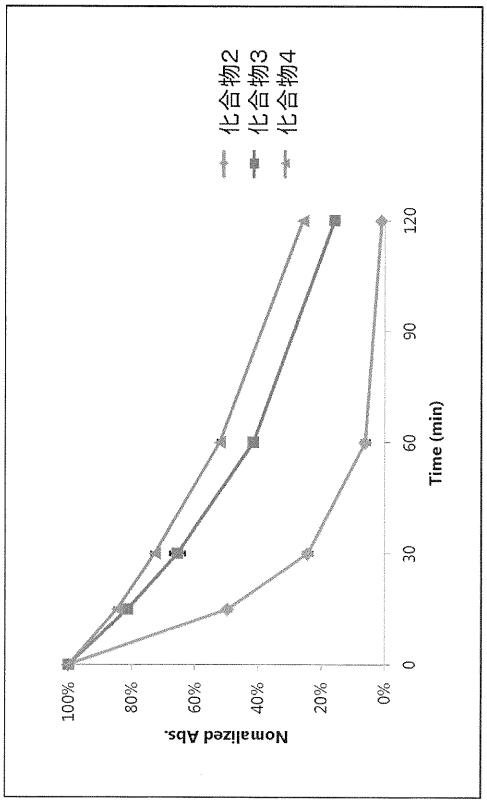
水溶性及び酸素化活性に優れる化合物１６を用いて細胞生存率試験を行った（図１１）。細胞生存率はＷＳＴ－８による４５０ｎｍの吸光をプレートリーダーにて測定することで得た。Ａβ$_{1-42}$と化合物１６を添加した場合、光を照射しない条件ではＡβ$_{1-42}$のみを添加した場合と同程度の顕著な細胞死が見られた一方で、光照射を行った場合には細胞生存率が有意に向上した。すなわち、触媒がＡβ$_{1-42}$を選択的に酸素化することによって細胞毒性を低減していることが示された。

本発明の一般式（１Ａ）の化合物は、電子ドナー部位と電子アクセプター部位が結合を軸として回転する構造を有する。本発明化合物は、Ａβ非存在下で光励起されても、その回転を起こして緩和するために反応を起こさない。一方、アミロイド高次構造に結合して回転が抑制されると、一重項酸素の産生を介した酸素化反応を起こす。このように本発明化合物は活性の切り替えが可能であるため、細胞存在下などの複雑な系においても高選択的にＡβ４２を酸素化することができるものと考えられる。

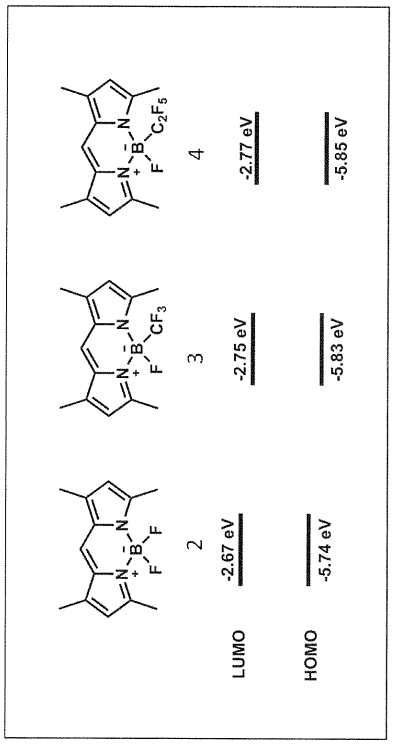
【図１】



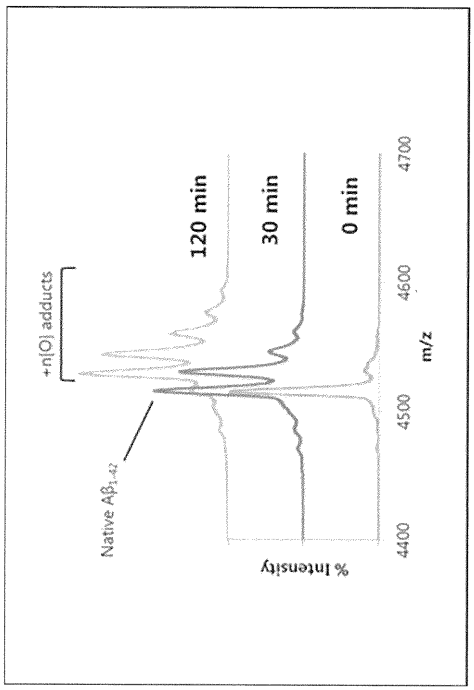
【図２】



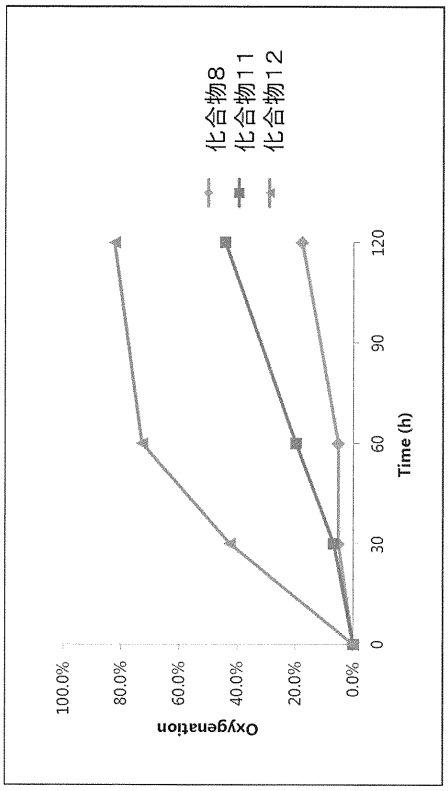
【図３】


2
3
4
LUMO
HOMO
-2.67 eV
-2.75 eV
-2.77 eV
-5.74 eV
-5.83 eV
-5.85 eV

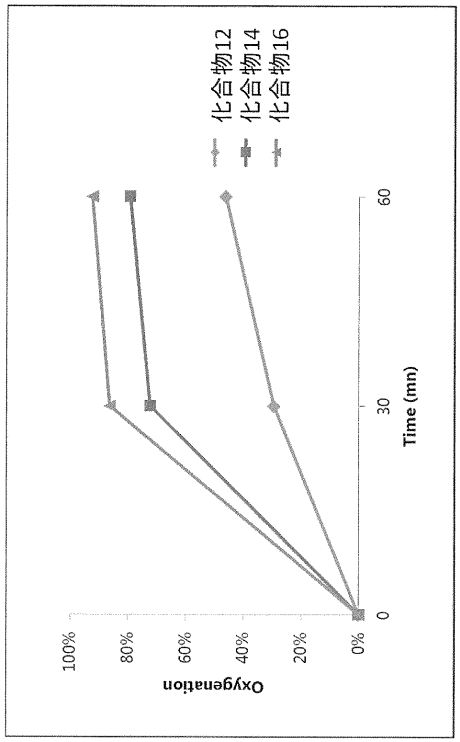
【図４】


+n(O) adducts
Native Aβ1-42
120 min
30 min
0 min
% Intensity
m/z
4400
4500
4600
4700

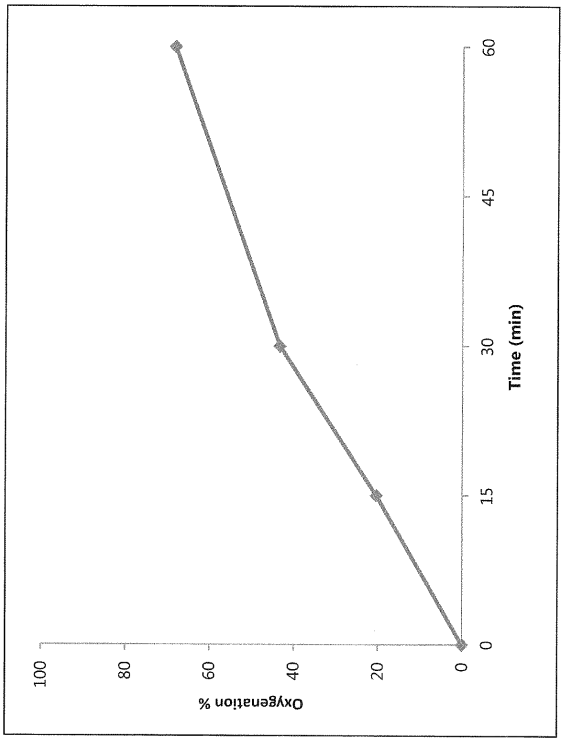
【図５】


化合物8
化合物11
化合物12
Oxygenation
Time (h)
0.0%
20.0%
40.0%
60.0%
80.0%
100.0%
0
30
60
90
120

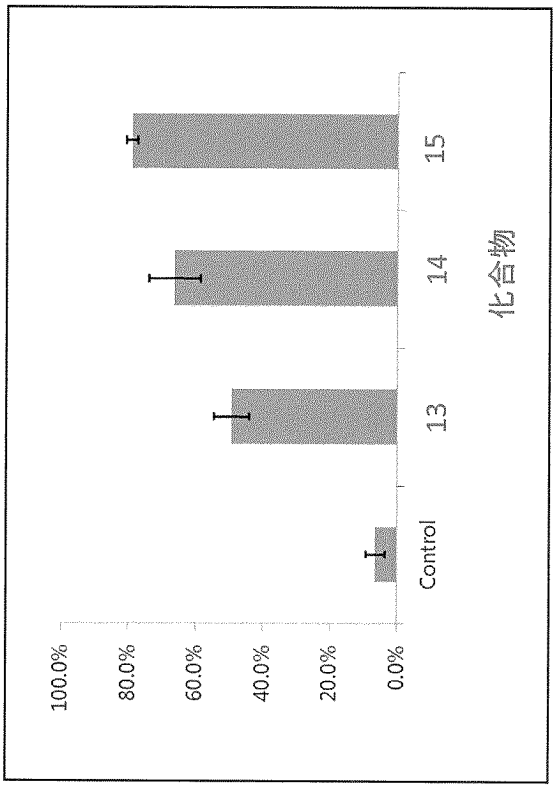
【図６】


化合物12
化合物14
化合物16
Oxygenation
Time (mn)
0%
20%
40%
60%
80%
100%
0
30
60

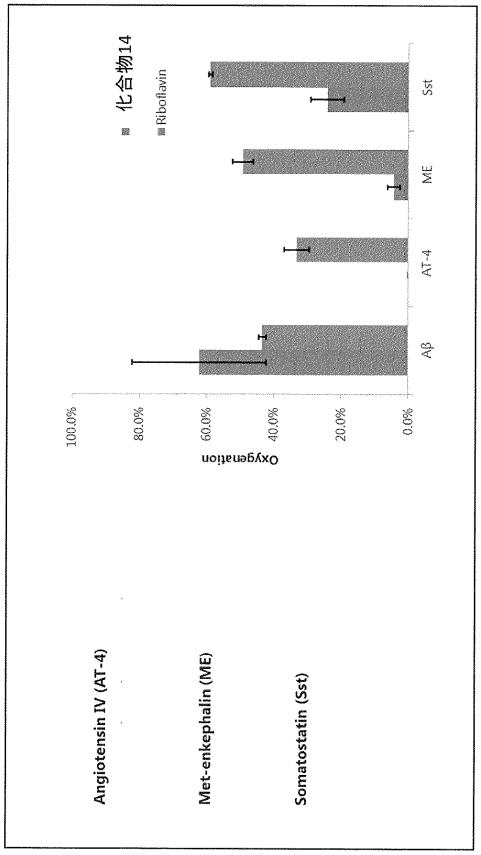
【図７】


Oxygenation %
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
Time (min)

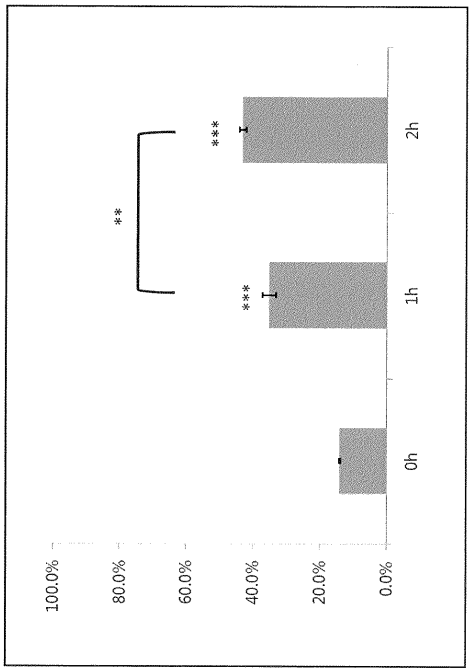
【図８】


100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
Control
13
14
15
化合物

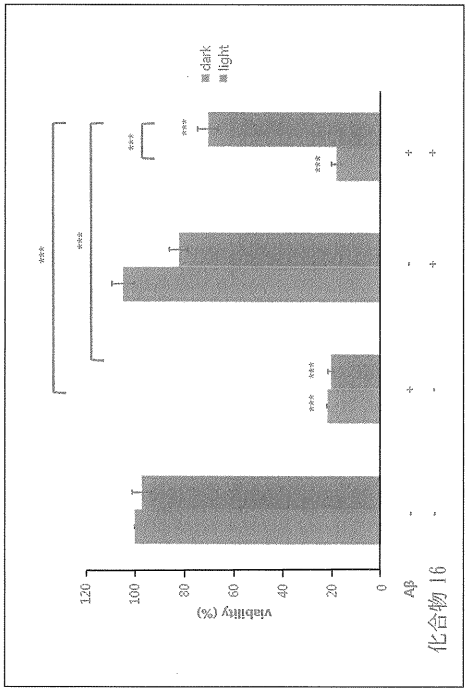
【図９】


Angiotensin IV (AT-4)
Met-enkephalin (ME)
Somatostatin (Sst)
化合物14
Riboflavin
Oxygenation
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
Aβ
AT-4
ME
Sst

【図１０】


100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
0h
1h
2h
**
***
***

【図１１】



フロントページの続き

(72)発明者　谷口　敦彦
東京都八王子市堀之内１４３２－１　東京薬科大学薬学部内
(72)発明者　生長　幸之助
東京都文京区本郷七丁目３番１号　国立大学法人東京大学内
(72)発明者　國信　洋一郎
福岡県春日市春日公園６－１　九州大学　先導物質化学研究所内

審査官　東　裕子

(56)参考文献　米国特許第０４７７４３３９（ＵＳ，Ａ）
国際公開第２００６／０９３２５１（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／１８２７０４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／１２５９０７（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０２５８０８（WO，Ａ１）
ARROYO,I.J.，J.ORG.CHEM.，２００９年，Vol.74，pp.5719-5722

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｆ
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）