(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4374082号
(P4374082)
(45)発行日　平成21年12月2日(2009.12.2)　(24)登録日　平成21年9月11日(2009.9.11)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 235/04 (2006.01)　C07D 235/04
C07D 401/12 (2006.01)　C07D 401/12
C07D 405/12 (2006.01)　C07D 405/12
C07D 413/12 (2006.01)　C07D 413/12
A61K 31/4525 (2006.01)　A61K 31/4525

請求項の数 17　(全 34 頁)　最終頁に続く

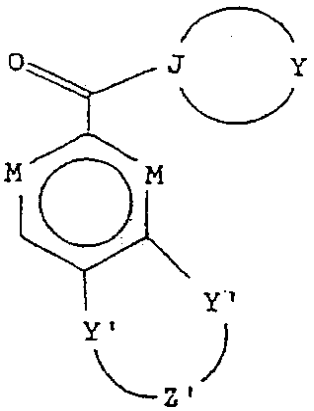
(21)出願番号　特願平6-504699
(86)(22)出願日　平成5年7月23日(1993.7.23)
(65)公表番号　特表平7-509468
(43)公表日　平成7年10月19日(1995.10.19)
(86)国際出願番号　PCT/US1993/006916
(87)国際公開番号　WO1994/002475
(87)国際公開日　平成6年2月3日(1994.2.3)
審査請求日　平成12年7月24日(2000.7.24)
(31)優先権主張番号　07/919,512
(32)優先日　平成4年7月24日(1992.7.24)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　504167908
ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティー　オブ　カリフォルニア
アメリカ合衆国　９４６０７－５２００　カリフォルニア州　オークランド　フランクリン　ストリート　１１１１　１２ス　フロア
(74)代理人　100064724
弁理士　長谷　照一
(72)発明者　リンチ　ゲーリー　エス.
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２７１５　アーバイン　ギブズコート　４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプス応答性を高める薬物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
［化１］の構造式
【化１】



で示される化合物であって、
（注：以下、各請求項において原子記号または基記号の左に記された記号「＞」は、単結合の手２本を表すものとする）
Ｊは、＞Ｎ－であり、
Ｙは、－ＣＯ－（CH_2）$_y$－、及び－ＣＯ－$C_yR_{(2y-2)}$－、並びに

－（ＣＲ$_2$）$_x$－、及び－Ｃ$_x$Ｒ$_{(2x-2)}$－
よりなるグループから選択され、
二個のＭは、それぞれ－Ｃ（Ｈ）－であり、
二個のＹ’は、それぞれ－Ｏ－、－ＮＲ－、及び－Ｎ＝
よりなるグループから互いに無関係に選択され、
Ｚ’は、－（ＣＲ$_2$）$_z$－、及び
－Ｃ$_z$，Ｒ$_{(2z'-1)}$－（このとき、Ｙ’の一個が－Ｎ＝である）、又は
－Ｃ$_2$Ｒ$_2$－（このとき、両方のＹ’が－Ｎ＝であるかあるいは
両方のＹ’が－Ｏ－である）
よりなるグループから選択され、
ただし、
もし両方のＹ’が－Ｏ－で、
Ｚ’が－（ＣＲ$_2$）$_z$－（ここにＲはＨである）であれば、
Ｙは－（ＣＨ$_2$）$_4$－または－（ＣＨ$_2$）$_5$－ではなく、
もし両方のＹ’が－Ｏ－で、
Ｚ’が－ＣＨ$_2$－であれば、
Ｙは－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｃ（ＣＨ$_3$）Ｈ－（ＣＨ$_2$）$_2$－ではなく、
もし一つのＹ’が－ＮＨ－で、
他のＹ’が－Ｎ＝で、Ｚ’が＝Ｃ（ＣＨ$_3$）－であれば、
Ｙは－（ＣＨ$_2$）$_5$－ではなく、
上記の中で、
Ｒは、水素原子、または炭素原子数１～６個の直鎖状あるいは分岐した鎖状のアルキル基であり、
ｘは、４、５、または６であり、
ｙは、３、４、または５であり、
ｚは、１，２，または３であり、
ｚ’は、１または２である、
ことからなる化合物。

【請求項２】
前記Ｙが、
－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_y$－であり、かつｙが３及び４から選択される
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。

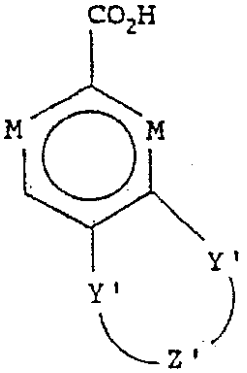
【請求項３】
前記両方のＹ’が－Ｏ－であり、かつＺ’が－ＣＨ$_2$－である
ことを特徴とする請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】
前記Ｙが－（ＣＲ$_{(2x-2)}$）$_x$－であり（ここでＲは、請求項１で定義したとおりである）、かつｘが４及び５より選択される
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。

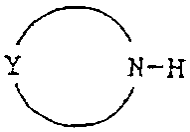
【請求項５】
前記Ｚ’が、－ＣＲ$_2$－、－ＣＲ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＲ＝、及び－ＣＲ＝ＣＨ－から選択され、かつ前記二個のＲが互いに無関係にＨ、または炭素数１～６個の直鎖状あるいは分岐したアルキル基である
ことを特徴とする請求項１に記載の化合物。

【請求項６】
以下の工程（ａ）及び（ｂ）、即ち、
（ａ）［化２］の構造式

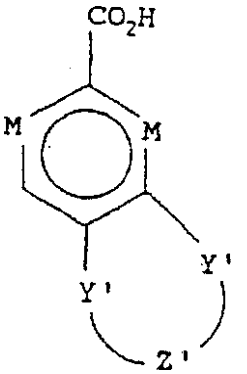
【化２】



（ここでＭ、Ｙ’及びＺ’は、請求項１～５で定義したとおりである）
で示される安息香酸誘導体を、その安息香酸誘導体からアミド体を生成させるのに適した条件のもとでこの安息香酸誘導体が持つカルボキシ基の反応性を高める工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で反応性が高められた安息香酸誘導体を、［化３］の構造式
【化３】

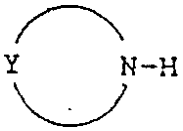


（ここでＹは、請求項１～５で定義したとおりである）
で示される窒素原子含有複素環化合物と、目的とするイミド体あるいはアミド体を生成させることのできる条件のもとで反応させる工程、
を含んでなる、請求項１～５のいずれかに記載の化合物を合成する合成方法。
【請求項７】
前記安息香酸誘導体のカルボキシ基が、カルボニルジイミダゾールと接触させることによってアミド体を生成させることができるように反応性が高められることを特徴とする請求項６に記載の合成方法。
【請求項８】
以下の工程（ａ）及び（ｂ）、即ち、
（ａ）［化４］の構造式
【化４】



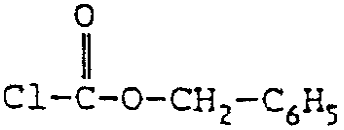
（ここでＭ、Ｙ’及びＺ’は、請求項１～５で定義したとおりである）
で示される安息香酸誘導体を好適な溶媒中で少なくとも２等量の好適な塩基と接触させ、それによって生成したイオン化された安息香酸誘導体をこの安息香酸を含有する混合酸無水物を生成させることのできる条件下でピバロイルクロライドあるいは反応性のカルボン酸無水物と接触させる工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させた混合酸無水物を、［化５］の構造式

【化５】



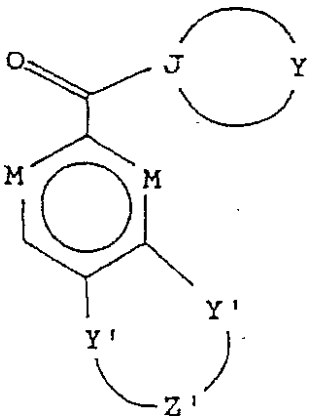
（ここでＹは、請求項１～５で定義したとおりである）
で示される窒素原子含有複素環化合物と、目的とするイミド体あるいはアミド体を生成させることのできる条件のもとで反応させる工程、
を含んでなる、請求項１～５のいずれかに記載の化合物を合成する合成方法。
【請求項９】
以下の工程（ａ）～（ｄ）、即ち、
（ａ）３，４－（アルキレンジヘテロ）－ベンズアルデヒドを、そのイミン誘導体を生成することのできる条件のもとで、アンモニアと接触させる工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させたイミン誘導体を、ベンジルオキシ　カルボニルイミンを生成することのできる条件のもとで、［化６］の構造式

【化６】



で示される化合物と接触させる工程、
（ｃ）前記工程（ｂ）で生成させたベンジルオキシ　カルボニルイミンを、環化付加反応が起こる条件のもとで、シンプルな共役ジエン化合物と接触させる工程、
（ｄ）前記工程（ｃ）で生成させた環化付加反応生成物を、フリーデル－クラフト　アシル化反応の起こる条件のもとで、ルイス酸と接触させる工程、
を含んでなる、請求項１～５のいずれかに記載の化合物を合成する合成方法。
【請求項１０】
以下の工程（ａ）～（ｄ）、即ち、
（ａ）２，３－ジハイドロキシナフタレンを、ナフタレンのエチレンジオキシ誘導体を生成することのできる条件のもとで、塩基の存在下、１，２－ジブロモエタンと接触させる工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させたナフタレンのエチレンジオキシ誘導体を、４，５－エチレンジオキシフタルデヒディックアシッドを生成することのできる条件のもとで、好適な酸化剤と接触させる工程、
（ｃ）前記工程（ｂ）で生成させた化合物を、イミンを生成することのできる条件のもとで無水アンモニアと接触させ、次いでこの生成したイミンを、アシル化イミンを生成させることのできる環化反応条件のもとでカルボニル－活性化試薬で処理する工程、
（ｄ）前記工程（ｃ）で生成させた環化反応生成物を、環化付加反応が起こる条件のもとで、シンプルな共役ジエン化合物と接触させる工程、
を含んでなる、請求項１～５のいずれかに記載の化合物を合成する合成方法。
【請求項１１】
ＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高めるための医薬製剤であって、
請求項１～５のいずれかに記載された化合物と、
医薬として受け入れ可能なキャリアと
を含んでなる医薬製剤。
【請求項１２】
［化７］の構造式

【化７】



で示される化合物であって、
Ｊは、＞Ｎ－であり、
Ｙは、－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_y$－、及び、－ＣＯ－Ｃ$_y$Ｒ$_{(2y-2)}$－、並びに
－（ＣＲ$_2$）$_x$－、及び－Ｃ$_x$Ｒ$_{(2x-2)}$－
よりなるグループから選択され、
二個のＭは、それぞれ－Ｃ（Ｈ）－であり、
二個のＹ’は、それぞれ－Ｏ－、－ＮＲ－、及び－Ｎ＝
よりなるグループから互いに無関係に選択され、
Ｚ’は、－（ＣＲ$_2$）$_z$－、及び
－Ｃ$_{z'}$Ｒ$_{(2z'-1)}$－（このとき、Ｙ’の一個が－Ｎ＝である）、又は
－Ｃ$_2$Ｒ$_2$－（このとき、両方のＹ’が－Ｎ＝であるかあるいは
両方のＹ’が－Ｏ－である）
よりなるグループから選択され、
上記の中で、
Ｒは、水素原子、または炭素原子数１～６個の直鎖状あるいは分岐した鎖状のアルキル基であり、
ｘは、４、５、または６であり、
ｙは、３、４、または５であり、
ｚは、１，２，または３であり、
ｚ’は、１または２である、
ことからなる化合物を有効成分として含む、被検者においてＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高めるための薬剤。

【請求項１３】
請求項１２に記載の化合物において、
Ｙが－Ｃ$_5$Ｈ$_8$－であり、
両方のＹ’がそれぞれ－Ｎ＝であり、そして
Ｚ’が－Ｃ$_2$Ｈ$_2$－である
ことからなる化合物を有効成分として含む、被検者においてＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高めるための薬剤。

【請求項１４】
請求項１２に記載の化合物において、
Ｙが－Ｃ$_6$Ｈ$_{10}$－であり、
両方のＹ’がそれぞれ－Ｎ＝であり、そして
Ｚ’が－Ｃ$_2$Ｈ$_2$－である
ことからなる化合物を有効成分として含む、被検者においてＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高めるための薬剤。

【請求項１５】
請求項１２～１４のいずれかに記載の化合物を有効成分として含み、

被検者に使用された場合、被検者におけるＡＭＰＡ受容体を利用する脳のネットワークが関与している知覚・運動の問題（sonsory-motor problems）あるいは認知課題（cognitive task）の機能を改善し、被検者による記憶コード化（memory encoding）の強度を改善し、又は興奮性シナプスの数若しくはＡＭＰＡ受容体の数が欠乏している被検者の脳機能を改善する
ことを特徴とする、被検者においてＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高めるための薬剤。
【請求項１６】
請求項１２～１４のいずれかに記載の化合物を有効成分として含み、
被検者に使用された場合、被検者が認知課題（cognitive task）、運動課題（motor task）若しくは知覚課題（perceptual task）を習得するのに必要とする時間を短縮し、被験者が認知課題、運動課題若しくは知覚課題を保持している時間を延長し、又は被験者が認知課題、運動課題若しくは知覚課題を想起するときに起こるエラーの量や程度を減じるのに使用されるための薬剤。
【請求項１７】
請求項１２～１４のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有させることを特徴とする、
被検者が認知課題（cognitive task）、運動課題（motor task）若しくは知覚課題（perceptual task）を習得するのに必要とする時間を短縮し、被験者が認知課題、運動課題若しくは知覚課題を保持している時間を延長し、又は被験者が認知課題、運動課題若しくは知覚課題を想起するときに起こるエラーの量や程度を減じるのに使用される薬剤を製造する薬剤製造方法。
【発明の詳細な説明】
承認
この発明は、ザ　エア　フォース　オフィス　オブ　サイエンティフィック　リサーチ（the Air Force of Scientific Research）によって承認された、グラントナンバーＡＦＯＳＲ　８９－０３８３のもとでアメリカ合衆国政府に支持されている発明である。アメリカ合衆国政府は、合衆国内におけるこの発明に対し、何らかの権利を有する。
発明の利用分野
本発明は、例えば脳の機能不全を防止することに有効で、高次元の挙動などに対して応答が可能な脳のネットワークに存在するシナプス受容体の機能を高めることのできる新規な化合物に関する。より特定した観点でいうならば、本発明はここに開示されている化合物の使用方法に関し、かつその化合物の提供方法にも関する。
発明の背景
終脳（大脳皮質、辺縁系、線条体；それはヒトの脳の約９０％である。）及び小脳にある多くの（おそらくほとんどの）部位での興奮シナプス電流は、伝達物質であるグルタメートがインプット用軸索によって、α－アミノ－３－ハイドロキシ－５－メチル－イソキサゾール－４－プロピオン酸（ＡＭＰＡ）またはＡＭＰＡ／クイスクアレート（quisqualate）と普通言われている受容体に放出された場合に生じる。これらの受容体の電流を高める薬物は、知覚モーターの集積化と高次の行動を引き起こす脳のネットワーク内の伝達を促進する。またこのような薬物が、長期間にわたる効力増強の持続性の促進、また記憶を符号化するための広い範囲の生理学的な効果の増強を行うことについても、文献（刊行物「アライ　アンド　リンチ　イン　ブレイン　リサーチ（Arai and Lynch in Brain Research）」）の記載より知られている。
たとえばイトウら（Ito et al., J. Physiol. Vol. 424：533-543（1990））は、アニラセタム（aniracetam）、即ちＮ－アニソール－２－ピロリジノンが、電流が仲介するＡＭＰＡ受容体を、他のクラスの受容体から生じる電流に影響を及ぼすことなく高めることができることを発見した。しかしながら残念なことにその薬物は、脳に高濃度（～１．０ｍＭ）で直接供給された場合にのみ有効である。アニラセタムはその効力が低く、また溶解性が乏しく、さらに末梢にて代謝が起こってしまい、それらのことが実験手段としての有

用性と治療薬としての可能性に限界を与えている。したがって、アニラセタムよりも効力が高く、かつ溶解性に優れ、さらに容易に代謝されない新規な薬物のデザインと合成が必要である。そのような化合物は、ＡＭＰＡ受容体の性質を操作するための新しい手段となるであろうし、また末梢への投与が行われた後で脳内にあるＡＭＰＡ受容体の機能を高めることのできる薬物になるような主要なステップともなるであろう。

発明の簡単な説明

発明者らは、シナプス応答性がアニラセタムに比べて数倍高い新規な化合物（群）を発見した（即ちこの化合物は、低い濃度でアミラセタムよりも大きな効果を有している）。本発明の化合物は長期間持続性効力増強の強さを大きくするとともに、末梢に投与された後での脳内におけるシナプス応答性を高める。本発明の化合物は例えば、ＡＭＰＡ受容体に依存する挙動を容易にする目的で、それらの化合物を利用する受容体即ちシナプスが数の上で減じられるような条件下、あるいはそれと同等の条件下で治療を行う際に用いられうる。

【図面の簡単な説明】

図１は、本発明の化合物Ｉ［１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛1-（1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl）-1,2,3,6-tetrahydropyridine｝、あるいはこの化合物は、Ｎ－（３，４－エチレンジオキシ）－ベンゾイル－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛N-（3,4-ethylenedioxy）-benzoyl-1,2,3,6-tetrahyrdopyridine｝とも言われる。］が、ラットの脳の海馬状突起から得たin vitroのスライスにあるＣＡ１領域でのシナプスの応答性の大きさ及び持続時間（半値幅として測定）を強めることを示している。これらの応答性は、ＡＭＰＡ受容体によって仲介されることがわかっている［Muller et al., Science Vol. 242：1694-1697（1988）を参照のこと］。７５０μＭで本発明の化合物Ｉが、２倍の濃度（１５００μＭ）のアニラセタムよりもずっと大きな効果を奏することに注目されたい。また、その効果が注入後（横軸）速やかに現れ、その後排泄されて消失する。

図２は、本発明にかかる次の三つの化合物（Ｉ，ＩＩ，ＩＩＩ）の効果を、用量範囲を二つの応答の大きさ測定ができるように変えつつアニラセタムと比較した結果を示している。本発明にかかる化合物Ｉは、１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛1-（1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl）-1,2,3,6-tetrahydropyridine｝である。また本発明にかかる化合物ＩＩは、１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン｛1-（1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl）-piperidine｝である。なおこの化合物ＩＩは、別名Ｎ－（３，４－メチレンジオキシベンゾイル）－ピペリジン｛N-（3,4-methylenedioxybenzoyl）-piperidine）とも言われる。そして本発明にかかる化合物ＩＩＩは、１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛1-（1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl）-1,2,3,6-tetrahydropyridine｝である。なおこの化合物ＩＩＩは、別名Ｎ－（３，４－メチレンジオキシベンゾイル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛N-（3,4-methylenedioxybenzoyl）-1,2,3,6-tetrahydropyridine）とも言われる。これらの本発明にかかる化合物は、アニラセタムよりも高い効果を有することがわかっている。例えば本発明の化合物Ｉは７５０μＭの用量でアニラセタムに比較すると、応答領域において９倍もの効果を奏することが示されている。

図３は、本発明の化合物Ｉを用いた場合に得られる長期間持続性効力増強（普通の生理的な作用によって誘導される効果）の大きさが、この化合物を用いない場合に比べて大きくなることを示している。

図４は、本発明の化合物Ｉを未処置のラットの末梢に投与した後における、そのラットの脳の海馬状突起にあるＣＡ１領域で記録されるシナプス応答の消失速度（応答期間を測定している）を示すグラフである。本発明の化合物Ｉを８匹のラットの腹膜内に注入した場合のデータが、キャリアとしての賦形剤のみを注入した７匹のラットから得られるデータと比較されている。

図５は、^{11}Ｃでラベルした本発明の化合物ＩＩを適当なキャリアに担持させて２００グラ

ムのラットに腹腔内注入した後、ＰＥＴスキャンを行って測定した場合の分配度を示している。このグラフによって脳への取り込みは５－１０分間でプラトーに達することが分かり、その分配度は肝臓の約４分の１、心臓の約３分の２であり、また、頭蓋の内容物を除外した頭部の分配度にほぼ等しくなっている。

発明の詳細な説明

哺乳動物の前頭の多数箇所に存在するシナプスでグルタミン酸が放出されると、通常はＡＭＰＡ／クイスクアレート（quisqualate）及びＮ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸（ＮＭＤＡ）受容体と言われている二つのクラスのシナプス後受容体が刺激される。これらの第１番目の受容体は電圧に依存することのない高速の刺激性シナプス後電流（fast excitatory post-synaptic current、即ち高速ｅｐｓｃ）を仲介する受容体であり、これに対してＮＭＤＡ受容体は、電圧依存性で低速の刺激電流を発生する受容体である。海馬状組織、即ち皮質のスライスで行われてきた研究によれば、ＡＭＰＡ受容体が仲介している高速ｅｐｓｃは、通常の環境のもとで作動するほとんどのグルタミン作動性のシナプスで高度に支配される成分であることが判明している。ＡＭＰＡ受容体は脳全体に等しく分布しているわけではなく、終脳及び小脳に非常に制限されて存在している。これらは海馬状組織の主要なシナプスゾーンのそれぞれの箇所や、線条複合組織の中にある新皮質の表層内に高い濃度で見いだされる｛例えばモナグハンらの文献（Monaghan et al., in Brain Research 324：160-164（1984））を参照のこと｝。動物やヒトについての研究では、これらの構成が複合型の知覚－モーター処理工程を組織化し、高次元の挙動を行うための基質となることが示されている。このようにＡＭＰＡ受容体は、たくさんの認識作用を行うべく応答可能な脳のネットワークにおいて、伝達を仲介する。

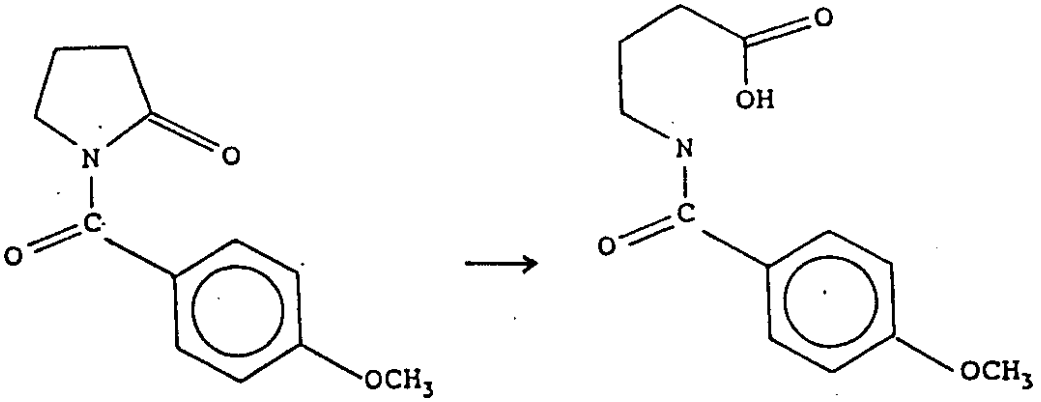
上述した理由により、ＡＭＰＡ受容体の機能を高めることのできる薬物は、知的活動を行うに際して重要な役割を果たすことができる。またこれらの薬物は、記憶の入力も容易にすることができる。実験的研究［例えば刊行物「アライ　アンド　リンチ　イン　ブレイン　リサーチ（Arai and Lynch, Brain Research, in press）」を参照のこと］において、ＡＭＰＡ受容体－仲介型のシナプス応答の大きさが大きくなることで、長期間持続性効力増強｛long-term potentiation（ＬＴＰ）｝が助長されることが示されている。ＬＴＰは、シナプスよる接合強度を安定して増強する。この増強は、学習を行っている期間中脳内にて起こることが判明しているあるタイプの生理学的活性化が、繰り返し起きることによってなされる。

ＬＴＰが記憶の基質であることを示す相当な意味を持つ証拠がある。それは例えば、ＬＴＰをブロックする化合物が動物における記憶形成を妨害すること、また、ヒトにおける学習を中断させるある種の薬物がＬＴＰの安定性を阻害することである［たとえば、セロ及びリンチによる文献（Cerro and Lynch, Neuroscience 49：1-6（1992））を参照のこと］。最近、イトウらは文献（Ito. et al.（1990）同上文献）において、ＡＭＰＡ受容体を選択的に容易化する化合物として可能性のある基本型を開示した。これらの著者は、ヌートロピックな薬物（nootropic drug）であるアニラセタム（Ｎ－アニソール－２－ピロリジノン）が、キセノパス（Xenopus）の卵母細胞で発現した脳のＡＭＰＡ受容体によって仲介される電流を、γ－アミノ－酪酸（ＧＡＢＡ）やカイニン酸（ＫＡ）、即ちＮＭＤＡ受容体による応答に影響を与えることなく増加させることを見いだした。また、海馬状組織のスライスへアミラセタムを注入することによって、静止状態の膜の性質を変えることなく高速のシナプスの能力を増強させることができることについても明らかにした。これまでに、アニラセタムが海馬状組織における数カ所の部位でのシナプス応答を増強すること、及び、アニラセタムがＮＭＤＡ－受容体が仲介する機能に影響を与えないことが確かめられている［たとえば、ストウブリらの文献（Staubli et al., in Psychobiology 18：377-381（1990））、及びキシアオらの文献（Xiao et al., in Hippocampus 1：373-380）（1991））を参照のこと］。アニラセタムが非常に速やかに効果を現わし、そして排泄されて消失することも、また永続性の効力を持っていないことで繰り返し投与できることも分かっている。即ちアニラセタムは、動態的に適切な薬物としての有効な特徴を備えている。

特定の作用理論で関連づけることを望んでいるわけではないが、アニラセタムの主要な効果は、ＡＭＰＡ受容体の脱感作が起きる非常に速い速度をゆっくりにすることであると現在では考えられている。この化合物はまた、シナプス応答を非常に延長させる。このことは、脱感作を遅らせることによってＡＭＰＡ受容体のチャンネルの有意の開放時間が増加する可能性を期待させるものであろう。実際にアニラセタムが、ＡＭＰＡ受容体の応答の開放時間を延長させること、及び培養物の海馬状組織の神経から得られる刺激された膜片における脱感作をブロックすることが分かっている。効果の増幅度は、その薬物によって引き起こされるシナプスの応答期間（培養物あるいはスライスで測定された期間）の延長に非常に対応している［タングらの文献（Tang et al., Science 254：288-290（1991））を参照のこと］。アニラセタムはまた、受容体の特徴においてそのほかの変化を起こさせる可能性もある。即ちそれは、作動薬（拮抗薬ではない）の受容体への結合をわずかではあるが認識できる程度に減少させる［キシアオらの文献（Xiao et al., 1991, 同上文献）を参照のこと］ことができるとともに、受容体チャンネルの導電度をわずかながら高めることもできる［タングらの文献（Tang et al., 同上文献）を参照のこと］。

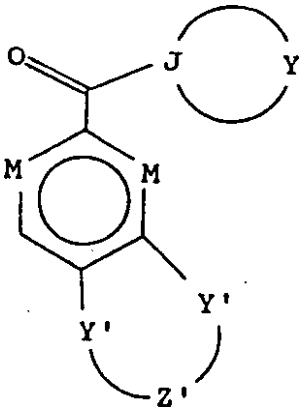
アニラセタムは、ヌートロピックな薬物に分類されている。ヌートロピック剤は「認識力エンハンサー（cognitive enhancers）」になるものであると提唱されている［フレストル及びメイトレらの文献（Frostl and Maitre, Phamacopsychiatry vol. 22：54-100（Supplement）（1989））を参照のこと］。ただしこの点に関するヌートロピック剤の効果については、非常なる論議の最中にある。数種のヌートロピック剤については、スライスを用いてテストされており［例えばオルペらの文献（Olpe et al., Life Sci. Vol. 31：1947-1953（1982））、オルペらの文献（Olpe et al., Europ. J. Pharmacol. Vol. 80：415-419（1982））、キセアオらの文献（Xiao et al., 1991, 同上文献）を参照のこと］、アニラセタムだけ及びアニラセタムの近縁体である（Ｒ）－１－ｐ－アニソール－３－ハイドロキシ－２－ピロリジノン｛ＡＨＰ：（R）-1-p-anisoyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinone｝は、ＡＭＰＡ受容体仲介型の応答性を容易化する薬物である。以上のとおり、ヌートロピック剤が有するどのような効果であっても、高速ｅｐｓｃの容易化によっては仲介されない。アニラセタムを末梢に投与しても脳の受容体に影響を与えない場合もある。この薬物は高濃度（～１．０ｍＭ）でのみ作用するものであり、濃度が約８０％である場合には、ヒトに末梢投与した後でアニソール－ＧＡＢＡに変換する［ゲンヂ及びザネッティの文献（Guenzi and Zanetti, J. Chromatogr. Vol. 530：397-406（1990））を参照のこと］。この代謝産物であるアニソール－ＧＡＢＡは、アニラセタム様の効果を奏さないことが分かっている。

アニラセタムがアニソール－ＧＡＢＡに変換する場合には、下記に示すように、窒素原子とこの窒素原子に隣接するカルボニル基との間でピロリジノン環が開裂する。

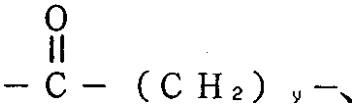


アニラセタムの安定性についての問題点を解決するために、生理学的活性を改良した化合物を見い出そうとする研究が進められてきており、その一環として我々発明者らは、このような改良された性質を備えたたくさんの化合物を開発している。

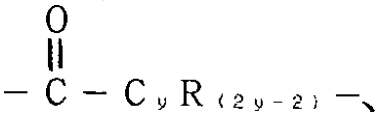
そこで本発明は、次の構造式を持つ新規な化合物、即ち、



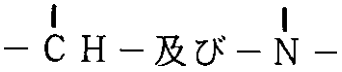
ここで、
－Ｙ－は、



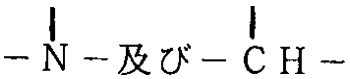
及び、
ここでｙは、３、４、または５である。



及び、
この時Ｊは、

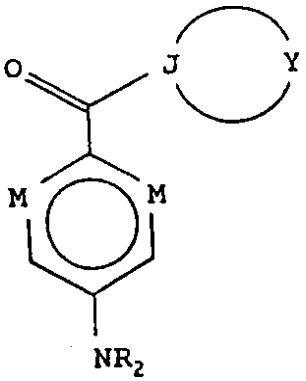


から選択される。
－（ＣＲ$_2$）$_x$－、及び
ここでｘは、４、５、または６である。
－Ｃ$_x$Ｒ$_{(2x-2)}$－
この時Ｊは、



から選択される。
なお－Ｒは、水素原子、または炭素原子数１－６個の直鎖状あるいは分岐した鎖状のアルキル基である。
よりなるグループから選択される。
二個の－Ｍ－は、
－Ｃ（Ｈ）－、及び
－Ｃ（Ｚ）－
ここでＺは、－Ｒ、及び
－ＯＲ
から選択される。
なおＭは、－Ｃ$_{n'}$Ｈ$_{2n'}$－、
－Ｃ$_{n'}$Ｈ$_{(2n'-1)}$－、
－Ｏ－、及び
－ＮＲ－
ここでｎ’は、０または１である。
よりなるグループから選択されたリンキング部位によって、Ｙに付加的にリンクされていてもよい。
よりなるグループから互いに無関係に選択される。

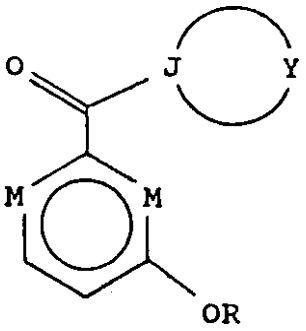
二個の－Ｙ’－は、
－Ｏ－、
－ＮＲ－、及び
－Ｎ＝
よりなるグループから互いに無関係に選択される。
－Ｚ’－は、
－（ＣＲ$_2$）$_z$－、
ここでｚは、１，２，または３である。
－Ｃ$_z$，Ｒ$_{(2z'-1)}$－、及び
ここでｚ’は、１または２である。
そしてこの時、－Ｙ’－の一個が－Ｎ＝である。
－Ｃ$_2$Ｒ$_2$－
この時、両方の－Ｙ’－が－Ｎ＝であるかあるいは両方の－Ｙ’－が－Ｏ－である。
ただし、両方のＭが－Ｃ（Ｈ）－、両方のＹ’が－Ｏ－、そしてＺ’が－ＣＨ$_2$－であり、かつＹが－（ＣＨ$_2$）$_{4,5}$－でない場合である。
で示される化合物、
あるいは下記の構造式、即ち、



ここで、
－Ｙ－、



及び－Ｍ－は、前記と同様に定義される。
で示される化合物、
あるいは、下記の構造式、即ち、

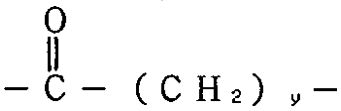


ここで、
－Ｙ－、

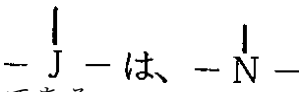


及び－Ｍ－は、前記と同様に定義される。
で示される化合物、
を提供することを目的とする。

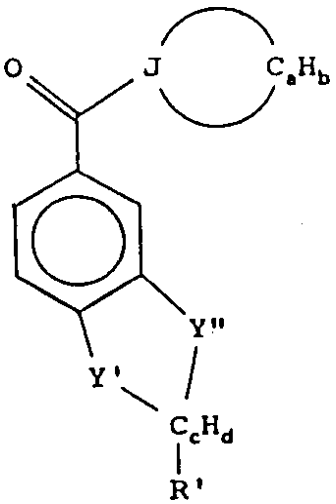
本発明にかかる現在の好適な実施例では、－Ｙ－が下記の構造式、即ち、
－（ＣＨ$_2$）－、
ここでｘは、４または５である。
－Ｃ$_x$Ｈ$_{(2x-2)}$－、及び、
ここでｘは、４または５である。



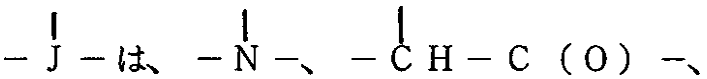
ここでｙは、３または４である。
よりなるグループから選択される。
本発明にかかる他の現在の好適な実施例では、Ｚ’が－ＣＲ$_2$－、－ＣＲ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＲ＝、及び－ＣＲ＝ＣＨ－よりなるグループから選択され、このとき二個のＲは互いに無関係で、上述したのと同様、Ｈ、または炭素数１－６個の直鎖状あるいは分岐したアルキル基からなる。
本発明にかかる、更に他の現在の好適な実施例では、



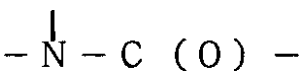
である。
本発明にかかる更に他の現在の好適な実施例では、二個のそれぞれのＹ’は－Ｏ－であり、Ｚ’は－ＣＨ$_2$－、あるいは－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である。このような置換のパターンは、－Ｙ－が、好適な実施例として前述したグループのうちから選択されたひとつである場合にとりわけ望ましいパターンとなる。
芳香族環が、融合した複素環を備えるように置換されていない場合には、－ＮＲ$_2$（即ち、環がパラ位の置換基を有している場合）の好適な置換基は－ＮＨ（ＣＨ$_3$）あるいは－Ｎ（ＣＨ$_3$）であり、一方－ＯＲ（即ち、環がメタ位の置換基を有している場合）の好適な置換基は－ＯＣＨ$_3$である。
本発明にかかる特に好適な化合物は、次の構造式、即ち、



ここで、

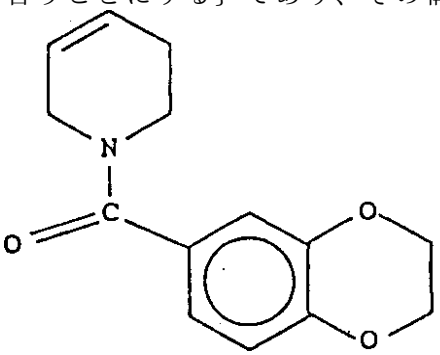


または



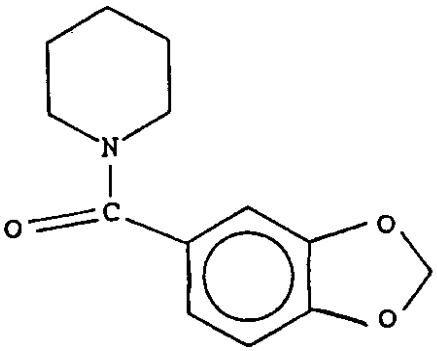
である。
Ｙ’は、Ｏ、Ｎ、またはＮＲ’である。
Ｙ’’はあってもなくてもよいが、ある場合にはＯ、ＮまたはＮＲ’である。
Ｒ’は、Ｈ、または炭素数１－４個の直鎖状あるいは分岐したアルキル基である。

ａ＝３、４、５、または６
ｂ＝６～１２の範囲内の偶数
この数は”ａ”の値から算出され、変化する値である。
ｃ＝１あるいは２
ｄ＝０、１、または３
あるいは、
Ｙ’とC_cH_d－Ｒ’とが組み合わさってジアルキルアミノ誘導体が形成されていて、それが持つジアルキルアミノ基がコアの芳香族環に融合する複素環に置き換わっている。
で示される化合物である。
目下のところの好適な化合物の一実施例は、１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｛1-（1,4-benzodioxan-5-ylcarbonyl）-1,2,3,6-tetrahydropyridine：この明細書中においては、本発明の化合物Ｉと言うことにする｝であり、その構造式は下記に示すとおりである。



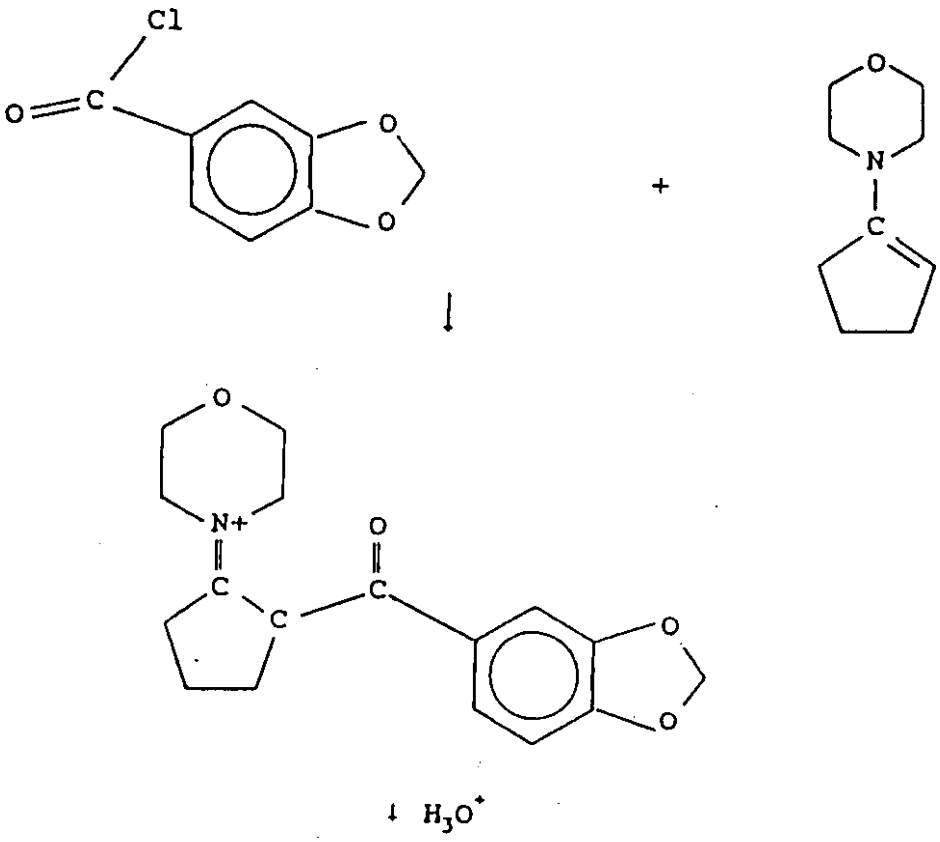
（Ｉ）

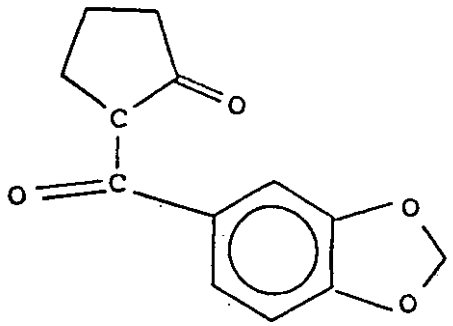
本発明にかかる目下のところのもう一つの好適な実施例は、１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン｛1-（1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl）-piperidine：この明細書中においては、本発明の化合物ＩＩと言うことにする｝であり、その構造式は下記に示すとおりである。



（ＩＩ）

本発明の化合物Ｉ及びＩＩの変形例は、窒素原子含有の複素環がシクロペンタノン環あるいはシクロヘキサノン環で置換される場合であり、この変形例は特に代謝に対する安定性を増すためになされたもので、下記に示すような合成経路で合成される。



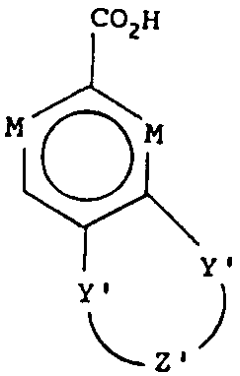


（ＩＶ）

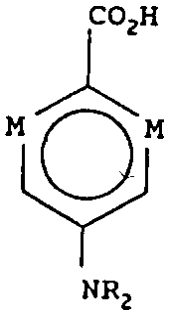
上記の化合物は、ここでは本発明の化合物ＩＶということにする。この化合物のＥＣ$_{50}$（即ち、最大活性の５０％が現われる場合の有効濃度）のデータ及びこの明細書中に記載された他の化合物のＥＣ$_{50}$データが決定されており、それらのデータは、実施例において記載されている。本発明にかかる更に好適な化合物には、本発明の化合物Ｖ｛即ち、（Ｒ，Ｓ）－１－（２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン：（R,S）-1-（2-methyl-1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl）-piperidine｝、また本発明の化合物ＸＩＶ｛例えば、１－（キノキサリン－６－イルカルボニル）－ピペリジン：1-（quinoxalin-6-ylcarbonyl）-piepridine｝、また本発明の化合物ＸＶ｛即ち、Ｎ－（４－ジメチルアミノ）ベンゾイル－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン：N-（4-dimethylamino）benzoyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine｝などがある。

本発明の他の実施例においては、上記に記載された化合物を調製する方法が提案されている。この種の方法は、以下の工程（ａ）及び（ｂ）よりなる。

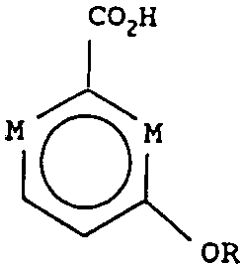
まず工程（ａ）は、安息香酸誘導体をそのカルボキシ基が活性化されてアミド体を形成することのできる条件下に接触させる工程である。この工程は例えば、カルボニルジイミダゾールを用いて活性化させることで行うこともできるし、また対応するベンゾイルクロライド誘導体などを生成させることによって行うこともできる。上記に記載された化合物の合成に用いられる安息香酸誘導体は、代表的には下記の構造式を有している。



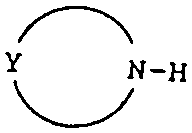
ここで－Ｍ－、－Ｙ’－、及びＺ’は、前記に定義したとおりである。
あるいは、下記の構造式、即ち、



ここで－Ｍ－及び－Ｒは、前記に定義したとおりである。
あるいは、下記の構造式、即ち、

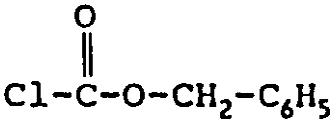


ここで－Ｙ－、－Ｍ－及び－Ａ’は、前記に定義したとおりである。
次に工程（ｂ）は、前記工程（ａ）で生成させた反応性が高められた安息香酸誘導体を、下記の構造式で示される窒素原子含有複素環化合物と接触させる工程である。



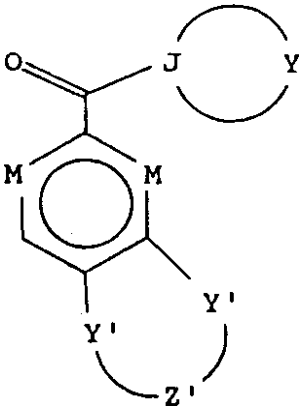
ここでＹは、前記に定義したとおりである。
この接触工程（ｂ）は、目的とするイミド体あるいはアミド体（即ち、アニラセタム様の化合物）を生成させることのできる条件のもとで行われる。
前記の安息香酸のカルボキシ基をうまく活性化することのできる条件（即ち、そのカルボキシ基からアミドを形成するための条件）は、当業者によれば容易に設定できる条件である。例えば安息香酸は、カルボニルジイミダゾールを用いて活性化させることができるし｛例えば、ポール及びアンダーソンによる文献（Paul and Anderson in J. Am. Chem. Soc. 82：4596（1960））を参照のこと｝、また、クロル化試薬（例えばチオニルクロライドやオキサリルクロライド）などを用い、対応するベンゾイルクロライド誘導体のような活性状態のアシッドを生成させるのに好適な条件のもとで活性化させることもできる。この点に関しては、例えば、マーチによる「最新有機化学：反応、機構、及び構造」マクグロウーヒル　インコーポレイテッド　１９６８（March, Advanced Organic chemistry：Reactions, Mechanisms and Structure, McGraw-Hill, Inc. 1968）を参照のこと。
前記工程（ｂ）の縮合を行うために用いられる好適な反応条件についても当業者には充分

に知られている。実質的に無水条件のもとでこの種の反応を行うにあたって一般的に気を付けなくてはならない点についても、専門家には充分認識されている。
本発明の化合物を合成するためのもう一つの合成方法は、次の工程（ａ）及び工程（ｂ）、即ち、
（ａ）安息香酸誘導体（上記した構造式をもつもの）を好適な溶媒中で少なくとも２等量の好適な塩基と接触させ、それによって生成したイオン化された安息香酸誘導体をこの安息香酸を含有する混合酸無水物を生成させることのできる条件下でピバロイルクロライドあるいは反応性のカルボン酸無水物と接触させる工程、及び、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させた混合酸無水物を、窒素原子含有複素環化合物（上記した構造式をもつもの）と、目的とするイミド体あるいはアミド体（即ちアニラセタム様の化合物）をうまく生成させることのできる条件のもとで反応させる工程、
からなる。
本発明のこの実施例でうまく用いられるものと考えられる塩基としては、トリエチルアミンなどの三級アミンが挙げられる。またこの発明の実施例で用いるのに好ましいと考えられる溶媒としては、例えばCH_2Cl_2やアルコールが混入されていない$CHCl_3$などの不活性な溶媒が挙げられる。更に本発明の実施例においてうまく用いられるものと考えられる反応性のカルボン酸無水物としては、トリフロロ酢酸無水物や、トリクロロ酢酸無水物などを挙げることができる。
上述した反応を行うのに用いられる好適な反応条件は、当業者には充分に知られている。実質的に無水条件のもとでこの種の反応を行うにあたって一般的に気を付けなくてはならない点についても、専門家には充分認識されている。
本発明の化合物を合成する目的でなされるさらにもう一つの合成方法は、次の工程（ａ）～（ｄ）、即ち、
（ａ）３，４－（アルキレンジヘテロ）－ベンズアルデヒドを、そのイミン誘導体をうまく生成することのできる条件のもとで、アンモニアと接触させる工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させたイミン誘導体を、ベンジルオキシ　カルボニル（ＢＯＣ）　イミンをうまく生成することのできる条件のもとで、下記の構造式、即ち、

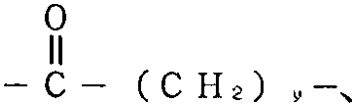


で示される化合物と接触させる工程、
（ｃ）前記工程（ｂ）で生成させたベンジルオキシ　カルボニルイミンを、環化付加反応がうまく起こる条件のもとで、例えばブタジエンのようなシンプルな共役ジエン化合物と接触させる工程、及び、
（ｄ）前記工程（ｃ）で生成させた環化付加反応生成物を、フリーデル－クラフト　アシル化反応がうまく起こる条件のもとで、ルイス酸と接触させる工程、
からなる。
本発明の実施例においてうまく用いられるものと考えられる３，４－（アルキレンジヘテロ）－ベンズアルデヒドには、３，４－（メチレンジオキシ）－ベンズアルデヒドや３，４－（エチレンジオキシ）－ベンズアルデヒド、３，４－（プロピレンジオキシ）－ベンズアルデヒド、３，４－（エチリデンジオキシ）－ベンズアルデヒド、３，４－（プロピレンジチオ）－ベンズアルデヒド、３，４－（エチリデンチオキシ）－ベンズアルデヒド、４－ベンズイミダゾールカルボキシアルデヒト、４－キノキサリンカルボキシアルデヒドなどがある。
本発明の実施例においてうまく用いられると考えられるシンプルな共役ジエンとしては、ブタジエンや１，３－ペンタジエン、イソプレンなどが挙げられる。
本発明の実施例においてうまく用いられるものと考えられるルイス酸は当業者にはよく知られており、例えば$AlCl_3$や$ZnCl_2$が含まれる。この点に関しては、例えばマーチによる同上文献（March，supra）を参照のこと。
本発明の化合物を合成するためのさらにもう一つの好適な方法は、次の工程（ａ）～（ｄ

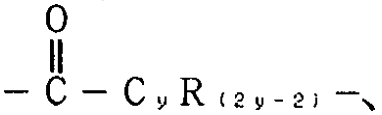
）、即ち、
（ａ）２，３－ジハイドロキシナフタレンを、ナフタレンのエチレンジオキシ誘導体をうまく生成することのできる条件のもとで、塩基の存在下、１，２－ジブロモエタンと接触させる工程、
（ｂ）前記工程（ａ）で生成させたナフタレンのエチレンジオキシ誘導体を、４，５－エチレンジオキシフタルデヒディックアシッドをうまく生成することのできる条件のもとで、好適な酸化剤と接触させる工程、
（ｃ）前記工程（ｂ）で生成させた化合物を、イミンをうまく生成することのできる無水アンモニアと接触させ、つづいてこの生成したイミンを、アシル化イミンをうまく生成させることのできる環化反応条件のもとで好適なカルボニル－活性化試薬（例えばジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミド）で処理する工程、及び
（ｄ）前記工程（ｃ）で生成させた環化反応生成物を、うまく環化付加反応が起こる条件のもとで、シンプルな共役ジエン化合物と接触させる工程、
からなる。
本発明の実施にあたってうまく用いることができると考えられている酸化剤は、例えば過マンガン酸カリウムである。４，５－エチレンジオキシフタルデヒディックアシッドを生成させるために好適な酸化条件は、例えば、有機合成第２巻５２３ページ（Organic Symthesis, collective Volume 2 at page 523（1943））に記載されている。
４，５－エチレンジオキシフタルデヒディックアシッドを無水アンモニアを用いて処理すると、イミンが最初に生成し、そのイミンを続いて適当な反応条件下、好適なカルボニル－活性化試薬で処理することによって、中間体である前記のイミンの環化反応が進行してアシル化イミンが生成する。
上述した反応を進行させるのに好適な反応条件は、当業者にはよく知られていることである。実質的に無水条件のもとでこの種の反応を行うにあたって一般的に気を付けなくてはならない点についても、専門家には充分認識されている。
本発明にかかるもう一つの実施例においては、ＡＭＰＡ受容体によって仲介されるシナプスの応答性を高める方法が提供されている。この方法には、下記の構造式、即ち、



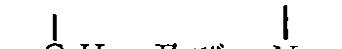
ここで、
－Ｙ－は、



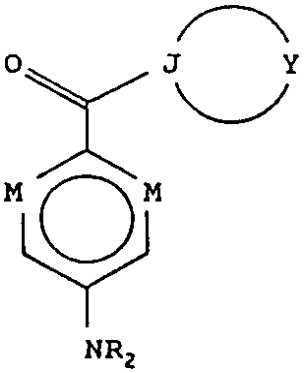
及び、
ここでｙは、３、４、または５である。



及び、
この時Ｊは、

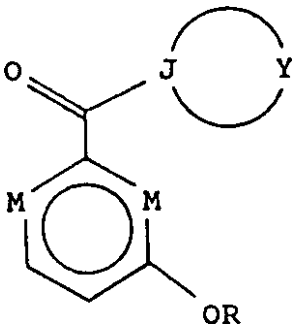

から選択される。
－（ＣＲ$_2$）$_x$－、及び
ここでｘは、４、５、または６である。
－Ｃ$_x$Ｒ$_{(2x-2)}$－
この時Ｊは、

から選択される。
なおＲは、水素原子、または炭素原子数１－６個の直鎖状あるいは分岐した鎖状のアルキル基である。
よりなるグループから選択される。
二個の－Ｍ－は、
－Ｃ（Ｈ）－、及び
－Ｃ（Ｚ）－
ここでＺは、－Ｒ及び
－ＯＲ
から選択される。
なおＭは、－Ｃ$_n$，Ｈ$_{2n}$，－、
－Ｃ$_n$，Ｈ$_{(2n'-1)}$－、
－Ｏ－、及び
－ＮＲ－
ここでｎ’は、０または１である。
よりなるグループから選択されたリンキング部位によって、Ｙに付加的にリンクされていてもよい。
よりなるグループから互いに無関係に選択される。
二個の－Ｙ’－は、
－Ｏ－、
－ＮＲ－、及び
－Ｎ＝
よりなるグループから互いに無関係に選択される。
－Ｚ’－は、
－（ＣＲ$_2$）$_z$－、
ここでｚは、１，２，または３である。
－Ｃ$_z$，Ｒ$_{(2z'-1)}$－、及び
ここでｚ’は、１または２である。
そしてこの時、－Ｙ’－の一個が－Ｎ＝である。
－Ｃ$_2$Ｒ$_2$－
この時、両方の－Ｙ’－が－Ｎ＝であるかあるいは両方の－Ｙ’－が－Ｏ－である。
で示される化合物、
あるいは下記の構造式、即ち、



ここで、
－Ｙ－、

及び－Ｍ－は、前記と同様に定義される。
で示される化合物、
あるいは、下記の構造式、即ち、



ここで、
－Ｙ－、

及び－Ｍ－は、前記と同様に定義される。
で示される化合物の有効量を、被検者に投与する工程が含まれる。
この実施例において、海馬状組織のスライスでＡＭＰＡ受容体の機能を高める程度が、本発明の化合物の方がアニラセタムよりも実質的にずっと大きいことが示されている。例えば、本発明の化合物Ｉは、in vitroにおいて長期間持続性効力増強（maximal long-term potentiation）が最大に導入されるのを容易化することが分かっているし、また、麻酔をかけたラットにその化合物を末梢投与（即ち腹膜内投与）をしたあとで海馬状組織におけるシナプス応答性を可逆的に延長させることができることも判明している。
上述した化合物は、さまざまな形態（例えば、カプセル剤、錠剤、シロップ剤、懸濁剤、注入可能な形態など）に製剤化して、被検者に投与することができる。同じく、投与方法もさまざまな方法（例えば、経口投与、直腸内投与、非経口投与、腹腔内投与など）で行うことができる。投与される用量レベルは、非常に広い範囲で変えることができるが、当業者であれば容易にそのレベルを決定することができる。通常は、グラム等量に換算してミリグラムで表わされる量で用いられる。本発明の化合物を用いた治療を実施することを考えている被検者は、ヒトや家畜の動物、あるいは実験動物などである。
本発明の化合物は、例えば、ＡＭＰＡ受容体の生物物理学的及び生化学的な性質、及び神経回路が作動しているときに興奮性の伝達が選択的に高められた結果を調べるための研究手段として用いることが可能である。本発明の化合物が中枢神経系のシナプスに到達することにより、ＡＭＰＡ受容体の電流が高まった場合の挙動についての効果をテストすることができるようになる。

アニラセタムの代謝に対する安定性を変化させたことにより、ヒトについてなされるたくさんの応用の可能性が生まれる。例えば、興奮性のシナプスの強度が増加することによって、加齢あるいは脳の疾患（例えばアルツハイマー病）に関連して起こるシナプスあるいは受容体の消失を埋め合わせることができる。ＡＭＰＡ受容体を高めることで、高次の脳領域で見られる多シナプス性回路による処理をより高速にすることができ、さらにこれによって知覚モーターや知的挙動の量を増加させることができる。もう一つの例として、ＡＭＰＡ受容体－仲介型応答が増加すると、記憶を入力すると考えられているタイプのシナプス性の変化を容易化するため、アニラセタムの代謝に対する安定性を変化させて、記憶のエンハンサーとしての機能をもたせることが期待される。

本発明の化合物について付加的に考えられている応用としては、ＡＭＰＡ受容体が利用されている脳のネットワークが関与している知覚モーターの不良をかかえた被検者の挙動を改善すること、あるいはＡＭＰＡ受容体が利用されている脳のネットワークが関与している認識作業課題（cognitive task）に損傷のある被検者の挙動を改善すること、あるいは記憶障害を患っている被検者の挙動を改善することなどが挙げられる。

したがって本発明の化合物は、好適な形態では、認識作業課題（cognitive task）、動的作業課題（motor task）、あるいは知覚作業課題（perceptual task）を習得するのに必要とされる時間を短縮する目的で用いることができる。また本発明の化合物は、好適な形態では、認識作業課題、動的作業課題、あるいは知覚作業課題を保持している時間を延長するために用いることもできる。更に本発明の化合物は、好適な形態で、認識作業課題、動的作業課題、あるいは知覚作業課題を再び呼び出す場合に起こるエラーの量や程度を減じるためにも用いることができる。このような治療法は、神経系に損傷を被っている個体や神経系の疾患を患っている個体、とりわけ神経系にたくさん存在するＡＭＰＡ受容体に影響を与えるような損傷あるいは疾患を患っている個体にとって特に役立つことが分かっている。本発明の化合物は、損傷や疾患によって侵されている個体に投与され、その後その個体は認識作業課題や動的作業課題、あるいは知覚作業課題に効果を現わす。

ここで本発明については、以下に記載する非－限定的な実施例を参照してより詳細に説明することとする。

実施例

実施例Ｉ

（Ｒ，Ｓ）－１－（２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン（Ｖ）の合成方法

２－メチル－１，３－ベンゾジオキソールの合成は、ニコルス及びコツバによる手法を用いて行われる（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ 22：1264（1979）を参照のこと）。まず１０．３ｇ（７６ｍｍｏｌ）の２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール、及び２１ｍｌの無水酢酸を含む溶液を、３．５ｍｌのＢＦ$_3$－エタレートを用いて０℃で２４時間、更に－２０℃で三日間処理を行う。この反応溶液を２５０ｍｌの１Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$に注入し、エーテルを用いて抽出する。このエーテル層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた後、減圧でＮａ$_2$ＳＯ$_4$を除去する。続いて減圧条件で精製及び蒸留を行うことにより、ケトン体、即ち５－アセチル－２－メチル－１，３－ベンゾジオキソールを合成する。

上述したケトン体をジオキサン／ＮａＯＨに溶解させ、Ｂｒ$_2$及びヨウ素利用試薬（水性ＮａＯＨにＫＩ／Ｉ$_2$を含有させた試薬）を用いて処理することによって酸化体への酸化を行う。過剰のハロゲンをＮａ$_2$ＳＯ$_3$を用いて分解し、その水性溶液をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を用いて抽出してから、続いてエーテルを用いて抽出する。その水性溶液を濃塩酸を用いて酸性にすることによって、２－メチル－１，３－ベンゾ－ジオキソール－５－イルカルボキシリックアシッドを得ることができる。この２－メチル－１，３－ベンゾ－ジオキソール－５－イルカルボキシリックアシッドは、ＣＨＣｌ$_3$／ＣＣｌ$_4$／石油エーテルより再結晶することができる。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　１．７１（ｄ，３，Ｊ＝５Ｈｚ）、６．３６（ｑ，１，Ｊ＝５Ｈｚ）、６．８１（ｄ，１，Ｊ＝８．２Ｈｚ）、７．４６（ｄ，１，Ｊ＝１．６Ｈｚ）、及び７．７１ｐｐｍ（ｄｄ，１，Ｊ＝１．６，８．２Ｈｚ）。

上記に記載されたアシッドを、好適な試薬を用いて第１段階の活性化を行うことによって、ピペリジンに結合させる。特定するならば、そのアシッドをまずCH_2Cl_2に懸濁し、１等量のカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）とともに撹拌を行う。３０分経過後、１０％の過剰量のピペリジンを加える。その反応が完了した後（通常は１時間以下で完了する）、その溶液を水性のＨＣｌ、水、及び水性の$NaHCO_3$を用いて抽出する。そして有機層溶液をNa_2SO_4で乾燥し、CH_2Cl_2を減圧で除去する。得られたオイルを、当業者に周知の方法で再結晶することにより、（Ｒ，Ｓ）－１－（２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン（Ｖ）を白色の固体として得ることができる。

^1H ＮＭＲ δ １．５－１．７（ｂｒ，ｍ，６）、１．６８（ｄ，３，Ｊ＝５．０Ｈｚ）、６．２９（ｑ，１，Ｊ＝４．９Ｈｚ）、６．７５（ｄ，１，Ｊ＝７．９Ｈｚ）、６．８４（ｄ，１，Ｊ＝０．９３Ｈｚ）、及び６．８８（ｄｄ，１，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ）。

実施例ＩＩ

（Ｒ，Ｓ）－１－（２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン（Ｖ）の他の合成方法

カテコール（１１．０ｇ；０．１００ｍｏｌ）を５０ｍｌのエーテルに溶解した溶液に、２９ｇの新しく調製したばかりのジオキサンジブロマイド｛ヤノブスカヤ、テレント’エブ、及びベルスン’キイらの文献（Yanovskaya, Terent’ev and Belsn’kill, J. Gen. Chem. Vol. 22：1584（1952））を参照のこと｝を５０ｍｌのエーテルに加えた溶液としてゆっくりと添加する。その有機層溶液を水を用いて３回洗浄したのち、$MgSO_4$を用いて乾燥する。その溶液から溶媒を減圧条件下除去することによって、４－ブロモカテコールを赤色－茶色のオイルとして得ることができる。

^1H ＮＭＲ δ ５．５２（ｓ，１）、５．７０（ｓ，１）、６．７４（ｄ，１，Ｊ＝８．７４Ｈｚ）、６．９２（ｄｄ，１，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２．３Ｈｚ）、及び７．０１ｐｐｍ（ｄ，１，Ｊ＝２．６Ｈｚ）。

４－ブロモカテコール（１８．９ｇ，０．１００ｍｏｌ）を２００ｍｌのドライトルエンに溶解し、２０ｍｌのビニルアセテートを直ちに添加してから、続いて０．２０ｇの酸化水銀及び０．４ｍｌのBF_3エタレートを添加する。１０時間静置した後で、水性層が強い塩基性（ｐＨ＞１２）になるまで０．５Ｍの$NaOH$を用いて調整し、その溶液を抽出する。有機溶液をK_2CO_3で乾燥してからその乾燥試薬を濾過して分離除去する。減圧条件の下でトルエンの除去を行い、結果として得られたオイルを石油エーテル（弱くボイルする）中でシリカゲルを用いて処理することによって、（Ｒ，Ｓ）－５－ブロモ－２－メチル－１，３－ベンゾジオキソールを黄色のオイルとして得ることができる。

^1H ＮＭＲ δ １．６７（ｄ，１，Ｊ＝４．７８Ｈｚ）、６．２７（ｑ，１，Ｊ＝４．７２Ｈｚ）、６．６３（ｄ，１，Ｊ＝８．１１Ｈｚ）、及び６．８８－６．９３ｐｐｍ（ｍ，２）。

このブロモ化された芳香族誘導体を安息香酸置換体に変換する反応は、周知のグリニヤ反応（あるいは当業者に知られているこの他の好適な方法）を行うことによってなされる。特定して説明を行うと、このブロモ誘導体をまず乾燥したテトラハイドロフランに溶解し、マグネシウムと結合させる。得られたグリニア試薬をガス状態の二酸化炭素と反応させる。その反応溶液を水性ＨＣｌを用いてクエンチし、生成したアシッドをエーテルに抽出する。このエーテル溶液を水性炭酸水素塩により抽出し、その炭酸水素塩溶液をエーテルあるいはその他の好適な有機溶媒を用いて洗浄する。そして炭酸水素塩溶液を濃ＨＣｌを用いて中和することによって、２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボキシリックアシッドを得ることができる。この２－メチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボキシリックアシッドは、上述したのと同様に、$CHCl_3$／CCl_4／石油エーテルより再結晶することができる。このアシッドはその後、上述したようにピペリジンと結合させることによって、目的とする生成物を合成することができる。

実施例ＩＩＩ

１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン（Ｉ）の合成方法

１，４－ベンゾジオキサン－６－カルボキシリックアシッド（この化合物は、３，４－エチレンジオキシ安息香酸ともいわれることが知られている）を、商業的に入手可能な３，４－エチレンジオキシベンズアルデヒドを過マンガン酸カリウムを用いて酸化することによって合成した。この手法に関しては、Org. Syn. 2：538（1943）の記載を参照のこと。

１，４－ベンゾジオキサン－６－カルボキシリックアシッド（３．０ｇ；１６．７ｍｍｏｌ）を４０ｍＬのジクロロメタンに懸濁した。このアシッドを、トリエチルアミン３．７ｇ（２．２等量）を添加することによって溶解した。ここにさらに２．０ｇのピバロイルクロライドを添加すると発熱し、稠密な沈澱が生成した。その混合物を室温にて約２０分間撹拌してから、１．５２ｇの１，２，３，６－テトラハイドロピリジンをゆっくりと添加した。

生成物を前記反応混合物を等容量のジエチルエーテルで希釈することによって精製し、続いて１）１ＭのＨＣｌ、２）水性の炭酸水素ナトリウム、３）水性の炭酸ナトリウムを用いて連続的に抽出を行った。そして得られた有機層の溶液を硫酸ナトリウム及び炭酸カリウムを用いて乾燥した。回転式のエバポレーターを用いて溶媒を除去することによって、淡黄色の粘性オイルを４．０７ｇ得た。

エレクトロンインパクト質量分析（ＥＩＭＳ）では、ｍ／ｚ値２４５にペアレントイオンを示しており、またアシリウムイオンに相当して１６３にベースピークを示している。５００ＭＨｚの核磁気共鳴分析（ＮＭＲ）は、ＴＭＳに比較して次の分析値を示す。６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１．８１）、６．９３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．２３、１．８６）、６．８７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．２３）、５．５－５．９（２Ｈ，ｍ）、４．２７（４Ｈ，ｓ）、３．４－４．３（４Ｈ，ｍ）、及び２．２ｐｐｍ（２Ｈ，ｂｒ　ｓ）。

実施例ＩＶ

１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン（Ｉ）の他の合成方法

この合成は、本発明の化合物ＶＩＩＩの３－ピロリンを１，２，３，６－テトラハイドロピリジンに置換して、化合物ＶＩＩＩを合成するために行ったのと同様の手法を用いて行なわれる。

ＥＩＭＳ　ｍ／ｚ＝２４５（ペアレント）、１６３（ベース）、３５、及び１０７。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　２．２（ｂｒ　ｓ，２）、３．４－４．３（ｍ，４）、４．２７（ｓ，４）、５．５－５．９（ｍ，２）、６．８７（ｄ，１，Ｊ＝８．２３Ｈｚ）、６．９３（ｄｄ，１，Ｊ＝８．２３，１．８６Ｈｚ）、及び６．９７ｐｐｍ（ｄ，１，Ｊ＝１．８１Ｈｚ）。

^{13}Ｃ　ＮＭＲ　δ　６４．２７及び６４．４４（－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－）及び１７０．０７ｐｐｍ（カルボニル）。

実施例Ｖ

１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロ－ピリジン（ＩＩＩ）の合成方法

アミド生成物は、本発明の化合物Ｖの合成に利用された方法によって作られる。ここではピペロニリックアシッドを活性化する目的でカルボニルジイミダゾールが用いられる。即ちピペロニロイルクロライド（アルドリッヒ社より入手可能）を、好適な無水溶媒中かあるいは溶媒のない状態のいずれかの条件で、１，２，３，６－テトラハイドロピリジンと結合させることができる。どちらの場合でも、生成物の単離を本発明の化合物Ｖについて行ったのと同様の手法を用いて行うことによって、白色固体として本発明の化合物ＩＩＩを得ることができる。

ＥＩＭＳ　ｍ／ｚ＝２３１（ペアレント）、１４９（ベース）、及び１２１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　２．２１（ｂｒ　ｓ，２）、３．４－４．３（ｂｒ　ｍ，４）、５．８７（ｍ，２）、６．００（ｓ，２）、６．８３（ｄ，１，Ｊ＝７．８４Ｈｚ）、及び６．９２－６．９６（ｄｄ及びｄ，２）。

^{13}C NMR δ 101.3（－OCH_2O－）及び169.9ppm（カルボニル）。

実施例ＶＩ

１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ヘキサメチレンイミン（ＶＩＩ）の合成方法

アミド生成物は、本発明の化合物Ｖの合成に利用されたのと同じ方法によって作られる。ここではピペロニリックアシッドを活性化する目的でカルボニルジイミダゾールが用いられる。即ちピペロニロイルクロライドを、好適な無水溶媒中かあるいは溶媒のない状態のいずれかの条件で、ヘキサメチレンイミンと結合させることができる。どちらの場合でも生成物の単離は、本発明の化合物Ｖについて行ったのと同様の手法を用いてなされ、無色のオイルとして本発明の化合物ＶＩＩを得ることができる。

^{1}H NMR δ 1.6（ｂｒ ｍ，６）、1.83（ｂｒ ｍ，２）、3.4（ｂｒ ｍ，２）、3.63（ｂｒ ｍ，２）、5.98（ｓ，２）、及び6.78－6.9（ｍ，３）。

実施例ＶＩＩ

１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－３－ピロリン（ＶＩＩＩ）の合成方法

１，４－ベンゾジオキサン－６－カルボキシアルデヒドを、シュリネル及びクライデレルの手法（Shriner and Kleiderer in Organic Syntheses, Coll. Vol. 2：538（1943）を参照のこと）によって酸化して対応するアシッドを生成する。このアシッドと３－ピロリンとのカップリングは、本発明の化合物Ｖを合成する際に行われたのと同様の方法を用いてなされる。ここでは、カルボキシリックアシッドを活性化する目的でカルボニルジイミダゾールが用いられる。また、例えばトリエチルアンモニウム塩とトリメチルアセチルクロライドとの反応による活性化など、当業者に知られた他の方法を用いてもよい。この生成物はCCl_4／Et_2O／ヘキサンから再結晶が行われる。

ＥＩＭＳ ｍ／ｚ＝２３１（ペアレント）、１６３（ベース）、１３５、及び１０７。

^{1}H NMR δ 4.25－4.30（m，６）、4.43（ｂｒ，２）、5.75（m，１）、5.85（m，１）、6.88（ｄ，１，Ｊ＝8.42Ｈｚ）、7.06（ｄｄ，１，Ｊ＝8.38，2.03Ｈｚ）、及び7.09（ｄ，１，Ｊ＝2.05Ｈｚ）。

実施例ＶＩＩＩ

１－（１，３－ベンゾキサゾール－６－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン（ＩＸ）の合成方法

３－アミノ－４－ハイドロキシ安息香酸（１．０ｇ、６．５ｍｍｏｌ）を３ｍｌのジエトキシメチルアセテート中に懸濁し、４５分間加熱還流する。その溶液を冷却し、エーテルを用いて希釈してから１．０２ｇの１．３－ベンゾキサゾール－６－カルボキシリックアシッドを濾過により採取する。

ＥＭＩＳ ｍ／ｚ＝１６３（ペアレント）、１４６（ベース）、及び１１８。

１，３－ベンゾキサゾール－６－カルボキシリックアシッドと１，２，３，６－テトラハイドロピリジンとのカップリングは、本発明の化合物Ｖの合成の際に記述したのと同様の方法で、カルボニルジイミダゾールを用いた活性化、あるいは例えばオキサリルクロライドなどの他の好適な試薬を用いての活性化を行うことによって行われる。この生成物は、本発明の化合物Ｖの単離を行う場合に記述したのと同じ方法によって単離することができ、さらにシリカゲル上で行われるクロマトグラフィーによって精製される。

ＥＩＭＳ ｍ／ｚ＝２２８（ペアレント）、１４６（ベース）、及び１１８。

^{1}H NMR δ 2.2（ｂｒ，２）、3.4－4.3（ｂｒ ｍ，４）、5.7－5.95（ｂｒ ｍ，２）、7.52（ｄｄ，１，Ｊ＝8.39，1.49Ｈｚ）、7.64（ｄ，１，Ｊ＝8.41Ｈｚ）、7.87（ｄ，１，Ｊ＝1.32Ｈｚ）、及び8.16ｐｐｍ（ｓ，１）。

実施例ＩＸ

１－（１，３－ベンゾキサゾール－６－イルカルボニル）－ピペリジン（Ｘ）の合成方法

アミド体は、１，３－ベンゾキサゾール－６－カルボキシリックアシッドをピペリジンと、本発明の化合物Ｖの合成で記載されたのと同様、カルボニルジイミダゾールを用いて前記アシッドを活性化することによってカップリングすることで生成される。この反応溶液を過剰量のCH_2Cl_2で希釈すると、生成物が沈澱物として生じる。続いてその生成物の精製が、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって行われる。

ＥＩＭＳ　ｍ／ｚ＝２３０（ペアレント）、２２９、１４６（ベース）、及び１１８。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　１．５５（ｂｒ　ｍ，４）、１．７０（ｂｒ，２）、３．４（ｂｒ，２）、３．７５（ｂｒ，２）、７．４８（ｄｄ，１，Ｊ＝８．２９，１．２２Ｈｚ）、７．６２（ｄ，１，Ｊ＝８．４４Ｈｚ）、７．８４（ｄ，１，Ｊ＝１．００Ｈｚ）、及び８．１５ｐｐｍ（ｓ，１）。

実施例Ｘ

１－（１，３－ベンゾキサゾール－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン（ＸＩ）の合成方法

４－アミノ－３－ハイドロキシ安息香酸を、本発明の化合物ＩＸを合成する際に記述したようにジエトキシメチルアセテートを用いて処理することによって、１，３－ベンゾキサゾール－５－カルボキシリックアシッドに変換させる。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　２．１－２．４（ｂｒ，４）、３．４－４．３（ｂｒ　ｍ，４）、５．５－５．９５（ｂｒ　ｍ，２）、７．４５（ｄｄ，１，Ｊ＝８．１７，１．４１Ｈｚ）、７．７０（ｄ，１，Ｊ＝０．９６Ｈｚ）、７．８３（ｄ，１，Ｊ＝８．１６Ｈｚ）、及び８．１８ｐｐｍ（ｓ，１）。

実施例ＸＩ

１－（１，３－ベンズイミダゾール－５－イルカルボニル）－ピペリジン（ＸＩＩ）の合成方法

５－ベンズイミダゾールカルボキシリックアシッドは、CH_2Cl_2に１０％（ｖ／ｖ）のジメチルホルムアミドを添加した溶液中で、カルボニルジイミダゾールを用いて前記アシッドを活性化することにより、１，２，３，６－テトラハイドロピリジンにカップリングされる。この生成物の精製は、シリカゲル上におけるクロマトグラフィーによって行われる。

ＦＡＢＭＳ　ｍ／ｚ　４５５（ペアレントのダイマー　＋１）、２２８（ペアレント　＋１）、及び１４５。

実施例ＸＩＩ

１－（キノキサリン－６－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン（ＸＩＩＩ）の合成方法

３，４－ジアミノ安息香酸（２．０ｇ；１３ｍｍｏｌ）を、５０ｍｌの無水エタノールに分散する。このチョコレート色－ブラウン色のスラリーに、１０ｍｌのエタノールに溶解したグリオキサル（水の中に４０％含有させたもの）を２．２ｇ（１５ｍｍｏｌ）添加する。こうして得られた混合物を室温で２４時間、撹拌する。明るい砂色－ブラウン色の６－キノキサリンカルボキシリックアシッドを濾過によって採取し、エタノール及びジエチルエーテルを用いて洗浄を行う。

ＥＭＩＳ　ｍ／ｚ＝１７４（ベース）、１５７、１４７、１２９、及び１２０。

６－キノキサリンカルボキシリックアシッド（３２０ｍｇ；１．８ｍｍｏｌ）を１０ｍｌのメチレンクロライドに懸濁させる。その懸濁液を撹拌した後、２等量のトリエチルアミンを添加し、つづいて０．２２ｍｌ（１．８ｍｍｏｌ）のトリメチルアセチルクロライドを添加する。１５分後、１，２，３，６－テトラハイドロピリジンを１６４μｌ加え、その溶液を一晩撹拌する。次にこの溶液を２０ｍｌのジエチルエーテルで希釈し、１０ｍｌの水で洗浄、続いて１０ｍｌの１０％$NaCO_3$で洗浄を行う。この有機溶媒層をNa_2SO_4／K_2CO_3で乾燥してから濃縮することによって、赤色－茶色のオイルが得られる。このオイルをシリカゲル上でクロマトグラフィー（CCl_4／$CHCl_3$＝１：１で溶出する）をかけて精製を行うことによって、結果的に固形物となる淡黄色のオイルが得られる。この固形物をヘキサンを用いて層状化し、機械的に粉砕して最終的に分散させることに

よって、淡黄色の生成物ＸＩＩＩを得ることができる。
ＥＩＭＳ　ｍ／ｚ＝２３９（ペアレント）、１５７（ベース）、及び１２９。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　２．２２及び２．３４（ｂｒ，２）、３．５４，３．９４，３．９７，及び４．２９（ｂｒ，４）、５．５－６．０（ｂｒ，２）、７．８５（ｄｄ，１，Ｊ＝８．７，１．３Ｈｚ）、８．１５（ｄ，１，Ｊ＝１．６Ｈｚ）、８．１８（ｂｒ　ｄ，１，Ｊ＝８．５Ｈｚ）、及び８．９０ｐｐｍ（ｓ，１）。

実施例ＸＩＩＩ

１－（キノキサリン－６－イルカルボニル）－ピペリジン（ＸＩＶ）の合成方法

６－キノキサリンカルボキシリックアシッドをピペリジンにカップリングする反応は、本発明の化合物ＸＩＩＩの合成の際に行ったのと同様の手法で、あるいはこの他の手法、例えばカルボニルジイミダゾールによる活性化のような、芳香族カルボキシリックアシッドを活性化するために当業者によく知られている手法によって行われる。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　δ　１．５６及び１．７３（ｂｒ，６）、３．４０（ｂｒ　ｓ，２）、３．７９（ｂｒ　ｓ，２）、７．８２（ｄｄ，１，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ）、８．１３（ｄ，１，Ｊ＝１．６Ｈｚ）、８．１７（ｄ，１，Ｊ＝８．６Ｈｚ）、及び８．９ｐｐｍ（ｍ，２）。

実施例ＸＩＶ

in vitroでの生理学的テスティング

本発明の化合物の生理学的な効果については、in vitroにてラットの海馬状組織のスライスを用いて次に説明するようにテストを行うことができる。興奮性の応答（ＥＰＳＰフィールドにおける）は、人工的な脳脊髄液（ＡＣＳＦ）が連続的に灌流している記録用チャンバー内に保持した海馬状組織のスライスで測定される。図１における水平方向のバーによって示される１５分間隔の間、灌流媒体は１．５ｍＭのアニラセタム（左側のパネル）、あるいは７５０μＭの本発明の化合物Ｉ（右側のパネル）のいずれかを含む媒体に切り換えられる。薬物の灌流を行う直前（１）に集まっている応答と、薬物の灌流の終わり（２）に集まっている応答は、図１において上に重ね合わせた挿入部として示されている（目盛りのバー：水平方向は１０ミリ秒、垂直方向は０．５ｍＶである）。このメインのグラフのｙ軸は、薬物の灌流を行う前、灌流中、そして灌流後における応答領域を示しており、ベースラインの値のパーセントで表されている。そしてそれぞれのデータのポイントは、一個ずつの応答を表している。
これらのテストを行うにあたって海馬状組織は、産まれて２カ月の麻酔のかかったスプレイジードウレイラット（Sprague-Dawley rats）から採取した。in vitroでのスライス（４００マイクロメーターの厚み）を作り、従来法を用いているインターフェースチャンバー内で、温度３５℃で保持した｛例えば、ダンウィッジー及びリンチらの文献（Dunwiddie and Lynch, J. Physiol. Vol. 276：353-367（1978））を参照のこと｝。このチャンバー内を、ＮａＣｌが１２４ｍＭ、ＫＣｌが３ｍＭ、KH_2PO_4が１．２５ｍＭ、$MgSO_4$が２．５ｍＭ、$CaCl_2$が３．４ｍＭ、$NaHCO_3$が２６ｍＭ、グルコースが１０ｍＭ、及びＬ－アスコルベートが２ｍＭ含まれるＡＣＳＦで、０．５ｍＬ／分の速度で定常的に灌流させた。ニクロム線よりなる二極性の刺激用電極を、海馬のサブフィールドＣＡ３の辺縁近くにあるサブフィールドＣＡ１の樹脂状層（放射状層）に取り付けた。
刺激用電極を通してパルス電流（０．１ミリ秒）を流すことによって、サブ領域ＣＡ３に存在するニューロンから発生してＣＡ１ニューロンの樹脂状層にあるシナプスで終わっているシェーファー交連（ＳＣ）繊維の集合部を活性化する。これらのシナプスを活性化することで、伝達物質のグルタメートの放出が促される。グルタメートはシナプス後ＡＭＰＡ受容体に結合し、それによって関連するイオンチャンネルが一過性に開放されて、ナトリウムの流れがシナプス後細胞に入ることができるようになる。このようなナトリウムの流れは細胞外の空間｛興奮性シナプス後電位領域（the field excitatory post-synaptic potential）、即ち「ＥＰＳＰ」領域｝に電圧を生じさせ、その電圧は、ＣＡ１の放射状層の中程に取り付けられている高インピーダンス記録用電極によって記録される。
図１にまとめられているこの実施例においては、刺激電流の大きさを、最大ＥＰＳＰの二

分の一の大きさ（通常は約１．５－２．０ｍＶ）になるように調節した。そして対になった刺激パルスを、２００ミリ秒（下記参照）のパルス間隔で４０秒毎に印加した。第２の応答のＥＰＳＰ領域は、数値化して分析することによって、増幅度や半値幅、及び応答領域を決定することができた。その応答が１５－３０分間安定した（ベースライン）ところで、テストを行うべき化合物を、約１５分間、灌流経路に加えた。その後灌流は、もとのＡＣＳＦ（人工の脳脊髄液）に戻るように変化した。

対になった刺激パルスは、ＳＣ繊維を刺激することによってＣＡ１のピラミダール細胞（the pyramidal cells）において抑制性のシナプス後電位（an inhibitory postsynaptic potential：ＩＰＳＰ）を生じる介在ニューロンの活性化を、部分的に行うという理由から用いられた。このフィードフォワードＩＰＳＰは、ＥＰＳＰがピークに達したあとで通常起きる。それにより再分極化が促進されて、ＥＰＳＰの消失フェーズが短くなる。このようにしてテストを行った化合物の影響を特にマスクすることができた。このフィードーフォワードＩＰＳＰが関与する特徴の一つは、刺激パルスが起こるまでの数百ミリ秒の間、再活性化され得ないことである。この現象は、２００ミリ秒間隔で分離された対のパルスを供給することによって、またデータ分析のための第２の（「プライム化された（primed）」）応答を利用することによって、ＩＰＳＰを減少させることができる点で有効に用いることができる。

ＣＡ３軸索の刺激のあとでＣＡ１フィールドに記録されるＥＰＳＰフィールドは、ＡＭＰＡ受容体によって仲介されることが分かっている。即ち、ＡＭＰＡ受容体はそのシナプスに依存し｛ケスラーらの文献（Kessler et al., Brain Res. Vol. 560：337-341（1991））を参照のこと｝、そのＡＭＰＡ受容体を選択的にブロックする薬物がＥＰＳＰフィールドを選択的にブロックすること｛ミュラーらの文献（Muller et al., Science, 同上文献）を参照のこと｝が知られている。アニラセタムにはＡＭＰＡ受容体のチャンネルの有意の開放時間を長くする作用があり、この作用により、シナプス電流の大きさが増加しかつその期間が延長されることが期待される｛タングらの文献（Tang et al., Science, 同上文献）を参照のこと｝。これらの効果は、次の文献においても報告されているように、ＥＰＳＰフィールドでも同様に認められている。これらの文献として、例えばストウブリらの文献（Staubli et al., Psychobiology 同上文献）、キシアオらの文献（Xiao et al., Hippocampus同上文献）、ストウブリらの文献（Staubli et al., Hippocampus Vol. 2：49-58（1992））を参照のこと。同じことは、１．５ｍＭのアニラセタムを注入する前（１）あるいは注入した直後（２）に集積された図１で重ね合わせたＥＰＳＰトレース（左側のパネル）においても見ることができる。この薬物は、応答の大きさを増大させるとともに、応答の期間を延長させた。このうち後者の効果は、薬物を注入する前、注入途中、及び注入した後の関数としてメイングラフにプロットされている応答の領域（正味の電流）において表されている大部分の増加について認められている。これらのテストにおいてアニラセタムは、刊行物にも記載されているように、注入された後に速やかに効果を表し、かつ急速に排泄されている。

図１の右側のパネルには、本発明の化合物Ｉを７５０μＭ使用して行った典型的な実験結果がまとめられている。この発明の化合物は、１５分間の注入期間の直前あるいは直後に集積されているＥＰＳＰフィールドのデータで示されているように、アニラセタムと同質の効果を奏していた。図１に示されているデータを検討したうえで明らかなように、使用した本発明の化合物の濃度がアニラセタムの濃度のわずか５０％であるような場合でさえも、本発明の化合物の効果はアニラセタムの効果よりもずっと大きかった。同様のことは、本発明の化合物Ｉの効果が時間の関数としてＥＰＳＰフィールドの領域に示されているメイングラフ（図１の右側のパネル参照）からも分かる。本発明の化合物は、その効果を速やかに現わし始める点、及び排泄されて充分に消失できる点で、アニラセタムと同じである。図１に示されている二つのパネルを比較すると、本発明の化合物Ｉを７５０μＭ用いた場合は、アニラセタムを１．５ｍＭ用いた場合よりも効果が大きいと評価することができる。

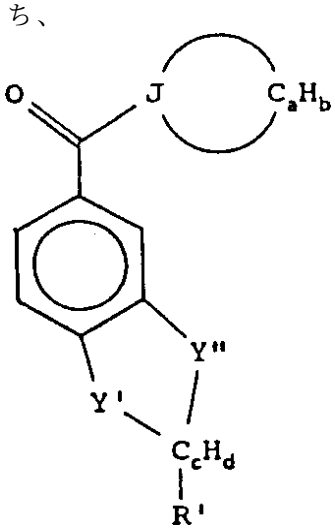
実施例ＸＶ

本発明の化合物及びアニラセタムについての、用量－応答曲線の生成及びＥＣ$_{50}$値の導出

本発明の化合物Ｉ｛１－（１，４－ベンゾジオキサン－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｝、化合物ＩＩ｛１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－ピペリジン｝、化合物ＩＩＩ｛１－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イルカルボニル）－１，２，３，６－テトラハイドロピリジン｝と、アニラセタムとについて、図１に示されているデータの生成の際に説明された生理学的テストシステムで、分析を行った。図２の左側のパネルは、テストを行ったそれぞれの化合物の効果を、その大きさについて示したグラフであり、これに対して右側のパネルは、テストを行ったそれぞれの化合物の効果を、シナプス応答の領域について示したグラフである。各ポイントは、２－１０個の互いに無関係な検出値を意味している。その回帰線は、標準双曲型飽和関数（a standard hyperbolic saturation function）を想定して計算した。

本発明の化合物は、両方の測定（即ち、効果の大きさの最大値、及び応答の領域の最大値）で用量－依存性の増加が認められ、１００μＭ程度の低い濃度でも効果を現していた。本発明の化合物Ｉはこの用量で、ＥＰＳＰフィールドの領域を４６（＋／－）１６％（４回の測定に基づく平均と標準偏差）だけ高めた。図２の検討によって容易に分かるように、本発明にかかる三種のそれぞれの化合物は、テストを行った全ての用量でアミラセタムよりも意味のあるほどの高い効果を有していた。例えば、本発明の化合物Ｉ（７５０μＭから１．５ｍＭの用量範囲でテストが行われた。）は、同じ濃度のアニラセタムに比べて、応答範囲が６－９倍も大きくなるという効果を有していた。

ＥＰＳＰフィールドでの大きさが増加する割合（％）を、本発明の種々の化合物とアニラセタムとについて上述したように測定し、それを用いてそれぞれの化合物のＥＣ$_{50}$値を概算するために用量－応答曲線の対数（ｌｏｇ）を求めた。得られたＥＣ$_{50}$の値は、下表にまとめられている。最大応答を得ることができなかったいくつかの場合は、その場合に用いられた化合物の溶解性に限界があったことに起因しており、８５％の増加率に対応する最大応答があったものと推定した。この表に記載された種々の化合物は、次の構造式、即ち、



で示される。

化合物*	Y'	Y"	J	a	b	c	d	R'	EC_{50} (mM)
アニラセタム	O	-	N-C(O)	3	6	1	2	H	5
I	O	O	N	5	8	2	3	H	0.5
II	O	O	N	5	10	1	1	H	1.5
III	O	O	N	5	8	1	1	H	0.8
IV	O	O	CH-C(O)	3	6	1	1	H	0.9
V	O	O	N	5	10	1	1	CH_3	1.1
VI	O	O	N	4	8	1	1	H	1.2
VII	O	O	N	6	12	1	1	H	4
VIII	O	O	N	4	6	2	3	H	3
IX	O	N	N	5	8	1	0	H	4
X	O	N	N	5	10	1	0	H	1.3
XI	N	O	N	5	8	1	0	H	3
XII	N	NH	N	5	8	1	0	H	5
XIII	N	N	N	5	8	2	1	H	0.05
XIV	N	N	N	5	10	2	1	H	0.3
XV	$N(CH_3)_2$	-	N	5	8	-	-	-	1.7
XVI	O	O	N-C(O)	3	6	1	1	H	2

化合物I，III～V、及びVII～XIVは、上述した方法により合成した。
化合物II {1－(1，3－ベンゾジオキソール－5－イルカルボニル)－ピペリジン} 及び化合物VI {1－(1，3－ベンゾジオキソール－5－イルカルボニル)－ピロリジン} は、既知の化合物である。

実施例ＸＶＩ

本発明の化合物による長期間持続性効力増強の助長

長期間持続性効力増強｛long-term potentiation（ＬＴＰ）；高頻度刺激を行った場合の短い期間の後で、ＥＰＳＰ単応答の大きさが安定して増加していること｝を、海馬状組織のスライスにあるＣＡ１フィールドで本発明の化合物Ｉが存在していない場合｛図３において斑点が付与されている棒グラフ、Ｎ（図中に示された値の基礎となるデータポイントの数）＝６｝、及び本発明の化合物Ｉが１．５ｍＭ存在している場合｛図３において斜線が付与されている棒グラフ、Ｎ（同上）＝５｝について顕在化した。後者の場合において

効力増強の大きさは、テスト化合物が排泄され、かつその応答の大きさをテスト化合物を注入する前の応答の大きさと比較したあとで測定された。図３に示されているデータは、ＬＴＰに導入された後の４０分後、６０分後、９０分後におけるＥＰＳＰの大きさ（平均値及び標準偏差）が増加度（％）で示されている。

これらの研究において海馬状組織のスライスにあるＥＰＳＰフィールドは、シングルの刺激パルスによって顕在化され、そして実施例ＩＩおいて記載されているように、細胞外の電極を用いて記録された。ベースラインを確定する目的で２０－３０分間４０秒毎の応答を集積した後で、ＣＡ３軸策に供給されるパルスからなる１０回の短いバースト（burst）を使用することによって、ＬＴＰに導入された。それぞれのバーストは１０ミリ秒毎に分離された４個のパルスからなり、バーストとバーストとの間の間隔は２００ミリ秒であった。軸索刺激のパターンは、動物の海馬状組織で学習の際に観られるような放電リズムをまねており、そのパターンは「シータバースト刺激パラダイム（thera burst stimulation paradigm）」と言われている｛この点に関しては、例えばレイソン及びリンチらの文献（Larson and Lynch in Science Vol．232：985-988（1986））の記載を参照のこと｝。シングルパルス（４０秒毎に一回）を用いたテスティングは、続いて６０－９０分間行なわれ、それによってＥＰＳＰの増幅において、安定した効果増強量を測定することができる。図３に示されているように、２秒間のバースト刺激（即ち、２００ミリ秒ごとに分離している１０回のバースト）が、コントロールのスライス（斑点が付与された棒グラフ）でのＥＰＳＰフィールドの大きさを約２５％だけ大きくする。ＥＰＳＰの大きさの増加は、記録を行っている間（図３に示されているような実験においては９０分間）は安定している。長期間電極が植え付けられているラットを用いて行われた同等の実験においては、安定した記録が維持されている限り、例えば何週間というオーダーで、ＥＰＳＰの大きさの増加が持続することが示されている｛この点に関しては、ストウブリ及びリンチらの文献（Staubli and Lynch, in Brain Research 435：227-234（1987））の記載を参照のこと｝。この現象は、長期間持続性効力増強｛long-term potentiation（ＬＴＰ）｝と、その文献中では言われている。

ＬＴＰの導入にてテストされた化合物の効果を測定するために、１．５ｍＭの本発明の化合物Ｉを、シータバースト刺激を行う前に１５分かけて注入した。次にテストを行うための化合物を、ＥＰＳＰの半値幅（ＬＴＰによってではなく、テストされる化合物によって変換する幅）が処理を行う前のレベルに戻るまで排泄させた。続いてＥＰＳＰフィールドの大きさを、テスト化合物を注入しかつバースト刺激を行う前に測定された大きさと比較することによってＬＴＰの大きさを検出した。図３に示された斜線が付与された棒グラフは、５回の実験結果をまとめたもの（平均値及び標準偏差）である。図３を検討した上で分かるように、安定な長期間持続性効果増強の程度は本発明の化合物Ｉの存在下で行われたバースト刺激によって起こっており、それはその薬物（ｐ＜０．０２）が存在していない場合に施された同じ刺激によって導入された長期間持続性効果増強の程度のほぼ２倍の大きさであった。

ここに長期間持続性効果増強が記憶入力に関連していることの強力な証拠がある。したがって図３にまとめられているデータは、本発明の化合物Ｉが記憶のエンハンサーとして、未処置の動物で効果があることを示す基礎となりうる。

実施例ＸＶＩＩ

本発明の化合物Ｉを腹腔内注入した場合のラットの海馬状組織におけるモノシナプス性ＥＰＳＰ応答に対する効果

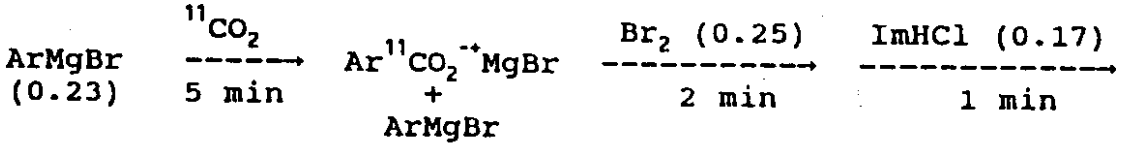
刺激用電極と記録用電極とを、実施例ＸＶにおいて説明したスライス実験で行ったのと同じシナプス性応答を活性化するため、またそのシナプス性応答をモニターするために、麻酔が施されたラットの海馬状組織に取り付けた。図４には、本発明の化合物Ｉを一度の腹腔内注入で投与（矢印で示されている）する前と後でのその応答の標準化された消失時間定数（平均値＋／－平均値の標準誤差）の大きさ（円形プロット，ｎ＝８）と、シクロヘキサデキストリン／塩からなる賦形剤を同様に投与する前と後での消失時間定数の大きさ（ひし形プロット，ｎ＝７）が示されている。ＥＰＳＰの消失に対する時間定数は、応答

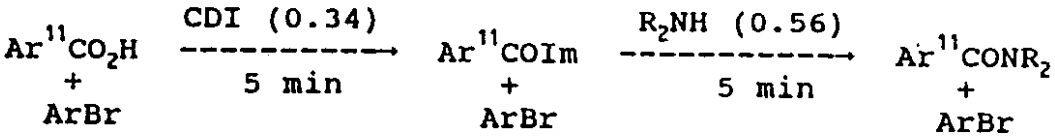
のなされる期間中、その測定が行われる。
これらの実験では、雄のスプレイ－ドウレイラットをウレタン（１．７ｇ／ｋｇ）を用いて麻酔を行い、かつ熱源ランプを用いて体温を３７℃に維持した。刺激用電極（二本がねじれたステンレススチール製ワイヤーからなり、テフロンで絶縁されていて、直径が１５０μｍのもの）を、海馬状組織のＣＡ３からＣＡ１へつながるシェーファー交連（ＳＣ）経路の道筋｛ブレグマ（Bregma）に関する座標において、３．５ｍｍ　Ｐ．、３．５ｍｍ　Ｌ．、及び３．０－３．７ｍｍ　Ｖ．｝の上の定位置に配設した。また記録用電極（ステンレススチール製でテフロンで絶縁されていて、直径が１５０μｍのもの）を、同じ側のＣＡ１フィールド（ブレグマに関する座標において、３．８ｍｍ　Ｐ．、２．９ｍｍ　Ｌ．、及び２．２－２．８ｍｍ　Ｖ．）、即ち電気生理学的に確かめられているＣＡ１のピラミダール層（strarum pyramidale：即ち放射状層に存在する層）に１００－２００μｍ腹側に近い部分に配設した。
対になったパルス（２００ミリ秒のインターパルス間隔；実施例ＸＶにおいて記載された方法を参照のこと）を用いてＳＣの刺激（０．１ミリ秒、１０－１００μＡ）を行うことで引き起こされる樹脂状のＥＰＳＰを反映している負極領域の電位を、それぞれの実験を行っている間中、２０秒間隔でコンピュータによって５００倍に増幅するとともに数値化した。テストを行うべき化合物（５０％の塩溶液からなる賦形剤に２０％　ｗ／ｖの２－ハイドロキシプロピル－ベーターシクロデキストリンを混合した溶液中に含まれる１２０－１８０ｍｇ／ｋｇの本発明の化合物Ｉ）あるいは賦形剤（１．５－２．１ｇ／ｋｇ）を、腹腔内注射によって注入した。図４に示された分析に用いられた全ての動物で、注入前の１０－６０分間と注入後の６０－１８０分間は、安定的なシナプス応答が行われていた。海馬状組織のスライスにおいてはＥＰＳＰの延長が本発明の化合物Ｉの最も顕著な効果であるという理由から、消失時間定数の時間経過のプロットを行った。消失時間定数を、シナプス応答の消失フェーズに合致する一次指数で測定し、注入前のコントロールの期間中に得られる値の割合（パーセント）で表した。
図４を検討することによって明らかであるように、テスト化合物はシナプス応答の期間をすばやく延長させ、かつこの効果は注入を行った６０－１２０分以内には消失した。本発明の化合物Ｉの効果は、対になったパルスの刺激による二次（プライムド）応答が幾分大きいことであった。応答期間についての効果は、このグループの化合物については典型的なものである（これは図１の右側のパネルに示されている応答１及び２と比較される）。一般的にシナプス応答を調節する目的でスライスにおいて用いられてきたこの他の操作手段は、消失時間定数にほとんど影響を与えない｛例えば、キシアオらの文献（Xiao et al.，（1991）同上文献）を参照のこと｝。これらの結果は、充分な量のテスト化合物を与えることによってそのテスト化合物が血液－脳関門を通ってin situで機能するＡＭＰＡ受容体を増強すること、及びテスト化合物が海馬状組織のスライスに直接的に供給された低用量の本発明の化合物Ｉと同様の態様で応答に対して影響を与えることを示している。活動中の海馬状組織の脳波図を、これらの実験において、本発明の化合物Ｉの注入が電位記録器の発作を生じないような状態で連続的にモニターした。

実施例ＸＶＩＩＩ

本発明の化合物ＩＩを腹腔内注入を行った後のその化合物ＩＩの分布

ヌートロピックな薬物、あるいはその活性な代謝産物が効果を現すためには、それらの薬物あるいはその代謝産物が血液－脳関門を通過する必要があるかあるいは血液－脳関門を通って直接導入されなくてはならない。本発明の化合物が血液－脳関門を通過する可能性をテストする目的で、本発明の化合物ＩＩをカーボン－１１を用いてラベルした。
放射ラベルされた本発明の化合物ＩＩ（上記の表を参照のこと）を、下記のスキームによって合成した（ここで括弧の中に記載された数字は、用いた試薬の量（ミリモル）を意味している）。：





ここで、Ａｒはアリル基（例えばメチレンジオキシベンゼン）を意味し、Ｉｍはイミダゾール（したがって、ＩｍＨＣｌはイミダゾールハイドロクロライドを意味する）を意味し、またＲはアルキルラジカルあるいはアルキレンラジカル（例えばR_2NHの場合はピペリジンを意味する）を意味する。^{11}C－ラベルされたCO_2は、サイクロトロン照射によって生成され、続いて上述した合成スキームで用いられる。この合成が終わるまでの時間は約２２分（カーボン－１１の半減期の２倍）である。C_{18} Ｓｅｐ Ｐａｋで［^{11}C］ＩＩを精製した後、その２６０μＣｉを、挙動性の研究において採用した１００ｍｇ／Ｋｇの用量になるように、生理学的な緩衝塩溶液中に２３％のプロピレングリコールと１０％のエタノールとを混合した溶液１ｍｌにおいて、キャリアとしての２０ｍｇの放射活性化処理をしていないＩＩを用いて希釈した。最終的に得られたこの溶液１ｍｌを、ハロタン麻酔（酸素に１．４－１．７％含まれる）を施した２００ｇのラットに、腹腔内（ｉ．ｐ）注入によって投与した。

ラットの体内における放射ラベルの生物学的分布を、ポジトロンカメラ｛スキャンディトロニックス ＰＣ２０４８－１５Ｂ（Scanditronix PC2048-15B）｝を用いてモニターし、時間－活性化曲線をバックス３５００（a Vax 3500：Digital Equipment Corporation）を用いて構築して図５に示した。関心のもたれる次のａ）～ｄ）の４つの領域が選択された。ａ）肝臓、一番上部の曲線（□）で示されている。ｂ）心臓、上から二番目の曲線（◆）で示されている。ｃ）「柔軟性のある組織」即ち筋肉組織、３０分経過した時点で上から三番目の曲線（◇）で示されている。ｄ）脳、一番下の曲線（■）で示されている。

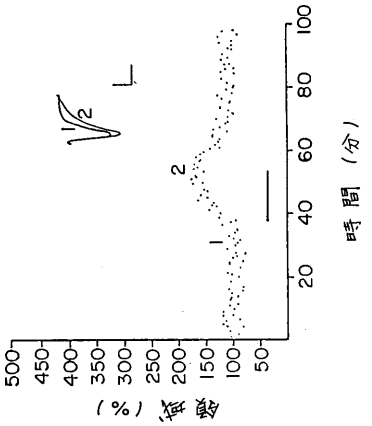
図５に示された結果によって、肝臓での取り込みが注入後約３分間でピークに達し、心臓及び脳での取り込みは注入後約５分間でピークに達し、かつ柔軟な組織での取り込みは注入後約１７分間でピークに達することがわかる。肝臓におけるレベルは、ピークに達したあとの最初の５分間ではっきりと減少し、その後は徐々に減少する。そのほかの三つの組織のレベルは、ピークに達したあとでかなりゆっくりと減少する。

驚くようなことではないが、肝臓が最大の取り込み量を示しており、次が心臓である。特に重要な点は、脳での取り込み量が心臓での取り込み量とほとんど同じであり、かつ肝臓での取り込み量の４分の１であるという事実である。このことは、本発明の化合物ＩＩが血液－脳関門を自由に通過できることを示している。

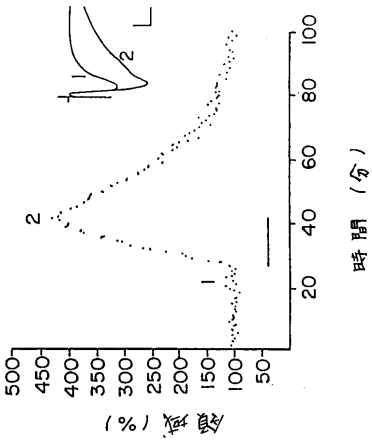
さらに、本発明の化合物ＩＩは比較的迅速に標的組織に取り込まれて、かつ長い時間脳に留まっている。これらの特徴は、本発明の化合物が必要とされる前の短時間の間にその化合物を投与すればよいこと、またその化合物の投与を頻繁に行う必要がないことを示している。

この明細書中では本発明は、特定の実施例を参照して詳細に説明されている。しかしながら、本発明の精神及び目的を越えない範囲内で種々の変形や修飾を加えることができることは明らかである。

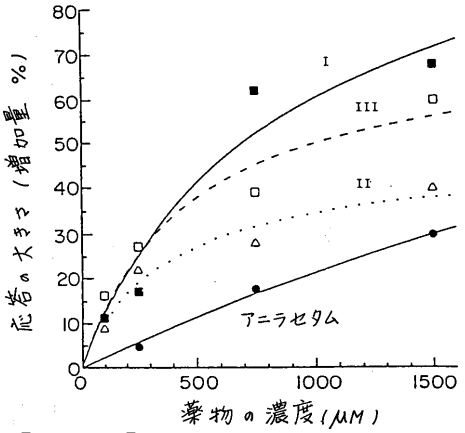
【図１Ａ】



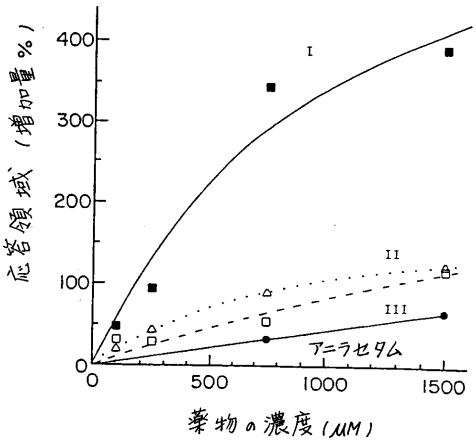
【図１Ｂ】



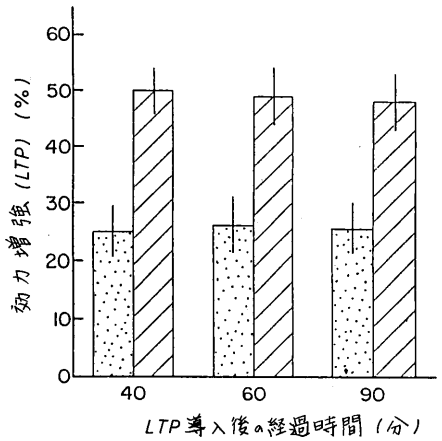
【図２Ａ】



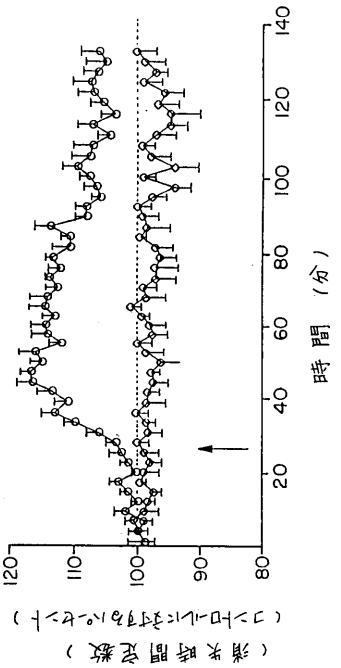
【図２Ｂ】



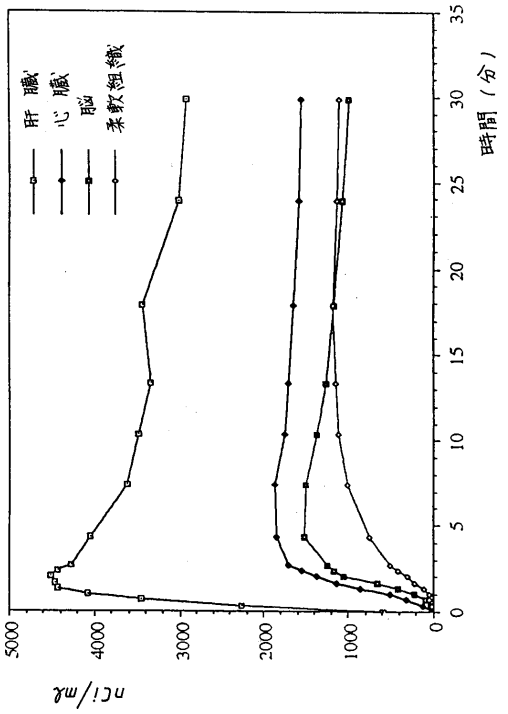
【図３】



【図４】



【図５】


肝臓
心臓
脳
筋肉組織
nCi/mL
時間（分）
0
1000
2000
3000
4000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***31/4433***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4433	
A61K	***31/443***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/443	
A61K	***31/4025***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4025	
A61K	***31/4439***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4439	
A61K	***31/454***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/454	
A61K	***31/444***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/444	
A61K	***31/4545***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4545	
A61P	***25/28***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/28	
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１０７

(72)発明者　ロジャース　ゲーリー　エイ.
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９３１０５　サンタバーバラ　フットヒルロード　３０５６

審査官　大久保　元浩

(56)参考文献　特開平０４－１７８３８５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９２／００７８４７（WO，Ａ１）
SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, ABSTRACTS OF THE ANNUAL MEETING, １９９１年１１月１０日, P.796 317.19
J. NEUROCHEM., １９９２年　４月, 58(4), 1199-1204
J. PHYSIOL., １９９０年, 424, 533-543
DATABASE CA ON STN, １９８７年, ACC.NO. 107:39671
南山堂　医学大辞典, (株) 南山堂, １９９０年　２月　１日, 第17版, P.526,1352-1353
DATABASE CA ON STN, ACC.NO. 93:125772

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D201/00 - 521/00
A61K 31/00 - 31/80
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)