

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3626191号
(P3626191)

(45) 発行日 平成17年3月2日(2005.3.2)

(24) 登録日 平成16年12月10日(2004.12.10)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 C 217/54

C O 7 C 217/54

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/38

A 6 1 K 31/38

請求項の数 10 (全 29 頁) 最終頁に続く

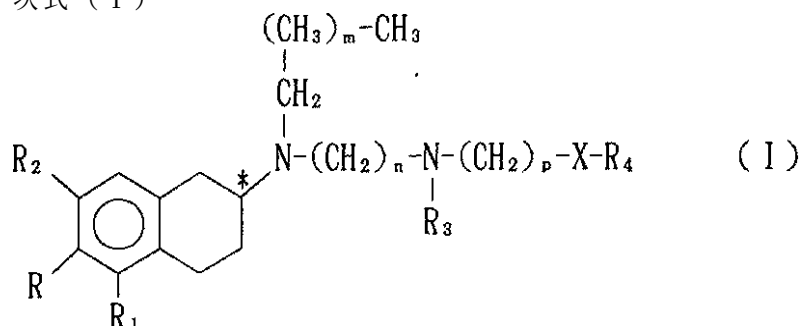
(21) 出願番号	特願平7-508959	(73) 特許権者	ザンボン グループ エス. ピー. エー. イタリア国 ▲1▼—36100 ヴィチ エンザ ヴィア ディラ チミーカ, 9
(86) (22) 出願日	平成6年9月7日(1994.9.7)	(74) 代理人	弁理士 有賀 三幸
(65) 公表番号	特表平9-502448	(74) 代理人	弁理士 高野 登志雄
(43) 公表日	平成9年3月11日(1997.3.11)	(74) 代理人	弁理士 中嶋 俊夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP1994/002981	(74) 代理人	弁理士 的場 ひろみ
(87) 国際公開番号	W01995/007885	(72) 発明者	モンタナリ, ステファニア イタリア国 ▲1▼—20139 ミラン ヴィア マルチネンゴ, 1
(87) 国際公開日	平成7年3月23日(1995.3.23)		最終頁に続く
審査請求日	平成13年5月8日(2001.5.8)		
(31) 優先権主張番号	M193A001973		
(32) 優先日	平成5年9月14日(1993.9.14)		
(33) 優先権主張国	イタリア(IT)		

(54) 【発明の名称】 心臓血管系に活性な2-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

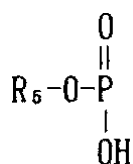
次式 (I)



〔式中、Rは水素原子又はOY基を示し；

R₁は水素原子又はOY'基を示し；R₂は水素原子又はOY''基を示し；但し、R、R₁及びR₂の少なくとも1個は水素であるがR、R₁及びR₂は同時に水素原子ではなく、R₁及びR₂は同時にそれぞれOY'又はOY''基ではなく；

Y、Y'及びY''は、同一または異なって、水素原子又は任意に置換された脂肪族、芳香族若しくは複素芳香族カルボン酸、任意に置換された炭酸若しくはカルバミン酸、式：



(式中、R₅は、水素原子；ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、カルボキシ及びアルコシカルボニルから選択された1又は2以上の基で任意に置換されたC₁～C₆アルキル；又はフェニルである)

のリン酸から誘導されるアシル基を示し、

mは1及び2から選択される整数、

nは3～8の整数、

pは2～4の整数、

R₃は水素原子又はC₁～C₄アルキルを示し、

R₄は、ハロゲン原子、C₁～C₃アルキル若しくはアルコキシによって任意に置換されたフェニル又は酸素、窒素及び硫黄から選択された1又は2以上のヘテロ原子を有し、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁～C₃アルキル若しくはアルコキシ基で任意に置換された5－若しくは6－員の複素アリールを示し；

XはCH₂、NH、S、SO、SO₂、CO、CF₂又はOを示し、R₄が5－若しくは6－員の複素アリールであるときXは単結合であってもよい；

但し、XがOのときR₄はフェニルではなく、XがCH₂のときR₄はフェニル又はピリジルではない；

星印は不斉炭素原子を示す]

で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】

RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが5、6及び7から選択される整数である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが6、mが1、pが2又は3、XがS、CO又はNHであり、R₄が1個又は2個のメチル基、メトキシ基、クロロ基によって任意に置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが6、mが1、pが2、XがS、O又は単結合であり、R₄がヒドロキシ基、メチル基又はメトキシ基によって任意に置換されたチエニル、ピリジル、イミダゾリル及びイソオキサゾリルから選択された複素アリールである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Y、Y'及びY''の1個又は2個が、同一または異なって、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸から任意に置換された安息香酸若しくはピリジンカルボン酸又はリン酸、カルバミン酸若しくは炭酸から誘導されるアシル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

光学的活性体である請求項1記載の化合物。

【請求項7】

星印によって示される炭素原子が(S)立体配置を有する請求の請求項1記載の化合物。

【請求項8】

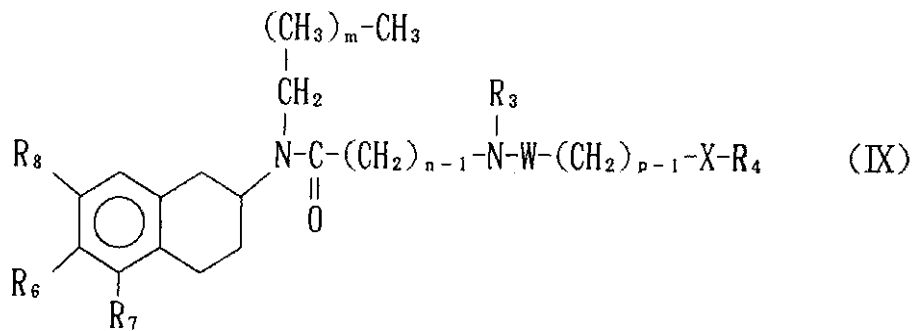
次式 (IX)

10

20

30

40



(式中、 m 、 n 、 p 、 X 、 R_3 及び R_4 は請求項1記載と同じ、 R_6 は水素原子又は OY''' 基（
但し、 Y''' は水素原子又は例えばメチル、ベンジル、ベンゾイル及び4-メトキシベンゾ
イルから選択される保護基である）を示し、
 R_7 及び R_8 は、同一または異なって、水素原子又は OY''' 基を示し、
但し、 R_6 、 R_7 及び R_8 の少なくとも1個は水素原子であるが R_6 、 R_7 及び R_8 は同時に水素原子
ではなく、 R_7 及び R_8 は同時に OY''' ではなく、
 W は CH_2 又は CO 基を示す)

で表される化合物の還元を含む請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項9】

請求項1記載の化合物を、適当な担体との混合物で治療的に有効量含有する薬剤組成物。

【請求項10】

心臓血管疾患治療用である請求項9記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は心臓血管系に活性な化合物に関する。特に本発明は、2-アミノ-1,2,3,4-テ
トラヒドロナフタレン誘導体及び治療分野でのその使用に関する。

背景技術

幾つかのヒドロキシル化2-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンがドーパミン作
動性受容体の作用薬であることが知られており、最善のドーパミン作動性活性を確保し同
時にドーパミンの望ましくない作用を回避することができる構造特性を決定するために、
構造活性関係についての幾つかの研究がなされてきた。

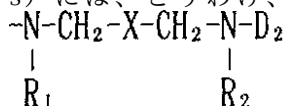
これらの研究に関する興味深いレビューは、H.E.Katerinopoulos及びD.I.Schusterにより
、*Drugs of the Future*、第12巻、第3号、第223-253頁、(1987年)に発表された報文
に集められている。

しかしながら、種々の研究にもかかわらず、ドーパミン作動性受容体のトポロジーは未だ
解明されておらず、一連の受容体モデルが過去10年間に提案されている。

構造的にドーパミン及び／又は2-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンに関連す
る化合物の分野で、幾人かの著者は、アミノ官能基に $C_3 \sim C_4$ アルキル基が存在することが
ドーパミン作用活性のための必要条件の一つであることを見出したが、アミノ基の第二置
換基の構造的必要条件は未だ見出されていない。

とはいうものの文献には、実際にこれらの2個の置換基の構造的特徴がいかにして極度に
変化することができるかを示す例とともに、分子における小さな変化が定量的及び定性的
に関連しつつ薬理学的活性にいかにして影響を及ぼし得るかを示す幾つかの例が記載され
ている。

最も重要な例の中では、下記のものが引用される。ヨーロッパ特許出願第72061号 (Fison
s) には、とりわけ、式：

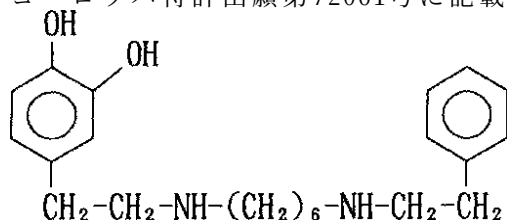


(式中、 X は、任意にヒドロキシで置換されてもよい $-(CH_2)_n-$ 鎖を示し; n は1~7
の整数であり; R_1 及び R_2 は、同一または異なって、水素、アルキル又はフェニルを示し; D_2

は水素、アルキル、フェニル、1又は2以上のヒドロキシ、ピリジル若しくはフェニルで置換されたアルキル、またはハロゲン、アルキル、アミノ、アルコキシ若しくはニトロで置換されたフェニルで置換されたアルキルを示し、又はD₂はドーパミンのフェニルエチル単位若しくはヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル単位であってよい。）

で表されるモノー又はジ置換部分を有するドーパミン類及びアミノ-テトラヒドロナフタレン類が記載されている。

ヨーロッパ特許出願第72061号に記載されている化合物の中で、式：



10

の化合物〔その国際一般的名称はドーペキサミン (dopexamine) である (メルクインデックス第XI版、No.3418、第538頁)〕は、本発明者等が知る限り、開発され急性心不全の治療に使用された唯一の化合物である。

ドーペキサミンはヨーロッパ特許出願第72061号に記載され例示された幾つかの化合物から選択された化合物であったにもかかわらず、重要な点は、この化合物がドーパミンよりも活性が低いドーパミン作動性受容体の作用薬であり、ドーパミン自体と同様、経口投与では吸収されないことである [A.Fitton及びP.Benfield、Drugs、第39巻、第2号、第308

20

—330頁 (1990年)] 。

ヨーロッパ特許出願第142283号 (Fisons) には、ドーパミンのアナログであってドーパミン単位のアミノ基がやはり第二級である化合物の種類が記載されている。

文献には、経口投与の場合でもドーペキサミンの有利な性質を保持する目的又は両方のドーパミン作動性受容体に対する選択性を増加させる目的を有する、カテコールアミン構造を含有する幾つかの化合物が記載されている。

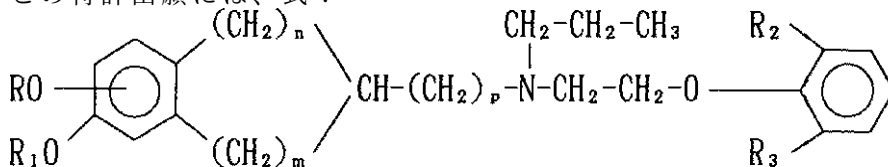
しかしながら、本発明者等の知る限り、これらの化合物の何れも全ての必要な性質を示さなかった。

高血圧症及び心不全の具体的治療のために使用しうる、ドーパミンよりも効力があり且つ特定のドーパミン作用受容体亜型 (D₁又はD₂) に対して選択的でないドーパミン作動性作用薬であり、他の受容体系と相互作用せず、同時に、副作用又は経口で吸収されないこと及び作用時間が短いことなど治療面におけるドーパミンの欠点の何れをも示さない医薬についての必要性が、医師の間になお存在している (Goodman及びGilmanの "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 第VII版、第161—163頁) 。

30

これに関連して、ヨーロッパ特許出願第321968号 (SIMES Societa Italiana Medicinali e Sintetici S.p.A.現在Zambon Group S.p.A.) には興味深い化合物が記載されている。

この特許出願には、式：



40

(式中、R及びR₁は、同一または異なって、水素又は脂肪族、芳香族若しくは複素芳香族カルボン酸から、炭酸若しくはカルバミン酸から若しくはリン酸から誘導されるアシルを示し;n及びpは0及び1から選択される整数;mは、n+p=1であり且つm+nが2、3又は4であるように1、2、3及び4の中から選択される整数;R₂及びR₃は、同一または異なって、水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを示す。)

で表される化合物が記載されている。

これらの化合物はD₁及びD₂ドーパミン作動性受容体作用薬であるとともにα₁-拮抗作用を示し、他の受容体系と相互作用しないが、これらは経口投与で活性を示すためには適当

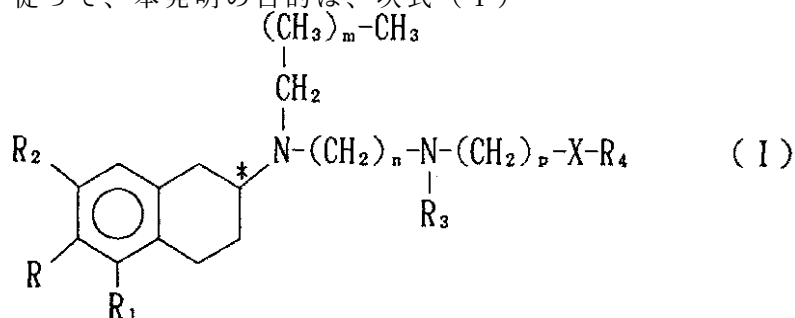
50

なプロドラッグに変化させなくてはならない。

本発明者等は、ドーパミンよりも効力のあるドーパミン作動性受容体作用薬であり、他の受容体系とは実質的に相互作用がなく、そして特に経口により吸収され且つ長期の作用を有する化合物を見出した。

発明の開示

従って、本発明の目的は、次式 (I)



10

[式中、Rは水素原子又はOY基を示し；

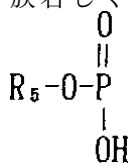
R₁は水素原子又はOY'基を示し；

R₂は水素原子又はOY''基を示し；

但し、R、R₁及びR₂の少なくとも1個は水素であるがR、R₁及びR₂は同時に水素原子ではなく、R₁及びR₂は同時にそれぞれOY'又はOY''基ではなく；

Y、Y'及びY''は、同一または異なって、水素原子又は任意に置換された脂肪族、芳香族若しくは複素芳香族カルボン酸、任意に置換された炭酸若しくはカルバミン酸、式：

20



(式中、R₅は、水素原子；ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、カルボキシ及びアルコシカルボニルから選択された1又は2以上の基で任意に置換されたC₁~C₆アルキル；又はフェニルである)のリン酸から誘導されるアシル基を示し；

mは1及び2から選択される整数；

nは3~8の整数；

pは2~4の整数；

R₃は水素原子又はC₁~C₄アルキルを示し；

R₄は、ハロゲン原子、C₁~C₃アルキル若しくはアルコキシによって任意に置換されたフェニル又は酸素、窒素及び硫黄から選択された1又は2以上のヘテロ原子を有し、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁~C₃アルキル若しくはアルコキシ基で任意に置換された5-若しくは6-員の複素アリールを示し；

XはCH₂、NH、S、SO、SO₂、CO、CF₂又はOを示し、R₄が5-若しくは6-員の複素アリールであるときXは単結合であってもよい；但し、XがOのときR₄はフェニルではなく、XがCH₂のときR₄はフェニル又はピリジルではない；

星印は不斉炭素原子を示す]

40

で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

式 (I) の化合物は、星印によって示された少なくとも1個の不斉中心を有し、立体異性体の形であってよい。本発明の目的物は、立体異性体混合物の形及び単独立体異性体の形の式 (I) の化合物である。

式 (I) の化合物は、経口によっても活性でしかも長期活性を有するドーパミン作動性受容体作用薬であり、これらは心臓血管分野の治療、特に動脈高血圧症及び心不全、腎不全、末梢動脈症並びに脳血管不全の治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

アルキル基又はアルコキシ基の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、n-

50

プロポキシ及びイソプロポキシが挙げられる。

酸素、窒素及び硫黄から選択された1又は2以上のヘテロ原子を有する5-又は6-員の複素アリールの具体的な例としては、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピペラジニル及びピロリルが挙げられる。

用語「脂肪族カルボン酸から誘導されるアシル基」は、1～6個の炭素原子を有し、フェニル、ハロゲン又はヒドロキシ基で任意に置換された直鎖または分岐脂肪族カルボン酸から誘導されるアシル基を示す。その具体例としては、下記の酸、即ちギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸及びピバル酸から誘導されるアシル基が挙げられ；その他、芳香族又は複素芳香族カルボン酸からのアシル基としては、アルキル、アルコキシ、ハロゲン又はニトロ基で任意に置換された安息香酸、ピリジンカルボン酸（2-、3-又は4-ピリジンカルボン酸）、ピロールカルボン酸、イソオキサゾールカルボン酸及びキノリンカルボン酸から誘導されたものが挙げられる。具体的な例としては、ベンゾイル、2-ピリジンカルボニル、3-ピリジンカルボニル、4-ピリジンカルボニル、2-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-メチルベンゾイル、3-メチルベンゾイル、4-メチルベンゾイル、2,4-ジメチルベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-イソブチルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイルが挙げられる。

カルバミン酸及び炭酸についての好ましい置換基はアルキル及びフェニルである。

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素である。

式(I)の好ましい化合物は、星印によって示された炭素原子が(S)立体配置を有する化合物である。

式(I)の特に好ましい化合物は、RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが5、6及び7から選択される整数である化合物である。

式(I)の更に好ましい化合物の種類は、RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが6、mが1、pが2又は3、XがS、CO又はNH、R₄が1又は2個のメチル基、メトキシ基、クロロ基で任意に置換されたフェニルである化合物である。

式(I)の更に好ましい化合物の他の種類は、RがOYであり、R₁がOY'であり、Y、Y'及びR₂が水素原子であり、nが6であり、mが1であり、pが2であり、XがS、O又は単結合であり、R₄がヒドロキシ基、メチル基又はメトキシ基で任意に置換されたチエニル、ピリジル、イミダゾリル及びイソオキサゾリルから選択された複素アリールである化合物である。

式(I)の好ましい化合物の具体例としては下記のものが挙げられる：

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2,6-ジクロロフェニルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-[2-(5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ)ナフチル]-N-プロピル-N'-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチル]-N'-プロピル-1,6-ヘキサンジアミン

(S)-N-[2-(5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ)ナフチル]-N-プロピル-N'-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチル]-N'-メチル-1,6-ヘキサンジアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-クロロフェニルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[3-(2,6-ジクロロフェニルチオ)プロピルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[4-(2-メトキシフェニル)-4-オキソブチル

10

20

30

40

50

アミノ] ヘキシル] -5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン
 (S)-N-プロピル-N-[6-[2-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)チオ]エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン 10

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-イミダゾリル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[3-(2-メトキシフェニル)-3-オキシプロピルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-メトキシ-2-ピリジロキシ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-ピリジルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン 20

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-メトキシフェニルアミノ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

(S)-N-プロピル-N-[6-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)プロピルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン

カテコール又はフェノール誘導体の分野に於いて一般的に知られていることであるが、Y、Y'及びY"の少なくとも1個が水素ではない式(I)で表される化合物は、式(I)の対応する化合物のプロドラッグである。 30

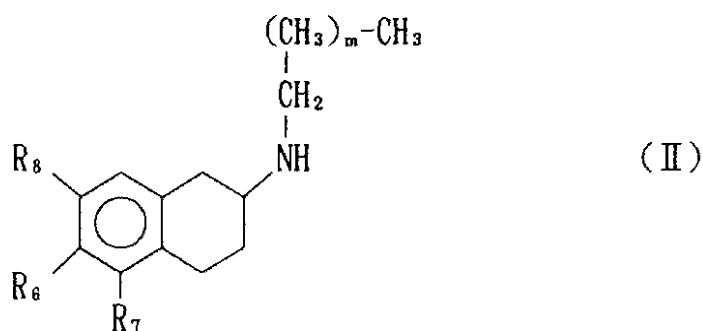
式(I)の化合物の中で、好ましいプロドラッグは、Y、Y'及びY"の1個又は2個が、同一または異なって、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸から、任意に置換された安息香酸又はピリジンカルボン酸から、または、リン酸、カルバミン酸あるいは炭酸から誘導されるアシル基である化合物である。

更に好ましいプロドラッグは、Y、Y'及びY"の2個が酢酸から誘導されるアシル基である式(I)の化合物、並びにY、Y'及びY"の1個又は2個がリン酸から誘導されるアシル基である式(I)の化合物である。

式(I)の化合物の薬理的に許容される塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、3,7-ジ- ϵ -ブチルナフタレン-1,5-ジスルホン酸(ジブジン酸(dibudinic acid))のような有機酸又は無機酸との塩が挙げられる。式(I)の化合物の好ましい塩は、塩酸又は臭化水素酸との塩である。 40

式(I)の化合物の製造は、以下に記載する合成方法によって行うことができる。

この方法には、式：

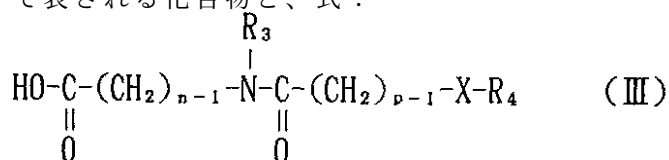


(式中、 R_6 は水素原子又は OY''' 基(Y''' は水素原子又は例えばメチル、ベンジル、ベン

10

ゾイル及び4-メトキシベンゾイルから選択される保護基である)を示し;
 R_7 及び R_8 は、同一または異なって、水素原子又は OY''' 基を示し;但し、 R_6 、 R_7 及び R_8 の
 少なくとも1個は水素原子であるが R_6 、 R_7 及び R_8 は同時に水素原子ではなく、 R_7 及び R_8 は
 同時に OY''' ではない; m は前記と同じ。)

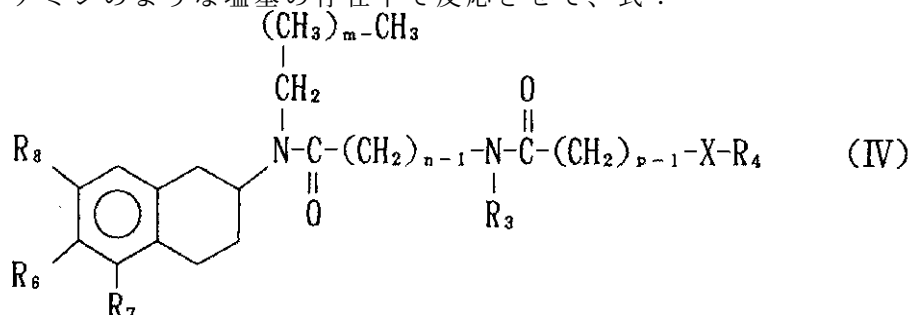
で表される化合物と、式:



(式中、 n 、 p 、 X 、 R_3 及び R_4 は前記と同じ。)

20

の酸又はアシルハライド若しくはin situで任意に製造することができる混合無水物のよ
 うなその反応性誘導体とを、不活性溶媒中で、炭酸アルカリ、重炭酸アルカリ又は第三級
 アミンのような塩基の存在下で反応させて、式:



30

(式中、 m 、 n 、 p 、 X 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前記と同じ。)

の中間体化合物を得ること及びヒドロキシ基の任意の脱保護の後又は前にこれを還元して
 式(I)の化合物を得ることが含まれる。

式(IV)の化合物の還元は、求電子還元剤で、特に任意に硫化ジメチル、テトラヒドロフ
 ラン、トリエチルアミンのような脂肪族アミン又は N,N -ジエチルアニリン若しくはピリ
 ジンのような芳香族アミンと錯体化したジボランを用いて行うことができる。

また、この還元は水素化金属、例えば水素化アルミニウムリチウムのような求核性還元剤
 を用いて行うことができる。

この還元反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又は1,2-ジメトキシエ
 タンのような適当な溶媒中で行われる。

40

ヒドロキシ基の任意の脱保護は、加水分解又は水素化分解のような一般的な方法に従って
 行われる。

R_3 が水素ではない式(I)の化合物は、 R_3 が水素($R_3 = H$)である式(I)の対応する化
 合物のアルキル化によっても製造することができる。

このアルキル化は、例えば、式(I) ($R_3 = H$)で表される化合物を適当な $C_1 \sim C_4$ 脂肪族
 カルボン酸又はその反応性誘導体で処理し、次いで得られたアミド誘導体を還元すること
 によって行うことができる。

式(II)で表される化合物は、公知であるか又はこれは公知の方法(英国特許第1509454
 号、The Wellcome Foundation Ltd.)によって容易に製造される。

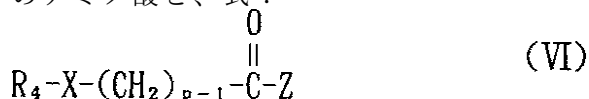
50

式 (III) の化合物もまた、公知であるか又はこれは式：



(式中、 R_3 及び n は前記と同じ。)

のアミノ酸と、式：



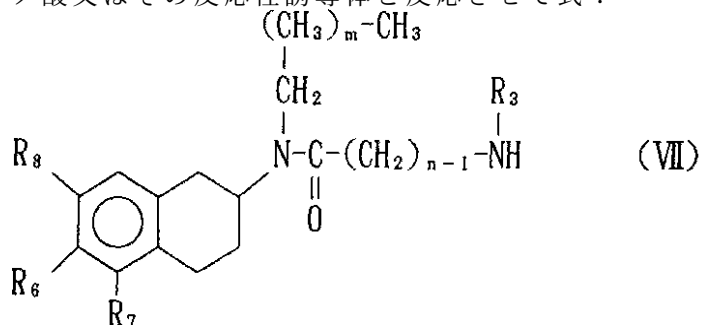
(式中、 R_4 、 p 及び X は前記と同じ、 Z は塩素原子又は臭素原子を示す。)

10

の酸誘導体との縮合などの一般的な方法に従って容易に製造される。

また、式 (I) の化合物の合成は、異なった順序によって行うことができる。

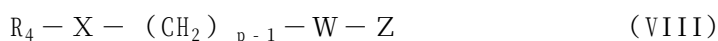
従って、式 (II) の化合物を、最初に、アミノ官能基が任意に保護された式 (V) のアミノ酸又はその反応性誘導体と反応させて式：



20

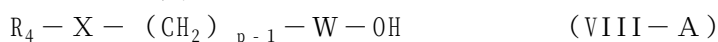
(式中、 m 、 n 、 R_3 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前記と同じ。)

の中間体を得、次いでこれを式：



(式中、 p 、 X 、 R_4 及び Z は前記と同じ、 W は CH_2 又は CO 基を示す。)

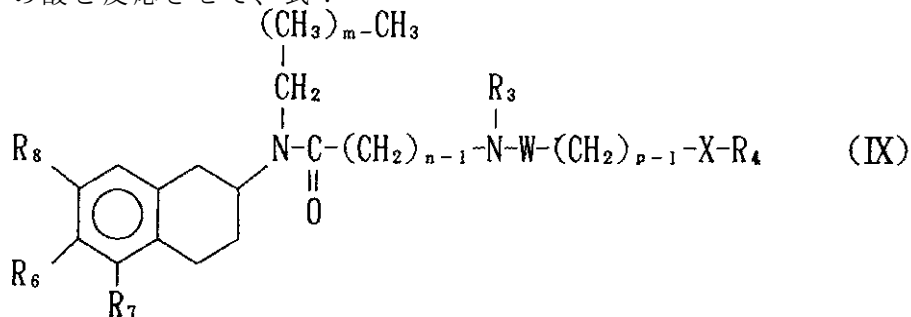
のハライド又は式：



(式中、 p 、 X 及び R_4 は前記と同じ、 W は CO 基を示す。)

30

の酸と反応させて、式：



(式中、 m 、 n 、 p 、 X 、 W 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前記と同じ。)

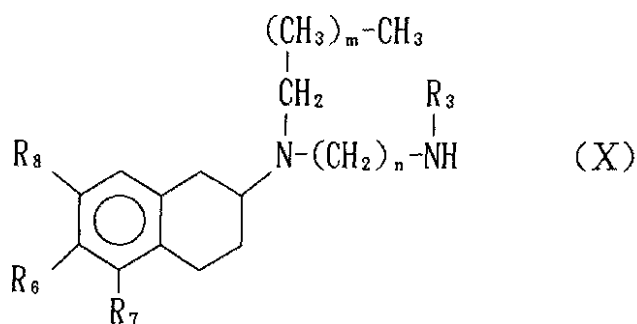
40

の対応する中間体を得ることができる。

ヒドロキシ基の任意の脱保護の後又は前の、次の還元によって、本発明の目的物である式 (I) の化合物が得られる。

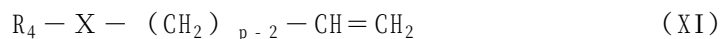
式 (VI)、(VIII) 及び (VIII-A) の中間体は公知であるか又は一般的な方法に従って容易に製造される。

X が CO 基である式 (I) の化合物の別の製造方法は、前記の還元反応に従った式 (VII) の化合物の最初の還元及びそれに続く、前記のようにして得られた



(式中、 m 、 n 、 R_3 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は前記と同じ。)

の中間体と、式：



(式中、 p 及び R_4 は前記と同じであり、 X はCO基を示す。)

で表される化合物との反応により、任意に脱保護した後に式(I)の対応する化合物を得ることからなる。

式(XI)の中間体は公知であるか又は公知の方法によって容易に製造される。

光学活性形の式(I)の化合物は、光学分離により又は立体特異性若しくは立体選択的合成により得られる。

式(I)の化合物の塩の製造は一般的な方法に従って行われる。

式(I)の化合物は、インビトロ結合試験(実施例24)により示されるように、ドーパミンよりも少なくとも10倍効力のある D_1 及び D_2 ドーパミン作動性受容体の作用薬である。

更に、これらはまたドーベキサミン及び前記ヨーロッパ特許出願第321968号に記載されている化合物よりも効力がある。

本発明の目的物である式(I)の化合物はまた、ドーパミン及びドーベキサミンとは反対に経口投与後にインビボで活性である(実施例25)。

更に、特定の相互作用試験によって、式(I)の化合物が他の受容体系と顕著に相互作用しないことが示され、従ってこれらは非常に高い特異性を有する。

式(I)の化合物はまた、経口投与によって中枢神経系に対して非活性であって、この影響がないという点はカテコールアミン構造を有する他の化合物とは異なる有利な特性である。

中枢神経系への活性がないと共に、選択性及び受容体特異性という特性により、式(I)の化合物は、心臓血管疾患の治療、そして主に抗高血圧治療、心不全の治療、腎不全の治療、末梢動脈症の治療及び脳血管不全の治療に特に好適なものとなる。

より優れた活性、選択性及び受容体特異性に加えて、本発明の目的物である式(I)の化合物を参照化合物とは異なったものにする別の特徴は、経口によるその吸収及びその長期作用である。

その結果、実際の治療用途においては、式(I)の化合物は、ドーパミン及びドーベキサミンとは異なって輸液及び経腸により投与することができる。治療用量は通常1日5mg~1gであり、各投与は経口により5~300mgである。

有効治療量の1種又は2種以上の式(I)の化合物又はその薬理学的に許容される塩を適当な担体と混合して含有する薬剤組成物は、本発明の別の目的物である。

本発明の目的物である薬剤組成物は経腸又は非経口投与に適した液体であってよく、好ましくは経口投与に適した錠剤、カプセル剤、顆粒剤のような固体であってよい。

本発明の目的物である薬剤組成物の製造は、伝統的な方法に従って行うことができる。

本発明を更に説明するため、下記の実施例を示す。

実施例1

(S)-N-プロピオニル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

(S)-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(31g;150mmol)とトリエチルアミン(23ml;165mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(310ml)に溶解し、得られた溶液に塩化プロピオニル(14.3ml;165mmol)を室温、窒素雰囲気下で加えた。

10

20

30

40

50

反応混合物を攪拌下に1時間維持し、次いでこれを水(1.5l)中に注いだ。

固体を水で洗浄することによって濾別し、真空下で50℃で乾燥して、(S)-N-プロピオニル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(32.8g)を得た。

m.p. 149–151℃

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) : 1.14 (t, 3H) ; 1.70–1.80 (m, 1H) ; 2.02 (m, 1H) ; 2.18 (q, 2H) ; 2.57 (dd, 1H) ; 2.75–3.00 (m, 2H) ; 3.04 (dd, 1H) ; 3.80 (s, 3H) ; 3.84 (s, 3H) ; 4.25 (m, 1H) ; 5.47 (bd, 1H) ; 6.74 (d, 1H) ; 6.78 (d, 1H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 264 [M+1] , 190.

実施例 2

10

(S)-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩の製造

実施例1と同様にして製造した(S)-N-プロピオニル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(22.5g; 85.4mmol)を無水テトラヒドロフラン(900ml)に溶解し、得られた溶液にボラン-硫化ジメチル錯体(82ml; 854.4mmol)を室温、窒素雰囲気下で滴下により加えた。反応混合物を還流下で1.5時間加熱した。15℃に冷却した後、塩酸(9.5ml)をメタノール(274ml)に溶解し、得られた36%溶液を、注意しながら滴下により加えた。

混合物を還流下で1時間加熱し、次いで大気圧下で溶媒(約500ml)を留去し、真空下で乾固するまで蒸発させた。

20

得られた粗体を無水エタノールで捕集し、溶液を還流下に加熱し、冷却及び濾過した後、(S)-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩(23g)を得た。

m.p. 257–262℃

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 0.96 (t, 3H) ; 1.65–1.80 (m, 3H) ; 2.29 (m, 1H) ; 2.60 (m, 1H) ; 2.80–3.00 (m, 4H) ; 3.13 (dd, 1H) ; 3.34 (m, 1H) ; 3.68 (s, 3H) ; 3.77 (s, 3H) ; 6.83 (d, 1H) ; 6.89 (d, 1H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 250 [M+1] .

実施例 3

(S)-N-プロピル-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン臭化水素酸塩の製造

30

実施例2と同様にして製造した(S)-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩(22g; 76.9mmol)を48%臭化水素酸(220ml)に溶解し、得られた溶液を還流下(約130℃)で3時間加熱した。溶媒を真空下で乾固するまで蒸発させ、残渣をトルエンに加え、乾固するまで蒸発させ、これを2回行った。得られた粗体を酢酸エチルで捕集し、濾過して(S)-N-プロピル-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン臭化水素酸塩(23g)を得た。

m.p. 219–222℃

[α]_D = –54.59° (メタノール中、1%)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) : 0.93 (t, 3H) ; 1.68 (m, 3H) ; 2.25 (m, 1H) ; 2.40–2.55 (m, 1H) ; 2.70–3.10 (m, 5H) ; 3.31 (m, 1H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.61 (d, 1H) .

40

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 222 [M+1] .

実施例 4

[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]酢酸エチルエステルの製造

2-メルカプト-1-メチルイミダゾール(5.7g; 50.0mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解して溶液を調製した。水素化ナトリウム(1.3g; 54.1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に懸濁させて得られた、攪拌下に室温に維持した懸濁液に、上記の2-メルカプト-1-メチルイミダゾールの溶液を温度が35℃を越えないようにチェックしながら滴下により加えた。

45分後に、ブロモ酢酸エチル(8.4g; 50.0mmol)を加えた。反応混合物を攪拌下に室温で

50

2時間維持した。

水(100ml)及びエチルエーテル(150ml)を加えた後、相を分離させ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまで蒸発させた。

得られた粗体を、シリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール=99:1でカラムクロマトグラフィーにより精製して、[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]酢酸エチルエステル(3.4g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.20 (t, 3H) ; 3.64 (s, 3H) ; 3.78 (s, 2H) ; 4.12 (q, 2H) ; 6.89 (d, 1H) ; 7.02 (d, 4H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 201 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

(2-メトキシフェニルチオ)酢酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.17 (t, 3H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.88 (s, 3H) ; 4.11 (q, 2H) ; 6.81-7.39 (m, 4H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 227 [M+1] .

3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.22 (t, 3H) ; 2.58 (t, 2H) ; 3.11 (t, 2H) ; 3.87 (s, 3H) ; 4.11 (q, 2H) ; 6.81-7.32 (m, 4H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 241 [M+1] .

(2,6-ジクロロフェニルチオ)酢酸エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.15 (t, 3H) ; 3.56 (s, 2H) ; 4.07 (q, 2H) ; 7.18-7.39 (m, 3H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 265 [M+1] .

実施例 5

[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]酢酸塩酸塩の製造

実施例 4 と同様にして製造した [(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]酢酸エチルエステル(2.80g; 14.0mmol)をジオキサン(30ml)及び濃塩酸(40ml)に溶解し、得られた溶液を攪拌・還流下に3時間維持した。

溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をトルエンで捕集した。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を再びトルエンで次いで塩化メチレンで捕集し、各回で溶媒を蒸発させた。

得られた固体を塩化メチレン中で粉碎し、濾過して、[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]酢酸(2.74g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) : 3.81 (s, 3H) ; 4.20 (s, 2H) ; 7.73 (d, 1H) ; 7.81 (d, 1H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 173 [M+1] .

実施例 6

(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ)酢酸エチルエステルの製造

3-メトキシ-1,2-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン(5.0g; 40.0mmol)をトルエン(80ml)に懸濁させ、得られた懸濁液に、炭酸銀(8.3g; 30.0mmol)とブromo酢酸エチル(26.7g; 160.0mmol)を加えた。

反応混合物を還流下、攪拌下及び暗所内で30時間加熱した。

室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、得られた溶液を1%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄した。

有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣を、シリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレンでカラムクロマトグラフィーにより精製して、(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ)酢酸エチルエステル(3.8g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.21 (t, 3H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.20 (q, 2H) ; 4.93 (s, 2H) ; 6.80-7.65 (m, 3H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 212 [M+1] .

10

20

30

40

50

実施例 7

(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ) 酢酸塩酸塩の製造

水酸化ナトリウム (1.9g; 47.5mmol) を水 (10ml) に溶解して溶液を調製した。実施例 6 と同様にして製造した (3-メトキシ-2-ピリジルオキシ) 酢酸エチルエステル (3.7g; 17.5mmol) をメタノール (40ml) に溶解し、得られた溶液に、上記の水酸化ナトリウムの溶液を、攪拌下、室温で滴下により加えた。

反応混合物を攪拌下に 3.5 時間維持した。

溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を水 (70ml) に溶解した。

濃塩酸で pH1 以下に酸性にすることによって、沈殿を得、これを濾過し、水で洗浄し、次いで石油エーテルで洗浄した。

真空下 40°C で乾燥した後、(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ) 酢酸塩酸塩 (2.9g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) : δ (ppm) : 3.79 (s, 3H) ; 4.80 (s, 2H) ; 6.90–7.65 (m, 3H) ; 12.78 (bs, 1H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 184 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

(2-メトキシフェニルチオ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 3.62 (s, 2H) ; 3.86 (s, 3H) ; 6.83–7.41 (m, 4H)

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 199 [M+1] .

3-(2-メトキシフェニルチオ) プロピオン酸

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 2.64 (t, 2H) ; 3.11 (t, 3H) ; 3.88 (s, 3H) ; 6.83–7.34 (m, 4H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 213 [M+1] .

(2,6-ジクロロフェニルチオ) 酢酸

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 3.46 (s, 2H) ; 6.10–6.60 (bs, 1H) ; 7.03–7.28 (m, 3H)

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 237 [M+1] .

実施例 8

6-[(2-メトキシフェニルチオ) アセチルアミノ] ヘキサン酸の製造

a) 実施例 7 と同様にして製造した (2-メトキシフェニルチオ) 酢酸 (6.0g; 30.3mmol) を塩化メチレン (45ml) に溶解し、得られた溶液に塩化チオニル (5.4g; 45.4mmol) を、攪拌下、室温で加えた。

1 時間後、溶媒を減圧下で蒸発させて、(2-メトキシフェニルチオ) アセチルクロリド (6.54g; 30.2mmol) を油状物として得、これを塩化メチレン (8ml) に溶解した。

b) 6-アミノヘキサン酸 (3.3g; 25.7mmol) と水酸化ナトリウム (1.03g; 25.7mmol) を水 (9ml) に溶解し、得られた溶液に、上記 a と同様にして製造した (2-メトキシフェニルチオ) アセチルクロリドの溶液と水酸化ナトリウムの 4N 溶液 (8ml) を同時に激しく攪拌しながら滴下により加えた。

反応混合物を攪拌下、室温で 4 時間維持した。

相を分離し、水相を塩化メチレン (10ml) で洗浄し、37% 塩酸で pH1 以下に酸性にし、塩化メチレン (15ml) で抽出した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗残渣を得た。

この粗体を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン: メタノール: 氷酢酸 = 95:5:0.5 でカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-[(2-メトキシフェニルチオ) アセチルアミノ] ヘキサン酸 (7.7g) を白色固体として得た。

m.p. 85–87°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.20 (m, 2H) ; 1.32–1.62 (m, 4H) ; 2.24 (t, 2H) ; 3.20 (m, 2H) ; 3.61 (s, 2H) ; 3.88 (s, 3H) ; 6.81–7.24 (m, 4H) ; 7.01 (bt, 1H) ;

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 312 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。：

6-[(2,6-ジクロロフェニルチオ)アセチルアミノ]ヘキサン酸

m.p. 91-92°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.20-1.36 (m, 2H) ; 1.41-1.68 (m, 4H) ; 2.29 (t, 2H) ; 3.21 (m, 2H) ; 3.69 (s, 2H) ; 7.14 (bt, 1H) ; 7.17-7.41 (m, 3H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 350 [M+1] .

6-[3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオニルアミノ]ヘキサン酸

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 1.22-1.69 (m, 6H) ; 2.31 (t, 2H) ; 2.43 (t, 2H) ; 3.13 (t, 2H) ; 3.22 (m, 2H) ; 3.85 (s, 3H) ; 6.01 (bt, 1H) ; 6.80-7.31 (m, 4H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 326 [M+1] .

10

実施例 9

2-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ-エチルアミン塩酸塩の製造

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (14.2g; 45.2mmol) をメタノール (500ml) に溶解し、得られた溶液に37%塩酸 (4.2ml) と木炭上の10%パラジウム (水中50%、1.4g) を加えた。

反応混合物をパル (Parr) 装置 (2.7atm) 内で室温で1時間水素化した。

触媒を濾別し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた固体粗体をエタノール-イソプロパノール混合物からの結晶化によって精製して、2-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ-エチルアミン塩酸塩 (7.9g) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) : 3.33 (s, 2H) ; 3.82 (s, 3H) ; 6.87-7.99 (m, 4H) ; 8.28 (bs, 3H) ; 9.76 (bs, 1H) .

質量 (サーモスプレイ) : 181 [M+1] .

実施例 10

7-[2-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ-エチルアミノ]-7-オキソ-エプタン酸 (eptanoic acid) の製造

エプタンジオン酸モノメチルエステルクロリド (6.4g; 33.2mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解して溶液を調製した。トリエチルアミン (9.6g; 95.0mmol) と2-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ-エチルアミン塩酸塩 (6.8g; 31.3mmol) を塩化メチレン (90ml) に溶解し、得られた溶液に、エプタンジオン酸モノメチルエステルクロリドの

30

溶液を攪拌下に室温で加えた。

2時間後、水 (100ml) を加え、相を分離した。

有機相を1NのHCl水溶液で洗浄し、次いで10%重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で乾固するまで蒸発させた後、得られた残渣をメタノール (20ml) に溶解した。

水酸化ナトリウム (4.0g; 100.0mmol) を水 (10ml) に溶解し、得られた溶液を、上記の残渣の溶液に攪拌下に室温で滴下により加えた。

反応混合物を攪拌下に1.5時間維持した。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水 (30ml) に溶解した。

この溶液をエチルエーテル (30ml) で洗浄し、37%塩酸でpH1以下に酸性にし、酢酸エチルで抽出した。

40

得られた有機溶液を減圧下で乾固させた。

50°Cで真空下に6時間乾燥した後、7-[2-(2-メトキシフェニルアミノ)-2-オキソ-エチルアミノ]-7-オキソ-エプタン酸 (7.8g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) : 1.16-1.62 (m, 6) ; 2.09-2.24 (m, 4H) ; 3.82 (s, 3H) ; 3.87および3.90 (2d, 2H) ; 6.85-8.07 (m, 4H) ; 8.30 (t, 1H) ; 9.02 (s, 1H) ; 11.99 (bs, 1H) .

実施例 11

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-メトキシフェニルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン二塩酸塩

50

(化合物 1) の製造

a) 実施例 8 と同様にして製造した 6-[(2-メトキシフェニルチオ) アセチルアミノ] ヘキサン酸 (2.05g; 6.5mmol) を塩化メチレン (13ml) に溶解し、得られた溶液に塩化チオニル (2.06g; 17.3mmol) を加えた。室温で 1.5 時間後に、反応混合物を減圧下で乾固するまで蒸発させた。黄色の粗油状物が得られ、これをそのまま次の反応に使用した。

b) 実施例 3 に記載したようにして製造した (S)-N-プロピル-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン臭化水素酸塩 (1.51g; 5.0mmol) を水 (30ml) に溶解し、得られた溶液に、四ホウ酸ナトリウム (2.01g; 10.0mmol) を窒素雰囲気下で加えた。

混合物を溶解が完結するまで 70°C で加熱した。

10

上記 a と同様にして製造した塩化アシルを塩化メチレン (6ml) に溶解して溶液を調製した。上記混合物の溶液を室温で冷却した後、塩化メチレン (3ml)、炭酸カリウム (5.40g; 39.1mmol) 及び激しく攪拌しながら上記の塩化アシルの溶液を加えた。室温で 1 時間後に、反応混合物を 37% 塩酸で pH1 以下に酸性にし、相を分離した。

水相を塩化メチレン (15ml) で抽出した。

2 個の有機相を集め、塩酸で僅かに酸性にした食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

濾過し、乾固するまで蒸発させた後、固体残渣を得、これを窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン (18ml) に溶解した。

ボラン-硫化ジメチル錯体 (3.60g; 46.7mmol) を得られた溶液に攪拌下にゆっくり加えた。添加の終わりに、反応混合物を還流下で 2 時間加熱した。10°C で冷却した後、塩酸 (2.2ml) をメタノール (20ml) に溶解して得られた 37% 溶液を加えた。反応混合物を再び還流下に 1 時間加熱し、次いで大気圧下で溶媒を蒸留することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。得られた残渣をメタノール (25ml) に溶解し、溶媒を減圧下で留去し、メタノール (25ml) を加え、溶媒を再び乾固するまで留去した。次いで、残渣を無水エタノール (25ml) に溶解し、塩酸をエチルエーテル (0.5ml) に溶解して得られた 15% (w/v) 溶液を加えた。

20

溶媒を蒸発させた後、残渣を得、これをシリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=85:15:2 でカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた固体を無水エタノール (25ml) に溶解した。塩酸をエチルエーテルに溶解し、得られた 15% (w/v) 溶液を明瞭に酸性 pH になるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

30

化合物 1 (0.86g) を白色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) : 0.78 (t, 3H) ; 1.12-2.16 (m, 12H) ; 2.34-3.55 (m, 15H) ; 3.70 (s, 3H) ; 6.46 (d, 1H) ; 6.59 (d, 1H) ; 6.79-7.31 (m, 4H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 487 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

(S)-N-プロピル-N-[6-[(2-(2,6-ジクロロフェニルチオ) エチルアミノ] ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・二塩酸塩 (化合物 2)

¹H-NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.18-2.19 (m, 12H) ; 2.38-3.11 (m, 14H) ; 3.46-3.61 (m, 1H) ; 6.47 (d, 1H) ; 6.58 (d, 1H) ; 7.13-7.36 (m, 3H) .

40

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 525 [M+1] .

(S)-N-プロピル-N-[6-[(3-(2-メトキシフェニルチオ) プロピルアミノ] ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・二塩酸塩 (化合物 3)

¹H-NMR (200MHz, D₂O) : δ (ppm) : 0.79 (t, 3H) ; 1.15-2.17 (m, 14H) ; 2.36-3.10 (m, 14H) ; 3.41-3.57 (m, 1H) ; 3.70 (s, 5H) ; 6.47 (d, 1H) ; 6.60 (d, 1H) ; 6.81-7.26 (m, 4H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 501 [M+1] .

(S)-N-プロピル-N-[7-[(2-(2-メトキシフェニルアミノ) エチルアミノ]

50

〕ヘプチル〕-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・三塩酸塩（化合物4）

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.83 (t, 3H) ; 1.18–2.20 (m, 14H) ; 2.41–3.20 (m, 12H) ; 3.43–3.60 (m, 3H) ; 3.75 (s, 3H) ; 6.52 (d, 1H) ; 6.65 (d, 1H) ; 6.87–6.98 (m, 4H) .

質量（化学イオン化、イソブタン、陽イオン）: 484 [M+1] .

実施例12

（S）-N-〔2-（5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ）ナフチル〕-N-プロピル-N'-〔2-（2-メトキシフェニルチオ）エチル〕-N'-プロピル-1,6-ヘキサンジアミン二塩酸塩（化合物5）の製造

実施例11と同様にして製造した（S）-N-プロピル-N-〔6-〔2-（2-メトキシフェニルチオ）エチルアミノ〕ヘキシル〕-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン二塩酸塩（4.5g; 8.0mmol）を塩化メチレン（200ml）に懸濁させ、得られた懸濁液に、水（20ml）及び炭酸カリウム（4.5g; 32.5mmol）を窒素雰囲気下で素早く加えた。次いで塩化プロピオニル（0.8g; 8.8mmol）をトルエン（5ml）に溶解して得られた溶液を激しく攪拌しつつ加えた。

反応混合物を攪拌下に室温で1時間維持した。相を分離し、有機相を塩酸で僅かに酸性にした食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾固するまで減圧下で蒸発させた。得られた残渣をテトラヒドロフラン（200ml）に溶解した。

ボラン-硫化ジメチル錯体（3.7g; 48.0mmol）を得られた溶液に攪拌下、窒素雰囲気下でゆっくり加えた。添加の終わりに、反応混合物を還流下で2時間加熱した。5℃で冷却した後、37%塩酸（2.5ml）をメタノール（16ml）に溶解して得られた溶液を加え、反応混合物を再び還流下に2.5時間加熱し、次いで大気圧下で溶媒を留去することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール（50ml）に溶解し、溶媒を減圧下で留去し、メタノール（50ml）を加え、溶媒を再び乾固するまで留去した。次いで、粗体を無水エタノール（50ml）に溶解し、塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15%（w/v）溶液を、酸性化が完結するまで加えた。

溶媒を蒸発させた後、残渣を得、これをシリカゲル（230~400メッシュ）、溶出剤塩化メチレン：メタノール：50%ギ酸=90:10:2でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノール（50ml）に溶解し、塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15%（w/v）溶液で明瞭に酸性pHになるまで処理し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

化合物5（1.8g）を白色アモルファス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.73 (t, 3H) ; 0.80 (t, 3H) ; 1.09–2.19 (m, 14H) ; 2.37–3.10 (m, 16H) ; 3.40–3.57 (m, 1H) ; 3.71 (s, 3H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.61 (d, 1H) ; 6.80–7.33 (m, 4H) .

質量（化学イオン化、イソブタン、陽イオン）: 529 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。：

（S）-N-〔2-（5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ）ナフチル〕-N-プロピル-N'-〔2-（2-メトキシフェニルチオ）エチル〕-N'-メチル-1,6-ヘキサンジアミン・二塩酸塩（化合物6）

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.82 (t, 3H) ; 1.16–2.18 (m, 12H) ; 2.69 (s, 3H) ; 2.33–3.16 (m, 14H) ; 3.40–3.56 (m, 1H) ; 3.72 (s, 3H) ; 6.49 (d, 1H) ; 6.62 (d, 1H) .

質量（化学イオン化、イソブタン、陽イオン）: 501 [M+1] .

実施例13

（S）-N-プロピル-N-〔（6-フタルイミド-1-オキソ）ヘキシル〕-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

6-フタルイミドヘキサ酸クロリド（15.5g; 55.5mmol）を塩化メチレン（120ml）に溶解して溶液を調製した。実施例2と同様にして製造した（S）-N-プロピル-N-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩（14.4g; 50.4mmol）

10

20

30

40

50

を塩化メチレン (150ml) に懸濁させて得られた、攪拌下で室温に維持した懸濁液に、トリエチルアミン (12.7g; 126.1mmol) と次いで上記 6-フタルイミドヘキサノールクロリドの溶液を加えた。

反応混合物を攪拌下に室温で1.5時間維持した。

水 (250ml) を添加した後、相を分離した。

有機相を水 (150ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤石油エーテル：酢酸エチル=6:4でカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-N-プロピル-N-[(6-フタルイミド-1-オキソ)ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (24.1g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.80-0.94 (2t, 3H) ; 1.30-2.02 (m, 10H) ; 2.26-2.38 (m, 2H) ; 2.59-3.22 (m, 6H) ; 3.60-3.72 (m, 2H) ; 3.75-3.84 (4s, 6H) ; 3.85-4.66 (m, 1H) ; 6.66-6.82 (m, 2H) ; 7.64-7.85 (m, 4H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 493 [M+1] .

実施例14

(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

実施例13と同様にして製造した (S)-N-プロピル-N-[(6-フタルイミド-1-オキソ)ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (24.1g; 48.9mmol) を、エタノール (240ml) にメチルアミンを溶解して得られた33%溶液に溶解し、得られた溶液を攪拌下で室温に20時間維持した。

反応混合物を減圧下で乾固するまで蒸発させ、得られた残渣をシリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン：メタノール：30%アンモニア=90:10:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (11.9g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.80-0.93 (2t, 3H) ; 1.20-2.04 (m, 10H) ; 2.25-2.48 (m, 2H) ; 2.58-3.21 (m, 8H) ; 3.72-3.81 (4s, 6H) ; 3.82-4.64 (m, 1H) ; 6.66-6.80 (m, 2H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 363 [M+1] .

実施例15

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン二塩酸塩の製造

実施例8. aと同様にして製造した (2-チエニル) アセチルクロリド (1.16g; 7.2mmol) を塩化メチレン (10ml) に溶解して溶液を調製した。実施例14と同様にして製造した (S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (2.0g; 5.5mmol) を塩化メチレン (20ml) に溶解して得られた、攪拌下に室温に維持した溶液に、トリエチルアミン (0.83g; 8.3mmol) 及び次いで上記 (2-チエニル) アセチルクロリドの溶液を加えた。

反応混合物を攪拌下、室温で3時間維持した。

水 (30ml) を添加した後、相を分離した。

有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解した。

ボラン-硫化ジメチル錯体 (2.6g; 32.5mmol) を得られた溶液に室温で、攪拌下、窒素雰囲気下でゆっくり加えた。

添加の終わりに、反応混合物を還流下で2時間加熱した。

5℃で冷却した後、メタノール (7.5ml) に37%塩酸 (1ml) を溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を再び還流下に1時間加熱し、次いで大気圧下で溶媒を蒸留することによって

濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール (30ml) に溶解し、溶媒を減圧下で留去し、メタノール (30ml) を加え、溶媒を再び乾固するまで留去した。

残渣を無水エタノール (30ml) に溶解し、塩酸をエチルエーテル (10ml) に溶解して得られた15% (w/v) 溶液を加えた。

溶媒を蒸発させ、(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-チエニル)-エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・二塩酸塩 (1.8g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.17-2.20 (m, 12H) ; 2.44-3.21 (m, 14H) ; 3.45-3.60 (m, 1H) ; 3.59 (s, 3H) ; 3.68 (s, 3H) ; 6.79-7.20 (m, 5H) .

10

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 459 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.16-2.21 (m, 12H) ; 2.43-3.20 (m, 14H) ; 3.45-3.62 (m, 1H) ; 3.59 (s, 3H) ; 3.69 (s, 3H) ; 6.80-7.30 (m, 5H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 459 [M+1] .

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-イミダゾリル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.85 (t, 3H) ; 1.20-2.08 (m, 12H) ; 2.38-3.11 (m, 15H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.81 (s, 3H) ; 6.71 (d, 1H) ; 6.76 (s, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.49 (s, 1H) .

20

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 443 [M+1] .

実施例16

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン二臭化水素酸塩 (化合物7) の製造

実施例15と同様にして製造した (S)-N-プロピル-N-[6-[2-(2-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン二塩酸塩 (1.8g; 3.3mmol) を48%臭化水素酸 (17ml) に溶解し、得られた溶液を還流下、窒素雰囲気下で6時間加熱した。

30

反応混合物を減圧下で乾固させ、得られた残渣に無水エタノール (30ml) を加えた。

溶媒を蒸発させた後、酢酸エチル (30ml) を加え、溶媒を再び減圧下で蒸発させた。

得られた粗体を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=85:15:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

化合物7 (0.42g) を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.18-2.18 (m, 12H) ; 2.38-3.21 (m, 14H) ; 3.45-3.59 (m, 1H) ; 6.49 (d, 1H) ; 6.62 (d, 1H) ; 6.82-7.19 (m, 3H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 431 [M+1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

40

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-チエニル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・ジヒドロプロマイド (化合物8)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.81 (t, 3H) ; 1.23-2.19 (m, 12H) ; 2.41-3.19 (m, 14H) ; 3.46-3.61 (m, 1H) ; 6.51 (d, 1H) ; 6.64 (d, 1H) ; 6.90-7.32 (m, 3H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 431 [M+1] .

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-イミダゾリル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・ジヒドロプロマイド (化合物9)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.82 (t, 3H) ; 1.22-2.23 (m, 12H) ; 2.41-3.27 (m, 14H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.81 (s, 3H) ; 6.71 (d, 1H) ; 6.76 (s, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.49 (s, 1H) .

50

14H) ; 3.47–3.63 (m, 1H) ; 6.52 (d, 1H) ; 6.64 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 8.48 (d, 1H) .
質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 415 [M + 1] .

実施例17

(S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジメトキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二塩酸塩の製造

実施例14と同様にして製造した (S) – N – [(6 – アミノ – 1 – オキソ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジメトキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン (2.3g; 6.34mmol) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、得られた溶液にボラン – 硫化ジメチル錯体 (3.0g; 37mmol) を攪拌下、窒素雰囲気下で室温でゆっくり加えた。

添加の終わりに、反応混合物を還流下で2時間加熱した。

5℃で冷却した後、37%塩酸 (1.5ml) をメタノール (12ml) に溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を再び還流下に1時間加熱し、次いで大気圧下で溶媒を蒸留することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール (30ml) に溶解し、溶媒を減圧下で留去し、メタノール (30ml) を加え、溶媒を再び乾固するまで留去した。

得られた粗体を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン : メタノール : 50%ギ酸 = 85:15:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノールに溶解した。

塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15% (w/v) 溶液を明瞭に酸性pHになるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

(S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジメトキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二塩酸塩 (1.9g) を白色無定形固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, D₂O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.19–1.32 (m, 4H) ; 1.40–2.20 (m, 8H) ; 2.44–3.17 (m, 10H) ; 3.46–3.63 (m, 1H) ; 3.59 (s, 3H) ; 3.68 (s, 3H) ; 6.76–6.85 (2d, 2H)

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 349 [M + 1] .

実施例18

(S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジヒドロキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二臭化水素酸塩の製造

実施例17と同様にして製造した (S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジメトキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二塩酸塩 (1.2g; 2.87mmol) を48%臭化水素酸 (10ml) に溶解し、得られた溶液を還流下、窒素雰囲気下で5時間加熱した。

反応混合物を減圧下で乾固するまで蒸発させ、得られた残渣に無水エタノール (20ml) を加えた。

溶媒を蒸発させ、酢酸エチル (20ml) を加え、溶媒を再び減圧下で蒸発させた。

得られた粗体を、無水メタノール : 酢酸エチル混合物から再結晶により精製した。

(S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジヒドロキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二臭化水素酸塩 (1.2g) を白色固体として得た。

¹H-NMR (200MHz, D₂O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.21–2.19 (m, 12H) ; 2.39–3.11 (m, 10H) ; 3.44–3.60 (m, 1H) ; 6.50 (d, 1H) ; 6.62 (d, 1H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 321 [M + 1] .

実施例19

(S) – N – プロピル – N – [6 – [3 – (2 – メトキシフェニル) – 3 – オキソプロピルアミノ] ヘキシル] – 5,6 – ジヒドロキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二臭化水素酸塩 (化合物10) の製造

実施例18と同様にして製造した (S) – N – [(6 – アミノ) ヘキシル] – N – プロピル – 5,6 – ジヒドロキシ – 1,2,3,4 – テトラヒドロ – 2 – ナフチルアミン二臭化水素酸塩と J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 巻、471–9 頁 (1981年) に記載されたようにして製造した 1 –

10

20

30

40

50

(2-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (0.35g; 2.16mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、得られた溶液を還流下で 2 時間加熱した。

反応混合物を減圧下で乾固するまで蒸発させた。

得られた粗体を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=85:15:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

化合物10 (0.49g) を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.22-2.19 (m, 12H) ; 2.37-3.59 (m, 15H) ; 3.75 (s, 3H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.60 (d, 1H) ; 6.86-7.57 (m, 4H) .

質量 (電子インパクト) : M/e 135, 163, 234, 320.

実施例20

10

(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

ジ-tert-ブチルジカーボネート (14.5g; 66.2mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (28ml) に溶解して得られた溶液を、実施例3と同様にして製造した (S)-N-プロピル-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン臭化水素酸塩 (20g; 66mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (160ml) に溶解して得られた溶液に、室温、窒素雰囲気下で攪拌下に加えた。

反応混合物を攪拌下に 3 時間維持し、次いで水、氷及びエチルエーテルの混合物に注いだ。

1N塩酸を明瞭に酸性pHになるまで添加した後、相を分離した。

20

有機相を水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (250ml) に溶解した。

得られた溶液に炭酸カリウム (34.4g; 248.9mmol) 及び臭化ベンジル (26.6g; 155.5mmol) を、攪拌下に室温で加えた。反応混合物を 60°C で 7 時間加熱し、次いで攪拌下に室温で 16 時間維持し、水とエチルエーテルとの混合物に注いだ。

相を分離し、有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣を、シリカゲル (230~400メッシュ)、溶離剤石油エーテル:酢酸エチル=93:7でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (23g) を油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.86 (t, 3H) ; 1.46 (s, 9H) ; 1.49-1.98 (m, 4H) ; 2.52-3.16 (m, 6H) ; 3.80-4.32 (ブロード、1H) ; 4.99 (s, 2H) ; 5.10 (s, 2H) ; 6.74 (d, 1H) ; 6.81 (d, 1H) ; 7.25-7.47 (m, 10H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 502 [M+1] .

実施例21

(S)-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩の製造

実施例20と同様にして製造した (S)-N-tert-ブトキシカルボニル-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン (23g; 45.8mmol) を酢酸エチル (100ml) に溶解して得られた溶液に、塩酸を酢酸エチル (250ml) に溶解して得られた 13% (w/v) 溶液を、攪拌下に室温で加えた。

40

30分後に、沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、50°C で 10 時間真空下で乾燥した。

(S)-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩 (16.4g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.87 (t, 3H) ; 1.71-2.54 (m, 4H) ; 2.28-3.23 (m, 7H) ; 4.85 (s, 2H) ; 4.95 (s, 2H) ; 6.60 (d, 1H) ; 6.68 (d, 1H) ; 7.12-7.33 (m, 10H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 402 [M+1] .

実施例22

(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ) ヘキシル] -N-プロピル-5,6-ジ(フェ

50

ニルメトキシ) -1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

実施例21と同様にして製造した(S)-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン塩酸塩(16g;36.5mmol)とトリエチルアミン(9.2g;91.3mmol)を塩化メチレン(130ml)に溶解し、攪拌下に室温で維持した溶液に、6-フタルイミドヘキササン酸クロリド(11.2g;40.2mmol)を塩化メチレン(60ml)に溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を攪拌下に室温で1時間維持した。

水(200ml)を添加した後、相を分離した。

有機相を水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

メチルアミンをエタノール(240ml)に溶解して得られた33%溶液に、上記で得られた残渣を溶解した。

反応混合物を攪拌下に室温で6時間維持し、次いで減圧下で乾固するまで蒸発させ、得られた残渣を、シリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:30%アンモニア=90:10:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(10.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.81-0.95 (2t, 3H) ; 1.23-2.02 (m, 10H) ; 2.26-2.38 (m, 2H) ; 2.51-3.21 (m, 8H) ; 3.80-4.61 (m, 1H) ; 4.99 (2s, 2H) ; 5.09 (2s, 2H) ; 6.69-6.87 (m, 2H) ; 7.25-7.47 (m, 10H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 515 [M+1] .

実施例23

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン三塩酸塩の製造

実施例7と同様にして製造した(3-メトキシ-2-ピリジルオキシ)酢酸塩酸塩(1.3g;5.9mmol)とN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.95g;5.9mmol)を塩化メチレン(15ml)に溶解し、得られた溶液を攪拌下に室温で1時間維持した。

実施例22と同様にして製造した(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(3g;5.9mmol)を塩化メチレン(15ml)に溶解して得られた溶液とトリエチルアミン(0.6g;5.9mmol)とを加えた。

反応混合物を攪拌下に室温で3時間維持し、次いで水(50ml)を加え、相を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解した。

ボラン-硫化ジメチル錯体(3g;38.9mmol)を得られた溶液に攪拌下、窒素雰囲気下でゆっくり加えた。

添加の終わりで、反応混合物を還流下で1.5時間加熱した。

5℃で冷却した後、37%塩酸をメタノール(10.5ml)に溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を再び還流下で1時間加熱し、次いで溶媒を大気圧で蒸留することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール(20ml)に溶解し、溶媒を減圧下で蒸発させ、メタノール(20ml)を再び加え、溶媒を乾固するまで蒸発させた。

残渣を無水エタノール(20ml)に溶解し、塩酸をエチルエーテル(0.5ml)に溶解して得られた15% (w/v) 溶液を加えた。

溶媒を蒸発させた後、粗体を得、これをシリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=85:15:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノール(15ml)に溶解した。

塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15% (w/v) 溶液を明瞭に酸性pHになるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

10

20

30

40

50

(S) - N - プロピル - N - [6 - [2 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジルオキシ) エチルアミノ] ヘキシル] - 5,6 - ジ (フェニルメトキシ) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン三塩酸塩 (1.8g) を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ (ppm) : 0.98 (t, 3H) ; 1.34 - 2.55 (m, 12H) ; 2.55 - 3.30 (m, 10H) ; 3.32 - 3.65 (m, 3H) ; 3.94 (s, 3H) ; 4.97 (s, 2H) ; 5.06 (m, 2H) ; 5.09 (s, 2H) ; 7.12 - 7.75 (m, 15H) ; 9.95 - 10.18 (ブロード、2H) ; 11.48 - 11.51 (ブロード、1H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 652 [M + 1] .

同様にして次の化合物を調製した。:

(S) - N - プロピル - N - [6 - [2 - [(1 - メチル - 2 - イミダゾリル) チオ] エチルアミノ] ヘキシル] - 5,6 - ジメトキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン・三塩酸塩

10

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.81 (t, 3H) ; 1.19 - 2.22 (m, 12H) ; 2.46 - 3.19 (m, 14H) ; 3.47 - 3.64 (m, 1H) ; 3.60 (s, 3H) ; 3.62 (s, 3H) ; 3.69 (s, 3H) ; 6.81 (s, 2H) ; 7.09 (d, 1H) ; 7.21 (d, 1H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 489 [M + 1] .

実施例 24

(S) - N - プロピル - N - [6 - [2 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジルオキシ) エチルアミノ] ヘキシル] - 5,6 - ジヒドロキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン三塩酸塩 (化合物 11) の製造

実施例 23 と同様にして製造した (S) - N - プロピル - N - [6 - [2 - (3 - メトキシ - 2 - ピリジルオキシ) エチルアミノ] ヘキシル] - 5,6 - ジ (フェニルメトキシ) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン三塩酸塩 (1.8g; 2.4mmol) を無水エタノール (65ml) に溶解し、得られた溶液を濃塩酸 (0.5ml) で酸性にし、木炭上の 10% パラジウム (50% 水、0.6g) の存在下で、パル装置 (2.7atm) 内で室温で 8 時間水素化した。

触媒を濾別し、溶液を減圧下で乾固させた。

得られた粗体を、シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 、溶出剤塩化メチレン : メタノール : 50% ギ酸 = 85 : 15 : 1 でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノール (25ml) に溶解した。

塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた 15% (w/v) 溶液を明瞭に酸性 pH になるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

30

化合物 11 (0.85g) を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.78 (t, 3H) ; 1.18 - 2.14 (m, 12H) ; 2.33 - 3.15 (m, 10H) ; 3.32 (m, 2H) ; 3.37 - 3.54 (m, 1H) ; 3.68 (s, 3H) ; 4.34 - 4.41 (m, 2H) ; 6.42 - 6.60 (m, 2H) ; 6.84 - 7.48 (m, 3H) .

質量 (化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 472 [M + 1] .

実施例 25

(S) - N - プロピル - N - [6 - [2 - (4 - ピリジルチオ) エチルアミノ] ヘキシル] - 5,6 - ジ (フェニルメトキシ) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン三塩酸塩の製造

(4 - ピリジルチオ) アセチルクロリド (2.8g; 15mmol) を塩化メチレン (15ml) に溶解して溶液を調製した。実施例 22 と同様にして製造した (S) - N - [(6 - アミノ - 1 - オキソ) ヘキシル] - N - プロピル - 5,6 - ジ (フェニルメトキシ) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチルアミン (3.9g; 7.5mmol) を塩化メチレン (35ml) に溶解して得られた、攪拌下に室温で維持した溶液に、トリエチルアミン (2.3g; 22.5mmol) と上記の (4 - ピリジルチオ) アセチルクロリドの溶液を加えた。

40

反応混合物を攪拌下に室温で 1 時間維持し、次いで水 (50ml) を加え、相を分離した。有機相を重炭酸ナトリウム水溶液 (30ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣をテトラヒドロフラン (25ml) に溶解した。

ボラン - 硫化ジメチル錯体 (3.6g; 45.6mmol) を得られた溶液に攪拌下、窒素雰囲気下で

50

ゆっくり加えた。

添加の終わりで、反応混合物を還流下で1.5時間加熱した。

5℃で冷却した後、37%塩酸(1.5ml)をメタノール(13ml)に溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を再び還流下で1時間加熱し、次いで溶媒を大気圧で蒸留することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール(25ml)に溶解し、溶媒を減圧下で蒸発させ、メタノール(25ml)を再び加え、溶媒を乾固するまで蒸発させた。

残渣を無水エタノール(25ml)に溶解し、塩酸をエチルエーテル(1ml)に溶解して得られた15%(w/v)溶液を加えた。

溶媒を蒸発させた後、粗体を得、これをシリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=85:15:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノール(20ml)に溶解した。

塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15%(w/v)溶液を明瞭に酸性pHになるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-ピリジルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン三塩酸塩(3g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.78 (t, 3H) ; 1.12-2.06 (m, 12H) ; 2.20-3.49 (m, 15H) ; 4.72 (s, 2H) ; 4.95 (s, 2H) ; 6.75 (d, 1H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.11-7.37 (m, 10H) ; 7.64-8.34 (m, 4H) .

質量(化学イオン化、メタン、陽イオン) : 638 [M+1] .

実施例26

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-ピリジルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン三塩酸塩(化合物12)の製造

実施例25と同様にして製造した(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(4-ピリジルチオ)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジ(フェニルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン三塩酸塩(3g; 4mmol)を塩化メチレン(35ml)に溶解し、得られた溶液にトリメチルシリルヨード(10.2g; 51.2mmol)を攪拌下に室温で加えた。

反応混合物を攪拌下に室温で2時間維持し、メタノール(30ml)を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた粗体を、シリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=80:20:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

得られた固体を無水エタノール(20ml)に溶解した。

塩酸をエチルエーテルに溶解して得られた15%(w/v)溶液を明瞭に酸性pHになるまで加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。

化合物12(2.1g)を白色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O) : δ (ppm) : 0.80 (t, 3H) ; 1.20-1.75 (m, 10H) ; 1.47-2.15 (m, 2H) ; 2.36-3.57 (m, 15H) ; 6.48 (d, 1H) ; 6.61 (d, 1H) ; 7.66-8.33 (m, 4H) .

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン) : 458 [M+1] .

実施例27

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミンの製造

実施例14と同様にして製造した(S)-N-[(6-アミノ-1-オキソ)ヘキシル]-N-プロピル-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(2.5g; 7.0mmol)とジシクロヘキシルカルボジイミド(1.5g; 7.3mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、得られた溶液に、攪拌下に室温で、J. Org. Chem., 4307頁(1983年)に記載の方法で製造した(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)酢酸(1g; 7.0mmol)

10

20

30

40

50

を加えた。

反応混合物を攪拌下に24時間維持した。

溶媒を減圧下に蒸発させ、水(30ml)及び酢酸エチル(30ml)を残渣に加えた。

相を分離し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

得られた残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解した。

ボラン-硫化ジメチル錯体(2.4g;29.4mmol)を得られた溶液に攪拌下、窒素雰囲気下でゆっくり加えた。

添加の終わりで、反応混合物を還流下で1.5時間加熱した。

5℃で冷却した後、37%塩酸(1.3ml)をメタノール(10ml)に溶解して得られた溶液を加えた。

反応混合物を再び還流下で1時間加熱し、次いで溶媒を大気圧で蒸留することによって濃縮し、減圧下で乾固させた。

得られた残渣をメタノール(20ml)に溶解し、溶媒を減圧下で蒸発させ、メタノール(20ml)を加え、溶媒を再び乾固するまで蒸留した。

残渣を無水エタノール(20ml)に溶解し、塩酸(0.5ml)の15%(w/v)溶液を加えた。

溶媒を蒸発させた後、粗体を得、これをシリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=80:20:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(1.8g)を油状物として得た。

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃):δ(ppm):0.90(t,3H);1.20-2.32(m,12H);2.51-3.34(m,15H);3.75(s,3H);3.80(s,3H);5.63(s,1H);6.71(d,1H);6.79(d,1H)。

質量(化学イオン化、アンモニア、陽イオン):460[M+1]。

実施例28

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン三臭化水素酸塩(化合物13)の製造

実施例27と同様にして製造した(S)-N-プロピル-N-[6-[2-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン(1.7g;3.7mmol)を塩化メチレン(34ml)に溶解して得られた、攪拌下に-5℃に維持した溶液に三臭化ホウ素(2.7g;10.8mmol)を加えた。

温度を室温に上昇させ、反応混合物をこの温度で20分間維持した。

再び-5℃に冷却した後、メタノール(10ml)を加えた。

溶媒を減圧下で蒸発させメタノール(20ml)を得られた残渣に加えた。

溶媒を蒸発させた後、粗体をシリカゲル(230~400メッシュ)、溶出剤塩化メチレン:メタノール:50%ギ酸=80:20:1でカラムクロマトグラフィーにより精製した。

化合物13(0.6g)を白色アモルファス状固体として得た。

¹H-NMR(200MHz,D₂O):δ(ppm):0.79(t,3H);1.18-2.18(m,12H);2.38-3.24(m,14H);3.43-3.58(m,1H);5.79(s,1H);6.48(d,1H);6.60(d,1H)。

質量(電子インパクト):M/e270,321,432。

同様にして次の化合物を精製した。:

(S)-N-プロピル-N-[6-[2-[(1-メチル-2-イミダゾリル)チオ]エチルアミノ]ヘキシル]-5,6-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチルアミン・トリヒドロブromaid(化合物14)

¹H-NMR(200MHz,D₂O):δ(ppm):0.81(t,3H);1.23-2.19(m,12H);2.39-3.23(m,14H);3.47-3.62(m,1H);3.76(s,3H);6.51(d,1H);6.63(d,1H);7.36および7.41(2d,2H)。

質量(化学イオン化、イソブタン、陽イオン):461[M+1]。

実施例24

D₁ 及び D₂ 受容体に対する親和性の評価

スプレーグードーリー (Sprague-Dawley) 雄性ラットの脳 (200~250g) を摘出し、Life Sciences、35巻、1885頁 (1984年の) Billard他により記載された方法に従って、横紋組織の膜を調製した。

この組織を pH7.4 の 50mM トリス/HCl 緩衝液中でホモジネートした (1:100 重量/体積)。

このホモジネートを遠心分離し、ペレットを再懸濁させ、再遠心分離し、再び 120mM の NaCl、5mM の KCl、2mM の CaCl₂ 及び 1mM の MgCl₂ を含有する pH7.4 の 50mM トリス/HCl 緩衝液中に再懸濁させた。

D₁ 受容体及び D₂ 受容体に対する親和性は、それぞれ標識リガンドとして [³H] -SCH23390 [R (+) - 8 - クロロ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 5 - フェニル - 1H - 3 - ベンゾアゼピン - 7 - オール塩酸塩] 及び [³H] -ドンペリドン (メルクインデックス 第XI版、No.3412、537頁) を使用することによって評価した。

10

参照物質として、ドーパミン及びドーペキサミンを使用した。

[³H] -SCH23390 を使用する試験についての標準インキュベーション (体積 1000 µl) の条件は次の通りであった。50mM トリス/HCl 緩衝液 (pH7.4)、0.2nM [³H] -SCH23390、130~140 µg タンパク質/ml の膜プレパラート。

混合物を異なる濃度の試験化合物で 37°C で 20 分間インキュベートし、Whatman GF/C フィルターを通して真空下で濾過し、次いで氷で冷却した 50mM トリス/HCl 緩衝液 (pH7.4) 5ml で 4 回洗浄した。

D₂ 受容体に対する親和性の実験のために、[³H] -ドンペリドン (0.3nM) を、上記のよう 20

な緩衝液及び膜プレパラートを含有する 1000 µl の体積中でインキュベートした。

更に、ウシ血清アルブミン (BSA) (0.01%) を加えた。

混合物を、試験化合物の各濃度について 37°C で 30 分間インキュベートした。

式 (I) の幾つかの代表的化合物、ドーパミン及びドーペキサミンについて、K₁ (nM) として表わす、得られた結果を下記の表に記載する。

表 1

D₁ 及び D₂ 受容体に対する化合物 1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、ドーパミン及びドーペキサミンの親和性 [K_i (nM)] は、ラット横紋膜での結合研究によって決定した。

	D ₁ [³ H]-SCH23390	D ₂ [³ H]-ドンペリドン	
化合物 1	2 4	0. 2 7	
化合物 2	3 2	1. 2	
化合物 3	2 9	0. 7	
化合物 5	1 3 3	2. 3	
化合物 6	7 5	0. 9	20
化合物 7	2 3	0. 5	
化合物 8	2 5	0. 4	
化合物 9	1 1 3	0. 6	
化合物 10	4 3	0. 6	
化合物 11	6 5	0. 3	
化合物 12	5 7	1. 1	30
化合物 13	4 1 2	2. 7	
ドーパミン	3 2 0 0	1 5 0 0	
ドーペキサミン	3 2 0 0	1 2 2 0	

本発明の目的物である式 (I) の化合物は、両方の受容体亜型に対して高い親和性を示し、D₁ 及び D₂ 受容体でドーパミン及びドーペキサミンよりも少なくとも10倍大きい結果になる。

実施例 25

インビボ抗高血圧症活性の評価

実験の前に16時間絶食させた3～4ヶ月齢の雄性SHRラットを使用した。収縮期血圧 (SBP) 及び心拍数 (HR) を、Bプレコーダー (W+W Basile、イタリー) によって意識動物に於けるテール・カフ (tail cuff) 法により記録した。各圧力測定の前に、動物を37℃で10分間保持した。

SBP及びHR値は、試験化合物で処理する前及び処理後の7時間までの異なる時間で記録した。

化合物を胃管強制栄養法 (体積10ml/kg) により10～160mg/kgの用量で経口投与した。投与のために、化合物を0.5%のカルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させ、Tween 80^R (0.3ml/CMC10ml) を添加した。

10

20

30

40

50

インビボ抗高血圧症活性の評価の結果は $ED_{25\text{mmHg}}$ (mg/kg p.o.) として表現し、これはS
BP標準値の 25mmHg 低下を起こす用量である。

化合物 1 についての得られた $ED_{25\text{mmHg}}$ 値は下記の通りであった。

化合物 1: $ED_{25\text{mmHg}} = 80\text{mg/kg p.o.}$

化合物 1 の投与によって、動物のHRにはどのような顕著な変化も起きなかった。

同様の結果が式 (I) の他の化合物で得られた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/42	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 271/24	C 0 7 C 271/24	
C 0 7 C 315/04	C 0 7 C 315/04	
C 0 7 C 317/28	C 0 7 C 317/28	
C 0 7 C 319/20	C 0 7 C 319/20	
C 0 7 C 323/25	C 0 7 C 323/25	
C 0 7 D 213/30	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 233/64	C 0 7 D 233/64	1 0 5
C 0 7 D 261/12	C 0 7 D 261/12	
C 0 7 D 333/20	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 F 9/09	C 0 7 F 9/09	U
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(72)発明者 キャヴェレリ, パオロ

イタリア国 ▲I▼-20144 ミラノ ヴィア ヴァルパライソ, 7/A

(72)発明者 サンタンゲロ, フランセスコ

イタリア国 ▲I▼-20148 ミラノ ヴィア ドン グノッチ 33

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特表平06-507920 (JP, A)

特開平02-000744 (JP, A)

特開昭60-115553 (JP, A)

J. Med. Chem., 1975年, 18(4), p.362-367

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C217/54
 A61K 31/135
 A61K 31/19
 A61K 31/27
 A61K 31/38
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/44
 A61P 9/00
 A61P 9/12
 A61P 43/00 111
 C07C271/24
 C07C315/04
 C07C317/28
 C07C319/20
 C07C323/25

C07D213/30
C07D233/64 105
C07D261/12
C07D333/20
C07F 9/09
C07M 7:00
REGISTRY(STN)
CAPLUS(STN)