

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5511645号
(P5511645)

(45) 発行日 平成26年6月4日 (2014. 6. 4)

(24) 登録日 平成26年4月4日 (2014. 4. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/52	(2006. 01)	C O 7 D 209/52	C S P
A 6 1 P 25/28	(2006. 01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/02	(2006. 01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 25/14	(2006. 01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	(2006. 01)	A 6 1 P 25/18	

請求項の数 25 外国語出願 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-274280 (P2010-274280)
 (22) 出願日 平成22年12月9日 (2010. 12. 9)
 (65) 公開番号 特開2011-121945 (P2011-121945A)
 (43) 公開日 平成23年6月23日 (2011. 6. 23)
 審査請求日 平成23年2月9日 (2011. 2. 9)
 (31) 優先権主張番号 09/05957
 (32) 優先日 平成21年12月9日 (2009. 12. 9)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー 9 2 2 8 4 シュレス
 ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン
 3 5
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 パトリック・カサラ
 フランス国、エフー 7 8 6 7 0 ヴィレン
 ・シュール・セヌ、シュマン・プレ・セ
 ニュール 7 4 0

最終頁に続く

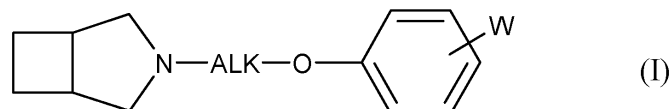
(54) 【発明の名称】 新規アザビシクロ [3, 2, 0] ヘプター 3-イル化合物、その製造法及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 4】

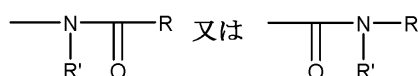


[式中、

・ A L K は、アルキレン鎖を表し、

・ W は、基

【化 1 5】



(式中、 R 及び R ' は、互いに独立して、水素原子、あるいはハロゲン、ヒドロキシ及びアルコキシから選択される一つ以上の基によって場合により置換された、直鎖もしくは分岐鎖状の (C ₁ - C ₆) アルキル基を表す) を表し、

- 用語「アルキレン」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する、直鎖又は分岐鎖状の 2 価の基を意味し、

- 用語「アルコキシ」は、直鎖又は分岐鎖状であるアルキル鎖が 1 ～ 6 個の炭素原子を含有する、アルキルオキシ基を意味する
と理解される]

の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

【請求項 2】

W 基が、パラ位に位置する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

ALK が、2 ～ 4 個の炭素原子を有する直鎖の 2 価の基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

10

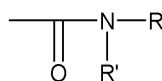
【請求項 4】

ALK が、プロピレン基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

【請求項 5】

W が、基：

【化 16】



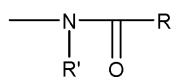
20

を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

【請求項 6】

W が、基：

【化 17】



を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

30

【請求項 7】

R 及び R' が、互いに独立して、水素原子、場合によりメトキシ基で置換されている、メチル基又はエチル基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

【請求項 8】

W が、基 -CO-NH₂、-CO-NH-CH₃、-CO-N(CH₃)₂、-CO-N(CH₂CH₃)₂、-NH-CO-CH₃、-N(CH₃)-CO-CH₃ 又は -NH-CO-CH₂-OCH₃ を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

40

【請求項 9】

以下：

- 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } ベンズアミド、
- N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } フェニル) アセトアミド、
- 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } - N , N - ジメチルベンズアミド、
- N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 -

50

イル]プロポキシ}フェニル)-N-メチルアセトアミド
 である、請求項1記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩。

【請求項10】

以下：

- 4-{3-[(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル]プロポキシ}ベンズアミド塩酸塩、
- 4-{3-[(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル]プロポキシ}ベンズアミドシュウ酸塩、
- 4-{3-[(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル]プロポキシ}ベンズアミドクエン酸塩

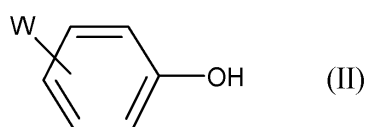
10

である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項11】

請求項1記載の式(I)の化合物を合成する方法であって、式(II)：

【化18】

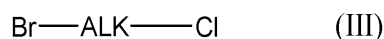


(式中、Wは、請求項1に定義されたとおりである)

20

で示される化合物を出発物質として用いて、式(II)の化合物と式(III)：

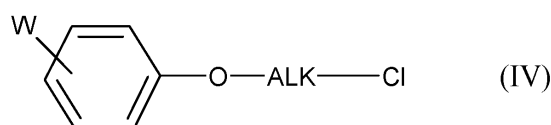
【化19】



(式中、ALKは、式(I)で定義されたとおりである)

で示される化合物とを、塩基性媒体中で縮合させて、式(IV)：

【化20】

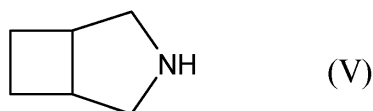


30

(式中、W及びALKは上記に定義されたとおりである)

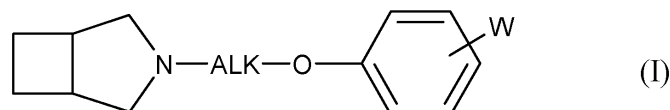
で示される化合物を得て、これと式(V)：

【化21】



で示される化合物とを縮合させて、上記に定義されたとおりである式(I)：

【化22】



40

の化合物を得て、

これを、慣用の分離手法に従って精製してもよく、所望ならば、その薬学的に許容され得る酸又は塩基の付加塩に変換し、適切な場合、慣用の分離手法によって、その光学異性体

に分離すること、

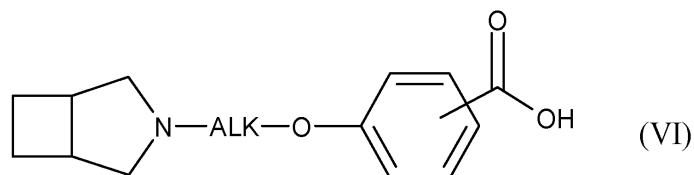
を特徴とする方法。

【請求項12】

50

Wが、基 - CONRR' (式中、W、R及びR'は、請求項1に定義されたとおりである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)の化合物の合成中間体として用いるための、以下の式(VI)：

【化23】



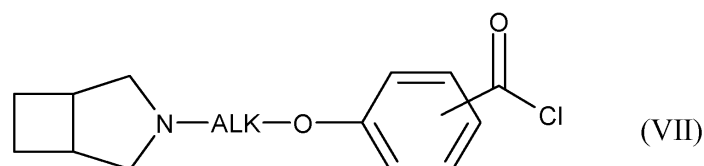
10

(式中、ALK基は、請求項1に定義されたとおりである)の化合物。

【請求項13】

Wが、基 - CONRR' (式中、W、R及びR'は、請求項1に定義されたとおりである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)の化合物の合成中間体として用いるための、以下の式(VII)：

【化24】



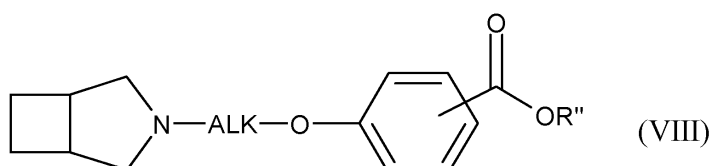
20

(式中、基ALKは、請求項1に定義されたとおりである)の化合物。

【請求項14】

Wが、基 - CONRR' (式中、W、R及びR'は、請求項1に定義されたとおりである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)の化合物の合成中間体として用いるための、以下の式(VIII)：

【化25】



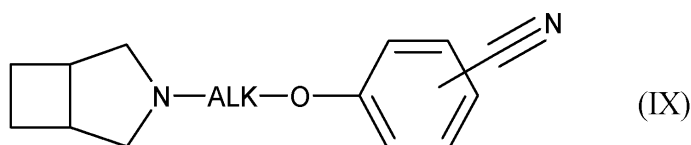
30

(式中、ALK基は、請求項1に定義されたとおりであり、R'は、直鎖もしくは分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル基又はベンジル基である)の化合物。

【請求項15】

Wが、基 - CONRR' (式中、W、R及びR'は、請求項1に定義されたとおりである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)の化合物の合成中間体として用いるための、以下の式(IX)：

【化26】



(式中、ALK基は、請求項1に定義されたとおりである)の化合物。

【請求項16】

50

活性成分として、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基の付加塩を含み、1 つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤と共に組み合わせる、医薬組成物。

【請求項 17】

脳加齢、神経変性性疾患又は頭蓋外傷に付随する、認知及び精神行動学的障害の処置に使用するための、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、レビー小体型認知症、前頭及び皮質下認知症、前頭側頭認知症、血管性認知症、ハンチントン病及び多発性硬化症に付随する、認知及び精神行動学的障害の処置に使用するための、請求項 17 記載の医薬組成物。

10

【請求項 19】

睡眠障害、無気力症及び不安抑鬱状態を含む、精神行動学的障害の処置に使用するための、請求項 17 の医薬組成物。

【請求項 20】

アルツハイマー病及びパーキンソン病に付随する、睡眠障害の処置に使用するための、請求項 19 記載の医薬組成物。

【請求項 21】

パーキンソン病に付随する運動障害の処置に使用するための、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

20

感情障害、不安抑鬱状態、トゥレット症候群、統合失調症及びそれらに付随する認識障害、ならびに疼痛の処置、また睡眠障害、睡眠覚醒リズム障害及び注意力欠陥多動症候群の処置に使用するための、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 23】

ナルコレプシー、閉塞型睡眠時無呼吸症候群又は注意力欠陥多動症候群の際に生じる睡眠過剰症、及び昼間睡眠症を含む睡眠障害の処置に使用するための、請求項 22 記載の医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物と L - ドーパとを組み合わせる、医薬組成物。

30

【請求項 25】

パーキンソン病の認知及び運動障害の処置に用いるための、請求項 24 の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 3 - イル化合物、その製造法及びそれを含有する医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明の化合物は、薬理学的見地から、中枢ヒスタミン作用系とのインビボでの相互作用に特に貴重である。

40

【0003】

出生時の平均余命の延長による人口の高齢化は、それに伴って加齢関連神経病態、特にアルツハイマー病の発病率の非常な増加をもたらしている。脳の加齢、特に加齢関連神経病態の主な臨床的徴候は、記憶及び認知機能の欠乏であって、それらは、認知症を導くことがある。

【0004】

神経薬理学の研究から、中枢神経系では、ヒスタミンが、中枢ヒスタミン作用系を介して、神経伝達物質又は神経修飾物質の役割を生理学的又は生理病理学的状況で果たすことが示された [Pell & Green, Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9:209-254; Schwartz et al.

50

，*Physiol. Rev.*，1991，71:1-51]。そのため、ヒスタミンは、様々な生理学的及び行動学的過程、たとえば体温調節、神経内分泌調節、痛覚、概日リズム、強硬状態、運動性、攻撃性、摂食行動、学習及び記憶ならびにシナプス可塑性に関与することが示された [Hass et al., *Histaminergic neurones: morphology and function*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp.196-208; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63:637-672; Smith et al., *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, pp.317-325]。

【0005】

動物で実施された研究からは、ヒスタミンの内在性シナプス外レベルの上昇は、覚醒の状態、学習及び記憶の過程を促進し、食物摂取を調節するのを可能にすることが示された [Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2000, 63:637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24:107-113]。その結果、中枢レベルでのヒスタミンの代謝回転又は放出を増大させることができる化合物に対する潜在的な治療適応症は、脳加齢、急性及び慢性神経変性性疾患ならびに統合失調症に付随する認知欠乏症の処置はもとより、感情障害、トゥレット症候群 [Gulhan Ercan-Sencicek et al., *New England Journal of Medicine*, May 20, 2010:1901-1908]、統合失調症、睡眠障害、睡眠覚醒リズム障害及び注意欠陥多動症候群の処置である。更に、研究からは、飽食の調節に関与する中枢視床下部核へのヒスタミンの注入は、摂食行動を低下させることがラットにおいて示された。その上、遺伝的に肥満したラットでは、ヒスタミン作用性伝達の機能低下が立証された [Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590:180-186]。その結果、摂食行動障害及び肥満症も、本発明の化合物に対する潜在的な治療適応症である。

【0006】

本発明は、3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン環系の存在によって国際公開第 2005 / 089747 号公報に列挙された化合物から区別される、新規なアザ二環式化合物に関するものである。

【0007】

意外にも、国際公開第 2005 / 089747 号公報の化合物とのこの構造的相違は、本発明の化合物に顕著な認知促進特性ばかりでなく、強力な覚醒、抗鎮静、抗催眠及び不安寛解特性を与える。

【0008】

神経学のレベルでは、活性のこの組合せは、脳加齢、神経変性性疾患又は頭蓋外傷に付随する認知障害の新規な処置ばかりでなく、睡眠障害、無気力症及び / 又は抑鬱状態のような病態に付随する精神行動学的障害の処置にも道を開く。その上、本発明の化合物の薬理学的特徴は、精神医学分野では、たとえばトゥレット症候群、統合失調症、感情障害又は睡眠障害に対する、新規な処置を想定することも可能にする。

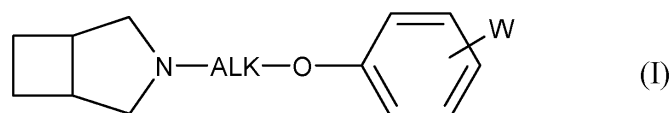
【発明の概要】

【0009】

より具体的には、本発明は、式 (I) :

【0010】

【化1】



【0011】

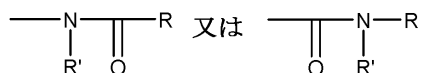
[式中、

・ALKは、アルキレン鎖を表し、

・Wは、基：

【0012】

【化 2】



【0013】

(式中、R 及び R' は、互いに独立して、水素原子、あるいはハロゲン、ヒドロキシ及びアルコキシから選択される一つ以上の基で場合により置換された直鎖もしくは分枝鎖状の C₁ ~ C₆ アルキル基を表す)を表して、

- 用語「アルキレン」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖状の 2 価の基を意味し、

- 用語「アルコキシ」は、直鎖又は分枝鎖状であるアルキル鎖が 1 ~ 6 個の炭素原子を含有する、アルキルオキシ基を意味する

と理解される]

で示される化合物、それらの鏡像異性体及びジアステレオ異性体、ならびにその薬学的に許容され得る酸又は塩基との付加塩に関するものである。

【0014】

薬学的に許容され得る酸のうちでも、塩酸、臭化水素酸、硫酸、ホスホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ショウノウ酸等々を、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。

【0015】

薬学的に許容され得る塩基のうちでも、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、tert-ブチルアミン等々を、いかなる限定も意味せずに列挙し得る。

【0016】

好適である式 (I) の化合物は、W 基がパラ位に存在するそれである。

【0017】

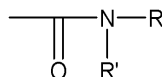
ALK は、好ましくは、たとえばエチレン、プロピレン又はブチレン基のような、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖状の 2 価の基、より好ましくはプロピレン基を表す。

【0018】

本発明の特定の実施態様は、W が下記の基：

【0019】

【化 3】



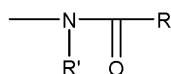
を表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0020】

本発明のもう一つの実施態様は、W が下記の基：

【0021】

【化 4】



を表す式 (I) の化合物に関するものである。

【0022】

R 及び R' は、互いに独立して、水素原子、メトキシ基で場合により置換されている、メチル基又はエチル基を表すのが好都合である。

【0023】

より格別には、Wは、基 - CO - NH - CH₃、- CO - N(CH₃)₂、- CO - NH₂、
- CO - N(CH₂CH₃)₂、- NH - CO - CH₃、- N(CH₃) - CO - CH₃又は
- NH - CO - CH₂ - OCH₃を表す。

【0024】

メソの立体配置の化合物が、より格別に好ましい。

【0025】

はるかに格別には、本発明は、

- 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル
] プロポキシ } ベンズアミド、

- N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3
- イル] プロポキシ } フェニル) アセトアミド、 10

- 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル
] プロポキシ } - N , N - ジメチルベンズアミド、

- N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3
- イル] プロポキシ } フェニル) - N - メチルアセトアミド、

である式 (I) の化合物、及びその薬学的に許容され得る酸又は塩基との付加塩に関する
ものである。

【0026】

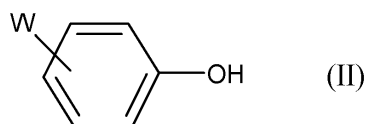
薬学的に許容され得る酸との付加塩のうちでも、はるかに格別に好ましいのは、塩酸塩
、シュウ酸塩及びクエン酸塩である。 20

【0027】

本発明は、式 (I) の化合物を製造する方法であって、式 (II) :

【0028】

【化5】



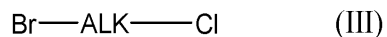
【0029】

[式中、Wは、式 (I) について定義されたとおりである] 30

で示される化合物を出発材料として用いて、式 (II) の化合物と、式 (III) :

【0030】

【化6】



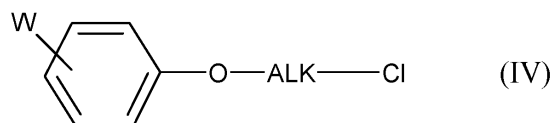
【0031】

[式中、ALKは、式 (I) について定義されたとおりである]

で示される化合物とを塩基性媒体中で縮合させて、式 (IV) :

【0032】

【化7】 40



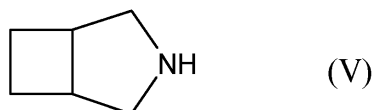
【0033】

[式中、W及びALKは、上記に定義されたとおりである]

で示される化合物を得て、これと、式 (V) :

【0034】

【化 8】

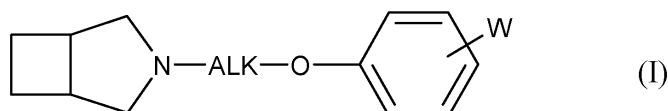


【0035】

で示される化合物とを縮合させて、上記に定義されたとおりの式 (I) :

【0036】

【化 9】



10

【0037】

の化合物を得て、これを、慣用の分離手法に従って精製してもよく、望みであれば、その薬学的に許容され得る酸又は塩基との付加塩に転換し、適切な場合は、慣用の分離手法に従ってその光学異性体に分離することを特徴とする方法にも関するものである。

【0038】

式 (II)、(III) 及び (V) の化合物は、商業的に入手可能であるか、又は文献中に記載された慣用の化学反応を用いて、当業者が得ることもできる。

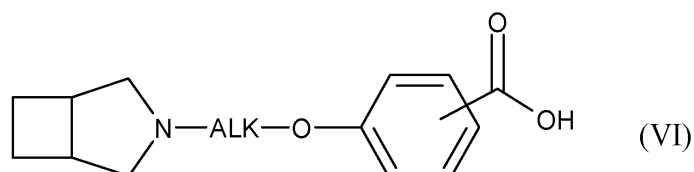
20

【0039】

あるいは、式 (VI) :

【0040】

【化 10】



30

【0041】

[式中、ALK 基は、上記に定義されたとおりである]

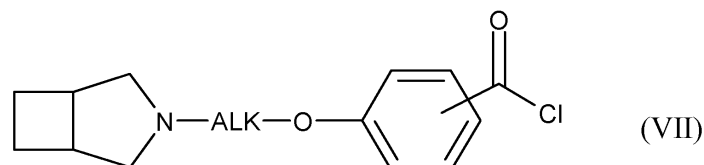
で示される化合物を、式 $\text{NHR R}'$ [式中、R 及び R' は、式 (I) について定義されたとおりである] で示されるアミンとカップリングさせることによって、W が $-\text{CONR R}'$ なる基を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/a) の化合物の合成中間体として用いることができる。

【0042】

同様に、式 (VII) :

【0043】

【化 11】



40

【0044】

[式中、ALK なる基は、上記に定義されたとおりである]

で示される化合物を、式 $\text{NHR R}'$ [式中、R 及び R' は、式 (I) について定義されたとおりである] で示されるアミンとカップリングさせることによって、W が $-\text{CONR R}'$ なる基を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/a) の化合物の合成中間

50

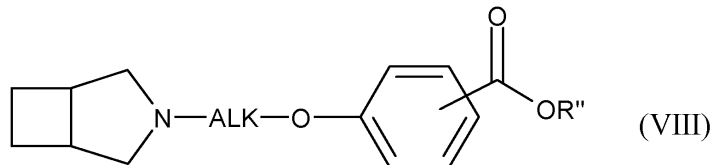
体として用いることができる。

【 0 0 4 5 】

更に、Wが -CONRR' [式中、R及びR'は、式(I)について定義されたとおりである]なる基を表す、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)の化合物は、式(VIII)：

【 0 0 4 6 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 4 7 】

[式中、ALK基は、上記に定義されたとおりであり、R''は、直鎖又は分枝鎖状のC₁~C₆アルキル基又はベンジル基を表す]

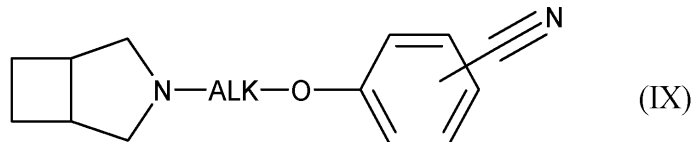
で示される化合物を用いて、アミンNHR'の縮合によって得てもよくて、式(VIII)の化合物は、上記に示した対応するカルボン酸(VI)又はアシルクロライド(VII)を経由して製造される。

【 0 0 4 8 】

最後に、式(IX)：

【 0 0 4 9 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 5 0 】

[式中、ALKなる基は、上記に定義されたとおりである]

で示される化合物を加水分解することによって、式(I/a)の化合物を得ることも可能である。

【 0 0 5 1 】

式(I)の化合物の薬理学的研究からは、記憶及び学習の過程を促進することによる認知促進特性、ならびに覚醒、抗鎮静、抗催眠及び不安寛解特性を有することが示されている。

【 0 0 5 2 】

神経学のレベルでは、本発明の化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、レビー小体型認知症、前頭及び皮質下認知症、前頭側頭認知症、血管性認知症、ハンチントン病及び多発性硬化症のような、脳加齢又は神経変性性疾患に付随する認知障害の処置、頭蓋外傷に付随する認知障害の新規な処置はもとより、睡眠障害、無気力症及び不安抑鬱状態のような病態に付随する精神行動学的障害の処置にも役立ち得る。アルツハイマー病及びパーキンソン病に付随する睡眠障害、たとえば昼間睡眠過剰症は特に標的となる。更に、パーキンソン病に付随する運動障害も本発明の化合物によって処置し得る。

30

40

【 0 0 5 3 】

精神医学のレベルでは、これらの化合物は、感情障害の処置、より格別には不安抑鬱状態、トゥレット症候群、統合失調症、及びそれらに付随する認知障害、ならびに疼痛の処置、また睡眠障害、睡眠覚醒リズム障害及び注意力欠陥多動症候群(ADHD)の処置にも役立ち得る。睡眠障害のうちでも、より格別には、ナルコレプシー及び睡眠時無呼吸症を列挙し得る。閉塞型睡眠時無呼吸症候群又は注意力欠陥多動症候群の際に生じる睡眠過剰症、及び昼間睡眠症のような睡眠障害も標的となる。

50

【 0 0 5 4 】

本発明は、式 (I) の一化合物を薬学的に許容され得る一つ又はそれ以上の賦形剤と併せて含む医薬組成物にも関するものである。

【 0 0 5 5 】

本発明の医薬組成物においては、活性成分の重量比率 (組成物の全重量に対する活性成分の重量) は、 1 ~ 5 0 % である。

【 0 0 5 6 】

本発明の医薬組成物のうちでも、より格別には、経口、非経口、経鼻、経皮もしくは貫皮、直腸、経舌、眼内又は呼吸器投与に適切であるもの、特に、錠剤又は糖衣錠、舌下錠、サシェ剤、パケット剤、カプセル剤、グロセット剤 (glossettes)、トローチ剤、坐剤、クリーム剤、軟膏、経皮ゲル、及び飲用又は注射可能アンプルを列挙し得る。

10

【 0 0 5 7 】

有用な投与量は、患者の性別、年齢及び体重、投与経路、治療適応症の性質、ならびに付随するいかなる処置にも応じて変動し、 1 日につき 1 ~ 3 回の投与での処置のために 2 4 時間あたり 0 . 0 5 ~ 5 0 0 mg の範囲にわたる。

【 0 0 5 8 】

式 (I) の化合物の L - ドーパとの併用、より格別には 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド又はその薬学的に許容され得る酸もしくは塩基との付加塩の L - ドーパとの併用も、本発明の不可欠の部分形成する。この種の併用は、パーキンソン病の認知及び運動障害の処置に用い得る。

20

【 0 0 5 9 】

下記の実施例は、本発明を例示するが、いかなる方法でもそれを限定しない。実施例に記載された化合物の構造は、通常分光光学的手法 (赤外、NMR、質量分析等々) に従って決定した。

【 0 0 6 0 】

情報のために、以下の化合物は、すべて、メソ型の立体化学を有する。

【 0 0 6 1 】

実施例 1、合成経路 A : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド塩酸塩

30

工程 1 : 4 - (3 - クロロプロボキシ) ベンズアミド

アセトニトリル 1 0 ml 中の 4 - ヒドロキシベンズアミド 0 . 0 0 4 mol、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン 0 . 0 0 4 mol 及び炭酸セシウム 0 . 0 0 6 mol からなる混合物を、5 時間加熱還流した。

【 0 0 6 2 】

工程 2 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド

工程 1 の反応混合物に、その合成が刊行物 [J. Med. Chem. 1967, 10: 621-623] に記載されている (1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン 0 . 0 0 4 mol、及びヨウ化ナトリウム 0 . 0 0 2 mol を周囲温度で加えた。次いで、加熱還流を 1 6 時間再開した。沈殿をろ取し、アセトニトリルで洗浄した。ろ液を濃縮乾固した。残渣をジクロロメタンに溶解した。得られた溶液を、水酸化ナトリウム溶液、次いで水で抽出してから、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固した。残渣を、L i c h r o p r e p R P - 1 8 相上での分取クロマトグラフィーの手法によって精製した。

40

質量スペクトル : [M + H] ⁺、理論 m / z = 275.1760 ; 実測 m / z = 275.1773

【 0 0 6 3 】

工程 3 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド塩酸塩

工程 2 で得た生成物を、エタノール 1 0 ml に溶解し、これに、2 N H C l エーテル溶液 2 ml を加えた。これによって得られた生成物を、ろ取し、エタノールで洗浄し、次いで

50

減圧下で乾燥した。

【 0 0 6 4 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l -
計算値	6 1 . 8 3	7 . 4 6	9 . 0 1	1 1 . 4 1
実測値	6 1 . 3 3	7 . 3 7	8 . 8 5	1 1 . 5 0

【 0 0 6 5 】

実施例 1、合成経路 B：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド塩酸塩

工程 1：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンゾニトリル 10

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシベンゾニトリルに置き換えた。

【 0 0 6 6 】

工程 2：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド塩酸塩

上記工程で得た化合物 (2 . 2 g) を、エタノール 9 0 ml に溶解し、K O H 5 . 1 g の存在下、1 8 時間加熱還流した。混合物を、水 9 0 ml に注ぎ込み、次いで減圧下で半量まで濃縮した。得られた固体を、ろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、次いで乾燥した。

実施例 1、合成経路 A の工程 3 の手順に従って、塩酸塩を製造した。 20

【 0 0 6 7 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l -
計算値	6 1 . 8 3	7 . 4 6	9 . 0 1	1 1 . 4 1
実測値	6 1 . 6 9	7 . 3 9	8 . 7 7	1 1 . 4 7

【 0 0 6 8 】

実施例 1、合成経路 C：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンズアミド塩酸塩

工程 1：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } 安息香酸メチル 30

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ安息香酸メチルに置き換えた。

【 0 0 6 9 】

工程 2：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } 安息香酸

工程 1 の化合物 3 . 5 g、2 N 水酸化ナトリウム溶液 1 2 . 7 ml 及びメタノール 8 ml の混合物を、1 時間加熱還流した。氷浴中で冷却した反応混合物に、2 N H C l 1 2 . 7 ml を加えた。沈殿を水洗し、減圧下で乾燥した。

【 0 0 7 0 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	6 9 . 7 9	7 . 6 9	5 . 0 9
実測値	6 9 . 6 7	7 . 7 3	5 . 4 4

【 0 0 7 1 】

工程 3：4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロボキシ } ベンゾイルクロリド塩酸塩

工程 2 に記載した生成物 1 . 8 g 及び塩化チオニル 2 0 ml の混合物を、2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンとともに 2 回共蒸発させた。固体の残渣を、エチルエーテル中でホモジナイズし、ろ過し、減圧下で乾燥した。

【 0 0 7 2 】

50

工程 4 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } ベンズアミド塩酸塩

工程 3 に記載した生成物 1g のジクロロメタン中 0 の溶液に、2N アンモニアメタノール溶液 4ml を滴加した。次いで、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、2N 水酸化ナトリウム溶液、次いで水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留した油を、エタノール 10ml に溶解し、これに 2N HCl エーテル溶液 2ml を加えた。これによって得られた生成物を、ろ取し、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。

【 0 0 7 3 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	
計算値	61.83	7.46	9.01	11.41	10
実測値	61.57	7.40	8.71	11.53	

【 0 0 7 4 】

実施例 2 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } ベンズアミド

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 を繰り返した。

【 0 0 7 5 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	
計算値	70.04	8.08	10.21	20
実測値	69.24	7.58	9.76	

【 0 0 7 6 】

実施例 3 : 4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] エトキシ } ベンズアミド

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 のそれと同じであるが、工程 1 での 1 - プロモ - 3 - クロロプロパンを 1 - プロモ - 2 - クロロエタンに置き換えた。

【 0 0 7 7 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	
計算値	69.21	7.74	10.76	30
実測値	69.00	7.72	10.58	

【 0 0 7 8 】

実施例 4 : 4 - { 4 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] ブトキシ } ベンズアミド

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 のそれと同じであるが、工程 1 での 1 - プロモ - 3 - クロロプロパンを 1 - プロモ - 4 - クロロブタンに置き換えた。

【 0 0 7 9 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	
計算値	70.80	8.39	9.71	40
実測値	69.18	8.28	9.37	

【 0 0 8 0 】

実施例 5 : N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } フェニル) アセトアミド

試験手順は、実施例 1、合成経路 A の工程 1 及び 2 のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミドに置き換えた。

【 0 0 8 1 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	
--	-----	-----	-----	--

50

計算値	70.80	8.39	9.71
実測値	70.54	8.35	10.22

【0082】

実施例6：N - (4 - {2 - [(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]エトキシ}フェニル)アセトアミド

試験手順は、実施例3と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドをN - (4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミドに置き換えた。

【0083】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	70.04	8.08	10.21
実測値	69.44	7.96	9.96

10

【0084】

実施例7：N - (4 - {4 - [(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]ブトキシ}フェニル)アセトアミド

試験手順は、実施例4と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドをN - (4 - ヒドロキシフェニル)アセトアミドに置き換えた。

【0085】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	71.49	8.67	9.26
実測値	71.02	8.58	8.93

20

【0086】

実施例8：4 - {3 - [(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]プロポキシ} - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例1、合成経路Aのそれと同じであるが、工程1での4 - ヒドロキシベンズアミドを4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンズアミドに置き換えた。

【0087】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl
計算値	63.80	8.03	8.27	10.46
実測値	63.29	7.95	8.19	10.50

30

【0088】

実施例9：4 - {2 - [(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - イル]エトキシ} - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例3と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンズアミドに置き換えた。これによって得られた化合物を、実施例1、合成経路Aの工程3の手順に従って塩に転換した。

【0089】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl
計算値	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
実測値	62.54	7.66	8.40	10.66	10.67

40

【0090】

実施例10：4 - {4 - [(1R, 5S) - 3 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]ブトキシ} - N, N - ジメチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例4と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルベンズアミドに置き換えた。そうして、エタノール10ml中のこれによって得られた化合物に、2N 塩酸2mlを加えた。得られた生成物を、ろ取り、エチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥した。

50

【 0 0 9 1 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l -
計算値	6 4 . 6 7	8 . 2 8	7 . 9 4	1 0 . 0 5
実測値	6 4 . 3 9	7 . 7 6	7 . 9 4	1 0 . 6 2

【 0 0 9 2 】

実施例 1 1 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } - N , N - ジエチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例 1、合成経路 A のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N , N - ジエチルベンズアミドに置き換えた。

10

【 0 0 9 3 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l	% C l -
計算値	6 5 . 4 7	8 . 5 2	7 . 6 3	9 . 6 6	9 . 6 6
実測値	6 4 . 6 6	8 . 2 5	7 . 5 9	1 0 . 5 6	1 0 . 1 3

【 0 0 9 4 】

実施例 1 2 : 4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] エトキシ } - N , N - ジエチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例 3 と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N , N - ジエチルベンズアミドに置き換えた。これによって得られた化合物を、実施例 1、合成経路 A の工程 3 の手順に従って塩に転換した。

20

【 0 0 9 5 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l -
計算値	6 4 . 6 7	8 . 2 8	7 . 9 4	1 0 . 0 5
実測値	6 4 . 5 7	7 . 9 1	8 . 0 3	9 . 6 5

【 0 0 9 6 】

実施例 1 3 : 4 - { 4 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] ブトキシ } - N , N - ジエチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例 4 と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N , N - ジエチルベンズアミドに置き換えた。そうして、エタノール 1 0 ml 中のこれによって得られた化合物に、2 N 塩酸 2 ml を加えた。得られた生成物を、ろ取り、エチルエーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥した。

30

【 0 0 9 7 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l -
計算値	6 6 . 2 1	8 . 7 3	7 . 3 5	9 . 3 1
実測値	6 7 . 4 1	8 . 3 4	7 . 6 7	1 2 . 0 1

【 0 0 9 8 】

実施例 1 4 : 4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ } - N - メチルベンズアミド塩酸塩

試験手順は、実施例 1、合成経路 A のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミドに置き換えた。

40

【 0 0 9 9 】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% C l	% C l -
計算値	6 2 . 8 6	7 . 7 6	8 . 6 2	1 0 . 9 1	1 0 . 9 1
実測値	6 2 . 5 7	7 . 6 8	8 . 6 1	1 1 . 1 0	1 0 . 9 9

【 0 1 0 0 】

実施例 1 5 : 4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 2

50

- イル] エトキシ} - N - メチルベンズアミド

試験手順は、実施例 3 と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミドに置き換えた。

【0101】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	70.04	8.08	10.21
実測値	69.66	7.98	10.12

【0102】

実施例 16：4 - { 4 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] ブトキシ} - N - メチルベンズアミド 10

試験手順は、実施例 4 と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを 4 - ヒドロキシ - N - メチルベンズアミドに置き換えた。

【0103】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	71.49	8.67	9.26
実測値	70.99	8.47	8.40

【0104】

実施例 17：N - (4 - { 3 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] プロポキシ} フェニル) - N - メチルアセトアミド塩酸塩 20

試験手順は、実施例 1、合成経路 A のそれと同じであるが、工程 1 での 4 - ヒドロキシベンズアミドを N - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルアセトアミドに置き換えた。

【0105】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算値	63.80	8.03	8.27	10.46	10.46
実測値	64.07	7.97	7.88	10.16	10.30

【0106】

実施例 18：N - (4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 2 - イル] エトキシ} フェニル) - N - メチルアセトアミド塩酸塩 30

試験手順は、実施例 3 と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドを N - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルアセトアミドに置き換えた。これによって得られた化合物を、実施例 1、合成経路 A の工程 3 の手順に従って塩に転換した。

【0107】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算値	62.86	7.76	8.62	10.91	10.91
実測値	62.14	7.86	8.06	11.32	10.73

【0108】

実施例 19：N - (4 - { 4 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 3 - イル] ブトキシ} フェニル) - N - メチルアセトアミド塩酸塩 40

試験手順は、実施例 13 と同じであるが、4 - ヒドロキシ - N , N - ジエチルベンズアミドを N - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - メチルアセトアミドに置き換えた。

【0109】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算値	64.67	8.28	7.94	10.05	10.05
実測値	64.25	7.79	7.89	10.47	10.14

50

【0110】

実施例20：N - (4 - {3 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]プロボキシ}フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

試験手順は、実施例1、合成経路Aの工程1及び2と同じであるが、工程1での4 - ヒドロキシベンズアミドをN - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メトキシアセトアミドに置き換えた。

【0111】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	67.90	8.23	8.80
実測値	67.88	8.22	8.97

10

【0112】

実施例21：N - (4 - {2 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]エトキシ}フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド塩酸塩

試験手順は、実施例3と同じであるが、4 - ヒドロキシベンズアミドをN - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メトキシアセトアミドに置き換えた。そうして、エタノール10 ml中のこれによって得られた化合物に、2N 塩酸2 mlを加えた。得られた生成物を、ろ取し、エチルエーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥した。

【0113】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算値	59.91	7.39	8.22	10.40	10.40
実測値	59.76	7.44	8.12	10.66	10.36

20

【0114】

実施例22：N - (4 - {4 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]ブトキシ}フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド塩酸塩

試験手順は、実施例13と同じであるが、4 - ヒドロキシ - N, N - ジエチルベンズアミドをN - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メトキシアセトアミドに置き換えた。

【0115】

元素微量分析：

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl ⁻
計算値	61.86	7.92	7.59	9.61	9.61
実測値	61.61	7.83	7.42	9.80	9.41

30

【0116】

実施例23：4 - {3 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]プロボキシ}ベンズアミドシュウ酸塩

試験手順は、実施例1、合成経路Aの工程1及び2を繰り返した。そうして、エタノール6 ml中のこれによって得られた化合物0.38 gに、シュウ酸0.32 gを加えた。得られた生成物を、ろ取し、エチルエーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥した。

【0117】

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	59.33	6.64	7.69
実測値	58.99	6.61	7.49

40

【0118】

実施例24：4 - {3 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 3 - イル]プロボキシ}ベンズアミドクエン酸塩

実施例1、合成経路Aの工程2の化合物1当量を、クエン酸一水和物1.2当量の存在下で水に溶解して、標記化合物を得た。

【0119】

50

元素微量分析：

	% C	% H	% N
計算値	56.65	6.48	6.01
実測値	56.49	6.60	5.99

【0120】

薬理学的研究

実施例A：NMRIマウスにおけるN^T-メチルヒスタミンの脳内レベル

Taylorらの方法[Biochem. Pharm., 1992, 44:1261-1267]に従って実施したこの研究の目的は、H₃型中枢ヒスタミンレセプターのアンタゴニストとしての、本発明の化合物の生体外活性を評価することである。この活性は、経口経路による試験化合物の処置後に、ヒスタミンの主要な代謝産物であるN^T-メチルヒスタミンの中枢レベルを測定することによって明らかにされる。N^T-メチルヒスタミンの脳内濃度の上昇は、H₃型中枢ヒスタミンレセプターの遮断によるヒスタミンの代謝回転の増大を示す。

【0121】

NMRIマウス(18~20g)に、本発明の化合物又はその担体(20ml/kg)を経口経路によって処置した。この薬理的処置の1時間後、動物を殺処分し、脳を取り出し、液体窒素中で凍結させ、秤量し、4の0.1N HClO₄中でホモジナイズした。ホモジナイズした生成物を遠心分離した(15,000G、17分、4)。上清を回収し、アリコートに分割した。アリコートを液体窒素中で凍結させ、分析するまで-80で貯蔵した。

【0122】

N^T-メチルヒスタミンの脳内レベルの決定を、毛細管電気泳動によって実施した。N^T-メチルヒスタミンの組織レベルを、μg/新鮮な脳のgとして表した。担体を投与した動物(対照)と本発明の化合物を投与した動物との間のN^T-メチルヒスタミン脳内レベルの比較を、一因子分散分析、次いで必要ならば、補足分析(ダネット検定)によって実施した。

【0123】

結果から、経口3mg/kgの用量では、本発明の化合物は、N^T-メチルヒスタミンの内在性脳内濃度を有意に上昇させられることが示された。それによると、実施例1、5、8及び17の化合物は、N^T-メチルヒスタミンの脳内濃度を100%以上上昇させた。

【0124】

実施例B：覚醒ウィスター(Wister)系ラットにおける脳電図の記録

成長した雄のウィスター系ラットに、電極を前頭及び頭頂皮質表面に定置して、慢性的に埋め込んだ。防音室内のケージに入れたこのラットで、皮質の脳電図(EEG)の記録をとった。化合物及び担体を、同じ日の10時に腹腔内経路によって無差別に投与し、各投与の間に最低3日を置き、各ラットが自身の制御のままに用いるのを許した。徐波睡眠の際に優勢になり、覚醒及び逆説睡眠の際に消失する徐δ波活性(1~4Hz)の絶対出力を、連続する30分間にわたって平均した。30分間での徐δ波活性の出力の高い値及び低い値が、それぞれ、覚醒及び睡眠の徴候である。結果から、本発明の化合物は、ラットにおける皮質の覚醒(δ波の減少)を増大することが示された。

【0125】

例示するならば、腹腔内3mg/kgの用量で投与された実施例1の化合物は、皮質の活性化及び覚醒の徴候である、徐δ波の出力の有意な低下を120分間生起した。

【0126】

実施例C：ウィスター系ラットにおけるバルビタールとの相互作用

この試験の目的は、本発明の化合物の抗鎮静、覚醒及び/又は抗催眠特性を決定することである。ラットを、個別のケージに入れ、バルビタールの注射(腹腔内投与170mg/kg)を与えた。そうして、バルビタール注射後4時間にわたって、立直り反射の喪失を根拠として決定して、睡眠の持続時間を測定した。本発明の化合物又はその担体は、バルビタール注射の30分前に経口経路によって投与した。結果から、本発明の化合物は、強力

10

20

30

40

50

な抗鎮静、抗催眠及び／又は覚醒活性を有することが立証された。

【0127】

たとえば、経口10mg/kgの用量では、実施例1の化合物は、バルビタールによって生じた睡眠の持続時間を-81%短縮した。

【0128】

例D：スプレーグ・ドーリー（Sprague-Dawley）系ラットにおける物体認知

スプレーグ・ドーリー系ラットにおける物体認知試験 [Behav. Brain Res., 1988, 31: 47-59] は、動物の自発的探索活動に基づき、ヒトではエピソード記憶の特徴がある。この記憶試験は、加齢 [Eur. J. Pharmacol., 1997, 325:173-180] 及びコリン作用機能不全 [Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2):277-283] に感度があり、かなり類似する形状の2物体（一方は見慣れたもの、他方は新規なもの）の探索における差に基づく。試験の前に、動物を環境（物体のない囲い）に馴化習熟させた。最初の試行の間に、同一の2物体が存在する囲いに、ラットを入れた（3分間）。各物体について、探索の持続時間を測定した。24時間後の第2の試行（3分間）の間に、2物体の一方を新規な物体に置き換えた。各物体について、探索の持続時間を測定した。査定基準は、第2の試行の際の新奇な物体と見慣れた物体との間の探索時間の、秒で表した差Δである。対照動物は、予め各試行の60分前に経口経路によって担体を処置され、見慣れた物体及び新規な物体を同一の方式で探索して、以前に紹介された物体が忘却されていたことを示した。記憶認知（mnemocognition）を促進する化合物を投与された動物は、新規な物体を優先的に探索して、以前に紹介された物体が記憶されていたことを示した。

【0129】

たとえば、本発明の実施例1を用いて得られた結果は、経口3mg/kgの用量で8秒前後の差Δを示して、本発明の化合物が、低用量でさえ記憶を非常に強化することを示した。

【0130】

実施例E：ウィスター系ラットにおける社会認知

社会認知試験は、1982年に初めて記載され [J. Comp. Physiol., 1982, 96:1000-1006]、その後、新規化合物の記憶認知効果を研究するために様々な著者によって提唱されている [Psychopharmacology, 1987, 91:363-368; Psychopharmacology, 1989, 97:262-268]。この試験は、ラットの嗅覚記憶の自然な発現、及びそれを忘れる自然な傾向に基づき、成長したラットが同種の若い動物を認知することによる記憶の評価を許す。無作為に採用された若いラット（21日齢）を、成長したラットを収容したケージに5分間入れた。ビデオ装置を援用して、実験者は、成長したラットの社会認知行動を観察し、その全体的持続時間を測定した。次いで、若いラットを成長したラットのケージから取り出し、第二の紹介まで自分自身のケージに入れた。成長したラットに試験下の化合物を腹腔内経路によって与え、2時間後、再び若いラットの存在下に置いた（5分間）。そうして、社会認知行動を再び観察し、その持続時間を測定した。査定基準は、2回の遭遇の間の「認知」時間の、秒で表した差（T2 - T1）である。

【0131】

実施例1を用いて得られた結果は、腹腔内1及び3mg/kgの用量について、それぞれ24及び36秒の差（T2 - T1）を示して、本発明の化合物が、低用量でさえ記憶を著しく強化することを示した。

【0132】

実施例F：NMRI系マウス系における尾懸垂試験

マウスにおける尾懸垂試験 [Porsolt et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1987, 288:11] は、化合物の精神薬理学的特性の検出を可能にする。NMRIマウスを、1片の接着テープを援用して、尾によってフックから6分間懸垂させ、運動センサーを援用して、不動の時間を自動的に測定した。動物には、懸垂させる24時間30分前に本発明の化合物又はその担体を腹腔内経路によって処置した。

【0133】

結果から、実施例1は、腹腔内10mg/kgの用量で投与したとき、119%の不動時間

の延長を生起することが示された。この結果は、本発明の化合物が不安寛解特性を有することを示す。

【 0 1 3 4 】

例 G：覚醒ラットの線条体における脳内微量透析

覚醒ラットにおける脳内微量透析は、脳の小さい構造、特に線条体の細胞外空間内へのドーパミンのような神経伝達物質の放出に対する、ある化合物の影響を査定するのを可能にする。

【 0 1 3 5 】

この手法を 2 段階：手術の段階（麻酔した動物に実施する誘導カニューレの定位埋込）、及び覚醒した動物に実施する微量透析の段階（細胞外脳液のサンプル捕集）で実施した。

10

【 0 1 3 6 】

ウィスター系の雄のラット（280～320g）を、麻酔し、定位装置に入れた。動物の線条体に、誘導カニューレを下記の定位座標によって埋め込んだ：Paxinos & Watson（1996）により、ブレグマを基準にして、前後方向に - 1 mm、側方に + 2 . 8 mm、深さ - 3 mm。

【 0 1 3 7 】

手術の 1 週間後、微量透析用プローブ（CMA 11、長さ 4 mm、Phymep）を誘導カニューレに挿入した。動物を実験用ケージに入れ、プローブの入口を、人工脳脊髄液を連続的に灌流するポンプ（流量：1 µl / 分）に接続した。2 時間の安定化期間の後、微量透析液の捕集を開始した。サンプルは、基線条件下で（4 検体）、次いで化合物の腹腔内投与後に（6 処置後検体）捕集した。

20

【 0 1 3 8 】

微量透析液のそれぞれで、ドーパミンの細胞外レベルを、電気化学的検出と結合した液体クロマトグラフィーの手法を用いて査定した。値は、基線値（参照：100%）に対する ± SEM として表した。

【 0 1 3 9 】

結果から、本発明の実施例 1 は、腹腔内 10 mg/kg の用量で、ドーパミンの内在性脳内濃度を（基線値に比して）+ 123 % も有意に上昇させられることが示された。

【 0 1 4 0 】

30

実施例 H：医薬組成物

活性成分 100 mg をそれぞれ含有する 1,000錠の製造処方：

実施例 1 の化合物	100 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ポリビニルピロリドン	20 g
コムギでん粉	150 g
乳糖	900 g
ステアリン酸マグネシウム	30 g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P 25/26
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16
A 6 1 K	31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403

- (72)発明者 アン・マリー・ショレ
フランス国、エフ - 7 8 2 3 0 ル・ベック、アヴニュー・ダリグル 2 7
- (72)発明者 アラン・デノ
フランス国、エフ - 7 8 4 0 0 シャトゥ、リュ・デ・ギビエル 7
- (72)発明者 ピエール・レスタージュ
フランス国、エフ - 7 8 1 7 0 ラ・セル・サン・クルー、アレ・ドゥ・ラ・グランド・テール
9
- (72)発明者 ファニー・パナイ
フランス国、エフ - 7 5 0 1 8 パリ、ブルヴァール・ドゥ・ロシュシュアール 4 4

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 0 8 9 7 4 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C 0 7 D 2 0 9 / 5 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0