

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-536890
(P2010-536890A)

(43) 公表日 平成22年12月2日(2010.12.2)

(51) Int.Cl.

A61K 31/403 (2006.01)
C07D 209/60 (2006.01)
C07D 221/08 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/403
C 07 D 209/60 C S P
C 07 D 221/08
C 07 D 491/056
A 61 K 31/473

テーマコード(参考)

4 C 050
4 C 086
4 C 204

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-522187 (P2010-522187)
(86) (22) 出願日 平成20年8月28日 (2008.8.28)
(85) 翻訳文提出日 平成22年2月26日 (2010.2.26)
(86) 國際出願番号 PCT/DK2008/050215
(87) 國際公開番号 WO2009/026935
(87) 國際公開日 平成21年3月5日 (2009.3.5)
(31) 優先権主張番号 PA200701250
(32) 優先日 平成19年8月31日 (2007.8.31)
(33) 優先権主張國 デンマーク (DK)

(71) 出願人 591143065
ハーレンドベック・アクチエゼルスカベ
ット
デンマーク国、2500 バルビーコペ
ンハーゲン、オッティリアベエイ、9
(74) 代理人 100069556
弁理士 江崎 光史
(74) 代理人 100111486
弁理士 鍛治澤 實
(72) 発明者 イエルゲンセン・モルテン
デンマーク国、2880 バグスペルド、
アルダーシュヴィレヴェイ、94
(72) 発明者 バング-アンダーセン・ベンニュ
デンマーク国、2300 コペンハーゲン
・エス、リレグランド、33
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】パーキンソン病の治療のために有用なカテコールアミン誘導体

(57) 【要約】

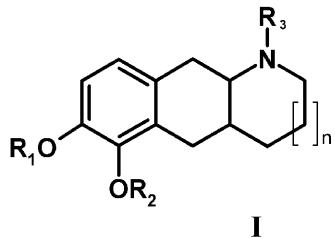
本発明は、式Iの新規のカテコールアミン誘導体、その調製方法、それを含有する医薬組成物、および治療におけるその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 I

【化 1】



10

[式中、 $n = 0, 1$ であり、R₁およびR₂は水素、C₁～₆アルカノイル、フェニルアセチルまたはベンゾイルから独立して選択され、R₃は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、シクロ-プロピル、シクロ-ブチル、アリル、プロパルギル、ヒドロキシエチル、3-フルオロプロピルおよび2-フルオロエチルからなる群から選択される]

を有する化合物およびその薬学的に許容可能な酸付加塩（ただし、前記化合物は以下のラセミ体：

- ・ ラセミ体 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、
- ・ ラセミ体 - 1-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、
- ・ ラセミ体 - 1-エチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、
- ・ ラセミ体 - 1-n-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、

のうちの1つではないことを条件とする）。

【請求項 2】

R₃が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、アリル、およびプロパルギル、例えばメチルおよびn-プロピルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R₃が、シクロ-プロピル、シクロ-ブチル、およびヒドロキシエチルからなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

n = 0である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

n = 1である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

さらに、実質的に純粋なトランス-ジアステレオ異性体であることを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁およびR₂の少なくとも1つがアセチルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁およびR₂の少なくとも1つがピバロイルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁およびR₂の少なくとも1つがベンゾイルまたはフェニルアセチルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

40

50

【請求項 10】

$n = 1$ であり、さらに、実質的に純粋な(4aR, 10aR)-エナンチオマー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 11】

前記化合物が、以下：

trans-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、
シス-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、
trans-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、
シス-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、
(4aR, 10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aS, 10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aS, 10aS)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aS, 10aS)-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aS, 10aS)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-アリル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-プロパ-2-イニル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
(4aR, 10aR)-1-シクロ-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、
酢酸(4aR, 10aR)-7-アセトキシ-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6-イルエステル、
酢酸(4aS, 10aS)-7-アセトキシ-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6-イルエステル、
2,2-ジメチルプロピオン酸(4aR, 10aR)-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6-イルエステル、
酢酸(4aS, 10aS)-6-アセトキシ-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-7-イルエステル、
酢酸(4aS, 10aS)-6-アセトキシ-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-7-イルエステル、

10

20

30

40

50

2,2-ジメチルプロピオン酸(4aR,10aR)-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6-イルエステル、

またはその薬学的に許容可能な酸付加塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R₁およびR₂が両方とも水素であり、R₃が、水素、メチル、エチルおよびn-プロピル、例えば、メチルおよびn-プロピルからなる群から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項13】

R₁およびR₂がC₁~₆アルカノイルであり、R₃が水素、メチル、エチルおよびn-プロピルからなる群から選択される、請求項10に記載の化合物。 10

【請求項14】

n=0であり、R₁およびR₂が両方とも水素であり、R₃が水素、メチル、エチルおよびn-プロピルからなる群から選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項15】

n=0であり、R₁およびR₂がC₁~₆アルカノイルであり、そしてR₃が水素、メチル、エチルおよびn-プロピルからなる群から選択される、請求項6に記載の化合物。

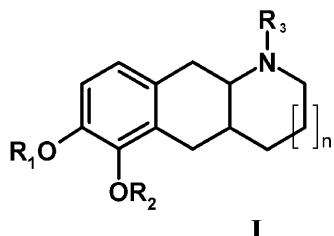
【請求項16】

請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物の薬剤としての使用。

【請求項17】

治療的に有効な量の式Iの化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記式Iの化合物が、以下の構造：

【化2】



[式中、n=0、1であり、

R₁およびR₂は水素、C₁~₆アルカノイル、フェニルアセチルまたはベンゾイルから独立して選択され、

R₃は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、シクロ-プロピル、シクロ-ブチル、アリル、プロパルギル、ヒドロキシエチル、3-フルオロプロピルおよび2-フルオロエチルからなる群から選択される]、

およびその薬学的に許容可能な酸付加塩を有する、医薬組成物。

【請求項18】

R₁およびR₂が両方とも水素であり、R₃が水素、メチル、エチルおよびn-プロピルからなる群から選択される、非経口投与のための請求項17に記載の医薬組成物。 40

【請求項19】

経皮投与、経鼻投与、頸側投与、筋肉内投与、腸管外投与、または皮下投与のための請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

式Iの化合物が、実質的に純粋なジアステレオ異性体または実質的に純粋なエナンチオマーである、請求項17~19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

哺乳類の神経変性障害の治療のための薬剤を調製するための、請求項1~15のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項22】

10

20

30

40

50

哺乳類のパーキンソン病またはハンチントン病の治療のための請求項 2 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

哺乳類の精神病、インポテンス、腎不全、心不全、または高血圧症の治療のための薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 4】

哺乳類の認知機能障害の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 5】

哺乳類の下肢静止不能症候群 (R L S) または周期性四肢運動障害 (P L M D) の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 6】

哺乳類の運動障害、運動不足、運動異常障害、歩行障害または企図振戦の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 7】

哺乳類の運動異常の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 8】

哺乳類のうつ病、双極性障害および不安症の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 2 9】

哺乳類の統合失調症、パーキンソン病、A I D S 認知症などの認知症、不安障害、加齢性記憶障害、特に高齢者における大うつ病を含むうつ病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (A D H D) または心的外傷後ストレス障害 (P T S D) から選択される障害または疾患に関連する認知機能障害の治療のための薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 3 0】

前記哺乳類がヒト対象者である請求項 2 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 1】

哺乳類の神経変性障害を治療するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 3 2】

哺乳類のパーキンソン病またはハンチントン病を治療するための請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

哺乳類の精神病、インポテンス、腎不全、心不全、または高血圧症を治療するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 3 4】

哺乳類の認知機能障害を治療するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 3 5】

哺乳類の下肢静止不能症候群 (R L S) または周期性四肢運動障害 (P L M D) を治療するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 3 6】

哺乳類の運動障害、運動不足、運動異常障害、歩行障害、または企図振戦を治療するた

10

20

30

40

50

めの請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 37】

哺乳類の運動異常を治療するための請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 38】

哺乳類のうつ病、双極性障害および不安症を治療するための請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項 39】

哺乳類の統合失調症、パーキンソン病、A I D S 認知症などの認知症、不安障害、加齢性記憶障害、特に高齢者における大うつ病を含むうつ病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (A D H D) または心的外傷後ストレス障害 (P T S D) から選択される障害または疾患に関連する認知機能障害を治療するための請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。 10

【請求項 40】

前記哺乳類がヒト対象者である請求項 31 ~ 39 のいずれか一項に記載の治療のための化合物。

【請求項 41】

パーキンソン病またはハンチントン病などの神経変性障害を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。 20

【請求項 42】

精神病、インポテンス、腎不全、心不全または高血圧症を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 43】

認知機能障害を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 44】

下肢静止不能症候群 (R L S) または周期性四肢運動障害 (P L M D) を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。 30

【請求項 45】

運動障害、運動不足、運動異常障害、歩行障害または企図振戦を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 46】

運動異常を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。 40

【請求項 47】

大うつ病などのうつ病、双極性障害または不安症を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 48】

統合失調症、パーキンソン病、A I D S 認知症などの認知症、不安障害、加齢性記憶障害、特に高齢者における大うつ病を含むうつ病、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (A D H D) または心的外傷後ストレス障害 (P T S D) から選択される障害または疾患に関連する認知機能障害を患っている哺乳類を治療する方法であって、治療的に有効な量 50

の請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 4 9】

前記哺乳類がヒト対象者である請求項 4 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規のカテコールアミンおよびカテコールアミン誘導体、これらの調製方法、これらを含有する医薬組成物、ならびに治療におけるこれらの使用に関する。さらに、本発明の化合物は、P E T リガンドとしても有用であり得る。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

アルツハイマー病およびハンチントン病などの神経変性疾患は、老齢人口と共にさらに広まりつつある。その発病が通常 50 歳から 80 歳の間である 1 つの特定の神経変性疾患はパーキンソン病 (P D) である。P D は、振戦と、歩行、運動および協調の困難とを特徴とする脳の障害である。

【0 0 0 3】

ドーパミン (D A) は神経伝達化学物質であり、脳細胞によって用いられて、抹消の筋肉運動を制御または調節するためのインパルスを伝達する。P D は、脳の黒質緻密帯における D A 含有ニューロンの進行性劣化によって引き起こされると考えられる。D A 含有ニューロンの変性は、脳内の D A 量の低下をもたらす。この過程は神経細胞の機能を妨害するので、インパルスが適切に伝達されず、筋肉の制御および機能の損失が起こると考えられる。

20

【0 0 0 4】

現在、P D のための治療法は存在しない。通常、治療は主に、D A を (レボ) - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルアラニン (L - D O P A) (D A に代謝される) と置き換えるか、あるいは D A 受容体を刺激する化学剤を投与するかのいずれかによって P D の症状を制御することを目的としている。これらの受容体は、2 つの種類、D 1 型受容体および D 2 型受容体に大別される。前者は、D 1 受容体および D 5 受容体に分けられ、D 2 受容体ファミリーは、D 2 、D 3 、および D 4 受容体からなる。

30

【0 0 0 5】

特定のヒドロキシル化 (フェノールまたはカテコール) フェニルエチルアミン (それ自体か、あるいは半剛性 / 剛性の環系の一部を形成する) は、少なくとも動物モデルではドーパミン作用活性を有することが知られている。しかしながら、これらは経口生物学的利用能が低いかまたは無い (その初回通過代謝が高いためである可能性が最も高い) ので、これらの臨床用途は限られている。しかしながら、この化合物群に属するアポモルフィンは、非経口送達 (通常は、間欠的な皮下投与または日中の持続点滴) ではあるが P D 治療において臨床的に使用される。鼻腔内および舌下製剤など、P D におけるアポモルフィン治療のための代替送達戦略についていくつかの臨床研究が行われている。しかしながら、これらの努力はまだ P D の臨床治療の選択肢をもたらしていない。

40

【0 0 0 6】

直接的な D A 受容体アゴニストは、D A 自己受容体およびシナプス後 D A 受容体を活性化することができる。自己受容体刺激の効果は、例えばアポモルフィンが低用量で投与される場合には優勢であると思われるが、より高い用量では、シナプス後受容体の刺激の強化が D A 伝達の減弱を上回る。例えばアポモルフィンの低用量での人間における抗精神病効果は、おそらく自己受容体刺激によるものである [臨床データの論考については非特許文献 1 を参照されたい] 。

【0 0 0 7】

L - D O P A は、乏しい P K プロファイルを有する効果的な P D 薬 (ドーパミンのプロドラッグ) であり、運動異常および他の応答変動をもたらす。選択的 D 2 - アゴニスト (

50

例えば、プラミペキソール)はより少ない運動異常を与えるが、後期PDにおいて効力が欠けており、最終的にはL-DOPAによる補完または置換を必要とする。L-DOPAおよびアポモルフィンは現在最も効果的なPD薬であり、これらはD1およびD2受容体の両方を刺激する。

【0008】

前述のように、カテコールアミンの経口生物学的利用能が乏しいことによって、これらの経口薬としての臨床用途は妨げられている。関連のフェノールアミンは同様の乏しい経口生物学的利用能を有し、これらの経口活性薬としての臨床用途は限定される。しかしながら、この化合物群に属するロチゴチンは、経皮送達に基づく新しいPD薬として最近導入された。アポモルフィンに関して、経皮送達または植込錠による送達が可能性のある投与形態を提供し得ることが動物試験により示された。しかしながら、植込錠からのアポモルフィンの送達をサルで研究した際 [非特許文献2] 、ほとんどの場合に、植込み手術の後の局所的な刺激および他の合併症を予防するために動物を免疫抑制剤デキサメタゾンで治療しなければならないことが分かった。またアポモルフィンの経皮送達は、局所的な皮膚刺激および着色に関連している。

10

【0009】

PDは別として、ドーパミン作用のターンオーバーの増大が有益であり得る他の疾患は、運動緩徐およびうつ病を予防するための、そして上記のような認知の様々な側面を含む精神機能の改善における老年医学 (geriatrics) である。これはうつ病患者にプラス効果を有することができ、食欲抑制剤として肥満に使用され得る。これは、微細脳機能障害 (MBD) 、ナルコレプシー、そして潜在的に、統合失調症の陰性症状、陽性症状および認知症状を改善し得る。不穏下肢症候群 (RLS) および周期性四肢運動障害 (PLMD) は、DAアゴニストで臨床的に治療される別の適応症である。さらに、インポテンスおよび勃起不全もDAアゴニストによる治療によって改善される見込みがある。このように、勃起不全(男性のインポテンス)および例えば閉経期の女性における性的刺激(腫潤滑の刺激および陰核の勃起)はDA受容体刺激によって潜在的に達成され得るので、女性および男性の両方における性機能の改善は、DAアゴニストによる治療のための可能性のあるもう1つの適応症である。これに関連して、アポモルフィン(舌下で与えられる場合)が勃起不全を改善するために臨床的に使用されることも注目すべきである。ハンチントン病におけるL-DOPAおよびD2アゴニストプラミペキソール治療の臨床研究によって有望な結果が示され、従って、ハンチントン病の治療は、本発明の化合物のもう1つの潜在的な用途である。DAは心血管および腎臓系の調節に関与し、従って、腎不全および高血圧症は本発明の化合物の別の適応症であると考えることができる。

20

【0010】

カテコールアミンの非経口製剤の代替案はプロドラッグの使用を含む。臨床用途のためのこのような化合物の開発に関する問題は、ヒトにおけるカテコールアミン自体への転化の予測に関連する困難である。十二指腸送達のための腸溶性NPAエステル [例えば、Wikstroem、Dijkstra、Cremers、Ivoの特許文献1を参照されたい]、およびD1様アゴニストのアドロゴリド (Adrogolide) [ABT-431、DAS-431、A-86929のジアセチルプロドラッグ]など、カテコールアミンの様々なエステルプロドラッグが文献で報告されている。アドロゴリドは人間において経口投与の後に高い肝臓初回通過代謝を受け、結果として、低い経口生物学的利用能(約4%)を有する。PD患者では、静脈内(IV)アドロゴリドは、L-DOPAの効力に匹敵する抗パーキンソン病効力を有する [非特許文献3]。代替的なアプローチは、対応するメチレン-ジ-オキシ(MDO)アセタールとして、ホルムアルデヒド以外のアルデヒドから誘導されるアセタールとして、あるいは種々のケトンから誘導されるケタールとして、カテコール内に2つのヒドロキシリル基を「マスキングすること(masking)」を含む。このプロドラッグ原理は、20年以上前にアポルフィンについて報告されている [非特許文献4]。アポモルフィンおよび関連化合物のこれらの潜在的なプロドラッグのうち、N-n-プロピルアポモルフィン(NPA)およびホルムアルデヒドから誘導

30

40

50

されるものだけが P D の動物モデルにおいて著しい効力を示した。それ以来約 25 年にわたって、これらの発見は、M DO マスキングされたアポモルフィンまたは関連化合物に基づく P D 薬に至っていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】国際公開第 02100377 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 02/14279A1 号パンフレット

【非特許文献】

【0012】

10

【非特許文献 1】Tammenga、J. Neurol. Trans., 109(3), 411(2002年)

【非特許文献 2】F. Bibbiani、L.C. Constantini、R. Patel、T.N. Chase Experimental Neurology 2005, 192, 73

【非特許文献 3】Giardina、Williams、CNS Drug Reviews, 7, 305(2001年)

【非特許文献 4】Bal dessarini、Ram、Neumeyer、Neurorapharmacology, 21(10), 953(1982年)

【非特許文献 5】Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19(1977年)

20

【非特許文献 6】Cannon、Lee、Beres、Goldman、J. Heterocycl. Chem., 17, 1633(1980年)

【非特許文献 7】Bradbury、Costall、Taylor、Neuropharmacology 23(9), 1025(1984年)

【非特許文献 8】Bradbury、Cannon、Costall、Taylor、Eur. J. Pharmacol. 105(1-2), 33(1984年)

【非特許文献 9】Ittoh、Goldman、Kebabain、Eur. J. Pharmacol., 108(1), 99(1985年)

【非特許文献 10】「SMART and SAINT, Area Detector Control and Integration Software」、バージョン 5.054、Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA(1998年)

30

【非特許文献 11】Sheldrick 「SADABS, Program for Empirical Correction of Area Detector Data」バージョン 2.03、University of Goettingen, Germany(2001年)

【非特許文献 12】Sheldrick 「SHELXTL, Structure Determination Programs」、バージョン 6.12、Bruker Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, USA(2001年)

40

【非特許文献 13】Lin、Haadスマ-Svensson、Phillips、Lahti、McCall、Piercey、Schreuer、von Voigtlander、Smith、Chidester、J. Med. Chem., 36(8), 1069(1993年)

【非特許文献 14】Taber、Neubert、Rheingold、J. Am. Chem. Soc., 124(42), 12416(2002年)

【非特許文献 15】Mellin、Hacksell、Tetrahedron, 43(22), 5443(1987年)

【非特許文献 16】Gensler、Samour、J. Org. Chem., 18(1

50

)、9、(1953年)

【非特許文献17】Cabiiddu、Cadoni、De Montis、Fattuoni、Melis、Usai、Tetrahedron、59(24)、4383(2003年)

【非特許文献18】Ram、Neumeyer、J.Org.Chem.、46(13)、2830(1981年)

【非特許文献19】Nichols、Brewster、Johnson、Oberlender、Riggs、J.Med.Chem.、33(2)、703(1990年)

【非特許文献20】Bourry、Akue-Gedu、Rigo、Henichart、Sanz、Couturier、J.Heterocycl.Chem.、40、989(2003年)

【非特許文献21】Ungerstedt、Arbuthnott、Brain Res.、24、485(1970年)

【非特許文献22】Setler、Sarau、Zirkle、Saunders、Eur.J.Pharmacol.、50(4)、419(1978年)

【非特許文献23】Ungerstedt、Herrera-Marschitz、Jungnelius、Staahle、Tossmann、Zetterstroem、「Advances in Dopamine Research」(Kohsaka編)、Pergamon Press、Oxford、219頁(1982年)

【非特許文献24】Arnt、Hytell、Psychopharmacology、85(3)、346(1985年)

【非特許文献25】Sonsalla、Manzino、Heikkila、J.Pharmacol.Exp.Ther.、247(1)、180(1988年)

【非特許文献26】Lundblad、Andersson、Winkler、Kirik、Wierup、Cenci、Eur.J.Neurosci.、15(1)、120(2002年)

【非特許文献27】Sullivan、Tucker、Dale、Methods Mol.Biol.、114、125(1999年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

この分野における長年の関心にもかかわらず、PDの治療のために効率的で耐容性のよい経口活性薬を開発することに関する要求は、明らかにまだ満たされていない。連続ドーパミン作用刺激を与える混合型D1様/D2様アゴニストは、このようなまだ満たされていない要求を満足させ得る。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、本発明者らによってPDおよびハンチントン病などの神経変性疾患の現在市販されている治療法の適切な代替案を提供することが分かった新規のカテコールアミン誘導体と、例えば、運動異常障害、認知機能障害および下肢静止不能症候群(RLS)などの本明細書において検討される他の適応症の治療と、体内で代謝可能なこれらのプロドラッグである化合物とに関する。

【0015】

認知機能障害は、いくつかの患者群、例えば、統合失調性患者、うつ病患者または精神病患者、および注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、軽度認知機能障害(MCI)、認知症、不安症、加齢性記憶障害、アルツハイマー病または心的外傷後ストレス障害の患者、ならびにパーキンソン病およびアルツハイマー病に加えてベンゾジアゼピンまたは三環式抗うつ薬を服用する様々な神経変性疾患の患者において経験され得る。「認知機能障害」という語句は、注意、学習、記憶および実行機能(外部刺激に対する関連の反応)の困難を指す。これらには、注意の欠如、混乱した思考、緩慢な思考、理解の困

10

20

30

40

50

難、乏しい集中、問題解決の障害、乏しい記憶、思考の表現の困難、および／または思考、感情および行動の統合ならびに不適切な思考の消去の困難、そして注意および覚醒状態、言語学習および記憶、視覚学習および記憶、処理の速度および社会的認知における困難が含まれ得る。

【0016】

本発の目的は、強力なドーパミンD1様およびD2様アゴニストの両方である新規の化合物を提供することであり、これらは神経および精神疾患の治療において使用することができる。

【0017】

本発明のさらなる目的は、ドーパミン作用のターンオーバーの増大に都合よく応答するPDおよび他の疾患または障害の治療における経口投与のための新規の化合物を提供することである。 10

【0018】

PET(陽電子放出断層撮影)分析は、PDの診断における重要な手段である。本発明の化合物のいくつかは、DA受容体の画像研究のためのPETリガンドとして、またはこのようなリガンドの調製のための中間体として潜在的な用途を有し、例えば、受容体の局在研究において、そしてDA受容体に対して親和性を有する化合物の受容体占有率決定のために適用され得る。従って、さらなる目的は、有用なPETリガンドであると考えられる本発明の放射標識化合物を提供することである。 20

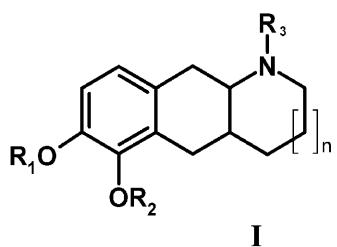
【0019】

本発明のさらなる目的は、本明細書を読めば明らかになるであろう。

【0020】

従って、1つの態様では、本発明は、式I:

【化1】



30

(式中、

$n = 0, 1$ であり、

R_1 および R_2 は、水素、C₁ ~ C₆アルカノイル、フェニルアセチルまたはベンゾイルから独立して選択されるか、あるいは R_1 および R_2 は縮合して、メチレン(CH₂)基、カルボニル(C=O)基、またはオキサリル(O=C-C=O)基を形成し、

R_3 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、シクロ-プロピル、シクロ-ブチル、アリル、プロパルギル、ヒドロキシエチル、3-フルオロプロピルおよび2-フルオロエチルからなる群から選択される)

の化合物およびその薬学的に許容可能な酸との付加塩に関するが、ただしこの化合物は、以下のラセミ体:

- ・ ラセミ体 - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、

- ・ ラセミ体 - 1-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、

- ・ ラセミ体 - 1-エチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール、

- ・ ラセミ体 - 1-n-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジオール

のうちの1つではないものとする。

40

50

【0021】

$C_{1\sim 6}$ アルカノイル基は、1~6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカノイル基を意味し、その例としては、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基などが挙げられる。

【0022】

特定の実施形態では、本発明は、実質的に純粋な单一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの形態である式Iの化合物に関する。 10

【0023】

別の特定の実施形態では、本発明は、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、または実質的に純粋な多形体の形態である式Iの化合物に関する。 10

【0024】

特定の実施形態では、本発明は、トランス-縮合環系を有する式Iの化合物に関する。 別の実施形態では、本発明は、シス-縮合環系を有する式Iの化合物に関する。 10

【0025】

一実施形態では、本発明は、 $n = 0$ である式Iの化合物に関する。 別の実施形態では、本発明は、 $n = 1$ である式Iの化合物に関する。 10

【0026】

本発明の別個の実施形態では、化合物は、実験セクションで開示される特定の化合物の1つから選択される。 20

【0027】

特定の実施形態では、本発明は、 R_3 が水素、メチル、エチル、 n -プロピル、アリル、およびプロパルギルからなる群から選択される式Iの化合物に関する。 別の実施形態では、本発明は、 R_3 がシクロ-プロピル、シクロ-ブチル、およびヒドロキシエチルからなる群から選択される式Iの化合物に関する。 20

【0028】

特定の実施形態では、本発明は、 $n = 1$ であり、さらに実質的に純粋な(4aR, 10aR)-エナンチオマーであることを特徴とする式Iの化合物に関する。 10

【0029】

本発明は、さらに、 R_1 および R_2 がいずれも水素であり、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピルからなる群から選択される式Iの化合物に関する。 30

【0030】

また本発明は、 R_1 および R_2 が縮合してメチレン(CH_2)基を形成し、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピル、例えばメチルおよび n -プロピルなどからなる群から選択される式Iの化合物にも関する。 30

【0031】

本発明の別個の実施形態では、化合物は以下の特定の化合物：

trans-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、

シス-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、 40

trans-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、

シス-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオール、

(4aR, 10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、

(4aS, 10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、

(4aR, 10aR)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール、 50

(4aS,10aS)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aS,10aS)-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aS,10aS)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-アリル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-プロパ-2-イニル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-シクロ-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (4aR,10aR)-1-シクロ-ブチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール、
 (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペンタ[*a*]アントラセン、
 (6aR,10aR)-7-メチル-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザシクロペンタ[*a*]アントラセン、
 (6aR,10aR)-7-エチル-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペンタ[*a*]アントラセン、
 (6aR,10aR)-7-n-プロピル-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペンタ[*a*]アントラセン、
 酢酸(4aR,10aR)-7-アセトキシ-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6-イルエステル、
 酢酸(4aS,10aS)-7-アセトキシ-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6-イルエステル、
 2,2-ジメチルプロピオン酸(4aR,10aR)-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6-イルエステル、
 酢酸(4aS,10aS)-6-アセトキシ-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-7-イルエステル、
 酢酸(4aS,10aS)-6-アセトキシ-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-7-イルエステル、
 2,2-ジメチルプロピオン酸(4aR,10aR)-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6-イルエステル、
 のうちの1つまたはその薬学的に許容可能な酸付加塩から選択される。

【0032】

別の態様では、本発明は、式Iの放射標識化合物と、PET研究、インビオ結合研究およびインビトロアッセイなど種々の生物学的アッセイにおけるその使用とに関する。

【0033】

さらなる態様では、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の薬剤としての使用を提供する。

【0034】

10

20

30

40

50

式Iの化合物（遊離塩基または薬学的に許容可能な酸付加塩のいずれかもしくは医薬組成物として）は、例えば、経口、経頸、舌下、非経口または腸管外などの適切な方法で投与することができ、このような投与のための適切な形態、例えば、経口投与のためには錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液または分散液の形態、非経口投与のためには例えば経皮パッチの形態、あるいは腸管外投与のためには注射用分散液または溶液の形態で化合物を提供することができる。1つの実施形態では、式Iの化合物は、固体薬剤実体（entity）の形態で、適切には錠剤またはカプセルとして投与される。

【0035】

式Iの化合物は、様々な種類の有機および無機酸と共に薬学的に許容可能な酸付加塩を形成する。このような塩も本発明の一部である。10

【0036】

式Iの化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩は、当該技術分野において周知であるように、薬学的に許容可能な酸から形成される。このような塩には、非特許文献5において列挙され、当業者に知られている薬学的に許容可能な塩が含まれる。このような塩を形成するために使用される典型的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸、メタリン酸、ピロリン酸などが挙げられる。脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸およびヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される塩も使用され得る。従って、このような薬学的に許容可能な塩としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o-アセトキシ安息香酸塩、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、ブチン-1,4-ジカルボン酸塩、ヘキシン-1,4-ジカルボン酸塩、カプリン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシリル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、シュウ酸塩、タル酸塩、テレタル酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-ブロモベンゼンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エチルスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ナフタレン-1,5-スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などが挙げられる。20

【0037】

固体医薬品の調製方法も当該技術分野において周知である。従って、錠剤は、活性成分を通常の佐剤、增量剤および希釈剤と混合し、続いて簡便な錠剤成形機（tabletting machine）で混合物を圧縮することによって調製され得る。佐剤、增量剤および希釈剤の例は、微結晶性セルロース、コーンスター、ポテトスター、ラクトース、マンニトール、ソルビトールタルカム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラクトース、ゴムなどを含む。活性成分と適合性であれば、着色剤、芳香剤、防腐剤などの他の任意の佐剤または添加剤が使用されてもよい。30

【0038】

特に、本発明に従う錠剤製剤は、従来の佐剤または希釈剤との混合物において式Iの化合物を直接圧縮することによって調製することができる。あるいは、式Iの化合物（場合により、従来の佐剤または希釈剤との混合物において）の湿式造粒または溶融造粒も錠剤の圧縮のために使用され得る。40

【0039】

注射のための式Iの化合物の溶液は、活性成分および可能性のある添加剤を注射用溶媒（好ましくは、無菌水）の一部に溶解し、溶液を所望の容積に調整し、溶液を滅菌して、適切なアンプルまたはバイアルに充填することによって調製することができる。等張化剤50

、防腐剤、酸化防止剤、可溶化剤など、当該技術分野において従来使用される任意の適切な添加剤が添加されてもよい。あるいは、例えば遊離塩基としての活性成分を、消化性または非消化性の油、これらの混合物または類似物中に溶解して、長時間にわたって活性成分を放出することができる筋肉内デポー製剤を調製することもできる。

【0040】

経皮パッチなどの経皮用途において使用される式Iの化合物の医薬製剤は、場合により、活性成分の皮膚の通過を容易にするために浸透活性化剤を含有してもよい。

【0041】

別の態様では、本発明は、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩と、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物に関する。
10

【0042】

本発明の特定の実施形態では、経皮投与、経鼻投与、頬側投与、筋肉内投与または皮下投与などの非経口投与のために、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を含む医薬組成物が提供され、R₁およびR₂はいずれも水素であり、R₃は水素、メチル、エチルおよびn-プロピルからなる群から選択される。

【0043】

さらなる態様では、本発明は、パーキンソン病およびハンチントン病などの神経変性障害の治療のための薬剤を調製するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。
20

【0044】

さらなる態様では、本発明は、精神病、インポテンス、腎不全、心不全または高血圧症の治療のための薬剤を調製するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0045】

別の態様では、本発明は、哺乳類の認知機能障害の治療のための薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0046】

またさらなる態様では、本発明は、下肢静止不能症候群(RLS)または周期性四肢運動障害(PLMd)の治療のための薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。
30

【0047】

異なる態様では、本発明は、哺乳類の運動障害、運動不足(poverty of movement)、運動異常障害(dyskinetic disorder)、歩行障害または企図振戦の治療のための薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0048】

さらなる態様では、本発明は、パーキンソン病およびハンチントン病などの神経変性障害を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。
40

【0049】

さらなる態様では、本発明は、精神病、インポテンス、腎不全、心不全または高血圧症を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0050】

別の態様では、本発明は、哺乳類の認知機能障害を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0051】

またさらなる態様では、本発明は、下肢静止不能症候群(RLS)または周期性四肢運動障害(PLMd)を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付
50

加塩の使用を提供する。

【0052】

異なる態様では、本発明は、哺乳類の運動障害、運動不足、運動異常障害、歩行障害または企図振戦を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0053】

別個の態様では、本発明は、経口投与または非経口投与を目的とする薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用を提供する。

【0054】

また本発明は、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を哺乳類に投与することを含む、パーキンソン病およびハンチントン病などの神経変性障害を患っている哺乳類の治疗方法も提供する。 10

【0055】

別の態様では、本発明は、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を哺乳類に投与することを含む、精神病、インポテンス、腎不全、心不全または高血圧症を患っている哺乳類の治疗方法も提供する。

【0056】

さらなる態様では、本発明は、有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を哺乳類に投与することを含む、認知機能障害を患っている哺乳類の治疗方法を提供する。 20

【0057】

また本発明は、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な付加塩を哺乳類に投与することを含む、下肢静止不能症候群（R L S）または周期性四肢運動障害（P L M D）を患っている哺乳類の治疗方法にも関する。

【0058】

また本発明は、別個の態様では、治療的に有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩を哺乳類に投与することを含む、運動障害、運動不足、運動異常障害、歩行障害または企図振戦を患っている哺乳類の治疗方法にも関する。

【0059】

本発明の特定の実施形態では、哺乳類はヒト対象者である。遊離塩基としての上記の式（I）の化合物の1日の用量で計算される式Iの化合物の治療的に有効な量は、適切には、0.01～125mg／日の間であり、より適切には0.05～100mg／日の間であり、例えば、0.1～50mg／日の間であるのが好ましい。 30

【0060】

特定の実施形態では、式Iの化合物の1日の用量は、1～10mg／日の間である。

【0061】

別の実施形態では、式Iの化合物の1日の用量は、約1mg／日よりも少ない。

【0062】

別個の実施形態では、式Iの化合物の1日の用量は、約0.1mg／日である。

【0063】

さらなる実施形態では、本発明は、0.001mg～125mgの式Iの化合物を含む経口製剤を提供する。 40

【0064】

さらなる実施形態では、本発明は、0.001mg～0.1mgの式Iの化合物を含む経口製剤を提供する。

【0065】

さらなる実施形態では、本発明は、0.01mg～1mgの式Iの化合物を含む経口製剤を提供する。

【0066】

さらなる実施形態では、本発明は、0.1mg～10mgの式Iの化合物を含む経口製

10

20

30

40

50

剤を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0067】

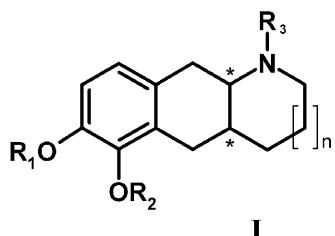
【図1】hD5 - ハンスフェクトされたCHO-Ga16細胞におけるドーパミンによる細胞内Ca²⁺放出の濃度依存性刺激に対する用量反応曲線である。

【図2】実施例2d2の結晶構造である。絶対配置は、「重い」臭素原子の異常散乱によって決定した。

【発明を実施するための形態】

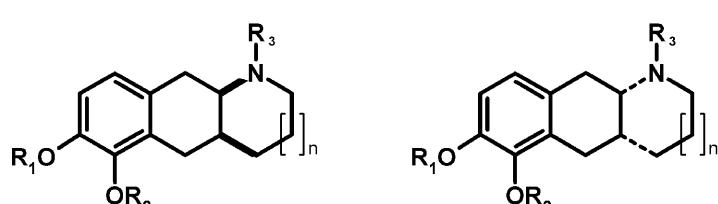
【0068】

本発明の化合物は、2つのキラル中心（以下の式において*で示される）を含有する。
【化2】



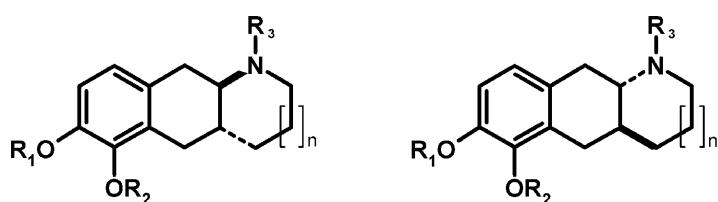
【0069】

従って、本発明の化合物は、2つの異なるジアステレオマー形態、シス異性体およびトランス異性体で存在することができ、これらの形態はいずれも本発明の範囲内である。
【化3】



式Iの化合物のシス形態

20



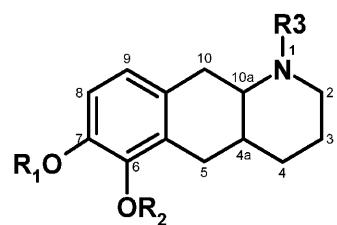
式Iの化合物のトランス形態

30

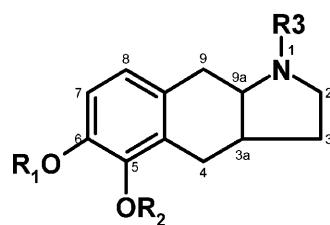
【0070】

本発明の化合物の環原子は、以下のように番号が付けられる。

【化4】



式I、n=1



式I、n=0

40

【0071】

ジアステレオマー形態はそれぞれさらに2つのエナンチオマー形態を含み、これは、式
50

Iの化合物が全体で個々の(R,R)、(R,S)、(S,S)および(S,R)エナンチオマーとして存在することを意味する。

【0072】

式Iの化合物は経口活性のアポモルフィン類似体のように挙動することが分かっており、これによって、ドーパミン作用のターンオーバーの増大に都合よく応答するパーキンソン病および他の疾患/障害の治療に関して潜在的に有用であるとされる。

【0073】

本発明の特定の実施形態は、認知機能障害の状態にある哺乳類の認知を改善するための式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な付加塩の使用に関し、この状態は統合失調症に関連する。本発明の別の実施形態では、状態はパーキンソン病に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は、AIDS認知症などの認知症に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は不安障害に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は加齢性記憶障害に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は、特に高齢者における大うつ病を含むうつ病に関連する。本発明の別の実施形態では、状態はベンゾジアゼピンの使用に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は三環式抗うつ薬の使用に関連する。本発明の別の実施形態では、状態はアルツハイマー病に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は注意欠陥多動性障害(ADHD)に関連する。本発明の別の実施形態では、状態は心的外傷後ストレス障害(PTSD)に関連する。

10

【0074】

さらなる実施形態では、本発明は、哺乳類の運動異常を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な付加塩の使用に関する。

20

【0075】

別の実施形態では、本発明は、大うつ病などのうつ病、双極性障害または不安症を患っている哺乳類を治療するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な付加塩の使用に関する。

【0076】

本発明によると、本発明の方法によってエナンチオマー的に純粋な形態で調製された式Iの非誘導体化カテコールアミン(R₁およびR₂=H)の2つのトランス-エナンチオマーの間には、興味深い神経薬理学的な違いが見出された。このようにして、(4aR,10aR)エナンチオマーは、200nM未満のEC₅₀値を有する強力なデュアルD1/D2アゴニストである[使用したインビトロアッセイの説明については実験セクションを参照]が、(4aS,10aS)対掌体ははるかに強力でないD1アゴニストであり、やや強いD2アゴニズムを示すだけであることが実証された。

30

【0077】

式Iの化合物の(4aR,10aR)エナンチオマーのいくつかをさらにD5親和性について試験し、10nM未満のEC₅₀値を有する非常に強力なD5アゴニストであることが証明された。

【0078】

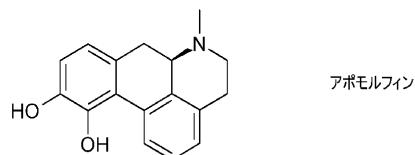
n=1、R₁およびR₂=水素ならびにR₃=水素、メチル、エチルおよびn-プロピルである式Iのラセミ化合物は既に開示されており[例えば、非特許文献6を参照]、そのドーパミン作用活性が議論されている[例えば、非特許文献7、非特許文献8を参照]。n=1、R₁およびR₂=水素ならびにR₃=エチルである式Iのラセミ化合物は、D1およびD2受容体の両方を刺激することが報告されている[非特許文献9]。しかしながら、これらの従来技術の文献はどれも、式Iの化合物のエナンチオ選択性、またはインビトロ対インビトロで得られる異なる選択性について議論していない。

40

【0079】

上記のように、化合物アポモルフィンは、PD治療において現在臨床的に使用されている。アポモルフィンは、混合型D1様/D2様アゴニストである。

【化5】



【0080】

D1およびD2受容体に対するその効果について本発明の化合物をインピトロおよびインピボで試験すると、その薬理学的プロファイルはアポモルフィンのものとは大きく異なる（詳細については実験セクションを参照）。

10

【0081】

式Iの非誘導体化カテコールアミン（R₁およびR₂ = H）のD1/D2選択性比は、インピトロ測定をインピボ測定と比較したときに劇的に変化することが実証された。インピトロアッセイでは、これらの化合物は、D1受容体よりもD2受容体に対して著しく強力である（通常、比率は約100である）。しかしながら、インピボでの比率は、2~10倍の選択性に移行する。従って、本発明の化合物に対してインピトロデータからインピボ状態への外挿を行うことができないことは明らかである。

【0082】

上記のように、現在利用可能な情報は、D1様アゴニスト（いずれかのサブタイプまたは混合型D1/D5アゴニストに対して選択性）が、例えば、精神病、PD、およびアルツハイマー病（AD）、およびハンチントン病における認知機能障害の治療において重要な用途を有し得るという仮説を支持する。これは、式Iの化合物などのデュアル作用のD1/D2アゴニストについてもそうであろう。

20

【0083】

特定の実施形態では、従って、本発明は、n = 1であり、R₁およびR₂がいずれも水素であり、R₃が水素、メチル、エチル、n-プロピル、アリル、およびプロパルギルからなる群から選択される式Iの化合物の実質的に純粋な（4aR, 10aR）エナンチオマーに関する。

【0084】

別の実施形態では、本発明は、n = 1であり、R₁およびR₂がいずれも水素であり、R₃がn-プロピルである式Iの化合物の実質的に純粋な（4aR, 10aR）エナンチオマーに関する。

30

【0085】

別の実施形態では、本発明は、n = 1であり、R₁およびR₂がいずれも水素であり、R₃がメチルである式Iの化合物の実質的に純粋な（4aR, 10aR）エナンチオマーに関する。

【0086】

別個の実施形態では、本発明は、n = 1である式Iの化合物の実質的に純粋な（4aR, 10aR）エナンチオマーに関する。

【0087】

また本発明は、PETリガンドまたはその中間体として使用される式Iの化合物にも関する。所望の放射標識は、[¹¹C]ヨウ化メチル、[¹¹C]トリフル酸メチルなどの¹¹C-標識前駆体を含む放射標識前駆体の使用によって導入することができる。化合物は、³H、¹⁸Fによって標識化されてもよい。従って、本発明の特定の実施形態では、放射標識が¹¹C、³H、¹⁸Fまたは¹²³Iから選択される式Iの放射標識化合物が提供される。

40

【0088】

R₁およびR₂がいずれも水素である式Iの放射標識化合物は、放射性リガンドとして特に好みしい。

【0089】

50

特定の実施形態では、本発明は、 $n = 1$ であり、 R_1 および R_2 がいずれも水素であり、 R_3 が $3 - (^{1-8}F) -$ フルオロプロピルまたは $2 - (^{1-8}F) -$ フルオロエチルである式 I の放射標識化合物に関する。

【0090】

別の実施形態は、式 I の化合物の遊離塩基、またはその塩、もしくはこれらの医薬組成物、および本明細書において記載されるような用途に関し、式 I の化合物は少なくとも 10%、少なくとも 25%、少なくとも 50%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、好ましくは少なくとも 98% のトランス - ジアステレオマー過剰率を有する (10% のトランス - ジアステレオマー過剰率は、問題となる混合物中のシス - ジアステレオ異性体に対するトランス - ジアステレオ異性体の比が 55 : 45 であることを意味する)。 10

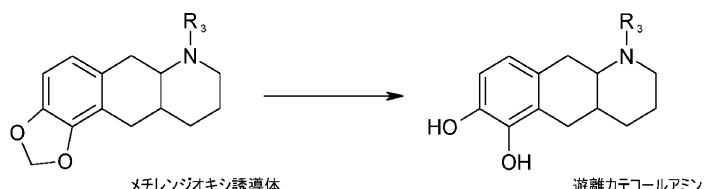
【0091】

さらなる実施形態は、式 I の化合物の遊離塩基、またはその塩、もしくはこれらの医薬組成物、および本明細書において記載されるような用途に関し、式 I の化合物は、少なくとも 10%、少なくとも 25%、少なくとも 50%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、好ましくは少なくとも 98% のエナンチオマー過剰率を有する (例えば、(4aR, 10aR) 配置を有する式 I の化合物の 10% のエナンチオマー過剰率は、問題となる混合物中の (4aR, 10aR) - エナンチオマーと (4aS, 10aS) - エナンチオマーとの間の比が 55 : 45 であることを意味する)。 20

【0092】

別の態様では、本発明は、カテコール部分がメチレンジオキシ (MDO) プロドラッグ誘導体としてマスキングされた式 I の化合物を含み、これはインビボで切断されて (インビボ代謝による可能性が最も高い)、活性カテコールアミンを生成することができる ($n = 1$ について以下で例示される)。

【化6】



30

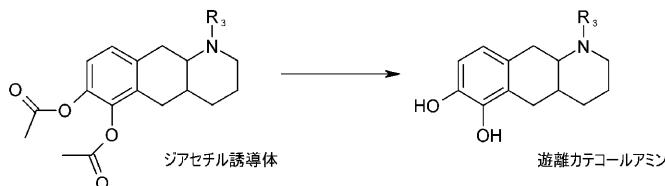
【0093】

従って、本発明は、 R_1 および R_2 が縮合されてメチレン ($C H_2$) 基を形成する式 I の化合物にも関する。

【0094】

別の態様では、本発明はカテコール部分がジエステル誘導体としてマスキングされた上記の式 I の化合物も含み、これもインビボで切断されて、活性カテコールアミンを生成することができる ($n = 1$ 、ならびに R_1 および $R_2 =$ アセチルについて以下で例示される)。 40

【化7】



40

【0095】

本発明はさらに、 R_1 および R_2 が 2 つの異なる置換基である非対称性の式 I の化合物のジエステル誘導体を含む。また本発明は、環状ジエステル (カルボネート) が生じるよう R_1 および R_2 が縮合してカルボニル ($C = O$) 基を形成する化合物も含む。 50

【0096】

本発明はさらに、 $n = 0$ であり、 R_1 および R_2 が縮合されてメチレン(CH_2)基を形成し、 R_3 が水素およびメチル、エチル、 n -プロピルからなる群から選択される式Iの化合物の実質的に純粋なトランス-ジアステレオ異性体に関する。

【0097】

また本発明は、 $n = 1$ であり、 R_1 および R_2 が縮合してメチレン(CH_2)基を形成し、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピルからなる群から選択される式Iの化合物の実質的に純粋な(4aR, 10aR)エナンチオマーにも関する。

【0098】

別個の実施形態では、本発明は、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピルからなる群から選択され、そして R_1 および R_2 の少なくとも1つが $C_{1~6}$ アルカノイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがベンゾイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがフェニルアセチルである式Iの化合物に関する。

【0099】

本発明はさらに、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピルからなる群から選択され、そして R_1 および R_2 の少なくとも1つがピバロイルなどの $C_{1~6}$ アルカノイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがベンゾイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがフェニルアセチルである、式Iの実質的に純粋なトランス-ジアステレオ異性体に関する。

【0100】

また本発明は、 R_3 が水素、メチル、エチルおよび n -プロピルからなる群から選択され、そして R_1 および R_2 の少なくとも1つがピバロイルなどの $C_{1~6}$ アルカノイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがベンゾイルであるか、あるいは R_1 および R_2 の少なくとも1つがフェニルアセチルである、式Iの実質的に純粋な(4aR, 10aR)エナンチオマーにも関する。

【0101】

本発明との関連では、特に医薬品用途のために、式(I)の化合物が実質的にエナンチオマー的に純粋またはジアステレオマー的に純粋であると特定される場合、化合物は立体化学的に比較的純粋であり、好ましくはエナンチオマー過剰率またはジアステレオマー過剰率は、少なくとも60%、少なくとも70%、そしてより好ましくは少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも96%、または好ましくは少なくとも98%である(80%のエナンチオマー過剰率は、例えば、問題となる混合物中の(4aS, 10aS)に対する(4aR, 10aR)の比が90:10であることを意味する)ことが理解される。

【実施例】

【0102】

実験セクション

一般的方法

分析LC/MSデータは、大気圧光イオン化を備えたPE Scie x API 150EX機器およびShimadzu LC-8A/SLC-10A LCシステムにおいて得た。純度は、UV(254nm)およびELSDトレースのインテグレーションによって決定した。MS機器はPE Scie x (API)からのものであり、APP源を備え、正イオンモードで操作した。UVトレースにおける保持時間(RT)は分で表される。溶媒Aは水中の0.05%のTFAで作ったが、溶媒Bはアセトニトリル中の0.035%のTFAおよび5%の水で作った。いくつかの異なる方法を用いた。

【0103】

方法14: API 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム:C-18 4.6×30mm、3.5μm(Symmetry, Waters)。カラム温度:室温。勾配:イオン対による逆相。流量:2mL/分。注入容積:10micr-L。勾配:4分間かけてA中10%のBから100%のBまで、

10

20

30

40

50

次にA中10%のBで1分間。全実行時間：5分。

【0104】

方法17：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：C-18 4.6×30mm、4μm(Phenomenex Synerg i Hydro)。温度：室温。勾配：イオン対による逆相。流量：2mL/分。注入容積：10micro-L。勾配：4分間かけてA中2%のBから100%のBまで、次にA中10%のBで1分間。全実行時間：5分。

【0105】

方法25：A P I 150EXおよびShimadzu LC10AD/SLC-10A LCシステム。カラム：d C - 18 4 . 6 × 3 0 m m 、 3 μ m (A t l a n t i s 、 W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 4 0 。 勾 配 : イ オ ン 対 に よ る 逆 相 。 流 量 : 3 . 3 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 5 m i c r o - L 。 勾 配 : 2 . 4 分 間 か け て A 中 2 % の B か ら 1 0 0 % の B ま で 、 次 に A 中 2 % の B で 0 . 4 分 間 。 全 実 行 時 間 : 2 . 8 分 。

10

【0106】

方法101：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：C-18 4.6×30mm、3.5μm(Symmetry、W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 6 0 。 勾 配 、 イ オ ン 対 に よ る 逆 相 。 流 量 : 3 . 3 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 5 m i c r o - L 。 勾 配 : 2 . 4 分 間 か け て A 中 1 0 % の B か ら 1 0 0 % の B ま で 、 次 に A 中 1 0 % の B で 0 . 4 分 間 。 全 実 行 時 間 : 2 . 8 分 。

20

【0107】

方法102：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：d C - 18 4 . 6 × 3 0 m m 、 3 μ m (A t l a n t i s 、 W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 4 0 。 勾 配 、 イ オ ン 対 に よ る 逆 相 。 流 量 : 3 . 3 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 5 m i c r o - L 。 勾 配 : 2 . 4 分 間 か け て A 中 2 % の B か ら 1 0 0 % の B ま で 、 次 に A 中 2 % の B で 0 . 4 分 間 。 全 実 行 時 間 : 2 . 8 分 。

20

【0108】

方法111：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：C-18 4.6×30mm、3.5μm(Symmetry、W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 6 0 。 勾 配 、 イ オ ン 対 に よ る 逆 相 。 流 量 : 3 . 3 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 0 m i c r o - L (1 m i c r o - L を カ ラ ム に 注 入) 。 勾 配 : 2 . 4 分 間 か け て A 中 1 0 % の B か ら 1 0 0 % の B ま で 、 次 に A 中 1 0 % の B で 0 . 4 分 間 。 全 実 行 時 間 : 2 . 8 分 。

30

【0109】

方法314：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：C-18 4.6×30mm、3.5μm(Symmetry、W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 室 温 。 流 量 2 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 0 m i c r o - L 。 勾 配 : 4 分 間 に わたって A 中 1 0 % の B 、 次 に 1 0 0 % の B で 0 . 1 分 間 、 次 に A 中 1 0 % の B で 0 . 9 分 間 。 全 実 行 時 間 : 5 . 0 分 。

【0110】

方法23 SUN：A P I 150EXおよびShimadzu LC8/SLC-10A LCシステム。カラム：C-18 4.6×30mm、3.5μm(Sunfire、W a t e r s) 。 カ ラ ム 温 度 : 4 0 。 勾 配 、 イ オ ン 対 に よ る 逆 相 。 流 量 : 3 . 3 m L / 分 。 注 入 容 積 : 1 5 m i c r o - L 。 勾 配 : 2 . 4 分 間 か け て A 中 1 0 % の B か ら 1 0 0 % の B ま で 、 次 に A 中 1 0 % の B で 0 . 4 分 間 。 全 実 行 時 間 : 2 . 8 分 。

40

【0111】

分取LC/MS精製は、大気圧化学イオン化を有する同じ機器において実施した。カラム：5μmの粒径の50×20mm YMC ODS-A。方法：7分間で80%のAから100%のBまで、および22.7mL/分の流速の直線勾配溶出。フラクション捕集は、分流MS検出(split-flow MS detection)によって実施した。

50

【0112】

標準 Parr シェーカーまたは Argonaut からの Endeavour 機器のいずれかを用いて水素化反応を行った。全ての場合において、低圧を用いた(1~5 バールの水素圧)。

【0113】

「シリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc / ヘプタン)」という用語は以下の意味を有する：精製すべき化合物を通常少量の DCM に溶解し、シリカゲルが予め充填されたカラムに添加し、EtOAc およびヘプタンの混合物を用いて溶出させる(均一溶媒方式か、あるいはヘプタン中 0~100% の EtOAc などの勾配を用いる)。使用されるシリカゲルが充填されたカラムの一例は、「ISOLUTE SPE COLUMNS」である[例えば、International sorbent technology からの 20 g FLASH Si 70 ml]。あるいは、シリカゲル[例えば、Machery-Nagel 60 M、0.04~0.063 mm、230~400 メッシュ]を用いて古典的な手動のクロマトグラフィ精製を実施し、標準 TLC 分析による化合物の同定は、シリカゲル[例えば、Merck 60 F₂₅₄]がプレコートされたアルミニウム板において実施した。UV ランプ(254 nm)を用いる照明によって、あるいは 10% 硫酸水(250 mL)中のモリブデン酸アンモニウム(6.25 g)および硫酸セリウム(IV)(2.5 g)の溶液に浸漬した後炭化させることによって化合物を視覚化した。

10

【0114】

密封マイクロ波反応バイアル中でマイクロ波加速された反応を行った。Personal Chemistry からの Smith Synthesizer において実験を行った。

20

【0115】

「凍結乾燥した」という用語は、WWR International からの Christ Alpha 2-4 LSC 機器を用いる物質のフリーズドライを指す。

【0116】

「乾燥(Na₂SO₄)した」および「乾燥(Mg₂SO₄)した」という用語は、それぞれ乾燥 Na₂SO₄ または Mg₂SO₄ を添加した後、適切な時間攪拌して、有効な乾燥プロセスを保証することによって有機層からの水の除去を指す。次に、ろ過により固体を除去し、通常ろ液を真空で濃縮する(以下を参照)。

30

【0117】

「真空で濃縮した」という用語は、以下の意味を有する：標準ロータリーエバポレーターを用いて減圧で混合物から揮発性物質を除去した。「40において真空で乾燥した」という用語は、油ポンプに接続されて 40 に加熱された標準真空オープンの使用を指す。「真空で乾燥した」という用語は、乾燥すべき物質が、直接油ポンプに接続されたフラスコに十分な時間入れられて揮発性成分を除去する乾燥プロセスを指す。

【0118】

X 線結晶構造決定は、以下のように実施した。Cryostream 窒素ガスクーラーシステムを用いて化合物の結晶を 120 Kまで冷却した。CCD エリアセンシティブ検出器の付いた Siemens SMART Platform 回折計においてデータを収集した。直接法により構造を解明し、全てのデータの F² に対する全マトリックス最小二乗法によって精密化した。構造内の水素原子は、電子密度差マップ中に見出され得る。非水素原子は異方的に精密化した。全ての水素原子は、O-H = 0.84、C-H = 0.99~1.00、N-H = 0.92~0.93 オングストロームを有するライディングモデル(riding model)を用いて計算された位置にあった。全ての水素原子に対して、熱パラメータを固定した[結合原子に対して U(H) = 1.2U]。Flack x - パラメータは 0.0(1)~0.05(1) の範囲であり、絶対構造が正しいことが示される。データ収集、データ削減および吸収のために使用したプログラムは、SMART、SAIN T および SADABS であった[非特許文献 10、非特許文献 11 を参照]。

40

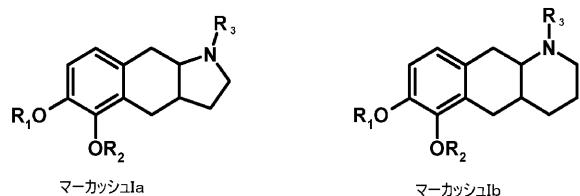
50

構造を解明するため、そして分子グラフィックスのためにプログラム S H E L X T L [非特許文献 12 を参照] を用いた。

【 0 1 1 9 】

マーカッショ構造 I a および I b のための一般的な合成方法

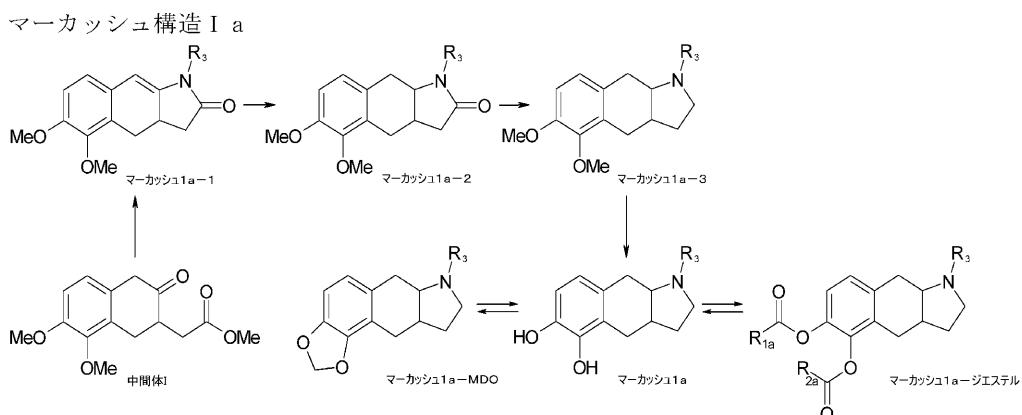
【 化 8 】



10

【 0 1 2 0 】

【 化 9 】



20

中間体 I (その合成は本明細書に記載される) から出発して、中間体 I からの化合物 25 の合成のための本明細書における条件下での第 1 級アミン $R_3 NH_2$ との縮合によってマーカッショ 1 a - 1 が得られる。例えば化合物 1 3 および 1 4 の合成のための本明細書における条件下での L A H によるマーカッショ 1 a - 1 の還元によって、マーカッショ 1 a - 2 が提供される。シス / トランス混合物を分離した後、例えば実施例 1 a 1 の合成のために本明細書において記載される条件下で、いずれかのジアステレオマーを 4 8 % H B r または関連試薬で処理してメトキシ基を切断し、マーカッショ 1 a を与えることができる。例えば実施例 3 b 1 の合成のために本明細書において記載される条件下で、塩基の存在下におけるマーカッショ 1 a と C H₂ C 1 B r または関連試薬とのさらなる反応は、マーカッショ 1 a - M D O を与える。得られたマーカッショ 1 a - M D O は、B C l₃ / (n - プチル)₄ N I または関連試薬による処理によって、元のマーカッショ 1 a に転化することができる。例えば、実施例 4 a 1 の合成のために本明細書において記載されるように、マーカッショ 1 a は、T F A 中の適切な酸クロリドによる処理によって、マーカッショ 1 a - ジエステルに転化することができ、マーカッショ 1 a - ジエステルが得られる。この物質は加水分解されて、マーカッショ 1 a になることができる。

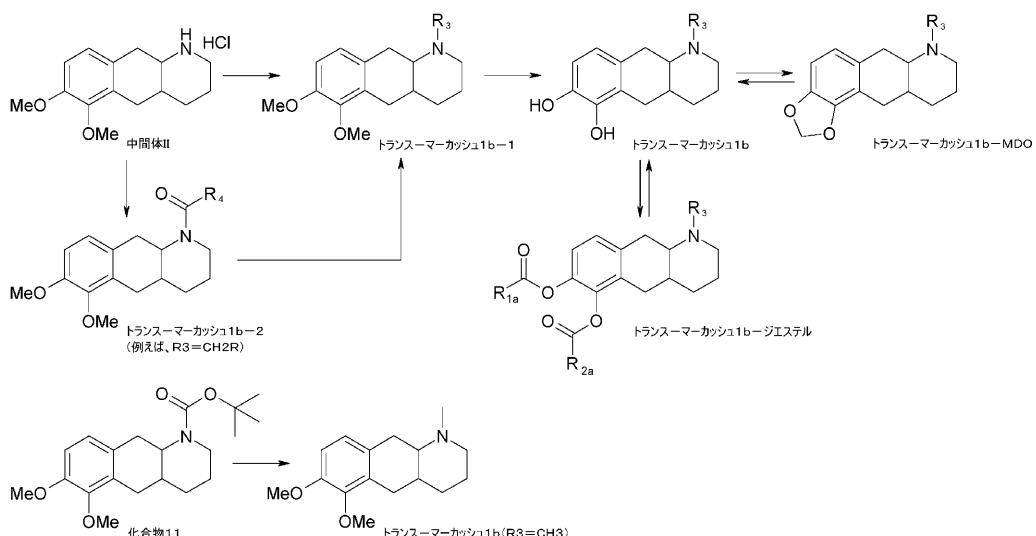
30

【 0 1 2 1 】

40

【化10】

マーカッッシュ構造 I b



10

20

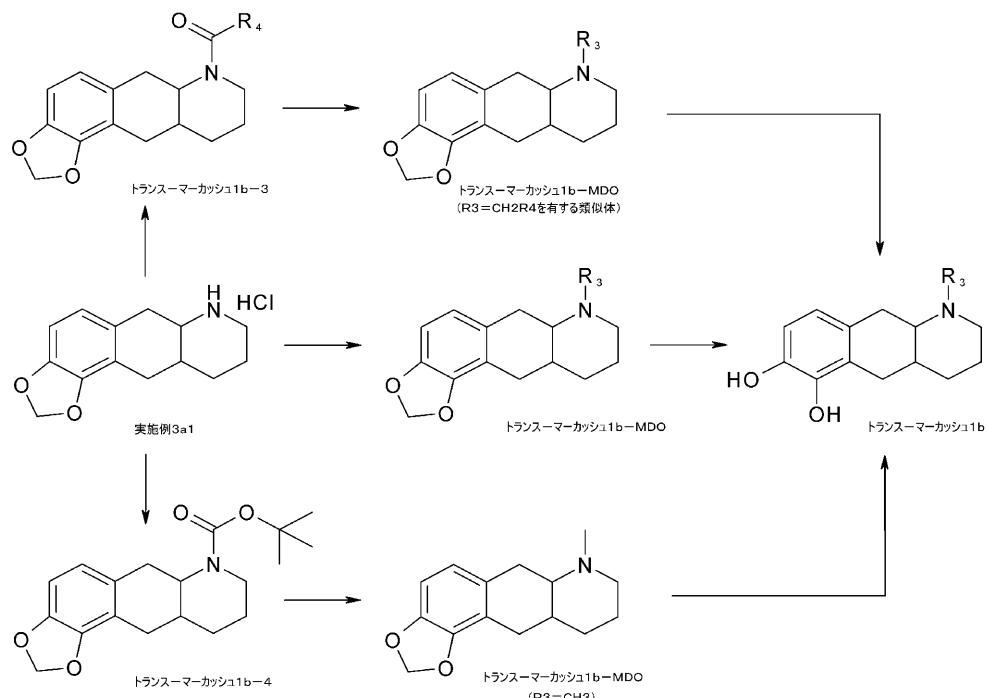
30

40

トランス配置の中間体 II (その合成は本明細書に記載される) (エナンチオマー系は、中間体 III (その合成も本明細書に記載される)から調製することができる)から出発して、例えば中間体 II の実施例 2 f 1への転化のために本明細書において記載される条件下での直接 N - アルキル化、あるいは例えば中間体 II の実施例 2 h 1への転化のために本明細書において記載される条件下での還元的アミノ化を用いてトランス - マーカッッシュ 1 b - 1を得ることができる。このマスキングされたカテコールアミンは、例えば実施例 2 c 1 の合成のために本明細書において記載される条件下での 48% HBr による処理によって、あるいは、例えば中間体 II の実施例 2 g 1への転化のために本明細書において記載される条件下での BBr₃との反応によって、標準条件下で脱保護することができ、トランス - マーカッッシュ 1 b が得られる。例えば実施例 3 b 1 の合成のために本明細書において記載される条件下で、塩基の存在下における CH₂C₁Br または関連試薬とのさらなる反応を適用して、トランス - マーカッッシュ 1 b - MDOを得ることができる。得られたトランス - マーカッッシュ 1 b - MDOは、BCl₃ / (n - ブチル)₄NI または関連試薬による処理によって、元のトランス - マーカッッシュ 1 b に転化することができる。代替戦略は中間体 II のトランス - マーカッッシュ 1 b - 2へのアシル化を含み、これは、トランス - マーカッッシュ 1 b およびトランス - マーカッッシュ 1 b - MDO類似体 (R₃はCH₂Rであると定義され得る)を標的にするために、例えば実施例 2 e 1 の合成のために本明細書において記載される条件下で、LAHまたは関連試薬によってトランス - マーカッッシュ 1 b - 1に還元することができる。例えば、実施例 4 a 1 の合成のために本明細書において記載されるように、TFA中の適切な酸クロリドによるトランス - マーカッッシュ 1 b の処理を用いて、トランス - マーカッッシュ 1 b - ジエステルを調製することができる。これらのジエステルのトランス - マーカッッシュ 1 b - ジエステルは加水分解されて、親カテコールアミンのトランス - マーカッッシュ 1 b になることができる。R₃ = CH₃ である分子のトランス - マーカッッシュ 1 b は、例えば実施例 2 b 1 の合成のために本明細書において記載される条件下での LAH または関連試薬による処理によって、化合物 11 (その純粋なエナンチオマー化合物 11A および化合物 11B の使用は、生成物を光学的に調製するために用いることができる)から調製することができ、続いて、得られたトランス - マーカッッシュ 1 b - 1は、上記のように、トランス - マーカッッシュ 1 b 、トランス - マーカッッシュ 1 b - MDO、またはトランス - マーカッッシュ 1 b - ジエステルに変えられる。

【0122】

【化11】



10

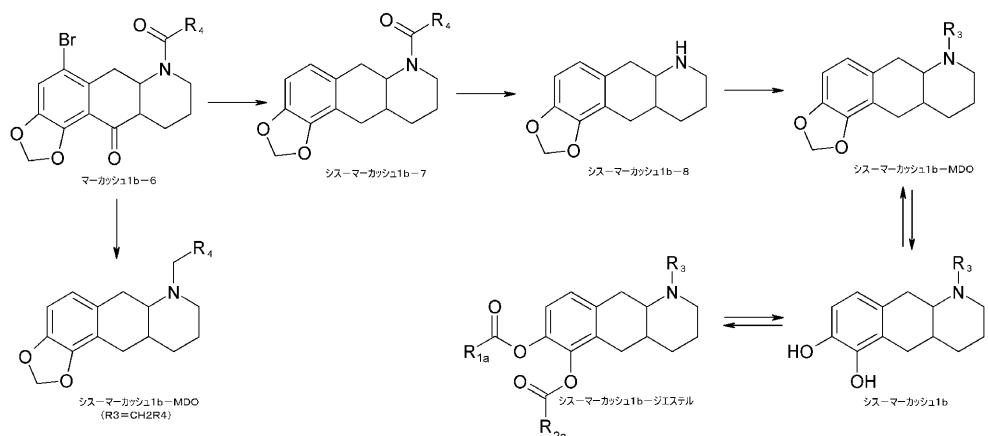
20

30

トランス配置の実施例3a1（中間体IIからのその合成は本明細書に記載される）（エナンチオマー系は、中間体III（その合成も本明細書に記載される）から調製することができる）から出発して、例えば中間体IIの実施例2f1への転化のために本明細書において記載される条件下での直接N-アルキル化、あるいは例えば中間体IIの実施例2h1への転化のために本明細書において記載される条件下での還元的アミノ化を用いて、トランス-マーカッショ1b-MDOを得ることができる。代替戦略は実施例3a1のトランス-マーカッショ1b-3へのアシル化を含み、これは、トランス-マーカッショ1b-MDO類似体（R₃はCH₂R₄であると定義され得る）を標的にするために、例えば中間体IIの実施例2e1への転化のために本明細書において記載される条件下で、LAHまたは関連試薬によって還元することができる。さらに、実施例3a1は、例えば化合物8の合成のために本明細書において報告される条件下でBoc保護されて、トランス-マーカッショ1b-4を提供することができ、これは、トランス-マーカッショ1b-MDO類似体（R₃=CH₃である）を標的にするために、LAHまたは関連試薬によって還元することができる。トランス-マーカッショ1b-MDOのために、例えばBCl₃/（n-ブチル）₄NIによる処理を用いてトランス-マーカッショ1bを得ることができる。

【0123】

【化12】



40

50

マークッシュ 1 b - 6 (このような化合物の合成については、本明細書中の化合物 2 5 の合成の説明を参照) から出発して、例えば Pd / C および水素ガスによる処理を用いて、シス - マークッシュ 1 b - 7 を得ることができる。アミド基の開裂は、シス - マークッシュ 1 b - 8 を与えることができる。例えば中間体 II の実施例 2 f 1 への転化のために本明細書において記載される条件下での直接 N - アルキル化、あるいは例えば中間体 II の実施例 2 h 1 への転化のために本明細書において記載される条件下での還元的アミノ化を用いて、シス - マークッシュ 1 b - MDO を得ることができる。上記のトランス系の場合のように、例えば BC1₃ / (n - ブチル)₄N I による処理を用いてシス - マークッシュ 1 b を得ることができ、これは、例えば実施例 3 b 1 の合成のために本明細書において記載される条件下で、塩基の存在下における CH₂C1Br または関連試薬との反応によって、元のシス - マークッシュ 1 b - MDO に転化することができ、シス - マークッシュ 1 b - MDO が得られる。例えば実施例 4 a 1 の合成のために本明細書に記載されるように、TFA 中の適切な酸クロリドによるシス - マークッシュ 1 b 物質の処理を用いて、シス - マークッシュ 1 b - ジエステルを調製することができる。これらのジエステルは加水分解されて、親カテコールアミンのシス - マークッシュ 1 b になることができる。シス - マークッシュ 1 b - 8 の還元を用いて、シス - マークッシュ 1 b - MDO 類似体を調製することができる(本明細書で記載されるように、R₃ は CH₂R₄ であると定義され得る)。

10

20

30

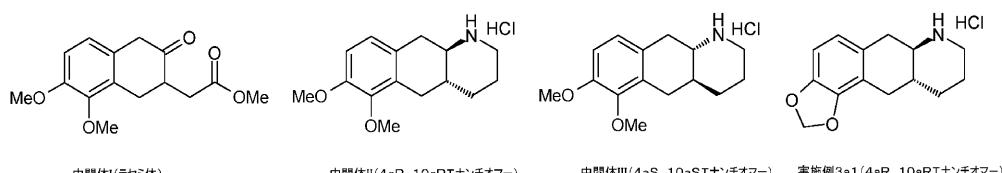
40

【0124】

本発明の化合物の調製のための有用な中間体

以下の中間体は、本発明の化合物の調製において有用である。

【化13】



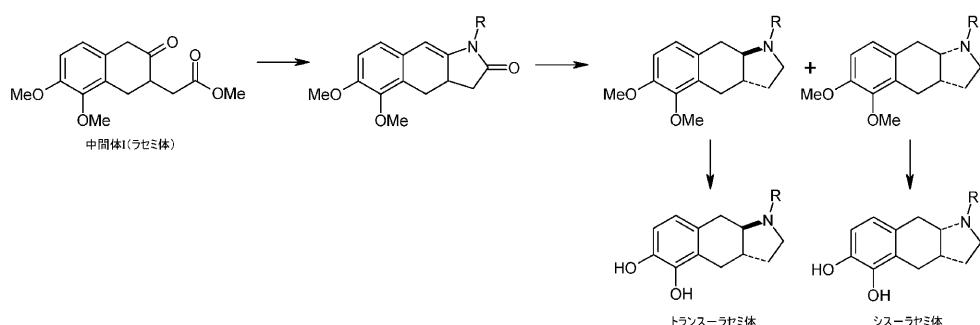
【0125】

以下のセクションでは、中間体の調製のため的一般的な合成方法が提供され、その後に特定の実施例が続く。

【0126】

ベンゾ [f] インドールカテコールアミンの調製のための一般手順

【化14】



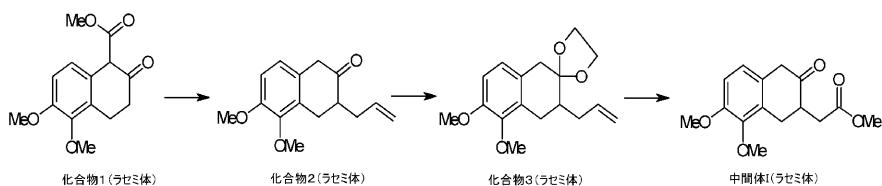
中間体 I (その合成は本明細書に記載される) を第 1 級アミンと反応させ、次に、得られたエナミン - ラクタムをアランによって、そして次に水素化ホウ素ナトリウムによって還元する。これにより、シス / トランス保護ベンゾ [f] インドールカテコールアミンの混合物が生じる。これらのジアステレオマーは、例えば、シリカゲルクロマトグラフィによって分離される[密接に関連した合成の例としては、非特許文献 13 を参照]。マスキングされたカテコールアミンは、例えば、48% HBr または BBr₃ による処理によって遊離される。

【0127】

50

中間体 I の調製

【化 1 5】

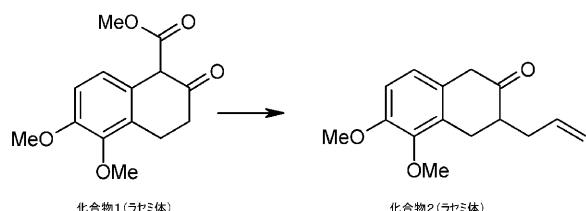


【0 1 2 8】

ラセミ体 3 - アリル - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 2)

10

【化 1 6】



T H F (2 5 m L) 中のラセミ体 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - カルボン酸メチルエステル (6 . 6 0 g) [化合物 1 、 非特許文献 1 4 において記載されるように調製] の溶液を、 0 の T H F (1 2 5 m L) 中の L D A (2 7 m L 、 T H F / ヘプタン / エチルベンゼン中に 2 M) 溶液に液滴で添加した。溶液を 0 で 1 . 5 時間攪拌した。臭化アリル (3 . 4 4 m L) を添加し、溶液を一晩攪拌した。 E t 2 O (3 0 0 m L) および 1 M の H C l (3 0 0 m L) を添加し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。残留油を D M S O (2 5 m L) 中に溶解させ、水 (2 . 5 m L) および L i C l (1 g) を添加した。反応混合物を 1 5 0 で 0 . 5 時間攪拌し、室温に冷却した。 E t O A c (2 5 0 m L) および水 (2 5 0 m L) を添加し、層を分離した。水層を E t O A c (1 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (E t O A c / ヘプタン) によって精製して、 2 . 5 5 g の化合物 2 が白色固体で得られた。

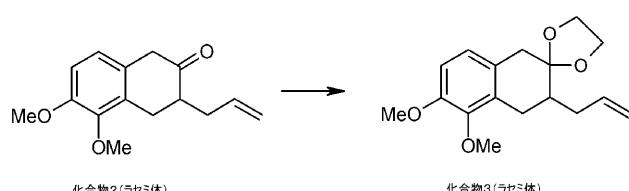
20

【0 1 2 9】

ラセミ体 3 ' - アリル - 5 ' , 6 ' - ジメトキシ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 2 ' - ナフタレン] (化合物 3)

30

【化 1 7】



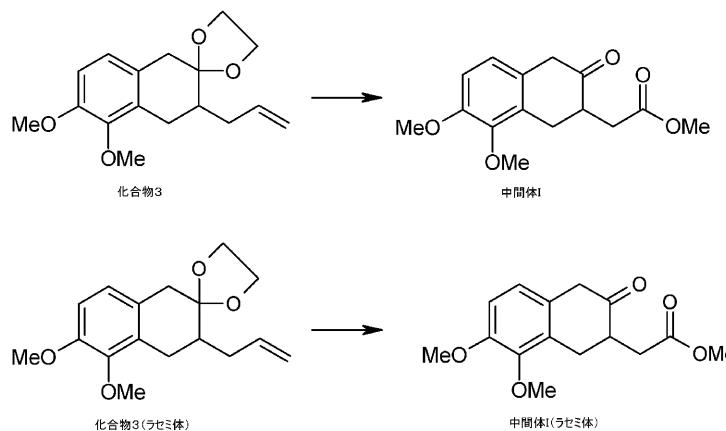
40

C H (O C H 3) 3 (4 . 5 3 m L) 、エチレングリコール (5 . 6 8 m L) および P T S A (2 0 m g) を、 D C M (4 5 m L) 中の化合物 2 (2 . 5 5 g) の攪拌溶液に添加した。溶液を室温で 4 . 5 時間攪拌し、次に、飽和 N a H C O 3 水 (4 5 m L) の添加によって反応を停止させた。有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (E t O A c / ヘプタン) によって精製して、 2 . 5 2 g の化合物 3 が油で得られた。

【0 1 3 0】

ラセミ体 3 - アリル - 5 , 6 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (中間体 I)

【化18】



K MnO₄ (4.75 g) を室温で水 (1.7 L) 中の NaIO₄ (9.8 g) の攪拌溶液に添加した。溶液を0.5時間攪拌した後、K₂CO₃ (12.7 g) および溶液をさらに5分間攪拌した。t-ブチルアルコール (500 mL) 中の化合物3 (14.8 g) の溶液を添加した。溶液を3時間攪拌し、次に氷／水浴上で冷却した。亜硫酸水素ナトリウム (38~40% 水溶液) を0.5時間かけて液滴で添加した。DCM (1 L) を添加し、層を分離した。水層を追加のDCM (0.4 L) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮して、11.3 g の暗色油を生じた。この物質をアセトニトリル (225 mL) 中に溶解させ、MeOH (190 mL) 中のAcC1 (37 mL) の溶液を添加した。溶液を室温で5分間攪拌し、次に4で一晩保持し、次に室温で2時間攪拌した。水 (45 mL) を添加し、溶液を3時間攪拌した後、これを真空で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) によって精製して、3.62 g の中間体Iが油で得られた。

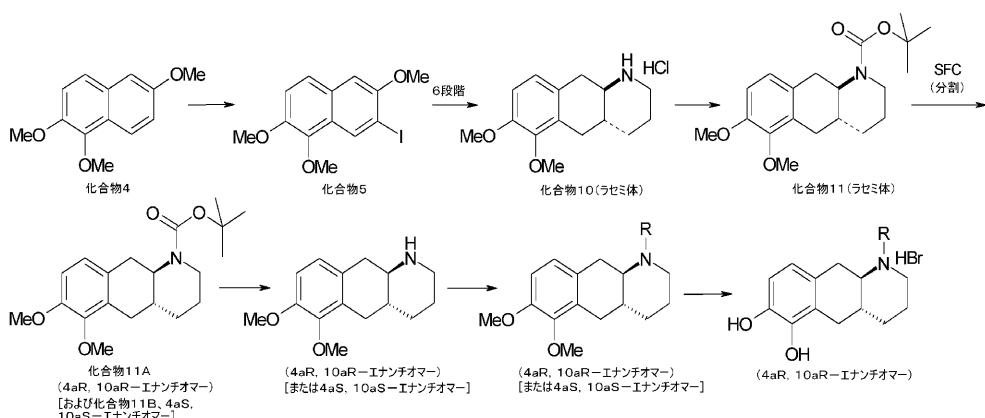
20

20

【0131】

ベンゾ[g]キノリンカテコールアミンの調製のための一般手順

【化19】



1, 2, 6-トリメトキシナフタレン [非特許文献14に記載されるように調製することができる] の位置選択的なりチオ化の後、密接に関連した化合物のための文献の手順に従って [非特許文献15]、例えば化合物5の合成のために本明細書において記載される条件下でのI₂による処理によって、アクリロニトリルとのHeckカップリングのための基質が提供される。本明細書に記載されるようにさらに5段階の後、重要な中間体IIを得ることが可能である。この物質は、SFCを用いて実験規模で分割することができる。2つのエナンチオマーは次に脱保護され、直接アルキル化、還元的アミノ化、または2段階のアシル化 / 還元のいずれかを用いて窒素原子が官能基化される。最後に、マスキングされたカテコールアミンは48% HBrまたはBBr₃による処理によって標準条件下で遊離される。

40

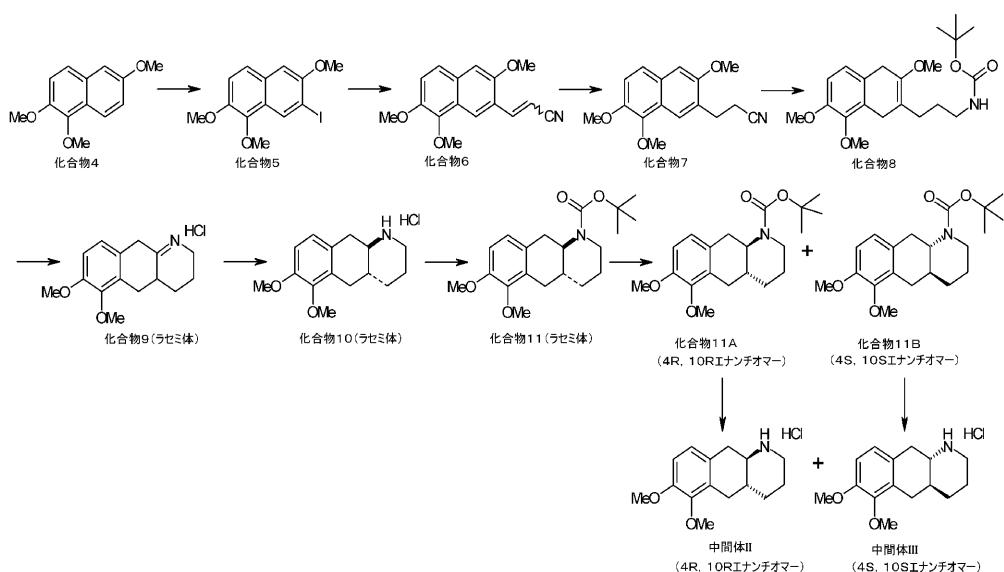
40

【0132】

50

中間体 II および III の調製

【化 2 0】



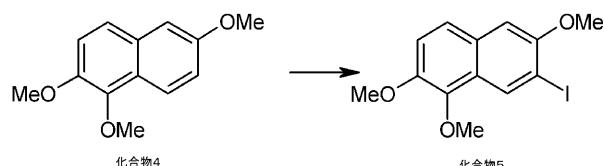
10

20

【0133】

7 - ヨード - 1 , 2 , 6 - トリメトキシ - ナフタレン (化合物 5)

【化 2 1】



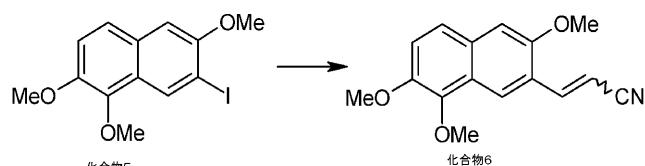
30

アルゴン下および - 78 の乾燥 THF (2 0 0 m L) 中の化合物 4 (2 6 . 2 g 、非特許文献 14 において記載されるように調製) の攪拌溶液に、 s - ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1 . 2 M 、 1 1 0 m L) をゆっくり添加した。溶液を - 78 で 3 時間攪拌した。乾燥 THF (5 0 m L) 中のヨウ素 (3 0 . 5 g) の溶液を 1 0 分間かけて添加した。次に、得られた混合物を - 78 でさらに 1 0 分攪拌した。飽和 NH₄Cl (1 0 0 m L) 、水 (2 4 0 m L) 、および Et₂O (2 4 0 m L) の添加によって反応混合物を反応停止させた。有機層を 1 0 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮した。未反応出発物質を蒸留で除去することによって粗物質を精製した。シリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) によって残渣をさらに精製して純粋でない固体物質を生じ、これを EtOAc / ヘプタンからの沈殿によって精製して、 1 1 . 4 6 g の化合物 5 が得られた。

【0134】

(E / Z) - 3 - (3 , 7 , 8 - トリメトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - アクリロニトリル (化合物 6)

【化 2 2】



40

マイクロ波反応バイアル内の乾燥アセトニトリル (1 0 . 7 m L) 中の化合物 5 (3 . 4 1 g) の懸濁液に、アクリロニトリル (1 . 1 9 m L) Pd(OAc)₂ (7 3 m g) 、およびトリエチルアミン (1 . 4 8 m L) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下において混合物を 1 4 5 で 4 0 分間加熱した。この手順は、さらに 2 回行った (全部で 1 0 . 2 3 g の化合物 5 を使用) 。粗反応混合物を合わせて、触媒をろ過して除去

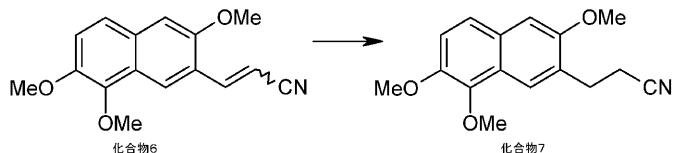
50

し、ろ液を真空中で濃縮した。Et₂O (300 mL) および 2M の HCl (150 mL) の間で残渣を分配させた。有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中で濃縮した。粗物質 (7.34 g) をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) によって精製して、5.23 g の化合物 6 がオレフィン異性体の混合物として得られた。

【0135】

3-(3,7,8-トリメトキシ-ナフタレン-2-イル)-プロピオニトリル (化合物 7)

【化23】

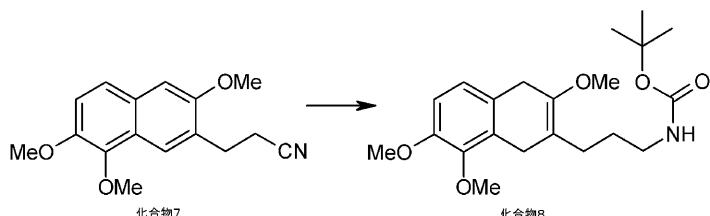


化合物 6 (5.23 g) を CHCl₃ (15 mL) および 99% EtOH (100 mL) 中に溶解させた。10% Pd/C (0.8 g) を添加し、Parr シェーカーを用いて 3 バールの水素圧下で 45 分間、溶液を水素化した。触媒をろ過して除去し、ろ液にシリカゲルの小さいプラウ (p1ough) を通過させた (溶離液: 99% EtOH)。収量: 白色固体として 4.91 g の化合物 7。

【0136】

[3-(3,7,8-トリメトキシ-1,4-ジヒドロ-ナフタレン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸 t - ブチルエステル (化合物 8)

【化24】



化合物 7 (5.0 g) を 99% EtOH (150 mL) 中に溶解させ、窒素雰囲気下で混合物を加熱還流させた。ナトリウム金属 (5 g) を小さい塊で 3 時間かけて添加した。混合物をさらに 2 時間還流させてから、室温で 2 日間攪拌した。次に、これを再度加熱還流させ、追加のナトリウム金属 (3.68 g) を添加し、混合物を一晩還流させた。氷 / 水浴上で冷却した後、固体塩化アンモニウム (20 g) および水 (25 mL) の添加によって反応を停止させた。得られた混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (50 mL) および水 (50 mL) の間で分配させた。水層を 37% HCl で中和し、ジエチルエーテル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で濃縮して油が得られた。この物質を THF (50 mL) 中に溶解させ、室温で Boc₂O (2.34 g) および Et₃N (1.78 mL) によって処理した。6 日後に、揮発性物質を真空中で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) によって精製した。これにより、純粋でない化合物 8 (1.52 g) が提供された。

【0137】

ラセミ体 6,7-ジメトキシ-2,3,4,4a,5,10-ヘキサヒドロ-ベンゾ[g]キノリン塩酸塩 (化合物 9)

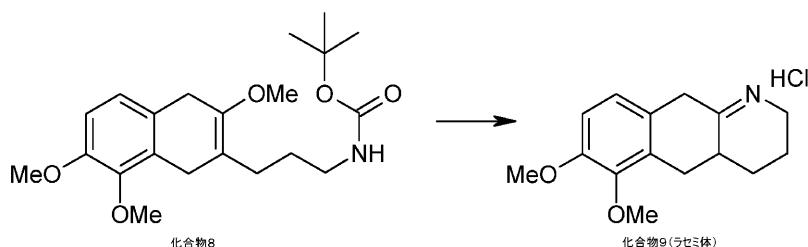
30

20

30

40

【化25】



化合物8(上記のステップからの1.52g)をMeOH(20mL)中に溶解させた。37%HCl(3.5mL)を添加し、混合物を4時間還流させた。水を共沸除去するためにトルエンを用いて揮発性物質を真空で除去した。これにより、純粋でない化合物9(0.89g)が黄色の油で提供された。

10

【0138】

ラセミ体トランス-6,7-ジメトキシ-3,4,4a,5,10,10a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[g]キノリン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(化合物11)

【化26】



20

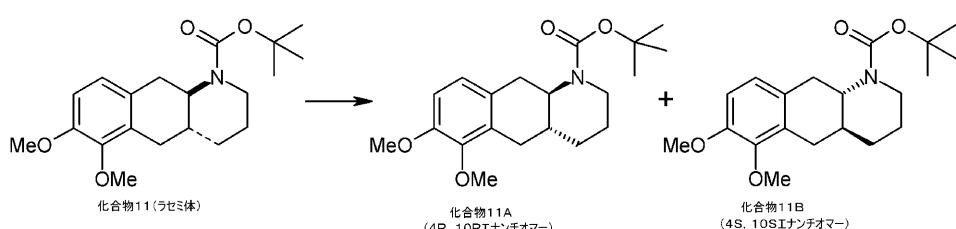
化合物9(0.89g)をMeOH(10mL)中に溶解させ、NaCNBH₃(0.19g)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。氷/水浴上で粗混合物を冷却してから、Et₂O(1mL)中の2MのHClによって反応を停止させた。混合物をEt₂O(50mL)、水(50mL)、および2MのNaOH(10mL)の間で分配させた。水層をジエチルエーテル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)させ、真空で濃縮して、純粋でない遊離アミン(化合物10)が得られた。この物質をTHF(25mL)中に溶解させ、Boc₂O(0.68g)およびEt₃N(0.86mL)により室温で1時間処理した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)によって精製して、1.18gのわずかに純粋でないラセミ化合物11が提供された。

30

【0139】

ラセミ体トランス-6,7-ジメトキシ-3,4,4a,5,10,10a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[g]キノリン-1-カルボン酸t-ブチルエステルのエナンチオマーのSFC分離(化合物11Aおよび11B)

【化27】



40

Chiralcel OD 21.2×250mmカラムを備えたBerger SFC multigram II機器におけるキラルSFCを用いて、化合物11(19.7g)をそのエナンチオマーに分割した。溶媒系: CO₂/EtOH(85:15)、方法: 50mL/分の流速の一定勾配。フラクション捕集は、UV 230 nm検出によって実施した。速く溶出するエナンチオマー(4aR, 10aRエナンチオマー、化合物11A): 9.0gの白色固体。遅く溶出するエナンチオマー(4aS, 10aSエナンチオマー)

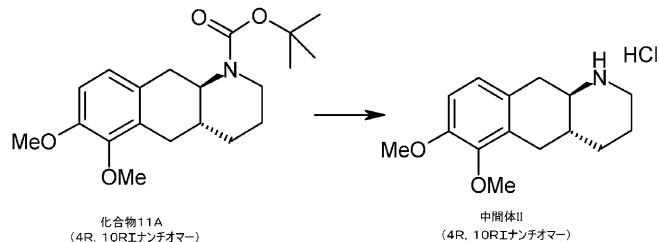
50

一、化合物 11 b) : 8 . 1 g の白色固体。

【0140】

(4aR, 10aR)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン塩酸塩(中間体II)

【化28】



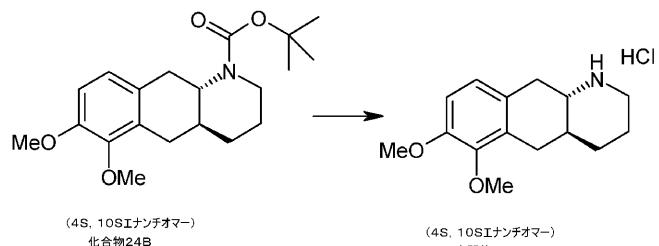
10

MeOH(15mL)中に溶解した化合物11A(0.54g)を、Et₂O7.5(mL)中の5MのHClによって室温で2時間処理した。混合物を真空で濃縮し、固体を真空で乾燥させ、0.44gの中間体IIが白色固体で与えられた。

【0141】

(4aS, 10aS)-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン塩酸塩(中間体III)

【化29】



20

エナンチオマー出発物質(化合物11B、0.52g)を用いて、上記の中間体IIについて記載された手順に従って、0.38gの中間体IIIが白色固体で得られた。LC/MS(方法14)：RT 1.31分。

【0142】

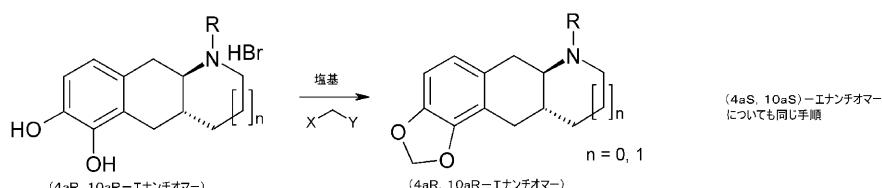
中間体IIおよびIIIの絶対配置の決定

実施例2d2の絶対配置をX線結晶構造解析によって決定し、中間体IIおよびIII、そしてそれによりこれらの誘導体の立体化学の明白な決定を可能にした。

【0143】

MDO-カテコールアミンの調製のための一般手順

【化30】



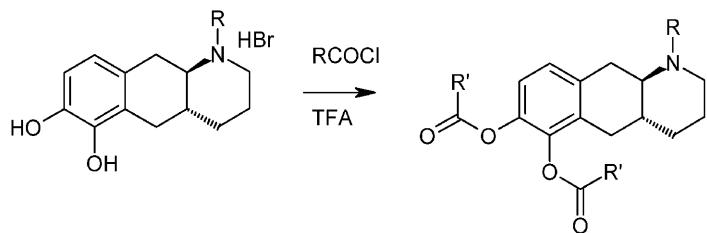
40

カテコールアミン臭化水素酸塩を塩基の存在下でCH₂BrClまたは同様の試薬によって処理し、メチレン-ジ-オキシ(MDO)カテコールアミンが得られた[この変化についての一般的な参考文献としては、例えば、非特許文献16、非特許文献17が参照され、カテコールアミンについての参考文献としては、非特許文献18、非特許文献19が参照される]。

【0144】

カテコールアミンのジアシリルカテコールアミンへの転化のための一般手順

【化31】



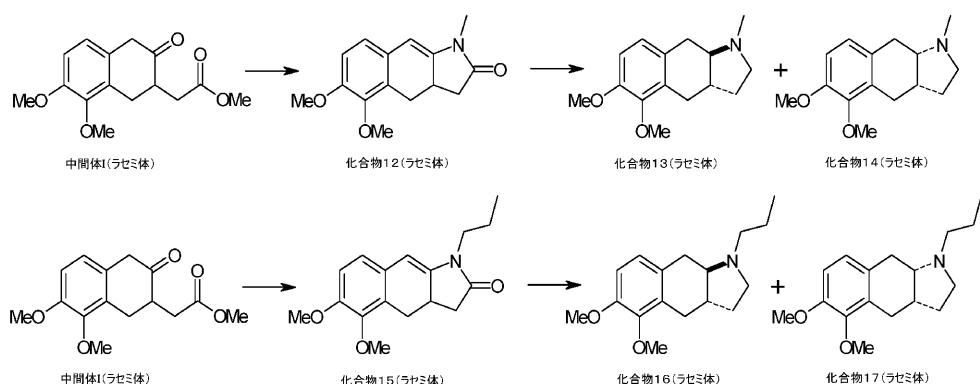
カテコールアミン臭化水素酸塩は、溶媒としてTFAを用いて塩化アシリルで処理される。粗ジアシリルカテコールアミンは、酸化アルミニウムクロマトグラフィによって精製される[この変化についての参考文献としては、例えば、Wikstroem、Dijkstra、Creimers、Andren、Marchais、Jurvaの特許文献2、新しいアポルフィンエステルおよび治療におけるその使用が参照される]。

10

【0145】

化合物12～17の調製

【化32】



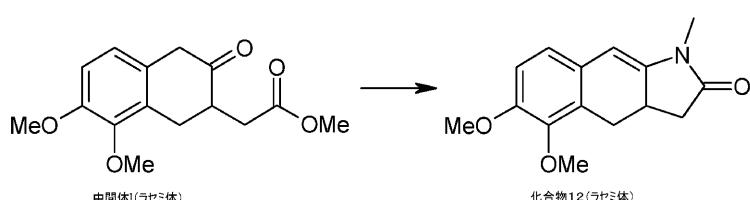
20

【0146】

ラセミ体5,6-ジメトキシ-1-メチル-1,3,3a,4-テトラヒドロ-ベンゾ[f]インドール-2-オン(化合物12)

30

【化33】



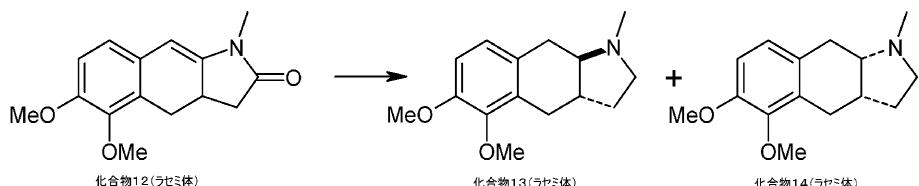
マイクロ波反応バイアル内のトルエン(7mL)中の中間体I(830mg)の攪拌溶液に、メチルアミン(0.75mL、EtOH中8M)の溶液を添加し、AcOH(0.34mL)を添加した。反応器を密封し、マイクロ波照射下において混合物を120℃で15分間加熱した。溶液を真空で濃縮し、残渣を真空で乾燥させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)によって精製した。収量：油として210mgの化合物12。

40

【0147】

5,6-ジメトキシ-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドールのラセミ体トランス-およびシス-異性体(化合物13および14)

【化34】



0においてLAH(3.9mL、THF中1M)の攪拌溶液に、AlCl₃(174mg)を添加した。混合物を室温まで温めてから、再度0に冷却した。この混合物に、THF(4mL)中に溶解した化合物12(200mg)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を0に冷却し、次にウェットなNa₂SO₄の添加により反応を停止させた。無機塩をろ過して除去し、ろ液を真空で濃縮した。残渣を99% EtOH中に溶解させ、NaBH₄(146mg)を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。2MのHCl水(3mL)の添加によって反応混合物を反応停止させた。真空濃縮によって揮発性物質のほとんどを除去し、残渣をEt₂Oで抽出した。有機層を追加の希HClで抽出した。合わせた希HCl層を9MのNaOHによって塩基性化し、次にEt₂Oで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空で濃縮した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH/EtOAc)によって精製した。収量：油として4mgの化合物13(遅く溶出する異性体)、および油として32mgの化合物14(速く溶出する異性体)。

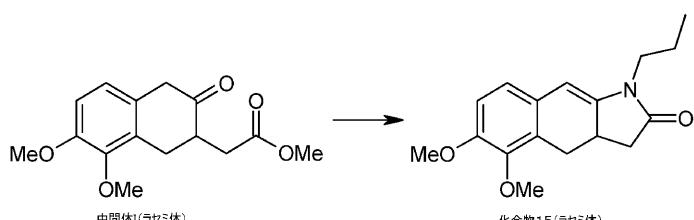
10

20

【0148】

ラセミ体5,6-ジメトキシ-1-n-プロピル-1,3,3a,4-テトラヒドロ-ベンゾ[f]インドール-2-オン(化合物15)

【化35】



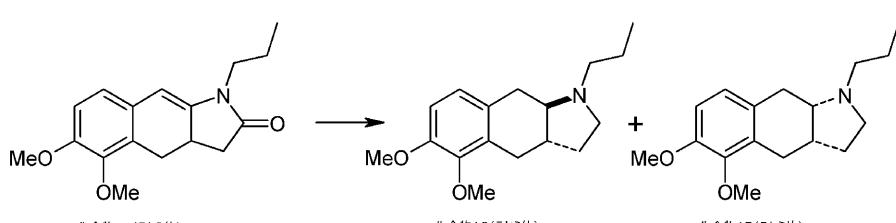
メチルアミンの代わりにn-プロピルアミンを用いて、化合物12について記載した手順に従って中間体I(1.39g)から調製。化合物15の収量：固体として0.69g。

30

【0149】

5,6-ジメトキシ-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドールのラセミ体トランス-およびシス-異性体(化合物16および17)

【化36】



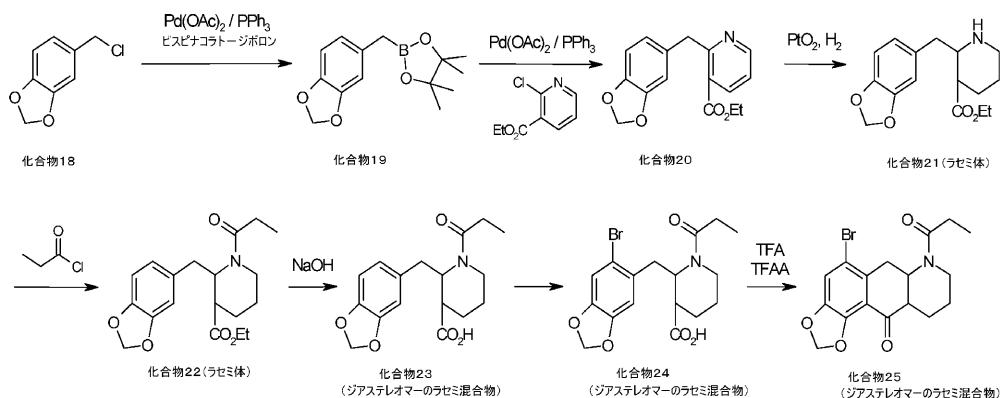
40

化合物12の代わりに化合物15(400mg)から、化合物13および14と同様にして化合物16および17を調製した。粗生成混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH/EtOAc)によって精製した。収量：油として55mgの化合物16(遅く溶出する異性体)、および油として40mgの化合物17(速く溶出する異性体)。

【0150】

化合物25の調製

【化37】



10

【0151】

5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イルメチル) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (化合物 19)

その合成が文献に記載される [例えは、非特許文献 20 を参照] 5 - クロロメチル - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール (12 . 7 g 、化合物 18) は、フラスコ内でビスピナコラト - ジボロン (18 . 9 g) 、リン酸カリウム (47 . 4 g) 、酢酸パラジウム (II) (0 . 17 g) 、およびトリフェニルホスフィン (0 . 59 g) と混合される。 1 , 4 - ジオキサン (100 mL) が添加され、混合物は一晩加熱還流される。粗混合物をろ過し、ろ過ケーキを少量の EtOAc で洗浄する。ろ液を飽和 NaHCO₃ 水および飽和 NaCl 水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮する。残渣を DCM 中に溶解させ、シリカゲルによりろ過して、化合物 19 を油で得る (14 . 4 g) 。

20

【0152】

2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - ニコチン酸エチルエステル (化合物 20)

化合物 19 (31 g) を DMF (300 mL) 中に溶解させた。溶液に、エチル 2 - クロロ - ニコチナート (11 . 6 mL) 、トリフェニルホスフィン (3 . 1 g) 、酢酸パラジウム (II) (0 . 9 g) 、およびリン酸カリウム (51 g) を添加した。得られた混合物を 80 °C に一晩加熱した。次に、追加のエチル 2 - クロロ - ニコチナート (11 . 6 mL) を添加し、混合物を 100 °C に約 24 時間加熱した。粗混合物を室温まで冷却し、無機固体をろ過して除去した。ろ液を EtOAc および飽和 NH₄Cl 水の間で分配させた。有機層を 1M の HCl 水で抽出した。水層を 25 % の NH₃ 水により塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘプタン / EtOAc) によって精製して、純粋でない化合物 20 (4 . 5 g) が油で得られた。

30

【0153】

2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (化合物 21)

化合物 20 (1 . 0 g) を AcOH (3 mL) 中に溶解させ、室温で一晩、 PtO₂ 上で水素化 (1 バール) した。セライトを用いて触媒をろ過して除去し、ろ液を真空で濃縮した。残渣を 2M の NaOH 水および DCM の間で分配した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮して、化合物 21 (0 . 85 g) が油で得られた。

40

【0154】

2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 1 - プロピオニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (化合物 22)

化合物 21 (0 . 84 g) を DCM (10 mL) 中に溶解させてから、 DIPEA (1 . 0 mL) および塩化プロピオニル (0 . 3 mL) を添加した。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌してから、数滴の 37 % HCl 水および水の添加によって反応を停止させた。粗混合物を DCM および飽和 NaHCO₃ 水の間で分配させた。有機層を乾燥 (MgSO₄) 50

させ、真空で濃縮して、化合物 22 (0.97 g) を得た。

【0155】

2-(6-ブロモ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-1-プロピオニル-ピペリジン-3-カルボン酸(化合物 24)

化合物 22 (0.87 g) を THF (5 mL) 中に溶解させ、2 M の NaOH 水 (10 mL) によって 60 度で一晩処理した。2-メチル-THF を用いて粗混合物を抽出した。有機層を 1 M のクエン酸水と共に攪拌してから、2-メチル THF で抽出し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮して、化合物 23 が固体で得られた。この物質を DMF (10 mL) 中に溶解させ、NBS (0.44 g) によって室温で 2 時間処理した。粗混合物を MTBE で希釈し、1 M の HCl 水で 2 回洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮して、化合物 24 (0.67 g) が固体で得られた。

【0156】

5-ブロモ-7-プロピオニル-6a,7,8,9,10,10a-ヘキサヒドロ-6H-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペニタ[a]アントラセン-11-オン(化合物 25)

化合物 24 (0.56 g) を TFAA (6 mL) 中に懸濁させ、TFA (4 mL) を添加した。混合物を 80 度で 5 時間攪拌した。氷 / 27% NaOH 水により反応を停止させ、生成物を 2-メチル-THF 中に抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮して、化合物 25 (0.34 g) が得られた。

【0157】

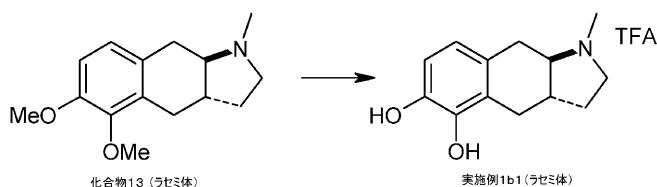
本発明の化合物の調製

本明細書において開示される本発明は、さらに、以下の非限定的な実施例によって説明される。

【0158】

1b1 ラセミ体 trans-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオールトリフルオロアセテート

【化38】

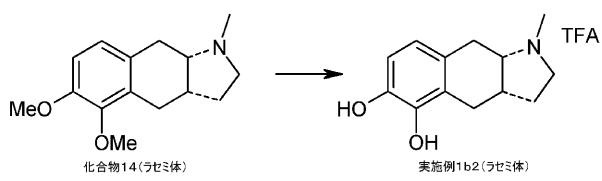


化合物 13 (4 mg) を 48% HBr (1 mL) 中に懸濁させ、密封したマイクロ波反応バイアル内で、マイクロ波照射下で 155 度に 0.5 時間加熱した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取 LC/MS によって精製した。収量：白色固体として 6 mg。LC/MS (方法 25) : RT 0.52 分、ELSD 94.1%、UV 82.9%。MH⁺ : 220.3。

【0159】

1b2 ラセミ体シス-1-メチル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオールトリフルオロアセテート

【化39】



化合物 14 (3.2 mg) を 48% HBr (1.5 mL) 中に懸濁させ、密封したマイクロ波反応バイアル内で、マイクロ波照射下で 155 度に 0.5 時間加熱した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取 LC/MS によって精製した。収量：白色固体として 2.3 mg。LC/MS (方法 25) : RT 0.52 分、ELSD 93.5%、UV 92.7%。M

10

20

30

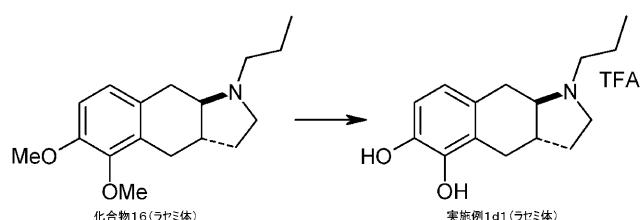
40

50

H⁺ : 220 . 2。

【0160】

1d1 ラセミ体 *trans*-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオールトリフルオロアセテート
【化40】



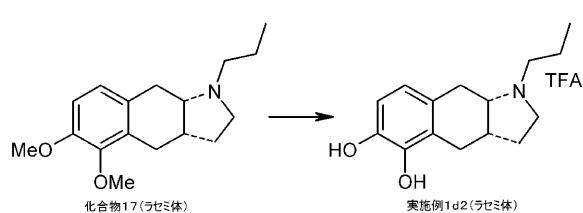
10

化合物16 (55 mg) を48% HBr (2 mL) 中に懸濁させ、密封したマイクロ波反応バイアル内で、マイクロ波照射下で155に0.5時間加熱した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取LC/MSによって精製した。収量：白色固体として30mg。LC/MS (方法25) : RT 0.69分、ELSD 99.7%、UV 97.9%。MH⁺ : 248.2。

【0161】

1d2 ラセミ体シス-1-n-プロピル-2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[f]インドール-5,6-ジオールトリフルオロアセテート
【化41】

20

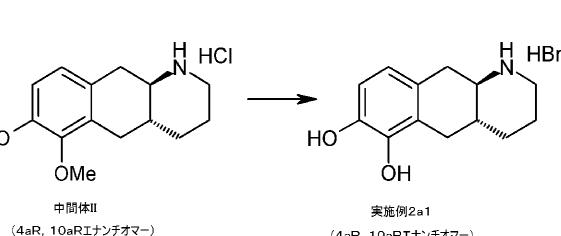


化合物17 (40 mg) を48% HBr (2 mL) 中に懸濁させ、密封したマイクロ波反応バイアル内で、マイクロ波照射下で155に0.5時間加熱した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取LC/MSによって精製した。収量：白色固体として8mg。LC/MS (方法25) : RT 0.69分、ELSD 99.1%、UV 97.8%。MH⁺ : 248.3。

【0162】

2a1 (4aR, 10aR)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール臭化水素酸塩
【化42】

30



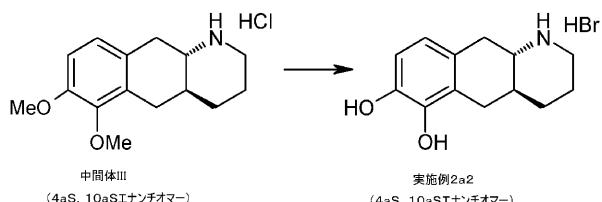
40

中間体II (19 mg) をマイクロ波反応バイアルに入れ、48% HBrを添加した。中隔によってバイアルを密封し、マイクロ波照射下で混合物を160で0.5時間攪拌した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取LC/MSによって精製した。実施例2a1の収量：白色固体として12.6mg。LC/MS (方法17) : RT 1.48分、ELSD 95.9%、UV 87.1%。MH⁺ : 220.1。

【0163】

2a2 (4aS, 10aS)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6,7-ジオール臭化水素酸塩

【化43】



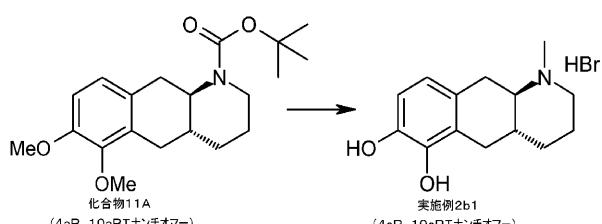
中間体 III (16 mg) をマイクロ波反応バイアルに入れ、48% HBr (1 mL) を添加した。反応器を密封し、マイクロ波照射下で混合物を170℃で1時間攪拌した。沈殿した生成物をろ過して除去し、真空で乾燥させた。実施例2a2の収量：固体として11mg。LC/MS(方法17)：RT 1.27分、ELSD 88%、UV 75.1%、MH⁺ : 220.1。

10

【0164】

2b1 (4aR, 10aR)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール臭化水素酸塩

【化44】



20

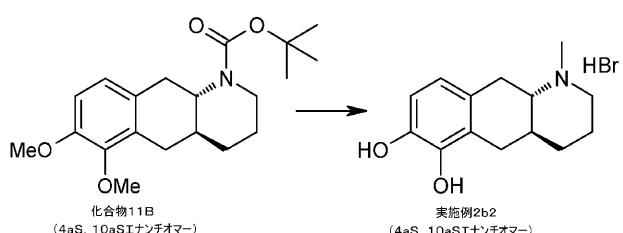
化合物11A (3×270mg) を3本のマイクロ波バイアルに添加した後、乾燥THF (7.75mL) およびLAH (THF中1.0M、2.3mL) を添加した。バイアルを密封し、90℃に15分加熱した。3つの粗混合物を氷/水(30mL)中に注ぎ、中間体をEt₂O (3×50mL) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(MeOH/EtOAc)によって精製した。得られた中間体を48% HBr (4mL) 中に懸濁させ、マイクロ波条件下で0.5時間、150℃で処理した。沈殿した物質を単離し、マイクロ波条件下85℃でMeOH (10mL)と共に攪拌し、ろ過して、生成物を提供した。実施例2b1の収量：固体として289mg。LC/MS(方法25)：RT 0.54分、ELSD 98.2%、UV 93.8%、MH⁺ : 234.1。

30

【0165】

2b2 (4aS, 10aS)-1-メチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール臭化水素酸塩

【化45】



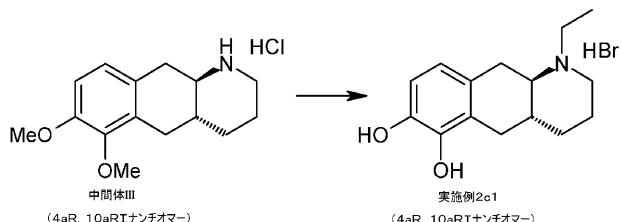
40

化合物11B (174mg) から出発して、実施例2b1について記載した手順に従った。実施例2b2の収量：固体として121mg。LC/MS(方法17)：RT 1.35分、ELSD 99.4%、UV 100%、MH⁺ : 234.0。

【0166】

2c1 (4aR, 10aR)-1-エチル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6,7-ジオール臭化水素酸塩

【化46】



マイクロ波反応バイアル内で、A c C 1 (0.13 g) および E t₃N (0.34 g) を、室温で T H F (4.4 mL) 中の中間体 I I I (0.19 g) の懸濁液に添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下において混合物を 110 で 5 分間攪拌した。反応混合物を氷／水浴上で冷却し、L A H (2 mL、T H F 中 1 M) を液滴で添加した。マイクロ波照射下で、得られた透明な溶液を 80 で 10 分間攪拌し、次に、氷・水 (20 mL) 中に注ぎ、E t₂O (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) させ、真空で濃縮した。粗中間体をシリカゲルクロマトグラフィ (MeOH / E tOAc / E t₃N) によって精製し、78 mg の油が得られた。この物質をマイクロ波反応バイアルに入れ、48% H Br (2 mL) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下において混合物を 150 で 0.5 時間攪拌した。反応容器を室温まで冷却し、茶色の固体が沈殿した。マイクロ波反応バイアル内で、粗生成物を E tOH (1 mL) 中に懸濁させた。反応器を密封し、マイクロ波照射下において混合物を 90 で 5 分間攪拌した。バイアルを 4 で一晩保管し、沈殿した物質をろ過により単離し、真空で乾燥した。実施例 2c1 の収量：固体として 51 mg。L C / M S (方法 14) : R T 0.56 分、E L S D 98.6%、U V 97.6%、M H⁺ : 248.2。

10

20

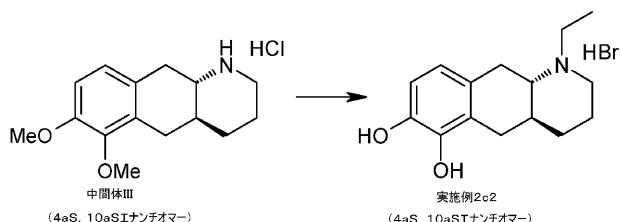
20

30

【0167】

2c2 (4aS, 10aS) - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール臭化水素酸塩

【化47】



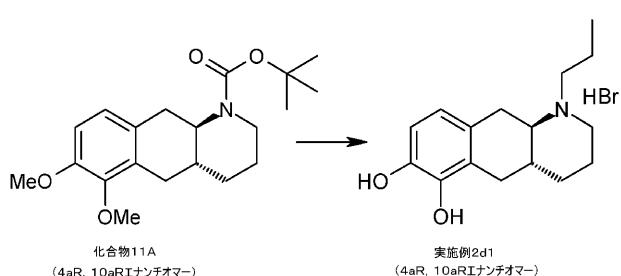
エナンチオマー出発物質の中間体 I I I (284 mg) を用いて、実施例 2c1 について記載した手順に従った。実施例 2c2 の収量：固体として 122 mg。L C / M S (方法 14) : R T 0.56 分、E L S D 98.9%、U V 97.4%、M H⁺ : 247.1。

【0168】

2d1 (4aR, 10aR) - 1 - n - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール臭化水素酸塩

40

【化48】



化合物 11A (0.5 g) を 99% E tOH (5 mL) 中に溶解させ、E t₂O 中 2 M

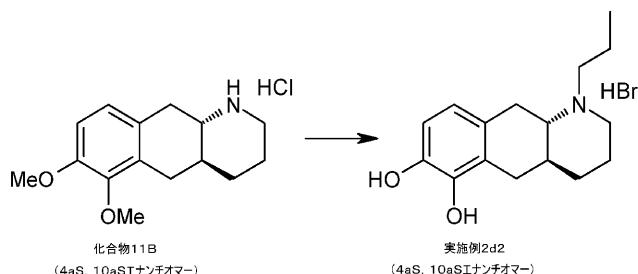
50

の H C l (4 m L) によって室温で一晩処理した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を E t O A c および 1 0 % の N a O H 水 (5 m L) の間で分配させた。水層を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。残渣を 9 9 % E t O H (5 m L) 中に溶解させ、プロピオンアルデヒド (0 . 5 2 m L) 、 N a C N B H 3 (0 . 4 5 g) 、および A c O H (3 滴) によって室温で一晩処理した。粗混合物を飽和 N a H C O 3 水 (1 2 . 5 m L) 、水 (1 2 . 5 m L) 、および E t O A c (2 × 2 5 m L) の間で配分した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (M e O H / E t O A c) によって精製した。マイクロ波条件下において、得られた中間体を 4 8 % H B r (3 m L) によって 1 5 0 で 1 時間処理してから、粗混合物を 4 で一晩保管した。沈殿した物質をろ過によって単離し、真空で乾燥させた。実施例 2 d 1 の収量：固体として 1 0 3 m g 。
10
L C / M S (方法 2 5) : R T 0 . 7 7 分、 E L S D 9 9 . 1 % 、 U V 9 5 . 3 % 、 M H + : 2 6 2 . 3 。

【 0 1 6 9 】

2 d 2 (4 a S , 1 0 a S) - 1 - n - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール臭化水素酸塩

【 化 4 9 】



化合物 1 1 B (0 . 5 g) から出発して、実施例 2 d 1 について記載した手順に従った。実施例 2 d 2 の収量：固体として 7 0 m g 。 L C / M S (方法 2 5) : R T 0 . 7 0 分、 E L S D 9 9 . 0 % 、 U V 9 4 . 1 % 、 M H + : 2 6 2 . 1 。

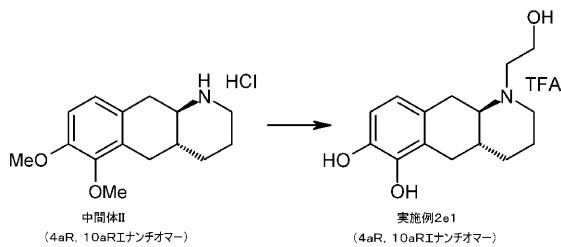
【 0 1 7 0 】

実施例 2 d 2 の少量のサンプルを M e O H 中に溶解させ、室温で 2 ヶ月かけてゆっくり結晶化させた。形成した白色結晶を捕集し、X 線分析 (図 2 を参照) を受けさせた。
30

【 0 1 7 1 】

2 e 1 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオールトリフルオロアセテート

【 化 5 0 】



E t 3 N (0 . 0 5 m L) および 塩化メトキシアセチル (4 滴) を、マイクロ波反応バイアル内において室温で T H F (1 . 5 m L) 中の中間体 I I (2 8 m g) の懸濁液に添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下において混合物を 1 1 0 で 5 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 L A H (0 . 2 5 m L 、 T H F 中 1 M) を液滴で添加した。粗混合物を室温で一晩保管し、次に、水 (2 m L) 中に注ぎ、 E t 2 O (2 × 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をシリカゲルクロマトグラフィ (M e O H / E t O A c / E t 3 N) によって精製し、 1 1 m g の油が得られた。この物質をマイクロ波反応バ
40

10

20

30

40

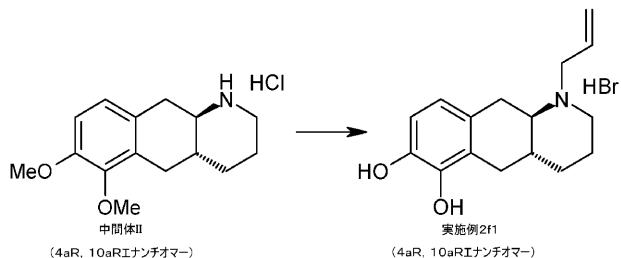
50

イアル内に入れ、48% HBr (0.5 mL) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下において混合物を150℃で0.5時間攪拌した。粗混合物を真空で濃縮し、残渣を分取LC/MSによって精製した。実施例2e1の収量：油として3.4mg。LC/MS(方法314)：RT 0.45分、ELSD 99%、254nmにおいて非常に弱いUVシグナル、MH⁺ : 263.8。

【0172】

2f1 (4aR, 10aR) - 1-アリル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール臭化水素酸塩

【化51】

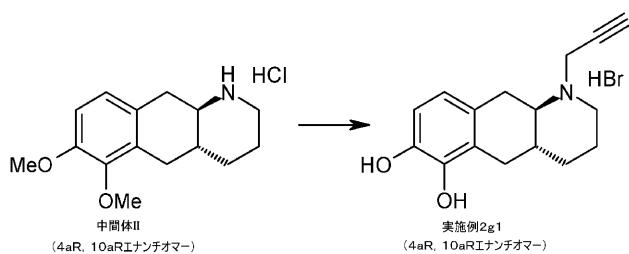


K₂CO₃ (0.17g) および臭化アリル (0.09mL) を、室温で D M F (7mL) 中の中間体II (0.20g) の攪拌溶液に添加した。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に、水 (10mL) 中に注ぎ、EtOAc (3×15mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、ろ過し、真空で濃縮した。粗中間体をシリカゲルクロマトグラフィ (MeOH / EtOAc / Et₃N) によって精製した。収量：透明な油として156mg。この物質をDCM (3.5mL) 中に溶解させ、BBr₃ (0.9mL、DCM中1M) を-78℃において液滴で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に、MeOH (10mL) をゆっくりと添加することによって-78℃で反応を停止させた。反応混合物を室温で5分間攪拌してから、Et₂O (10mL) を添加した。反応フラスコを4℃で1時間保管し、沈殿した生成物をろ過によって単離し、真空で乾燥した。実施例2f1の収量：白色固体として50mg。LC/MS(方法25)：RT 0.72分、ELSD 99.7%、UV 100%、MH⁺ : 260.3。

【0173】

2g1 (4aR, 10aR) - 1 - プロパ - 2 - イニル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール

【化52】



K₂CO₃ (1.05mg) および塩化プロパルギル (4.5mg) を、室温で D M F (5mL) 中の中間体II (1.42mg) の攪拌溶液に添加した。懸濁液を室温で一晩攪拌し、次に、水 (20mL) 中に注ぎ、EtOAc (2×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で2回洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮した。粗中間体をシリカゲルクロマトグラフィ (MeOH / EtOAc / Et₃N) によって精製して、透明な油を得た。この物質をDCM (3mL) 中に溶解させ、BBr₃ (0.8mL、DCM中1M) を-78℃において液滴で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に、MeOH (1.5mL) をゆっくりと添加することによって-78℃で反応を停止させた。反応混合物を室温で10分間攪拌してから、真空で濃縮した。粗生成物をMeOH / Et₂Oからの沈殿によって精製した。実施例2g1の収量：白色固体として25mg。LC/MS(方法25)：RT 0.69分、ELSD 99.3%、UV 100%、MH⁺

10

20

30

40

50

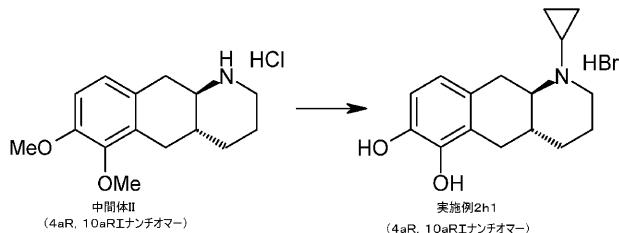
: 258 . 3。

【0174】

2 h 1 (4aR, 10aR) - 1 - シクロ - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 1

0 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール臭化水素酸塩

【化53】



10

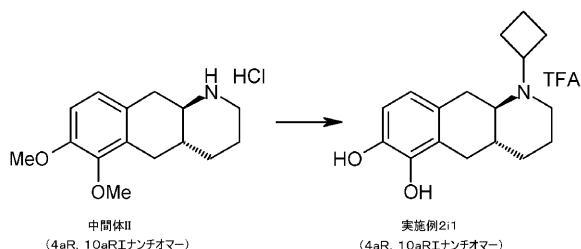
(1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシリラン (1 . 05 mL) を、MeOH (2 . 5 mL) および AcOH (0 . 5 mL) 中の中間体II (250 mg)、NaCNBH₃ (276 mg) の攪拌溶液に添加した。バイアルを中隔によって閉鎖し、混合物を75度で12時間攪拌した。粗混合物をろ過し、ろ液を真空で濃縮した。粗生成物を EtOAc 中に溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc) によって精製して、油が得られた。EtOAc 中に溶解させて 0 . 5 % HCl で抽出することによってこの物質をさらに精製した。水層を塩基性化し、次に、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮した。残渣を 48 % HBr (1 . 5 mL) 中に懸濁させ、マイクロ波照射下で、密封したマイクロ波反応バイアル内において 150 度で 45 分間加熱した。沈殿した物質をろ過によって単離し、真空で乾燥させた。実施例 2h1 の収量：オフホワイトの固体として 91 mg。LC/MS (方法 102) : RT 0 . 60 分、ELSD 99 . 2 %、UV 96 . 5 %、MH⁺ : 260 . 0。

20

【0175】

2 i 1 (4aR, 10aR) - 1 - シクロ - ブチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール臭化水素酸塩

【化54】



30

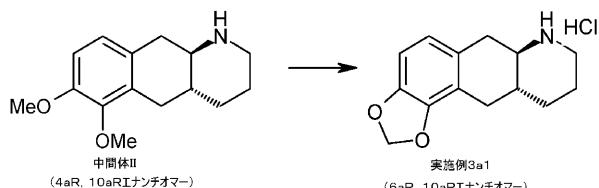
中間体II (250 mg) を 1 , 2 - ジクロロエタン中に溶解させ、NaCNBH₃ (280 mg) およびシクロブタノン (0 . 32 mL) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、追加の NaCNBH₃ (60 mg) を添加し、混合物を週末にかけて室温で攪拌した。反応を水で停止させた。水層を 1 , 2 - ジクロロエタンで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / MeOH / Et₃N) によって精製して、油 (160 mg) が得られた。122 mg のこの物質を 48 % HBr (3 mL) 中に溶解させ、マイクロ波照射下、密封バイアル内で 150 度で 15 分間加熱した。沈殿した物質をろ過によって捕集し、真空で乾燥させた。残渣に分取 LC/MS 精製を受けさせた。実施例 2i1 の収量：固体として 13 . 3 mg。LC/MS (方法 102) : RT 0 . 73 分、ELSD 100 %、UV 76 . 4 %、MH⁺ : 274 . 0。

40

【0176】

3 a 1 (6aR, 10aR) - 6 , 6a , 7 , 8 , 9 , 10 , 10a , 11 - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペニタ [a] アントラセン塩酸塩

【化55】

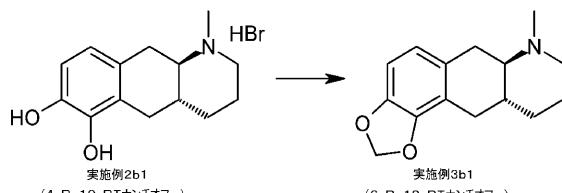


中間体II (567mg)を、乾燥DMF (20mL)中の臭化ベンジル (0.36mL)およびK₂CO₃ (472mg)によって0.75時間処理した。粗混合物を水 (20mL)中に注ぎ、中間体をEtOAc (3×30mL)中に抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン)によって精製し、白色固体 (234mg)が得られた。
マイクロ波条件下で、220mgのこの物質を48%HBr (6.5mL)によって160で0.5時間処理した。沈殿した中間体をMeOHで洗浄し、乾燥させて、白色固体 (180mg)が得られた。160mgのこの物質を、マイクロ波条件下で、DMF (2mL)中のCs₂CO₃ (326mg)、CH₂BrCl (49microL)によって110で0.5時間処理した。追加のCs₂CO₃ (300mg)およびCH₂BrCl (160microL)を添加し、マイクロ波条件下で混合物を120に0.5時間加熱した。粗混合物をEtOAc (20mL)で希釈し、塩水 (2×20mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン)によって精製して、固体 (94mg)が得られた。この物質を、MeOH (20mL)中の10%Pd/C (約50mg)、5滴の37%HCl、および水素ガス (3バール)によって2時間処理した。触媒をろ過して除去し、ろ液を真空で濃縮した。得られた固体を真空で乾燥させて、実施例3a1が白色固体 (79mg)で得られた。
LC/MS (方法25) : r.t 0.90分、ELSD 99.8%、UV 95.6%。
MH⁺ : 232.1。

【0177】

3b1 (6aR, 10aR) -7-メチル-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザシクロペニタ[a]アントラセン

【化56】



実施例2b1 (700mg)、Cs₂CO₃ (1.7g)、CH₂BrCl (0.22mL)およびDMF (5mL)をマイクロ波照射下において、密封マイクロ波反応バイアル内で110に0.5時間加熱した。シリカゲル (MeOH / DCM)のプラグを通過させることによって、粗混合物を精製した。実施例3b1の収量：固体として7mg。
LC/MS (方法23SUN) : R.T 0.62分。ELSD 99.0%。UV 80.7%。
MH⁺ : 246.3。

【0178】

3c1 (6aR, 10aR) -7-エチル-6,6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペニタ[a]アントラセン塩酸塩

10

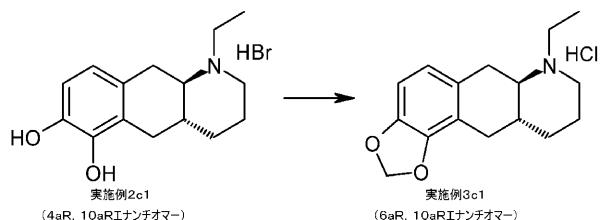
20

20

30

40

【化 5 7】

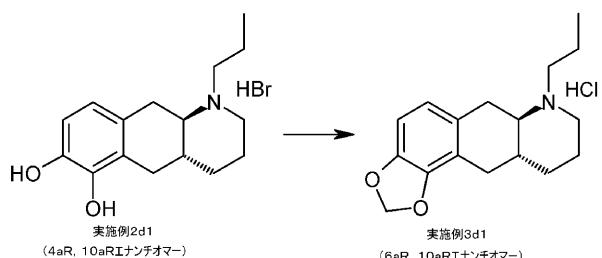


実施例 2 c 1 (4.75 mg)、 CS_2CO_3 (1.2 g)、 CH_2BrCl (0.15 mL)、および DMF (5 mL) をマイクロ波照射下において、密封マイクロ波反応バイアル内で 110 ℃ に 0.5 時間加熱した。シリカゲル (MeOH / DCM) のプラグを通過させることによって、粗混合物を精製した。単離した物質を MeOH 中に溶解させ、 Et₂O 中の 2 M の HCl を添加した後、 Et₂O を添加した。沈殿した生成物をろ過によって単離し、真空で乾燥させた。実施例 3 c 1 の収量：固体として 15 mg。LC / MS (方法 23)。RT 0.87 分。ELSD 94.8%。UV 90.9%。MH⁺ : 260.0。

[0 1 7 9]

3 d 1 (6 a R , 10 a R) - 7 - n - プロピル - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 10 a , 11 - オクタヒドロ - 1 , 3 - ジオキサ - 7 - アザ - シクロペンタ [a] アントラセン
塩酸塩

【化 5 8】

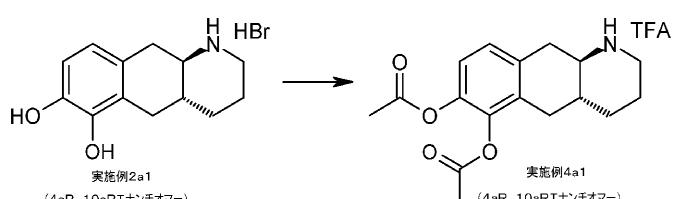


実施例 2 d 1 (7 . 8 0 g) 、 C s 2 C O 3 (1 8 . 6 g) 、 C H 2 B r C l (2 . 2 m L) 、 および D M F (1 8 0 m L) をアルゴン雰囲気中で 1 0 0 ℃ に 1 時間加熱した。粗反応混合物を分離漏斗に添加し、氷 / 水 (3 0 0 m L) で希釈した。得られた混合物を E t 2 O (3 × 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O 4) させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (E t O A c / M e O H) によって精製して、淡赤色の固体が得られ、これを M e O H (2 5 m L) 中に溶解させ、 E t 2 O (2 0 m L) 中の 2 M の H C l および E t 2 O (1 0 0 m L) の添加によって塩酸塩として沈殿させた。沈殿した生成物をろ過によって単離し、真空で乾燥させた。実施例 3 d 1 の収量 : 5 . 1 g 。 L C / M S (方法 1 1 1) : R T 0 . 7 0 分。 E L S D 1 0 0 % 。 U V 9 7 . 0 % 。 M H + : 2 7 4 . 0 。

[0 1 8 0]

4 a 1 酢酸(4aR,10aR)-7-アセトキシ-1,2,3,4,4a,5,10
,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[*g*]キノリン-6-イルエステルトリフルオロアセテート

【化 5 9】



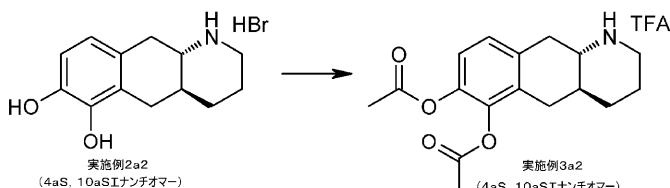
D C M (1 m L) および T F A (3 m L) 中の実施例 2 a 1 (9 0 m g) の攪拌懸濁液に A c C 1 を添加した。溶液を室温で 2 . 5 時間攪拌してから、真空で濃縮した。残渣に

分取 L C / M S 精製を受けさせた。実施例 4 a 1 を含有するフラクションを貯蔵し、真空で濃縮することによってアセトニトリルを除去した。残留水溶液を真空で凍結乾燥させた。実施例 4 a 1 の収量：白色固体として 4.9 mg。L C / M S (方法 14) : R T 1.3 分、E L S D 99.5%、U V 98.7%。M H⁺ : 304.0。

【0181】

4 a 2 酢酸 (4 a R, 10 a R) - 7 - アセトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステルトリフルオロアセテート

【化 6 0】

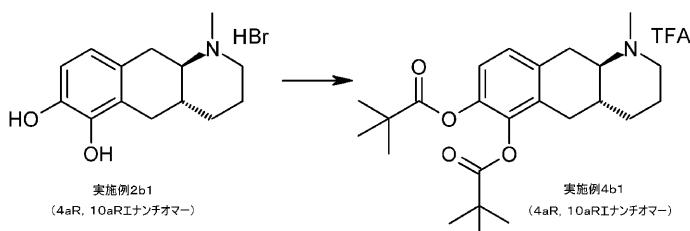


実施例 2 a 2 (3.0 mg) から出発して、実施例 4 a 1 について記載した手順に従った。実施例 4 a 2 の収量：白色固体として 2.1 mg。L C / M S (方法 14) : R T 1.3 分、E L S D 99.5%、U V 98.5%。M H⁺ : 304.0。

【0182】

4 b 1 2, 2 -ジメチル - プロピオン酸 (4 a R, 10 a R) - 7 - (2, 2 -ジメチル - プロピオニルオキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステルトリフルオロアセテート

【化 6 1】

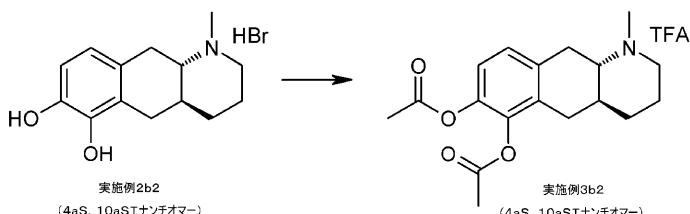


P i v C l (0.064 mL) を、0 度で T F A (0.7 mL) 中の実施例 2 b 1 (4.1 mg) の攪拌溶液に添加した。溶液を 0 度で 5 分間攪拌してから、追加の P i v C l (0.128 mL) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌してから、真空で濃縮し、残渣に分取 L C / M S 精製を受けさせた。実施例 4 b 1 を含有するフラクションを貯蔵し、真空で濃縮することによってアセトニトリルを除去し、水性残渣を真空で凍結乾燥させて、生成物を得た。実施例 4 b 1 の収量：白色固体として 7 mg。L C / M S (方法 14) : R T 2.27 分、E L S D 99.6%、U V 77.6%。M H⁺ : 401.2。

【0183】

4 b 2 酢酸 (4 a S, 10 a S) - 6 - アセトキシ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イルエステルトリフルオロアセテート

【化 6 2】



実施例 2 b 2 (1.8 mg) を、T F A (0.5 mL) 中の A c C l (5.6 m i c r o - L) によって室温で約 1 時間処理した。粗混合物を真空で濃縮した。残渣を分取 L C / M

40

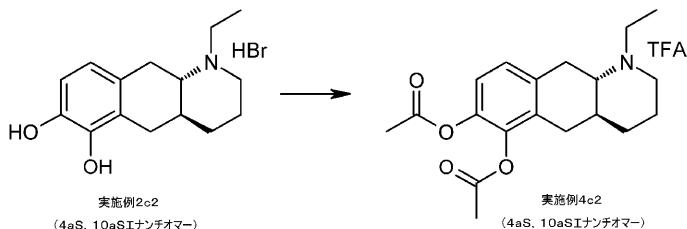
50

Sによって精製した。実施例4b2を含有するフラクションを貯蔵し、真空中で濃縮することによってアセトニトリルを除去し、水性残渣を真空中で凍結乾燥させて生成物を得た。実施例4b2の収量：白色固体として6mg。LC/MS（方法14）：RT1.33分、ELSD99.8%、UV93.7%。MH⁺：318.0。

【0184】

4c2 酢酸（4aS, 10aS）-6-アセトキシ-1-エチル-1,2,3,4,5,10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-7-イルエステルトリフルオロアセテート

【化63】



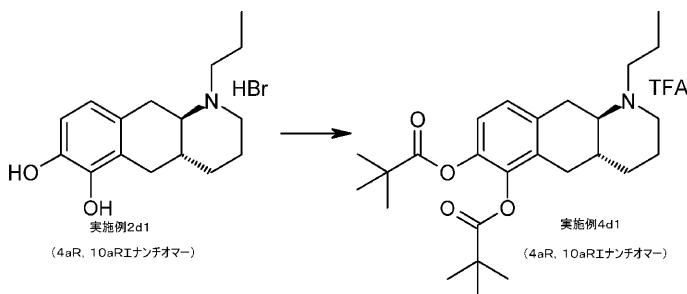
10

実施例2c2（32mg）から実施例4b1のように調製した。実施例4c2の収量：固体として7mg。LC/MS（方法14）：RT1.41分、ELSD98.6%、UV53.2%。MH⁺：332.2。

【0185】

4d1 2,2-ジメチル-プロピオン酸（4aR, 10aR）-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1-n-プロピル-1,2,3,4,4a,5、10,10a-オクタヒドロ-ベンゾ[g]キノリン-6-イルエステルトリフルオロアセテート

【化64】



20

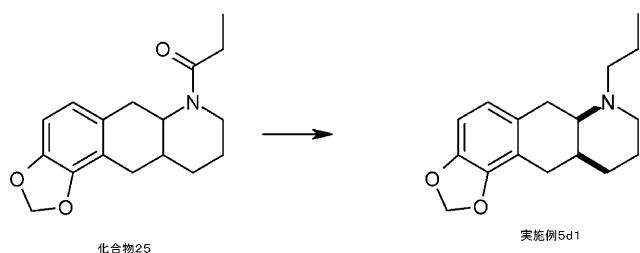
30

実施例2d1（44mg）から出発して、実施例4b1と同様の方法で実施例4d1を調製した。実施例4d1の収量：白色固体として14mg。LC/MS（方法14）：RT2.45分、ELSD97.7%、UV83.9%。MH⁺：430.2。

【0186】

5d1 ラセミ体シス-7-プロピル-6a,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-1,3-ジオキサ-7-アザ-シクロペンタ[a]アントラセン

【化65】



40

化合物25（0.34g、THF（5mL）中に溶解）を、0でTHF（5mL）中のLAH（0.3g）の懸濁液に添加した。混合物を40分間攪拌してから、氷/水によって反応を停止させ、27%NaOH水によって塩基性化した。生成物を2-メチル-THF中に抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、真

50

空で濃縮した。残渣を MeOH (3 mL) 中に溶解させ、数 mg の 5% Pd/C、37% の HCl 水 (10 滴)、および水素ガス (3 バール) によって 50 ℃ で約 1 時間、さらに室温 (1 バールの水素圧) で一晩処理した。翌朝、数 mg の追加の 5% Pd/C を添加し、混合物を 50 ℃ で一晩水素化 (3 バール) した (この手順は、合計 4 日間にわたって数回繰り返した)。触媒をろ過して除去し、ろ液を真空で濃縮した。残渣を 2 M の NaOH 水および DCM の間で分配させた。有機層を飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、Et₂O 中 2 M の HCl で希釈し、真空で濃縮した。残渣を MeOH 中に溶解させ、Et₂O 中の 2 M の HCl によって 0 ℃ で処理した。沈殿した生成物をろ過によって単離した。実施例 5 d 1 の収量：白色固体として 53 mg。LC/MS (方法 111) : RT 0.71 分、ELSD 100%、UV 61%。MH⁺ : 274.1。

10

【0187】

略語および使用される化学物質の一覧

以下の略語が使用される。この段落は、使用される化学物質もこれらの商業的供給源と共に概説する (標準溶媒については含まれない)。

【0188】

AcCl = 塩化アセチル (例えば、Aldrich 23, 957-7)。ACh = アセチルコリン。AcOH = 酢酸。AD = アルツハイマー病。ADME = 吸収 - 分布 - 代謝 - 排泄。臭化アリル (例えば、Fluka 05870) AlCl₃ = 塩化アルミニウム (例えば、Aldrich 29, 471-3)。D = 比旋光度。BBr₃ = 三臭化ホウ素 (DCM 溶液として使用される、Aldrich 17, 893-4)。Boc₂O = Boc 無水物 / 二炭酸ジ-t-ブチル (例えば、Aldrich 19, 913-3)。塩水 = 飽和塩化ナトリウム水溶液。BSA = ウシ血清アルブミン。 (s-ブチル) リチウム (シクロ-ヘキサン溶液として使用される、例えば Aldrich 19, 559-6)。cAMP = 環状アデノシンーリン酸。セライト = ロ過助剤。CH₂BrCl = ブロモクロロメタン (Aldrich 13, 526-7)。CH₃I = ヨウ化メチル / ヨードメタン (例えば、Aldrich 28, 956-6)。CHO 細胞 = チャイニーズハムスター卵巣細胞。ClAcCl = 塩化クロロアセチル (例えば、Aldrich 10, 449-3)。Cs₂CO₃ = 炭酸セシウム (Aldrich 441902)。CuI = ヨウ化銅 (I) (Aldrich 215554)。シクロブタノン (例えば、Aldrich C9, 600-1)。シクロ-プロピル臭化メチル / (ブロモメチル) - シクロ-プロパン (Aldrich 24, 240-3)。DA = ドーパミン。D1 = ドーパミン D1 受容体。D2 = ドーパミン D2 受容体。D3 = ドーパミン D3 受容体。D4 = ドーパミン D4 受容体。D5 = ドーパミン D5 受容体。DCM = ジクロロメタン / 塩化メチレン。1,6-ジブロモ-2-ナフトール (例えば、Aldrich D4, 180-5)。DMF = ジメチルホルムアミド。DMSO = ジメチルスルホキシド。L-DOPA = (レボ)-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン。DOPAC = 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DA 代謝産物)。EC₅₀ = 問題となる化合物のベースラインと最大応答との中間の応答を誘発するために必要とされる濃度。ELSD = 蒸発光散乱検出。Et₃N = トリエチルアミン。Et₂NH = ジエチルアミン。EtOAc = 酢酸エチル。2-クロロ-ニコチン酸エチル (例えば、ABC R AV20359)。99% EtOH = 無水エタノール。臭化工チルマグネシウム (Et₂O 中の 3 M 溶液として使用される、Aldrich 18, 987-1)。Et₂O = ジエチルエーテル。[(1-エトキシシクロプロピル) - オキシ]トリメチルシラン (Aldrich 332739)。エチレングリコール = 1,2-エタンジオール。35% H₂O₂ = 35% の過酸化水素水溶液 (例えば、Aldrich 34, 988-7)。FLIPR = 蛍光イメージングプレートリーダー。FSB = ウシ胎児血清。h = 時間。48% HBr = 48% の臭化水素水溶液。18% / 37% HCl = 18% / 37% の塩化水素水溶液。1 M の HCl / 2 M の HCl = 1 M / 2 M の塩化水素水溶液 (特に言及しない限りは 2 M の Et₂O 溶液として、市販されている、例えば、Aldrich 45, 518-0)。HMPA = ヘキサメチル亜リン酸トリアミド。HVA = ホモバニリン酸 (DA 代謝産物)。i = イソ。IBMX = 3-

20

30

30

40

40

50

i - プチル - 1 - メチルキサンチン。i . d . = 内径。1 - ヨードプロパン(例えば、Aldrich 17, 188 - 3)。K₂CO₃ = 炭酸カリウム(例えば、Aldrich 20, 961 - 9)。KMnO₄ = 過マンガン酸カリウム(例えば、Aldrich 39, 912 - 4)。KO = ノックアウト。LDA = リチウムジ - i - プロピルアミド(THF / ヘプタン / エチルベンゼン溶液として使用、Fluka 62491)。LC / MS = 高性能液体クロマトグラフィ / 質量分析計。LAH = 水素化リチウムアルミニウム(1MのTHF溶液として使用、Aldrich 21, 277 - 6)。LiCl = 塩化リチウム(例えば、Aldrich 31, 046 - 8)。L - Selectride = トリ - s - プチルホウ水素化リチウム(1MのTHF溶液として使用、Aldrich 17, 849 - 7)。MDO = メチレン - ジ - オキシ。MED = 最小有効用量。MED
 Nemonapride = ネモナブリドの存在下での最小有効用量。MeOH = メタノール。塩化メトキシアセチル(例えば、Aldrich M965 - 3)。min = 分。MBD = 微細脳機能障害。2 - メチル - THF(例えば、Aldrich 41, 424 - 7)。MPTP = 1 - メチル - 4 - フェニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロビリジン。MTBE = メチルt - ブチルエーテル。n = ノルマル。NaCNBH₃ = シアノホウ水素化ナトリウム(Aldrich 15, 615 - 9)。Na₂S₂O₃ = 重亜硫酸ナトリウム(38 ~ 40 %の水溶液として使用、例えば、Riedel 13438)。NaH = 水素化ナトリウム(60 %の分散液として使用、Aldrich 45, 291 - 2)。NaIO₄ = 過ヨウ素酸ナトリウム(例えば、Aldrich 31, 144 - 8)。1M / 9MのNaOH = 1M / 9Mの水酸化ナトリウム水溶液。NaOME = ナトリウムメトキシド(約5Mのメタノール溶液として使用、例えば、Aldrich 15, 625 - 6)。NPA = N - n - プロピルアポモルフィン。6 - OHDA = 6 - ヒドロキシド - パミン。PBS = リン酸緩衝食塩水(0.15Mの塩化ナトリウムを有する0.02Mのリン酸ナトリウム緩衝液、pHは7.4に調整)。PD = パーキンソン病。PFC = 前前頭皮質。Pd / C = パラジウム - オン - チャコール(例えば、Aldrich 20, 569 - 9)。Pd(OAc)₂ = 酢酸パラジウム(II)(Alfa Aesar 010516)。ピペロニルアルコール(例えば、Aldrich P4, 940 - 6)。PK = 薬物動態。PLMD = 周期性四肢運動障害。塩化プロパルギル(例えば、Aldrich 14, 399 - 5)。プロピオナルデヒド(例えば、Aldrich 58, 812 - 4)。PTSA = パラ - トルエンスルホン酸水和物(例えば、Aldrich 40, 288 - 5)。PiVC1 = 塩化ピバロイル / 塩化トリメチルアセチル(例えば、Aldrich T7, 260 - 5)。RLS = 下肢静止不能症候群。rt = 室温。RT = 保持時間。s = 第2級。sat. NaHCO₃ = 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液。sat. NH₄Cl = 飽和塩化アンモニウム水溶液。SC = 皮下。SFC = 超臨界フラッシュクロマトグラフィー。ナトリウム金属(例えば、Aldrich 28, 205 - 7)。t = 第3級。TBAI = テトラ - n - ヨウ化ブチルアンモニウム(例えば、Aldrich 14, 077 - 5)。TFA = トリフルオロ酢酸。TFAA = トリフルオロ酢酸無水物。THF = テトラヒドロフラン(4オングストロームのモレキュラーシーブ上で乾燥)。TLC = 薄層クロマトグラフィ。CH(OCH₃)₃ = オルトギ酸トリメチル(例えば、Aldrich 30, 547 - 2)。UV = 紫外線純度(特に言及されない限り、254nmにおける)。

【0189】

薬理学的試験

D1 cAMPアッセイ

ヒト組換えD1受容体を安定して発現するCHO細胞においてD1受容体仲介のcAMP形成を刺激または阻害するための化合物の能力は、以下のように測定した。実験の3日前に細胞を11000細胞 / ウエルの濃度で96ウェルプレートに播種した。実験の当日、予熱したG緩衝液(PBS(リン酸緩衝食塩水)中に1mMのMgCl₂、0.9mMのCaCl₂、1mMのIBMX(3 - i - ブチル - 1 - メチルキサンチン))中で細胞を1回洗浄し、G緩衝液中に希釈した30nMのA68930および試験化合物の混合物

10

20

30

40

50

(アンタゴニズム)またはG緩衝液中に希釈した試験化合物(アゴニズム)を100 micro-L添加することによってアッセイを開始した。

【0190】

細胞を37で20分間インキュベートし、100 micro-LのS緩衝液(0.1MのHClおよび0.1 mMのCaCl₂)の添加によって反応を停止させ、プレートを4で1時間置いた。68 micro-LのN緩衝液(0.15 MのNaOHおよび60 mMのNaOAc)を添加し、プレートを10分間振とうさせた。60 micro-Lの反応液を、40 micro-Lの60 mMの酢酸ナトリウム(pH 6.2)を含有するcAMP Flash Plates(DuPont NEN)に移し、100 micro-LのICミックス(50 mMの酢酸ナトリウム(pH 6.2)、0.1%のナトリウムアジド、12 mMのCaCl₂、1%のBSA(ウシ血清アルブミン)および0.15 micro-Ci/mlの¹²⁵I-cAMP)を添加した。4で18時間のインキュベーションの後、プレートを1回洗浄し、Wallac Triluxカウンターでカウントした。
10

【0191】

D2 cAMPアッセイ

ヒトD2受容体でトランスフェクトされたCHO細胞においてD2受容体仲介のcAMP形成の阻害を刺激または阻害するための化合物の能力は、以下のように測定した。実験の3日前に細胞を8000細胞/ウェルの濃度で96ウェルプレートに播種した。実験の当日、予熱したG緩衝液(PBS中の1 mMのMgCl₂、0.9 mMのCaCl₂、1 mMのIBMX)中で細胞を一回洗浄し、G緩衝液中の1 micro-Mのキンピロール、10 micro-Mのホルスコリンおよび試験化合物(アンタゴニズム)またはG緩衝液中の10 micro-Mのホルスコリンおよび試験化合物(アゴニズム)の混合物を100 micro-L添加することによってアッセイを開始した。
20

【0192】

細胞を37で20分間インキュベートし、100 micro-LのS緩衝液(0.1MのHClおよび0.1 mMのCaCl₂)の添加によって反応を停止させ、プレートを4で1時間置いた。68 micro-LのN緩衝液(0.15 MのNaOHおよび60 mMの酢酸ナトリウム)を添加し、プレートを10分間振とうさせた。60 micro-Lの反応液を、40 micro-Lの60 mMのNaOAc(pH 6.2)を含有するcAMP Flash Plates(DuPont NEN)に移し、100 micro-LのICミックス(50 mMのNaOAc(pH 6.2)、0.1%のナトリウムアジド、12 mMのCaCl₂、1%のBSAおよび0.15 micro-Ci/ml¹²⁵I-cAMP)を添加した。4で18時間のインキュベーションの後、プレートを1回洗浄し、Wallac Triluxカウンターでカウントした。
30

【0193】

D5アッセイ

hD5-トランスフェクトされたCHO-Ga16細胞におけるドーパミンによる細胞内Ca²⁺放出の濃度依存性刺激。細胞にfluororo-4、カルシウム指示染料を1時間ロードした。FLIPR(蛍光イメージングプレートリーダー)によってカルシウム応答(蛍光変化)を2.5分間モニターした。それぞれのデータポイントについて2通りのウェルからのピーク応答(EC₅₀)を平均し、薬物濃度と共にプロットした(ドーパミンの図1を参照)。
40

【0194】

蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPRTM)(Molecular Devices、Sunnyvale、CA)を用いて、種々のウェルに種々の濃度を添加することによってアゴニストへの濃度効果曲線を構成した。曲線をS字形用量反応式 $I = I_m \alpha_x / (1 + (EC_{50} / [\text{アゴニスト}])^n)$ に適合させた。式中、EC₅₀値は、最大半量活性化を生じるアゴニストの濃度であり、nはHill係数である。適合は、Graphpad Prism 4ソフトウェア(San Diego、CA)を用いて行つ
50

た。

【0195】

D1 / D2 の精査

ドーパミンアゴニストは、D1様受容体またはD2様受容体のいずれかもしくはその両方の活性を有する。片側の6-OHDA病変を有するラットにおける回転応答を用いて、両方の受容体型を刺激し回転を誘発するその能力について化合物を評価した [非特許文献21、非特許文献22、非特許文献23]。実験は、問題となる化合物の回転を誘発するための最小有用用量 (MED) を決定することからなる。MEDが決定されたら、第2の実験を実施して、ネモナブリドの遮断を乗り越えるための化合物のMED (MED_{Nemonaapride}) を決定する。ネモナブリドは、D2様受容体を遮断するD2様アンタゴニストであり、そのために、観察される回転はいずれもD1様受容体における活性に依存し得る。最後に、MED_{Nemonaapride} が分かったら、MED_{Nemonaapride} 用量を用いて第3の実験を実行し、D1様アンタゴニスト、SCH23390単独、D2様アンタゴニスト、ネモナブリド単独の効果を観察し、そして最後にSCH23390およびネモナブリドによる併用治療の効果を観察した。この第3の実験によって、いずれかのアンタゴニスト単独としての両方の受容体における化合物の活性は試験化合物によって誘発される回転応答を部分的にしか阻害できないが、併用治療はラットの全ての回転を完全に遮断することが確認される [非特許文献24、非特許文献25]。このモデルは、混合型D1様 / D2様アゴニストの原理証明化合物としてアポモルフィンを用いて検証した。

10

20

30

40

50

【0196】

優位性モデル

アポモルフィンおよびL-DOPAは、重度のドーパミン欠乏のマウスモデルにおいて運動性の欠損を逆転させることができる。アポモルフィンおよびL-DOPAはいずれもD1およびD2様ドーパミン受容体を刺激する。D2様受容体におけるアゴニストであるプラミペキソールは、このモデルでは無効である。本明細書に含まれる化合物のいくつかをこのモデルにおいて試験し、マウスにおける自発運動を回復できるという点でアポモルフィンおよびL-DOPAと同様のプロファイルが示された。このようにして、これらの化合物は、D2様受容体のみを標的とするプラミペキソールなどの他の化合物よりも「優れている」。

【0197】

運動異常モデル

文献 [非特許文献26] に記載される動物モデルを用いて、本発明の化合物のいくつかの運動異常プロファイルを研究した。このパラダイムにおいて、本発明の化合物のいくつかは、薬物で未処置の動物においてL-DOPAまたはアポモルフィンよりも少ない運動異常を生じた。本発明の化合物のいくつかはさらに、動物をL-DOPAからプラミペキソールに変更した場合に観察されたよりも大幅に、L-DOPAに誘発された運動異常を低減した。

【0198】

方法 - 細胞培養

変性pEXJベクターを用いてヒトD5(hD5)発現構築物を作った。乱雑なヒトGalpha16Gタンパク質(CHO-Gα16)を発現する安定な細胞株を(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)から購入した。5%CO₂中に37で10%のFBS(ウシ胎児血清)、1%のL-グルタミンおよび1%のペニシリン/ストレプトマイシン(P/S)を含有するHAMS F-12培地(Invitrogen, Carlsbad, CA)中で細胞を培養した。アッセイの48時間前に、リポフェクタミンプラス(lipofectamine Plus)法(Invitrogen, Carlsbad, CA)を用いて、CHO-Gα16細胞にhD5受容体DNAを一過性にトランスフェクトし、血清およびP/Sの無い培地で1日成長させた。アッセイの24時間前に、poly-D-リジンにより前処理をした黒壁で透明底の384ウェ

ルプレート (B e c t o n D i c k i n s o n, U S A) 内に、h D 5 がトランスクエクトされた C H O - G a 1 6 細胞をウェルあたり 1 0 , 0 0 0 細胞の密度で播種した。次に、5 % の C O ₂ 中に 3 7 度 1 . 5 % の F B S 、1 % の L - グルタミンおよび 1 % のペニシリン / ストレプトマイシン (P / S) を含有する H A M S F - 1 2 細胞成長培地で細胞を培養した。

【 0 1 9 9 】

方法 - 細胞内カルシウム動員アッセイ

細胞内遊離カルシウム濃度 ([C a ^{2 +}] _i) の測定のために、新たに調製した添加緩衝液で培地を置き換えた。添加緩衝液は、1 × H B S S (I n v i t r o g e n) 、2 0 m M の H E P E S (S i g m a) 、0 . 1 % の B S A (S i g m a) 、1 . 5 m i c r o - M の F l u o r o - 4 - A m (M o l e c u l a r P r o b e s) 、および 2 . 5 m M のプロベネシド (新たに調製) (S i g m a) を含有する。プレートを 3 7 および 5 % C O ₂ で 1 時間インキュベートし、洗浄緩衝液で 3 回洗浄した。洗浄緩衝液は、F l u o - 4 - A M を除いて、添加緩衝液と同じ成分を含有する。次に、細胞を蛍光イメージャーブレートリーダー (F L I P R ^{T M}、M o l e c u l a r D e v i c e s) に入れ、種々の化合物の添加の前後に細胞蛍光をモニターした。

【 0 2 0 0 】

対象となる化合物を洗浄緩衝液中で 4 × 最終濃度に希釈し、透明な丸底プレートに分注した。アルゴンイオンレーザーを用いて 4 8 8 n m 波長で染料を励起させ、標準の 5 1 0 ~ 5 7 0 n m 発光を用いてシグナルを検出した [非特許文献 2 7] 。種々のウェルに種々の濃度を添加することによってアゴニストの濃度効果曲線を構成した。薬物の添加の後、ピーク蛍光から基底値を差し引くことによって、相対蛍光を測定する。次にデータを収集し、F L I P R ^{T M} ソフトウェアおよび G r a p h P a d P r i s m 4 を用いて分析した。

【 0 2 0 1 】

アゴニストリガンドによって生じるシグナルのその阻害について化合物のアンタゴニスト活性をアッセイした。増大する濃度の化合物と共に細胞をプレインキュベートし、次に上記の方法を用いてアゴニストで刺激した。

【 0 2 0 2 】

インビトロ肝細胞アッセイ

冷凍貯蔵した雄ラット肝細胞 (S p r a g u e D a w l e y) および 1 0 人のドナー (男性および女性) から貯蔵したヒト肝細胞を I n V i t r o T e c h n o l o g i e s I n c . (B A, U S A) から購入した。水浴中 3 7 度で細胞を解凍し、生細胞をカウントし、5 m M の H e p e s 緩衝液を有するダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース) 中 (全体で 1 0 0 m i c r o - L) で、9 6 ウェルプレートに播種した。各ウェルは、ラット肝細胞およびヒト肝細胞それぞれについて 2 5 0 . 0 0 0 および 5 0 0 . 0 0 0 細胞 / m L を含有した。プレインキュベーションの 1 5 分後にインキュベーションを開始し、ラットについては 0 、 5 、 1 5 、 3 0 および 6 0 分の時点で、そしてヒト肝細胞については 0 、 3 0 、 6 0 、 9 0 および 1 2 0 分の時点で停止した。インキュベーションは、1 0 % の 1 M の H C 1 を含有する等量の氷冷アセトニトリルの添加によって停止した。遠心分離の後、2 0 m i c r o - L の上澄みを、H P L C C o l u m n A t l a n t i s d C 1 8 3 m i c r o - m 、 1 5 0 × 2 . 1 m m i . d . (W a t e r s, M A, U S A) に注入した。移動相は、以下の組成を有した。A : 5 % アセトニトリル、9 5 % H ₂ O 、 3 . 7 m l / l の 2 5 % N H ₃ 水、 1 . 8 m L / L の ギ酸。移動相 B : 1 0 0 % アセトニトリルおよび 0 . 1 % ギ酸。流速は 0 . 3 m l / 分であった。勾配は、0 % から 7 5 % までの B で、5 分から 2 0 分まで操作し、Q - T O F m i c r o 質量分析計 (W a t e r s, M A, U S A) を用いて溶出液を分析した。生成物 / 代謝産物の形成は、正確な質量測定および一致する保持時間を与える合成標準物との比較によって確認した。

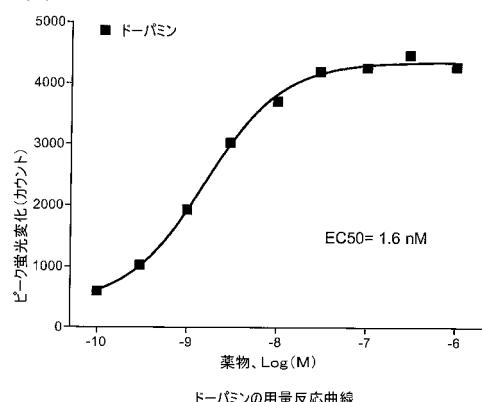
10

20

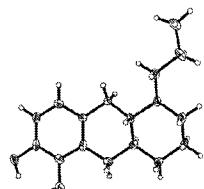
30

40

【図1】



【図2】



④

実施例2d2の結晶構造。絶対配置は「重い」臭素原子の異常散乱によって決定した。

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月2日(2010.3.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

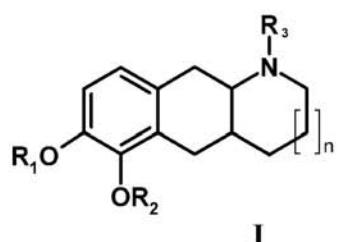
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療的に有効な量の式Iの化合物と、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア、希釈剤および賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記式Iの化合物が、以下の構造：

【化1】



[式中、 $n = 0, 1$ であり、

R_1 および R_2 は水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルカノイル、フェニルアセチルまたはベンゾイルから独立して選択され、

R_3 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、シクロ-プロピル、シクロ-ブチル、アリル、プロパルギル、ヒドロキシエチル、3-フルオロプロピルおよび2-フルオロエチルからなる群から選択される]、

およびその薬学的に許容可能な酸付加塩を有する、医薬組成物。

【請求項 2】

R₃ が、水素、メチル、エチル、n - プロピル、アリルおよびプロパルギルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R₃ が、シクロ - プロピル、シクロ - ブチルおよびヒドロキシエチルからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

n = 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

n = 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

さらに、実質的に純粋なトランス - ジアステレオ異性体であることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R₁ および R₂ の少なくとも 1 つがアセチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R₁ および R₂ の少なくとも 1 つがピバロイルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R₁ および R₂ の少なくとも 1 つがベンゾイルまたはフェニルアセチルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

n = 1 であり、さらに、実質的に純粋な (4aR, 10aR) - エナンチオマーであることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、以下：

trans - 1 - メチル - 2 , 3 , 3a , 4 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、

シス - 1 - メチル - 2 , 3 , 3a , 4 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、

trans - 1 - n - プロピル - 2 , 3 , 3a , 4 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、

シス - 1 - n - プロピル - 2 , 3 , 3a , 4 , 9 , 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、

(4aR, 10aR) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aS, 10aS) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aR, 10aR) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aS, 10aS) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aR, 10aR) - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aS, 10aS) - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aR, 10aR) - 1 - n - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 5 , 10 , 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、

(4aS, 10aS) - 1 - n - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 (4aR, 10aR) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 (4aR, 10aR) - 1 - アリル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 (4aR, 10aR) - 1 - プロパ - 2 - イニル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 (4aR, 10aR) - 1 - シクロ - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 (4aR, 10aR) - 1 - シクロ - ブチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール、
 酢酸 (4aR, 10aR) - 7 - アセトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 酢酸 (4aS, 10aS) - 7 - アセトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 (4aR, 10aR) - 7 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 酢酸 (4aS, 10aS) - 6 - アセトキシ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イルエステル、
 酢酸 (4aS, 10aS) - 6 - アセトキシ - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イルエステル、および
 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 (4aR, 10aR) - 7 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) - 1 - n - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 またはその薬学的に許容可能な酸付加塩から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R₁ および R₂ が両方とも水素であり、R₃ が水素、メチル、エチルおよび n - プロピル、例えば、メチルおよび n - プロピルからなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R₁ および R₂ が C_{1 ~ 6} アルカノイルであり、R₃ が水素、メチル、エチルおよび n - プロピルからなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

n = 0 であり、R₁ および R₂ が両方とも水素であり、R₃ が水素、メチル、エチルおよび n - プロピルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

n = 0 であり、R₁ および R₂ が C_{1 ~ 6} アルカノイルであり、そして R₃ が水素、メチル、エチルおよび n - プロピルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

哺乳類の神経変性障害の治療のための薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物またはその薬学的に許容可能な酸付加塩の使用。

【請求項 17】

哺乳類のパーキンソン病またはハンチントン病の治療のための請求項 16 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 18】

以下：

trans - 1 - メチル - 2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ - 1H - ベンゾ [

f] インドール - 5 , 6 - ジオール、
 シス - 1 - メチル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [f]
 インドール - 5 , 6 - ジオール、
 trans - 1 - n - プロピル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H -
 ベンゾ [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、
 シス - 1 - n - プロピル - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ
 [f] インドール - 5 , 6 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベ
 ンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a S , 1 0 a S) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベ
 ンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a S , 1 0 a S) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a S , 1 0 a S) - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - n - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a
 - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a S , 1 0 a S) - 1 - n - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a
 - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 ,
 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - アリル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - プロパ - 2 - イニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 ,
 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - シクロ - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1
 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 (4 a R , 1 0 a R) - 1 - シクロ - ブチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0
 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 , 7 - ジオール、
 酢酸 (4 a R , 1 0 a R) - 7 - アセトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0
 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 酢酸 (4 a S , 1 0 a S) - 7 - アセトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0
 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (4 a R , 1 0 a R) - 7 - (2 , 2 - ジメチル - プロ
 ピオニルオキシ) - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒド
 ロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 酢酸 (4 a S , 1 0 a S) - 6 - アセトキシ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5
 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イルエステル、
 酢酸 (4 a S , 1 0 a S) - 6 - アセトキシ - 1 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5
 , 1 0 , 1 0 a - オクタヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イルエステル、および
 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (4 a R , 1 0 a R) - 7 - (2 , 2 - ジメチル - プロ
 ピオニルオキシ) - 1 - n - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - オク
 タヒドロ - ベンゾ [g] キノリン - 6 - イルエステル、
 から選択される化合物の薬学的に許容可能な塩。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/DK2008/050215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/60 C07D221/08 A61K31/4741 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU ET AL: "A novel synthesis and pharmacological evaluation of a potential dopamine D ₁ /D ₂ agonist: 1-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenz [g]quinoline-6,7-diol" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 16, no. 6, 23 June 2007 (2007-06-23), pages 3438-3444, XP022558577 ISSN: 0968-0896 paragraph [0001]; table 1; compound 4	1-49
A	WO 97/17326 A (NOVONORDISK AS [DK]) 15 May 1997 (1997-05-15) page 1, line 8 - line 13; claim 1; example 1	1-49
	-/-	-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report	
12 November 2008	28/01/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3015	Authorized officer Moriggi, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/DK2008/050215

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CH 648 300 A5 (SANDOZ AG) 15 March 1985 (1985-03-15) page 15, column 1, line 20 – line 25; claims 5,22 -----	1-49

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2008/050215

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1(part)-3(part), 4, 6(part)-9(part), 11(part)-13(part), 14, 15
16(part)- 49(part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/DK2008/050215

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTMSA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part)-3(part), 4, 6(part)-9(part), 11(part)-13(part), 14, 15, 16(part)-49(part)

The compounds of structure I in where n = 0 as well as the various compositions and uses of said compounds

2. claims: 1(part)-3(part), 5, 6(part)-9(part), 10, 11(part)-13(part), 16(part)-49(part)

The compounds of structure I in where n = 1 as well as the various compositions and uses of said compounds

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DK2008/050215

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9717326	A 15-05-1997	AU EP JP	7490496 A 0861234 A1 11515030 T	29-05-1997 02-09-1998 21-12-1999
CH 648300	A5 15-03-1985	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4741 (2006.01)	A 6 1 K 31/4741	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 ピュシユル・アスク

デンマーク国、1874 フレデリクスベルク、ハルドルフスヴェイ 7アエ、4・テヴェ

(72) 発明者 メルク・ニエルス

デンマーク国、2830 ヴィルム、バッケヴェイ、59

(72) 発明者 ラーセン・ジェニファー

デンマーク国、4000 ロスキルデ、ベリスヴェイ、21

(72) 発明者 ウィクストレム・ホーカン・ヴィルヘルム

スウェーデン国、45070 ハムブルスン、ガムラ・ヴェーゲン、15

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB07 CC17 EE01 FF01 GG01 HH01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC27 CB22 GA16 MA02 MA05 NA14
 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
 4C204 BB01 CB13 DB01 EB01 FB03 GB26