

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7562562号
(P7562562)

(45)発行日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(24)登録日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	221/06 (2006.01)	C 0 7 D	221/06	C S P
C 0 7 F	9/60 (2006.01)	C 0 7 F	9/60	
A 6 1 K	31/473(2006.01)	A 6 1 K	31/473	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
請求項の数 9 (全52頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-563203(P2021-563203)	(73)特許権者	591143065	
(86)(22)出願日	令和2年5月19日(2020.5.19)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカ	
(65)公表番号	特表2022-533912(P2022-533912		ベット	
	A)		デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オ	
(43)公表日	令和4年7月27日(2022.7.27)		ッテイリアベエイ, 9	
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/063916	(74)代理人	100092783	
(87)国際公開番号	WO2020/234276		弁理士 小林 浩	
(87)国際公開日	令和2年11月26日(2020.11.26)	(74)代理人	100120134	
審査請求日	令和5年5月10日(2023.5.10)		弁理士 大森 規雄	
(31)優先権主張番号	PA201900605	(74)代理人	100141195	
(32)優先日	令和1年5月21日(2019.5.21)		弁理士 西澤 恵美子	
(33)優先権主張国・地域又は機関	デンマーク(DK)	(72)発明者	ヨルゲンセン, モーテン	
			デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッ	
			テイリアベエイ 9, ハー・ルンドベッ	
			ク・アクチエゼルスカベット内	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 パーキンソン病の治療に使用するための新規なカテコールアミンプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

(4 a R, 1 0 a R) − 6, 7 − ビス (ベンジルオキシ) − 1 − 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 ;

(4 a R, 1 0 a R) − 7 − (ベンジルオキシ) − 1 − 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 − オール ;

(4 a R, 1 0 a R) − 7 − メトキシ − 1 − 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 − オール ;

ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) − 6 − ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) − 1 − 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 − 7 − イル) ハイドロゲンホスフェート ;

ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) − 7 − ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) − 1 − 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) ハイドロゲンホスフェート ;

(4 a R, 1 0 a R) − 1 − 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 − ジイルビス (ジハイドロゲンホスフェート) ;

ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) − 7 − (ベンジルオキシ) − 1 − 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) ハイドロゲンホスフェート ;

(4 a R, 1 0 a R) − 7 − ヒドロキシ − 1 − プロピル − 1, 2, 3, 4, 4 a, 5,

10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イルジヒドロゲンホスフェート；及び

((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ジヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル) メチルヒドロゲンホスフェート

からなる群から選択される化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

化合物が、

化合物(2)：(4aR, 10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-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-オール；

10

化合物(3)：(4aR, 10aR)-7-メトキシ-1-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-オール；

化合物(6)：(4aR, 10aR)-1-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-ジイルビス(ジヒドロゲンホスフェート)；

化合物(8)：(4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-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-イルジヒドロゲンホスフェート；及び

化合物(9)：((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ジヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル) メチルヒドロゲンホスフェート

20

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項3】

化合物が、

化合物(2)：(4aR, 10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-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-オール；

化合物(3)：(4aR, 10aR)-7-メトキシ-1-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-オール

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

30

【請求項4】

化合物が、

化合物(6)：(4aR, 10aR)-1-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-ジイルビス(ジヒドロゲンホスフェート)；

化合物(8)：(4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-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-イルジヒドロゲンホスフェート；及び

化合物(9)：((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ジヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル) メチルヒドロゲンホスフェート

40

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項5】

治療有効量の、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1種又は複数の薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項6】

パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病を含む神経変性疾患若しくは障害；又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖を含む

50

む精神神経疾患若しくは障害を治療するための医薬組成物であって、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、パーキンソン病を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病を含む神経変性疾患若しくは障害の治療のための；又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖を含む精神神経疾患若しくは障害の治療のための薬剤の製造における、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 9】

パーキンソン病の治療のための薬剤の製造における、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ドーパミンアゴニスト（4aR, 10aR）-1-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-ジオールのリン酸、ホスホノキシメチル誘導体及びエーテル誘導体プロドラッグである化合物と、パーキンソン病並びに／又は限定されないが、下肢静止不能症候群、ハンチントン病及びアルツハイマー病など、及びまた限定されないが、統合失調症、注意欠陥多動障害及び薬物嗜癖などの精神神経疾患及び障害など、ドーパミンアゴニストでの治療が治療上有益な他の症状の治療でのその使用とを提供する。本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病（PD）は、年齢と共に一層蔓延する一般的な神経変性疾患であり、世界的に推定で七百万人～一千万人の人々に影響を及ぼす。パーキンソン病は、運動性及び非運動性の両方の症状を特徴とする多面的な疾患である。運動性症状としては、安静時振せん（震え）、動作緩慢／無動症（動作の緩慢さ及び欠如）、筋固縮、姿勢の安定性及び歩行機能不全が挙げられ、非運動性症状としては、精神神経障害（例えば、鬱病、精神病性症状、不安、感情鈍麻、軽度認知障害及び認知症）並びに自律神経障害及び睡眠障害（Poewe et al., Nature Review, (2017) vol 3 article 17013: 1-21）が挙げられる。

【0003】

パーキンソン病の病態生理の重要な顕著な特徴は、線条体及び他の脳領域へのドーパミン作動性神経支配を提供する黒質緻密部における色素性ドーパミン作動性神経細胞の減少である。かかる進行性神経変性は、ドーパミン線条体レベルの低下を引き起こし、その結果、最終的に大脳基底核回路網の一連の変化が生じ、最後にパーキンソン病の4つの主要運動特徴が現れる。線条体におけるドーパミンの主要な標的は、組織分布的突起が突出した、D1又はD2受容体を選択的に発現する中型有棘GABA作動性神経細胞（MSN）からなる。線条体淡蒼球系「間接経路」とも呼ばれる、外側淡蒼球に投射するGABA作動性MSNは、D2受容体（MSN-2）を発現する。線条体黒質系「直接経路」とも呼ばれる、黒質網様部及び内側淡蒼球に投射するGABA作動性MSNは、D1受容体（MSN-1）を発現する。ニューロン減少のためのドーパミンの欠乏により、2つの経路の活性が不均衡となり、その結果、視床及び皮質出力活性が著しく減少し、最終的に運動機能不全が生じる（Gerfen et al, Science (1990) 250: 1429-32; DeLong, (1990) Trends in Neuroscience 13: 281-5; Alexander et Crutcher, (1990) Trends in Neuroscience 13: 266-71及び概説に関してPoe

10

20

30

40

50

we et al., Nature Review (2017) vol. 3 article 17013:1-21)。

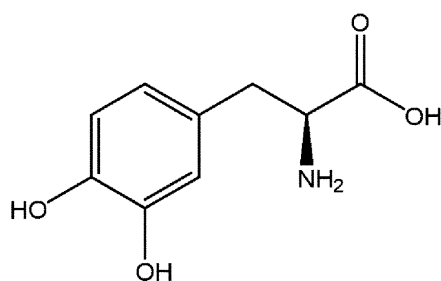
【0004】

パーキンソン病に罹患しており、且つ運動性症状のコントロールを目標とする患者に利用可能な最も有効な治療戦略は、主に間接的及び直接的ドーパミンアゴニストである。古典的且つ金標準の療法としては、脳において脱カルボキシル化されてドーパミンを形成するL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン(L-DOPA)の慢性的な経口摂取が挙げられる。他のアプローチは、D1及びD2受容体サブタイプの両方に作用するアポモルヒネ又はプラミペキソール、ロピニロール及びD2受容体サブタイプに対して優勢に向けられる他のアゴニストなどのドーパミン受容体アゴニストの投与を含む。D1及びD2受容体サブタイプの両方の活性化のため並びに間接的-直接的経路の全体論的な再平衡のため(すなわちD2アゴニストのみが間接的経路の機能不全を逆戻りさせる)、最適なMR(動かすと症状が軽減すること)は、L-DOPA及びアポモルヒネの両方の使用で得られる。

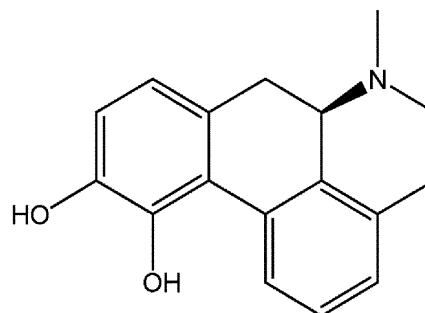
【0005】

以下に示す構造を有するL-DOPA及びアポモルヒネは、現在、臨床的使用において最も有効なPD薬物である。

【化1】



L-DOPA



アポモルヒネ

【0006】

L-DOPAは、ドーパミンのプロドラッグであり、運動性パーキンソン病の治療における最も有効な薬物であり続けている。しかしながら、治療の数年(すなわちハネムーン期間)後、疾患の固有の進行(すなわちドーパミン作動性神経細胞の持続した減少)及びL-DOPAの乏しい薬物動態学的(PK)プロファイルのために合併症が起こる。その合併症としては、1)薬物の最適な「時間通りの効果」中に起こる異常な不随意運動であるジスキネジア、及び2)その期間中にL-DOPAのポジティブな効果が徐々に減少し、症状が再び現れるか又は悪化する変動外の期間(Sprenger and Poewe, CNS Drugs (2013), 27:259-272)が挙げられる。

【0007】

直接ドーパミン受容体アゴニストは、ドーパミン自己受容体並びに中型有棘神経細胞MSN-1及びMSN-2上に位置するシナプス後ドーパミン受容体を活性化することができる。アポモルヒネは、1,2-ジヒドロキシベンゼン(カテコール)部位を有するドーパミンアゴニストのクラスに属する。フェネチルアミンモチーフと組み合わせた場合、カテコールアミンは、アポモルヒネの場合と同様に経口バイオアベイラビリティが低い又は全くない場合が多い。アポモルヒネは、臨床的に、非経口送達(一般に、断続的な皮下投与又はポンプによる日中の連続的な非経口的注入)ではあるが、PD治療に使用される。アポモルヒネに関して、動物研究から、経皮送達又は植込錠によって可能性のある投与形態が提供され得ることが示されている。しかしながら、植込錠からのアポモルヒネの送達サルで研究された場合(Bibbiani et al., Chase Experi

mental Neurology (2005), 192:73-78)、大部分の事例において、植込手術後の局所的刺激及び他の合併症を防ぐために動物を免疫抑制薬デキサメタゾンで治療しなければならなかったことが判明した。吸入及び舌下製剤などのPDにおけるアポモルヒネ療法の代替の送達戦略が広範に探求されている(例えば、Gross et al., Acta Neurol Scand. (2013), 128:166-171及びHauser et al., Movement Disorders (2016), Vol. 32(9):1367-1372を参照されたい)。しかしながら、これらの試みは、PDの治療に対して依然として臨床的になされていない。

【0008】

カテコールアミンの非経口製剤の代替法は、経口投与ができるように遊離カテコールヒドロキシル基をマスクするプロドラッグの使用を含む。しかしながら、臨床的使用のためのプロドラッグの開発に伴う既知の問題は、ヒトにおける親化合物への転化を予測することに伴う困難さである。

【0009】

十二指腸送達のための全体的に被覆されたN-プロピル-ノルアポルフィン(NPA)及びアポモルヒネのモノピバロイルエステル(国際公開第02/100377号パンフレット)並びにD1-様アゴニストであるアドロゴリド、A-86929のジアセチルプロドラッグ(Giardina and Williams; CNS Drug Reviews (2001), Vol. 7(3):305-316)など、カテコールアミンの種々の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、経口投与後に男性において広範な肝初回通過代謝を受け、その結果、低い経口バイオアベイラビリティ(約4%)を有する。PD患者において、静脈内(IV)アドロゴリドは、L-DOPAと同等の抗パーキンソン有効性を有する(Giardina and Williams; CNS Drug Reviews (2001), Vol. 7(3):305-316)。

【0010】

カテコールアミンのエステルプロドラッグに加えて、代替のプロドラッグアプローチは、対応するメチレンジオキシ誘導体又はジ-アセタールイル誘導として2つのカテコールヒドロキシル基のマスクングを含む。このプロドラッグの原理は、例えば、Campbell et al., Neuropsychopharmacology (1982); 21(10):953-961並びに米国特許第4543256号明細書、国際公開第2009/026934号パンフレット及び国際公開第2009/026935号パンフレットに記述されている。

【0011】

カテコールアミンプロドラッグの提案される他のアプローチは、例えば、国際公開第2001/078713号パンフレット及びLiu et al., Bioorganic Med. Chem. (2008), 16:3438-3444で提案されるエノン誘導体の形成である。カテコールアミンプロドラッグのさらなる例については、例えば、Sozio et al., Exp. Opin. Drug Disc. (2012); 7(5):385-406を参照されたい。

【0012】

以下に化合物(I)として示される化合物(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-ジオールは、国際公開第2009/026934号パンフレットに開示されている。トランス異性体は、化合物がラットにおいて低い経口バイオアベイラビリティを有することを示唆する薬理学的データを含む、Liu et al., J. Med. Chem. (2006), 49:1494-1498、次いでLiu et al., Bioorganic Med. Chem. (2008), 16:3438-3444に以前に開示された。最初に、Cannon et al., J. Heterocyclic Chem. (1980); 17:1633-1636にラセミ化合物が開示された。

10

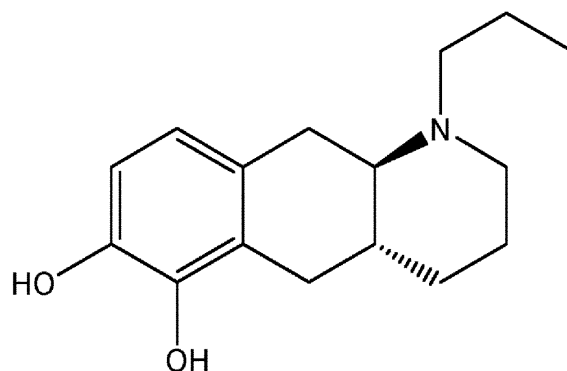
20

30

40

50

【化 2】



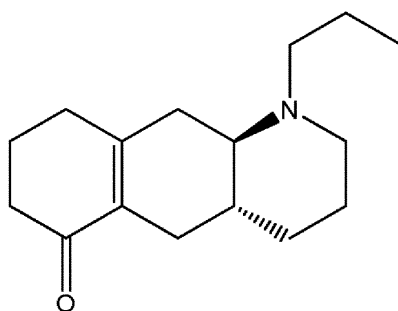
(I)

化合物（I）は、混合 D 1 及び D 2 活性を有するドーパミン受容体アゴニストである。化合物（I）の 3 つのプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。

【0013】

Liu et al., J. Med. Chem. (2006), 49:1494-1498 及び Liu et al., Bioorganic Med. Chem. (2008), 16:3438-3444 は、ラットにおいて活性化合物（I）に転化されることが示された、以下に示す式（I a）のエノン誘導体を開示している。

【化 3】



(Ia)

【0014】

国際公開第 2009/026934 号パンフレット及び国際公開第 2009/026935 号パンフレットは、(6aR, 10aR)-7-プロピル-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 11-オクタヒドロ-[1, 3] ジオキソロ[4', 5': 5, 6] ベンゾ[1, 2-g] キノリン、以下の式（I b）を有するメチレジオキシ（MDO）誘導体を含む化合物（I）の 2 種類のプロドラッグ誘導体を開示している。

10

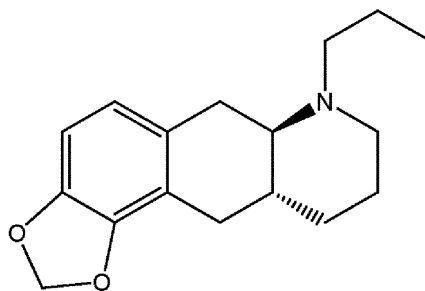
20

30

40

50

【化 4】



(Ib)

10

【0015】

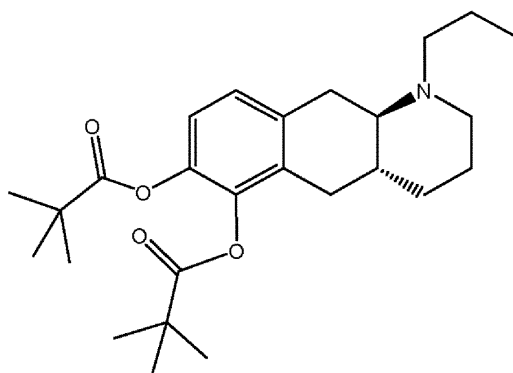
ラット及びヒト肝細胞における化合物（I）への化合物（I b）の転化は、国際公開第2010/097092号パンフレットにおいて実証されている。さらに、化合物（I a）及び（I b）並びに活性「親化合物」（I）のインビボ薬理学は、パーキンソン病に関して様々な動物モデルにおいて試験されている（国際公開第2010/097092号パンフレット）。化合物（I）並びに化合物（I a）及び（I b）の両方とも有効であると判明しており、化合物（I a）及び（I b）がインビボで化合物（I）に転化されると示されている。3種すべての化合物が、L-dopa及びアポモルヒネに関して確認されたよりも長い作用持続時間を有することが報告された。

20

【0016】

国際公開第2009/026934号パンフレット及び国際公開第2009/026935号パンフレットで開示されている化合物（I）の他のプロドラッグは、以下に示す式（I c）の従来のエステルプロドラッグである。

【化 5】



(Ic)

30

【0017】

この分野で長年にわたって関心の対象となっているにもかかわらず、PDの治療のための効率的で、忍容性がよく且つ経口的に作用する薬の開発に関する要求は、依然として明らかに対処されていない。連続的なドーパミン作動性刺激を提供し得る、作用安定なPKプロファイルを与える混合D1/D2アゴニストのプロドラッグ誘導体は、かかる未対処の要求を満たし得る。

40

【0018】

プロドラッグ原理としてのリン酸誘導体は、以前からカテコール部位などの様々な化合物に関して提案され、探求されている。欧州特許第0167204号明細書は、L-DOPAの経口吸収が1つのヒドロキシフェノール基のリン酸化によって向上できたことを開示している。これは、麻酔下のイヌにおける腎血流の増加を示すことによって実証された

50

。米国特許第 3 1 3 2 1 7 1 号明細書は、L-DOPA のニリン酸誘導体化によって水溶性及び安定性の組成物が得られ、それがラットでの非経口投与で L-DOPA に転化されることを開示している。米国特許第 5 0 7 3 5 4 7 号明細書は、一リン酸化 L-DOPA エステルを開示しており、これらは、経口経路（腹腔内投与に基づく）によって高いバイオアベイラビリティを提供することが示唆されており、化合物の末梢性脱炭酸の減少によって生じると示唆されている。

【0019】

最近、これらの化合物の水溶解性を向上する目的のため、カルビドパ及びレボドパのリン酸及びビスリン酸誘導体が国際公開第 2 0 1 6 / 0 6 5 0 1 9 号パンフレットに開示された。レボドパ及びカルビドパの血漿中濃度プロファイルから、静脈内及び皮下投与後のカルビドパ及びレボドパのリン酸誘導体の転化が実証されている。

【0020】

アミンのホスホノオキシメチル誘導は、カテコールアミンとは別個のアミン化合物のためのプロドラッグ原理として提案されている。

【0021】

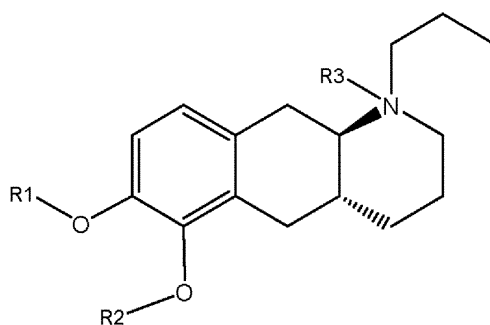
腸管吸収の向上のために、ベンジル又は低級アルキルでのカルビドパ誘導体のカテコールヒドロキシ基のマス킹が国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 2 8 4 1 号パンフレットで提案されているが、かかる化合物のプロドラッグの可能性は、実証されなかった。

【発明の概要】

【0022】

本発明は、パーキンソン病の治療のための新規な化合物に関する。さらに具体的には、本発明は、化合物（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-ジオールの新規なプロドラッグ誘導体に関する（化合物（I））。本発明の化合物は、化合物（I）の経口送達に特に有用であると証明されている。第 1 の態様において、本発明は、式（I d）

【化 6】



(Id)

（式中、R 1、R 2 及び R 3 は、以下の a）又は b）：

a）R 1 及び R 2 は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆ アルキル、ベンジル及び以下の置換基（i）

10

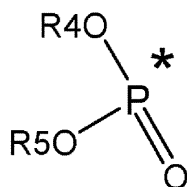
20

30

40

50

【化 7】



(i)

10

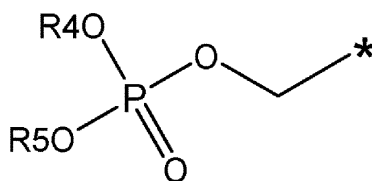
(式中、*は、結合点を示す)

から選択され、且つ R 3 は、存在せず、

但し、R 1 及び R 2 は、両方とも H であり得ないことを条件とすること；又は

b) R 1 及び R 2 は、両方とも H であり、且つ R 3 は、以下の置換基 (i i)

【化 8】



(ii)

20

(式中、*は、結合点を示し；

R 4 及び R 5 は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃～C₆シクロアルキル及びC₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチルから選択される)

であること

に従う)

30

による化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0023】

本発明の別の態様は、式 (I d) による化合物又はその薬学的に許容される塩と、1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0024】

本発明の別の態様は、薬剤として使用される式 (I d) による化合物に関する。

【0025】

本発明の別の態様は、パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療で使用するための、式 (I d) による化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

40

【0026】

本発明の別の態様は、パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療の方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の、式 (I d) による化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。

【0027】

本発明の別の態様は、パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害の治療のための、又は統合失調症、注

50

意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療のための薬剤を製造するための、式 (I d) による化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0028】

定義

結合点

本発明に関連して、置換基 (i) 上の結合点での炭素原子は、(i) のアノマー位置にあることが理解される。同様に、置換基 (ii) 上の結合点での炭素原子は、(ii) のアノマー位置にある。

【0029】

本発明の化合物

本発明により包含される化合物の参照は、本発明の化合物の遊離物質（例えば、遊離塩基又は両性イオン）、本発明の化合物の薬学的に許容される塩、酸付加塩又は塩基付加塩など、並びに本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩の多形及び無形質形態を含む。さらに、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、非溶媒和状態及び水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和状態で潜在的に存在し得る。溶媒和状態及び非溶媒和状態の両方が本発明によって包含される。

【0030】

薬学的に許容される塩

本発明に関連して、薬学的に許容される塩は、非毒性、すなわち生理学的に許容される塩を表すことが意図される。

【0031】

「薬学的に許容される塩」という用語は、親分子における窒素原子上の無機酸及び／又は有機酸で形成される塩である、薬学的に許容される酸付加塩を含む。前記酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、亜硝酸、硫酸、安息香酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、フマル酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、サリチル酸、ゲンチシン酸、サッカリン及びスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸から選択され得る。

【0032】

「薬学的に許容される塩」という用語は、式 (I d) の化合物の酸性基上の無機塩基及び／又は有機塩基で形成される塩である、薬学的に許容される塩基付加塩も含む。前記塩基は、例えば、水酸化亜鉛及び水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩基、並びに水酸化カルシウム及び水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩基、並びにコリン、ジエチルアミン、トリメチルアミン及びトリエチルアミンなどの有機塩基から選択され得る。

【0033】

薬学的に許容される塩を形成するのに有用な酸及び塩基の他の例は、例えば、Stahl and Wermuth (Eds), Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use, Wiley-VCH 2008に記載されている。

【0034】

プロドラッグ

本発明に関連して、「プロドラッグ」又は「プロドラッグ誘導体」という用語は、哺乳動物、好ましくはヒトなどの生体対象に投与した後、体内で薬理学的活性部位に転化される化合物を意味する。転化は、好ましくは、マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、ウサギ、サル及び／又はヒトなどの哺乳動物内で起こる。本発明に関連して、「化合物 (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-ジオールのプロドラッグ」、又は「式 (I) の化合物のプロドラッグ」、又は「化合物 (I) のプロドラッグ」は、投与後、体内で化合物 (

10

20

30

40

50

4 a R, 10 a R) - 1 - n - プロピル - 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, 7 - ジオールに転化される化合物であると理解される。前記投与は、当技術分野で公知の医薬組成物の従来の投与経路により、好ましくは経口投与であり得る。

【0035】

本発明に関連して、「親化合物」及び「親分子」という用語は、対応するプロドラッグの転化で得られる薬理学的活性部位を意味する。例えば、化合物 (I a)、(I b)、(I c) の1つ又は本発明の化合物のいずれかの「親化合物」は、式 (I) の化合物であると理解される。

【0036】

置換基

本発明に関連して、所定の範囲は、「-」(ダッシュ)又は「~」で区別なく示され、例えば、「C₁-C₆アルキル」は、「C₁~C₆アルキル」に等しい。

【0037】

「アルキル」という用語は、炭素原子1~6個までを有する直鎖状(すなわち未分岐)又は分岐状飽和炭化水素を意味する。かかる基の例としては、限定されないが、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル及びn-ヘキシルが挙げられる。

【0038】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、環員としてのすべての炭素原子を含有し、二重結合を含有しない飽和環システムを意味する。シクロアルキルは、単環式シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であり得る。シクロアルキルの代表的な例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

【0039】

薬物動態学的定義及び略語

本明細書で使用される「PKプロファイル」は、「薬物動態学的プロファイル」の略語である。本明細書に記載の薬物動態学的プロファイル及び薬物動態学的パラメーターは、ノンコンパートメントモデリングを用いて、本発明の化合物を経口投与した後、式 (I) の化合物について得られた血漿中濃度-時間データに基づく。省略されたPKパラメーターは、C_{max}(最高濃度); t_{max}(C_{max}到達時間); t_{1/2}(半減期); AUC_{0~24}(投与時点から投与後24時間までの曲線下面積)であり、「24時間時点での曝露」は、投与から24時間後に測定された式 (I) の化合物の血漿中濃度である。

【0040】

治療有効量

本発明に関連して、本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、前記化合物の投与を含む治療的介入において所定の疾患及びその合併症の臨床症状を軽減するか、阻止するか、部分的に阻止するか、取り除くか又は遅らせるのに十分な量を意味する。これを達成するのに適した量は、「治療有効量」と定義される。それぞれの目的に有効な量は、例えば、疾患又は損傷の重症度並びに対象の体重及び全身状態に応じて異なる。適切な投薬量の決定は、熟練した医師の一般の技術の範囲内にすべてある通常の実験を用いて、値のマトリックスを構築し、そのマトリックスにおける様々なポイントを試験することによって達成されることが理解されるであろう。

【0041】

本発明に関連して、本発明の化合物の「治療有効量」とは、本発明の前記化合物が好ましくは経口経路によって哺乳動物、好ましくはヒトに投与された場合、所定の疾患及びその合併症の臨床症状を軽減するか、阻止するか、部分的に阻止するか、取り除くか又は遅らせるのに十分な化合物 (I) の量を提供することができる、本発明の前記化合物の量を意味する。

【0042】

10

20

30

40

50

治療及び処置

本発明に関連して、「治療」又は「処置」は、疾患の臨床症状を緩和するか、阻止するか、部分的に阻止するか、取り除くか又はその進行を遅らせる目的のための患者の管理及びケアを示すことが意図される。治療されるべき患者は、好ましくは、哺乳動物、特にヒトである。

【0043】

治療のための症状

本発明の化合物は、パーキンソン病及び／又はドーパミンアゴニストでの治療が治療上有益である他の症状など、神経変性疾患及び障害の治療に対して意図される。

【0044】

治療の適応症は、運動性及び／又は非運動性障害を特徴とし、且つその根底にある病態生理の一部が線条体仲介回路網の機能不全である様々な中枢神経系疾患を含む。かかる機能性障害は、限定されないが、パーキンソン病（PD）、下肢静止不能症候群、ハンチントン病及びアルツハイマー病などの神経変性疾患だけでなく、限定されないが、統合失調症、注意欠陥多動障害及び薬物嗜癖などの精神神経疾患でも見られる。

【0045】

神経変性疾患及び障害に加えて、ドーパミン作動性代謝回転の増加が有益であり得る他の症状において、認知の様々な面を含む精神機能が改善される。それは、抑うつ症患者において正の効果も有し得、食欲抑制薬として肥満症の治療及び薬物嗜癖の治療でも使用され得る。それは、微細脳機能障害（MBD）、ナルコレプシー、注意欠陥多動障害及び統合失調症の潜在的にネガティブな症状、ポジティブな症状及び認知症状を改善し得る。

【0046】

下肢静止不能症候群（RLS）及び周期性四肢運動障害（PLMD）は、ドーパミン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、性交不能、勃起機能不全、SSRI誘発性機能障害、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及び特定の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）も、ドーパミンアゴニストで治療することにより改善される可能性がある。ドーパミンは、循環器系及び腎系の調節に関与し、したがって、腎不全及び高血圧症は、本発明の化合物の代替の適応症と見なされ得る。

【0047】

本発明は、上記の疾患及び障害を治療するための、本発明の化合物の使用を包含する。

【0048】

組み合わせ

本発明の一実施形態において、式（Id）の化合物は、単独の活性化合物としてスタンダードアロン治療で使用される。本発明の他の実施形態において、式（Id）の化合物は、パーキンソン病などの神経変性疾患又は障害の治療に有用な他の薬剤と併用して使用され得る。式（Id）の化合物と、神経変性疾患又は障害の治療に有用である他の化合物とを治療有効量で併用投与することを含む、本発明の方法に関連して本明細書で使用される「併用使用」、「～と併用して」及び「～の組み合わせ」等の用語は、前記他の化合物と共にいずれかの順序で式（Id）の化合物を同時に又は逐次投与することを意味することが意図される。

【0049】

2種類の化合物は、同時に又は2種類の化合物の投与間に時間を挟んで投与され得る。2種類の化合物は、同一医薬製剤若しくは組成物の一部として又は別々の医薬製剤若しくは組成物において投与され得る。2種類の化合物は、同日又は異なる日に投与され得る。それらは、同じ経路、例えば経口投与、皮下注射、経皮投与、デポー、筋肉内注射若しくは静脈内注射などにより、又は一方の化合物が例えば経口投与されるか若しくはデポーによって投与され、もう一方の化合物が例えば注入される異なる経路により投与され得る。2種類の化合物は、1日、1週若しくは1か月に1回若しくは2回などの同じ投与計画又は間隔により、又は例えば一方が1日に1回投与され、もう一方が1日、若しくは週、若しくは月に2回投与される異なる投与計画によって投与され得る。

【0050】

一部の場合、治療される患者は、式（I d）の化合物での治療が開始される際、神経変性疾患又は障害の治療で有用な1種又は複数の他の化合物での治療を既に受けていることができる。他の場合、神経変性疾患又は障害の治療に有用な1種又は複数の他の化合物での治療が開始される際、患者は、式（I d）の化合物での治療を既に受けていることができる。他の場合、式（I d）の化合物での治療及び神経変性疾患又は障害の治療に有用な1種又は複数の他の化合物での治療は、同時に開始される。

【0051】

併用治療のための化合物

本発明に関連して、式（I d）の化合物と併せて使用される化合物は、例えば、L-DOPA、ドロキシドパ、フォリグラックス、セレジリン又はラサギリンなどのMAO-B阻害剤、エンタカポン又はトルカポンなどのCOMT阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン2aアンタゴニスト、アマンタジン又はメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル又はガラントミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びクエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール又はブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬から選択され得る。

10

【0052】

小分子に加えて、併用される化合物は、例えば、抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau又はA- β タンパク質など、神経変性疾患又は障害の治療における新興生物製剤アプローチも包含し得る。

20

【0053】

投与経路

単独の活性化合物として又は他の活性化合物と併せて、式（I d）の化合物を含む医薬組成物は、経口、経直腸、経鼻、経頬粘膜、舌下、経肺、経皮及び非経口的（例えば、皮下、筋肉内及び静脈内）経路などのいずれかの適切な経路による投与のために特に製剤化され得る。本発明に関連して、経口経路が好ましい投与経路である。

【0054】

その経路は、処置される対象の全身状態及び年齢、処置される状態の性質並びに活性成分に応じて異なると理解される。

30

【0055】

医薬製剤及び賦形剤

以下において、「賦形剤」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、限定されないが、担体、充填剤、希釈剤、付着防止剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、風味、流動促進剤（glidant）、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、溶媒、賦形剤（vehicle）及び補助剤などの医薬品賦形剤を意味する。

【0056】

本発明は、本明細書において実験セクションで開示される化合物の1つなど、式（I d）の化合物を含む医薬組成物も提供する。本発明は、式（I d）の化合物を含む医薬組成物を製造するプロセスも提供する。本発明による医薬組成物は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22th edition (2013), Edited by Allen, Lloyd V., Jr. に開示される技術など、従来技術に従い、薬学的に許容される賦形剤を用いて製剤化され得る。

40

【0057】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、好ましくは、経口投与のための医薬組成物である。経口投与のための医薬組成物としては、錠剤、カプセル剤、粉剤及び顆粒などの固形経口剤形、並びに液剤、乳剤、懸濁剤及びシロップ剤などの液体経口剤形、並びに適切な液体に溶解又は懸濁される粉末及び顆粒が挙げられる。

【0058】

50

固形経口剤は、個々の単位（例えば、錠剤又はハード若しくはソフトカプセル剤）として提供されることができ、それぞれが所定の量の活性成分、好ましくは1種又は複数の適切な賦形剤を含有する。適切な場合、固形剤は、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて製造され得るか、又は当技術分野でよく知られている方法に従って遅延性若しくは徐放性などの活性成分の放出制御を提供するように製剤化され得る。適切な場合、固形剤は、例えば、口腔内分散性錠剤など、唾液中で崩壊する剤形であることもできる。

【0059】

固形経口剤に適した賦形剤の例としては、限定されないが、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、ラクトース、マンニトール、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ショ糖、シクロデキストリン、タルカム、ゼラチン、ペクチン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びセルロースの低級アルキルエーテルが挙げられる。同様に、固形製剤は、モノステアリン酸グリセリン又はヒプロメロースなど、当技術分野で公知の遅延性又は徐放性製剤のための賦形剤を含み得る。固体材料が経口投与のために使用される場合、製剤は、例えば、活性成分を固形賦形剤と混合し、続いてその混合物を従来の錠剤化機器で圧縮することによって製造され得るか、又は例えば粉末状、ペレット状若しくはミニ錠剤状の製剤をハードカプセル内に入れられ得る。固形賦形剤の量は、大幅に異なるが、通常、投薬単位あたり約25mg～約1gの範囲である。

【0060】

液体経口剤は、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、経口ドロップ剤又は液体充填カプセル剤として提供され得る。液体経口剤は、水性又は非水性液中の溶液又は懸濁液のための粉末としても提供され得る。液体経口剤に適した賦形剤の例としては、限定されないが、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、ソルビトール、ポリソルベート、モノグリセリド及びジグリセリド、シクロデキストリン、ヤシ油、パーム油及び水が挙げられる。液体経口剤は、例えば、水性又は非水性液中に活性成分を溶解若しくは懸濁することにより、又は水中油型若しくは油中水型液体エマルジョンに活性成分を組み込むことにより製造され得る。

【0061】

着色剤、風味及び保存剤等のさらなる賦形剤が固形及び液体経口製剤に使用され得る。

【0062】

非経口投与のための医薬組成物としては、注射又は注入のための滅菌水溶液及び非水溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、注射又は注入のための濃縮物並びに使用前に注射又は注入のために滅菌溶液又は分散液に溶解される滅菌粉末が挙げられる。非経口製剤に適した賦形剤の例としては、限定されないが、水、ヤシ油、パーム油及びシクロデキストリンの溶液が挙げられる。水性製剤は、必要に応じて適切に緩衝化し、十分な生理食塩水又はグルコースで等張性を付与されるべきである。

【0063】

他のタイプの医薬組成物としては、坐剤、吸入剤、クリーム剤、ゲル剤、経皮パッチ、植込錠及び口腔内又は舌下投与のための製剤が挙げられる。

【0064】

医薬製剤に使用される賦形剤は、意図する投与経路に適合し、活性成分と適合性であることが必須である。

【0065】

用量

一実施形態において、本発明の化合物は、1日あたり約0.0001～約5mg/kg体重の量で投与される。特に、1日量は、1日あたり0.001～約2mg/kg体重の範囲であり得る。正確な投薬量は、処置すべき対象の頻度及び投与形式、性別、年齢、体重及び全身状態、処置すべき状態の性質及び重症度、処置されるべき付随する疾患、処置の所望の効果並びに当業者に公知の他の因子に応じて異なる。

【0066】

成人の一般的な経口投薬量は、本発明の化合物0.1～100mg/日の範囲であり、

10

20

30

40

50

例えば0.05～50mg/日、0.1～10mg/日又は0.1～5mg/日の範囲である。好都合には、本発明の化合物は、約0.01～50mg、例えば0.05mg、0.1mg、0.2mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg又は50mgまでの量で前記化合物を含有する単位剤形で投与される。

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】化合物(I d)への本発明の化合物の転化を図示する。実線の矢印：インビトロ及びインビボで実証された転化。点付きの矢印：インビトロで実証された転化。

【図2】実施例3による経口投与後に得られる、ウィスターラットにおけるPKプロファイルである。プロファイルは、それぞれの化合物に対して対象3匹からの平均血漿中濃度に基づく。X軸：時間(時)；Y軸：以下の化合物：■：化合物(I a)；◆：化合物(I b)；+：化合物(9)；●：化合物(8)；X：化合物(3)及び▲：化合物(2)の投与後に得られた化合物(I)の血漿中濃度(pg/mL)。

10

【発明を実施するための形態】

【0068】

発明の詳細な説明

本発明者らは、デュアルD1/D2アゴニストである(4aR, 10aR)-1-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[化合物(I)]のプロドラッグである新規な化合物を同定した。(例えば、国際公開第2009/026934号パンフレットを参照されたい)。

20

【0069】

本発明の化合物は、化合物(I)のリン酸及びホスホノオキシメチル誘導体及び化合物(I)のエーテル誘導体である。

【0070】

ウィスターラットにおいて本発明の代表的な化合物を経口投与することにより、血漿中の化合物(I)の全身的曝露が提供されることが判明し、化合物(I)の経口活性プロドラッグとしての前記化合物の有用性が示唆された。

【0071】

すべての化合物について、化合物(I) 287 µg/kgに対応する化合物(I b) 300 µg/kgの用量に等しくなるように分子量によって用量が補正された。

30

【0072】

ウィスターラットへの化合物(I a)及び(I b)の経口投与により、化合物(I)の初期及び高ピーク血漿濃度が得られることが観察された。かかる高ピーク濃度は、ヒトにおいて、例えば悪心、嘔吐及びめまいなどのドーパミン作動性副作用を伴う可能性がある。対照的に、本発明の化合物について、化合物(I)の持続性曝露を伴って吸収速度が遅くなり、急速なピーク濃度を防ぐ。さらに、得られた化合物(I)のAUCは、化合物(I a)及び(I b)の投与後に得られるAUCよりも一般に低い。しかしながら、副作用を誘発すると予想される化合物(I)のピーク濃度が低いことから、より高い用量の本発明の化合物を投与して、化合物(I a)及び(I b)を投与することから達成可能な濃度と比較して、化合物(I)のより高い総血漿中濃度が潜在的に達成され得る。化合物(I c)のPK特性を調査した際、本発明者らは、化合物(I)の血漿中濃度が非常に低く、経口投与のための化合物(I)のプロドラッグとして化合物(I c)が不適当なままであることを見出し、本発明の化合物の経口バイオアベイラビリティは、非常に予測不可能であることが確認された。ウィスターラットでのPK研究についてのPKパラメーターを表4に列挙し、PKプロファイルを図2に示す。インビボで評価されたすべての化合物が化合物(I)への転化を示した。

40

【0073】

リン酸及びホスホノオキシメチル誘導体は、本発明の好ましい実施形態である。

【0074】

50

式（I d）の化合物への本発明の化合物のバイオコンバージョンは、実施例 1 に記載のヒト血漿及び／又はヒト肝細胞におけるインキュベーションによっても評価された。親化合物（I）自体に関して、血漿アッセイにおいて短い半減期が確認され、化合物（I）は、形成されると同時に代謝され得るため、化合物（I）の出現を検出することが場合により難しいか又はごく少量でのみ検出された理由がそれによって説明されると思われる。化合物（6）に関して、化合物（I）の出現は、確認されなかったが、化合物（8）が形成したことから、化合物（8）を経て化合物（6）が化合物（I）に転化されると予想することができる。

【0075】

本発明の化合物に関して、インビトロ又はインビボ及びインビトロの両方で転化が評価された。以下の表 1 及び図 1 を参照されたい。

【0076】

【表 1】

表 1: 本発明の化合物の生体外及び生体内での転化

	ヒト血漿での インキュベーション	ヒト肝細胞での インキュベーション	経口投与(ラット)後の 生体内 PK 研究
	確認された代謝産物		
化合物(9)	化合物(I)	nt*	化合物(I)
化合物(8)	化合物(I)	nt*	化合物(I)
化合物(6)	化合物(8)	nt*	nt*
化合物(2)	化合物(I)	化合物(I)	化合物(I)
化合物(3)	nd*	化合物(I)	化合物(I)

*nt: 未試験; nd:未検出

【0077】

したがって、結論として、本発明の化合物は、化合物（I）の経口活性プロドラッグとして有用であり、且つ既知のプロドラッグ（I a）及び（I b）で確認されるピーク C_{max} を回避し、化合物（I c）よりも著しく高い化合物（I）の AUC が得られる PK プロファイルを提供することがラットにおいて確認された。

【0078】

最終的に、化合物（I b）に伴う重要な問題は、この化合物が 5-HT_{2B} 受容体のアゴニストであることである。長期間の曝露後の心臓弁膜症（VHD）の病因と 5-HT_{2B} 受容体アゴニストが関連していることから、かかる化合物は、慢性疾患の治療での使用に適していない（Rothman et al., Circulation (2000), 102:2836-2841 及び Caverio and Guillon, J. Pharmacol. Toxicol. Methods (2014), 69:150-161）。したがって、本発明の化合物のさらなる利点は、5-HT_{2B} アゴニストでないことである（実施例 2 及び表 3 を参照されたい）。

【0079】

本発明の化合物は、パーキンソン病及び／又はドーパミンアゴニストでの治療が治療上有益である他の症状など、神経変性疾患及び障害の治療において有用である。経口投与に適している化合物は、パーキンソン病における新規な治療パラダイムを提供する可能性を

有する。

【0080】

本発明の一実施形態において、化合物は、神経変性疾患又は障害のスタンダードアローン治療として使用される。本発明の他の実施形態において、化合物は、L-DOPA、ドロキシドパ、フォリグラックス、セレジリン若しくはラサギリンなどのMAO-B阻害剤、エンタカポン若しくはトルカポンなどのCOMT阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン2aアンタゴニスト、アマンタジン若しくはメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル若しくはガランタミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びクエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬からなる群から選択される化合物など、PD治療のための他の薬剤と併せて又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau若しくはA- β タンパク質と併せて使用される。

10

【0081】

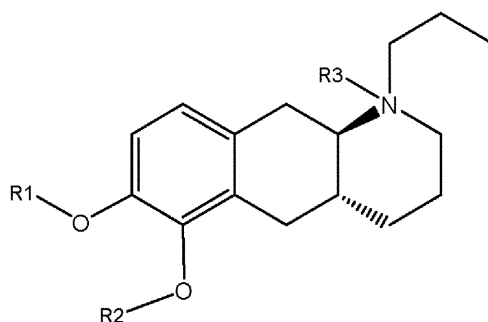
本発明の実施形態

以下において、本発明の実施形態が開示される。第1実施形態は、E1で示され、第2実施形態は、E2で示される。

【0082】

E1. 式(I d)

【化9】



(Id)

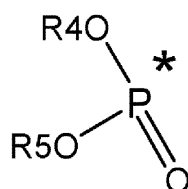
20

30

(式中、R1、R2及びR3は、以下のa)又はb)：

a) R1及びR2は、それぞれ独立して、H、C₁~C₆アルキル、ベンジル及び以下の置換基(i)

【化10】



(i)

40

(式中、*は、結合点を示す)

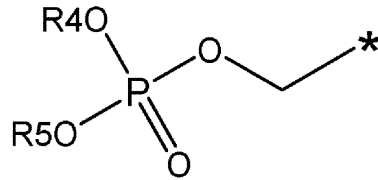
から選択され、且つR3は、存在せず、

但し、R1及びR2は、両方ともHではあり得ないことを条件とすること；又は

b) R1及びR2は、両方ともHであり、且つR3は、以下の置換基(ii)

50

【化 1 1】



(ii)

10

(式中、*は、結合点を示し；

R 4 及び R 5 は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃～C₆シクロアルキル及びC₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチルから選択される)

であり、Nは正に荷電していることに従う)

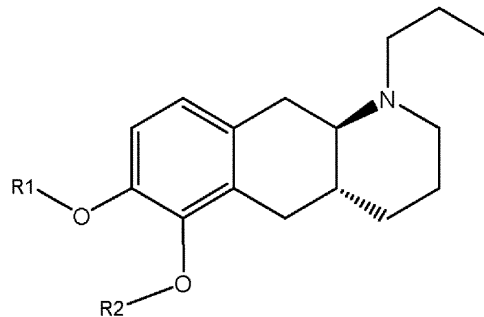
による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0083】

E 2 . 式 (I e)

【化 1 2】

20

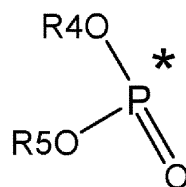


(Ie)

30

(式中、R 1 及び R 2 は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基 (i)

【化 1 3】



(i)

40

(式中、*は、結合点を示し；

R 4 及び R 5 は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃～C₆シクロアルキル及びC₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチルから選択される)

から選択され；

50

但し、R₁及びR₂は、両方ともHではあり得ないことを条件とする）
の化合物である、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0084】

E₃．R₁は、置換基（i）である、実施形態E₁～E₂による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0085】

E₄．R₁は、置換基（i）であり；及び

R₂は、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基（i）から選択される、実施形態E₁～E₃による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0086】

E₅．R₁は、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基（i）から選択され；及び
R₂は、置換基（i）である、実施形態E₁～E₄による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0087】

E₆．R₁は、Hであり、且つR₂は、置換基（i）であり、且つR₃は、存在しない、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0088】

E₇．R₁は、置換基（i）であり、且つR₂は、Hであり、且つR₃は、存在しない、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0089】

E₈．R₁及びR₂は、両方とも置換基（i）によって表され、且つR₃は、存在しない、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0090】

E₉．R₁及びR₂は、両方ともHであり；及び

R₃は、置換基（ii）である、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0091】

E₁₀．R₁は、ベンジルである、実施形態E₁及びE₅のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0092】

E₁₁．R₁は、ベンジルであり、且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基（i）から選択される、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0093】

E₁₂．R₁は、ベンジルであり；且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基（i）から選択され；且つR₃は、存在しない、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0094】

E₁₃．R₁は、ベンジルであり；且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基（i）から選択され；且つR₃は、存在しない、実施形態E₁による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0095】

E₁₄．R₄及びR₅は、独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル及びベンジルから選択される、実施形態E₁～E₁₃のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0096】

E₁₅．R₄及びR₅は、独立して、H及びベンジルから選択される、実施形態E₁～E₁₄のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0097】

E₁₆．R₄及びR₅は、H、C₁～C₆アルキル、フェニル及びベンジルから選択さ

10

20

30

40

50

れ；及び

R 4 及び R 5 の少なくとも 1 つは、H である、実施形態 E 1 ～ E 1 5 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0098】

E 1 7. R 4 及び R 5 は、両方とも H である、実施形態 E 1 ～ E 1 6 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0099】

E 1 8. R 4 及び R 5 の少なくとも 1 つは、ベンジルである、実施形態 E 1 ～ E 1 6 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0100】

E 1 9. 化合物 (1) : (4 a R, 1 0 a R) - 6, 7 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - 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 ;

化合物 (2) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - オール ;

化合物 (3) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オール ;

化合物 (4) : ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) - 6 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) - 1 - 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 - 7 - イル) ハイドロゲンホスフェート ;

化合物 (5) : ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) - 7 - (ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) - 1 - 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) ハイドロゲンホスフェート ;

化合物 (6) : (4 a R, 1 0 a R) - 1 - 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 - ジイルビス (ジハイドロゲンホスフェート) ;

化合物 (7) : ベンジル ((4 a R, 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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) ハイドロゲンホスフェート ;

化合物 (8) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 - 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 - イルジハイドロゲンホスフェート ; 及び

化合物 (9) : ((1 S, 4 a R, 1 0 a R) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - 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 - 1 - イウム - 1 - イル) メチルハイドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、実施形態 E 1 による化合物又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【0101】

E 2 0. 化合物 (2) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - オール ;

化合物 (3) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オール ;

化合物 (6) : (4 a R, 1 0 a R) - 1 - 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 - ジイルビス (ジハイドロゲンホスフェート) ;

化合物 (8) : (4 a R, 1 0 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 - 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 - イルジハイドロゲンホスフェート ; 及び

化合物 (9) : ((1 S, 4 a R, 1 0 a R) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - プロピル

10

20

30

40

50

－1，2，3，4，4a，5，10，10a－オクタヒドロベンゾ [g] キノリン－1－イウム－1－イル) メチルヒドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、実施形態 E 1 による化合物又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【0102】

E 2 1. 化合物 (6) : (4 a R, 1 0 a R)－1－プロピル－1，2，3，4，4 a，5，10，10 a－オクタヒドロベンゾ [g] キノリン－6，7－ジイルビス (ジヒドロゲンホスフェート) ;

化合物 (8) : (4 a R, 1 0 a R)－7－ヒドロキシ－1－プロピル－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－イルジヒドロゲンホスフェート ; 及び

化合物 (9) : ((1 S, 4 a R, 1 0 a R)－6，7－ジヒドロキシ－1－プロピル－1，2，3，4，4 a，5，10，10 a－オクタヒドロベンゾ [g] キノリン－1－イウム－1－イル) メチルヒドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、実施形態 E 1 による化合物又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【0103】

E 2 2. 化合物 (6) : (4 a R, 1 0 a R)－1－プロピル－1，2，3，4，4 a，5，10，10 a－オクタヒドロベンゾ [g] キノリン－6，7－ジイルビス (ジヒドロゲンホスフェート) ; 及び

化合物 (8) : (4 a R, 1 0 a R)－7－ヒドロキシ－1－プロピル－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－イルジヒドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、実施形態 E 1 による化合物又はこれらの化合物のいずれかのナトリウム塩。

【0104】

E 2 3. 化合物 (2) : (4 a R, 1 0 a R)－7－(ベンジルオキシ)－1－プロピル－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－オール ;

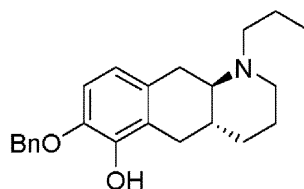
化合物 (3) : (4 a R, 1 0 a R)－7－メトキシ－1－プロピル－1，2，3，4，4 a，5，10，10 a－オクタヒドロベンゾ [g] キノリン－6－オール

からなる群から選択される、実施形態 E 1 による化合物又はこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【0105】

E 2 4. 以下の式

【化 1 4】



を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0106】

E 2 5. 以下の式

10

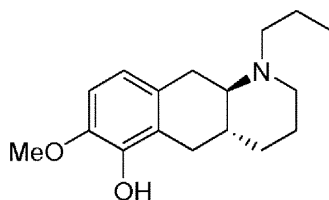
20

30

40

50

【化 1 5】

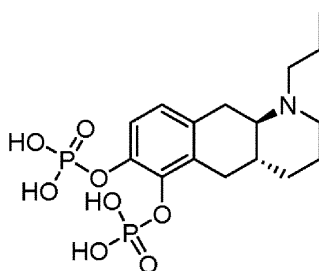


を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 0 7 】

E 2 6 . 以下の式

【化 1 6】

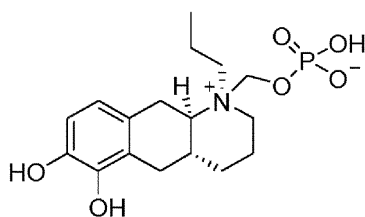


を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 0 8 】

E 2 7 . 以下の式

【化 1 7】

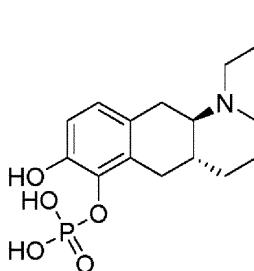


を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 0 9 】

E 2 8 . 以下の式

【化 1 8】

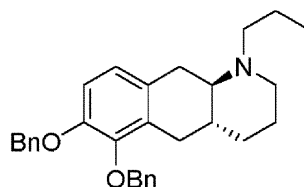


を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 1 0 】

E 2 9 . 以下の式

【化 19】



を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0111】

E30. 治療に使用するための、実施形態 E1～E29 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0112】

E31. 薬剤として使用するための、実施形態 E1～E29 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0113】

E32. 前記薬剤は、経口投与のための錠剤又はカプセル剤などの経口薬剤である、実施形態 E31 による薬剤として使用するための化合物又は薬学的に許容される塩。

【0114】

E33. 治療有効量の、実施形態 E1～E29 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩と、1 種又は複数の薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【0115】

E34. 経口投与のためのものである、実施形態 E33 による医薬組成物。

【0116】

E35. 経口医薬組成物である、実施形態 E33～E34 のいずれかによる医薬組成物。

【0117】

E36. 固形経口剤形である、実施形態 E33～E35 のいずれかによる医薬組成物。

【0118】

E37. 経口投与のための錠剤又はカプセル剤である、実施形態 E33～E36 のいずれかによる医薬組成物。

【0119】

E38. パーキンソン病などの神経変性疾患又は障害の治療において有用である他の薬剤をさらに含む、実施形態 E33～E37 のいずれかによる医薬組成物。

【0120】

E39. L-DOPA、セレジリン若しくはラサギリンなどの MAO-B 阻害剤、エンタカポン若しくはトルカポンなどの COMT 阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン 2a アンタゴニスト、アマンタジン若しくはメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル若しくはガランタミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びクエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau 若しくは A- β タンパク質からなる群から選択される化合物をさらに含む、実施形態 E33～E38 のいずれかによる医薬組成物。

【0121】

E40. パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害の治療；又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくはジメチルなどの精神神経疾患若しくは障害の治療に使用するための、実施形態 E1～E29 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0122】

E41. 実施形態 E40 による治療で使用するものであり、前記神経変性疾患又

10

20

30

40

50

は障害は、パーキンソン病である、実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0123】

E 4 2 . 実施形態 E 4 0 ～ E 4 1 のいずれかによる治療で使用するためのものであり、前記化合物は、パーキンソン病などの神経変性疾患又は障害の治療において有用である他の薬剤と併せて使用される、実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0124】

E 4 3 . 実施形態 E 4 0 ～ E 4 2 のいずれかによる治療で使用するためのものであり、前記化合物は、L-DOPA、ドロキシドパ、フォリグラックス、セレジリン若しくはラサギリンなどのMAO-B阻害剤、エンタカポン若しくはトルカポンなどのCOMT阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン2aアンタゴニスト、アマンタジン若しくはメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル若しくはガランタミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びクエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬からなる群から選択される化合物と併せて又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau若しくはA- β タンパク質と併せて使用される、実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0125】

E 4 4 . 実施形態 E 4 0 ～ E 4 3 のいずれかによる治療で使用するためのものであり、前記治療は、前記化合物の経口投与によって行われる、実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0126】

E 4 5 . 実施形態 E 4 0 ～ E 4 4 のいずれかによる治療で使用するためのものであり、前記化合物は、経口投与のための錠剤又はカプセル剤などの医薬組成物中に含まれる、実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0127】

E 4 6 . パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療の方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の、実施例 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【0128】

E 4 7 . 前記神経変性疾患又は障害は、パーキンソン病である、実施形態 E 4 6 による方法。

【0129】

E 4 8 . 実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、パーキンソン病などの神経変性疾患又は障害の治療において有用である他の薬剤と併せて使用される、実施形態 E 4 6 ～ E 4 7 のいずれかによる方法。

【0130】

E 4 9 . 実施形態 E 1 ～ E 2 9 のいずれかによる前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、L-DOPA、ドロキシドパ、フォリグラックス、セレジリン若しくはラサギリンなどのMAO-B阻害剤、エンタカポン若しくはトルカポンなどのCOMT阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン2aアンタゴニスト、アマンタジン若しくはメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル若しくはガランタミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びクエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬からなる群から選択される化合物と併せて又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau若しくはA- β タンパク質と併せて使用される、実施形態 E 4 6 ～ E 4 8 のいずれかによる使用。

10

20

30

40

50

【0131】

E50. 前記投与は、経口経路によって行われる、実施形態E46～E49のいずれかによる方法。

【0132】

E51. 実施形態E1～E29のいずれかによる前記化合物又はその薬学的に許容される塩は、経口投与のための錠剤又はカプセル剤などの経口医薬組成物中に含まれる、実施形態E46～E50のいずれかによる方法。

【0133】

E52. パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病などの神経変性疾患若しくは障害の治療のための、又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療のための薬剤の製造における、実施形態E1～E29のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【0134】

E53. 前記神経変性疾患又は障害は、パーキンソン病である、実施形態E52による使用。

【0135】

E54. 前記薬剤は、パーキンソン病などの神経変性疾患又は障害の治療において有用である他の薬剤と併せて使用される、実施形態E52～E53のいずれかによる使用。

【0136】

E55. 前記薬剤は、L-DOPA、ドロキシドパ、フォリグララックス、セレジリン若しくはラサギリンなどのMAO-B阻害剤、エンタカポン若しくはトルカポンなどのCOMT阻害剤、イストラデフィリンなどのアデノシン2aアンタゴニスト、アマンタジン若しくはメマンチンなどの抗グルタミン酸剤、リバスチグミン、ドネペジル若しくはガラントミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン、ピマバンセリン、オランザピン、ハロペリドール、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラゾールなどの抗精神病薬からなる群から選択される化合物と併せて又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau若しくはA- β タンパク質と併せて使用される、実施形態E52～E54のいずれかによる使用。

【0137】

E56. 前記薬剤は、経口投与のための錠剤又はカプセル剤などの経口薬剤である、実施形態E52～E55のいずれかに記載の使用。

【0138】

本発明に関連して、置換基(i i)上の結合点の炭素原子(実施形態E1に示す)は、(i i)のアノマー位置にあることが理解される。

【0139】

本明細書に記載の刊行物、特許出願及び特許を含むすべての参考文献は、その全体として、且つ各参考文献が個々に及び具体的に参照により組み込まれるかのように示され且つその全体が記載されているのと同程度に(法律によって認められる最大限度まで)参照により本明細書に組み込まれる。

【0140】

見出し及び小見出しは、本明細書において便宜的に使用され、本発明を限定するものと決して解釈されるべきではない。

【0141】

1つ又は複数の要素に言及する場合に「含む」、「有する」、「包含する」又は「含有する」などの用語を用いた、本発明のいずれかの態様又は本発明の態様の本明細書における説明は、別段の指定がない限り又は文脈に明確に矛盾がない限り、その1つ又は複数の特定の要素「からなる」、「から本質的になる」又は「実質的に含む」、本発明の同様の態様又は本発明の態様に対する支持を提供することが意図される(例えば、特定の要素を含むと本明細書に記載される組成物は、別段の指定がない限り又は文脈に明確に矛盾がない限り、その要素からなる組成物も述べていると理解されるべきである)。

10

20

30

40

50

【0142】

本明細書におけるいずれかの及びすべての実施例又は例示的な用語（「例えば（for instance）」、「例えば（for example）」、「例として」、「など」及び「それ自体」など）の使用は、単に本発明をより明確にすることが意図され、別段の指定がない限り、本発明の範囲を限定するものではない。

【0143】

本明細書に記載の本発明の種々の態様、実施形態、実行及び特徴は、別々に又はいずれかの組み合わせで特許請求され得ると理解されるべきである。

【0144】

本発明は、適用可能な法律によって認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載された主題のすべての修正形態及び均等物を包含する。

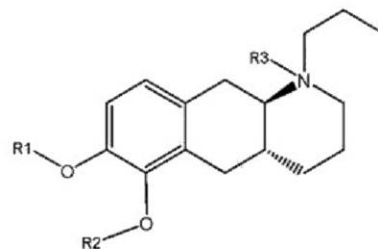
10

本発明は以下の態様を含み得る。

【1】

式（I d）

【化1】



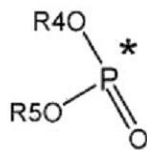
(Id)

20

（式中、R1、R2及びR3は、以下のa）又はb）に従う：

a）R1及びR2は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び以下の置換基（i）

【化2】



(i)

30

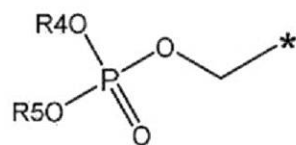
（式中、*は、結合点を示す）

から選択され、且つR3は、存在せず、

但し、R1及びR2は、両方ともHではあり得ないことを条件とすること；又は

b）R1及びR2は、両方ともHであり、且つR3は、以下の置換基（ii）

【化3】



(ii)

40

（式中、*は、結合点を示す）；

であり、Nは、正に荷電している、

50

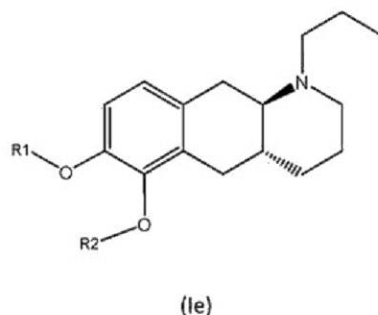
ここで、R₄及びR₅は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃～C₆シクロアルキル及びC₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチルから選択される)

に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2]

化合物が、式(Ie)

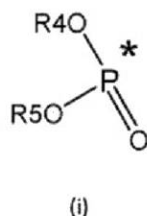
【化4】



10

(式中、R₁及びR₂は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、ベンジル及び置換基(i)

【化5】



20

(式中、*は、結合点を示し；

R₄及びR₅は、それぞれ独立して、H、C₁～C₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃～C₆シクロアルキル及びC₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチルから選択される)

から選択され；

但し、R₁及びR₂は、両方ともHではあり得ないことを条件とする)
の化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[3]

R₁は、Hであり、且つR₂は、置換基(i)であり、且つR₃は、存在しない、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[4]

R₁は、置換基(i)であり、且つR₂は、Hであり、且つR₃は、存在しない、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

[5]

R₁及びR₂は、両方とも置換基(i)によって表され、且つR₃は、存在しない、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[6]

R₁及びR₂は、両方ともHであり；及び
R₃は、置換基(ii)である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[7]

R₄及びR₅は、両方ともHである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又は

50

その薬学的に許容される塩。

[8]

R 4 及び R 5 の少なくとも 1 つは、ベンジルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[9]

化合物が、

(4 a R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ビス (ベンジルオキシ) - 1 - 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 ;

(4 a R , 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - オール ;

(4 a R , 1 0 a R) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オール ;

ベンジル ((4 a R , 1 0 a R) - 6 - ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) - 1 - 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 - 7 - イル) ハイドロゲンホスフェート ;

ベンジル ((4 a R , 1 0 a R) - 7 - ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) オキシ) - 1 - 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) ハイドロゲンホスフェート ;

(4 a R , 1 0 a R) - 1 - 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 - ジイルビス (ジハイドロゲンホスフェート) ;

ベンジル ((4 a R , 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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) ハイドロゲンホスフェート ;

(4 a R , 1 0 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 - 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 - イルジハイドロゲンホスフェート ; 及び

((1 S , 4 a R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 1 - 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 - 1 - イウム - 1 - イル) メチルハイドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

[1 0]

化合物が、

化合物 (2) : (4 a R , 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - オール ;

化合物 (3) : (4 a R , 1 0 a R) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オール ;

化合物 (6) : (4 a R , 1 0 a R) - 1 - 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 - ジイルビス (ジハイドロゲンホスフェート) ;

化合物 (8) : (4 a R , 1 0 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 - 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 - イルジハイドロゲンホスフェート ; 及び

化合物 (9) : ((1 S , 4 a R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 1 - 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 - 1 - イウム - 1 - イル) メチルハイドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

[1 1]

化合物 (2) : (4 a R , 1 0 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロピル - 1 ,

10

20

30

40

50

2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-オール ;
化合物 (3) : (4aR, 10aR) -7-メトキシ-1-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-オール
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的
に許容される塩。

[12]

化合物 (6) : (4aR, 10aR) -1-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-ジイルビス (ジハイドロゲン
ホスフェート) ;

化合物 (8) : (4aR, 10aR) -7-ヒドロキシ-1-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-イルジハイドロ
ゲンホスフェート ; 及び

化合物 (9) : ((1S, 4aR, 10aR) -6, 7-ジヒドロキシ-1-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-1-
イウム-1-イル) メチルハイドロゲンホスフェート

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物のいずれかの薬学的
に許容される塩。

[13]

治療有効量の、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
れる塩と、1 種又は複数の薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含む医薬組成物。

[14]

薬剤として使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬
学的に許容される塩。

[15]

パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病など
の神経変性疾患若しくは障害 ; 又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖など
の精神神経疾患若しくは障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に
記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[16]

パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病など
の神経変性疾患若しくは障害 ; 又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しくは薬物嗜癖など
の精神神経疾患若しくは障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有
効量の、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を
投与することを含む方法。

[17]

パーキンソン病、ハンチントン病、下肢静止不能症候群若しくはアルツハイマー病など
の神経変性疾患若しくは障害の治療のための ; 又は統合失調症、注意欠陥多動障害若しく
は薬物嗜癖などの精神神経疾患若しくは障害の治療のための薬剤の製造における、請求項
1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

[0145]

本発明の化合物

[0146]

10

20

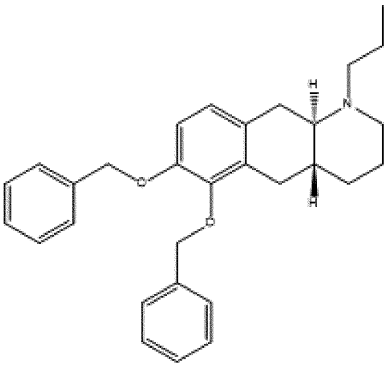
30

40

50

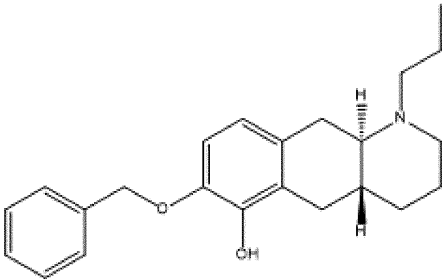
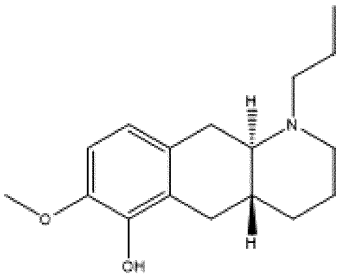
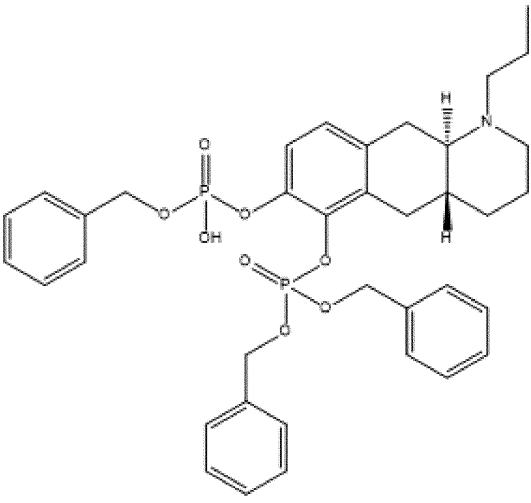
【表 2－1】

表 2: 本発明の例示的な化合物

実施例	化合物	構造
化合物(1)	(4aR,10aR)-6,7-ビス (ベンジルオキシ)-1- 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	

【 0 1 4 7 】

【表 2 - 2】

実施例	化合物	構造
化合物(2)	(4aR,10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-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-ol	
化合物(3)	(4aR,10aR)-7-メトキシ -1-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-ol	
化合物(4)	ベンジル ((4aR,10aR)-6-((ビス (ベンジルオキシ)ホスホ リル)オキシ)-1-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-7-イル)水素 ホスフェート	

【 0 1 4 8 】

10

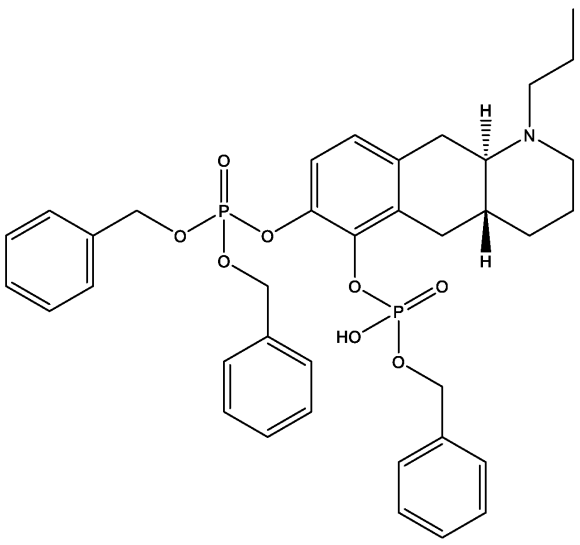
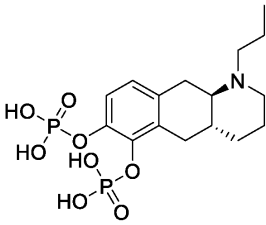
20

30

40

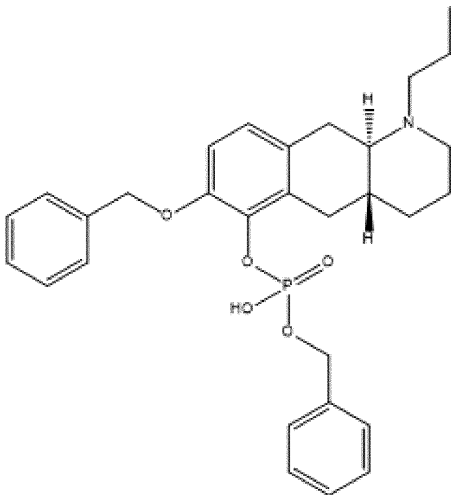
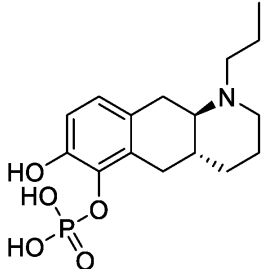
50

【表 2 - 3】

実施例	化合物	構造
化合物(5)	ベンジル ((4aR,10aR)-7-((ビス (ベンジルオキシ)ホスホ リル)オキシ)-1-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) 水素 ホスフェート	
化合物(6)	(4aR,10aR)-1-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-ジイル ビス(二水素ホスフェー ト)	

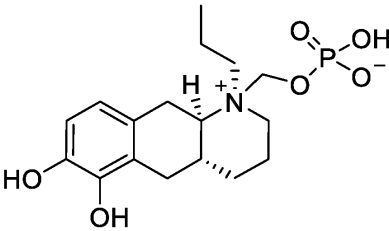
【 0 1 4 9 】

【表 2 - 4】

実施例	化合物	構造
化合物(7)	ベンジル ((4aR,10aR)-7-(ベンジ ルオキシ)-1-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) 水素ホス フェート	
化合物(8)	(4aR,10aR)-7-ヒドロキ シ-1-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-イル二水素 ホスフェート	

【 0 1 5 0 】

【表 2－5】

実施例	化合物	構造
化合物(9)	((1S,4aR,10aR)-6,7-ジヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル)メチル水素ホスフェート; 代替名: (いずれかのカテコール O 原子上に負電荷を有する): (1S,4aR,10aR)-7-ヒドロキシ -1-((ホスホノオキシ)メチル)-1-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-1-イウム-6-オラート; 又は (1S,4aR,10aR)-6-ヒドロキシ-1-((ホスホノオキシ)メチル)-1-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-1-イウム-7-オラート;	

【0151】

実験セクション

本発明の化合物の製造

式（I d）の化合物は、有機化学分野で公知の合成方法又は当業者によく知られた修正形態と共に、以下に記載の方法によって製造される。本明細書で使用される出発原料は、市販されているか、又は当技術分野で公知の慣例的な方法、例えば“Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I－XII”（Wiley－Interscience出版）などの標準参考図書に記載の方法によって製造することができる。好ましい方法としては、限定されないが、以下の方法が挙げられる。

【0152】

そのスキームは、本発明の化合物の合成に有用な方法を表す。それらは、本発明の範囲を決して限定することを意図するものではない。

【0153】

LC－MS法

以下に同定される方法を用いてLC－MS分析データを得た。

方法25：MS：イオン源（APPI）、温度450℃ OR／RNG 20／200V
OR／RNG 5／100V

質量：100～1000 amu

HPLC：カラム：dC-18 4.6×30mm 3μm Atlantis (Waters)

カラム温度：40℃、勾配、イオン対を有する逆相

溶媒A：100% H₂O 0.05% FA

溶媒B：95% ACN 5% H₂O 0.035% TFA

流量：3.3ml/分、注入容積：15μl

勾配：2.4分で2%Bから100%B、2%B 0.4分、総実施時間：2.8分、UV：254nm

ELSD：ガラスチューブ：21℃、蒸発チャンバ：40℃、圧力：2.3バール
【0154】

10

方法550：カラムマネジャー、二成分溶媒マネジャー、試料オーガナイザー、PDA検出器（254nmで操作）、ELSD検出器及び陽イオンモードで動作するAPPI源を備えたTQ-MSを含む、Waters AquityからなるWaters Aquity UPLC-MSでLC-MSを行った。

LC条件：カラムは、水+0.05%トリフルオロ酢酸（A）及びアセトニトリル/水（95：5）+0.05%トリフルオロ酢酸からなる二成分勾配1.2ml/分を用いて、60℃で動作する、Aquity UPLC BEH C18 1.7μm；2.1×50mmであった。

勾配：

0.00分 10%B

1.00分 100%B

1.01分 10%B

1.15分 10%B

合計実施時間：1.15分

【0155】

方法551：カラムマネジャー、二成分溶媒マネジャー、試料オーガナイザー、PDA検出器（254nmで動作）、ELSD検出器及び陽イオンモードで動作するAPPI源を備えたTQ-MSを含む、Waters AquityからなるWaters Aquity UPLC-MSでLC-MSを行った。

LC条件：カラムは、水+0.05%トリフルオロ酢酸（A）及びアセトニトリル/水（95：5）+0.05%トリフルオロ酢酸からなる二成分勾配1.2ml/分を用いて、60℃で動作する、Aquity UPLC HSS T3 1.8μm；2.1×50mmであった。

勾配：

0.00分 2%B

1.00分 100%B

1.15分 2%B

合計実施時間：1.15分

【0156】

方法0-30HPLC-AB (Agilent XDB)：

装置：Agilent 1260&MS6120

MSモード：正

MS範囲：100～1000

MSフラグメンター (Fragmentor) 70V

乾燥ガス流量 12L/分

ネブライザー圧力 40psig

乾燥ガス温度 350℃

キャピラリー電圧 2500V

0-30HPLC-AB-条件：そのカラムは、水+0.037%トリフルオロ酢酸（A

20

30

40

50

）及びアセトニトリル＋０．０１８％トリフルオロ酢酸（Ｂ）からなる二成分勾配０．６ mL／分を用いて４０℃で動作するAgilent XDB－C18 ４．６＊５０mmカラム（１．８μm粒子）であった。

勾配：

０．０１～２．００分 ０～３０％Ｂ

２．００～４．００分 ３０％Ｂ

４．００～４．０１分 ３０～０％Ｂ

総実施時間：４．００分

【０１５７】

方法AB01（Agilent 1200&6120）：

装置：Agilent 1200&MS6120

MSモード：正

MS範囲：１００～１０００

MSフラグメンター（Fragmentor）７０V

乾燥ガス流量 １２L／分

ネブライザー圧力 ４０psig

乾燥ガス温度 ３５０℃

キャピラリー電圧 ３５００V

LC条件：カラムは、水＋０．０３７％トリフルオロ酢酸（Ａ）及びアセトニトリル＋０．０１８％トリフルオロ酢酸（Ｂ）からなる二成分勾配０．８mL／分を用いて４０℃で動作し、Luna－C18（２）２．０＊５０mm、５μmであった。

勾配：

０．００分 １％Ｂ

０．０１～０．４０分 １％Ｂ

０．４０～３．４０分 １～９０％Ｂ

３．４０～３．８５分 ９０～１００％Ｂ

３．８５～３．８６分 １００～１％Ｂ

３．８６～４．５０分 １％Ｂ

総実施時間：４．５０分

【０１５８】

化学化合物の略語リスト

BnCl：塩化ベンジル

CCl₄：四塩化炭素

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMAp：４－ジメチルアミノピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

EtOAc：酢酸エチル

NaH：水素化ナトリウム

MeCN：アセトニトリル

MeI：ヨウ化メチル

MeOH：メタノール

MOM－Cl：クロロメチルメチルエーテル

Pd／C：炭素担持パラジウム

THF：テトラヒドロフラン

TMSCH₂N₂：トリメチルシリルジアゾメタン

TMSI：ヨウ化トリメチルシリル

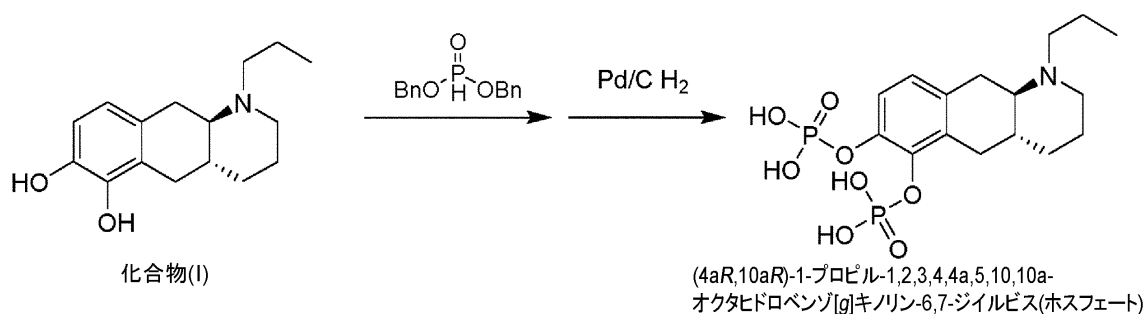
【０１５９】

本発明の化合物の製造 — 一般的方法

例えば、国際公開第２００９／０２６９３４号パンフレットに開示のように製造することができる（４aR，１０aR）－１－プロピル－１，２，３，４，４a，５，１０，１

0 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6, 7-ジオール塩酸塩 [化合物 (I)] が本発明の化合物を合成するための基質であった。

【化 20】

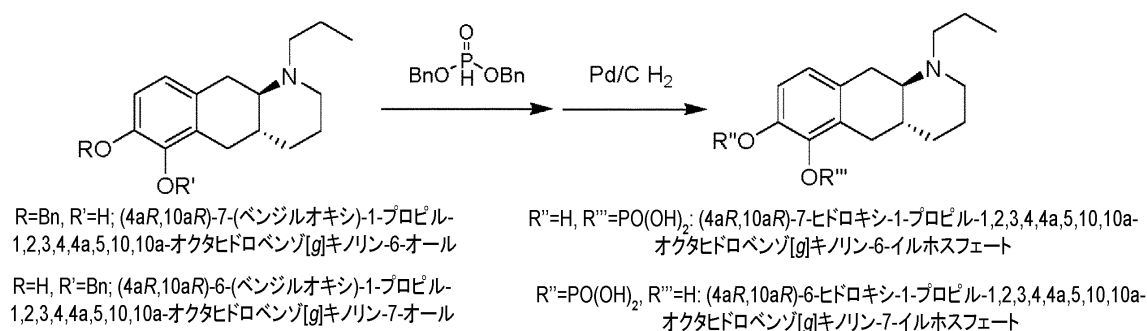


10

リン酸ジベンジル及び K_2CO_3 若しくはDIPEAなどの適切な塩基と反応させ、限定されないが、続いて(4aR, 10aR)-1-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-ジイルビス(ホスフェート)に関して記載のように全体的に脱保護することにより、(4aR, 10aR)-1-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-ジオール塩酸塩から、カテコールヒドロキシル基上に2つのリン酸部位を有するプロドラッグを製造することができる。同様の手法で、(4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-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-イルホスフェートについて記載のように、2つのモノベンジル化カテコール誘導体を相当するモノホスフェートに転化することができる。

20

【化 21】



30

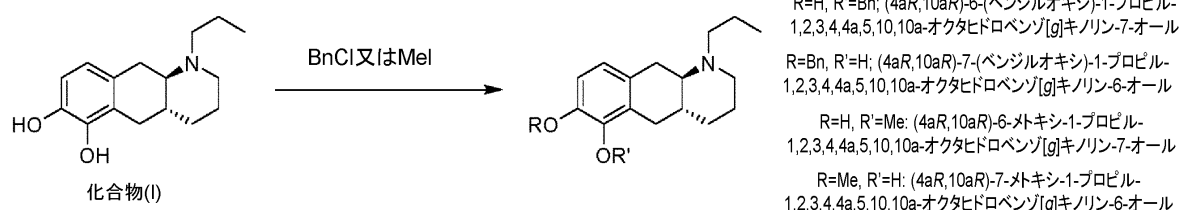
【0160】

限定されないが、 $BnCl$ 及びトリエチルアミン若しくは K_2CO_3 などの塩基で化合物 (I) を処理することにより、(4aR, 10aR)-6-(ベンジルオキシ)-1-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-7-オールと(4aR, 10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-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-オールとの混合物が得られ; これらの位置異性体を分離することができる。 $BnCl$ の代わりにMeIを使用して、対応するメチルエーテルの混合物が得られ、それを分離することができる。

40

50

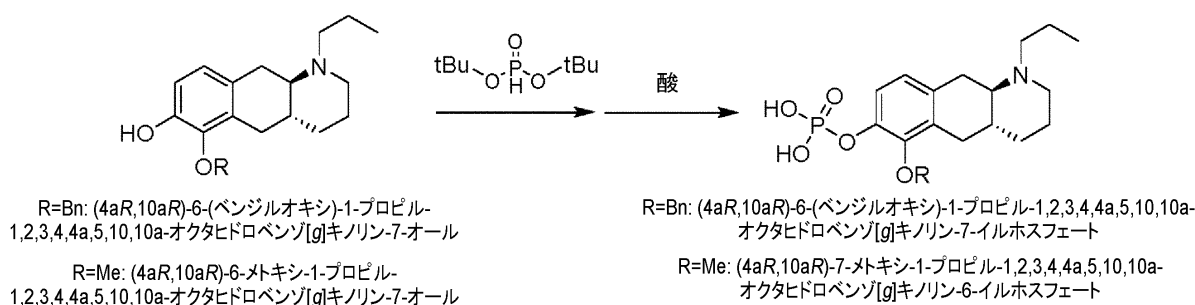
【化 2 2】



【0161】

(4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - オール及び (4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オールへの選択的な経路は、本明細書において提供される。

【化 2 3】



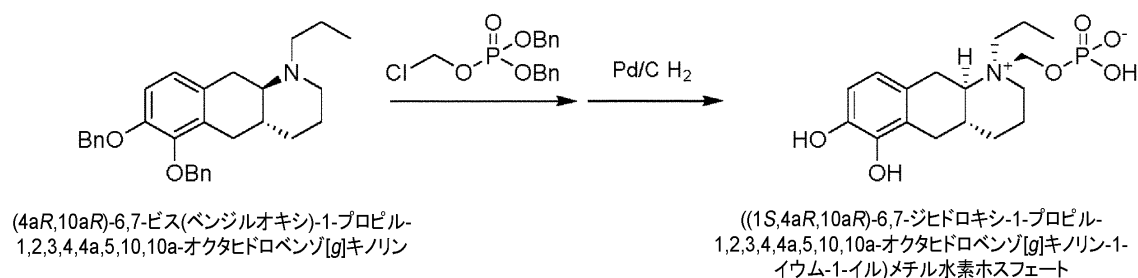
【0162】

リン酸ジベンジル又はリン酸ジ-*t*-ブチル及びK₂CO₃若しくはDIEAなどの適切な塩基と反応させるために基質としてこれらの4種の化合物を使用して、限定されないが、水素化分解又は酸処理によって全体的に脱保護し、上記に示す(4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - イルホスフェート及び(4aR, 10aR) - 6 - (ベンジルオキシ) - 1 - 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 - 7 - イルホスフェートのような混合プロドラッグが得られる。

【0163】

((1S, 4aR, 10aR) - 6, 7 - ジヒドロキシ - 1 - 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 - 1 - イウム - 1 - イル) メチルヒドロゲンホスフェートについて記述されるように、リン酸がリンカーを介してN原子に結合されているプロドラッグを製造することができる。

【化 2 4】



【0164】

10

20

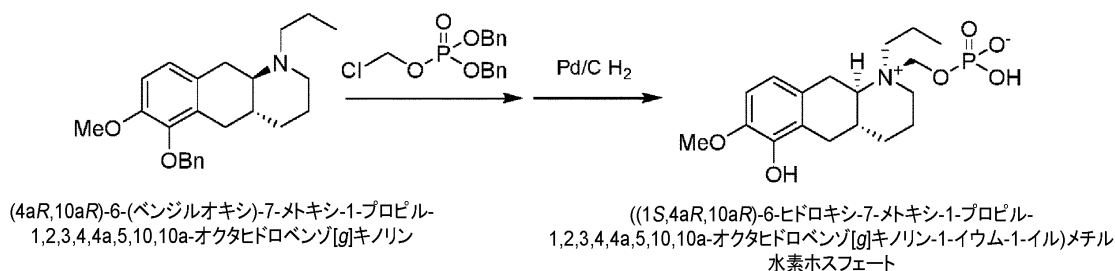
30

40

50

上述の同様の化学を用いて、O結合及びN結合の混合プロドラッグを製造し、((1S, 4aR, 10aR)-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-1-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-1-イウム-1-イル)メチルヒドロゲンホスフェートのような化合物を製造することができる。

【化25】



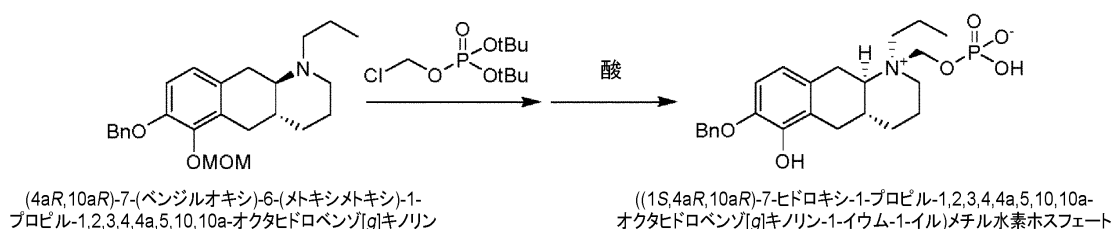
10

【0165】

代替の保護基ストラテジーを用いて、((1S, 4aR, 10aR)-7-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル)メチルヒドロゲンホスフェートのようなN結合ホスフェート及びO-ベンジルプロドラッグを製造することができる。

20

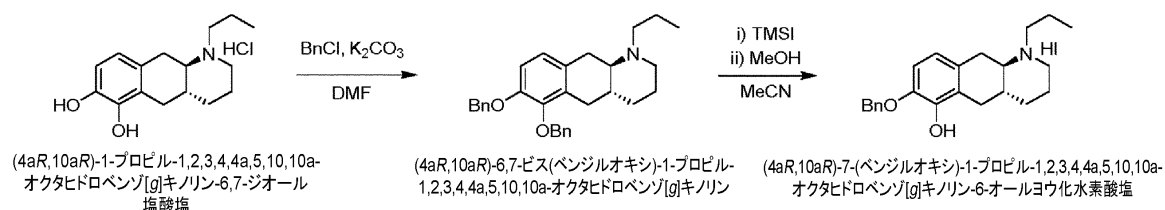
【化26】



【0166】

本発明の例示的な化合物

【化27】



40

化合物(1): (4aR, 10aR)-6,7-ビス(ベンジルオキシ)-1-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

((4aR, 10aR)-1-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-ジオール塩酸塩(10.75g)及びK₂CO₃(17.5g)をフラスコに添加し、DMF(107mL)及び塩化ベンジル(8.55mL)を添加する前に真空下において脱気し、N₂でパージし、混合物を室温で18時間、次いで100℃で5時間及び室温で19時間攪拌した。K₂CO₃(7.48g)及び塩化ベンジル(6.29mL)を添加し、混合物を100℃で5時間攪拌した。室温に冷却した後、水(500mL)とヘプタン(250mL)との間に混合物を分配した。水相をヘプタン(3×100mL)で洗浄し、合わせた有機相をブライン(100mL)

50

で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物（14.6 g）を得た。

【0167】

化合物（2）：（4aR, 10aR）-7-（ベンジルオキシ）-1-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-オールヨウ化水素酸塩

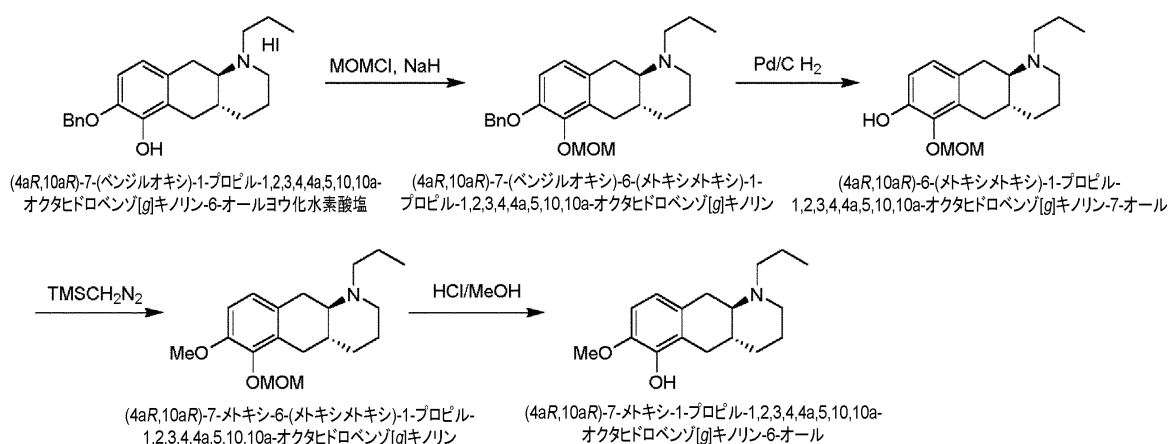
（4aR, 10aR）-6, 7-ビス（ベンジルオキシ）-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン（11.9 g）をフラスコに添加し、MeCN（180 mL）を添加する前に蒸発させて、 N_2 でパージした。ヨウ化トリメチルシリル（10.0 mL）を添加する前に、混合物を均一になるまで攪拌し、混合物を室温で N_2 下において2時間攪拌した。MeOH（5.5 mL）を添加し、混合物を1時間攪拌した。酢酸イソプロピル/ヘプタン（10/150 mL）を添加し、混合物を0℃に冷却し、1時間攪拌した。固形物を回収し、酢酸イソプロピル/ヘプタン（3/47 mL）で洗浄し、乾燥させて標題化合物（7.6 g）を得た。

^1H NMR（600 MHz, CDCl_3 ） δ 10.42（bs, 1H）, 7.43–7.33（m, 4H）, 7.26（d, $J=1.0$ Hz, 1H）, 6.78（d, $J=8.3$ Hz, 1H）, 6.58（d, $J=8.3$ Hz, 1H）, 5.72（s, 1H）, 5.08（s, 2H）, 3.71（dd, $J=11.70, 15.0$ Hz, 1H）, 3.58（d, $J=11.70$, 1H）, 3.25–3.11（m, 4H）, 2.94–2.86（m, 1H）, 2.77–2.57（m, 2H）, 2.26（dd, $J=11.70$ Hz, 17.0 Hz, 1H）, 2.19（d, $J=13.80$, 1H）, 2.01–1.92（m, 2H）, 1.80–1.69（m, 1H）, 1.56–1.53（m, 1H）, 1.39（qd, $J=3.60$ Hz, 13.30 Hz, 1H）, 1.06（t, $J=7.2$ Hz, 3H）。

LCMS（方法550）, 保持時間=0.55分, $[\text{M}+\text{H}]^+=352.5\text{ m/z}$ 。

【0168】

【化28】



工程 1

（A1）：（4aR, 10aR）-7-（ベンジルオキシ）-6-（メトキシメトキシ）-1-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

DMF（400 mL）中の（4aR, 10aR）-7-（ベンジルオキシ）-1-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-オールヨウ化水素酸塩（20 g）の混合物にNaH（4.17 g、60%分散液）を0℃で N_2 下においてゆっくりと添加した。MOMCl（3.5 mL）を0℃で一滴ずつ添加する前に混合物を0℃で30分間攪拌した。それを水（400 mL）に注ぐ前に混合物を室温で1時間攪拌し、20分間攪拌し、次いでEtOAc（300 mL×3）で抽出

した。合わせた有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (20 g) を得た。

【0169】

工程 2

(A2) : (4aR, 10aR) - 6 - (メトキシメトキシ) - 1 - 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 - 7 - オール

MeOH (140 mL) 中の (4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - (メトキシメトキシ) - 1 - 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 (20 g) の溶液に N_2 下において Pd/C (10%, 30 g) を添加した。懸濁液を真空下において脱気し、 H_2 でパージした。触媒を濾過で除去する前に混合物を室温で H_2 (50 psi) 下において 12 時間攪拌した。濾液を濃縮して、標題化合物 (15.4 g) を得た。

10

【0170】

工程 3

(A3) : (4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 6 - (メトキシメトキシ) - 1 - 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

MeOH (150 mL) 中の (4aR, 10aR) - 6 - (メトキシメトキシ) - 1 - 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 - 7 - オール (15 g) の溶液に室温において (トリメチルシリル) ジアゾメタン (エーテル中 2 M, 246 mL) を 0.5 時間にわたって一滴ずつ添加した。混合物を濃縮して、標題化合物 (15 g) を得た。

20

【0171】

工程 4

化合物 (3) : (4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 1 - 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 - オール

濃縮する前に MeOH (150 mL) 中の 4 M HCl 溶液中の (4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 6 - (メトキシメトキシ) - 1 - 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 (15 g) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。残留物を水 (100 mL) に溶解し、水層を NaHCO_3 で pH 7 ~ 8 に塩基性化した。水層を EtOAc (100 mL 及び 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (7 g) を得た。

30

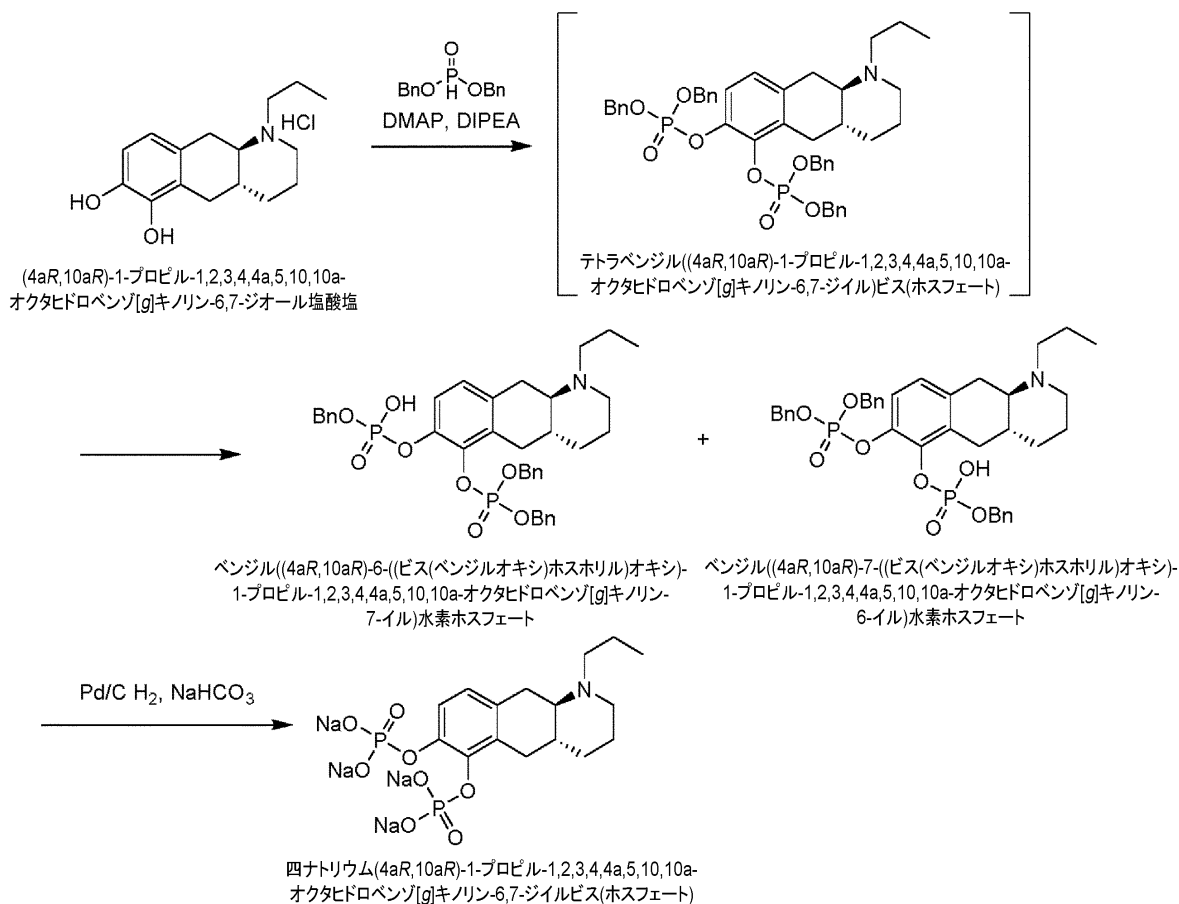
LCMS (方法 25), 保持時間 = 0.95 分, 94.0% 純度, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 276.1 \text{ m/z}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.07 - 3.18 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 5.2, 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.72 - 2.89 (m, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 2.44 (m, 2H), 2.24 (dd, $J = 12.0, 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.97 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.70 - 1.92 (m, 3H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.10 - 1.23 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

40

【0172】

【化 29】



10

20

化合物(4) : ベンジル((4aR,10aR)-6-((ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)オキシ)-1-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-7-イル)水素ホスフェート及び／又はベンジル((4aR,10aR)-7-((ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)オキシ)-1-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)水素ホスフェート [化合物(5)]

30

(4aR,10aR)-1-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-ジオール塩酸塩(1g)及びDMAP(117mg)をフラスコに添加し、CCl₄(3mL)を添加する前にそれを真空下で脱気し、Arでパージした。MeCN(15mL)、DIPEA(6.66mL)及びリン酸ジベンジル(5.02g)を添加する前に反応混合物を0℃に冷却した。水性KH₂PO₄(0.5M、50mL)とEtOAc(20mL、30mL)との間に分配する前に混合物を0℃で2時間攪拌した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP装置(水+0.1%TFA(A)及びMeCN(B):0~20分 20%B~50%B;20.1~25分 100%B;25.1~30分 20%Bの勾配80mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250*50mm、10μm粒子カラム)を使用して分取HPLCにより残留物を精製した。粗製テトラベンジル((4aR,10aR)-1-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-ジイル)ビス(ホスフェート)(1.6g)を得た。Shimadzu LC20AP装置(水+0.1%TFA(A)及びMeCN(B):0~20分 20%B~50%B;20.1~25分 100%B;25.1~30分 20%Bの勾配80mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C1

40

50

8 250×50 mm、10 μm粒子カラム) を使用して分取HPLCにより粗製物を再び精製し、標題化合物(0.4 g)を得た。

【0173】

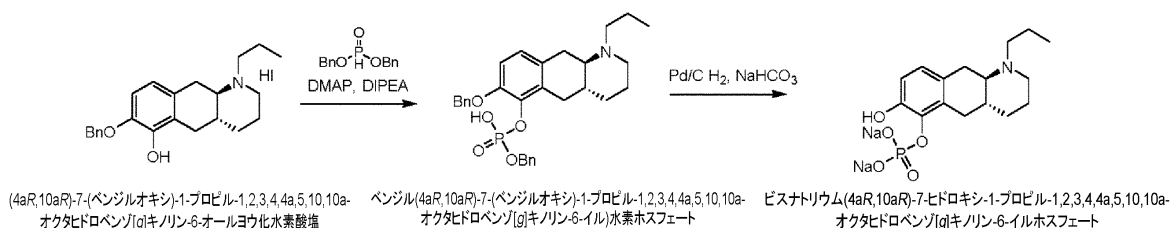
化合物(6): 四トリウム(4aR, 10aR)-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6, 7-ジイルビス(ホスフェート)

THF(20 mL) 及び水(5 mL) 中のPd/C(0.2 g, 50% (w/w)) の混合物にベンジル((4aR, 10aR)-6-((ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)オキシ)-1-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-7-イル)ハイドロゲンホスフェート及び/又はベンジル((4aR, 10aR)-7-((ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)オキシ)-1-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)ハイドロゲンホスフェート(0.4 g) 及びNaHCO₃(91 mg)をN₂下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂でパージした。触媒を濾過で除去する前に混合物をH₂(50 psi)下において室温で12時間攪拌した。濾液を濃縮して、標題化合物(0.22 g)を得た。

¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 7.17(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.84(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.55(d, J=12.0 Hz, 1H), 3.39(d, J=15.2 Hz, 1H), 3.23-3.32(m, 3H), 3.11-3.14(m, 2H), 2.83(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.81-2.08(m, 5H), 1.69-1.71(m, 1H), 1.40-1.43(m, 1H), 0.97(t, J=7.2 Hz, 3H).

QC-LCMS(方法0-30 HPLC-AB), 保持時間=2.74分, [M+H]⁺=422.1 m/z.

【化30】



【0174】

化合物(7): ベンジル((4aR, 10aR)-7-((ベンジルオキシ)-1-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)ハイドロゲンホスフェート

オープン乾燥させたマイクロ波フラスコに(4aR, 10aR)-7-((ベンジルオキシ)-1-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-オールヨウ化水素酸塩(2 g) 及びDMAP(174 mg)を添加した。MeCN(30 mL)を添加する前にフラスコを真空下で脱気し、アルゴンでパージした。CCl₄(6 mL)、DIPEA(9.91 mL) 及びリン酸ジベンジル(7.46 g)を添加する前に反応混合物を0℃に冷却した。水性KH₂PO₄(0.5 M、50 mL)とEtOAc(20 mL 及び30 mL)との間に分配する前に混合物を0℃で2時間攪拌した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP装置(実施1: 水+0.1% TFA(A) 及びMeCN(B): 0~20分 25%B~55%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 25%Bの勾配80 mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250×50 mm、10 μm粒子カラム。実施2: 水+0.1% TFA(A) 及びMeCN(B): 0~10分 35%B~55%B;

10. 1~12分 100%B; 12. 1~15分 35%Bの勾配60mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250*40mm、10 μ m粒子カラム)を使用して分取HPLCにより残留物を2回精製して、標題化合物(0.2g)を得た。

【0175】

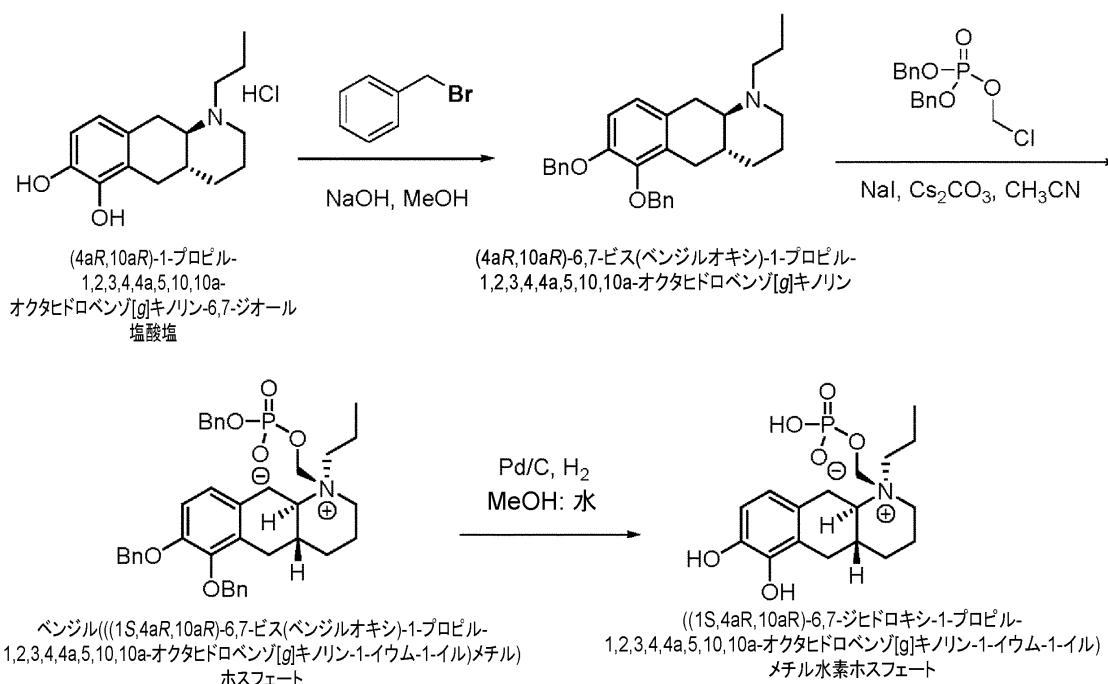
化合物(8):ビスナトリウム((4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-イル)ホスフェート

H₂O(2mL)及びTHF(10mL)中のPd/C(0.1g, 50%(w/w))の混合物にリン酸水素ベンジル((4aR, 10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-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)(0.2g)及びNaHCO₃(59mg)をN₂下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂でパージした。H₂(50psi)下において室温で混合物を36時間攪拌した。セライトのパッドを通して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物(120mg)を得た。

QC-LCMS(方法AB01), 保持時間=1.87分, [M+H]⁺=342.1m/z.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.53(d, J=8.8Hz, 1H), 6.42(d, J=8.0Hz, 1H), 2.93-3.06(m, 2H), 2.89(d, J=10.8Hz, 1H), 2.61-2.73(m, 1H), 2.22-2.40(m, 2H), 2.12(t, J=14.0Hz, 2H), 1.95-2.02(m, 1H), 1.80(d, J=12.8Hz, 1H), 1.31-1.60(m, 4H), 1.20-1.25(m, 1H), 0.99-1.08(m, 1H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H).

【化31】



【0176】

化合物(9)((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ジヒドロキシ-1-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-1-イウム-1-イル)メチル水素ホスフェート

工程1:(4aR, 10aR)-6, 7-ビス(ベンジルオキシ)-1-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

磁気攪拌子を備えた、オープン乾燥させた100mL丸底フラスコに(4aR, 10aR)-1-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-ジオール塩酸塩(0.8g)を添加した。フラスコをセプタムで密閉し、排気し、アルゴンで充填した(この手順を3回繰り返した)。脱気したメタノール(80mL)を添加し、続いて臭化ベンジル(1.60mL)及びNaOH(1.07g)を添加した。アルゴン雰囲気下において混合物を室温で10分間攪拌し、次いで60℃に加熱し、さらに90分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下において濃縮し、次いで重炭酸ナトリウム(100mL)水溶液及びEtOAc(100mL)で希釈した。相を分離し、EtOAc相を水及びブライン(2×50mL)で洗浄し、合わせた水相をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせたEtOAc相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、コンビフラッシュによって精製して、標題化合物(623mg)を得た。LCMS(方法450): 保持時間=0.73分; [M+H]⁺=442.3m/z.

[0177]

工程2: ベンジル((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ビス(ベンジルオキシ)-1-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-1-イウム-1-イル)メチル)ホスフェート

(4aR, 10aR)-6, 7-ビス(ベンジルオキシ)-1-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(200mg)、ジベンジルククロメチルホスフェート(296mg)、NaI(272mg、1.812mmol)及び炭酸セシウム(443mg、1.36mmol)を無水アセトニトリル(5.0mL)に溶解し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下において40℃で90分間攪拌する。反応混合物をEtOAc(50mL)、水(25mL)及びブライン(25mL)で希釈し、2つの相を分離した。EtOAc相を水(25mL)及びブライン(25mL)で洗浄した。水相をEtOAc(2×25mL)で抽出し、合わせたEtOAc相を濃縮した。ジエチルエーテルからの残留物の倍散により、固形物が得られ、それを回収し、分取HPLCによって精製して、標題化合物(80mg)を得た。

LCMS(方法551): RT=0.89分; [M+H]⁺=642.7m/z.

[0178]

工程3: ((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ジヒドロキシー-1-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-1-イウム-1-イル)メチル)ハイドロゲンホスフェート

メタノール20mL及び水2mL中のベンジル((1S, 4aR, 10aR)-6, 7-ビス(ベンジルオキシ)-1-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-1-イウム-1-イル)メチル)ホスフェート(78mg)の溶液を、室温で5バルにおいて、流量1.0mL/分を用いてH-Cube(10%Pd/C)に通した。標題化合物が得られた(32mg)。

¹H NMR(600MHz, メタノール-d₄) δ 6.66(d, J=8.0Hz, 1H), 6.49(d, J=8.0Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 5.03(s, 1H), 3.78(d, J=12.5Hz, 1H), 3.69-3.59(m, 2H), 3.51-3.41(m, 1H), 3.41-3.34(m, 1H), 3.16(dd, J=16.9, 5.0Hz, 2H), 2.99(t, J=13.6Hz, 1H), 2.34(dd, J=17.4, 10.5Hz, 1H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.12(d, J=13.4Hz, 1H), 1.98-1.78(m, 3H), 1.52-1.41(m, 1H), 1.05(t, J=7.2Hz, 3H).

[0179]

NMR ROESY 相関により、ジアステレオ化学が証明された。

QC-LCMS(方法551): 保持時間=0.35分; [M+H]⁺=372.4m/z.

[0180]

本発明のインビトロ及びインビボでの特徴付け

実施例 1：ヒト血漿及び肝細胞における化合物の転化

実施例 1 a：ヒト血漿における本発明の化合物の転化

凍結されたヒト血漿を解凍し、次いで $3200 \times g$ で 5 分間遠心して、壊死組織片を除去した。次いで、上清の pH 値を測定し、1%リン酸又は 1N 水酸化ナトリウムを添加して pH を 7.4 ± 0.1 に調整した。投与溶液 $2 \mu\text{L}$ (試験化合物に対して $50 \mu\text{M}$ 、ポジティブコントロール (臭化プロパンテリン) に対して $100 \mu\text{M}$) をブランク血漿 $98 \mu\text{L}$ と混合して、最終濃度の $1 \mu\text{M}$ 試験化合物及び $2 \mu\text{M}$ ポジティブコントロールを達成した。混合物をインキュベートし、0、0.5、1、2、4 及び 6 時間の所定の時点で水浴中の 37°C でのインキュベーションから試料を採取した (二つ組で)。対応する各時点で $10 \mu\text{L}$ 阻害剤及び $20 \mu\text{L}$ アスコルビン酸及び $2 \mu\text{L}$ ギ酸 (20%) を添加し、次いで「停止溶液」 (50% ACN/MeOH 中の 200 ng/mL トルブタミド + 200 ng/mL ラベタロール) $400 \mu\text{L}$ を添加して、タンパク質を沈殿させた。その物質を完全に混合し、その後、 $4,000 \text{ rpm}$ で 20 分間遠心した。次いで、上清のアリコート ($50 \mu\text{L}$) を各ウェルから試料プレートに移し、 $100 \mu\text{L}$ 超純水と混合した。LC-MS/MS 分析にかける前にプレートを 800 rpm で約 10 分間振とうした。

【0181】

実施例 1 b：ヒト肝細胞における本発明の化合物の転化

96 ウェルプレートにおいて $1 \mu\text{M}$ 化合物濃度において、二重反復でインキュベーションを行った。5% CO_2 、相対湿度 95% のインキュベータ内で 37°C での最終インキュベーションに使用される肝細胞の細胞濃度は、 0.5×10^6 細胞数/mL であった。培地のコントロール試料を細胞の非存在下において 0 及び 60 分の時点で含めた。最終インキュベーションにおいて総有機濃度は、 $\leq 1\%$ ($\text{DMSO} \leq 0.1\%$) であった。コントロール、(7-エトキシシクマリン及び 7-ヒドロキシシクマリン) を $3 \mu\text{M}$ において並行してインキュベートした。投与溶液 $2 \mu\text{L}$ (試験化合物に対して $50 \mu\text{M}$ 、ポジティブコントロールに対して $100 \mu\text{M}$) を 100 mM PBS $98 \mu\text{L}$ と混合して、最終濃度の $1 \mu\text{M}$ 試験化合物及び $2 \mu\text{M}$ ポジティブコントロールを達成した。混合物をインキュベートし、0、0.5、1、2、4 及び 6 時間の所定の時点で水浴中の 37°C でのインキュベーションから試料を採取した (二つ組で)。各試料に $10 \mu\text{L}$ 阻害剤及び $20 \mu\text{L}$ アスコルビン酸及び $2 \mu\text{L}$ ギ酸 (20%) を添加し、続いて停止溶液 (50% ACN/MeOH 中の 200 ng/mL トルブタミド + 200 ng/mL ラベタロール) $400 \mu\text{L}$ を添加した。その物質を完全に混合し、その後、 $4,000 \text{ rpm}$ で 20 分間遠心した。上清のアリコート ($50 \mu\text{L}$) を各ウェルから試料プレートに移し、 $100 \mu\text{L}$ 超純水と混合した。LC-MS/MS 分析にかける前にプレートを 800 rpm で約 10 分間振とうした。

【0182】

血漿及び肝細胞のインキュベーション試料の分析に使用される装置：

質量分析計 (LC-MS/MS) Shimadzu LC 20-AD Shimadzu UHPLC API 4000。分析カラム ACQUITY UPLC (登録商標) BEH フェニル $1.7 \mu\text{m}$ $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 。移動相 A：水中の 0.1% ギ酸。移動相 B：アセトニトリル中の 0.1% ギ酸。2.0 分で 95/5% から 5/95% に移動する勾配。流量 0.7 mL/分 。試験アイテム及び追加された分析標準 (ラベタロール又はトルブタミド) の MRM モニタリング (多重反応モニタリング)。

【0183】

実施例 2：5-HT_{2B} アゴニスト活性及び結合アッセイ

5-HT_{2B} アゴニスト活性アッセイ

HTRF 検出法を用いて、Eurofins/Cerep (France) により、イノシトールリン酸 (IP₁) 産生に対する化合物の作用を測定して、ヒト 5-HT_{2B} 受容体での化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、化合物 (2)、化合物 (3)、化合物 (6)、化合物 (8) 及び化合物 (9) のアゴニスト活性の評価を行った。簡潔には、ヒト 5-HT_{2B} 受容体がトランスフェクト CHO 細胞において発現された。10

mM H e p e s / N a O H (p H 7 . 4) 、 4 . 2 m M K C l 、 1 4 6 m M N a C l 、 1 m M C a C l ₂ 、 0 . 5 m M M g C l ₂ 、 5 . 5 m M グルコース及び 5 0 m M L i C l を含有するバッファー中に細胞を懸濁し、次いで密度 4 1 0 0 細胞／ウェルにおいてマイクロプレートに分配し、バッファー（基礎コントロール）、試験化合物又は参照アゴニストの存在下において 3 7 °C で 3 0 分間インキュベートした。刺激されたコントロールの測定のために、個々のアッセイウェルは、1 μM 5-HT を含有した。インキュベーション後、細胞を溶解し、蛍光受容体（フルオロフェン（f l u o r o p h e n）D 2 標識化 I P 1）及び蛍光供与体（ユーロピウムクリプテートで標識化された抗 I P 1 抗体）を添加した。室温において 6 0 分後、λ（E x）3 3 7 n m 並びに λ（E m）6 2 0 及び 6 6 5 n m において、マイクロプレートリーダー（R u b y s t a r , B M G）を使用して蛍光の移行を測定した。6 6 5 n m で測定されたシグナルを 6 2 0 n m で測定されたシグナルで割ることにより、I P 1 濃度を決定した（比率）。その結果を 1 μM 5-HT に対するコントロールの応答のパーセントとして表した。標準参照アゴニストは、5-HT であり、それを数通りの濃度でそれぞれの実験で試験して、濃度反応曲線を作成し、その曲線から、その E C 5 0 値は、ドーパミン機能性アッセイについて上述のように計算される。

【 0 1 8 4 】

5-HT 2 B 結合アッセイ

ヒト 5-HT 2 B 受容体に対する化合物の親和性の評価を E u r o f i n s / C e r e p (フランス (F r a n c e)) で放射性リガンド結合アッセイにおいて決定した。5 0 m M トリス H C l (p H 7 . 4) 、 5 m M M g C l ₂ 、 1 0 μM パージリン及び 0 . 1 % アスコルビン酸を含有するバッファー中の試験化合物の非存在下又は存在下において、ヒト 5 H T 2 B 受容体を発現する C H O 細胞から調製された膜ホモジネートを 0 . 2 n M [1 2 5 I] (±) D O I (1 - (4 - ヨード - 2 , 5 - ジメトキシフェニル) プロパン - 2 - アミン) と共に室温で 6 0 分間インキュベートした。非特異的な結合は、1 μM (±) D O I の存在下において決定される。インキュベーション後、0 . 3 % ポリエチレンイミン (P E I) で予浸されたガラス繊維フィルター (G F / B , P a c k a r d) を通して、試料を真空下において迅速に濾過し、9 6 試料細胞ハーベスター (U n i f i l t e r , P a c k a r d) を使用して、氷冷 5 0 m M トリス H C l で数回すすいだ。フィルターを乾燥させ、シンチレーションカクテル (M i c r o s c i n t 0 , P a c k a r d) を使用してシンチレーション計数器 (T o p c o u n t , P a c k a r d) において放射能についてカウントした。コントロール放射性リガンド特異的な結合の抑制パーセントとして結果を表す。標準参照化合物は、(±) D O I であり、それを数通りの濃度でそれぞれの実験で試験して、競合曲線が得られ、その曲線からその I C 5 0 が計算される。

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 実施例2により得られた本発明の化合物の生体外での活性

	化合物	5-HT2B EC ₅₀ (nM)/E _{max}
親化合物	(I)	2900nM/50%
現況技術におけるプロドラッグ	(Ia)	>6000nM,58%@30μM
	(Ib)	3.8nM/79%
	(Ic)	-5%@10μM
本発明の化合物	化合物(2)	30% @10μM
	化合物(3)	27% @10μM
	化合物(6)	4% @10μM
	化合物(8)	0% @1 μM
	化合物(9)	-1% @10μM

*結合親和性を示す(指定の濃度でのコントロール、特異的結合の阻害%)

【0186】

実施例3：ラットにおけるPK実験

すべての実験に関して、約0.68mLの血液試料を尾又は舌下静脈から採取し、予め冷却されており、且つ水中のアスコルビン酸80μL及び100mMD-糖酸1,4ラクトン40μLからなる安定化溶液で調製されたK3EDTAチューブに血液試料を入れた。チューブを6～8回穏やかに反転させ、十分に混合し、次いで湿った氷上に置いた。遠心分離するまで、回収チューブを湿った氷上に30分までの間置いた。湿った氷から除去した後、遠心分離を直ちに開始した。遠心分離が終了した直後に試料を湿った氷上に戻した。予め冷却されたギ酸(20%)を含有する適切に標識された3つのクライオチューブのそれぞれに血漿130μLの3つの副試料を移した(チューブは、予めスパイクされており、使用前に冷蔵保存された)。チューブの蓋を直に取り換え、穏やかに6～8回反転させることにより、血漿溶液を完全に混合した。サンプリング後60分以内に試料を名目上-70℃において凍結保存した。遠心条件は、4℃で3000Gにおいて10分間であった。回収後、血漿を氷水上に置いた。約-70℃での最終保存。

【0187】

固相抽出又は直接タンパク質沈殿に続いて、UPLC-MS/MSによって血漿試料を分析した。応答を補正する内標準を使用した、化合物(I)の特異的な質量/電荷トランジションのモニタリングによる陽イオンモードでのエレクトロスプレーを用いたMS検出。適切なノンコンパートメント技術を用いて標準ソフトウェアを使用して、濃度-時間データを分析し、誘導PKパラメーターの推定値を得た。

【0188】

化合物(Ia)を投与することからの化合物(I)の分析に使用される装置：

質量分析計(LC-MS/MS) Waters Acquity-Sciex API 5000。分析カラムWaters BEH UPLC Phenyl 100×2.1m

mカラム、粒径1.7 μm 。移動相A：20mMギ酸アンモニウム（水性）+0.5%ギ酸。移動相B：アセトニトリル。6.1分で95/5%から2/98%に移動する勾配。流量0.5mL/分。試験アイテム及び追加された分析標準のMRMモニタリング（多重反応モニタリング）。

投与及び血液サンプリング：Charles River Laboratories, Sulzfeld, GermanyによってHanウィスターラットが供給された。自動制御の人工的な12時間の明及び暗サイクルを維持した。Brogaardenから入手した標準実験室食餌（Altromin1324ペレット）がラットに与えられた。ラットは、食餌に自由にアクセスできた。研究（4週間の毒性研究）中、経管栄養法によってラットに（Ia）の用量を1日1回経口投与した。（Ia）300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が投与されたラットから、雄のサテライト動物3匹からの血液試料を29日目の以下の時点：投与後0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間で採取した。

【0189】

化合物（Ib）の投与からの化合物（I）の分析に使用される装置：

質量分析計（LC-MS/MS）Waters Acquity-Sciex API 5000。分析カラムWaters BEH UPLC Phenyl 100 $\times$ 2.1mmカラム、粒径1.7 μm 。移動相A：20mMギ酸アンモニウム（水性）+0.5%ギ酸。移動相B：アセトニトリル。6.1分で95/5%から2/98%に移動する勾配。流量0.5mL/分。試験アイテム及び追加された分析標準のMRMモニタリング。

投与及び血液サンプリング：Charles River Laboratories (UK)によってHanウィスターラットが供給された。自動制御の人工的な12時間の明及び暗サイクルを維持した。標準実験室食餌（Teklad 2014C Diet）がラットに与えられた。ラットは、食餌に自由にアクセスできた。研究（26週間の毒性研究）中、経管栄養法によってラットに（Ib）の用量を1日1回経口投与した。（Ib）300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が投与されたラットから、雄のサテライト動物3匹からの血液試料を182日目の以下の時点：投与後0.5、1、2、4、8及び24時間で採取した。

【0190】

化合物（Ic）、化合物（2）、化合物（3）、化合物（8）及び化合物（9）の投与からの化合物（I）の分析に使用される装置：

質量分析計（LC-MS/MS）Waters Acquity-Waters Xevo TQ-S。分析カラムAcquity BEH C18 100 $\times$ 2.1mm、1.7 μm 。移動相A：20mMギ酸アンモニウム+0.2%ギ酸。移動相B：アセトニトリル+0.2%ギ酸。11.0分で95/5%から5/95%に移動する勾配。流量0.3mL/分。試験アイテム及び追加された分析標準のMRMモニタリング。

【0191】

化合物（Ic）、化合物（2）、化合物（3）、化合物（8）及び化合物（9）の投与及び血液サンプリング：Envigo, UKによってHanウィスターラットが供給された。自動制御の人工的な12時間の明及び暗サイクルを維持した。標準実験室食餌Teklad 2014Cがラットに与えられた。ラットは、食餌に自由にアクセスできた。試験化合物を単回経口経管栄養法で雄のHanウィスターラットに経管栄養法によって経口投与した。ラットに（Ic）494 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物（8）392 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物（9）426 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物（3）359 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び化合物（2）551 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した。雄の動物3匹からの血液試料を1日目の以下の時点：投与後1、0.25、0.5、2、4、8及び24時間で採取した。

【0192】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4. 実施例3に従って、0.300mg/kg(Ia)、0.300mg/kg(Ib)、551 μ g/kg 化合物(2)、359 μ g/kg 化合物(3)、392 μ g/kg 化合物(8)及び 426 μ g/kg 化合物(9)を及びウィスターラットに経口投与した後の、(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 (化合物(I))の PK パラメーター

	化合物	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg*h/mL)	24 時間での曝露 (pg/mL)
現況技術における プロドラッグ	(Ia)	1.0	3160	13600	48 $\pm$ 26
	(Ib)	1.0	4990	31000	147 $\pm$ 28
	(Ic)	1.0	14	104	N/A
本発明の化合物	化合物(2)	24	380	5590	380 $\pm$ 230
	化合物(3)	8	77	1380	39 $\pm$ 10
	化合物(8)	0.08	830	8740	526 $\pm$ 176
	化合物(9)	1	667	8870	466 $\pm$ 61

10

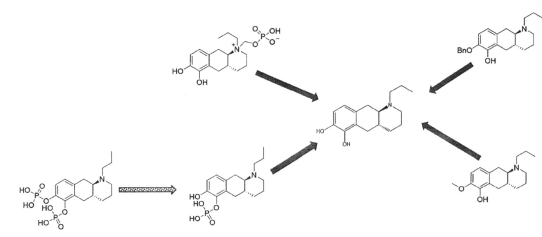
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】

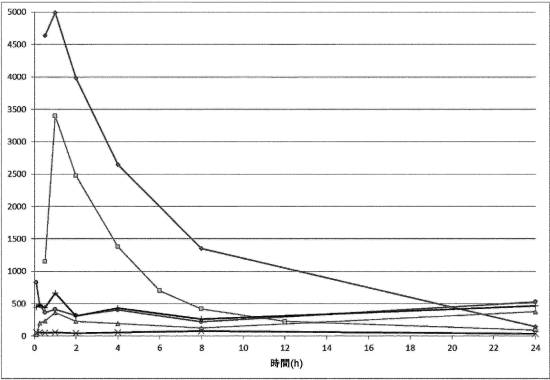


図 2

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30

(72)発明者 エーシック, エルハド

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルス
スカベット内

(72)発明者 ユール, マーティン

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルス
スカベット内

(72)発明者 ジェンセン, クロース, ジョルビツヒ

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルス
スカベット内

(72)発明者 プーシュル, アスク

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルス
スカベット内

(72)発明者 バン・アンダーソン, ベニー

デンマーク国 2 5 0 0 バルビー, オッテイリアベエイ 9, ハー・ルンドベック・アクチエゼルス
スカベット内

審査官 石田 傑

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 6 8 8 9 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 8 9 0 (J P , A)

LIU, D. et al., A novel synthesis and pharmacological evaluation of a potential dopamine D
1/D2 agonist: 1-Propyl-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydrobenzo[g]quinoline-6,7-diol, Bioorgan
ic & Medicinal Chemistry, 2008年, Vol.16, No.6, pp.3438-3444

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

C 0 7 F

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)