

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7641234号

(P7641234)

(45)発行日 令和7年3月6日(2025.3.6)

(24)登録日 令和7年2月26日(2025.2.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 H 17/02 (2006.01)

C 0 7 H 17/02

C S P

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

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

請求項の数 25 (全120頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-563212(P2021-563212)

(86)(22)出願日 令和2年5月19日(2020.5.19)

(65)公表番号 特表2022-533913(P2022-533913
A)

(43)公表日 令和4年7月27日(2022.7.27)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/063914

(87)国際公開番号 WO2020/234274

(87)国際公開日 令和2年11月26日(2020.11.26)

審査請求日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(31)優先権主張番号 PA201900608

(32)優先日 令和1年5月21日(2019.5.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
デンマーク(DK)

(73)特許権者 591143065

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

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100141195

弁理士 西澤 恵美子

(72)発明者 ユルゲンセン, 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ツト内

最終頁に続く

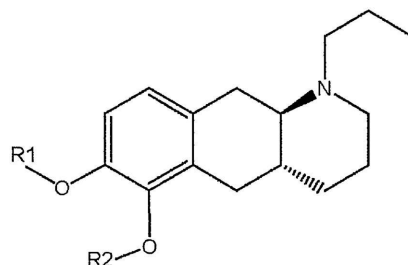
(54)【発明の名称】 パーキンソン病の治療に使用するための新規なカテコールアミンプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I d)

【化1】



(Id)

(式中、

a) R 1 は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択され、且つR 2 は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか;又は

b) R 1 は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR 2 は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(

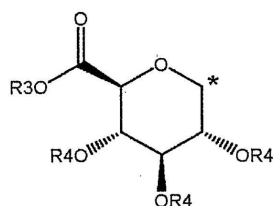
O) C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R₁及びR₂は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

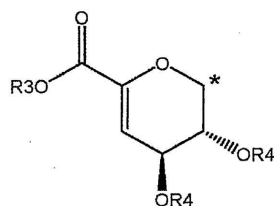
d) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

【化2】



(i)



(ii)

10

ここで、*は、結合点を示し；

置換基(i)上の結合点での炭素原子は、S立体配置であり；

R₃は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R₄は、H、-C(O)C₁～C₆アルキル及び-C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基(i)におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂は、両方とも置換基(i)ではあり得ないことを条件とし；及び

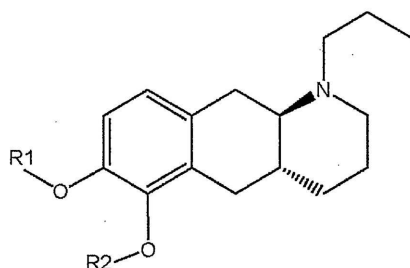
R₁及びR₂の一方が置換基(i)であり、置換基におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂の他方は、Hではあり得ないことを条件とする)

に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I d)

【化3】



(Id)

30

(式中、

a) R₁は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、且つR₂は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか；又は

b) R₁は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R₁及びR₂は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

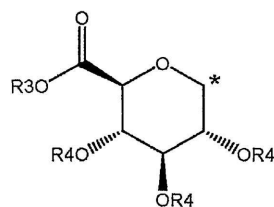
d) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

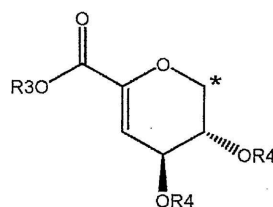
40

50

【化 4】



(i)



(ii)

ここで、*は、結合点を示し；

置換基 (i) 上の結合点での炭素原子は、S 立体配置であり；

R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニ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であって；

但し、置換基 (i) における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) ではあり得ないことを条件とし；及び

R 1 及び R 2 の一方が置換基 (i) であり、置換基における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 の他方は、H ではあり得ないことを条件し；及び

前記式 (I d) の化合物は、以下の化合物

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 7 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 6 - アセトキシ - 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 - 7 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、及び

メチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - [[(4 a R, 10 a R) - 1 - プロピル - 6 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - メトキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート

の 1 つではないことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (i) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) によって表され；

ここで、R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；かつ

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニルから選択され；

但し、R 3 及び R 4 が両方とも H であることはないことを条件とする、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (i i) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i i) によって表され；

ここで、R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；かつ

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニルから選択される、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R 1 は、H、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び－C（O）C₁～C₄ アルキルからなる群から選択される、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。

【請求項 6】

R 1 は、H、C₁～C₃ アルキル、ベンジルからなる群から選択される、請求項 1～5 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。

【請求項 7】

R 2 は、H、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び－C（O）C₁～C₄ アルキルからなる群から選択される、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。

10

【請求項 8】

R 2 は、H、C₁～C₃ アルキル、ベンジルからなる群から選択される、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。

【請求項 9】

R 3 は、H、C₁～C₄ アルキル及びベンジルから選択される、請求項 1～8 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。

【請求項 10】

R 4 は、H、－C（O）C₁～C₄ アルキル及び－C（O）フェニルから選択される、請求項 1～9 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。

【請求項 11】

20

R 4 は、H 及び－C（O）C₁～C₄ アルキルから選択される、請求項 1～10 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。

【請求項 12】

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基（i）によって表されるか、又は R 1 及び R 2 は、両方とも置換基（ii）によって表される、請求項 1～11 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。

【請求項 13】

（2 S，3 R，4 S，5 S，6 S）－2－（（（4 a R，10 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－イル）オキシ）－6－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－2 H－ピラン－3，4，5－トリイルトリアセテート；

30

（2 S，3 R，4 S，5 S，6 S）－2－（（（4 a R，10 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）オキシ）－6－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－2 H－ピラン－3，4，5－トリイルトリアセテート；

（2 R，3 R，4 S）－2－（（（4 a R，10 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）オキシ）－6－（メトキシカルボニル）－3，4－ジヒドロ－2 H－ピラン－3，4－ジイルジアセテート；

（2 S，3 S，4 S，5 R，6 S）－6－（（（4 a R，10 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－イル）オキシ）－3，4，5－トリヒドロキシテトラヒドロ－2 H－ピラン－2－カルボン酸；

40

（2 S，3 R，4 S，5 S，6 S）－2－（（（4 a R，10 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－イル）オキシ）－6－（（ベンジルオキシ）カルボニル）テトラヒドロ－2 H－ピラン－3，4，5－トリイルトリス（2，2－ジメチルプロパノエート）；

（2 S，3 S，4 S，5 R，6 S）－6－（（（4 a R，10 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]

50

キノリン-6-イル) オキシ) -3, 4, 5-トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) -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-イル) オキシ) -6-(ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸;

10

(2R, 3R, 4S) -3, 4-ジヒドロキシ-2-((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) オキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) -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-イル) オキシ) -6-(エトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -2-(エトキシカルボニル) -6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート;

20

エチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシレート;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) -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-イル) オキシ) -6-(エトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート);

30

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -2-(エトキシカルボニル) -6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート);

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -2-(ベンジルオキシ) カルボニル) -6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート;

40

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) -2-((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) オキシ) -6-(メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート;

50

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート ;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5-トリリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 ;

10

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - ((メトキシ) カルボニル) - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - ((エトキシ) カルボニル) - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

20

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5-トリリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 ;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ; 及び

30

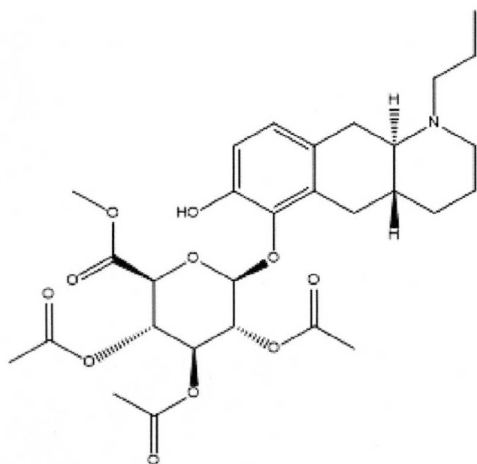
(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6-ヒドロキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-7-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

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。

【請求項14】

以下の式

40

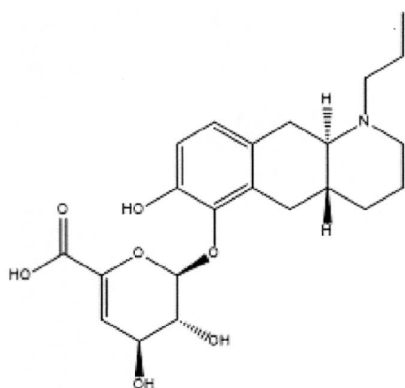


10

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

以下の式

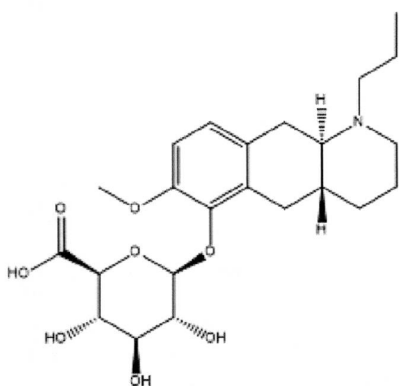


20

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】

以下の式



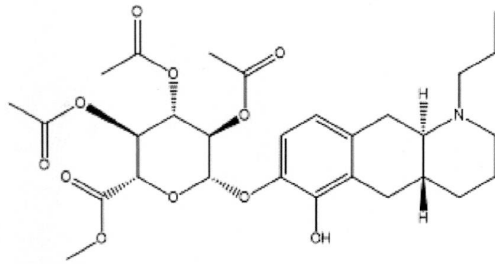
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

以下の式

50

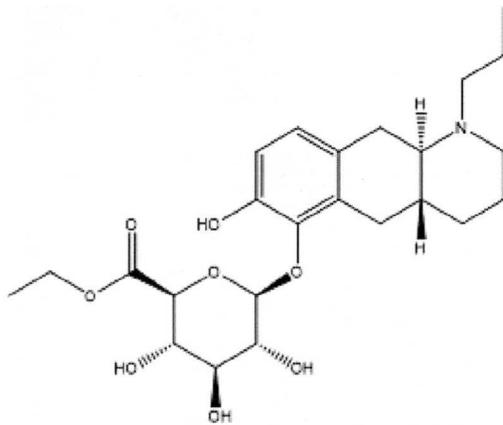


を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 18】

以下の式

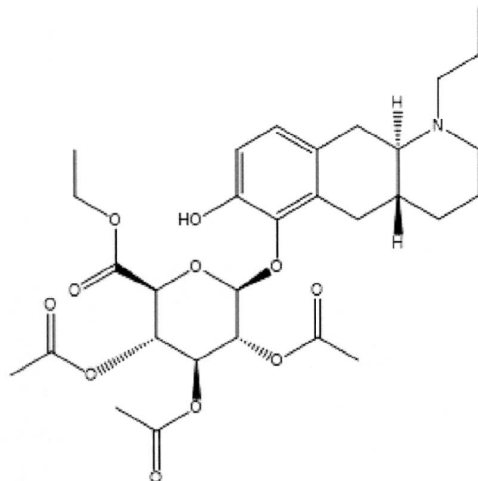


20

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 19】

以下の式



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 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 21】

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7 - アセトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g]

50

キノリン-6-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6-アセトキシ-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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、及び

メチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - [[(4aR, 10aR) - 1-プロピル-6 - [(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6-メトキシカルボニル-テトラヒドロピラン-2-イル] オキシ-3, 4, 4a, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ [g] キノリン-7-イル] オキシ] - 3, 4, 5-トリアセトキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレート

10

からなる群から選択され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。

【請求項22】

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、化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含み、前記化合物は、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7-アセトキシ-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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、

20

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6-アセトキシ-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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、及び

メチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - [[(4aR, 10aR) - 1-プロピル-6 - [(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6-メトキシカルボニル-テトラヒドロピラン-2-イル] オキシ-3, 4, 4a, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ [g] キノリン-7-イル] オキシ] - 3, 4, 5-トリアセトキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレート

30

から選択される、医薬組成物。

【請求項23】

治療に使用するための、請求項1～19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。

【請求項24】

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1～19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。

40

【請求項25】

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1～19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

50

の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「間接的経路」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Poewe 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。

10

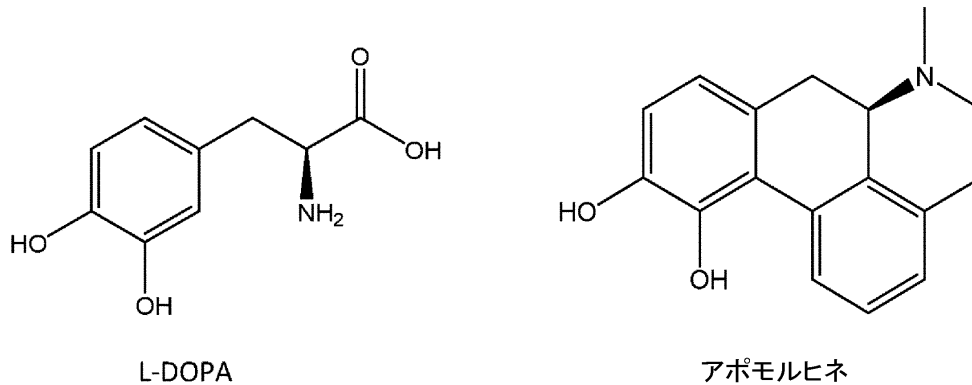
20

30

40

50

【化 1】



10

【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。

20

【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がサルで研究された場合（Bibbiani et al., Chase Experimental 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。

30

40

【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

50

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 (MDO) 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。

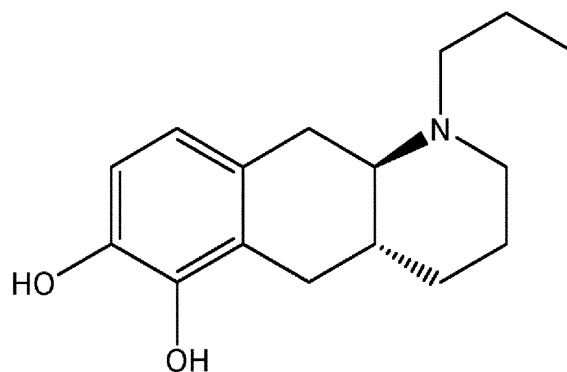
【0011】

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-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。

【化2】



(I)

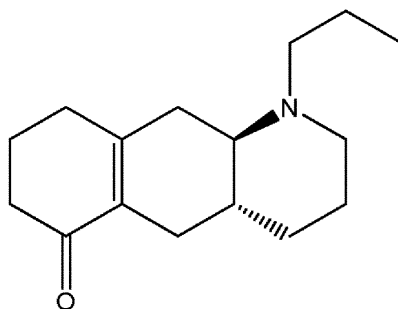
化合物 (I) は、混合D1及びD2活性を有するドーパミン受容体アゴニストである。化合物 (I) のいくつかのプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。

【0013】

Liu et al., J. Med. Chem. (2006), 49: 1494-149

8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(Ia)のエノン誘導体を開示している。

【化3】



(Ia)

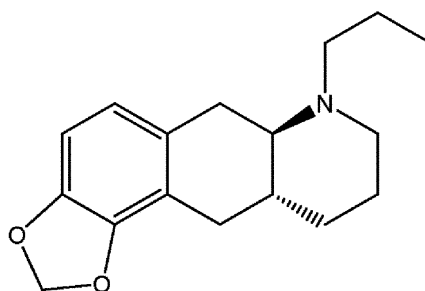
10

【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(Ib)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。

20

【化4】



(Ib)

30

【0015】

ラット及びヒト肝細胞における化合物(I)への化合物(Ib)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(Ia)及び(Ib)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(Ia)及び(Ib)の両方とも有効であると判明しており、化合物(Ia)及び(Ib)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。

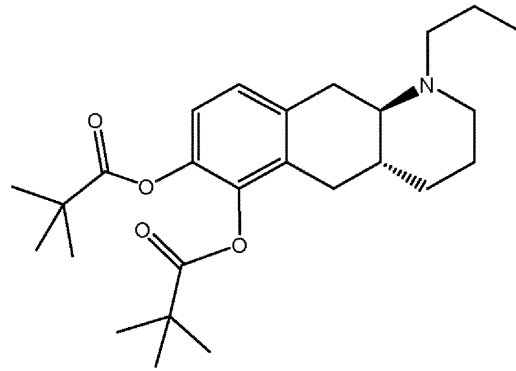
40

【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、式(Ic)の従来のエステルプロドラッグである。

50

【化 5】



(Ic)

【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。

【0018】

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キングが国際公開第2004/052841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】

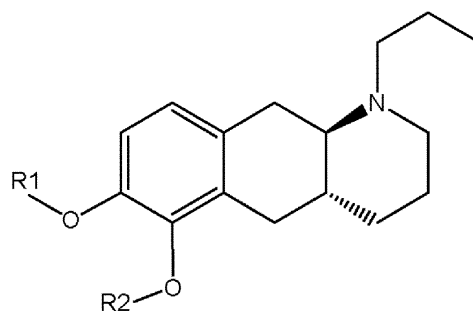
【0019】

本発明は、分子における遊離ヒドロキシル及びカルボン酸基のエステル化によってさらに誘導体化された化合物(I)のグルクロニド誘導体又は化合物(I)の不飽和グリコシル誘導体、及びエステル誘導体、及びエーテル誘導体である、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(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。

【0020】

したがって、本発明は、式(I d)

【化 6】



(Id)

(式中、

a) R1は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、

ベンジル及び－C（O）C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、且つR₂は、以下の置換基（i）及び（ii）の1つから選択されるか；又は

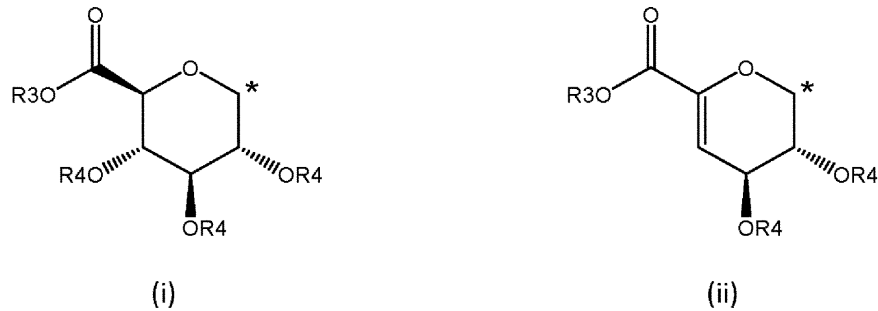
b）R₁は、以下の置換基（i）及び（ii）の1つから選択され、且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び－C（O）C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c）R₁及びR₂は、以下の置換基（i）及び置換基（ii）から独立して選択されるか；又は

d）R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基（i）によって表されるか；又は

e）R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基（ii）によって表され；

【化7】



ここで、*は、結合点を示し；

置換基（i）上の結合点での炭素原子は、S立体配置であり；

R₃は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R₄は、H、－C（O）C₁～C₆アルキル及び－C（O）フェニルから選択され；

但し、置換基（i）におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂は、両方とも置換基（i）ではあり得ないことを条件とし；及び

R₁及びR₂の一方が置換基（i）であり、置換基におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂の他方は、Hではあり得ないことを条件とする）

の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0021】

本発明の一態様は、式（Id）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。

【0022】

本発明の別の態様は、薬剤として使用される式（Id）による化合物に関する。

【0023】

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（Id）による化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0024】

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（Id）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。

【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を製造するための、式（Id）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。

【0026】

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 (i i) 上の結合点での炭素原子 (実施形態 1 に示される) は、(i i) のアノマー位置にある。

【0027】

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。

【0028】

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。

【0029】

「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。

【0030】

「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。

【0031】

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。

【0032】

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 (4 a R, 10 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 (4 a R, 10 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。

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

「アルキル」という用語は、炭素原子1~10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。同様に、「C₁~C₆アルキル」という用語は、明示されていない限り、炭素原子1~6個を含有する直鎖又は分岐鎖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。「直鎖状C₁~C₆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）飽和炭化水素を意味する。かかる基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、1-ブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルが挙げられる。

【0036】

「カルボニル」という用語は、-C（O）-基を表す。

【0037】

「C₃~C₆シクロアルキル」という用語は、炭素原子3、4、5又は6個を含有する飽和、一価、単環式炭化水素環（「C₃~C₆シクロアルキル」）を意味する。前記C₃~C₆シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基である。

【0038】

「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基を介して親分子部位に結合されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。同様に、「-C（O）C₁~C₆アルキル」という用語は、カルボニル基を介して親分子部位に結合されている、本明細書で定義されるC₁~C₆アルキルを意味する。

【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、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

10

20

30

40

50

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】

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】

10

20

30

40

50

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。

【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。

【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。

【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(g l i d a n t)、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、溶媒、賦形剤(v e h i c l e)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 e

10

20

30

40

50

dition (2013), Edited by Allen, Loyd V., Jr. に開示される技術など、従来の技術に従い、薬学的に許容される賦形剤を用いて製剤化され得る。

【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】

固形経口剤形は、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、固形剤形は、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、固形剤形は、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】

固形経口剤形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】

液体経口剤形は、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。液体経口剤形は、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。液体経口剤形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。液体経口剤形は、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、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1a】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。縞状の矢印：インビボで実証された転化。オープンな矢印：実証されてない転化。よりよい概要を提供するために、図は、図1a～1eに分けられている。Rは、メチル、エチル及びベンジルから選択される。

【図1b】同上。

【図1c】同上。

【図1d】同上。

【図1e】同上。

【図2a】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：化合物(I)(pg/mL)の血漿中濃度。2a：以下の化合物■：化合物(I a)；◆化合物(I b)；点線付きの◆：化合物(I d-i b)；点線付きのX：化合物(I d)；点線付きのn：化合物(I d-i a b)；▲：化合物(9)；●：化合物(15)；X：化合物(27)；及び□化合物(2)の投与後に得られたプロファイル。2b：以下の化合物■：化合物(I a)；◆：化合物(I b)；▲：A2；□：A7の投与後に得られたプロファイル。

【図2b】同上。

【図3】図3及び4：賦形剤(H₂O、経口)又は化合物(I d-i a)(10、30、100又は300µg/kg、経口)での治療後の、且つ標準治療(SoC)：アポモルヒネ(APO、3mg/kg、皮下)、プラミペキソール(PPX、0.3mg/kg、皮下)と比較した歩行活動時間経過(図3)及び総移動距離(図4)である。60分の試験チャンバ内の習慣化期間後にt=60分において動物に投与し、その後、活動を350分間モニターした。ダン多重比較検定と共にクラスカル-ウォリス検定を用いてデータを評価し、全体のP値<0.0001が得られた。図3：X軸：時間(分)；Y軸：移動距離(cm)±SEM/5分-bins。図4：Y軸：総移動距離(cm)±SEM。ポストホック比較(賦形剤群に対する)の有意性レベルが示される：*<0.05、**<0.01、***<0.001、****<0.0001。

【図4】同上。

【図5】図5及び6：化合物(I d-i a)と化合物(I)との血漿中濃度間の関係及び化合物(I d-i a)(100µg/kg、経口)によって誘発される機能亢進(図5)、並びに血漿アポモルヒネ濃度とアポモルヒネ(3mg/kg、皮下)によって誘発される機能亢進との対応する関係(図6)である。X軸時間(分)；Y軸左：移動距離(cm)±SEM/5分-bins；Y軸右(図5)：化合物(I)の血漿中濃度(pg/mL)；Y軸右(図6)：アポモルヒネの血漿中濃度(ng/mL)。□：移動距離(cm)

) ●血漿濃度。

【図 6】 同上。

【発明を実施するための形態】

【0068】

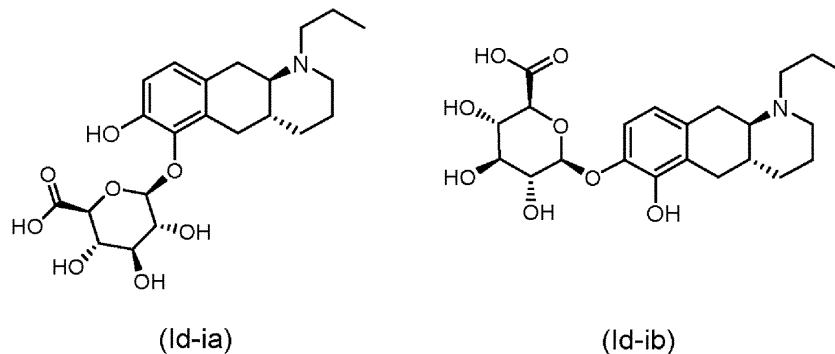
発明の詳細な説明

本発明者らは、遊離ヒドロキシル及びカルボン酸基のエステル化によってさらに誘導体化されたグルクロニド誘導体、化合物（I）の不飽和グリコシル誘導体、及びエステル誘導体、及びエーテル誘導体である新規な化合物を同定した。これらの化合物は、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（例えば、国際公開第2009/026934号パンフレットを参照されたい）。

【0069】

本発明者らは、化合物（I）が、以下に示される式を有するグルクロニド誘導体（Id-i a）及び（Id-i b）とラット及びヒト肝細胞において抱合することを確認した。

【化 8】



【0070】

抱合体は、体内での抱合及び脱抱合により、化合物（I）に転化されることが示された。

【0071】

グルクロニド誘導体は、腸内で不安定であることが一般に知られている。誘導体は、非常に極性及び可溶性の代謝産物として形成されて、体からの化合物の除去を促進し、結果的に容易に排出される。例えば、胆管カニューレ挿入されたラットにおいて、グルクロニド抱合体は、多くの場合に胆汁中で見つけられ、その脱抱合体（すなわち親化合物）は、大便中で見つけられる。ときに続いて再吸収される親化合物への腸内のグルクロニド抱合体のバックコンバージョン（back-conversion）は、腸肝再循環プロセスの一部として知られている。上述されるように、アポモルヒネなどのフェネチルカテコールアミンの経口投与は、一般に、バイオアベイラビリティが低いために成功しないことが証明されている。同様に、化合物（I）も低い経口バイオアベイラビリティを有する（Liu et al., Bioorganic Med. Chem. (2008), 16:3438-3444）。これを念頭において、且つ胃腸管におけるグルクロニド抱合体の不安定性を考慮すると、化合物（I）のグルクロニド抱合体の経口投与を用いて、化合物の十分な血漿曝露を達成できることは、期待されないであろう。

【0072】

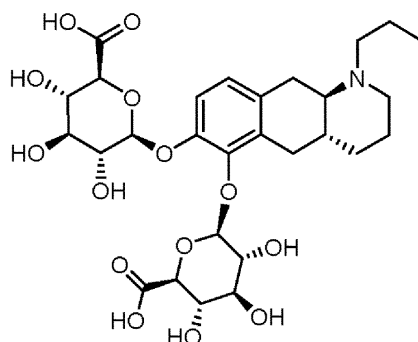
経口送達のためのプロドラッグとしてグルクロニド誘導体を適用する原則は、レチノイン酸に関して（Goswami et al., J. Nutritional Biochem. (2003) 14:703-709）並びにモルヒネに関して（Stain-Teixier et al., Drug Metab. 及び Disposition (1998) 26(5):383-387）考察されている。いずれの研究からも、誘導体を経口投与した後の親化合物の曝露レベルが非常に低いことが示された。他の研究では、腸管シス

テム自体からのプロドラッグの乏しい吸収に基づく、潰瘍性大腸炎の治療のための、大腸へのブデソニドの局所送達のためのプロドラッグとしてのブデソニド-β-D-グルクロニドの使用が示唆されている (Nolen et al., J. Pharm Sci. (1995), 84 (6) : 677-681)。

【0073】

それにもかかわらず、ラット及びミニブタにおける化合物 (I) の代謝産物としてすべて同定されている、以下の式

【化9】



(Id-iab)

を有するグルクロニド抱合体 (Id-ia)、(Id-ib) 及び (Id-iab) の経口投与により、血漿中の化合物 (I) の全身的な曝露を提供し、化合物 (I) の経口活性プロドラッグとしての化合物 (I) のグルクロニド誘導体の有用性が示唆されることが観察された。本発明は、分子における遊離ヒドロキシル及びカルボン酸基のエステル化によってさらに誘導体化される化合物 (I) のグルクロニド誘導体を提供する。不飽和グリコシル誘導体 (化合物 (9) によって例示される) も本発明の範囲によって包含される。本発明の範囲は、化合物 (I) のエステル誘導体及びエーテル誘導体も包含する。

【0074】

実施例3に従い、ウィスターラットへの化合物 (Ia)、(Ib)、(Id-ia)、(Id-ib) 及び (Id-iab) 並びに本発明の例示的な化合物の経口投与から得られる化合物 (I) の血漿濃度プロファイルを図2に示す。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 (Ib) 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。ウィスターラットへの化合物 (Ia) 及び (Ib) 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見出された。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、血漿中の化合物 (I) の持続性曝露を伴って吸収速度が遅くなり、急速なピーク血漿濃度を防ぐ。さらに、得られた化合物 (I) のAUCは、化合物 (Ia) 及び (Ib) の投与後に得られるAUCよりも一般に低い、ウィスターラットにおける化合物 (I) の血漿曝露は、24時間を通して維持される。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 (Ia) 及び (Ib) 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 (Ic) 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 (Ic) 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。

【0075】

式（Ⅰ）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（15）、化合物（2）及び化合物（9）について、すべてがインビボで転化を示し、化合物（Ⅰ）の出現は、インビトロで検出することができなかった。化合物の一部に関して、化合物（Ⅰ）の直接的な出現は、インビトロ研究で確認されなかったが、図 1 の概略図から、これらの化合物が化合物（Ⅰ）に転化されることが合理的である。例えば、アセチル化グルクロニド誘導体である化合物（11）は、化合物（Ⅰd-i a）に転化され、それが化合物（Ⅰ）に転化される。他の例は、アセチル化ビス-グルクロニド誘導体である I 2 である。この化合物について、インビトロでの転化を実証することができなかった（その化合物は、インビボで試験されていない）。しかしながら、図 1 の概略図を全体的に見た場合、I 2 が化合物（Ⅰd-i a b）を経て化合物（Ⅰ）に転化されることが合理的である。一般に、概略図を全体的に見ると、エステル化グルクロニド誘導体は、一般に、直接又はそれぞれのグルクロニド誘導体（（Ⅰd-i a）、（Ⅰd-i b）若しくは（Ⅰd-i a b）を経て化合物（Ⅰ）に転化されることが妥当と思われる。

【0076】

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。

【0077】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1: 生体外及び生体内で確認された代謝産物

化合物 ID	ヒト血漿における インキュベーション	ヒト肝細胞における インキュベーション	経口投与後の生体内 PK 研究 (ラット)
	確認された代謝産物		
(Id-ia)	化合物(I)	化合物(I)	化合物(I)
(Id-ib)	化合物(I)	化合物(I)	化合物(I)
(Id-iab)	化合物(I)	化合物(I)	化合物(I)
化合物(27)	化合物(Id-ib)	nd	化合物(I)
I2	nd	nd	nt
A3	化合物(27)	nd	nt
化合物(9)	nd	nd	nt
化合物(6)	nd	nd	nt
化合物(12)	化合物(I)及び (Id-ia)	nd	nt
化合物(3)	化合物(9)	nd	nt
化合物(26)	化合物(6)	nd	nt
化合物(2)	化合物(Id-ia)	nd	化合物(I)
化合物(14)	化合物(6)	nd	nt

【 0 0 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 ID	ヒト血漿における インキュベーション	ヒト肝細胞における インキュベーション	経口投与後の生体内 PK 研究 (ラット)
	確認された代謝産物		
化合物(11)	化合物(Id-ia)及び 化合物(12)	nd	nt
A2	化合物(I)	化合物(I)	化合物(I)
化合物(4)	化合物 A2	nd	nt
化合物(1)	化合物 A2, 化合物(2)	化合物 A2, 化合物(4)	nt
化合物(10)	化合物 A2, 化合物(4)	化合物 A2, 化合物(4)	nt
化合物(24)	nd	nd	nt
化合物(25)	化合物 A2, 化合物(24)	化合物 A2, 化合物(24)	nt
化合物(13)	nd	化合物(14)	nt
化合物(5)	化合物(24)	化合物(24)	nt
A7	nd	化合物(I)	化合物(I)
化合物(15)	nd	nd	nt
化合物(21)	nd	nd	nt
化合物(22)	化合物(21)	化合物(21)	nt

【 0 0 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 ID	ヒト血漿における インキュベーション	ヒト肝細胞における インキュベーション	経口投与後の生体内 PK 研究 (ラット)
	確認された代謝産物		
化合物(23)	nd	nd	nt
化合物(20)	化合物(21)	化合物(21)	nt

nt: 未試験

nd: 未検出

【0080】

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。

【0081】

化合物（I d - i a）は、実施例 4 に従ってラットの歩行活動アッセイにおいてさらに調べられた。化合物（I d - i a）の経口投与後に得られるドーパミン作動性作用がアッセイから実証された（図 3、4 及び 5 を参照されたい）。化合物（I d - i a）は、インビトロドーパミン作動性活性を保持しない（データを示さず）という事実から、ラット歩行活動アッセイにおける化合物（I d - i a）の作用は、化合物（I）への化合物（I d - i a）の転化によって得られることがさらに示されている。

【0082】

最終的に、先行技術の化合物（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）。

【0083】

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。

【0084】

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ドアロ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。

【0085】

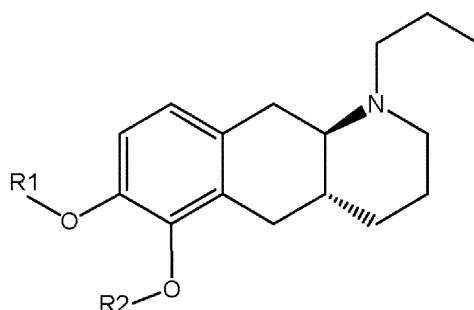
本発明の実施形態

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。

【0086】

E1. 式(I d)

【化10】



(Id)

(式中、

a) R1は、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択され、且つR2は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか；又は

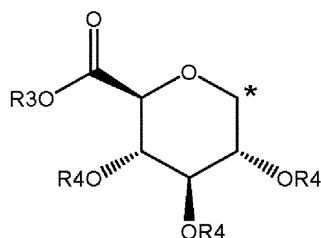
b) R1は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR2は、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R1及びR2は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

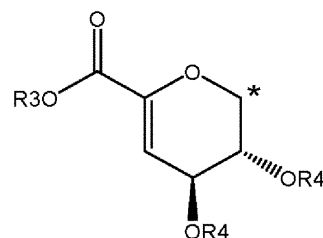
d) R1及びR2は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R1及びR2は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

【化11】



(i)



(ii)

ここで、*は、結合点を示し；

置換基(i)上の結合点での炭素原子は、S立体配置であり；

R3は、H、C₁~C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R4は、H、-C(O)C₁~C₆アルキル及び-C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基(i)におけるR3及びR4の両方がHである場合、R1及びR2は、両方とも置換基(i)ではあり得ないことを条件とし；及び

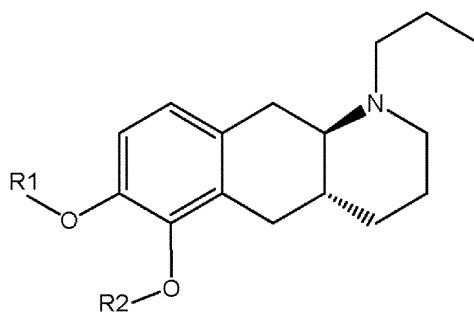
R1及びR2の一方が置換基(i)であり、置換基におけるR3及びR4の両方がHで

ある場合、R 1 及び R 2 の他方は、H ではあり得ないことを条件とする）
 による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0087】

E 2 . 式 (I d)

【化12】



(Id)

(式中、

a) R 1 は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び－C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、且つ R 2 は、以下の置換基 (i) 及び (ii) の1つから選択されるか；又は

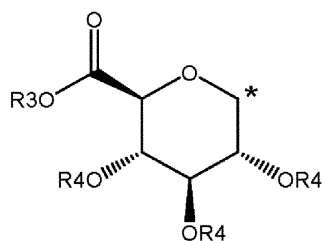
b) R 1 は、以下の置換基 (i) 及び (ii) の1つから選択され、且つ R 2 は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び－C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R 1 及び R 2 は、以下の置換基 (i) 及び置換基 (ii) から独立して選択されるか；又は

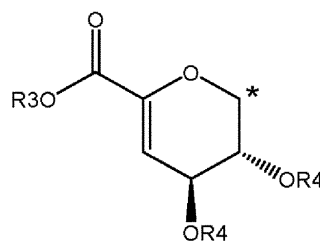
d) R 1 及び R 2 は、両方とも以下の置換基 (i) によって表されるか；又は

e) R 1 及び R 2 は、両方とも以下の置換基 (ii) によって表され；

【化13】



(i)



(ii)

ここで、*は、結合点を示し；

置換基 (i) 上の結合点での炭素原子は、S 立体配置であり；

R 3 は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R 4 は、H、－C(O)C₁～C₆アルキル及び－C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基 (i) における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) ではあり得ないことを条件とし；及び

R 1 及び R 2 の一方が置換基 (i) であり、置換基における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 の他方は、H ではあり得ないことを条件とする）

による化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

但し、式 (I d) の化合物は、以下の3つの化合物：

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)－2－((4aR, 10aR)－7－アセトキシ

ー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー6ーイル) オキシ)ー6ー(メトキシカルボニル) テトラヒドロー2Hーピランー3, 4, 5ートリイルトリアセテート、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)ー2ー((4aR, 10aR)ー6ーアセトキシー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー7ーイル) オキシ)ー6ー(メトキシカルボニル) テトラヒドロー2Hーピランー3, 4, 5ートリイルトリアセテート、及び

メチル(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)ー6ー[[(4aR, 10aR)ー1ープロピルー6ー(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)ー3, 4, 5ートリアセトキシー6ーメトキシカルボニルーテトラヒドロピランー2ーイル] オキシー3, 4, 4a, 5, 10, 10aーヘキサヒドロー2Hーベンゾ [g] キノリンー7ーイル] オキシ]ー3, 4, 5ートリアセトキシーテトラヒドロピランー2ーカルボキシレート

の1つではないことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0088】

E3. R1は、Hであり、且つR2は、置換基(i)であるか；又は

R1は、置換基(i)であり、且つR2は、Hであるか；又は

R1及びR2は、両方とも置換基(i)によって表され；

R3は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R4は、H、ーC(O)C₁～C₆アルキル及びーC(O)フェニルから選択され；

但し、R3及びR4が両方ともHであることはないことを条件とする、実施形態1～2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。

【0089】

E4. R1は、Hであり、且つR2は、置換基(ii)であるか；又は

R1は、置換基(ii)であり、且つR2は、Hであるか；又は

R1及びR2は、両方とも置換基(ii)によって表され；

R3は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R4は、H、ーC(O)C₁～C₆アルキル及びーC(O)フェニルから選択される、実施例1～2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。

【0090】

E5. R1は、H、C₁～C₄アルキル、C₂～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及びーC(O)C₁～C₄アルキルからなる群から選択される、実施例1～4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。

【0091】

E6. R1は、H、C₁～C₃アルキル、ベンジルからなる群から選択される、実施例1～4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】

E7. R1は、H、メチル、エチル及びベンジルからなる群から選択される、実施例1～4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。

【0093】

E8. R1は、Hである、実施例1～4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。

【0094】

E9. R1は、メチル及びエチルからなる群から選択される、実施例1～4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。

【0095】

E10. R1は、ベンジルである、実施例1～4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】

E11. R2は、H、C₁～C₄アルキル、C₂～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及びーC(O)C₁～C₄アルキルからなる群から選択される、実施例1～

10

20

30

40

50

4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】

E12. R2は、H、C₁～C₃アルキル、ベンジルからなる群から選択される、実施例1～4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】

E13. R2は、H、メチル、エチル及びベンジルからなる群から選択される、実施例1～4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】

E14. R2は、Hである、実施例1～4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】

E15. R2は、メチル及びエチルからなる群から選択される、実施例1～4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。

【0101】

E16. R2は、ベンジルである、実施例1～4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。

【0102】

E17. R3は、H、C₁～C₄アルキル及びベンジルから選択される、実施例1～4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。

【0103】

E18. R3は、H及びC₁～C₄アルキルから選択される、実施例5による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0104】

E19. R3は、H、メチル及びエチルから選択される、実施例6による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0105】

E20. R3は、Hである、実施例6による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0106】

E21. R3は、メチル及びエチルから選択される、実施例6による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0107】

E22. R4は、H、-C(O)C₁～C₄アルキル及び-C(O)フェニルから選択される、実施例1～7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。

【0108】

E23. R4は、H及び-C(O)C₁～C₄アルキルから選択される、実施例8による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0109】

E24. R4は、H、アセチル、プロピオニル及びピバロイルから選択される、実施例9による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0110】

E25. R4は、H、アセチル及びピバロイルから選択される、実施例10による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0111】

E26. R4は、Hである、実施例11による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0112】

E27. R4は、アセチル及びピバロイルから選択される、実施例11による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0113】

E28. R1及びR2は、両方とも置換基(i)によって表されるか、又はR1及びR2は、両方とも置換基(ii)によって表される、実施例11による化合物又はその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩。

【0114】

E 29. R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) によって表される、実施例 11 による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0115】

E 30. R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i i) によって表される、実施例 11 による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0116】

E 31. (2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 R, 3 R, 4 S) - 2 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 R, 3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 6 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R

10

20

30

40

50

， 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

エチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボキシレート；

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)；

10

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)；

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

20

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

30

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)；

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

40

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((メトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)；

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((エトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピ

50

ラン-3, 4, 5-トリイルトリス(2, 2-ジメチルプロパノエート);

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(((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)オキシ)-3, 4, 5-トリリス(ピバロイルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-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-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス(2, 2-ジメチルプロパノエート);

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-(メトキシカルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス(2, 2-ジメチルプロパノエート); 及び

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-(((4aR, 10aR)-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-7-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

からなる群から選択される、実施例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。

【0117】

E32. 治療に使用するための、実施形態1~23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。

【0118】

E33. 薬剤として使用するための、実施形態1~23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。

【0119】

E34. 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25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。

【0120】

E35. 治療有効量の、実施形態1~23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賦形剤とを含む医薬組成物。

【0121】

E36. 経口投与のためのものである、実施形態27による医薬組成物。

【0122】

E37. 経口医薬組成物である、実施形態27~28のいずれかによる医薬組成物。

【0123】

E38. 固形経口剤形である、実施形態27~29のいずれかによる医薬組成物。

【0124】

E39. 経口投与のための錠剤又はカプセル剤である、実施形態27~30のいずれかによる医薬組成物。

【0125】

E40. 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27~31のいずれかによる医薬組成物。

【0126】

E41. 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、アリピプラゾール若しくはブレクスピプラ

10

20

30

40

50

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27～31のいずれかによる医薬組成物。

【0127】

E42. 前記化合物は、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7 - アセトキシ - 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、及び

メチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - [[(4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 6 - [(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - メトキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート

から選択される、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1～23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。

【0128】

E43. 実施形態34による治療で使用するためのものであり、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1～23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。

【0129】

E44. 実施形態34～35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1～23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。

【0130】

E45. 実施形態34～35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1～23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。

【0131】

E46. 実施形態34～37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1～23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。

【0132】

E47. 実施形態34～38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1～23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。

【0133】

E48. 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1～23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。

【0134】

E49. 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40による方法。

【0135】

E50. 実施形態1～23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40～41のいずれかによる方法。

【0136】

E51. 実施形態1～23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40～41のいずれかによる使用。

【0137】

E52. 前記投与は、経口経路によって行われる、実施形態40～43のいずれかによる方法。

【0138】

E53. 実施形態1～23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40～44のいずれかによる方法。

【0139】

E54. 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1～23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。

【0140】

E55. 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46による使用。

【0141】

E56. 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46～47のいずれかによる使用。

【0142】

E57. 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タ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

10

20

30

40

50

標的化 α -シヌクレイン、T a u若しくはA- β タンパク質と併せて使用される、実施形態46~47のいずれかによる使用。

【0143】

E58. 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46~49のいずれかによる使用。

【0144】

E59. 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ものの治療に使用するための、実施形態1~13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。

10

【0145】

E60. 前記神経変性疾患若しくは障害は、パーキンソン病である、実施形態59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。

【0146】

E61. 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59~60のいずれかによる化合物。

【0147】

E62. 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、T a u若しくはA- β タンパク質と併せて使用される、実施形態61のいずれかによる化合物。

20

【0148】

項目

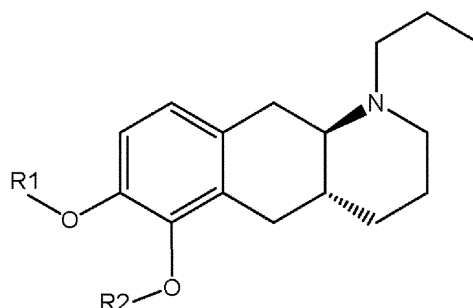
以下の項目のリストにより、本発明の実施形態及び態様がさらに説明され、EE1、EE2等と列挙される。

30

【0149】

EE1. 式(I d)

【化14】



(Id)

40

(式中、

a) R1は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択され、且つR2は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか；又は

b) R1は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR2は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(

50

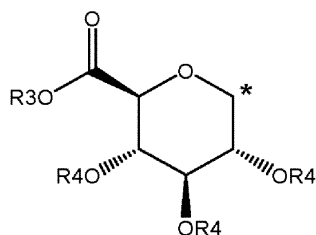
O) C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R₁及びR₂は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

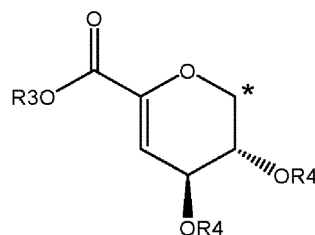
d) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

【化15】



(i)



(ii)

10

ここで、*は、結合点を示し；

置換基(i)上の結合点での炭素原子は、S立体配置であり；

R₃は、H、C₁～C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R₄は、H、-C(O)C₁～C₆アルキル及び-C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基(i)におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂は、両方とも置換基(i)ではあり得ないことを条件とし；及び

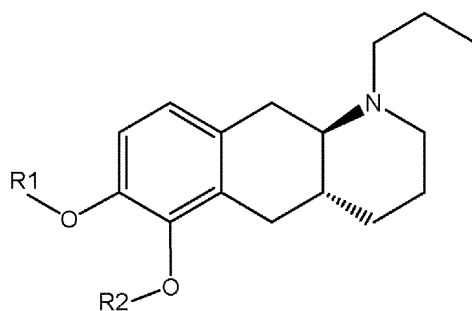
R₁及びR₂の一方が置換基(i)であり、置換基におけるR₃及びR₄の両方がHである場合、R₁及びR₂の他方は、Hではあり得ないことを条件とする)

による化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0150】

EE2. 式(I d)

【化16】



(Id)

30

(式中、

a) R₁は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、且つR₂は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか；又は

b) R₁は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR₂は、H、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R₁及びR₂は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

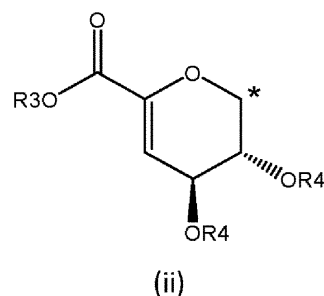
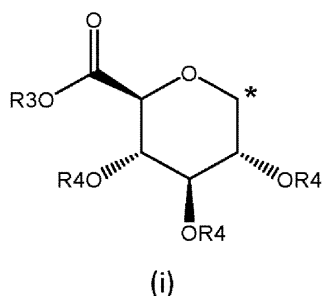
d) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R₁及びR₂は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

40

50

【化 17】



ここで、*は、結合点を示し；

置換基 (i) 上の結合点での炭素原子は、S 立体配置であり；

R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニルから選択され；

但し、置換基 (i) における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) にはあり得ないことを条件とし；及び

R 1 及び R 2 の一方が置換基 (i) であり、置換基における R 3 及び R 4 の両方が H である場合、R 1 及び R 2 の他方は、H にはあり得ないことを条件とする)

による化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

但し、式 (I d) の化合物は、以下の 3 種の化合物：

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - ((4 a R, 1 0 a R) - 7 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ - ン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - ((4 a R, 1 0 a R) - 6 - アセトキシ - 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 - 7 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ - ン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、及び

メチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - [[(4 a R, 1 0 a R) - 1 - プロピル - 6 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - メトキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3, 4, 4 a, 5, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート

の 1 つではないことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0151】

EE 3. R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (i) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) によって表され；及び、ここで、

R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニルから選択され；

但し、R 3 及び R 4 が両方とも H であることはないことを条件とする、項目 EE 1 ～ EE 2 のいずれか 1 つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0152】

EE 4. R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (ii) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (ii) によって表され；

R 3 は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；

R 4 は、H、-C (O) C₁～C₆ アルキル及び-C (O) フェニルから選択される、項目 EE 1 ～ EE 2 のいずれか 1 つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0153】

EE5. R1は、H、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₄アルキルからなる群から選択される、項目EE1～EE4のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0154】

EE6. R1は、H、C₁～C₃アルキル、ベンジルからなる群から選択される、項目EE1～EE5のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0155】

EE7. R1は、H、メチル、エチル及びベンジルからなる群から選択される、項目EE1～EE6のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0156】

EE8. R1は、Hである、項目EE1～EE7のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0157】

EE9. R1は、メチル及びエチルからなる群から選択される、項目EE1～EE2のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0158】

EE10. R1は、ベンジルである、項目EE1～EE2のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0159】

EE11. R1は、(i)である、項目EE1～EE3のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0160】

EE12. R1は、(ii)である、項目EE1～EE2及びEE4のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0161】

EE13. R2は、H、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁～C₄アルキルからなる群から選択される、項目EE1～EE12のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0162】

EE14. R2は、H、C₁～C₃アルキル、ベンジルからなる群から選択される、項目EE1～EE13のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0163】

EE15. R2は、H、メチル、エチル及びベンジルからなる群から選択される、項目EE1～EE14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。

【0164】

EE16. R2は、Hである、項目EE1～EE15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。

【0165】

EE17. R2は、メチル及びエチルからなる群から選択される、項目EE1～EE15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。

40

【0166】

EE18. R2は、ベンジルである、項目EE1～EE15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。

【0167】

EE19. R2は、置換基(i)である、項目EE1～EE3及びEE5～EE12のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0168】

EE20. R2は、置換基(i)であり、且つR1は、H、メチル又はベンジルから選択される、項目EE1～EE3及びEE5～EE10のいずれか1つによる、化合物又は

50

その薬学的に許容される塩。

【0169】

EE21. R2は、置換基(i)であり、且つR1は、Hである、項目EE1～EE3及びEE5～EE8のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0170】

EE22. R2は、置換基(i)であり、且つR1は、メチルである、項目EE1～EE3及びEE5～EE7のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0171】

EE23. R2は、置換基(i)であり、且つR1は、ベンジルである、項目EE1～EE3及びEE5～EE7のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0172】

EE24. R2は、置換基(ii)であり、且つR1は、Hである、項目EE1～EE2及びEE4～EE12のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0173】

EE25. R2は、置換基(ii)であり、且つR1は、Hである、項目EE1～EE2及びEE12のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0174】

EE26. R3は、H、C₁～C₄アルキル及びベンジルから選択される、項目EE1～EE25のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0175】

EE27. R3は、H及びC₁～C₄アルキルから選択される、項目EE1～EE26のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0176】

EE28. R3は、H、メチル及びエチルから選択される、項目EE1～EE27のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0177】

EE29. R3は、Hである、項目EE1～EE28のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0178】

EE30. R3は、メチル及びエチルから選択される、項目EE1～EE29のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0179】

EE31. R4は、H、-C(O)C₁～C₄アルキル及び-C(O)フェニルから選択される、項目EE1～EE30のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0180】

EE32. R4は、H及び-C(O)C₁～C₄アルキルから選択される、項目EE1～EE31のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0181】

EE33. R4は、H、アセチル、プロピオニル及びピバロイルから選択される、項目EE1～EE32のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【0182】

EE34. R4は、H、アセチル及びピバロイルから選択される、項目EE1～EE33のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0183】

EE35. R4は、Hである、項目EE1～EE34のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0184】

EE36. R4は、アセチル及びピバロイルから選択される、項目EE1～EE34のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【0185】

EE37. R1及びR2は、両方とも置換基(i)によって表されるか、又はR1及びR2は、両方とも置換基(ii)によって表される、項目EE1～EE4、EE27～EE36のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0186】

EE38. R1及びR2は、両方とも置換基(i)によって表される、項目EE1～EE2及びEE27～EE36のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0187】

EE39. R1及びR2は、両方とも置換基(i)によって表される、項目EE1～EE2及びEE27～EE36のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0188】

EE40. (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

20

(2R, 3R, 4S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート ;

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

30

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

40

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2R, 3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (((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) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 6 - カルボン酸 ;

50

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

エチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボキシレート ;

10

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

20

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

30

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

40

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((メトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 a R) - 7 - メトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 1

50

0 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イル) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((エトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-カルボン酸 ;

10

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ; 及び

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 6-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-7-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

20

からなる群から選択される、項目 E E 1 及び E E 2 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。

【0189】

E E 41. 化合物 (2) : (2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート ;

化合物 (9) : (2 R, 3 R, 4 S) - 3, 4-ジヒドロキシ-2 - (((4 a R, 10 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) オキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-ピラン-6-カルボン酸 ;

30

化合物 (11) : (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート ;

化合物 (12) : エチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-カルボキシレート ;

40

化合物 (15) : (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-カルボン酸 ; 及び

化合物 (27) : (2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 6-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-7-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

からなる群から選択される、項目 E E 1 及び E E 2 による化合物又はこれらの化合物のい

50

いずれかの薬学的に許容される塩。

【0190】

EE42. 化合物(2) : (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

化合物(9) : (2R, 3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (((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) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 6 - カルボン酸 ;

化合物(15) : (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 ; 及び

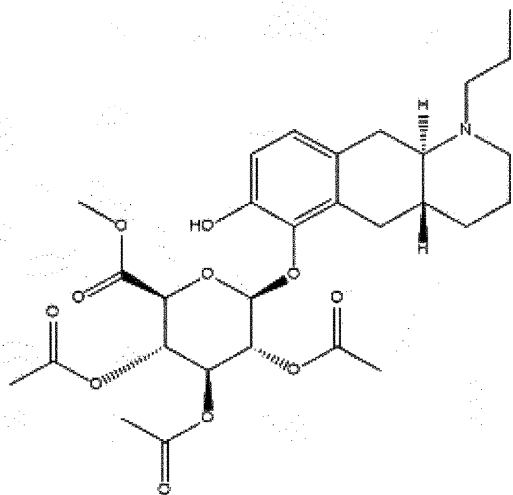
化合物(27) : (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6 - ヒドロキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 7 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート

からなる群から選択される、項目EE1及びEE2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。

【0191】

EE43. 以下の式

【化18】



を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0192】

EE44. 以下の式

10

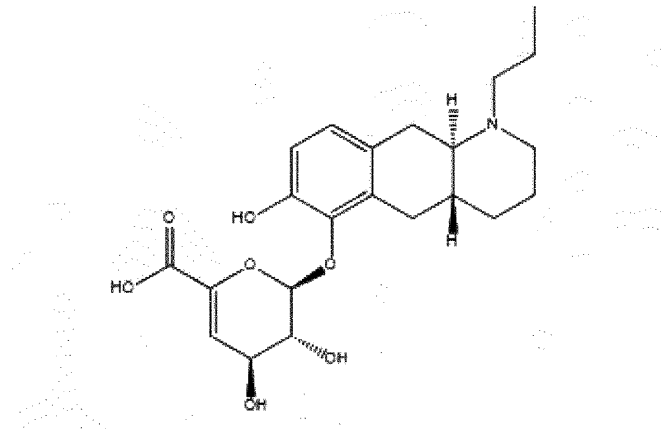
20

30

40

50

【化 1 9】



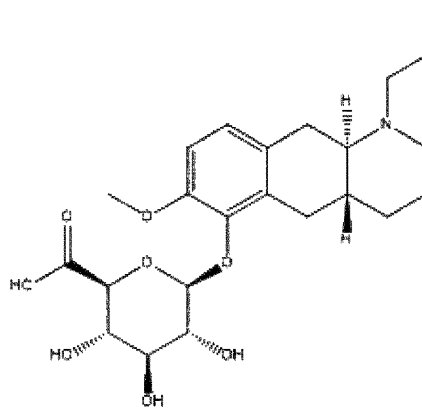
10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 9 3】

E E 4 5 . 以下の式

【化 2 0】



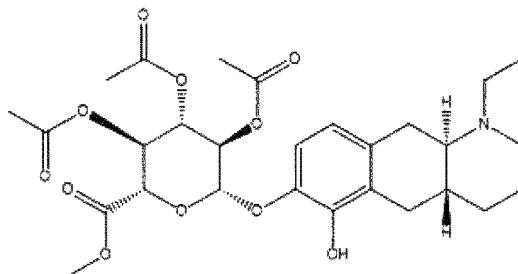
20

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 9 4】

E E 4 6 . 以下の式

【化 2 1】



40

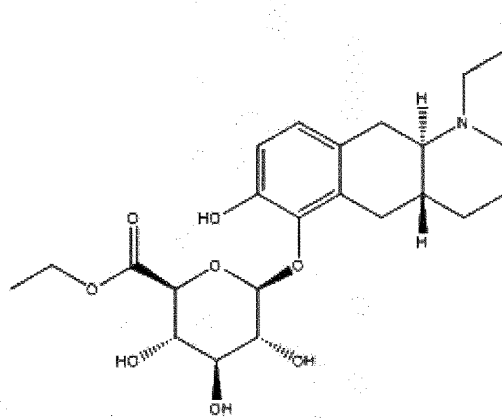
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 1 9 5】

E E 4 7 . 以下の式

50

【化 2 2】



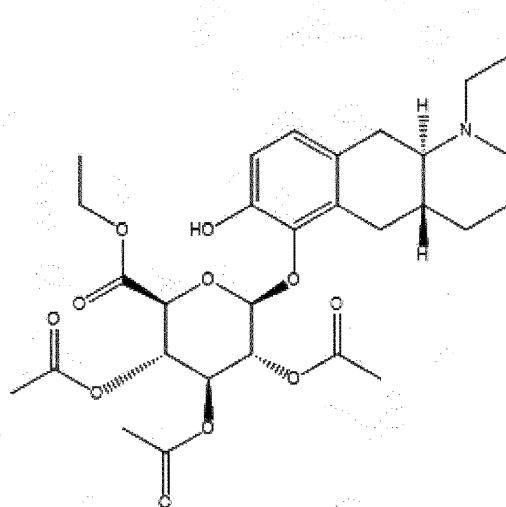
10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0196】

EE 48. 以下の式

【化 2 3】



20

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0197】

EE 49. 治療に使用するための、項目 EE 1 ~ EE 48 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。

【0198】

EE 50. 薬剤として使用される、項目 EE 1 ~ EE 48 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。

【0199】

EE 51. 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、項目 EE 50 による、薬剤として使用される化合物又は薬学的に許容される塩。

【0200】

EE 52. 項目 EE 1 ~ EE 48 のいずれかによる、治療有効量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賦形剤とを含む医薬組成物。

【0201】

EE 53. 経口投与用である、項目 EE 52 による医薬組成物。

【0202】

EE 54. 経口医薬組成物である、項目 EE 52 ~ EE 53 のいずれかによる医薬組成

40

50

物。

【0203】

EE55. 固形経口剤形である、項目EE52～EE54のいずれかによる医薬組成物。

【0204】

EE56. 経口投与のための錠剤又はカプセル剤である、項目EE52～EE55のいずれかによる医薬組成物。

【0205】

EE57. 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、項目EE52～EE56のいずれかによる医薬組成物。

【0206】

EE58. 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タ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、リスベリドン、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；又は抗体標的化 α -シヌクレイン、Tau若しくはA- β タンパク質をさらに含む、項目EE52～EE57のいずれかに記載の医薬組成物。

【0207】

EE59. 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、項目EE1～EE48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。

【0208】

EE60. 前記化合物は、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7 - アセトキシ - 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、及び

メチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - [[(4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 6 - [(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - メトキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - ヘキサヒドロ - 2H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート

から選択され、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、項目EE1～EE2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。

【0209】

EE61. パーキンソン病の治療に使用するための、項目EE1～EE48及びEE60のいずれか1つによる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0210】

EE62. 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、項目EE59～EE61のいずれかによる治療に使用するための項目EE1～EE48及びEE60のいずれか1つによる化合物又はそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩。

【0211】

EE63. 前記化合物は、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タ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、項目EE59～EE62のいずれかによる治療に使用するための項目EE1～EE48及びEE60のいずれか1つによる化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0212】

EE64. 項目EE59～EE63のいずれかによる治療に使用するための項目EE1～EE48及びEE60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であって、前記治療は、前記化合物の経口投与によって実施される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0213】

EE65. 項目EE59～EE64のいずれかによる治療に使用するための項目EE1～EE48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であって、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経口医薬組成物に含まれる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0214】

EE66. 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、項目EE1～EE48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。

【0215】

EE67. 前記神経変性疾患又は障害は、パーキンソン病である、項目EE66による方法。

30

【0216】

EE68. 項目EE1～EE48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、項目EE66～EE67のいずれかによる方法。

【0217】

EE69. 項目EE1～EE48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、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、項目EE66～EE68のいずれかによる方法。

40

【0218】

EE70. 前記投与は、経口経路によって行われる、項目EE66～EE69のいずれかによる方法。

【0219】

50

EE71. 項目EE1～EE48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に含まれる、項目EE66～EE70のいずれかによる方法。

【0220】

EE72. 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項目EE1～EE48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。

【0221】

EE73. 前記神経変性疾患又は障害は、パーキンソン病である、項目EE72による使用。

【0222】

EE74. 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において有用である他の薬剤と併せて使用される、項目EE72～EE73のいずれかによる使用。

【0223】

EE75. 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タ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、項目EE72～EE74のいずれかによる使用。

【0224】

EE76. 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、項目EE72～EE75のいずれかによる使用。

【0225】

本発明に関連して、置換基(i)上の結合点の炭素原子(実施形態1に示す)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)上の結合点の炭素原子(実施形態1に示される)は、(ii)のアノマー位置にある。

【0226】

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。

【0227】

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。

【0228】

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)。

【0229】

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

10

20

30

40

50

」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。

【0230】

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。

【0231】

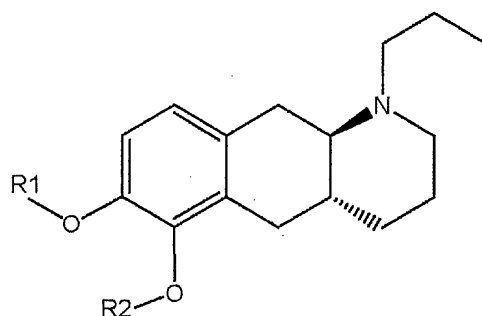
本発明は、適用可能な法律によって認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載された主題のすべての修正形態及び均等物を包含する。

本発明は以下の態様を含み得る。

【1】

式(I d)

【化1】



(Id)

(式中、

a) R1は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択され、且つR2は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択されるか；又は

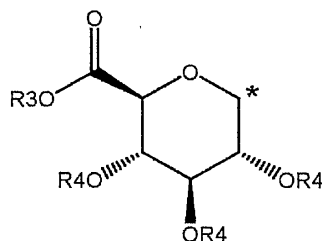
b) R1は、以下の置換基(i)及び(ii)の1つから選択され、且つR2は、H、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び-C(O)C₁~C₆アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R1及びR2は、以下の置換基(i)及び置換基(ii)から独立して選択されるか；又は

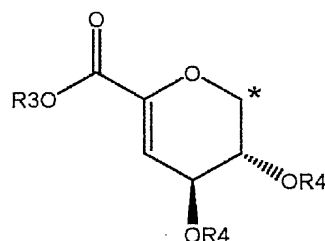
d) R1及びR2は、両方とも以下の置換基(i)によって表されるか；又は

e) R1及びR2は、両方とも以下の置換基(ii)によって表され；

【化2】



(i)



(ii)

ここで、*は、結合点を示し；

置換基(i)上の結合点での炭素原子は、S立体配置であり；

R3は、H、C₁~C₆アルキル及びベンジルから選択され；

R4は、H、-C(O)C₁~C₆アルキル及び-C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基 (i) における R₃ 及び R₄ の両方が H である場合、R₁ 及び R₂ は、両方とも置換基 (i) ではあり得ないことを条件とし；及び

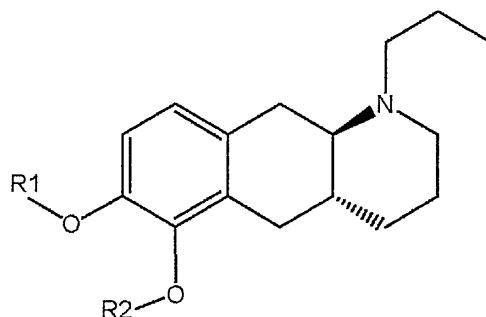
R₁ 及び R₂ の一方が置換基 (i) であり、置換基における R₃ 及び R₄ の両方が H である場合、R₁ 及び R₂ の他方は、H ではあり得ないことを条件とする）

に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2]

式 (I d)

【化 3】



(Id)

(式中、

a) R₁ は、H、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び -C(O)C₁～C₆ アルキルからなる群から選択され、且つ R₂ は、以下の置換基 (i) 及び (ii) の 1 つから選択されるか；又は

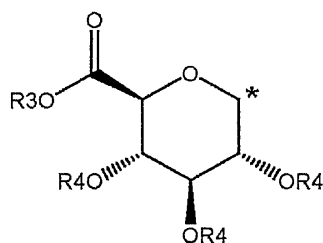
b) R₁ は、以下の置換基 (i) 及び (ii) の 1 つから選択され、且つ R₂ は、H、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベンジル及び -C(O)C₁～C₆ アルキルからなる群から選択されるか；又は

c) R₁ 及び R₂ は、以下の置換基 (i) 及び置換基 (ii) から独立して選択されるか；又は

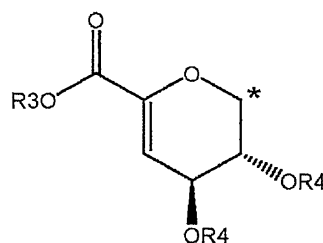
d) R₁ 及び R₂ は、両方とも以下の置換基 (i) によって表されるか；又は

e) R₁ 及び R₂ は、両方とも以下の置換基 (ii) によって表され；

【化 4】



(i)



(ii)

ここで、* は、結合点を示し；

置換基 (i) 上の結合点での炭素原子は、S 立体配置であり；

R₃ は、H、C₁～C₆ アルキル及びベンジルから選択され；

R₄ は、H、-C(O)C₁～C₆ アルキル及び -C(O)フェニルから選択され；

但し、置換基 (i) における R₃ 及び R₄ の両方が H である場合、R₁ 及び R₂ は、両方とも置換基 (i) ではあり得ないことを条件とし；及び

R₁ 及び R₂ の一方が置換基 (i) であり、置換基における R₃ 及び R₄ の両方が H である場合、R₁ 及び R₂ の他方は、H ではあり得ないことを条件とする）

に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、

但し、前記式 (I d) の化合物は、以下の化合物

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - ((4 a R, 10 a R) - 7 - アセトキシ
- 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - ((4 a R, 10 a R) - 6 - アセトキシ
- 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 - 7 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
ン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート、及び

メチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - [[(4 a R, 10 a R) - 1 - プロ
ピル - 6 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - メ
トキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3, 4, 4 a, 5, 10,
10 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3, 4, 5
- トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート

の1つではないことを条件とする、化合物又はその薬学的に許容される塩。

[3]

R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (i) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) によって表され；

ここで、R 3 は、H、C₁ ~ C₆ アルキル及びベンジルから選択され；かつ

R 4 は、H、- C (O) C₁ ~ C₆ アルキル及び - C (O) フェニルから選択され；

但し、R 3 及び R 4 が両方とも H であることはしないことを条件とする、請求項 1 又は 2
に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[4]

R 1 は、H であり、且つ R 2 は、置換基 (i i) であるか；又は

R 1 は、置換基 (i i) であり、且つ R 2 は、H であるか；又は

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i i) によって表され；

ここで、R 3 は、H、C₁ ~ C₆ アルキル及びベンジルから選択され；かつ

R 4 は、H、- C (O) C₁ ~ C₆ アルキル及び - C (O) フェニルから選択される、請
求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[5]

R 1 は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベン
ジル及び - C (O) C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択される、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。

[6]

R 1 は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、ベンジルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 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。

[7]

R 2 は、H、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキルで置換されたメチル、ベン
ジル及び - C (O) C₁ ~ C₄ アルキルからなる群から選択される、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。

[8]

R 2 は、H、C₁ ~ C₃ アルキル、ベンジルからなる群から選択される、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]

R 3 は、H、C₁ ~ C₄ アルキル及びベンジルから選択される、請求項 1 ~ 8 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。

[10]

R 4 は、H、- C (O) C₁ ~ C₄ アルキル及び - C (O) フェニルから選択される、請

10

20

30

40

50

求項 1～9 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。

[11]

R 4 は、H 及び -C(O)C₁～C₄ アルキルから選択される、請求項 1～10 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。

[12]

R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (i) によって表されるか、又は R 1 及び R 2 は、両方とも置換基 (ii) によって表される、請求項 1～11 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。

[13]

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

10

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

(2R, 3R, 4S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート；

20

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ；

30

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；

40

(2R, 3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (((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) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 6 - カルボン酸；

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート；

50

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

エチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボキシレート ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

10

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

20

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 3, 4, 5 - トリアセトキシ - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

30

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

40

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) - 3, 4, 5 - トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((メトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((エトキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 a R) - 7 - メトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 1

50

0 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イル) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-カルボン酸 ;

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ;

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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) オキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス (2, 2-ジメチルプロパノエート) ; 及び

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 6 - 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-7-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

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。

[14]

請求項 1 ~ 13 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。

[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 ~ 13 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であって、前記化合物は、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 7 - アセトキシ-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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 6 - アセトキシ-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-7-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート、及び

メチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - [[(4 a R, 10 a R) - 1-プロピル-6 - [(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6-メトキシカルボニル-テトラヒドロピラン-2-イル] オキシ-3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a-ヘキサヒドロ-2 H-ベンゾ [g] キノリン-7-イル] オキシ] - 3, 4, 5-トリアセトキシ-テトラヒドロピラン-2-カルボキシレート

から選択される、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 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を投与することを含むか、又は治療有効量の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記化合物は、

(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (((4 a R, 10 a R) - 7 - アセトキシ

－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）オキシ）－6－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－2H－ピラ
ン－3，4，5－トリイルトリアセテート、

（2S，3R，4S，5S，6S）－2－（（（4aR，10aR）－6－アセトキシ
－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－イル）オキシ）－6－（メトキシカルボニル）テトラヒドロ－2H－ピラ
ン－3，4，5－トリイルトリアセテート、及び

メチル（2S，3S，4S，5R，6S）－6－[[（4aR，10aR）－1－プロ
ピル－6－[（2S，3R，4S，5S，6S）－3，4，5－トリアセトキシ－6－メ
トキシカルボニル－テトラヒドロピラン－2－イル] オキシ－3，4，4a，5，10，
10a－ヘキサヒドロ－2H－ベンゾ[g]キノリン－7－イル] オキシ]－3，4，5
－トリアセトキシ－テトラヒドロピラン－2－カルボキシレート

から選択される、方法。

【17】

治療に使用するための、請求項1～13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。

【18】

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ものの治療に使用するための
、請求項1～13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。

【19】

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1～13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。

【20】

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
1～13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。

【0232】

本発明の化合物

【0233】

10

20

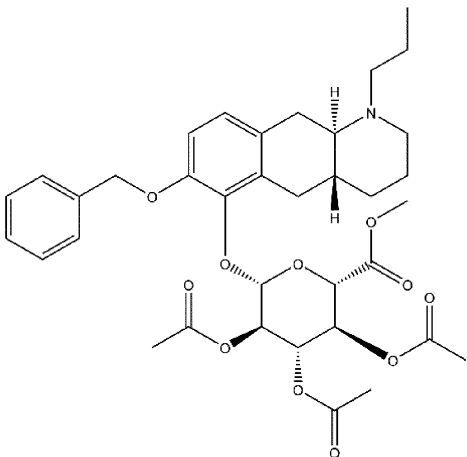
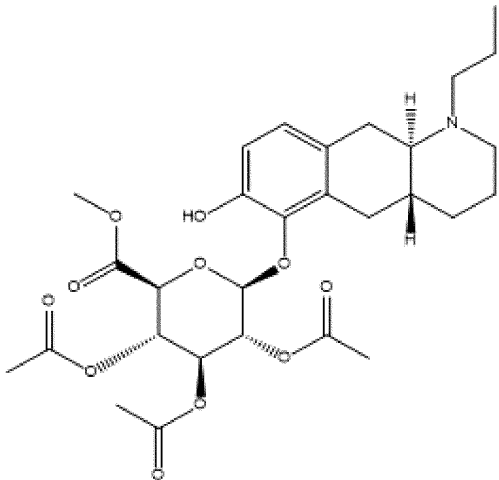
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2: 本発明の例示される化合物

実施例	化合物	構造
化合物 (1)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	
化合物 (2)	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((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)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	

【 0 2 3 4 】

10

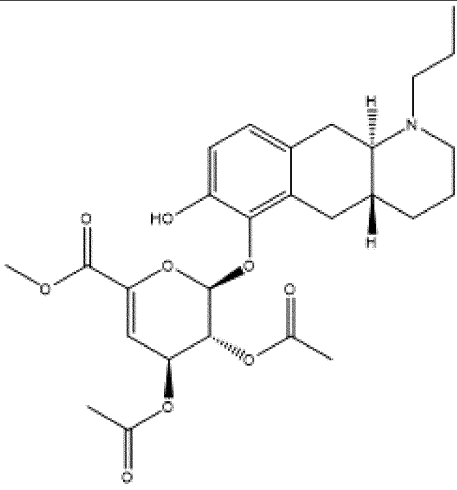
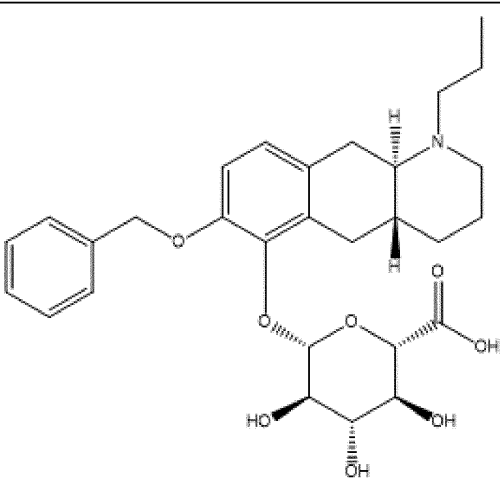
20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例	化合物	構造
化合物 (3)	(2R,3R,4S)-2-(((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)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジイルジアセテート	
化合物 (4)	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((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)オキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	

【 0 2 3 5】

10

20

30

40

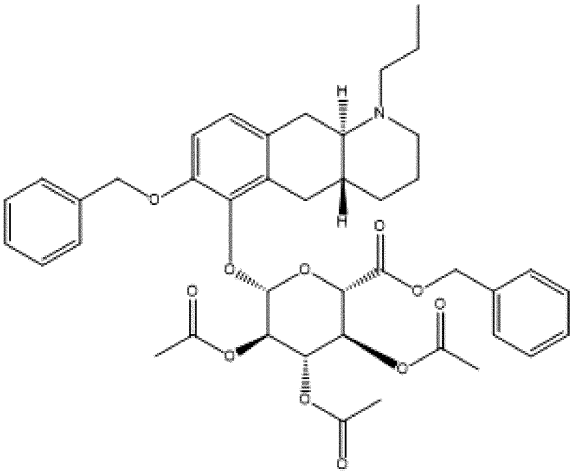
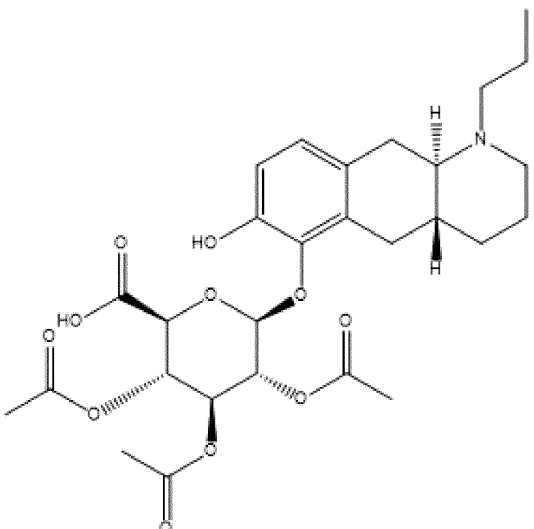
50

【表 2 - 3】

実施例	化合物	構造
化合物 (5)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-((ベンジルオキシ)カルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)	
化合物 (6)	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((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)オキシ)-3,4,5-トリス(ピバロイルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	

【 0 2 3 6 】

【表 2 - 4】

実施例	化合物	構造
化合物 (7)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-((ベンジルオキシ)カルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	
化合物 (8)	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリアセトキシ-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	

【 0 2 3 7 】

10

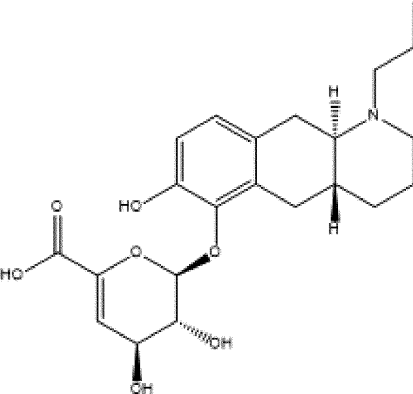
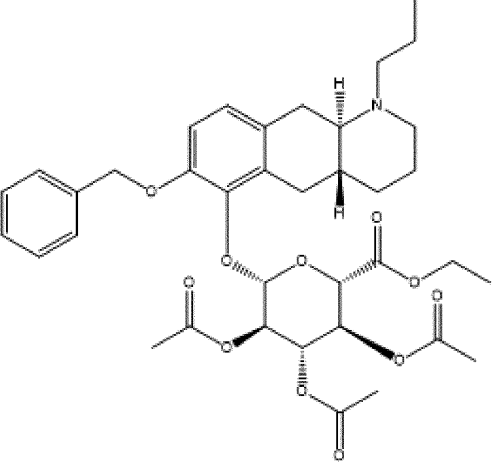
20

30

40

50

【表 2 - 5】

実施例	化合物	構造
化合物 (9)	(2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-(((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)オキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸	
化合物 (10)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	

【 0 2 3 8 】

【表 2 - 6】

実施例	化合物	構造
化合物 (11)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(エトキシカルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	
化合物 (12)	エチル (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキシレート	

【 0 2 3 9 】

10

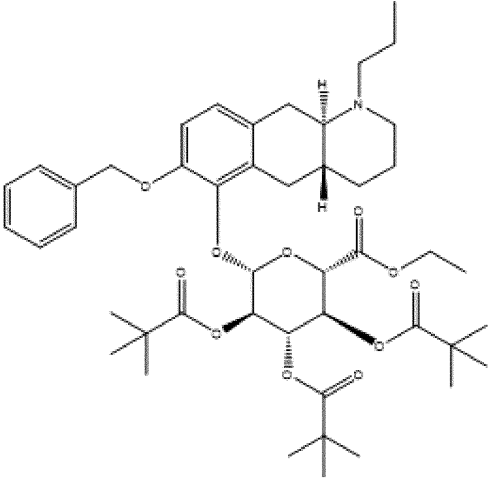
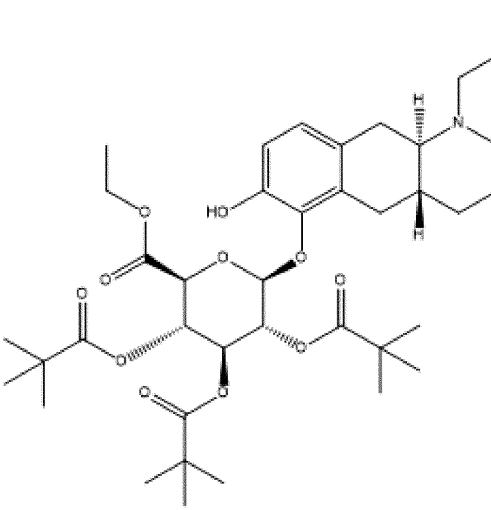
20

30

40

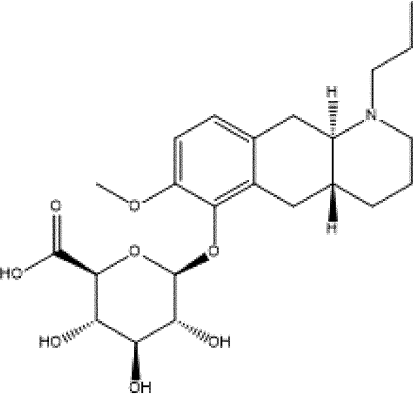
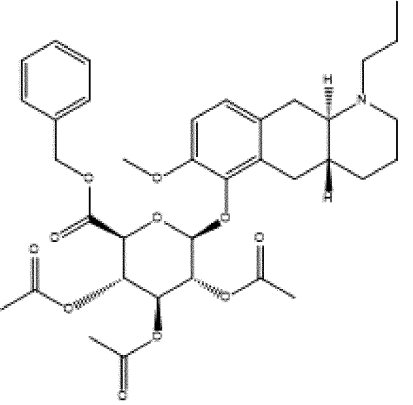
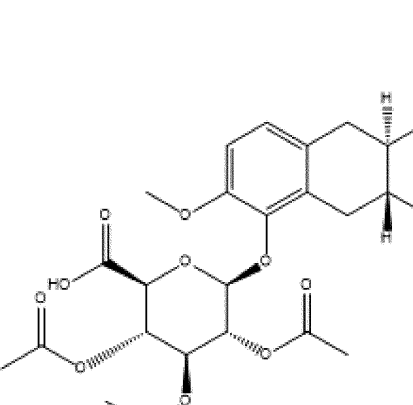
50

【表 2 - 7】

実施例	化合物	構造
化合物 (13)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)	
化合物 (14)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(エトキシカルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)	

【 0 2 4 0 】

【表 2 - 8】

実施例	化合物	構造
化合物 (15)	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	
化合物 (16)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	
化合物 (17)	(2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリアセトキシ-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	

【 0 2 4 1】

10

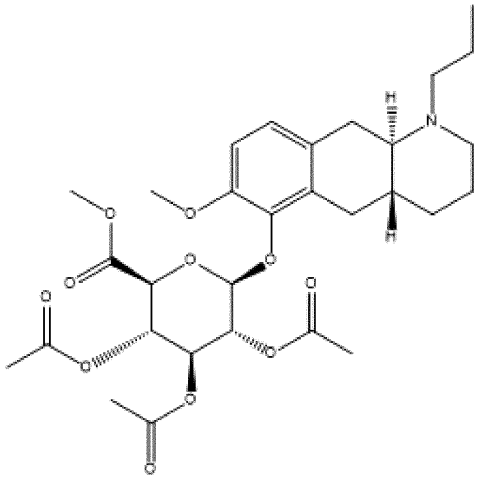
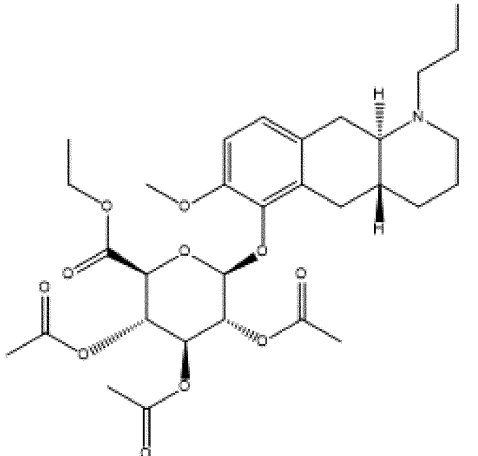
20

30

40

50

【表 2 - 9】

実施例	化合物	構造
化合物 (18)	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((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)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	
化合物 (19)	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((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)オキシ)-6-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	

【 0 2 4 2 】

10

20

30

40

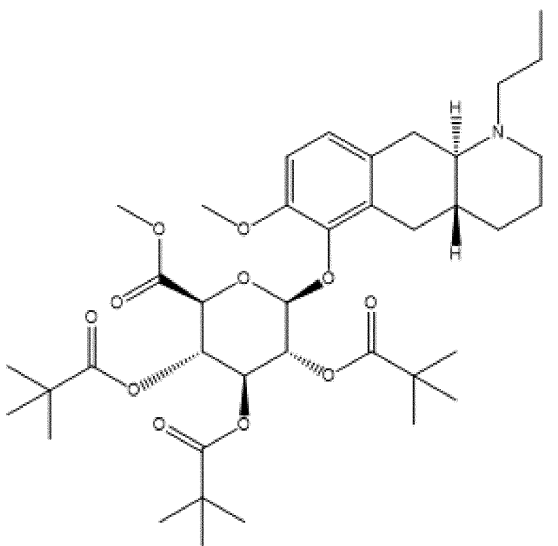
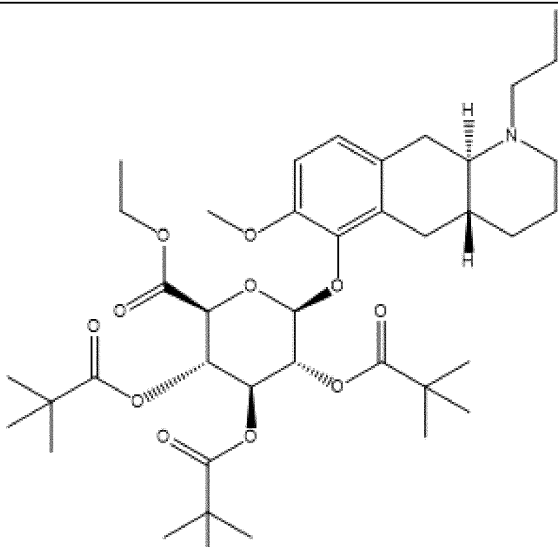
50

【表 2 - 1 0】

実施例	化合物	構造
化合物 (20)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-((ベンジル オキシ)カルボニ ル)-6-(((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)オキシ シ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5- トリイルトリス(2,2-ジメチルプロ パノエート)	
化合物 (21)	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((4aR,1 0aR)-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)オキシ シ)-3,4,5-トリス(ピバロイルオキシ シ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カル ボン酸	

【 0 2 4 3】

【表 2 - 1 1】

実施例	化合物	構造
化合物 (22)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-((メトキシ) カルボニル)-6-(((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)オキシ シ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5- トリイルトリス(2,2-ジメチルプロ パノエート)	
化合物 (23)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-((エトキシ) カルボニ ル)-6-(((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)オキシ シ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5- トリイルトリス(2,2-ジメチルプロ パノエート)	

【 0 2 4 4】

10

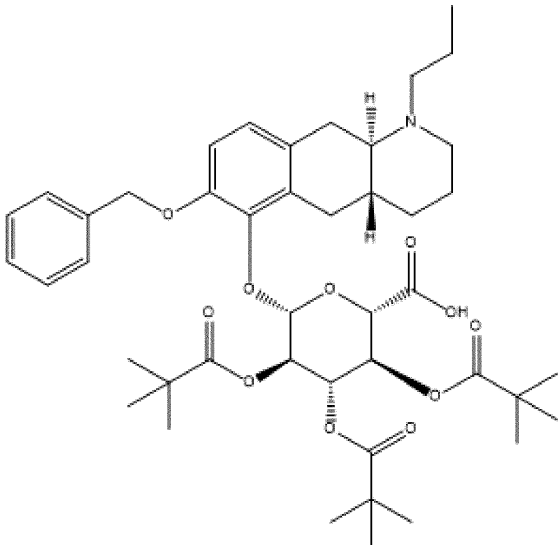
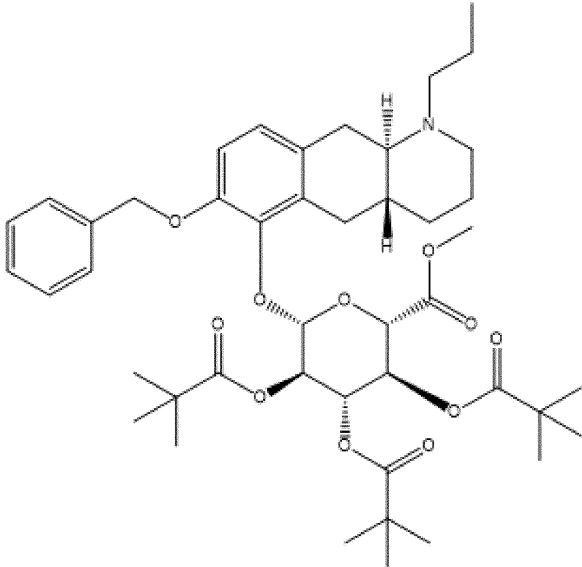
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

実施例	化合物	構造
化合物 (24)	(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((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)オキシ)-3,4,5-トリス(ピバロイル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸	
化合物 (25)	(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)	

【 0 2 4 5】

【表 2 - 1 3】

実施例	化合物	構造
化合物 (26)	(2S,3S,4S,5R,6S)-2-(メトキシカルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)	
化合物 (27)	(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((4aR,10aR)-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-7-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリアセテート	

【 0 2 4 6】

実験セクション

一般的方法

式 (I d) の化合物又はその塩は、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。

【 0 2 4 7】

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。

【 0 2 4 8】

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°C OR/RNG 20/200 V
OR/RNG 5/100 V

質量: 100~1000 amu

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

カラム温度: 40°C、勾配、イオン対を有する逆相

溶媒A：100% H_2O 0.05%FA

溶媒B：95%ACN 5% H_2O 0.035%TFA

流量：3.3ml/分、注入容積：15 μ l

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

【0249】

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）、ELS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 1.7 μ m；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

【0250】

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）、ELS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 1.8 μ m；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

【0251】

方法555：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）、ELS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0.6ml/分を用いて、60℃で動作する、Aquity UPLC BEH C18 1.7 μ m；2.1×150mmであった。

勾配：

0.00分 10%B

3.00分 100%B

3.60分 10%B

合計実施時間：3.6分

【0252】

方法111：190～800nmで動作するPDA検出器及びポジティブモードで動作するESI源を備えたMSからなるShimadzu LCMS-2020でLC-MSを実施した。

LC条件：カラムは、水+0.1%ギ酸（A）及びアセトニトリル+0.1%ギ酸（B）からなる勾配0.5ml/分を用いて、25℃で動作するPhenomenex Kinetex EVO C18 2.6µm；2.1×100mmであった。

勾配：

0.00分 2%B

1.00分 2%B

10.00分 90%B

13.00分 90%B

13.10分 2%B

18.00分 2%B

合計実施時間：18分

【0253】

分取LCMSを、以下に同定される方法を用いて実施した。

質量／UV検出の組み合わせを用いたWaters AutoPurificationシステム。

カラム：Sunfire 30×100mm、粒子5µm。水+0.05%トリフルオロ酢酸（A）及びアセトニトリル／水（3：5）+0.05%トリフルオロ酢酸からなる二成分勾配90ml/分を用いて40℃で動作する。

勾配：

0.00分 98%A

5.00分 50%A

5.50分 98%A

6.00分 98%A

【0254】

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%TFA（A）及びMeCN+0.018%TFA（B）の勾配0.8ml/分を用いて40℃で操作される、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

【0255】

方法0-30AB-HPLC（Agilent XDB）：

装置：Agilent 1260&MS6120

10

20

30

40

50

MSモード：正

MS範囲：100～1000

MSフラグメンター 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

0-30AB-HPLC-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0.6ml/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。

10

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

合計実施時間：4.00分

【0256】

方法10-90AB（Shimadzu LC-20AD&MS2010）：

方法名：10-90AB

装置：Shimadzu LC-20AD&MS2020

20

MSモード：正

MS範囲：100～1000

CDL温度 250℃

ヒートブロック温度 28℃

噴霧ガス流量 1.5L/分

LC-条件：カラムは、水+0.037%TFA（A）及びMeCN+0.018%TFA（B）の勾配0.8ml/分（0.01～1.51分）及び1.2ml/分（1.52～2.00分）を用いて40℃で操作される、Luna-C18（2） 2.0×30mm（3ミクロン粒子）であった。

30

勾配：

0.01分 10%B

0.01～1.15分 10～90%B

1.15～1.65分 90%B

1.65～1.66分 90～10%B

1.66～2.00分 10%B

合計実施時間：2.00分

【0257】

方法DELIVER-K-1（Agilent 1200&6110）：

装置：Agilent 1200&MS6110

MSモード：正

40

MS範囲：100～1000

MSフラグメンター 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

LC-条件：カラムは、水+0.037%TFA（A）及びMeCN+0.018%TFA（B）の勾配0.8ml/分を用いて40℃で操作される、Kromasil Eternity-C18 3.0×30mm、2.5μmであった。

勾配：

50

0.01分 5%B
0.01~1.60分 5~95%B
1.60~2.50分 95~100%B
2.50~2.52分 100~5%B
2.52~3.00分 5%B

合計実施時間：3.00分

【0258】

方法AB10 (Agilent 1200&1956A) :

装置：Agilent 1200&MS1956A

MSモード：正

MS範囲：100~1000

MSフラグメンター 70V

乾燥ガス流量 12L/分

ネブライザー圧力 55psig

乾燥ガス温度 350℃

キャピラリー電圧 2500V

LC-条件：カラムは、水+0.037%TFA (A) 及びMeCN+0.018%TFA (B) の勾配0.8ml/分を用いて40℃で操作される、Luna-C18 (2) 2.0×50mm、5μmであった。

勾配：

0.00分 10%B
0.01~0.40分 10%B
0.40~3.40分 10~100%B
3.40~3.85分 100%B
3.85~3.86分 100~10%B
3.86~4.50分 10%B

合計実施時間：4.50分

【0259】

方法AB25 (Agilent 1200&1956A) :

装置：Agilent 1200&MS1956A

MSモード：正

MS範囲：100~1000

MSフラグメンター 70V

乾燥ガス流量 12L/分

ネブライザー圧力 55psig

乾燥ガス温度 350℃

キャピラリー電圧 2500V

LC-条件：カラムは、水+0.037%TFA (A) 及びMeCN+0.018%TFA (B) の勾配0.8ml/分を用いて40℃で操作される、Luna-C18 (2) 2.0×50mm、5μmであった。

勾配：

0.00分 25%B
0.01~0.40分 25%B
0.40~3.40分 25~100%B
3.40~3.85分 100%B
3.85~3.86分 100~25%B
3.86~4.50分 25%B

合計実施時間：4.50分

【0260】

方法DELIVER-K (Agilent 1200&6110) :

10

20

30

40

50

装置：Agilent 1200 & MS6110

MSモード：正

MS範囲：100～1000

MSフラグメンター 70V

乾燥ガス流量 12 L/分

ネブライザー圧力 40 psig

乾燥ガス温度 350℃

キャピラリー電圧 2500V

LC-条件：カラムは、水+0.037% TFA (A) 及び MeCN+0.018% TFA (B) の勾配0.8 mL/分を用いて40℃で操作される、Halo-C18 3.0 × 30 mm mm、2.7 μmであった。

10

勾配：

0.01分 5% B

0.01～1.60分 5～95% B

1.60～2.50分 95～100% B

2.50～2.52分 100～5% B

2.52～3.00分 5% B

合計実施時間：3.00分

【0261】

方法AB25-MS1500 (Agilent 1200 & 1956A)：

20

装置：Agilent 1200 & MS1956A

MSモード：正

MS範囲：100～1500

MSフラグメンター 70V

乾燥ガス流量 12 L/分

ネブライザー圧力 55 psig

乾燥ガス温度 350℃

キャピラリー電圧 2500V

LC-条件：カラムは、水+0.037% TFA (A) 及び MeCN+0.018% TFA (B) の勾配0.8 mL/分を用いて40℃で操作される、Luna-C18 (2) 2.0 × 50 mm、5 μmであった。

30

勾配：

0.00分 25% B

0.01～0.40分 25% B

0.40～3.40分 25～100% B

3.40～3.85分 100% B

3.85～3.86分 100～25% B

3.86～4.50分 25% B

総実施時間：4.50分

HighRes MSは、正イオン又は負イオンモードで動作するエレクトロスプレーを備えたBruker Compact qTOFで実施された。直接注入を用い、ギ酸ナトリウムで較正を行った。

40

【0262】

化学成分の略語

Ac：アセチル

AcCl：塩化アセチル

AcOH：酢酸

BF₃-OEt₂：三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート

BnCl：塩化ベンジル

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン

50

D C M : ジクロロメタン
 D M F : ジメチルホルムアミド
 E t O A c : 酢酸エチル
 E t O H : エタノール
 M e I : ヨウ化メチル
 M e O H : メタノール
 M e C N : アセトニトリル
 M O M C l : メトキシメチルクロリド
 M S : 分子ふるい
 M T B E : メチルｔ-ブチルエーテル
 P d / C : 炭素担持パラジウム
 P i v : ピバロイル
 T F A : トリフルオロ酢酸
 T H F : テトラヒドロフラン
 【 0 2 6 3 】

本発明の化合物の製造 — 一般的方法

例えば、国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 6 9 3 4 号パンフレットに開示のように製造することができる (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 - ジオール塩酸塩 [化合物 (I)] を前駆物質として使用して、本発明の化合物を合成した。国際公開第 2 0 1 9 / 1 0 1 9 1 7 号パンフレットは、化合物 (I) のグルコン酸抱合誘導体の製造方法をさらに記載している。

【 0 2 6 4 】

B F ₃ - O E t ₂ などのルイス酸の存在下において、(2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 3 , 4 , 5 - テトライルテトラアセテート又は (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 R) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリイルトリス (2 , 2 - ジメチルプロパノエート) など、適切な過剰量のグルクロニル供与体で化合物 (I) を処理することにより、対応するビス - グルクロニドが得られる。かかる化合物は、けん化によって脱保護され得る。この化学的作用は、メチル (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - [[(4 a R , 1 0 a R) - 1 - プロピル - 6 - [(2 S , 3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 3 , 4 , 5 - トリアセトキシ - 6 - メトキシカルボニル - テトラヒドロピラン - 2 - イル] オキシ - 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ベンゾ [g] キノリン - 7 - イル] オキシ] - 3 , 4 , 5 - トリアセトキシ - テトラヒドロピラン - 2 - カルボキシレート及び (2 S , 2 ' S , 3 S , 3 ' S , 4 S , 4 ' S , 5 R , 5 ' R , 6 S , 6 ' S) - 6 , 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 (オキシ)) ビス (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸) に関して本明細書において例示される。ベンジルエステルを含有する類似体について、水素化分解によって選択的脱保護を達成することができる。

10

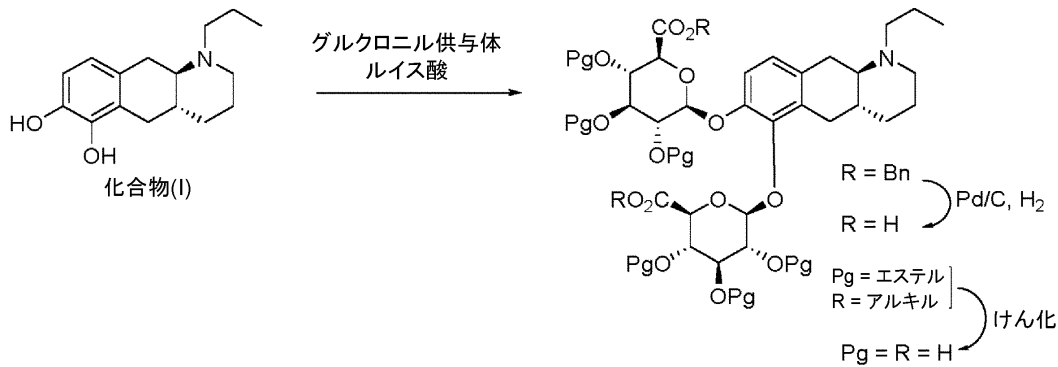
20

30

40

50

【化 2 4】



10

【0 2 6 5】

カテコール 6-ヒドロキシル基がグルコン酸抱合基である化合物は、いくつかの方法で、例えば以下に示すように (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 - オールから製造することができる。要するに、遊離カテコールヒドロキシル基のグルクロン酸抱合により、カテコール 7-ヒドロキシル基がベンジル化されたプロドラッグが得られる。その後のけん化により、カテコールの 6 位に結合された遊離グルクロニドを有する 7-ベンジル化化合物が得られる ((2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - ((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) オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸の合成によって例示される)。けん化の代わりに水素分解により、カテコール 7-ヒドロキシル基が選択的に脱保護され、R = ベンジルの場合、グルクロニドのカルボキシル基も、(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - ((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートについて本明細書に例示されるように脱保護される。グルクロン酸抱合段階後、R' が唯一のベンジル基である場合、次いで、それは、選択的に切断され得て、それに続くエステル化により、カテコール 7-ヒドロキシル基上にアシル基が誘導される。直前に言及された選択的脱ベンジル化段階を除いて、同様の化学的作用が (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 - オールに当てはまる。

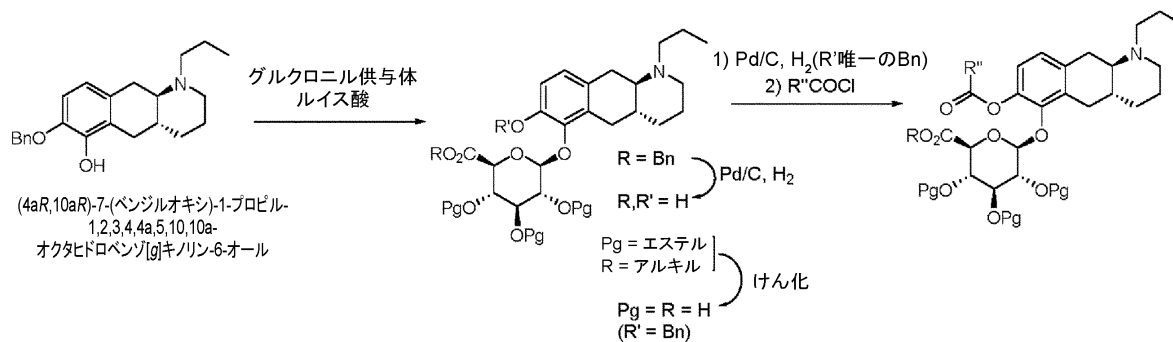
20

30

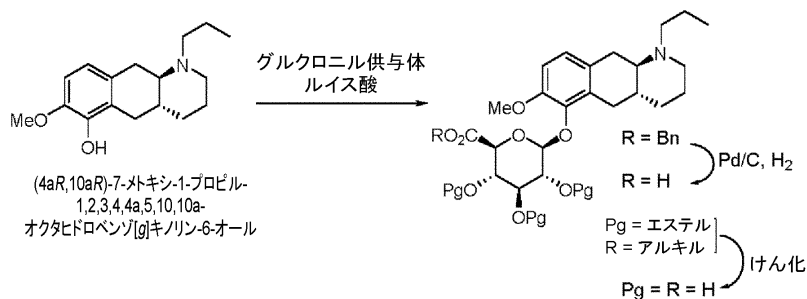
40

50

【化 2 5】



10

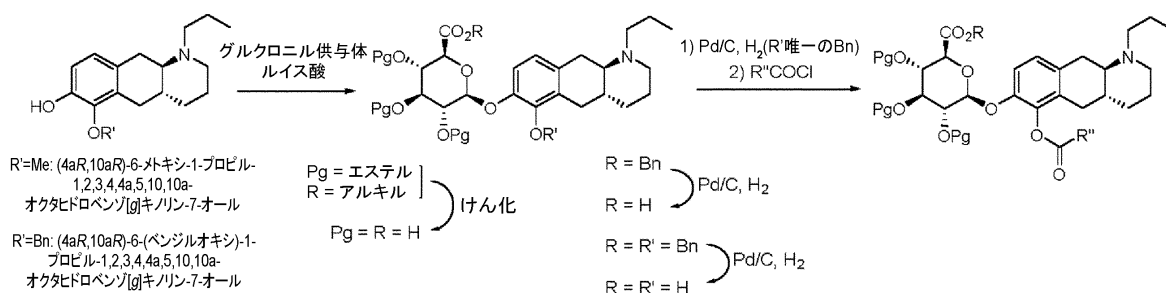


20

【 0 2 6 6】

位置異性体 *o*-ベンジル／メチル基質に上述の化学作用を適用することにより、以下に示す対応する生成物が得られる。

【化 2 6】



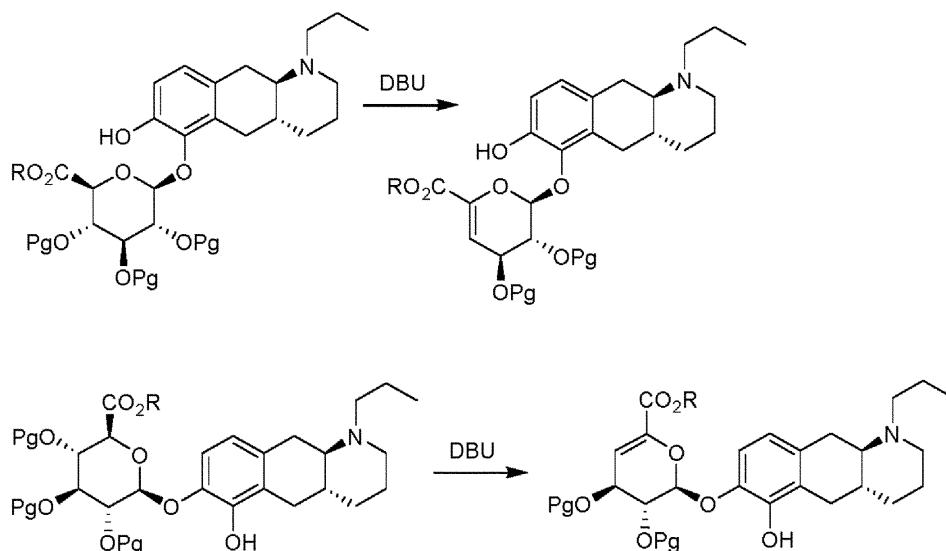
30

【 0 2 6 7】

DBUのような強塩基でグルクロニドを処理することにより、(2R, 3R, 4S)-2-((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)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジイルジアセテートの合成によって例示される、対応する α , β -不飽和化合物が形成され得る。

40

【化 2 7】



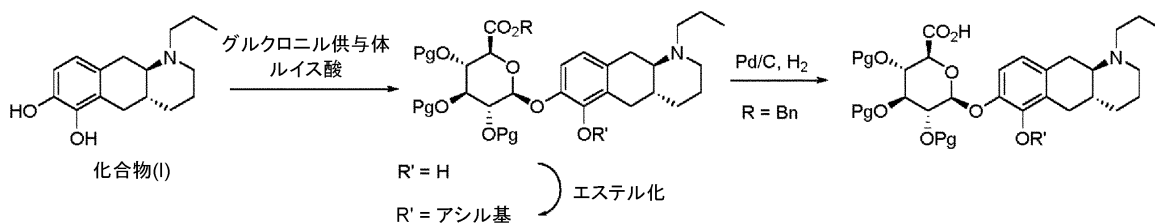
10

【 0 2 6 8】

化合物 (I) のモノ−グルクロン酸抱合に続いて、カテコール 6 − ヒドロキシル基のエステル化により、3 個までの異なるエステルプロドラッグ基（すなわち R、Pg 及び R'）が得られる。(2 S, 3 R, 4 S, 5 S, 6 S) − 2 − ((4 a R, 10 a R) − 6 − アセトキシ − 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 − 7 − イル) オキシ) − 6 − (メトキシカルボニル) テトラヒドロ − 2 H − ピラン − 3, 4, 5 − トリイルトリアセテートの合成は、この化学的作用の一例である。既に述べたように、水素化分解を適用して、グルカル酸ベンジルエステルが選択的に切断され得る。

20

【化 2 8】



30

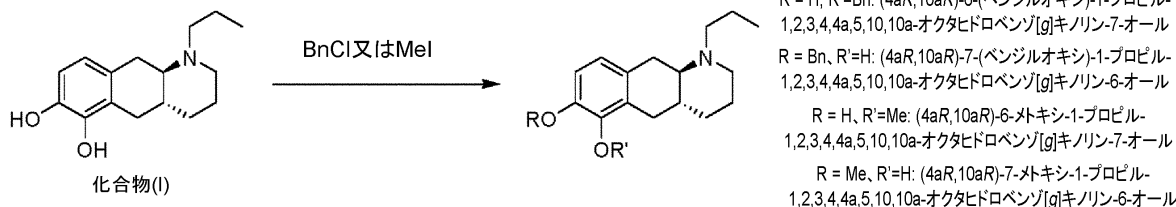
【 0 2 6 9】

BnCl 及びトリエチルアミン若しくは K₂CO₃ などの塩基で化合物 (I) を処理することにより、(4 a R, 10 a R) − 6 − (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 − 7 − オールと (4 a R, 10 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 9】



【0 2 7 0】

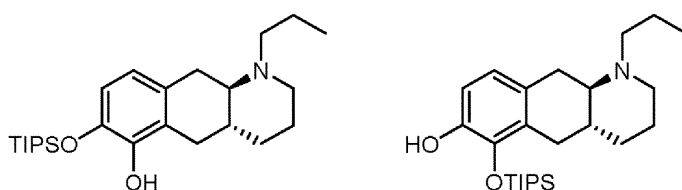
(4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - オール及び (4aR, 10aR) - 7 - メトキシ - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - オールへの選択的経路が本明細書において提供される。

【0 2 7 1】

(Id - ia)、(Id - ib) 及び (Id - iab) の製造のための中間体

中間体: (4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 7 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - オール及び (4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 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。

【化 3 0】



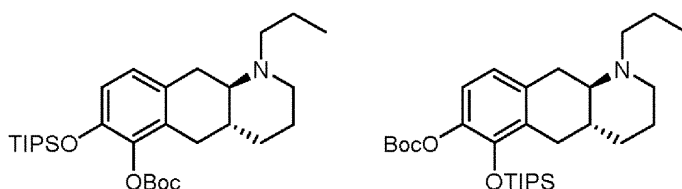
(4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール塩酸塩 (2.21 g、7.4 mmol) をジクロロメタン (80 mL) に室温で窒素雰囲気下において懸濁し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4.44 g、6.0 mL、34.4 mmol) を添加し、続いてトリイソプロピルシリルクロリド (2.73 g、3.0 mL、14.2 mmol) を添加し、混合物を室温で92時間攪拌した。MeOH 10 mL を添加し、粗混合物を蒸発させ、ジクロロメタン / ヘプタンで2回同時蒸発させて、ジクロロメタンに再溶解し、濾過助剤上で直接蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (溶離剤: n - ヘプタン / 酢酸エチル / トリエチルアミン、100 : 0 : 0 ~ 35 : 60 : 5) によって精製し、(4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 7 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - オールと、(4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 7 - オールとの混合物として3.14 gを得た。NMR (CDCl₃) からシリル化異性体の > 30 : 1 混合物であることが判明した。

【0 2 7 2】

中間体: t - ブチル ((4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 7 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 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) カーボネート及び t - ブチル ((4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10,

10 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-7-イル) カーボネート。

【化31】

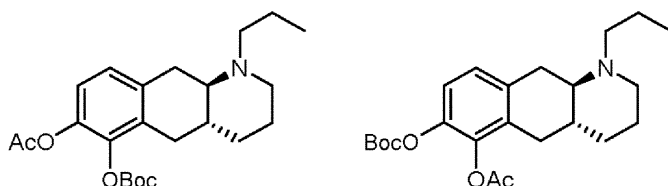


前の工程からの混合物 (4 a R, 10 a R) -1-プロピル-7-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-オールと、(4 a R, 10 a R) -1-プロピル-6-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-7-オール (2.94 g、7.0 mmol) とを窒素雰囲気下においてジクロロメタン (30 mL) に溶解し、0℃に冷却した。ピリジン (6.00 mL) に続いてジ-tert-ブチルジカーボネート (6.30 g) を添加し、反応混合物を3~4時間、室温に温め、次いで一晩室温で攪拌した。MeOH 10 mL を添加し、反応混合物を蒸発させ、ジクロロメタン/n-ヘプタンで2回同時蒸発させ、ジクロロメタンに溶解し、濾過助剤上で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (溶離剤: n-ヘプタン/酢酸エチル/トリエチルアミン、100:0:0~75:20:5) による精製により、tert-ブチル ((4 a R, 10 a R) -1-プロピル-7-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-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) カーボネートと、tert-ブチル ((4 a R, 10 a R) -1-プロピル-6-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 10, 10 a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-7-イル) カーボネートとの混合物 (3.6 g) が得られた。乾燥後にNMR (CDCl₃) から位置異性体の混合物が示された。

【0273】

中間体: (4 a R, 10 a R) -6-((tert-ブトキシカルボニル)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-7-イルアセテート及び (4 a R, 10 a R) -7-((tert-ブトキシカルボニル)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-イルアセテート。

【化32】



tert-ブチル ((4 a R, 10 a R) -1-プロピル-7-((トリイソプロピルシリル)オキシ)-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) カーボネート (3.60 g、7.0 mmol) (前の工程からの混合物) を0℃で窒素雰囲気下においてTHF (150 mL) に溶解し、トリエチルアミントリヒドロフルオリド (2.97 g、3.00 mL、18.4 mmol) を添加し、混合物を0℃で攪拌した。0℃で3時間後、ピリジン (10.0 mL、124 mmol) 及び無水酢酸 (4.33 g、4.00 mL、42.4 mmol) を0℃で反応混合物に直接添加し、反応混合物を室温に温めた。16時間後、MeOH 20 mL を添加し、反応混合物を蒸発させ、ジクロロメタン/ヘプタンに再溶解し、濾過助剤上で蒸発させ、続いて乾燥カラム真空クロマトグラフィーで精製して、(4 a R, 10 a R) -6-((tert-ブトキシカル

ルボニル) 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-イルアセテート及び (4aR, 10aR) - 7- ((tert-ブトキシカルボニル) 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-イルアセテートを得た。

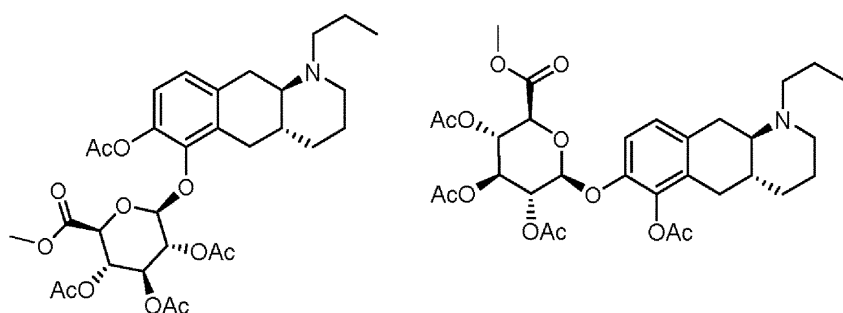
LCMS (方法550) 保持時間=0.56分, $[M+H]^+ = 404m/z$.

【0274】

中間体 I 1: (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2- (((4aR, 10aR) - 7-アセトキシ-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) オキシ) - 6- (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート; 及び

A 3: (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2- (((4aR, 10aR) - 6-アセトキシ-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-イル) オキシ) - 6- (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

【化33】



(4aR, 10aR) - 6- ((tert-ブトキシカルボニル) 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-イルアセテートと (4aR, 10aR) - 7- ((tert-ブトキシカルボニル) 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-イルアセテート (2.49g、6.2mmol) との混合物を室温の窒素雰囲気下においてジクロロメタン (60ml) に溶解し、(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6- (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライルテトラアセテート (7.53g、20.0mmol) を添加し、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (6.72g、6.0ml、47.3mmol) を添加し、混合物を室温で5日間攪拌した。混合物をジクロロメタン及びMeOHで希釈し、濾過助剤上で蒸発させた。乾燥カラム真空クロマトグラフィーによって精製し、(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2- (((4aR, 10aR) - 7-アセトキシ-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) オキシ) - 6- (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートと、(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2- (((4aR, 10aR) - 6-アセトキシ-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-イル) オキシ) - 6- (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (4.37g) との混合物を得た。

LC-MS (方法555) $r_t = 1.94$ 分, $[M+H]^+ = 620m/z$.

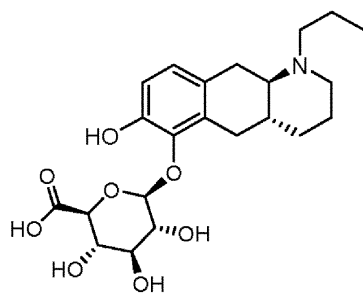
【0275】

中間体 I 2: メチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6- [[(4aR, 10aR) - 1-プロピル-6- [(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 3, 4, 5-トリアセトキシ-6-メトキシカルボニル-テトラヒドロピラン-2-イル] オキシ-3, 4, 4a, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ [g] キノリン-7-イル] オキシ] -

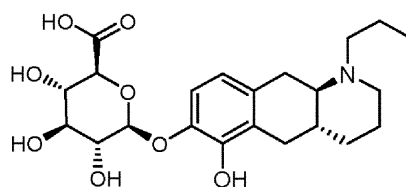
【 0 2 7 6 】

(I d - i a) : (2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4 a R , 10 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) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸。

【化 3 5】



(Id-ia)



(Id-ib)

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7 - アセトキシ - 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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテートと、(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (3.82 g、6.2 mmol) との混合物を MeOH (100 mL) 及び水 (20 mL) に溶解し、0℃ に冷却し、シアン化カリウム (7.295 g、112 mmol) を添加し、懸濁液を 17.5 時間ゆっくりと室温にした。粗混合物を濾過助剤上で蒸発させて乾燥させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤：酢酸エチル / MeOH / 水 100 : 0 : 0 ~ 0 : 50 : 50) によって粗混合物を精製し、(Id-ib) 及び (Id-ia) の比 5 ~ 6 : 1 を得た。混合物を分取 LCMS によって分離した。(Id-ib) を含有する収集ピーク 1 画分をプールし、蒸発させ、同様の手法で製造された (Id-ib) - TFA 186 mg の他のバッチと合わせ、MeOH を用いて蒸発させ、乾燥させて (Id-ib) を得た。(Id-ib) を EtOH 10 mL に再懸濁し、MTBE 100 mL を添加し、得られた懸濁液を室温で 8 時間攪拌し、懸濁液を濾過し、沈殿物を 2 × 10 mL MTBE で洗浄し、真空オープン内で一晩乾燥させて、(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((4aR, 10aR) - 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 - 7 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸に対応する (Id-ib) 1.601 g を得た。(Id-ia) を含有する収集ピーク 2 画分をプールし、蒸発させ、MeOH が入った小さいフラスコに移し、蒸発させ、MeOH 約 12 mL に再溶解し、分取 LCMS によって再精製し、蒸発させて (Id-ia) を得た。適切な画分をプールし、蒸発させ、小さいフラスコに MeOH と共に移し、蒸発させ、同様の手法で製造された 40.7 mg (Id-ia) の他のバッチと合わせた。合わせたバッチを EtOH 2.5 mL に溶解し、MTBE 25 mL を添加し、懸濁液を室温で攪拌した。8 時間後、懸濁液を濾過し、沈殿物を 2 × 2.5 mL MTBE で洗浄し、真空オープン内で一晩乾燥させて、(Id-ia) 362.2 mg を得た。(Id-ia) を EtOH 約 10 mL に懸濁し、MTBE 50 mL を添加し、懸濁液を室温で攪拌し、19 時間後に濾過し、沈殿物を 2 × 10 mL MTBE で洗浄し、真空オープン内において 40℃ で乾燥させて、(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (Id-ia) 0.279 g を得た。

【0277】

(Id-ib)

LCMS (方法 551) 保持時間 = 0.37 分。

^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.54 (dd, $J=9.3, 7.7$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.47–3.36 (m, 2H), 3.30 (dt, $J=11.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.21–3.11 (m, 3H), 2.85 (dd, $J=15.4, 11.3$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=17.6, 11.5$ Hz, 1H), 2.12–2.02 (m, 2H), 2.02–1.84 (m, 3H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.49 (qd, $J=13.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).
[0278]

10

(Id-ia)

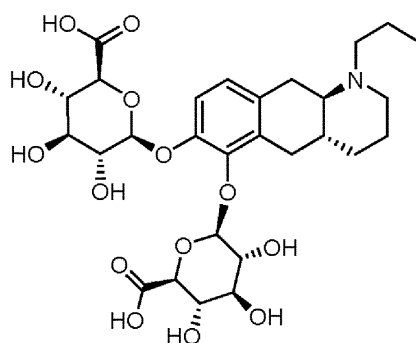
LCMS (方法551) 保持時間=0.39分.

^1H NMR (600 MHz, メタノール- d_4) δ 6.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=17.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.66–3.62 (m, 2H), 3.61–3.51 (m, 2H), 3.50–3.35 (m, 3H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.14 (qd, $J=12.7, 4.0$ Hz, 2H), 2.83 (dd, $J=15.2, 11.3$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J=17.7, 11.7$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 3H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.44 (qd, $J=13.2, 3.9$ Hz, 1H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).
[0279]

20

(Id-iab): (2S, 2'S, 3S, 3'S, 4S, 4'S, 5R, 5'R, 6S, 6'S)–6, 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(オキシ))
ビス(3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ–2H-ピラン–2-カルボン酸)

[化36]



30

(Id-iab)

合成A:

40

((1S, 4aR, 10aR)–1-プロピル–6, 7-ビス(((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)–3, 4, 5-トリアセトキシ–6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ–2H-ピラン–2-イル)オキシ)–1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン (0.25 g、0.27 mmol) を水 (1.21 g、1.21 mL、67.1 mmol) に溶解し、MeOH (3.83 g、4.84 mL、120 mmol) 及び水性 KOH (0.393 g、0.270 mL、3.2 mmol、46%) を添加し、密閉バイアル内で室温において一晩攪拌した。一晩で沈殿物が形成し、それを濾過によって単離した。化合物を MeOH (1.5 mL) で洗浄し、(2S, 2'S, 3S, 3'S, 4S, 4'S, 5R, 5'R, 6S, 6'S)–6, 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 [

50

g] キノリン-6, 7-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸), 2カリウム(0.096 g) が得られた。LC-MS (方法551) 保持時間=0.31分, $[M+H]^+ = 614.2 m/z$ 。

【0280】

合成B:

(1S, 4aR, 10aR)-1-プロピル-6, 7-ビス(((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン(0.26 g、0.29 mmol)を水(1.250 g、1.25 mL、69.4 mmol)に溶解し、MeOH(3.96 g、5 mL、124 mmol)及びKCN(0.34 g、5.3 mmol)を添加し、密閉バイアル中において室温で一晩攪拌した。沈殿物が一晩で形成し、それを濾過によって単離した。化合物をMeOH(1.5 mL)で洗浄して、(2S, 2'S, 3S, 3'S, 4S, 4'S, 5R, 5'R, 6S, 6'S)-6, 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(オキシ))ビス(3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸), 2カリウム(0.096 g)を得た。

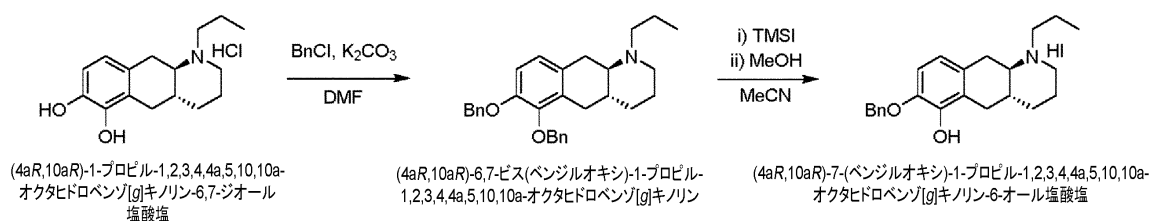
LC-MS (方法551) 保持時間=0.34分, $[M+H]^+ = 614.6 m/z$ 。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.93 (bs, 22H (OH/水)), 3.42 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.37-3.21 (m, 7H), 3.19 (s, 1H), 3.11 (dd, J=16.2, 4.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J=12.9, 10.7, 5.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J=15.9, 10.9 Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.15 (dt, J=17.5, 11.5 Hz, 2H), 2.05 (td, J=10.4, 4.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.67-1.38 (m, 5H), 1.03 (qd, J=12.3, 5.1 Hz, 1H), 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

【0281】

本発明の化合物の中間体

【化37】



A1: (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(10.75 g)及びK₂CO₃(17.5 g)をフラスコに添加し、DMF(107 mL)及び塩化ベンジル(8.55 mL)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(7.48 g)及び塩化ベンジル(6.29 mL)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(500 mL)とヘプタン(250 mL)との間に混合物を分配した。水相をヘプタン(3×100 mL)で洗浄し、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（14.6 g）を得た。
【0282】

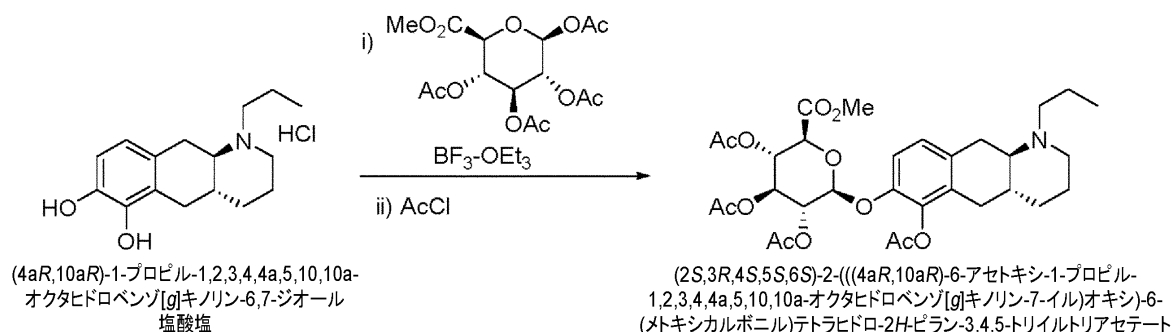
A2: (4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - オールヨウ化水素酸塩

(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。化合物を回収し、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, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 352.5 \text{ m/z}$.

【化38】



【0283】

A3: (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 6 - アセトキシ - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート

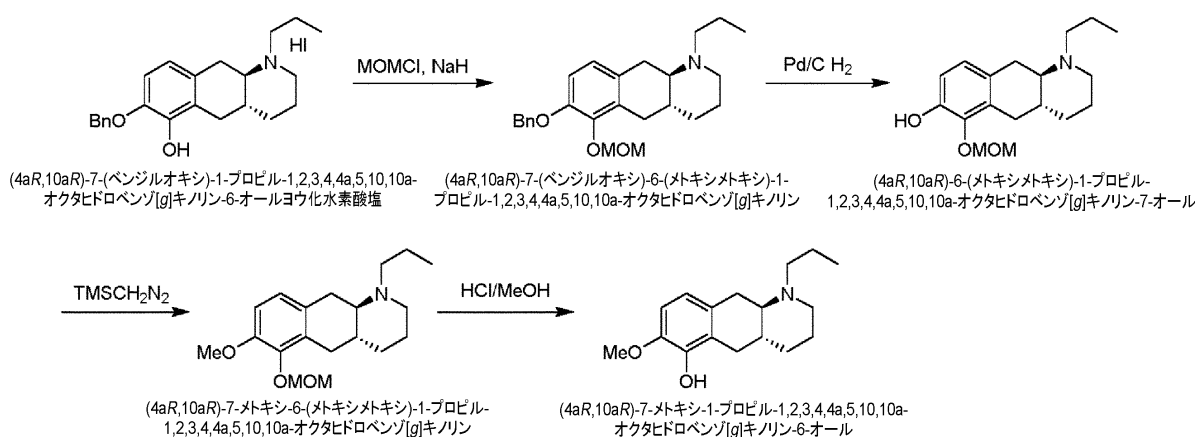
(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 3, 4, 5 - テトライルテトラアセテート (9.51 g) 及び (4aR, 10aR) - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6, 7 - ジオール塩酸塩 (1.10 g) を 0℃ の DCM (17 mL) に溶解した。BF₃ - OEt₂ (5.3 mL) を室温において N_2 下で添加した。BF₃ - OEt₂ (0.94 mL) を添加する前に混合物を3日間攪拌した。AcCl (0.59 mL) を添加し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 中に一滴ずつ添加してクエンチする前に混合物を2時間攪拌した。混合物をDCM (2 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のクロマト

グラフィー（*n*-ヘプタン：EtOAc：MeOH 100：0：0～0：100：0～0：0：100）によって精製し、化合物（3.06 g）を得た。水（4.3 mL）を40～50℃で一滴ずつ添加する前にこの物質をMeOH（4.3 mL）に溶解し、固形物が沈殿した。混合物を室温に冷却し、その化合物を回収し、乾燥させて、標題化合物（0.62 g）を得た。

^1H NMR（600 MHz, CDCl_3 ） δ 6.95（d, $J=8.5$ Hz, 1H）, 6.81（d, $J=8.5$ Hz, 1H）, 5.34–5.27（m, 2H）, 5.09（d, $J=6.0$ Hz, 1H）, 4.20–4.15（m, 1H）, 3.74（s, 3H）, 3.14（dd, $J=4.80$ Hz, 16.30 Hz, 1H）, 3.01–2.97（m, 1H）, 2.79–2.68（m, 2H）, 2.64–2.56（m, 1H）, 2.50–2.43（m, 1H）, 2.30–2.22（m, 3H）, 2.19–2.02（m, 9H）, 1.87（d, $J=10.50$ Hz, 1H）, 1.72–1.63（m, 2H）, 1.63–1.45（m, 7H）, 1.12–0.99（m, 1H）, 0.89（t, $J=12.7$ Hz, 3H）.

LCMS（方法555）, 保持時間=1.84分, $[\text{M}+\text{H}]^+=621.4\text{ m/z}$.

【化39】



【0284】

A4: (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。

【0285】

A5: (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。

【0286】

A6: (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。

【0287】

A7: (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 NaHCO₃ 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、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (7 g) を得た。

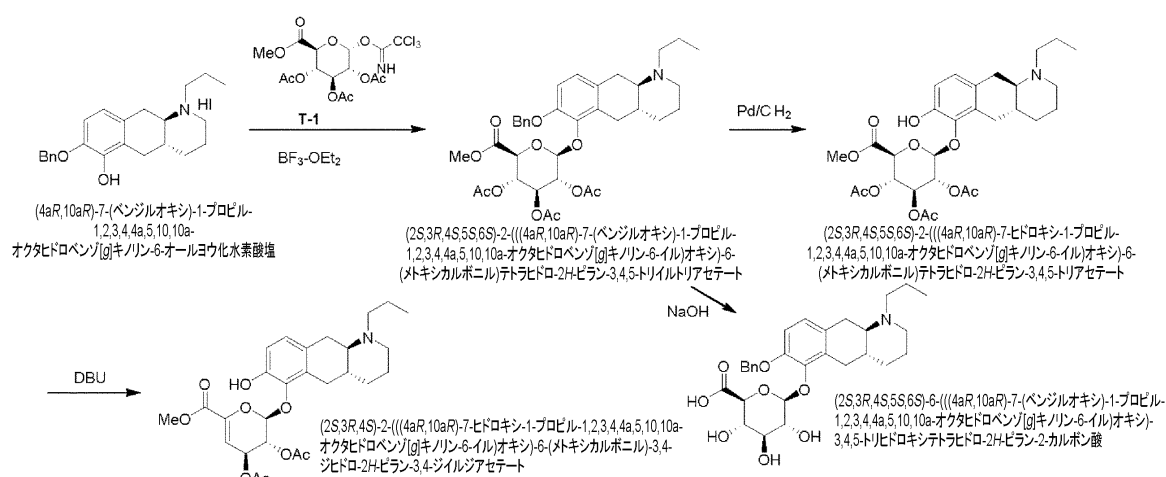
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.01 (dd, J=5.2, 17.6 Hz, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.29-2.44 (m, 2H), 2.24 (dd, J=12.0, 17.6 Hz, 1H), 1.97 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.70-1.92 (m, 3H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.10-1.23 (m, 1H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) .

LCMS (方法 25), 保持時間 = 0.95 分, [M+H]⁺ = 276.1 m/z .

【0288】

本発明の例示的な化合物

【化 40】



化合物 (1): (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリエチル triacetate

DCM (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 (4 g) と、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (T-1; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379-383 に記載のように製造された、7.99 g) との溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.12 mL) を -10°C で一滴ずつ添加した。ブライン (100 mL) で洗浄する前に混合物を -10°C ~ 室温で 12 時間攪拌し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水 + ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0 ~ 25 分 22% B ~ 52% B ; 25.1 ~ 30 分 95% B ; 30.1 ~ 35 分 22% B の勾配 150 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 80 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、残留物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (1.8 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.46 (m, 5H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.01-5.38 (m, 7H), 3.87 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.13 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.06 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (bs, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75-1.5 (bs, 5H), 1.13-1.31 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) .

QC-LCMS (方法 A B 0 1) , 保持時間 = 3.00 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668.3 \text{ m/z}$.

【0289】

化合物 (2) : (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート

THF (30 mL) と、水 (6 mL) 中の (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1 g) との溶液に N_2 下において dPd/C (0.4 g、50% (w/w)) 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 H_2 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 (1 g) を得た。

LCMS (方法 10-90AB) , 保持時間 = 0.99 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 578.4 \text{ m/z}$.

【0290】

化合物 (3) : (2R, 3R, 4S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4 - ジイルジアセテート

DCM (20 mL) 中の溶液 (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((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) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (1 g) に DBU (0.52 mL) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。GX281 装置 (水 + 0

10

20

30

40

50

・ 225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0~15分 1%B~30%B ; 15.1~17分 100%B ; 17.1~20分 1%Bの勾配25ml/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 100×30mm、5µm粒子カラム) を使用して、残留物を分取HPLCによって精製して、標題化合物 (0.2g) を得た。
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.80-6.83 (m, 2H), 6.29 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.51 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.38-5.44 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.97-3.17 (m, 4H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.51-2.71 (m, 3H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.82 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.60-1.72 (m, J=4.8Hz, 2H), 1.33-1.15 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H).
 QC-LCMS (方法DELLIVER-K-1), 保持時間=1.49分, [M+H]⁺=518.2m/z.

【0291】

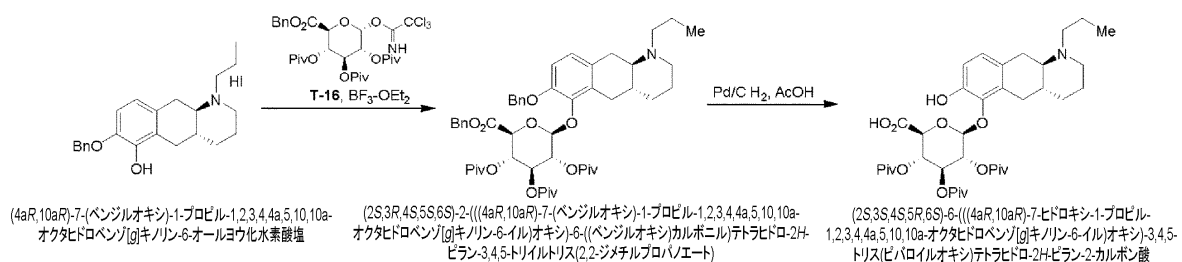
化合物 (4) : (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (((4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イル) オキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

0℃の水/MeOH (3/12mL) 中にNaOH (150mg) を溶解し、(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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-イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (0.5g) を添加した。凍結乾燥前に混合物を0℃で1時間攪拌した。Shimadzu LC20AP装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及びMeCN (B) : 0~20分 1%B~30%B ; 20.1~25分 100%B ; 25.1~30分 1%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、残留物を分取HPLCによって精製して、標題化合物 (200m) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.98-5.25 (m, 3H), 4.83 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.51 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.08-3.44 (m, 10H), 2.75-3.03 (m, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 1H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H).

QC-LCMS (方法AB01), 保持時間=2.37分, [M+H]⁺=528.2m/z.

【化41】



【0292】

化合物 (5) : (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - (((4aR, 10aR) - 7

ー（ベンジルオキシ）ー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー6ーイル）オキシ）ー6ー（（ベンジルオキシ）カルボニル）テトラヒドロー2Hーピランー3, 4, 5ートリイルトリス（2, 2ージメチルプロパノエート）

DCM（100mL）中の（4aR, 10aR）ー7ー（ベンジルオキシ）ー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー6ーオールヨウ化水素酸塩（1.0g）と、（2S, 3S, 4S, 5R, 6R）ー2ー（（ベンジルオキシ）カルボニル）ー6ー（2, 2, 2ートリクロロー1ーイミノメトキシ）テトラヒドロー2Hーピランー3, 4, 5ートリイルトリス（2, 2ージメチルプロパノエート）（T-16; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379-383に記載のT-1と同様の手法で製造された; 3.88g）との溶液にN₂下においてー10℃でBF₃ーOEt₂（0.7mL）を添加した。飽和NaHCO₃水溶液（100mL）とDCM（50mL×2）との間にそれを分配する前に混合物を室温で1時間攪拌した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G装置（水+0.225%ギ酸（A）及びMeCN（B）：0~20分 55%B~75%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 55%Bの勾配250mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250×100、10μm粒子カラム）を使用して、残留物を分取HPLCによって精製して、標題化合物（1.20g）を得た。この物質0.2gと、同様の条件下で製造された先のバッチからの生成物0.4gとを合わせて、GX281装置（水+0.225%ギ酸（A）及びMeCN（B）：0~13分 45%B~75%B; 13.1~16分 100%B; 16.1~19分 75%Bの勾配25mL/分を用いて室温で操作される、Waters Xbridge C18 150×25mm、5μm粒子カラム）を使用して、分取HPLCによって精製し、標題化合物（300mg）を得た。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.33-7.44（m, 10H）, 6.78-6.84（m, 2H）, 5.29-5.32（m, 4H）, 5.14-5.18（d, J=12.4Hz, 2H）, 5.07-5.15（d, J=12.4Hz, 2H）, 4.98（d, J=12.0Hz, 1H）, 3.78-3.80（m, 1H）, 3.24-3.30（m, 2H）, 3.10（d, J=10.8Hz, 1H）, 2.95（s, 1H）, 2.79（s, 1H）, 2.52（br s, 2H）, 2.14-2.21（m, 1H）, 1.86-2.07（m, 2H）, 1.74-1.77（d, J=12Hz, 3H）, 1.62（m, 2H）, 1.13（s, 9H）, 1.08（s, 9H）, 1.06（s, 9H）, 0.96（t, J=7.2Hz, 3H）。

QC-LCMS（方法DELIVER-K-1）, 保持時間=2.17分, [M+H]⁺=870.4m/z。

【0293】

化合物（6）：（2S, 3S, 4S, 5R, 6S）ー6ー（（（4aR, 10aR）ー7ーヒドロキシー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー6ーイル）オキシ）ー3, 4, 5ートリス（ピバロイルオキシ）テトラヒドロー2Hーピランー2ーカルボン酸

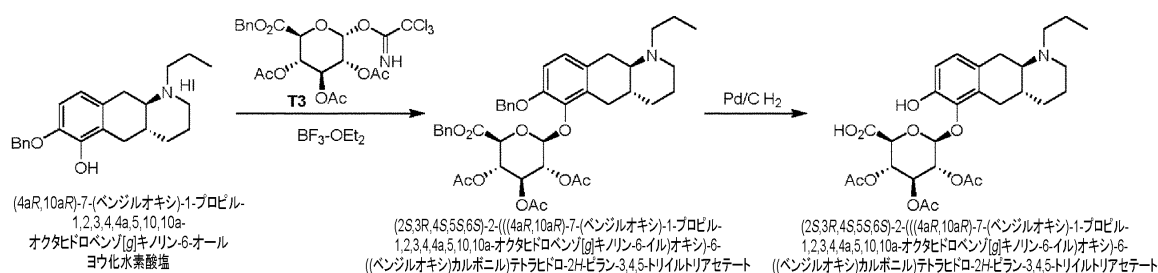
THF（20mL）及びH₂O（4.0mL）中のPd/C（50%（w/w）, 4.0g）の混合物に（2S, 3R, 4S, 5S, 6S）ー2ー（（（4aR, 10aR）ー7ー（ベンジルオキシ）ー1ープロピルー1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10aーオクタヒドロベンゾ [g] キノリンー6ーイル）オキシ）ー6ー（（ベンジルオキシ）カルボニル）テトラヒドロー2Hーピランー3, 4, 5ートリイルトリス（2, 2ージメチルプロパノエート）（1.00g）及びAcOH（0.066mL）をN₂下において添加した。懸濁液を真空下において脱気し、H₂でパージした。触媒を濾過で除去する前に混合物を室温においてH₂（30psi）下において12時間攪拌した。Shimadzu LC20AP装置（水+0.225%ギ酸（A）及びMeCN（B）：0~20分 30

%B~60%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 30%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によって濾液を精製し、標題化合物(200mg)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.44 (br s, 1H), 6.69–6.75 (m, 2H), 5.37 (d, J=18.0Hz, 2H), 5.07–5.12 (m, 2H), 3.78–3.98 (m, 1H), 3.37–3.43 (m, 4H), 2.99–3.32 (m, 4H), 2.12–2.19 (m, 1H), 1.59–1.84 (m, 6H), 1.28–1.35 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H).

LCMS (方法550), 保持時間=0.78分, [M+H]⁺=690.7m/z.

【化42】



【0294】

化合物(7): (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート

(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 (1.00g)、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (T-3; Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 6312–6318に記載のように製造された、2.37g)と、DCM (100mL) 中の 4 Å MS (1.00g) との溶液に BF₃·OEt₂ (0.53mL) を -40~-20℃で添加した。混合物を -40℃で1時間、室温で2時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (250mL) に反応混合物を注ぎ、20分間撹拌し、次いで DCM (100mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水+0.225% 酢酸 (A) 及び MeCN (B): 0~30分 15~45%B; 30.1~35分 100%B; 35.1~40分 15%B の勾配 250ml/分) を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250×100mm、10μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製し、標題化合物 (0.66g) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.45 (m, 10H), 6.83–6.88 (m, 1H), 6.76–6.80 (m, 1H), 5.28 (s, 3H), 4.99–5.18 (m, 4H), 3.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.32 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.11 (dd, J=4.4, 15.6Hz, 2H), 2.51–2.89 (m, 4H), 2.34 (br s, 1H), 2.19 (dd, J=12.0, 17.4, Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (s, 4H), 1.77 (s, 4H), 1.72 (br s, 2H), 1.56 (br s, 2H), 1.06 (d, J=11.6Hz, 1H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H).

LC-MS (方法10-90AB), 保持時間=1.02分, $[M+H]^+ = 744.4$
m/z.

【0295】

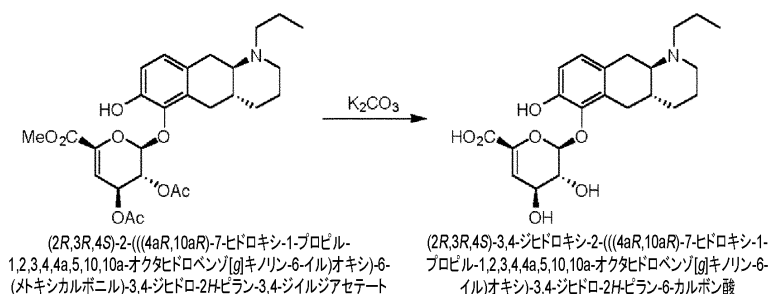
化合物(8): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-
((4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5,
10, 10a-オクタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イル) オキシ) テトラヒドロ
-2H-ピラン-2-カルボン酸

THF (66mL) 中のPd/C (1.00g、10% Pd) の混合物に (2S, 3R,
4S, 5S, 6S)-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-イル) オキシ) -6- ((ベンジルオキシ) カルボニル) テトラヒドロ-2H-
ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (0.66g) をN₂下において添加した
。懸濁液を真空下において脱気し、H₂でパージした。触媒を濾過で除去する前に混合物
を室温においてH₂ (30psi) 下において12時間攪拌した。Shimadzu LC
20AP装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及びMeCN (B): 0~20分 2~3
5%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 2%Bの勾配80mL/分を
用いて室温で操作される、Agela Durashell C18 250×50mm、
10μm粒子カラム) を使用して、分取HPLCによって濾液を濃縮し、且つ精製して、
標題化合物 (0.45g) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.40 (br s, 1H), 6.42
(d, J=8.4Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.99 (d,
J=5.0Hz, 1H), 5.48 (dd, J=7.2, 11.6Hz, 1H), 5.
04 (dd, J=5.2, 11.6Hz, 1H), 4.73 (d, J=7.2Hz, 1H
) , 4.36 (s, 1H), 3.75 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.22-3.
44 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 2H)
, 2.30-2.53 (m, 3H), 2.23 (d, J=10.8Hz, 1H), 2.1
5 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95-1.99 (
m, 1H), 1.76-1.94 (m, 4H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.
05 (t, J=7.2Hz, 3H) .

QC-LCMS (方法AB01), 保持時間=2.34分, $[M+H]^+ = 564.2$
m/z.

【化43】



【0296】

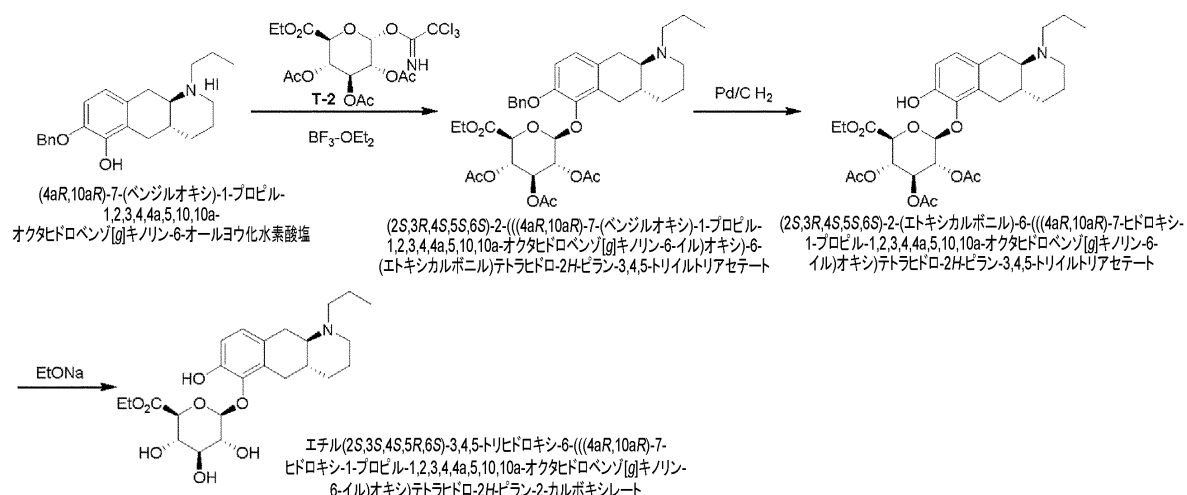
化合物(9): (2R, 3R, 4S)-3, 4-ジヒドロキシ-2- ((4aR, 10
aR)-7-ヒドロキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オ
クタヒドロベンゾ [g] キノリン-6-イル) オキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラ
ン-6-カルボン酸

H₂O (4mL) 及びMeOH (24mL) 中のK₂CO₃ (1.12g) の混合物に (2
R, 3R, 4S)-2- ((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) オキシ) -6- (メトキシカルボニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-3, 4

ージルジアセレート (0.7 g) を 0℃ で N₂ 下において添加した。混合物を 0℃ で 2 時間且つ室温で 2 時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) に溶解し、凍結乾燥させた。Shimadzu LC20AP 装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0~20 分 1~20% B ; 20.1~25 分 100% B ; 25.1~30 分 1% 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) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製して、標題化合物 (0.39 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.77–6.91 (m, 2H), 6.08 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.11–4.28 (m, 2H), 3.55 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.94–3.43 (m, 6H), 2.72–2.84 (m, 1H), 2.14–2.30 (m, 1H), 1.57–2.05 (m, 6H), 1.22–1.41 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H). QC-LCMS (方法 0-30 AB-HPLC), 保持時間=4.44 分, [M+H]⁺=420.2 m/z.

【化 44】



【0297】

化合物 (10) : (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセレート

DCM (200 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 (2.0 g) 及び (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセレート (T-2; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379–383 に記載の T-1 と同様の手法で製造された; 4.77 g) と 4 Å MS (1 g) との混合物に BF₃·OEt₂ (1.1 mL) を -20 ~ -10℃ で添加した。混合物を -10℃ で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) に注ぎ、DCM (100 mL × 3) で抽出する前に 20 分間攪拌した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0~30 分 15~50% B ; 30.1~35 分 100% B ; 35.1~40 分 15% B の勾配 250 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250×100 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC

によって残留物を精製し、標題化合物 (2.38 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.45 (m, 4H), 7.31–7.37 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.22–5.30 (m, 4H), 5.07 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 4.07–4.16 (m, 2H), 3.86 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J=17.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.04–3.14 (m, 2H), 2.81 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.16–2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.60–1.65 (bs, 6H), 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.09–1.18 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

LC-MS (方法: 550) 保持時間 = 0.68 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 682.6 \text{ m/z}$.
[0298]

化合物 (11): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)–2–(エトキシカルボニル)–6–((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) オキシ) テトラヒドロ–2H–ピラン–3, 4, 5–トリイルトリアセテート

THF (200 mL) 中の Pd/C (10 g) の混合物に (2S, 3R, 4S, 5S, 6S)–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–イル) オキシ)–6–(エトキシカルボニル) テトラヒドロ–2H–ピラン–3, 4, 5–トリイルトリアセテート (2.0 g) を N_2 下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 H_2 でパージした。触媒を濾過で除去する前に H_2 (30 psi) 下において 20°C で混合物を 12 時間攪拌した。濾液を濃縮し、同様の手法で製造された他の残留物と合わせた。Agela FL-H600G 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~25 分 10~40% B; 25.1~30 分 100% B; 30.1~35 分 10% B の勾配 250 mL/分を用いて、室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250 × 100 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によってこの物質を精製し、標題化合物 (1.0 g) を得た。

QC-LC-MS (方法 AB01), 保持時間 = 2.60 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 592.2 \text{ m/z}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 6.80–6.88 (m, 2H), 5.26–5.37 (m, 3H), 4.79–4.85 (m, 1H), 4.18–4.27 (m, 2H), 4.01–4.05 (m, 1H), 3.53 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.95–3.24 (m, 6H), 2.74–2.77 (m, 2H), 2.19–2.28 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 1.88 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.64–1.81 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.26–1.27 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
[0299]

化合物 (12): エチル (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)–3, 4, 5–トリヒドロキシ–6–((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) オキシ) テトラヒドロ–2H–ピラン–2–カルボキシレート

EtOH (33 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)–2–(エトキシカルボニル)–6–((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) オキシ) テトラヒドロ–2H–ピラン–3, 4, 5–トリイルトリアセテート (0.68 g) の溶液に室温で N_2 下において EtONa (155 mg) を添加した。GX281 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~15 分 1~30% B; 15.1~1

10

20

30

40

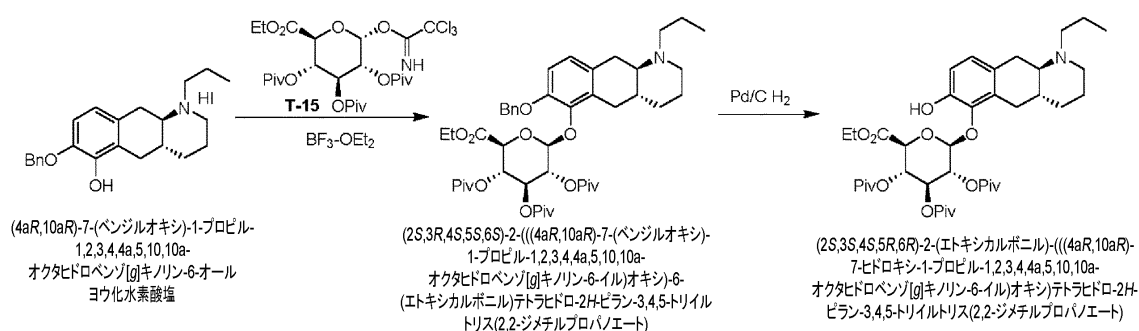
50

7分 100%B; 17.1~20分 1%Bの勾配25mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 100×30mm、5μm粒子カラム)を使用して、分取HPLCによってそれを精製する前に混合物を3時間攪拌し、標題化合物(127mg)を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.54 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.23 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.82 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.43-3.63 (m, 6H), 3.36 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 3H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.32 (dd, J=17.6, 11.8Hz, 1H), 1.64-2.02 (m, 7H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 3H).

QC-LCMS (方法AB01), 保持時間=2.17分, [M+H]⁺=466.2m/z.

【化45】



【0300】

化合物(13): (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)

DCM (100mL) 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 (1.00g)、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) (T-15; Advances in Chemical Engineering and Science, 2012, 2, 379-383 に記載の T-1 と同様の手法で製造された; 2.58g) と、4Å MS (1.00g) の溶液に -20℃において N₂ 下で BF₃·OEt₂ (0.39mL) を添加した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL) と DCM (20mL×2) との間に分配する前に混合物を3時間にわたって室温に温めた。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。Agela FL-H600G 装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~25分 50~80%B; 25.1~30分 100%B; 30.1~35分 50%B の勾配250mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250×100mm、10μm粒子カラム) を使用して、分取HPLCによって残留物を精製し、標題化合物 (1.00g) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.45 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 5.27-5.33 (m, 4H), 5.17 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.09 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H

), 4.05–4.10 (m, 1H), 3.72 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.08–3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.21–2.28 (m, 2H), 2.09 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.66–1.87 (m, 5H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.15 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.01 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

LC-MS (方法10-90AB), 保持時間=1.28分, $[M+H]^+=808.6$ m/z

【0301】

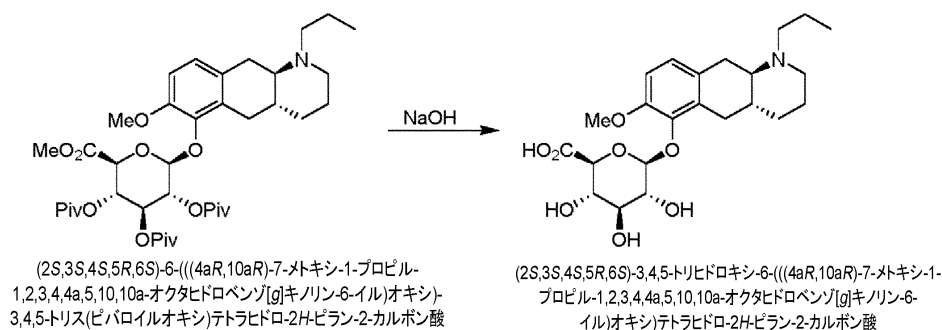
化合物(14): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-(エトキシカルボニル)-6-((4aR, 10aR)-7-ヒドロキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス(2, 2-ジメチルプロパノエート)

THF (20mL) 及びH₂O (4mL) 中の(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-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-イル)オキシ)-6-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリス(2, 2-ジメチルプロパノエート) (1.00g) の溶液にPd/C (50%, 2.50g) 及びAcOH (0.07mL) をN₂下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂でパージした。触媒を濾過で除去し、濾液を濃縮する前に混合物を室温においてH₂ (30psi) 下で12時間攪拌した。Shimadzu LC20AP装置(水+0.225%ギ酸(A) 及びMeCN (B): 0~20分 30~60% B; 20.1~25分 100% B; 25.1~30分 30% 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によって残留物を精製し、標題化合物(0.10g)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.82–6.89 (m, 2H), 5.44 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 4.98 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.24–4.28 (m, 1H), 4.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.13–3.17 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.21–2.28 (m, 3H), 1.79–1.98 (m, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

QC-LCMS (方法AB10), 保持時間=2.92分, $[M+H]^+=718.4$ m/z.

【化46】



【0302】

化合物(15): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

MeOH (6 mL 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -6-((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) オキシ) -3, 4, 5-トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチルエステル (500 mg) の混合物に H₂O (3 mL) 中の NaOH (568 mg) を添加した。同様の手法 (600 mg スケール) で製造された他の混合物と合わせる前に、Shimadzu LC20AP 装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0~20分 2~20%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 2%B の二成分 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) を使用して分取 HPLC によって精製するために、混合物を室温で2日間攪拌し、標題化合物 (390 mg) を得た。

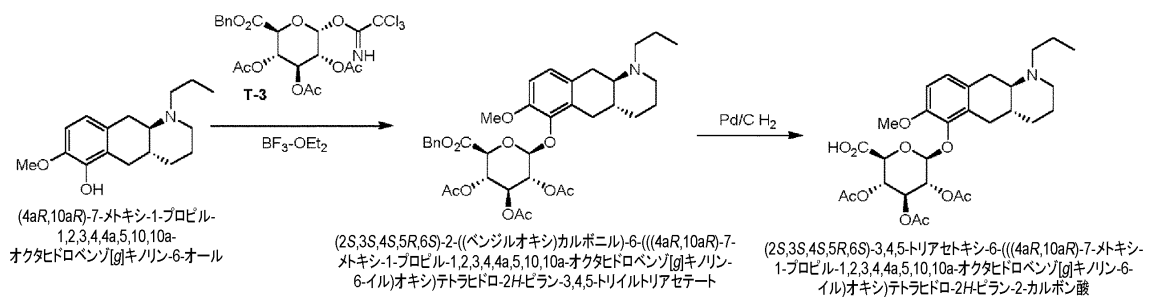
10

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.00 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 5H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.17-3.30 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 4H), 1.28-1.38 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H) .

QC-LCMS (方法 DELIVER-K), 保持時間=1.18分, [M+H]⁺=452.2 m/z .

20

【化47】



30

【0303】

化合物 (16) : (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) -2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-6-((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) オキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

DCM (100 mL) 中の (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 (1.0 g) の攪拌溶液に (2S, 3S, 4S, 5R, 6R) -2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-6-(2, 2, 2-トリクロロ-1-イミノメトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (T-3; Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 6312-6318 に記載のように製造された、4.03 g) 及び BF₃·OEt₂ (0.90 mL) を -10℃で N₂ 下において添加した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) と EtOAc (200 mL×2) との間に分配する前に反応混合物を3時間にわたって室温に温めた。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP 装置 (水+0.225%ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0~20分 20~45%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 20%B の二成分 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) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製し、標題化合物 (800

40

50

mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27–7.40 (m, 5 H), 6.81–6.93 (m, 2 H), 5.36–5.45 (m, 1 H), 5.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 4.98–5.14 (m, 4 H), 4.50 (m, 1 H), 3.72 (m, 3 H), 3.08–3.23 (m, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 2.63–2.74 (m, 1 H), 2.23–2.43 (m, 2 H), 2.06–2.16 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.68 (m, 1 H), 1.56–1.64 (m, 1 H), 1.37–1.55 (m, 3 H), 1.30 (m, 1 H), 0.94–1.07 (m, 1 H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

QC-LCMS (方法AB10), 保持時間=2.67分, $[\text{M}+\text{H}]^+=668.2\text{m/z}$ 。

【0304】

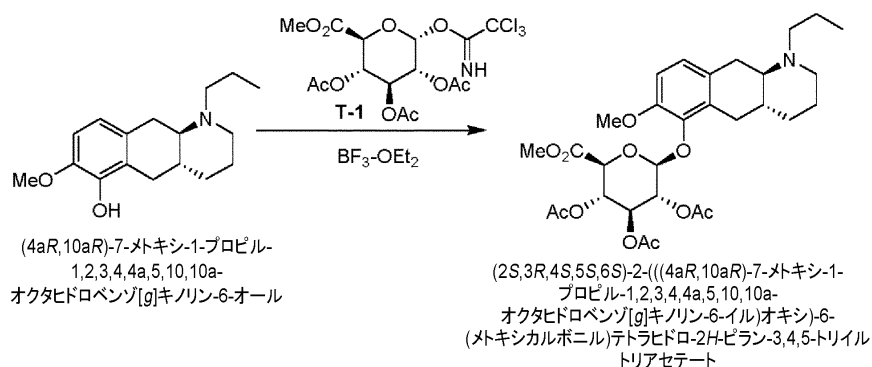
化合物(17): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-3, 4, 5-トリアセトキシ-6-((4aR, 10aR)-7-メトキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

THF (20 mL) 中のPd/C (0.5 g) の混合物に(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)-6-((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート(0.40 g)を N_2 下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 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において H_2 (30 psi) 下で12時間攪拌した。GX281装置(水+0.225%ギ酸(A)及びMeCN(B): 0~13分 10~45%B; 13.1~16分 100%B; 16.1~19分 10%Bの勾配2.5 mL/分を用いて室温で操作される、Waters Xbridge C18 150×25 mm、5 μm 粒子カラム)を使用して、分取HPLCによって濾液を濃縮且つ精製し、標題化合物(0.2 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 (s, 2 H), 5.24 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 5.04 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.98 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 4 H), 3.52 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.62–2.85 (m, 2 H), 2.33–2.34 (m, 1 H), 2.10–2.14 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.70–1.78 (m, 2 H), 1.45–1.55 (m, 3 H), 1.20–1.28 (m, 1 H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

QC-LCMS (方法AB01), 保持時間=2.47分, $[\text{M}+\text{H}]^+=578.2\text{m/z}$ 。

【化48】



【0305】

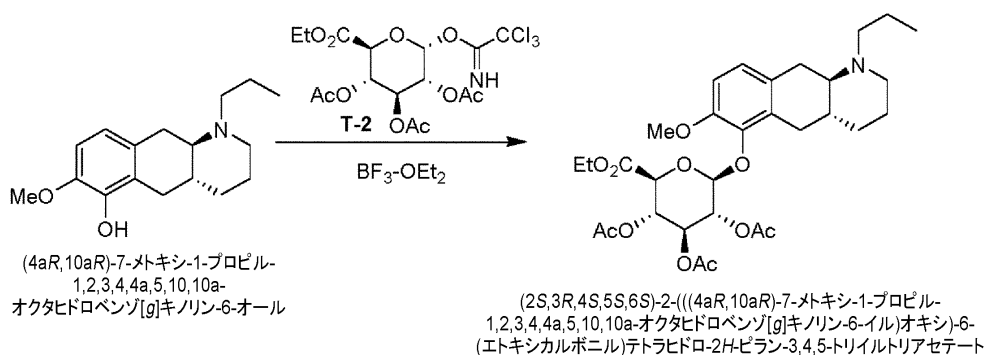
化合物(18)：(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((4aR, 10aR) - 7-メトキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-イル)オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

DCM (130 mL) 中の (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 (1.30 g) と、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2-トリクロロ-1-イミノメトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (T-1; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379-383 に記載のように製造された、4.52 g) と、4 AMS (1.00 g) との混合物に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.87 mL) を $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ で添加した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL) と DCM (200 mL $\times$ 3) との間に分配される前に混合物を室温で2時間攪拌した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0 ~ 20 分 20 ~ 80% B ; 20.1 ~ 25 分 100% B ; 25.1 ~ 30 分 20% B の勾配 160 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 80 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製し、標題化合物 (1.40 g) を得た。

^1H NMR : (400 MHz CDCl_3) δ 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.22 - 5.31 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.54 (m, 4H), 2.16 - 2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.81 (m, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.13 - 1.27 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

QC-LCMS : (方法 DELIVER-K-1), 保持時間 = 1.59 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 592.2 \text{ m/z}$.

【化49】



【0306】

化合物(19)：(2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((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)オキシ) - 6 - (エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

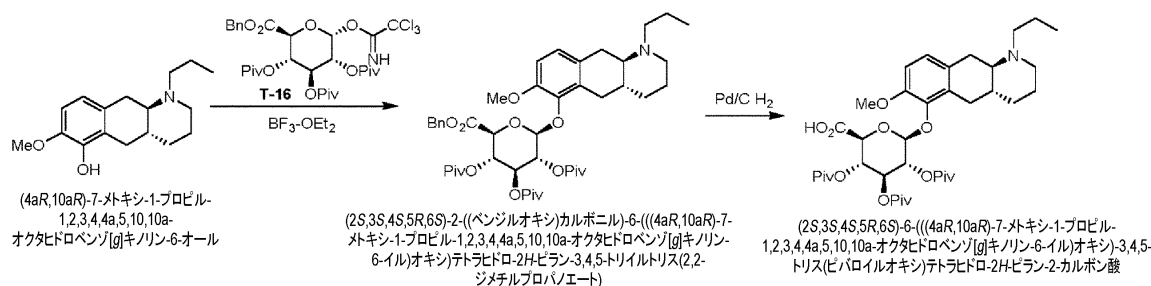
DCM (100 mL) 中の (4aR, 10aR) - 7-メトキシ-1-プロピル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-オール

(1 g) の攪拌溶液に (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - (エトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセテート (T - 2; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379 - 383 に記載の T - 1 と同様の手法で製造された; 3.58 g) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.9 mL) を -10°C で添加した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) と EtOAc (200 mL $\times$ 2) との間に分配される前に反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0 ~ 30 分 20 ~ 35% B; 30.1 ~ 35 分 100% B; 35.1 ~ 40 分 20% B の勾配 250 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 100 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製し、標題化合物 (0.2 g) を得た。

^1H NMR: (400 MHz DMSO) δ 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.41 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.22 - 3.26 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 4.8, 15.6$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.58 - 1.70 (m, 1H), 1.27 - 1.57 (m, 4H), 1.02 - 1.18 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

QC-LCMS: (方法 DELIVER-K-1), 保持時間 = 1.62 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 606.2 \text{ m/z}$ 。

【化 50】



【0307】

化合物 (20): (2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (((4 a R, 10 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 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)

DCM (100 mL) 中の (4 a R, 10 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 (1.00 g) と、(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) (T - 16; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379 - 383 に記載の T - 1 と同様の手法で製造された; 4.95 g) との溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.9 mL) を -10°C で添加した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) と DCM (50 mL $\times$ 2) との間に分配される前に混合物を

室温で1時間攪拌した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP装置 (水+0.225 %ギ酸 (A) 及びMeCN (B) : 0~20分 50~80% B ; 20.1~25分 100% B ; 25.1~30分 50% 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) を使用して、分取HPLCによって残留物を精製し、標題化合物1.6 gを得た。GX281装置 (水+0.225 %ギ酸 (A) 及びMeCN (B) : 0~13分 45~75% B ; 13.1~16分 100% B ; 16.1~19分 45% Bの勾配25 mL/分を用いて室温で操作される、Waters Xbridge C18 150×25 mm、5 μm粒子カラム) を使用して、分取HPLCによってこの物質0.6 gを精製し、標題化合物 (0.3 g) を得た。

10

^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 7.23–7.32 (m, 5H), 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.2–5.29 (m, 3H), 5.10 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 2.80–2.94 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.08–2.16 (m, 2H), 1.95 (br d, $J=16.0$ Hz, 2H), 1.43–1.70 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

20

QC-LCMS: (方法AB25), 保持時間=2.91分, $[\text{M}+\text{H}]^+=794.4$ m/z.

【0308】

化合物 (21): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)–6–((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) オキシ)–3, 4, 5–トリス (ピバロイルオキシ) テトラヒドロ–2H–ピラン–2–カルボン酸

THF (20 mL) 及び H_2O (4 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)–2–((ベンジルオキシ) カルボニル)–6–((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) オキシ) テトラヒドロ–2H–ピラン–3, 4, 5–トリイルトリス (2, 2–ジメチルプロパノエート) (1.00 g) の溶液にPd/C (50%, 4.00 g) 及びAcOH (0.07 mL) を N_2 下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、 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において H_2 (30 psi) 下で12時間攪拌した。Shimadzu LC20AP装置 (水+0.225 %ギ酸 (A) 及びMeCN (B) : 0~20分 30~60% B ; 20.1~25分 100% B ; 25.1~30分 30% 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) を使用して、分取HPLCによって濾液を濃縮且つ精製し、標題化合物 (850 mg) を得た。

30

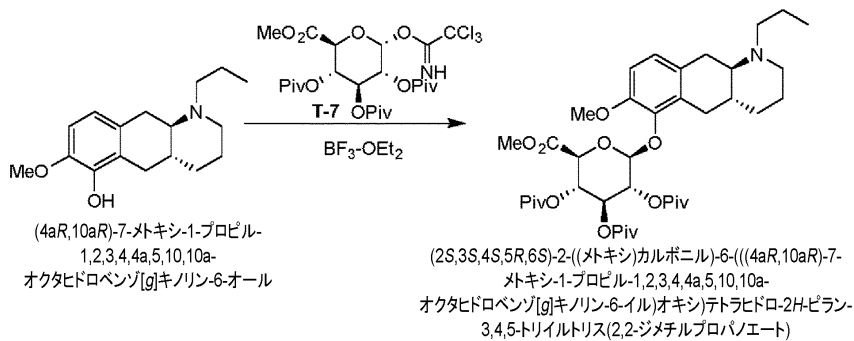
^1H NMR: (400 MHz CDCl_3) δ 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.33–5.38 (m, 2H), 5.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.45 (br d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.29–3.38 (m, 2H), 3.00–3.11 (m, 2H), 2.76–2.87 (m, 2H), 2.25–2.33 (m, 3H), 2.08 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 1.59–1.70 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

40

QC-LCMS: (方法DELIVER-K-1), 保持時間=1.93分, $[\text{M}+\text{H}]^+=704.3$ m/z.

50

【化 5 1】



10

【0309】

化合物(22)：(2S,3S,4S,5R,6S)-2-((メトキシ)カルボニル)-6-(((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)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート)

DCM(100mL)中の(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(1g)の攪拌溶液に(2S,3S,4S,5R,6R)-2-((メトキシカルボニル)-6-(2,2,2-トリクロロ-1-イミノメトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイルトリス(2,2-ジメチルプロパノエート))(T-7; Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(1999)659-662に記載のように製造された; 4.39g)及びBF₃·Et₂O(0.9mL)を-10℃で添加した。粗混合物を室温で3時間攪拌した。粗混合物を飽和NaHCO₃水溶液(100mL)とEtOAc(200mL×2)との間に分配した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP装置(水+0.225%ギ酸(A)及びMeCN(B):0~20分 40~70%B; 20.1~25分 100%B; 25.1~30分 40%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によって残留物を精製し、標題化合物(0.2g)を得た。

20

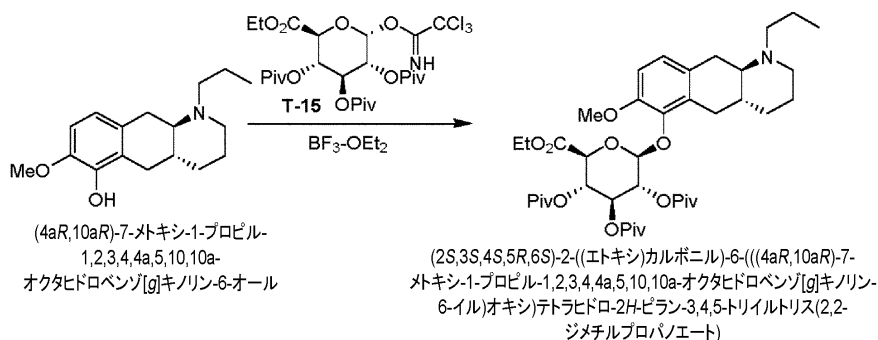
¹H NMR: (400MHz d6-DMSO) δ 6.80-6.92(m, 2H), 5.42-5.57(m, 2H), 4.96-5.14(m, 2H), 4.50(d, J=10.0Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.24(d, J=4.8Hz, 1H), 3.20(d, J=4.4Hz, 1H), 3.12(dd, J=4.4, 16.0Hz, 1H), 2.92(d, J=10.8Hz, 1H), 2.67(d, J=4.4Hz, 1H), 2.24-2.46(m, 2H), 1.97-2.21(m, 3H), 1.80(d, J=10.2Hz, 1H), 1.60-1.69(m, 1H), 1.27-1.59(m, 4H), 1.12(s, 9H), 1.06(ブロードs, 18H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H)。

30

40

QC-LCMS: (方法AB10), 保持時間=3.20分, [M+H]⁺=718.4m/z。

【化52】



10

【0310】

化合物(23): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - ((エトキシ)カルボニル) - 6 - (((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) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)

DCM (100 mL) 中の (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 (1.00 g,) と、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - ((エトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) (T-15; Advances in Chemical Engineering and Science, 2012, 2, 379 - 383 に記載の T-1 と同様の手法で製造された; 4.49 g) との溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.9 mL) を -10°C で添加した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) と DCM (50 mL $\times$ 2) との間に分配される前に混合物を室温で 1 時間攪拌した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0 ~ 20 分 50 ~ 70% B; 20.1 ~ 25 分 100% B; 25.1 ~ 30 分 50% B の勾配 250 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 100 mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製し、標題化合物 1.2 g を得た。GX281 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B) : 0 ~ 13 分 40 ~ 75% B; 13.1 ~ 16 分 100% B; 16.1 ~ 19 分 40% B の勾配 25 mL / 分を用いて室温で操作される、Waters Xbridge C18 150 $\times$ 25 mm、5 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によってこの物質 0.5 g を精製し、標題化合物 (250 mg) を得た。

20

30

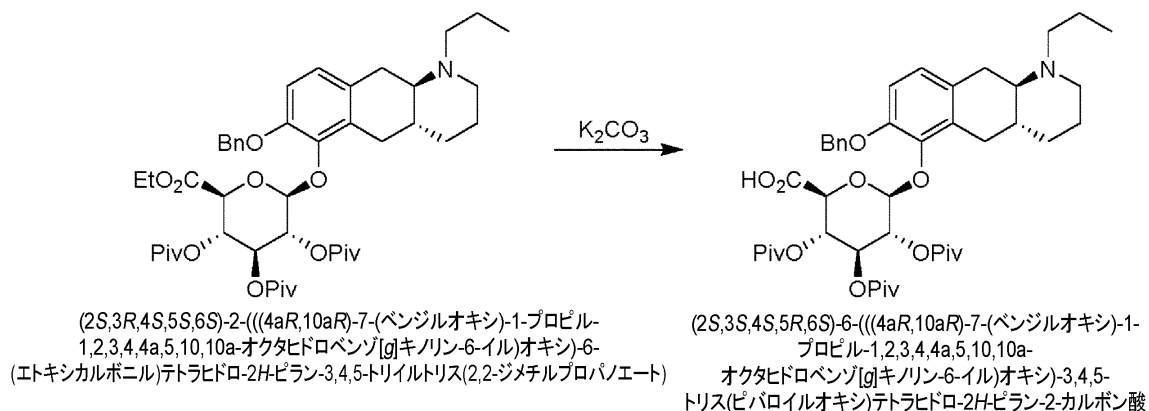
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz CDCl_3) δ 6.79 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.37 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.20 - 5.27 (m, 3H), 4.08 - 4.16 (m, 1H), 3.96 - 4.03 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.06 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.90 - 2.95 (m, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.52 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.13 - 2.20 (m, 1H), 1.97 - 2.08 (m, 3H), 1.75 (br d, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.54 - 1.69 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 4H), 1.12 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)

40

QC-LCMS: (方法 DELIVER-K-1), 保持時間 = 2.02 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 732.4 \text{ m/z}$, 純度 98.5%.

50

【化53】



【0311】

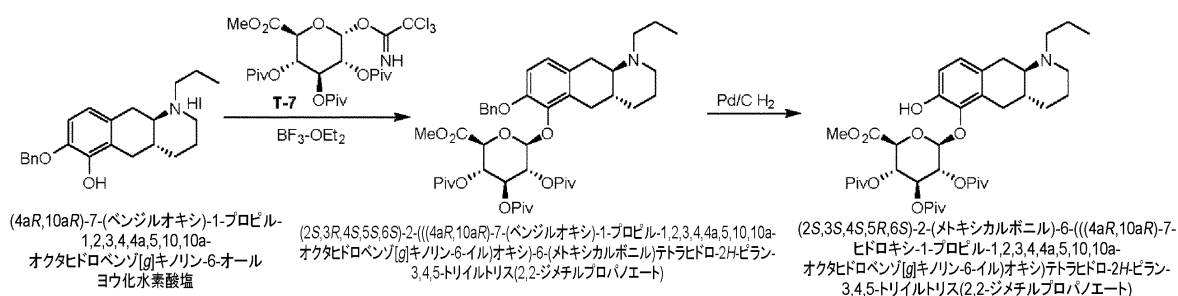
化合物(24)：(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(((4aR,10aR)-7-(ベンジルオキシ)-1-プロピル-1,2,3,4,4a,5,10,10a-オクタヒドロベンゾ[g]キノリン-6-イル)オキシ)-3,4,5-トリス(ヒバロイルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

MeOH(20mL)中の(2S,3R,4S,5S,6S)-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-イル)オキシ)-6-(エトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイソプロポエート(化合物13)(1.00g)の溶液に20%K₂CO₃水溶液(5mL)を添加した。Shimadzu LC20AP装置(水+0.225%ギ酸(A)及びMeCN(B)：0~20分 30~65%B；20.1~25分 100%B；25.1~30分 30%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によって精製する前に混合物を室温で2時間攪拌し、標題化合物(0.50g)を得た。

¹H NMR：(400MHz CDCl₃) δ 7.27-7.45(m, 5H), 6.83(d, J=8.8Hz, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H), 5.23-5.33(m, 3H), 5.06-5.05(m, 3H), 3.47-3.63(m, 1H), 3.20-3.43(m, 4H), 2.92-2.97(m, 1H), 2.60-2.87(m, 4H), 2.12-2.25(m, 2H), 1.86-2.01(m, 2H), 1.81(br d, J=14.0Hz, 1H), 1.36-1.60(m, 2H), 1.12-1.22(m, 1H), 1.09(s, 9H), 1.06(s, 9H), 0.96(s, 9H), 0.95(t, J=7.2Hz, 3H)。

QC-LC-MS：(方法：AB25)，保持時間=2.79分，[M+H]⁺=780.3m/z。

【化54】



【0312】

化合物(25): (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 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 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)

DCM (200 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 (2 g) と、4 Å MS (2 g) と、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - (2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - イミノメトキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) (T-7; Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 659-662 に記載のように製造された; 5.16 g) との攪拌混合物に BF₃ - Et₂O (1.05 mL) を -10°C で一滴ずつ添加した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) と DCM (100 mL × 2) との間に分配する前に混合物を室温で2時間攪拌した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Shimadzu LC20AP 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~20分 45~75% B; 20.1~25分 100% B; 25.1~30分 45% 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) を使用して、分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (1.25 g) を得た。

¹H NMR: (400 MHz CDCl₃) δ 7.34-7.48 (m, 5H), 6.83 (s, 2H), 5.09-5.32 (m, 6H), 3.64-3.75 (m, 4H), 3.22-3.31 (m, 3H), 3.01-3.31 (m, 3H), 2.73-2.97 (m, 2H), 2.12-2.43 (m, 3H), 1.41-1.98 (m, 4H), 1.19-1.34 (m, 1H), 1.13-1.15 (m, 18H), 1.08 (s, 9H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

QC-LC-MS: (方法 DELIVER-K-1), 保持時間 = 2.09 分, [M+H]⁺ = 794.4 m/z.

【0313】

化合物(26): (2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 6 - ((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) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート)

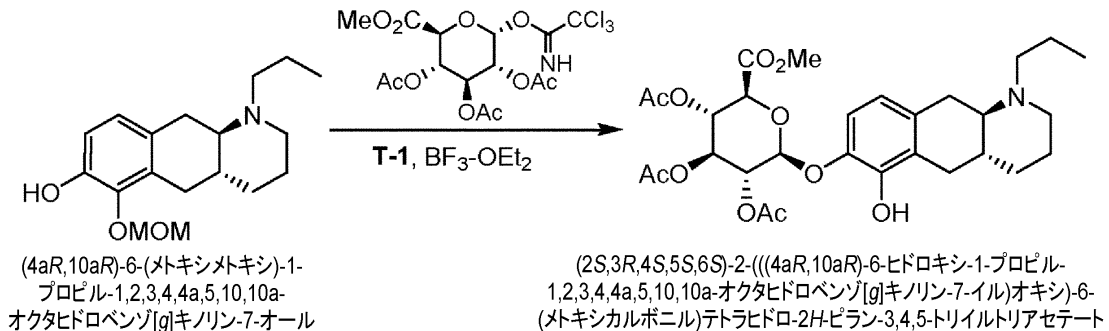
THF (20 mL) 中の Pd/C (4 g、50%) の混合物に (2S, 3R, 4S, 5S, 6S) - 2 - ((4aR, 10aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 - プロピル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ [g] キノリン - 6 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリス (2, 2 - ジメチルプロパノエート) (1 g) を N₂ 下において添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ でパージした。触媒を濾過で除去する前に混合物を室温において H₂ (30 psi) 下で12時間攪拌した。GX281 装置 (水 + 0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~15分 30~60% B; 15.1~17分 100% B; 17.1~20分 30% B の勾配 25 mL / 分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm、5 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって濾液を濃縮且つ精製し、標題化合物 (200 mg) を得た。

¹H NMR: (400 MHz d₆-DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 6.65-6.78 (m, 2H), 5.47-5.58 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 4.8, 17.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.6

7 (s, 2H), 2.12 (dd, J=11.6, 17.2 Hz, 1H), 1.44-1.89 (m, 6H), 1.17-1.30 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.07 (m, 18H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H)

QC-LC-MS: (方法A B 01), 保持時間=3.33分, $[M+H]^+ = 704.3m/z$.

【化55】



10

【0314】

化合物(27): (2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-(((4aR, 10aR)-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-7-イル)オキシ)-6-(メトキシカルボニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート

20

DCM (100 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 (1.0 g)、(2S, 3S, 4S, 5R, 6R)-2-(メトキシカルボニル)-6-(2, 2, 2-トリクロロ-1-イミノメトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテート (T-1; *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, 2, 379-383 に記載のように製造された、3.13 g) 及び 4 Å MS (1.0 g) の溶液に BF₃·OEt₂O (0.81 mL) を -10~0℃ で一滴ずつ添加した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) と DCM (200 mL × 3) との間に分配する前に混合物を室温で 2 時間攪拌した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。Agela FL-H600G 装置 (水+0.225% ギ酸 (A) 及び MeCN (B): 0~25 分 50~80% B; 25.1~30 分 100% B; 30.1~35 分 50% B の勾配 250 mL/分を用いて室温で操作される、Phenomenex Luna C18 250*100mm、10 μm 粒子カラム) を使用して、分取 HPLC によって残留物を精製して、標題化合物 (0.2 g) を得た。

30

¹H NMR: 400 MHz CDCl₃: δ 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.24-5.38 (m, 3H), 4.96 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.94-3.18 (m, 4H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.19-2.27 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (d, J=3.2 Hz, 6H), 2.02 (s, 1H), 1.81 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.23-1.26 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H)

40

QC-LCMS: (方法 DELIVER-K), 保持時間=1.54 分, $[M+H]^+ = 578.2m/z$.

【0315】

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本発明の化合物の転化

50

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」 ($50\% \text{ACN} / \text{MeOH}$ 中の $200 \text{ ng} / \text{mL}$ トルブタミド + $200 \text{ ng} / \text{mL}$ 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 分析にかかる前にプレートを 800 rpm で約 10 分間振とうした。

【0316】

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。 $5\% \text{CO}_2$ 、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-エトキシクマリン及び 7-ヒドロキシクマリン) 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 ($50\% \text{ACN} / \text{MeOH}$ 中の $200 \text{ ng} / \text{mL}$ トルブタミド + $200 \text{ ng} / \text{mL}$ 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 分析にかかる前にプレートを 800 rpm で約 10 分間振とうした。

【0317】

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 $0.7 \text{ mL} / \text{分}$ 。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)。

【0318】

実施例 1 c：ラット及びヒト肝細胞における化合物 (Id-a)、(Id-b) 及び (Id-ab) の転化

HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) を含む DMEM (ダルベッコ変法イーグル培地) (pH 7.4) に懸濁されたヒト又はラット由来の肝細胞と共に、 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ において化合物をそれぞれインキュベートした。インキュベーションでの細胞濃度は、 1×10^6 生細胞/mL であった。インキュベーションは、ガラス管内において 37°C で実施し、総インキュベーション体積 3.5 mL であり、それぞれの試験アイテムに対して二重反復でインキュベーションを行った。肝細胞懸濁液 3.5 mL を 37°C に設定された水浴中で 10 分間平衡化し、その後、DMSO (ジメチ

ルスルホキシド) 中の試験アイテムのストック溶液 3.5 μL を添加し、穏やかにチューブを反転させることにより、インキュベーションが開始された。インキュベーションにおける最終溶媒濃度は、0.1% DMSO であった。肝細胞懸濁液の均一性が確実に became 後、0.25、5、15、30 及び 60 分の所定の時点で 600 μL の試料をインキュベーションから採取した。0.5 M クエン酸中に氷冷アスコルビン酸 (100 mg/mL) 60 μL 及び氷冷 100 mM 糖酸 1.4-ラクトン 30 μL を含有する、湿った氷上の 1 mL Nunc クライオチューブに、採取された体積を添加した。チューブを混合し、氷冷の 20% ギ酸溶液 35 μL を添加した。チューブを十分に混合し、 -80°C で保管して分析を待った。(Id-ia)、(Id-ib) 及び (Id-iab) の投与からの (I) の分析のために使用される分析方法及び装置は、「化合物 (Ic)、(Id-ia)、(Id-ib)、(Id-iab)、化合物 (2)、化合物 (9)、化合物 (15)、化合物 (27)、A2 及び A7 の投与からの化合物 (I) の分析のために使用される装置」のセクションにおいて実施例 3 に記載の方法及び装置であった。

【0319】

(Id-iab) の投与からの (I) の分析に使用される分析方法及び装置は、試料と沈殿溶液 (10% メタノール (MeOH) 及び 1% ギ酸を含むアセトニトリル (MeCN)) との等しいアリコートを混合すること、続いて 16000 g において 4°C で 10 分間遠心分離することからなった。上清を回収し、LC-MS/MS によって分析した。質量分析計: Waters Acquity-Waters Xevo TQ-MS。分析カラム: Acquity UPLC HSS T3、 $100 \times 2.1 \text{ mm}$ 、 $1.8 \mu\text{m}$ 。移動相 A: 水中で 0.2% ギ酸。移動相 B: アセトニトリル中 0.2% ギ酸。5 分で 95/5% から 60/40 に移動する勾配。流量 0.3 mL/分。研究試料及び分析標準における (I) の MRM モニタリング。

【0320】

実施例 1d: 新鮮なラット及びヒトの血液中での (Id-ia) 及び (Id-ib) の化合物の転化

ヒト血液 (ドナー 3 名の平均) 及びラット血液 (ドナー 45 匹の平均) 中の (Id-ia) 及び (Id-ib) の (I) への転化を、それぞれ (Id-ia)、(Id-ib) 及び (Id-iab) 1 $\mu\text{g/mL}$ でスパイクされた 37°C の新鮮血液中で示し、(I) を単離血漿中で 0、5、15、30 及び 60 分において測定した。「化合物 (Ic)、(Id-ia)、(Id-ib)、(Id-iab)、化合物 (2)、化合物 (9)、化合物 (15)、化合物 (27)、A2 及び A7 の投与からの化合物 (I) の分析のために使用される装置」のセクションにおいて以下の実施例 3 に記載される分析方法及び装置である。

【0321】

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)、(Ia-iaab)、化合物 (2)、化合物 (9)、化合物 (15)、化合物 (27)、A2、A3 及び A7 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 Hepes/NaOH (pH 7.4)、4.2 mM KCl、146 mM NaCl、1 mM CaCl₂、0.5 mM MgCl₂、5.5 mM グルコース及び 50 mM LiCl を含有するバッファー中に細胞を懸濁し、次いで密度 4100 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 37°C で 30 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 (fluorophen) D2 標識化 IP₁) 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IP1抗体)を添加した。室温において60分後、 λ (Ex) 337 nm並びに λ (Em) 620及び665 nmにおいて、マイクロプレートリーダー (Ruby star, BMG) を使用して蛍光の移行を測定した。665 nmで測定されたシグナルを620 nmで測定されたシグナルで割ることにより、IP1濃度を決定した(比率)。その結果を1 μ M 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EC50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。

【0322】

5-HT2B結合アッセイ

ヒト5-HT2B受容体に対する前記化合物の親和性の評価をEurofins/Cerep (フランス (France)) で放射性リガンド結合アッセイにおいて決定した。50 mM トリスHCl (pH 7.4)、5 mM MgCl₂、10 μ M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-HT2B受容体を発現するCHO細胞から調製された膜ホモジネートを0.2 nM [125I] (±) DOI (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60分間インキュベートした。非特異的な結合は、1 μ M (±) DOI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 (PEI) で予浸されたガラス繊維フィルター (GF/B, Packard) を通して、試料を真空下において迅速に濾過し、96試料細胞ハーベスター (Unifilter, Packard) を使用して、氷冷50 mMトリスHCl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 (Microscint 0, Packard) を使用してシンチレーション計数器 (Topcount, Packard) 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、(±) DOI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IC₅₀が計算される。

【0323】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 実施例 2 及び 3 に従って得られた本発明の化合物についての生体外での活性

	化合物	5-HT2B EC ₅₀ (nM)/E _{max}
親化合物	(I)	2900nM/50%
従来技術におけるプロドラッグ	(Ia)	>6000nM,58%@30uM
	(Ib)	3.8nM/79%
	(Ic)	-5%@10μM
化合物(Id-ia、Id-ib 及び Id-iab)	(Id-ia)	-25%@10μM*
	(Id-ib)	-39%@10μM*
	(Id-iab)	17%@10μM*
本発明の化合物	化合物(2)	10% @10μM
	化合物(9)	9% @10μM
	化合物(15)	0% @10μM
	化合物(27)	2% @10μM
	A2	30% @10μM
	A3	3% @10μM
	A7	27% @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%)

nd: 未決定

【0324】

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 0.68 mL 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 80 μL 及び 100 mM D-糖酸 1,4 ラクトン 40 μL からなる安定化溶液で調製された K3 EDTA 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 130 μL 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。

【0325】

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。

【0326】

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 100×2.1mmカラム、粒径1.7µm。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ウイ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)300µg/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。

【0327】

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 100×2.1mmカラム、粒径1.7µm。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ウイ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)300µg/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。

【0328】

化合物(Ic)、(Id-ia)、(Id-ib)、(Id-iab)、化合物(2)、化合物(9)、化合物(15)、化合物(27)、A2及びA7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 100×2.1mm、1.7µm。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。

化合物(Id-ia)及び(Id-ib)の投与及び血液サンプリング：Charles River Laboratories, Wiga GmbH, GermanによってHanウイ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

10

20

30

40

50

を維持した。Brogaardenから入手した標準実験室食餌 (Altromin 1324 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。(Id-i a) 及び (Id-i b) のそれぞれを単回経口経管栄養法投与で雄のHanウイスターラットに経管栄養法によって経口投与した。(Id-i a) 又は (Id-i b)) $633 \mu\text{g}/\text{kg}$ が投与されたラットから、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0.5、1、2、4、6、8及び24時間で採取した。

化合物 (I c)、(Id-i a b)、化合物 (2)、化合物 (9)、化合物 (15)、化合物 (27)、A2 及び A7 の投与及び血液サンプリング：Envigo, UK によってHanウイ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 2014 C 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。(I c)、(Id-i a b)、化合物 (9)、化合物 (2)、化合物 (27)、A2、A7 又は化合物 (15) のそれぞれを単回経口経管栄養法で雄のHanウイ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 (Id-i a b) $793 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、(I c) $494 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物 (2) $664 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物 (9) $483 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物 (27) $665 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、化合物 (15) $519 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、A7 $359 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及び A2 $551 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

【0329】

投与アポモルヒネからのアポモルヒネの分析に使用される装置：

質量分析計 (UPCLC-MS/MS) Waters Acquity I-Class -Waters Xevo TQ-S。分析カラム Acquity HSS T3 C18 $50 \times 2.1 \text{ mm}$ 、 $1.8 \mu\text{m}$ 。移動相 A：10 mM ギ酸アンモニウム 0.2 % ギ酸：アセトニトリル (95：5)。移動相 B：10 mM ギ酸アンモニウム 0.2 % ギ酸：アセトニトリル (5：95)。2.40 分で 95 / 5 % から 5 / 95 % に移動する勾配。流量 0.3 mL / 分。試験アイテム及び追加された分析標準のMRM検出。

投与及び血液サンプリング：Charles River Laboratories, Wiga GmbH, Germany によってHanウイ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 (Altromin 1324 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。雄のHanウイスターラットにアポモルヒネを単回投与で皮下投与するか若しくは経管栄養法により経口投与した。 $3000 \mu\text{g}/\text{kg}$ のアポモルヒネが投与されたラットから、雄の動物3匹からの血液試料を1日目の以下の時点：皮下投与の0.25、0.5、1、2、4及び6時間で採取した。

【0330】

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)、0.633mg/kg(Id-ia)、0.633mg/kg(Id-ib)、793 μ g/kg(Id-iab)、494 μ g/kg(Ic)、483 μ g/kg 化合物(9)、664 μ g/kg 化合物(2)、665 μ g/kg 化合物(27)、519 μ g/kg 化合物(15)、359 μ g/kg A7 及び 551 μ g/kg A2 を ウィスターラットに経口投与した後の、(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 PK パラメーター

	化合物	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg*h/mL)	t _{1/2} (h)	24 時間 での曝露 (pg/mL)
従来技術に おける プロドラッグ	(Ia)	1.0	3160	13600	4.09	48 ± 26
	(Ib)	1.0	4990	31000	N/A	147 ± 28
	(Ic)	1.0	14	104	N/A	N/A
化合物 (Id-ia)、 (Id-ib)及び (Id-iab)	(Id-ia)	4.0	1350	15500	6.8	208 ± 89
	(Id-ib)	4.0	2150	21100	7.1	270 ± 112
	(Id-iab)	4.0	964	18900	N/A	800 ± 244
本発明の 化合物	化合物(2)	8	178	2530	nd	55 ± 13.7
						181 ± 56.2
	化合物(9)	4	942	11200	nd	
	化合物(15)	8	548	6400	nd	111 ± 18.1
	化合物(27)	0,08	272	4660	nd	142 ± 66.3
	A7	8	77	1380	nd	39 ± 10
	A2	24	380	5590	nd	380 ± 230

【0331】

実施例 4：ラットの機能亢進アッセイにおける化合物 (Id-ia) / 化合物 (I) の PK / PD
動物

合計で体重 200～250 グラム (到着時 165～190 グラム) の雄の CD ラット (Charles River, Germany) 206 匹を研究に使用した。動物を標準温度 (22 ± 1℃) において、且つ食餌及び水に自由にアクセスできる光制御環境 (午前 7 時から午後 8 時まで点灯) において動物を収容した。Charles River Discovery Research Services Finland Ltd. の標準作業手順に従い、且つ動物試験に関する The National Animal Experiment Board of Finland (Eläinkoelautakun

ta, ELLA) authorityに従って以下に記載の実験を実施した。

【0332】

歩行活動試験、オープンフィールド

試験デバイスは、正方形のプレキシグラス領域（測定値 $40 \times 40 \times 40$ cm）であり、その中でのラットの移動経路が活動モニター（Med. Associates Inc.）によって記録される。試験期間が開始される前にラットをその試験ケージに60分間慣らす。慣らしが完了したら、動物を化合物又は賦形剤のいずれかで処置し、オープンフィールド装置内に戻す。測定される主要な試験パラメーターは移動距離である（5分区間で記録される）。最初の処置を受けた後の全体の測定時間は、360分であった。研究における総経過観察時間は、慣らしの60分を含む420分であった。

10

【0333】

実施例3においてラットでのPK実験下で記載のように、血液試料を採取し、処理し、分析した。

【0334】

結果

化合物（Id-i a）の経口投与がラットの歩行活動アッセイにおいて評価され、次いで、この機能的読み取り値は、化合物（I）の血漿中濃度と相関した。アポモルヒネ及びプラミペキソールも、比較としてこのアッセイにおいて同時に試験され（すなわちパーキンソン病分野で公知の標準治療（SoC））、アポモルヒネについて血漿中濃度を分析した。

20

【0335】

図3に示すように、化合物（Id-i a）（ $10 \sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口）により、歩行活動が増加し、投与後約2時間で効果が始まり（およそ180分の時点）、記録の最後（415分時点）まで続いた。対照的に、アポモルヒネ（ $3\text{mg}/\text{kg}$ 、皮下）により誘発される機能亢進は、即時であるが、投与後1.5時間で効果が消えたために（150分の時点で）短時間のみ続く。プラミペキソール（ $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 、皮下）も活動の増加を誘発するが、その効果は、投与後約1時間で現れ、2.5時間後に消失する（270分の時点）。図4に見られる総移動距離から、試験された化合物（Id-i a）と2つの比較物との両方に関して活動の有意な増加が実証され、この効果は、ドーパミンアゴニストから予想される効果である。

30

【0336】

歩行活動アセスメントと並行して、異なる6時点（化合物（Id-i a）で処理された動物に関して投与後0.5、1、2、3、4及び6時間）でサテライト動物から血漿試料が採取された。薬物動態学的分析から、化合物（Id-i a）（ $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、経口）の行動上の効果は、化合物（I）の血漿中濃度と相関することが実証され（図5を参照されたい）、化合物（Id-i a）自体ではなく化合物（I）により、化合物（Id-i a）の行動上の効果が誘導されることが実証されている。アポモルヒネ（投与後0.25、0.5、1、2、4及び6時間で）の対応する曝露分析により、アポモルヒネの血漿中濃度と機能亢進挙動との相関性が生じた（図6を参照されたい）。

40

【図面】

【図 1 a】

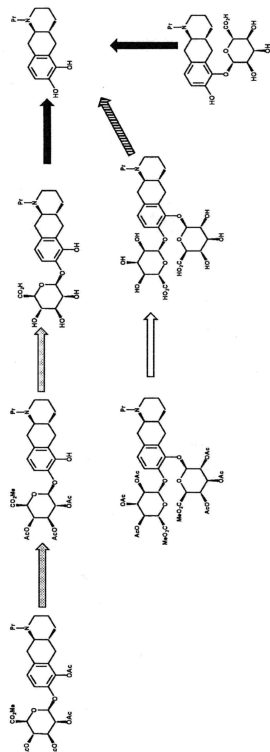


Figure 1a

【図 1 b】

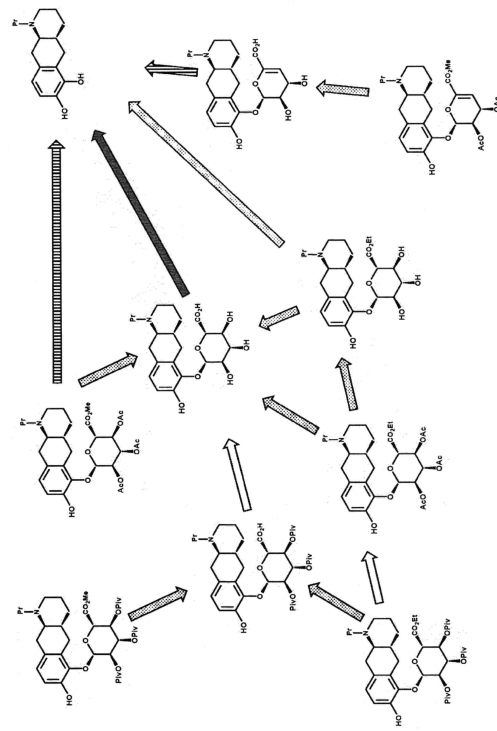


Figure 1b

【図 1 c】

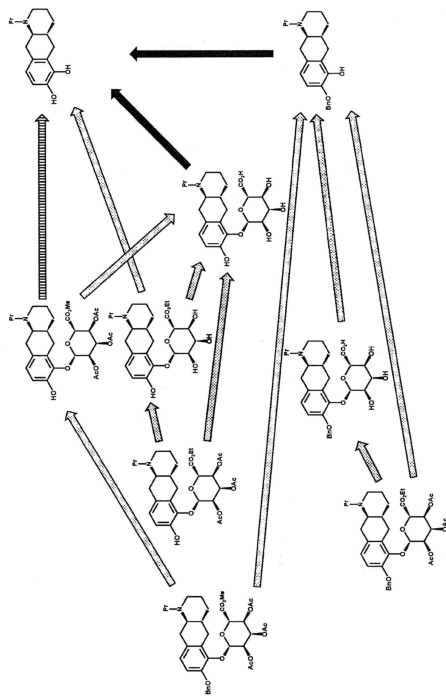


Figure 1c

【図 1 d】

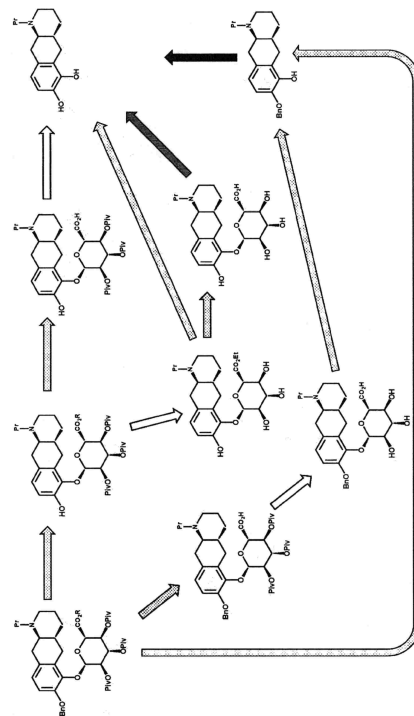


Figure 1d

10

20

30

40

50

【図 1 e】

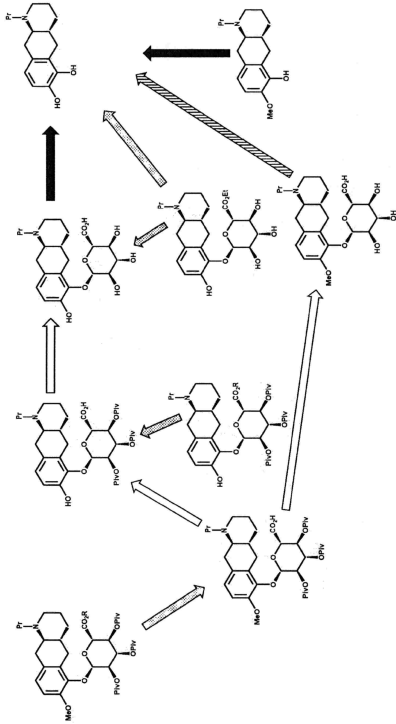


Figure 1e

【図 2 a】

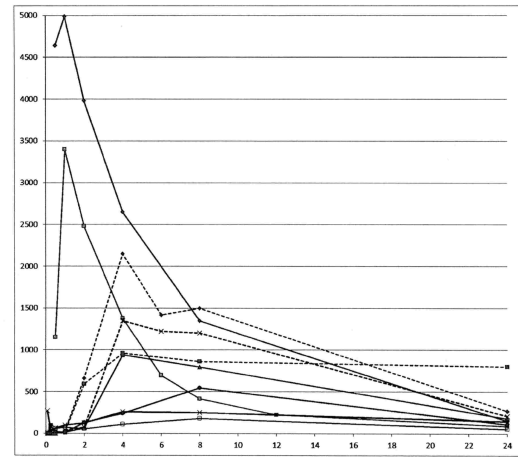


Figure 2a

【図 2 b】

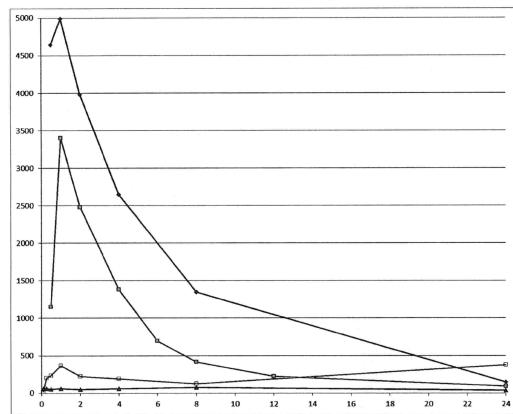


Figure 2b

【図 3】

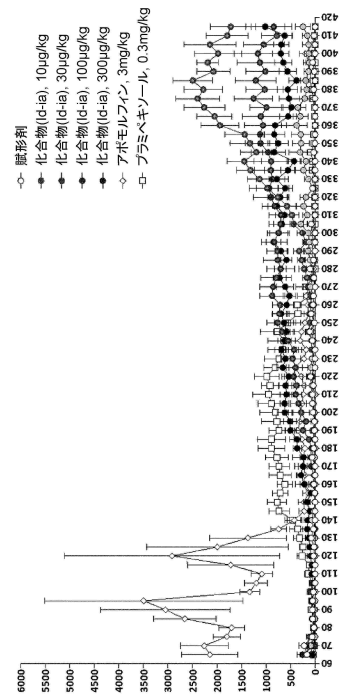


図 3

【図 4】

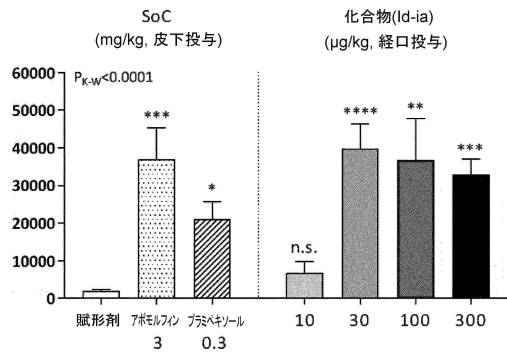


図 4

【図 5】

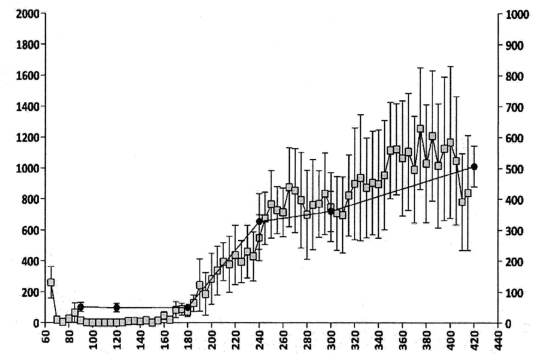


Figure 5

【図 6】

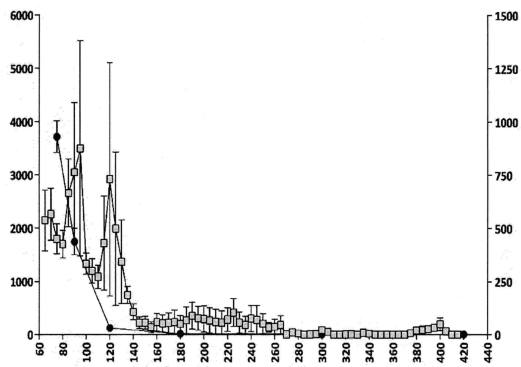


Figure 6

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	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	31/706
A 6 1 K	31/473 (2006.01)	A 6 1 K	31/473

(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, ギジェルヴィグ

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 クヴェルノ, リスベット

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 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2019/101917 (WO, A1)
国際公開第2020/234272 (WO, A1)
国際公開第2020/234271 (WO, A1)
国際公開第2020/234275 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 H
A 6 1 P
A 6 1 K 31/
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)