

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2007-516292
(P2007-516292A)**

(43) 公表日 平成19年6月21日(2007.6.21)

| (51) Int.CI. | F 1 | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|----------------|-------------|
| A61K 45/06 (2006.01) | A 61 K 45/06 | 4 C03 4 |
| A61K 31/473 (2006.01) | A 61 K 31/473 | 4 C05 0 |
| A61K 31/4741 (2006.01) | A 61 K 31/4741 | 4 C08 4 |
| C07D 221/18 (2006.01) | C07 D 221/18 | 4 C08 6 |
| C07D 491/06 (2006.01) | C07 D 491/06 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2006-547314 (P2006-547314) | (71) 出願人 | 504311475 ダーファーマ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国・ノースカロライナ州 2 7514・チャペル ヒル・クロイスター コート 215 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年12月22日 (2004.12.22) | (74) 代理人 | 110000176 一色国際特許業務法人 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年8月21日 (2006.8.21) | (72) 発明者 | フェルナンデス, プラズハヴァシ, ビー. アメリカ合衆国・ノースカロライナ州 2 7514・チャペル ヒル・オールド フ ランクリン ロード ドライブ 203 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2004/043145 | (72) 発明者 | メイルマン, リチャード, バーナード アメリカ合衆国・ノースカロライナ州 2 7514・チャペル ヒル・ノース レイ クショア ドライブ 2101 |
| (87) 國際公開番号 | W02005/062894 | | 最終頁に続く |
| (87) 國際公開日 | 平成17年7月14日 (2005.7.14) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/532,248 | | |
| (32) 優先日 | 平成15年12月23日 (2003.12.23) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | | |

(54) 【発明の名称】 ドーパミン受容体結合化合物の共投与

(57) 【要約】

神経性、精神病性、および精神医学的障害を持つ患者の治療法が記載される。この方法は、部分的および/または完全ドーパミンD₁受容体アゴニストの有効量を患者に対して投与する工程、および、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの有効量を患者に対して投与する工程を含む。ドーパミンD₁受容体アゴニストおよびドーパミンD₂受容体アンタゴニストを含む製薬組成物も記載される。ドーパミンD₁受容体アゴニストとドーパミンD₂受容体アンタゴニストとは、患者に対し、同じ組成物、または異なる組成物において投与することが可能である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ドーパミンD₁受容体アゴニスト、ドーパミンD₂受容体アンタゴニスト、および、製薬学的に受容可能な担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの組み合わせを含む製薬組成物であって、ドーパミンD₁受容体アゴニストの量、および、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの量が、それぞれ、神経性、精神病性、または精神医学的障害を発症、または患う危険性を有する患者を治療するのに有効であることを特徴とする、前記製薬組成物。

【請求項 2】

前記D₁受容体アゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、フェニルベンゾアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、それらの類縁体および誘導体、それらの製薬学的に受容可能な塩、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる化合物であることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。10

【請求項 3】

前記神経性、精神病性、または精神医学的障害は、統合失調症、分裂病様障害、分裂情動障害、認識障害、記憶障害、自閉症、アルツハイマー病、痴呆、双極性障害、精神的発作と組み合わさったうつ病、および、精神病を含むその他の障害を含む群から選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 4】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、完全アゴニストであることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。20

【請求項 5】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体サブタイプに対して選択的であることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 6】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプの両方に対して活性を示すことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 7】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプに対してほぼ等しい選択性を持つことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。30

【請求項 8】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプの両方に対して活性を示し、かつ、前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体サブタイプに対してより大きな活性を示すことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 9】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著な結合を示さないことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 10】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著な機能的活性を示さないことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。40

【請求項 11】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著なアゴニスト活性を示さないことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

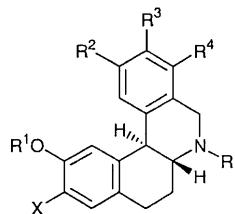
【請求項 12】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著なアンタゴニスト活性を示さないことを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【請求項 13】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。50

【化1】



(式中、

10

Rは水素またはC₁-C₄アルキルであり；R¹は水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードであり；あるいは、Xは式-OR⁵の基であり、式中、R⁵は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；あるいは、R¹およびR⁵基は結合して、式-CH₂-または-(CH₂)₂-をもつ二価ラジカルを形成し；R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、および、-OR⁶基からなる群から選ばれ、式中、R⁶は水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基である。

20

)

【請求項14】

前記化合物がラセミ体であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項15】

基R²、R³、およびR⁴の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項16】

Rは水素またはメチルであり、R¹は水素であり、Xは水素、ブロモ、または-OR²であり、かつ、R²は水素であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

30

【請求項17】

Rはメチルであり、かつ、Xはブロモであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項18】

Rはメチルであり、かつ、Xは水素であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項19】

基R₂、R₃、およびR₄の内の少なくとも一つはメチルであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項20】

Xはヒドロキシであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

40

【請求項21】

Rは水素であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項22】

RはC₁-C₄アルキルであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項23】

Rはメチルであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項24】

Rはn-プロピルであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項25】

Rは水素であり、R²はメチルであり、R³およびR⁴はそれぞれ水素であり、R¹は水素であ

50

り、かつXはヒドロキシであることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項 26】

RおよびR¹はそれぞれ水素であり、Xはヒドロキシであり、R³はメチルであり、かつ、R²およびR⁴はそれぞれ水素であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項 27】

RおよびR¹はそれぞれ水素であり、Xはヒドロキシであり、R⁴はメチルであり、かつ、R²およびR³はそれぞれ水素であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項 28】

前記化合物はDAR-110であることを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

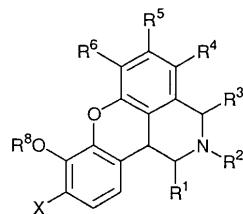
【請求項 29】

前記化合物は、約30分から約3時間に渡る範囲の半減期を持つことを特徴とする、請求項13に記載の製薬組成物。

【請求項 30】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

【化2】



(式中、

R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、およびC₂-C₄アルケニルからなる群から選ばれ；

R⁴、R⁵、およびR⁶は、それぞれ独立に、水素、¹⁴アルキル、フェニル、ハロ、および、式を持つ基からなる群から選ばれ、式中、R⁴は水素、アシル、ベンゾイル、ピバロイル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；R⁵は、水素、¹⁴アルキル、アシル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；R⁶は、水素またはハロであり；あるいは、R⁶は、式⁹を持つ基であり、式中、R⁹は、水素、¹⁴アルキル、アシル、または任意に置換されるフェニル保護基であり；あるいは、が式⁹を持つ基である場合、R⁵およびR⁹基は結合して、式²を持つ価の基を形成する。)

【請求項 31】

前記化合物がラセミ体であることを特徴とする、請求項に記載の製薬組成物。

【請求項 32】

前記化合物が、配置を持つ光学活性体であることを特徴とする、請求項に記載の製薬組成物。

【請求項 33】

基R⁴、R⁵、およびR⁶の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項に記載の製薬組成物。

【請求項 34】

前記ドーパミン受容体アゴニストは、下式化合物であるか、または、製薬学的に受容可能なその塩であることを特徴とする、請求項1に記載の製薬組成物。

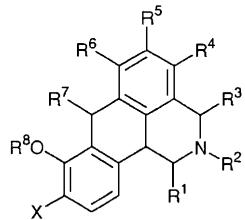
10

20

30

40

【化3】



(式中、

R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、およびC₂-C₄アルケニル
からなる群から選ばれ； 10

R⁴、R⁵、およびR⁶は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、ハロゲン、
および式-ORを持つ基からなる群から選ばれ、式中、Rは、水素、アシル、ベンゾイル、ビ
バロイル、または、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；

R⁷は、水素、ヒドロキシ、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₁-C₄アルコキシ、およ
びC₁-C₄アルキルチオからなる群から選ばれ；

R⁸は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護
基であり；

Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。)

【請求項35】

20

前記化合物がラセミ体であることを特徴とする、請求項22に記載の製薬組成物。

【請求項36】

前記化合物が、(+)配置を持つ光学活性体であることを特徴とする、請求項22に記載の
製薬組成物。

【請求項37】

基R⁴、R⁵、およびR⁶の内の少なくとも一つは水素以外であることを特徴とする、請求項
22に記載の製薬組成物。

【請求項38】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは抗精神病剤であることを特徴とする、請求項
1から38のいずれかに記載の製薬組成物。 30

【請求項39】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは非定型抗精神病剤であることを特徴とする、
請求項1から38のいずれかに記載の製薬組成物。

【請求項40】

1種以上のコリン性薬剤、コリン作用剤、アセチルコリン模倣剤、アセチルコリンエス
テラーゼ阻害剤、または上記の組み合わせをさらに含むことを特徴とする、請求項1に記
載の製薬組成物。

【請求項41】

神経性、精神病性、および/または精神医学的障害を発症する危険性のある、および/
または、現に抱える患者を治療する方法であって、前記患者に対し、請求項1から38のい
ずれかに記載の組成物の有効量を投与する工程を含むことを特徴とする前記方法。 40

【請求項42】

神経性、精神病性、および/または精神医学的障害を発症する危険性のある、および/
または、現に抱える患者を治療する方法であって、

前記患者に対し、完全ドーパミンD₁受容体アゴニストであって、ヘキサヒドロベンゾフ
ェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、フェニルベンゾジアゼピン
類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、製薬学的に受容可能なそれらの塩
、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる化合物の有効量を投与する工程；
および、

前記患者に対し、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの有効量を投与する工程、

50

を含み、

前記アゴニストと前記アンタゴニストは共時的に投与されることを特徴とする前記方法。

【請求項 4 3】

前記アゴニストと前記アンタゴニストは同時に投与されることを特徴とする、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記アゴニストと前記アンタゴニストは一つの単位剤形において投与されることを特徴とする、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記神経性、精神病性、または精神医学的障害は、統合失調症、認識障害、記憶障害、自閉症、アルツハイマー病、痴呆、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれることを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。 10

【請求項 4 6】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、完全アゴニストであることを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 4 7】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、ドーパミンD₁受容体サブタイプに対して選択的であることを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 4 8】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプの両方に対して活性を示すことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。 20

【請求項 4 9】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプに対してほぼ等しい選択性を持つことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 5 0】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁およびD₂受容体サブタイプの両方に対して活性を示し、かつ、前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体サブタイプに対してより大きな活性を示すことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 5 1】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著な結合を示さないことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。 30

【請求項 5 2】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、ドーパミンD₁受容体に対して顕著な機能的活性を示さないことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 5 3】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著なアゴニスト活性を示さないことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。

【請求項 5 4】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、前記ドーパミンD₁受容体に対して顕著なアンタゴニスト活性を示さないことを特徴とする、請求項41に記載の製薬組成物。 40

【請求項 5 5】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは抗精神病剤であることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 6】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは非定型抗精神病剤であることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 7】

前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは統合失調症を治療するのに効果的であることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。 50

【請求項 5 8】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストとドーパミンD₂受容体アンタゴニストとは、同じ組成物において前記患者に対して投与されることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。

【請求項 5 9】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストとドーパミンD₂受容体アンタゴニストとは、異なる組成物において前記患者に対して投与されることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 0】

前記D₁ドーパミン受容体アゴニストは完全D₁ドーパミン受容体アゴニストであることを特徴とする、請求項41から53のいずれかに記載の方法。 10

【請求項 6 1】

神経性、精神病性、または精神医学的障害を患いややすい、または現に障害を抱える患者を治療する方法であって、

ドーパミンD₁受容体アゴニストの有効量を前記患者に対して投与する工程、および、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの有効量を前記患者に対して投与する工程を含み、

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストと前記ドーパミンD₂受容体アンタゴニストとが共時的に投与されることを特徴とする前記方法。

【請求項 6 2】

前記ドーパミンD₁受容体アゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナ NSR ジン類、ヘキサヒドロチエノフェナ NSR ジン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、それらの類縁体および誘導体、それらの製薬学的に受容可能な塩、および、それらの組み合わせからなる群から選ばれる完全アゴニストであることを特徴とする、請求項28に記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願に対するクロスリファレンス**

本出願は、2003年12月23日登録米国仮出願第60/532,248号に対する優先権を主張する。 30

本発明は、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を持つ患者を治療するための方法および組成物に関する。さらに具体的には、本発明は、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を持つ患者を、異なるドーパミン受容体活性を有する複数の化合物をその患者に対し共投与することによって治療する方法に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

ドーパミン受容体には少なくとも2種類の薬理学的サブタイプ(D₁およびD₂受容体サブタイプ)があり、それぞれ異なるいくつかの分子形態から成ることが一般に認められている。D₁受容体は、フェニルテトラヒドロベンズアゼピン類を選択的に認識し、一般にアデニル酸環化酵素への刺激をもたらす一方で、D₂受容体は、ブチロフェノン類およびベンズアミド類を認識し、多くの場合アデニル酸環化酵素を阻害するように結合するか、またはこの酵素とはまったく結合しない。現在、少なくとも5種類のドーパミン受容体遺伝子が、D₁、D₂、D₃、D₄、およびD₅受容体異性形またはサブタイプをコードすることが知られている。しかし、D₂型は、D₂、D_{2L}、D_{2S}、およびD₄受容体サブタイプからなり、D₁型はD₁(D_{1A})およびD₅(D_{1B})受容体サブタイプを含むとする、ドーパミン受容体のサブタイプに関する従来の分類は依然として有用である。ドーパミンD₁受容体のアゴニスト刺激が、アデニル酸環化酵素を活性化することにより、環状AMP(cAMP)を形成し、次に、細胞内タンパク質のリン酸化が起こると考えられている。D₂ドーパミン受容体のアゴニスト刺激は、cAMP形成の減少をもたらすと考えられている。受容体の両サブクラスに対するアゴニストは臨床的に有効である。しかしながら、ドーパミンアゴニストと、これらの受容 40

体サブタイプとの相互作用に関連する生理学的事象を十分に理解するにはまだ多くの仕事が残されたままである。

【 0 0 0 3 】

ドーパミン受容体アゴニストは、様々な理由で治療上興味ある対象である。例えば、D₂ドーパミン受容体サブタイプへの過剰な刺激は、統合失調症と関連する可能性があると仮設付けられている。さらに、中枢神経系における、過剰な、または不十分なドーパミン活性は、いずれの場合も、パーキンソン病を含む、高血圧症、発作性睡眠、およびその他の行動的、神経的、生理学的、心理学的、および運動的障害の原因となり得ることが一般に認められている。

【 0 0 0 4 】

10 例えば、統合失調症は、精神病の内でもっとも広く見られ、かつ、もっとも悪性度の高いものの一つである。現在の見積もりでは、統合失調症の有病率は人口の0.5から1%の間にあるとされている。

【 0 0 0 5 】

統合失調症、およびその他の神経的、精神医学的障害、例えば、精神病、双極性障害、不安状態、および、精神的発作と組み合わさったうつ症状を持つ患者は、無感動、記憶障害、および認識機能障害を含む「陰性」症状と同時に、妄想、幻覚、認識機能障害、および躁状態を含む「陽性」症状との二つの症状を合わせ持つ場合がある。これらの精神病徵候および症状を持つ患者は、定型抗精神病薬および非定型抗精神病薬の一般クラスに属する薬剤によって治療することが可能である。定型抗精神病剤としては、フェノチアジン類、ブチロフェノン類、およびその他の非フェノチアジン類、例えば、ロキサピンおよびモリンドンが挙げられる。非定型抗精神病剤としては、リスペリドン、アリピプラゾール、およびアミスルピリドを含む非クロザピン系の他、クロザピン系薬、例えば、クロザピン、オランゼピン、クエチアピン、ジプラシドン等が挙げられる。これら定型および非定型抗精神病剤のいずれも、本明細書に記載される神経性障害の陽性症状を治療するのに有用ではあるが、これら抗精神病剤に付随する可能性のある陰性症状については、患者にとって完全な救済が得られない場合がある。さらに、近年の研究は、統合失調症の陽性症状を治療するための最近の抗精神病治療は、場合により、上記の陰性症状を悪化させたり、開始を早めたりする可能性があることを示唆している。

【 0 0 0 6 】

30 ドーパミンアゴニストはまた、レボドパ治療のいくつかの限界を回避することを試みて、パーキンソン病治療のために開発されてきたものである。なぜならば、レボドパ療法は、例えばある種の末期障害において、必ずしも効果的な治療ではないからである。加えて、選択的ドーパミンアゴニストは、シナプス後ドーパミン受容体に直接作用することによって、変性シナプス前神経を迂回する。さらに、これらの薬は、線条体のドーパデカルボキシラーゼのレベル低下に関連する問題を回避し、レボドパに必要とされる活性のための同一の酵素変換に依存しない。加えて、アゴニストは、レボドパよりも長い半減期を有する潜在能があり、かつ、ドーパミン受容体集団の内のあらかじめ指定のグループと特異的に相互作用を持つように設計することが可能である。

【 0 0 0 7 】

しかし、D₂受容体アンタゴニストを投与することによってD₁受容体は下方調整されることが示されている。このような下方調整は、記憶および認識の合併症の原因となったり、悪化させたりする総合作用を持つことが示された。ある種の抗精神病薬物療法によって長期に渡り治療したところ、D₁および / またはD₅受容体mRNAの下方調整が、非ヒト靈長類の前部前頭葉および側頭皮質では観察されたが、新線条体では認められなかった。

【 0 0 0 8 】

さらに、完全D₁アゴニストは、D₁受容体の感作低下の原因となり、ドーパミンD₁受容体発現の下方調整の原因にまでなり得るという、多数の報告がなされている。部分的なD₁アゴニストは感作低下の原因とはなり得るが、一般的に、受容体発現の下方調整の原因とはならない。さらに、D₂受容体アンタゴニスト投与によって生じる記憶または認識合併症の

10

20

30

40

50

発症の後に、D₁受容体アゴニストを短期間投与すると、その記憶または認識合併症の症状を緩和することも示されている。

【発明の開示】

[0 0 0 9]

本明細書に記載される発明は、一般に、化合物および組成物に関し、そして、このようなドーパミン受容体活性化合物または組成物を複数投与することによって、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を治療するための方法に関する。

[0 0 1 0]

神経性、精神病性、および／または精神医学的障害の治療のための本明細書に記載される方法および組成物に、有効な化合物は、部分的および／または完全ドーパミンD₁受容体アゴニスト、およびドーパミンD₂受容体アンタゴニストを含む。部分的および／または完全ドーパミンD₁受容体アゴニスト、およびドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、共時的に、または同時的に投与される。本明細書に記載される方法および組成物によれば、神経性、精神病性、および／または、精神医学的障害を緩和するために、部分的および／または完全D₁受容体アゴニストの有効量は、D₂受容体アンタゴニストの有効量と共に、神経性障害を持つ患者に対して共投与することができる。具体的に言うと、障害、例えば、統合失調症の陽性および陰性症状の両方を緩和するために、一次症状を抑えるためにドーパミンD₂受容体アンタゴニストが使用され、陰性症状を抑えるためにドーパミンD₁受容体アゴニストが使用される。部分的および／または完全D₁受容体アゴニストおよびD₂受容体アンタゴニストは、神経性障害を持つ患者に対して、同じ組成物において投与されてもよいし、異なる一つの組成物、または複数の組成物において投与されてもよい。同時投与の場合、部分的および／または完全D₁受容体アゴニスト、およびD₂受容体アンタゴニストの両方を含む、単位、または単位投薬形を用いることが望ましい。

[0 0 1 1]

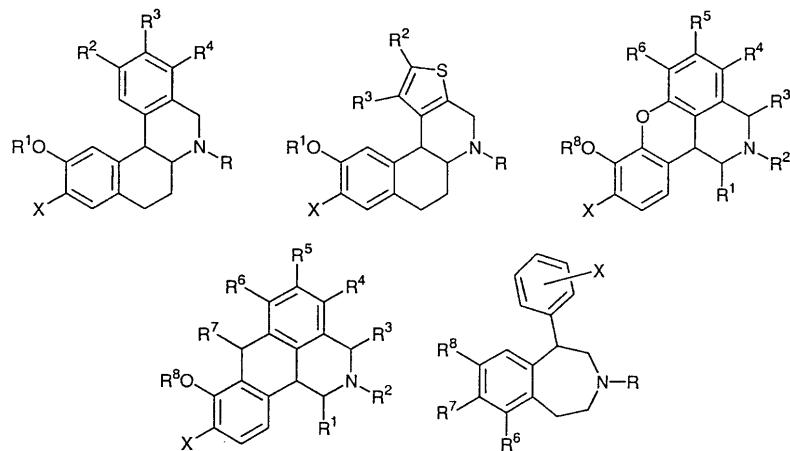
本明細書で用いる「 D_1 受容体」という用語は、ヒトの D_1 および D_5 受容体、ラットで発見された D_{1A} および D_{1B} 受容体、およびその他の D_1 型受容体を含む、個別のおよび全ての D_1 および D_1 型受容体の、単独および種々の組み合わせ、を指す。同様に、「 D_2 受容体」という用語は、哺乳類で発見された D_2 、 D_{2L} 、 D_{2S} 、 D_3 、および D_4 受容体を含む、個別のおよび全ての D_2 および D_2 型受容体の、単独および種々の組み合わせ、を指す。

【 0 0 1 2 】

一つの例示的実施態様では、ドーパミンアゴニストは、下記の化合物群の中から選ばれる化合物である。

【 0 0 1 3 】

【化 1】



【 0 0 1 4 】

式中、基R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは本明細書中に定義される通り

である。

【0015】

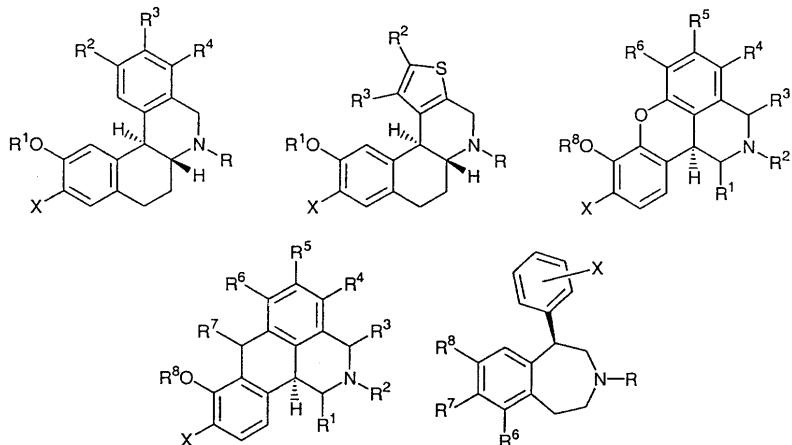
前記化合物はそれぞれ、1個以上の不斉炭素原子またはキラル中心を持ち、かつ、それぞれ、光学的に純粋な形で、あるいは、エナンチオマーまたはジアステレオマーの様々な混合物の形で、調製または単離され得ることが理解される。前記化合物の、各個別の、立体化学的に純粋な異性体は本発明に含まれる。さらに、このような、複数の立体化学的異性体の種々の混合物、例えば、一対のエナンチオマーから形成されるラセミ混合物も本発明に含まれる。ただし、そのような混合物はラセミ混合物に限定されるものではない。

【0016】

別の例示局面では、ドーパミンアゴニストは、下記の化合物群の中から選ばれる化合物である。

【0017】

【化2】



10

20

30

40

50

【0018】

式中、基R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは本明細書中で定義される通りであり、かつ、化合物は、図示のように光学的に純粋な形であるか、または、図示の相対的立体化学を持つラセミ混合物である。

【0019】

別の実施態様では、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、抗精神病剤であり、具体的には、抗精神病剤の定型および非定型群の内から選ばれる。非定型抗精神病薬は、一般に、急性の錐体外路系症状、特に失調症と関連することがあまりなく、かつ、治療と関連する血清プロラクチン濃度の増加はほとんど見られることなく、増加の程度も低いことが理解される。一つの局面において、定型抗精神病剤は、フェノチアジン類、および、ロキサピン、モリンドン等の非フェノチアジン類、を含む。別の局面において、非定型抗精神病剤は、クロザピン系薬剤、および、アリピプラゾール、リスペリドン(3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンジソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]ピリミジン-4-オン)、アミスルピリド、セルチンドール(1-[2-[4-[5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-1-ピペリジニル]エチル]イミダゾリジン-2-オン)等を含むその他の薬剤、を含む。フェノチアジン類は、クロルプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、およびトリフルオペラジンを含む、ただしこれらに限定されない。非フェノチアジン類は、ハロペリドール、ピモジド、およびチオチキセンを含むが、ただしこれらに限定されない。その他のクロザピン系薬剤は、オランザピン(2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピン)、クロザピン(8-クロロ-1-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン)、クエチアピン(5-[2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル]エトキシ]エタノール)、

ジプラシドン(5-[2-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]エチル]-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン)等を含むが、ただしこれらに限定されない。その他の定型および非定型抗精神病剤は、本明細書に記載される方法および組成物において使用し得ることが理解される。さらに、定型および非定型抗精神病剤の様々な組み合わせも、本明細書に記載される方法および組成物において使用が可能であることが理解される。

【0020】

別の実施態様では、製薬組成物が記載される。この組成物は、部分的および／または完全ドーパミンD₁受容体アゴニスト、ドーパミンD₂受容体アンタゴニスト、および、製薬学的担体、賦形剤、希釈剤、またはそれらの組み合わせを含む。一つの局面では、D₁受容体アゴニストは、例示として、ヘキサヒドロベンゾフェナスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナスリジン類、フェニルベンゾジアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、および、それらの製薬学的に受容可能な塩からなる群から選択される化合物であり、さらに、前記化合物の組み合わせを含む。別の局面では、この製薬組成物は、単位または単位投薬形である。このような単位または単位投薬形は、患者に投与する前に、または投与の直前に混合することを必要とする、キットまたはその他の形式を含むことが理解されなければならない。

【0021】

別の例示の実施態様では、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を持つ患者の治療法が記載される。この方法は、(a)患者に対して、部分的および／または完全D₁ドーパミン受容体アゴニストの有効量を投与する工程、および、(b)その患者に対し、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストの有効量を投与する工程を含む。一つの例示の局面では、ドーパミンアゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナスリジン類、フェニルベンゾジアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、それらの類縁体および誘導体、および、製薬学的に受容可能なそれらの塩、からなる群から選ばれる化合物であり、これら化合物の組み合わせも含む。

【0022】

別の実施態様では、D₁ドーパミン受容体アゴニストと、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとが、同じ組成物において患者に投与される方法が記載される。一つの異なる実地態様では、D₁ドーパミン受容体アゴニストと、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとは、異なる組成物において患者に投与される。

【0023】

本明細書に記載される方法の別の実施態様では、D₁ドーパミン受容体アゴニストとD₂ドーパミン受容体アンタゴニストとのどちらか、または両方が、断続的に、または不連続に投与される。一つの局面では、D₂受容体拮抗剤は連続的に、または、D₁受容体作用剤よりも規則的に投与される。一つの局面では、D₂ドーパミン受容体アゴニストが、D₁ドーパミン受容体アゴニストに比べて、より継続的に、またはより定期的に投与される。別の局面では、D₁受容体アゴニストを不連続または断続的な手段で投与し、そうすることによって、第1用量は投与されるものの、介在手段、すなわち、生物学的な代謝、排泄、酵素的、化学的、またはその他の過程を通じて減少することが可能となる結果、第2用量を低減することができる。その際、低減された第2用量は、D₁ドーパミン受容体に対し完全には作動することができない最適未満の用量となる。別の局面では、D₁受容体アゴニストは、約6時間未満の半減期を有する化合物である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

本明細書に記載される化合物、組成物、および方法は、部分的および／または完全ドーパミンD₁受容体アゴニストおよびドーパミンD₂受容体アンタゴニストを含む、ドーパミン受容体結合性化合物の共投与に、有用である。ドーパミンD₁受容体アゴニストは、選択的D₁受容体協働活性を持つ化合物から、D₁およびD₂ドーパミン両受容体と様々なそれらのサブタイプに作用を及ぼす顕著な活性を持つ化合物に至る、生物活性を持っていてもよい。

本明細書に記載される方法および組成物によれば、部分的および／または完全D₁ドーパミン受容体アゴニストの有効量は、神経性障害を持つ患者に対し、その神経性障害の症状を緩和するために（例えば、統合失調症のような神経性障害の陽性および陰性症状の両方を緩和するために）、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストの有効量と共に共投与される。部分的および／または完全D₁受容体アゴニスト、およびD₂受容体アンタゴニストは、神経性障害を持つ患者に対し、同じ組成物において、または、異なる組成物において投与されることができる。

【0025】

本明細書に記載される化合物、組成物、および方法のいくつかの変形態様では、完全D₁アゴニストは含まれるが、部分的ドーパミンD₁アゴニストは除かれる。ある病状または病気段階では、部分的ドーパミンD₁アゴニストは、完全ドーパミンD₁アゴニストほど効果的ではない場合がある。この変形態様の具体例として、式I-IVの化合物が、特に、完全ドーパミンD₁受容体アゴニストとなる式I-IVの例において、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法に使用される。

【0026】

本明細書に記載される方法および組成物によって治療することが可能な神経性障害の例としては、統合失調症、分裂病様障害、分裂情動性障害であって、疾病期間中のうつ発作、双極性障害、精神的発作と組み合わさったうつ症状、および、精神病を含むその他の障害の出現によって特徴付けられる各種障害も含まれる。治療が可能な統合失調症の種類としては、妄想型統合失調症、破瓜型統合失調症、緊張型統合失調症、鑑別不能型統合失調症、残遺型統合失調症、分裂病様障害、分裂情動性障害、うつ型分裂情動性障害および精神病特徴を持つ大うつ障害が含まれる。典型的には、治療が可能な神経性障害は、「陽性」症状（例えば、妄想、幻覚、認識機能障害、および躁状態）と、「陰性」症状（例えば、無感動）の両方を持つ。

【0027】

本明細書に記載される方法および組成物を用いて統合失調症の様々な形を治療できることが、理解されるべきである。さらに、本明細書に記載される精神病態は、統合失調症、分裂病様疾患、急性躁病、分裂情動性疾患、および精神病特徴を持つうつ病を含むことも理解される。これらの容態に与えられた名称は複数の病態を表す可能性がある。具体的には、この病態は、アメリカ精神医学会 (Amerian Psychiatric Association) によって発行された「精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM)」第4版の分類に基づく。いくつかの病態に対するDSMコード番号としては、妄想型統合失調症 295.30、破瓜型統合失調症 295.10、緊張型統合失調症 295.20、鑑別不能型統合失調症 295.90、残遺型統合失調症 295.60、分裂病様障害 295.40、分裂情動性障害 295.70、うつ型分裂情動性障害および精神病特徴を持つ大うつ障害 296.24, 296.34を含む。精神病はまた、他の疾病および容態と関連し、または、このような他の容態によって引き起こされることがしばしばあることが理解される。そのような他の容態としては、例えば、神経性容態、内分泌容態、代謝容態、体液または電解質の不均衡、肝臓または腎臓病、および中枢神経系併発の自己免疫疾患、および、ある種の物質の使用または乱用の関与する自己免疫疾患と関連するものも含まれる。そのような物質としては、例えば、コカイン、メチルフェニデート、デキサメタゾン、アンフェタミンおよび関連物質、大麻、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静剤、催眠剤、および抗不安剤が挙げられるが、ただしこれらに限定されない。精神障害は、ある種の物質の服用中断と関連して生ずることもある。このような物質は、鎮静剤、催眠剤、および抗不安剤を含むが、ただしこれらに限定されない。本明細書に記載される方法および組成物によって治療が可能な別の病態は、分裂型人格障害、および、遺伝的、現象学的、神経生物学的、および薬理学的に慢性統合失調症と関連し、かつ、一般的に重度は劣るものとの統合失調症の認識障害の多くを共有する、精神分裂スペクトラム障害を含む。

【0028】

治療が可能であり、精神病要素およびうつ病要素を持つ、他の障害は、月経前症候群、神経性食欲不振、物質乱用、頭部傷害、および精神遅滞を含む。さらに、内分泌容態

10

20

30

40

50

、代謝容態、体液または電解質の不均衡、肝臓または腎臓病、および中枢神経系併発自己免疫疾患であって、精神病要素およびうつ病要素を持つ疾患は、本明細書に記載される組成物および方法によって治療することが可能である。

【0029】

D_2 受容体アンタゴニストと共に、または同時に D_1 受容体アゴニストを投与することによって、神経的、精神医学的、および／または精神病状態と関連する症状を緩和し、または治療し、または遅らせ、またはその開始を阻止することが可能であるという驚くべき所見が得られた。一つの局面では、そのような症状は、記憶喪失、記憶障害、認識障害、および痴呆を含む。

【0030】

特に、 D_2 アンタゴニストと共に、または同時に、 D_1 アゴニストを投与することによって、記憶および／または認識合併症の発症の回避を含む、治療において D_2 アンタゴニストのみを投与することに関連する症状の発症の回避が可能となることが理解される。さらに、 D_2 受容体アンタゴニストのみを含む治療に関連する陰性症状の発症の後にドーパミン D_1 受容体アゴニストを用いる治療を含む救済治療も効果的であり得るが、ある局面では、 D_1 受容体活性とそれに伴う症状の発症とのこのようなサイクルは、有利でありかつより望ましくある最初から症状を回避する場合に比べ好ましくない。さらに、ある局面では、このようなサイクルは、このような救済治療プロトコールによって達成が可能な最大限の回復を崩壊さ得り、 D_1 活性、または記憶および／または認識評価で測定されるように、原状レベルへの回復を難しくすることが理解される。

【0031】

さらに、本明細書に記載される方法による治療に対して反応する病態を抱える患者、あるいはそのような病態を抱えると疑われる患者の治療法では、本明細書に記載される同時または共時的治療プロトコールを用いる場合、長期プロトコールの方が、投与および／または観察がより容易であることが理解される。このような同時または共時的治療プロトコールでは、 D_1 受容体アゴニストによる治療によって、このような副作用を緩和するための後続救済治療の開始のタイミングを決めるために、 D_2 受容体アンタゴニスト治療による陰性副作用を測定し、または評価する必要を排除できる。本明細書に記載される同時または共時的治療プロトコールによって利益を受ける可能性のある例示の病態は、統合失調症、痴呆、老人性痴呆、初老性痴呆、双極性障害、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、精神病、急性躁病、軽度の不安状態、うつ病であって精神的発作と組み合わされたうつ病を含む、記憶喪失、認識の喪失および機能不全、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、注意欠陥障害(ADD)、薬物または物質乱用、性的機能不全、自閉症、その他の神経変性疾患、および、中枢神経系(CNS)におけるドーパミン活性の調整不良または機能不全に由来すると考えられる病態を含むが、ただしこれらに限定されない。

【0032】

さらに、介在ニューロンのアセチルコリンエステラーゼの放出は、特にその放出が、前頭皮質、および、認識および記憶と関連する他の脳の領域において起こった場合、 D_2 受容体アンタゴニスト治療と関連する記憶および認識合併症を悪化させる可能性が理解される。アセチルコリンレベルの低下は、認識および記憶問題を引き起こし、もしくは悪化させ得ることが示されている。

【0033】

別の例示の実施態様では、部分的および／または完全 D_1 ドーパミン受容体アゴニストは、ドーパミン D_1 受容体サブタイプに対して、例えば、ヒトの D_1 または D_5 受容体サブタイプ、げっ歯類の D_{1A} または D_{1B} 受容体サブタイプ、および類似の受容体サブタイプに対して、選択性を持つ。別の実施態様では、部分的および／または完全 D_1 ドーパミン受容体アゴニストは、 D_1 および D_2 ドーパミン受容体サブタイプの両方に対して活性を示すことができる。例えば、完全 D_1 ドーパミン受容体アゴニストは、 D_1 および D_2 ドーパミン受容体サブタイプの両方に対してほぼ等しく選択性を持ち、あるいは、 D_2 ドーパミン受容体サブタイプに比べて D_1 に対してより活性を持つことができる。別の実施態様では、部分的および／また

10

20

30

40

50

は完全D₁ドーパミン受容体アゴニストは、特定の組織に関連するD₁ドーパミン受容体または受容体サブタイプに対して選択性を持つことができる。別の実施態様では、部分的および／または完全D₁ドーパミン受容体アゴニストは、そのD₁ドーパミン受容体アゴニストに対して機能的選択性を示すことが可能なD₁ドーパミン受容体または受容体サブタイプに対して、選択性を持つことが可能である。

【0034】

さらに、受容体選択性に関する言及は、ドーパミン受容体における機能的選択性を含むことを理解されなければならない。このような機能的選択性は、さらに、本明細書に記載される化合物および組成物の活性を区別し、より特異的にあらかじめ指定される症状の治療が可能となる。例えば、ある特定のドーパミン受容体、例えば、D₁受容体に対して選択性を持つ化合物および組成物が、これらの化合物および組成物が、1種以上の組織におけるドーパミンD₁受容体に対しては機能的活性を示すが、別の組織のドーパミンD₁受容体においては示さないという、選択性の2番目の層をさらに示す可能性がある。このような機能的選択性の実例として、ジヒドレキシジンは、シナプス前ニューロンに比べて、シナプス後ニューロンに対してより選択性を示すという報告がある。その他の機能的選択性も本発明の中に含まれる。

【0035】

例えば、ジヒドレキシジン、(±)-トランス-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸は、D₁受容体に対してナノモル濃度の親和性を持ち、D₂受容体に比べて、約12倍から約60倍の選択性を持つことが報告されている（それぞれ、2.2 nMおよび183 nM）。げっ歯類および非ヒト靈長類における薬物動態学的研究によって、静脈(iv)、皮下(sc)、および経口(po)投与後に、有意な血中値が測定されたことを示している。これらの研究はまた、この薬が急速に血しょうから排除されることを示している。しかし、薬物動態学的研究は、sc投与ルートで見られる作用持続時間は、ジヒドレキシジンの血しょう半減期から予期されるよりも、はるかに長いことを明らかにした。

【0036】

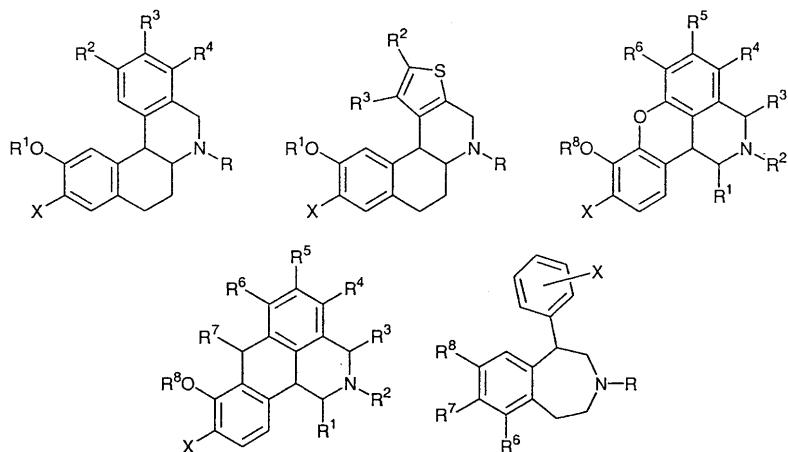
本明細書に記載される化合物、組成物、および方法は、例えば、用量、剤形等の日常的な最適化のために使用される従来の動物モデルを用いて評価することが可能である。具体的には、動物モデルは、放射状迷路における参照記憶(Packard他, J. Neurosci. 9:1465-72 (1989)); Packard and White, Behav. Neural. Biol. 53:39-50 (1990); Colombo他, Behav. Neurosci. 103:1242-1250 (1989)、能動回避(Kirby & Polgar, Physiol. Psychol. 2:301-306 (1974))、および、受動回避(Packard & White, Behav. Neurosci. 105:295-306 (1991)); Polgar他, Physiol. Psychol. 9:354-58(1981)、遅延反応パフォーマンス(Arnsten 他, Psychopharmacol. 116:143-51 (1994))、モリスの水迷路(Wishaw他, Behav. Brain Res. 24:125-138 (1987))、分岐T迷路(Colombo他, (1989))による評価を含む。回避条件付け(Neill 他, Pharmacol. Biochem. Behav. 2:97-103 (1974))およびモリスの水迷路(Wishaw & Dunnett, Behav. Brain Res. 18:11-29 (1985); Archer 他, Pharmacol. Biochem. Behav. 31:357-64 (1988)、これらはそれぞれ本明細書に記載される化合物、組成物、および方法を評価するために使用されるものであるが、6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)による黒質線条体経路の損傷は、これらを含め様々な課題の学習を妨げる。前記参考文献のそれぞれの開示を参照することにより本明細書に含める。

【0037】

一つの例示の実施態様では、ドーパミンアゴニストは、ヘキサヒドロベンゾフェナンスリジン類、ヘキサヒドロチエノフェナンスリジン類、フェニルベンゾジアゼピン類、クロメノイソキノリン類、ナフトイソキノリン類、これら化合物の類縁体および誘導体、および、製薬学的に受容可能なその塩から成る群から選ばれる化合物であり、前記の組み合わせを含む。別の例示の局面では、ドーパミンアゴニストは、下記の化合物群の中から選ばれる化合物である。

【0038】

【化3】



10

【0039】

式中、基R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは本明細書中に定義される通りである。

【0040】

前記化合物はそれぞれ、1個以上の不斉炭素原子、もしくはキラル中心を持ち、かつ、それぞれ、光学的に純粋な形で、あるいは、エナンチオマーまたはジアステレオマーの様々な混合物として、単離することや調製することが可能であることが理解される。前記化合物の、各個別の、立体化学的に純粋な異性体は本発明に含まれる。さらに、このような、立体化学的異性体の各種混合物、例えば、一対のエナンチオマーから形成されるラセミ混合物も本発明に含まれる。ただし、そのような混合物はラセミ混合物に限定されるものではない。

20

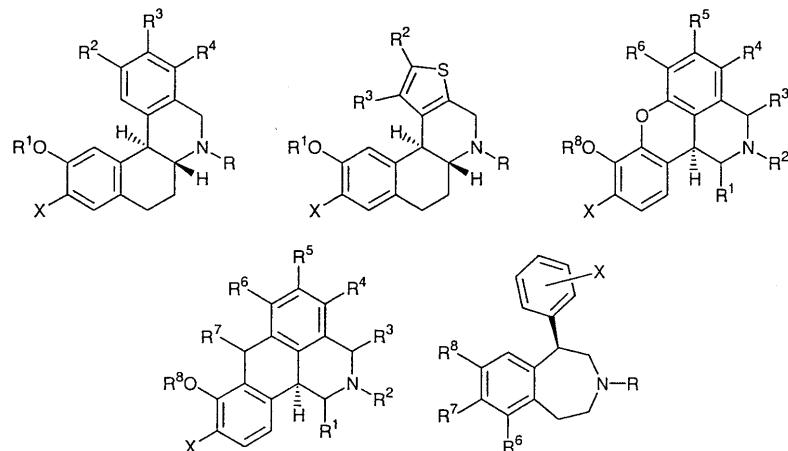
【0041】

別の例示の局面では、ドーパミンアゴニストは、下記の化合物群の中から選ばれる化合物である。

【0042】

【化4】

30



40

【0043】

式中、基R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、およびXは本明細書中に定義される通りであり、かつ、化合物は、図示のように光学的に純粋な形であるか、または、示す相対立体化学を持つラセミ混合物である。

【0044】

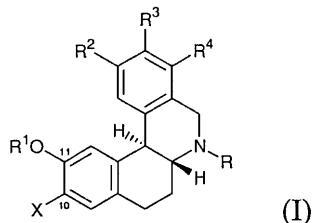
一つの実施態様では、D₁ドーパミン受容体アゴニストは、ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナ NSRジン化合物である。本明細書に記載される方法および組成物において使用される

50

、例示のヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物類は、式Iの、トランス-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物類、およびその製薬学的に受容可能な塩を含むが、ただしそれらに限定されない。

【0045】

【化5】



10

【0046】

式中、Rは水素またはC₁-C₄アルキルであり；R¹は水素、アシル、例えばC₁-C₄アルカノイル、ベンゾイル、ピバロイル等であり、あるいは、要すれば任意に置換されるフェニルまたはフェノキシ保護基、例えば、プロドラッグ等であり；Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、または、式-OR⁵の基であり、式中、R⁵は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、例えば、C₁-C₄アルカノイル、ベンゾイル、ピバロイル等であり、あるいは、要すれば任意に置換されるフェニルまたはフェノキシ保護基であり、Xが式-OR⁵の基である際、式中、R¹およびR⁵基は、要すれば任意に、結合して、-CH₂-または-(CH₂)₂-基を形成し、ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン環系のC-10およびC-11位置を架橋するメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ官能基を表す；R₂、R₃、およびR₄は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、および、-OR⁶基の内から選ばれ、式中、R⁶は水素、アシル、例えば、C₁-C₄アルカノイル、ベンゾイル、ピバロイル等であり、あるいは、要すれば任意に置換されるフェニルまたはフェノキシ保護基である化合物；および、製薬学的に受容可能なそれらの塩である。式Iを有する化合物はキラルであることが理解される。

20

【0047】

本明細書で用いる「アシル」という用語は、カルボニル基(C=O)によって結合される、要すれば任意に置換されるアルキルまたはアリールラジカル、例えば、要すれば任意に置換されるアルカノイル、および、要すれば任意に置換されるアロイルまたはアリーロイル基を指す。例示のアシル基としては、C₁-C₄アルカノイル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、バレリル、トリル、トリフルオロアセチル、アニシル等が挙げられるが、ただしこれらに限定されない。

30

【0048】

別の実施態様で、式IのXが式-OR⁵の基である場合、R¹およびR⁵基は、結合して、-CH₂-または-(CH₂)₂-基を形成し、ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン環系のC-10およびC-11位置を架橋するメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ官能基を表す。

40

【0049】

別の実施態様では、R²、R³、およびR⁴の内の少なくとも一つは水素ではない。本発明において使用されるフェノキシ保護基は、その結合する窒素の反応性を低減または妨げることが理解される。さらに、本発明において用いられるフェノキシ保護基はまた、プロドラッグ等の役割を果たしてもよい。式Iの化合物はキラルであることが理解される。さらに、单一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー、各エナンチオマーの各種混合物も、本明細書に記載される方法および組成物の中に含まれることが理解される。

【0050】

本明細書に記載される方法および組成物によれば、本明細書で用いられる「C₁-C₄アルコキシ」は、酸素原子で結合された1個から4個の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖アルキ

50

ル基であって、例えば、メトキシ、エトキシ、および t -ブトキシ基を含む基を指すが、ただしそれらに限定されない。式Iの化合物は、ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物類（図1参照）の調製について記載されたものと同じ調製化学工程を用い、ただし、最初の反応工程において用いられる塩化ベンゾイル試剤の代わりに、適当に置換された安息香酸アシリ化剤出発物質を用いて調製される。従って、例えば、塩化4-メチルベンゾイルを用いると2-メチル-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物を与える。

【0051】

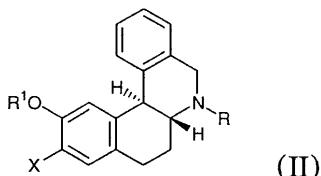
Xが- OR^5 である式Iの化合物の別の実施態様では、 R^1 と R^5 は異なる。一つの局面では、 R^1 および R^5 内の一つは水素またはアセチルであり、 R^1 および R^5 の内他の方は、(C_3-C_{20})アルカノイル、ハロ(C_3-C_{20})アルカノイル、(C_3-C_{20})アルケノイル、(C_4-C_7)シクロアルカノイル、(C_3-C_6)-シクロアルキル(C_2-C_{16})アルカノイル、未置換の、または、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C_1-C_3)アルキル、および(C_1-C_3)アルコキシからなる群から選ばれる1から3置換の、アロイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、未置換の、または、ハロゲン、(C_1-C_3)アルキル、および(C_1-C_3)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって芳香部が置換される、アリール(C_2-C_{16})アルカノイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく：および、ヘテロ芳香部にO、S、およびNの内から選ばれる1から3個のヘテロ原子と、アルカノイル部分に2から10個の炭素原子とを有するヘテロアリールアルカノイルであり、ヘテロ芳香部において、未置換であるか、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C_1-C_3)アルキル、および(C_1-C_3)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換され、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、およびそれらの生理学的に受容可能な塩である。

【0052】

別の実施態様では、本明細書に記載される方法および組成物において使用されるD₁ドーパミン受容体アゴニストは、式IIを持つ化合物、

【0053】

【化6】



【0054】

式中、R、R¹、およびXは式Iにおいて定義した通りであり、および、その製薬学的に受容可能な塩である。式IIを持つ化合物はキラルであることが理解される。さらに、単一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー単独、および/または、各エナンチオマーの、ラセミ混合物を含む各種混合物も含まれ、そして、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の中に含まれることが理解される。

【0055】

本明細書で用いる「 C_1-C_4 アルキル」という用語は、1個から4個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基であって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロプロピルメチル等を指す。ドーパミンのD₁およびD₂受容体に対する化合物の選択性は、窒素置換基の性質によって影響されることがある。最適なドーパミンD₁アゴニスト活性は、式I-IIにおけるRが水素またはメチルである場合に認められる。本発明の方法および組成物に用いられる式IIの一つの化合物は、トランス-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸あり、以後「ジヒドレキシジン」と称される。

【0056】

10

20

30

40

50

Rが水素以外である式I-11の化合物の調製のために、N-アルキル化を使用することが可能であり、様々の既知の合成法、例えば、R = Hの化合物のアルデヒドおよび還元剤による還元的アニメーション、同じ化合物のハロゲン化アルキルによる処理、水素化ホウ素ナトリウムの存在下におけるカルボン酸による処理、または、無水カルボン酸による処理と引き続く還元、例えば、還元剤として水素化アルミニウムリチウムまたはボランを用いる還元、を含む合成法によって実行することが可能であるが、ただしこれらに限定されない。

【0057】

本明細書に記載される活性化合物は全て、前式I-11に示した通り、C-11位に酸素原子を持つ。C-10未置換、C-11ヒドロキシ化合物は、窒素原子に結合するアルキル基に応じて、ドーパミンD₁受容体アゴニストか、または、弱いアゴニスト活性を持つ。本明細書に示すより顕著なドーパミンD₁アゴニスト化合物は、10,11-ジオキシ置換パターン、特に、10-11ジヒドロキシ置換基を持つ。しかしながら、この10,11-ジオキシ置換基は、ヒドロキシル基の形を取る必要はない。マスクされたヒドロキシル基、あるいは、(ヒドロキシル保護)基を持つプロドラッグを用いることも可能である。例えば、安息香酸またはピバル酸エステルを形成する化合物(例えば、無水酸)によって、例えば、10,11-ヒドロキシル基をエステル化することによって、プロドラッグとして有用な10,11-ジベンゾイルまたはジピバロイルエステルを与える。すなわち、これらのプロドラッグは、生体内で加水分解されて生物活性10,11-ジヒドロキシ化合物を生成する。様々な生物学的に受容可能なカルボン酸も使用することができる。さらに、10,11-ジオキシ環置換は、10,11-メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基の形を取ることも可能である。生体内において、代謝がこの結合を切断し、より活性な10,11-ジヒドロキシ官能性を与える。化合物の効力および受容体選択性はまた、窒素置換基の性質によって影響される。

【0058】

本明細書に記載される方法および組成物の別の実施態様では、C₂、C₃、および/またはC₄置換トランス-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン類を、D₁ドーパミン受容体アゴニストとして使用することが可能である。ドーパミン受容体サブタイプに対するこれらの化合物の選択性は、置換基の性質および位置に応じて変動する。ベンゾフェナンスリジン環系のC₂、C₃、および/またはC₄位における置換は、ドーパミン受容体サブタイプに対する親和性を調節し、付随して受容体選択性をも調節する。従って、例えば、2-メチルジヒドレキシジンは、ジヒドレキシジンに匹敵するD₁効能および効力を持ち、一方で、D₁受容体に対して4-5倍も高い選択性を有する。対照的に、化合物3-メチルジヒドレキシジンは、ジヒドレキシジンに匹敵するD₁効能および効力を持つにも関わらず、より大きいD₂効能を有する。このため、選択性は劣るが、受容体の両タイプを活性化する能力では優る。

【0059】

Xが-OR⁵である式IIの化合物の別の実施態様では、R¹とR⁵は異なる。一つの局面では、R¹およびR⁵の内の一つは水素またはアセチルであり、R¹およびR⁵の内他の方は、(C₃-C₂₀)アルカノイル、ハロ(C₃-C₂₀)アルカノイル、(C₃-C₂₀)アルケノイル、(C₄-C₇)シクロアルカノイル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₁₆)アルカノイル、未置換の、または、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換される、アロイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、未置換の、または、ハロゲン、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシから成る群から選ばれる1から3個の置換基によって芳香部が置換される、アリール(C₂-C₁₆)アルカノイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく：および、ヘテロ芳香部にO、S、およびNの内から選ばれる1から3個のヘテロ原子と、アルカノイル部分に2から10個の炭素原子とを有するヘテロアリールアルカノイルであり、ヘテロ芳香部において、未置換であるか、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換され、

10

20

30

40

50

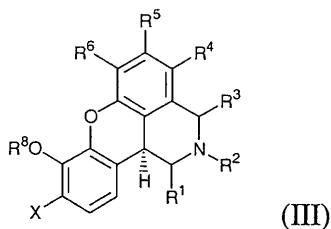
ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、およびそれらの生理学的に受容可能な塩である。

【0060】

別の実施態様では、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとの併用治療において投与されるD₁ドーパミン受容体アゴニストとして、クロメノ[4,3,2-de]イソキノリン化合物の使用が可能である。本明細書に記載される方法および組成物に使用される例示の化合物は、式IIIを持つ化合物を含むが、ただしこれらに限定されない。

【0061】

【化7】



10

【0062】

式中、R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、およびC₂-C₄アルケニルから選ばれ、R⁸は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、または要すれば任意に置換されるフェノキシ保護基であり、Xは水素、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む、または、式-OR⁹の基であり、式中、R⁹は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、または任意に置換されるフェノキシ保護基であり、および、R⁴、R⁵、およびR⁶は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、ハロ、および、-OR基からなる群から選ばれ、式中、Rは水素、アシル、例えば、ベンゾイル、ピバロイル等であり、あるいは、要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり、そして、Xが式-OR⁹の基である場合、R⁸およびR⁹基は結合して、式-CH₂-または-(CH₂)₂-の基を形成することが可能である。この化合物はまた、製薬学的に受容可能な、それらの塩を含む。

20

【0063】

式IIIを持つ化合物はキラルであることが理解される。さらに、单一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー単独、および/または、各エナンチオマーの、ラセミ混合物を含む各種混合物も考慮の対象であり、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の中に含まれることが理解される。

30

【0064】

この実施態様において、本明細書で用いられる「C₂-C₄アルケニル」とは、2から4個の炭素原子を有する分枝または直鎖のアルケニル基、例えば、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、およびビニルを指す。

40

【0065】

別の実施態様において、式IIIの化合物が本明細書に記載される方法および組成物で使用される場合、R₄、R₅、またはR₆の内の少なくとも一つは水素である。別の実施態様では、R₄、R₅、またはR₆の内の少なくとも二つは水素である。

40

【0066】

本明細書に記載される方法および組成物に使用される式IIIの一つの化合物は、(±)-8,9-ジヒドロキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン臭化水素(16a)である。以後、この化合物を「ジノキシリソ」と称する。ジノキシリソは、図2に示す通り、2,3-ジメトキシフェノール(7)および4-ブロモイソキノリン(10)から合成される。フェノール基は、メトキシメチル("MOM")誘導体8として保護され、続くブチルリチウム、そして図示の置換ボランでの処理により、ボラン誘導体9を与える。

【0067】

図2に示すように、次に、このボラン誘導体を、ブロモイソキノリン10から調製した5-ニトロ-4-ブロモイソキノリン(11)との、Pd触媒スズキカップリング反応に付す。そして

50

、得られたカップリング生成物12を、メタノール中においてトルエンスルホン酸で処理し、フェノールのMOM保護基を取り除く。このニトロフェノール13を、DMF中において炭酸カリウム、80°で処理すると、ニトロ基が失われて閉環し、塩基性の4環性クロメノイソキノリン骨格14を与える。触媒による水素添加は、窒素含有環の還元に有効であり、15aを生成する。三臭化ホウ素を用いてメチルエーテル結合を切断すると、母体化合物16aを与える。

【0068】

イソキノリン環上の適当な置換によって、広範な置換化合物を得ることが可能であることが理解される。14または15aのいずれかにおける窒素原子上に置換した後、引き続き還元することによって、窒素原子上に低級アルキル基が置換された一連の化合物を、容易に得る。同様に、ニトロイソキノリン11の1、3、6、7、または8位アルキル置換体を用いることによって、様々な環置換化合物が得られる。さらに、14の3-位も、様々なアルキル基によって直接置換することが可能である。同様に、図2において、9の4-メトキシ基を、フルオロ、クロロ、またはアルキル基で置換することによって、X₉において変化が見られる主題化合物が得られる。14から15aへ変換するのに用いられる触媒による水素添加条件に対して安定でない基が骨格に存在する場合、還元は、シアノ水素化ほう素ナトリウムをやや酸性pHにおいて用い、実行することが可能である。14誘導体のN-アルキル4級塩を形成することによって、水素化ホウ素ナトリウムによって簡単に還元される化合物を与え、15a誘導体へと導く。

【0069】

図2はまた、N-置換クロメノイソキノリン15および16の合成を示す。化合物15aは、一般的な条件でN-アルキル化され、置換誘導体を生ずる。アルキル化剤、例えば、R-Lで、式中Rは、メチル、エチル、プロピル、アリル等であり、Lは適切な脱離基、例えば、ハロゲン、硫酸メチル、またはスルホン酸誘導体である、を用いて、対応するN-アルキル誘導体を生ずる。次に、化合物15の芳香メチルエーテルを、一般的な条件下で、例えば、BBr₃による処理等で、除去する。本明細書に記載される置換誘導体を得るために、N-アルキル化の後に他の化学変換を実行してもよいことが理解される。例えば、ハロゲン化アリルによるアルキル化の後にアリル二重結合の水素添加をすることにより、対応するN-プロピル誘導体が得られる。

【0070】

Xが-OR⁹である式IIIの化合物の別の実施態様では、R⁸とR⁹は異なる。一つの局面では、R⁸およびR⁹の内の一つは水素またはアセチルであり、R⁸およびR⁹の内の方は、(C₃-C₂₀)アルカノイル、ハロ(C₃-C₂₀)アルカノイル、(C₃-C₂₀)アルケノイル、(C₄-C₇)シクロアルカノイル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₁₆)アルカノイル、未置換の、または、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換される、アロイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、未置換の、または、ハロゲン、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシから成る群から選ばれる1から3個の置換基によって芳香部が置換される、アリール(C₂-C₁₆)アルカノイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく：および、ヘテロ芳香部にO、S、およびNの内から選ばれる1から3個のヘテロ原子と、アルカノイル部分に2から10個の炭素原子とを有するヘテロアリールアルカノイルであり、ヘテロ芳香部において、未置換であるか、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換され、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、およびそれらの生理学的に受容可能な塩である。

【0071】

別の実施態様では、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとの共投与のためのD₁ドーパミン受容体アゴニストとして、テトラヒドロナフト[1,2,3-de]イソキノリン化合物が用いられる。本明細書に記載される方法および組成物に使用される例示の化合物は、式IVを持

10

20

30

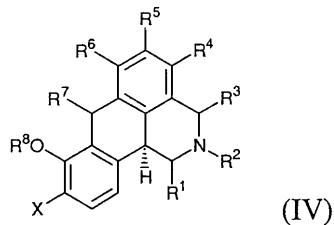
40

50

つ化合物、および製薬学的に受容可能なそれらの塩を含むが、ただしこれらに限定されない。

【0072】

【化8】



10

【0073】

式中、R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、およびC₂-C₄アルケニルからなる群から選ばれ；R⁴、R⁵、およびR⁶は、それぞれ独立に、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、ハロゲン、および式-ORを持つ基からなる群から選ばれ、式中、Rは、水素、アシル、例えば、ベンゾイル、ピバロイル等、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；R⁷は、水素、ヒドロキシ、C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニル、C₁-C₄アルコキシ、およびC₁-C₄アルキルチオからなる群から選ばれ；R⁸は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。

20

【0074】

式IVを持つ化合物はキラルであることが理解される。さらに、单一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー単独、および／または、各エナンチオマーの、ラセミ混合物を含む各種混合物も考慮の対象であり、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の中に含まれることが理解される。

【0075】

式IVの別の実施態様において、Xが式-OR⁹の基であり、式中、R⁹は、水素、C₁-C₄アルキル、アシル、または要すれば任意に置換されるフェニル保護基であり；あるいは、R⁸およびR⁹基は結合して、式-CH₂-または-(CH₂)₂-を持つ2価の基を形成する。

30

【0076】

本発明に記載される方法および組成物において、本明細書で用いられる「製薬学的に受容可能な塩」という用語は、過度の毒性、刺激作用、およびアレルギー反応等を引き起こすことなく、ヒトおよびそれより低級な動物の組織と接触させて用いるのに好適な、有機または無機の酸を用いて形成される塩を指す。アミン官能性を持つ生物活性な化合物の、製薬学的に受容可能な塩を形成するのに好適な酸は、従来技術においてよく知られている。塩は、本化合物の最終分離・精製中にそのまま従来法に従って調製してもよいし、あるいは、遊離塩基型で単離した化合物を、別途、塩を形成する適当な酸と反応させることによって調製してもよい。

40

【0077】

本明細書に記載される方法および組成物において、本明細書で用いられる「フェノキシ保護基」という用語は、フェノール性酸素における置換基であって、合成中好ましくない反応や変性を阻止するが、後で除去することが可能で、その際、分子上の他の官能基に対して何の影響を及ぼすことがない置換基を指す。このような保護基、およびその脱着方法は従来技術においてよく知られる。これら保護基は、エーテル、例えば、メチル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシリ、アリルエーテル等；アルコキシアルキルエーテル、例えば、メトキシメチルまたはメトキシエトキシメチルエーテル等；アルキルチオアルキルエーテル、例えば、メチルチオメチルエーテル等；テトラヒドロピラニルエーテル；アリールアルキルエーテル、例えば、ベンジル、o-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、9-アンスリルメチル、4-ピコリルエーテル等；トリアルキルシリ

50

ルエーテル、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルエーテル等；アルキルおよびアリールエステル、例えば、酢酸、プロピオン酸、*n*-ブチル酸、イソブチル酸、トリメチル酢酸、安息香酸等；炭酸エステル、例えば、メチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、ビニル、ベンジル等；および、カルバミン酸、例えば、メチル、イソブチル、フェニル、ベンジル、ジメチル等、を含む。

【0078】

本明細書に記載される方法および組成物において、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとの共投与のためのD₁ドーパミン受容体アゴニストとして用いられる一つの化合物は、(±)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフト[1,2,3-de]イソキノリン(29)である。以後、この化合物を「ジナプソリン」と称する。ジナプソリンは、図3および4に一般的に示される工程に従って、2-メチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-イソキノロン(20)から合成される。過酸化ベンゾイルの存在下に、NBSによって2-トルイル酸エチル(17)の側鎖を臭素化することによって、化合物18が得られた。化合物18によってサルコシンエチルエステルをアルキル化することによって化合物19を与え、このものは、Dieckmann縮合とその後の酸性加水分解による脱炭酸反応によって化合物20を生じた。

【0079】

図4に示すように、2,3-ジメトキシ-N,N'-ジエチルベンズアミド(21)を、エーテル中-78でsec-ブチルチリウム/TMEDAによってオルト指向リチウム化し、このリチウム種を化合物20と縮合させ、次に加熱還流下にp-トルエンスルホン酸で処理すると、適度な収率でスピロラクトン22が得られた。22を1-クロロエチルクロロギ酸でN-脱メチル化し、次に、その中間体をメタノール加溶媒分解することによって化合物23が得られた。このものを、塩化p-トルエンスルホニルおよびトリエチルアミンで処理することにより、化合物24を生成した。

【0080】

THFまたはエーテル中において、2-p-トルエンスルホニル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-イソキノロンを、リチウム化化合物21と縮合し、引き続き酸によってラクトン化することにより直接化合物24を合成するという早期試みは、化合物24を僅か痕跡量(<5%)しかもたらさなかつた。塩基性反応条件下での2-p-トルエンスルホニル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-イソキノロンのエノール化が、この低収率に関する一つのあり得る説明である。

【0081】

10%パラジウム/炭素の存在下、冰酢酸中において化合物24の水素化分解を行うことにより化合物25を与え、これは、ジボランで還元すると中間体26を生成した。低温での濃硫酸による化合物26の環化により、化合物22を生じた。リン酸水素二ナトリウムで緩衝させたメタノール中でNa/Hgにより化合物22をN-脱トシリ化し、化合物28を与えた。最後に、化合物28を三臭化ホウ素で処理してメチルエーテルを切断し、ジナプソリン(29)を、その臭化水素酸塩として得た。

【0082】

別法として、ジナプソリン、およびジナプソリンに関連する化合物はまた、Sattelkau, Qandil, およびNicholsによって記載される工程「2'-アザジメトキシベンズアンスロンの構築および選択的還元による、顕著なドーパミンD₁アゴニストジナスポリンの効率的合成 (An efficient synthesis of the potent dopamine D₁ agonist dinaspoline by construction and selective reduction of 2'-azadimethoxybenzanthrone")」 Synthesis 2:262-66(2001)、に基づいて合成することも可能である。なお、上記文書の記述全体を参照することにより本明細書に含める。

【0083】

Xが-OR⁹である式IVの化合物の別の実施態様では、R⁸とR⁹は異なる。一つの局面では、R⁸およびR⁹の内の一つは水素またはアセチルであり、R⁸およびR⁹の内の方は、(C₃-C₂₀)アルカノイル、ハロ(C₃-C₂₀)アルカノイル、(C₃-C₂₀)アルケノイル、(C₄-C₇)シクロアルカノイル、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₁₆)アルカノイル、未置換の、または

10

20

30

40

50

、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換される、アロイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、未置換の、または、ハロゲン、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって芳香部が置換される、アリール(C₂-C₁₆)アルカノイル、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく：および、ヘテロ芳香部にO、S、およびNの内から選ばれる1から3個のヘテロ原子と、アルカノイル部分に2から10個の炭素原子とを有するヘテロアリールアルカノイルであり、ヘテロ芳香部において、未置換であるか、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、(C₁-C₃)アルキル、および(C₁-C₃)アルコキシからなる群から選ばれる1から3個の置換基によって置換され、ここで後者は同様に1-3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、およびそれらの生理学的に受容可能な塩である。

10

20

30

40

50

【0084】

式IVの化合物の別の実施態様では、光学活性な調製が記載される。

【0085】

図5に示すように、化合物35は、任意に置換されたイソキノリン類30から調製することが可能であり、イソキノリン類30は一般的に5位選択的に求電子的置換が進行し、5-ブロモ-イソキノリン類31を与える。この臭化反応は、例示として、ルイス酸触媒、例えば、無水塩化アルミニウム、存在下にニートで行われ、または別に、不活性有機溶媒、例えば、CH₂Cl₂中で行われる。5-ブロモ-イソキノリン類31は、適当な不活性な有機溶媒、例えば、THF中において、例示として、約-50°、または約-80°未満の温度において、n-ブチルリチウムを用いて対応する5-リチオ-イソキノリン類31に金属交換し、次いでアルキル化し、または要すれば任意にアシル化し、対応する5-置換イソキノリン類を形成することが可能である。DMFでアシル化し、室温にまで温め、等量の鉱酸で中和して、5-ホルミル-イソキノリン類32を与える。対応する置換ベンゼン33から通常のオルトリチウム化方法によって調製される4-ブロモ-3-リチオ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン34と、アルデヒド32とを反応させ、35を与える。

【0086】

35の対応する化合物36への環化は、フリーラジカルに開始される炭素-炭素結合形成、あるいは、様々な通例の反応条件を用いることによって実行することが可能である。例示として、炭素-炭素結合反応は、プロトン供給源、例えば、鉱酸、例えば、硫酸、塩酸等、あるいは、有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の存在下、水素ラジカル供給源、例えば、トリアルキルスズ水素化物、トリアリールスズ水素化物、トリアルキルシラン、トリアリールシラン等、および、ラジカル開始剤、例えば、2,2'-アゾビスイソブチルロニトリル、日光、UV光、制御された電位陰極(Pt)等、とによって実行される。例示として、36は、酢酸の存在下に、トリプチルスズ水素化物と2,2'-アゾビスイソブチルロニトリルとで処理することによって調製される。

【0087】

化合物36は、窒素含有複素環において選択的に還元されて、対応するテトラヒドロイソキノリン類37を与える。この選択的環還元は、多くの異なる還元法、例えば、THFにおける酸性溶媒中のシアノ水素化ほう素ナトリウム、ハイドライド還元剤、例えば、L-SELECTRIDEまたはSUPERHYDRIDE、加圧条件下における触媒的水素添加等によって実行することが可能である。保護された化合物37からジオール38への変換は、低温、例えば、約-60°または約-80°以下で、CH₂Cl₂中にて、三臭化ホウ素を用い実行することが可能である。対応する塩酸塩も三塩化ホウ素を用いて調製することが可能である。

【0088】

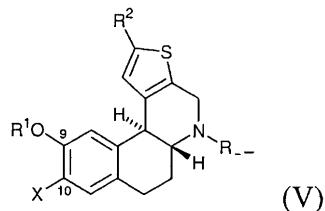
化合物38の実質的に純粋な(+)-異性体および(-)-異性体は、ヒドロキシ保護化合物37をキラル分離することによって調製される。すなわち、例えば、化合物37の(+)-ジベンゾイール-D-酒石酸塩のようなキラル塩を形成し、次に、本明細書に記載される通りに保護基を除去することによって調製される。

【0089】

別の実施態様では、複素環縮合フェナンスリジン化合物、例えば、チエノ[1,2-a]フェナンスリジン類等が、神経性障害を抱える患者に対して、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとの併用治療投与のために、D₁ドーパミン受容体アゴニストとして用いられる。本明細書に記載される方法および組成物における使用のための例示の化合物は、式Vを持つ化合物および、それらの製薬学的に受容可能な塩であるが、ただしそれらに限定されない。

【0090】

【化9】



【0091】

式中、Rは水素またはC₁-C₄アルキルであり；R¹は水素、アシル、例えばC₁-C₄アルカノイル、ベンゾイル、ピバロイル等、あるいは、フェノキシ保護基であり；Xは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、または、式-OR³の基であり、式中、R³は、水素、アルキル、アシル、またはフェノキシ保護基であり、その際、Xが式-OR³の基である場合、R¹およびR³基は結合して-CH₂-または-(CH₂)₂-基を形成し、C-9およびC-10位を架橋するメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ官能基を表し；R₂は、水素、C₁-C₄アルキル、フェニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードからなる群、または、-OR⁴基の内から選ばれ、式中、R⁴は水素、アルキル、アシル、またはフェノキシ保護基である。

【0092】

式Vを持つ化合物はキラルであることが理解される。さらに、单一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー単独、および／または、各エナンチオマーの、ラセミ混合物を含む各種混合物も考慮の対象であり、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の中に含まれることが理解される。

【0093】

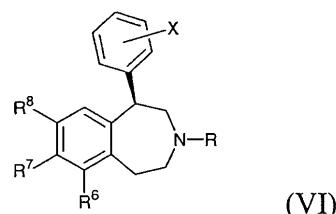
式Vの例示の化合物は、ABT 431 (X = CH₃CO₂, R¹ = CH₃CO, R² = CH₃(CH₂)₂, R = H)、およびA 86929 (X = OH, R¹ = H, R² = CH₃(CH₂)₂, R = H)を含むが、ただしこれらに限定されない。

【0094】

別の実施態様では、フェニルテトラヒドロベンザゼピン化合物が、D₂ドーパミン受容体アンタゴニストとの共投与のために、D₁ドーパミン受容体アゴニストとして用いられる。本明細書に記載される方法および組成物において使用される例示の化合物は、式VIを持つ化合物を含むが、ただしそれらに限定されない。

【0095】

【化10】



【0096】

式中、Rは水素、アルキル、アルケニル、任意に置換されるベンジル、または任意に置

50

換されるベンゾイルであり； R^6 、 R^7 、および R^8 は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、およびアシロキシから選ばれ；および、Xは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、またはアシロキシである。式VIを持つ例示の化合物は、SKF 38393 ($R^6 = H$, $R^7 = R^8 = OH$, $R = H$, $X = H$)、SKF 82958 ($R^6 = Cl$, $R^7 = R^8 = OH$, $R = CH_2CH=CH_2$, $X = H$)、SKF 81297 ($R^6 = Cl$, $R^7 = R^8 = OH$, $R = H$, $X = H$ であり、Eur. J. Pharmacol. 188:335 (1990)に記載される)、およびSCH 23390 ($R^6 = H$, $R^7 = Cl$, $R^8 = OH$, $R = CH_3$, $X = H$)を含む。

【0097】

式VIを持つ化合物はキラルであることが理解される。さらに、単一のエナンチオマーしか図示されていないが、各エナンチオマー単独、および／または、各エナンチオマーの、ラセミ混合物を含む各種混合物も考慮の対象であり、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の中に含まれることが理解される。
10

【0098】

他の D_1 受容体アゴニスト、例えば、A68930 ((1R,3S)-1-アミノメチル-5,6-ジヒドロキシ-3-フェニルイソクロマン塩酸)、A77636 ((1R,3S)-3-(1'-アダマンチル)-1-アミノメチル-3,4-ジヒドロ-5,6-ヒドロキシ-1H-2-ベンゾピラン)等も、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法に含められるが、ただしこれらに限定されないことが、理解されるべきである。A77636は、DeNinno 他, Eur. J. Pharmacol. 199:209-19 (1991)および／またはDeNinno 他, J. Med. Chem. 34:2561-69 (1991)、に従って調製されてもよい。なお、これらの文書の開示を参照することにより本明細書に含める。
20

【0099】

別の実施態様では、ドーパミン D_1 受容体アゴニストは、あらかじめ指定した半減期に基づいて選択される。例えば、ジヒドレキシジンは、静脈に投与された場合には約30分の半減期を持つが、皮下投与された場合は約3時間という機能的な半減期を持つ。対照的に、ジナスボリンは、血清半減期は3時間であるが、機能的な活性は約7-10時間持つ。
20

【0100】

本明細書に記載される方法および組成物において使用が可能な D_2 ドーパミン受容体アンタゴニストは、抗精神病剤の定型または非定型ファミリーを含む。一つの局面では、定型抗精神病剤は、フェノチアジン系、および非フェノチアジン系、例えば、ロキサピン、モリンドン等を含む。別の局面では、非定型抗精神病剤は、クロザピン系剤およびその他、例えば、アリピプラゾール、リスペリドン、アミスルピrid、セルチンドール等を含む。フェノチアジン系は、クロルプロマジン、フルフェナジン、メソリダジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、およびトリフルオペラジンを含むが、ただしこれらに限定されない。非フェノチアジン系は、ハロペリドール、ピモジド、およびチオチキセンを含むが、ただしこれらに限定されない。クロザピン系剤は、オランザピン、クロザピン、リスペリドン、セルチンドール、クエチアピン、およびジプラシドンを含むが、ただしこれらに限定されない。前記定型および非定型抗精神病剤の様々な組み合わせは、本明細書に記載される方法および組成物において使用が可能であることが理解される。
30

【0101】

任意の定型または非定型抗精神病剤、例えば、アセトフェナジン、マレイン酸アセトフェナジン、トリフルプロマジン、クロルプロチキセン、アレンテモル臭化水素、アルペルチン、アザペロン、マレイン酸バテラピン、ベンペリドール、塩酸ベンジンドピリン、ブロホキシン、ブロムペリドール、デカン酸ブロムペリドール、塩酸ブタクラモル、ブタペラジン、マレイン酸ブタペラジン、マレイン酸カルフェナジン、リン酸カルボトロ、塩酸クロルプロマジン、シンペレン、シントリアミド、リン酸クロマクラン、クロベンチキソール、クロピモジド、メシリ酸クロピパザン、塩酸クロロペロン、クロチアピン、マレイン酸クロチキサミド、塩酸シクロフェナジン、ドロペリドール、塩酸エタゾレート、フェニミド、フルシンドール、フルメザピン、デカン酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、塩酸フルフェナジン、フルスピペロン、フルスピリレン、フルトロリン、塩酸ゲボトロリン、ハロペミド、デカン酸ハロペリドール、イロペリドン、塩酸イミドリン、レ
40

ンペロン、コハク酸マザペルチン、ベシル酸メソリダジン、メチアピン、ミレンペロン、ミリペルチン、塩酸モリンドン、塩酸ナラノール、塩酸ネフルモジド、オカペリドン、オキシペロミド、ペンフルリドール、マレイン酸ベンチアピン、塩酸ピノキセピン、ピバムペロン、ピペラセタジン、パルミチン酸ピポチアジン、塩酸ピクインドン、プロクロルペラジンエジシレート、マレイン酸プロクロルペラジン、塩酸プロマジン、レモキシブリド、塩酸レモキシブリド、塩酸リムカゾール、塩酸セベリドール、セトペロン、スピペロン、塩酸チオリダジン、塩酸チオチキセン、塩酸チオペリドン、塩酸チオスピロン、塩酸トリフルオペラジン、トリフルペリドール、塩酸トリフルプロマジン、および塩酸ジプラシドン等を含む、他の任意の抗精神病剤を使用することが可能である。

【0102】

オランザピン、2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピンは、既知の化合物であり、米国特許第5,229,382号に記載されている。なお、この特許文書を引用することにより本明細書に含める。クロザピン、8-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピンは、米国特許第3,539,573号に記載されている。なお、この特許文書を引用することにより本明細書に含める。リスペリドン、3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル]-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]ピリミジン-4-オンは、米国特許第4,804,663号に記載されている。なお、この特許文書を引用することにより本明細書に含める。セルチンドール、1-[2-[4-[5-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル]-1-ピペリジニル]エチル]イミダゾリジン-2-オンは、米国特許第4,710,500、5,112,838、および5,238,945号に記載されている。なお、これらの特許文書を引用することにより本明細書に含める。クエチアピン、5-[2-(4-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル)エトキシ]エタノールは、米国特許第4,879,288号に記載されている。なお、この特許文書を引用することにより本明細書に含める。ジプラシドン、5-[2-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]エチル]-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンは、通常、塩酸塩の一水和物として投与される。この化合物は、米国特許第4,831,031および5,312,925号に記載されている。なお、この特許文書を引用することにより本明細書に含める。

【0103】

別の例示の実施態様では、本明細書において製薬組成物が記載される。この製薬組成物は、1種以上のドーパミンD₁受容体アゴニスト、1種以上のドーパミンD₂受容体アンタゴニスト、および、1種以上の、製薬学的に受容可能な、それらの担体、希釈剤、および／または賦形剤を含む。一つの局面において、ドーパミンD₁受容体アゴニストの量と、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの量は、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を発症する危険を抱える、またはこれら障害を有する患者を治療するのに、それぞれ効果的である。

【0104】

本明細書で用いる「有効量」という用語は、神経性、精神病性、および／または精神医学的障害を、発症、または患う危険性を有する患者において、一つ以上の臨床症状を阻止、緩和、または安定させる化合物の量を指す。有効量は、患者の病態を恒久的に、または一次的に改善してもよいことが理解される。

【0105】

ドーパミンD₂受容体アンタゴニストと共に投与されるための、ドーパミンD₁受容体アゴニストは、ドーパミンD₁およびD₂受容体および受容体サブタイプに対する選択性において変わっていてもよいことが理解される。ある実施態様では、これらのドーパミン受容体アゴニストは、D₁およびD₂両ドーパミン受容体に対して活性を示すが、受容体サブタイプに対しては変動が見られる可能性がある。一つの実施態様では、D₁およびD₂両ドーパミン受容体サブタイプにおけるこの活性は、ほぼ等しくあってもよい。別の実施態様では、D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプにおけるこの活性は、他のドーパミン受容体サブタイプに比べて、これらの二つのドーパミン受容体サブタイプにたいして選択的であることに

10

20

30

40

50

よって特徴付けられるものであってもよい。この後者の実施態様では、D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプにおいてドーパミン受容体アゴニストによって示される活性は、ほぼ等しくてもよいし、そうでなくてもよい。例示の化合物の内では、ジノキシリンは、両方の受容体サブタイプに対して等しく高い親和性を持つ一方で、ジヒドレキシジンは10倍のD₁ : D₂選択性を持ち、ジナスボリンは5倍のD₁ : D₂選択性を持つ。式I-IVによって本明細書に記載されるように、これら化合物の置換類縁体は、それぞれ、D₁およびD₂ドーパミン受容体、および/または、各種D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプに対して、異なる選択性を持つ可能性のあることが理解される。

【0106】

D₁受容体アゴニストの典型的な用量は、約0.1から約100 mg/kgの範囲用量を含む。投与ルートに応じて、異なる範囲を使用することが可能であることが理解される。例として、非経口投与は、約0.1から約10、または約0.3から約3 mg/kgの範囲の用量を含み、経口投与は、約0.1から約100、または約0.3から約30 mg/kgの範囲の用量を含む。ジヒドレキシジンおよび他のヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物の例示の用量として、1日当たり2 mg/15分、または0.5 mg/kg用量（静脈注射による、1日当たり35 mg/15分、または0.031 mg/kg/分）が挙げられる。ジヒドレキシジンおよび他のヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物の、他の例示の用量として、皮下注射による1日当たり5-20 mg/15分が挙げられる。

【0107】

また、ドーパミンD₁受容体アゴニストと共に投与されるための、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、ドーパミンD₁およびD₂受容体および受容体サブタイプに対する選択性において変化してよいことも理解される。ある実施態様では、これらのドーパミン受容体アンタゴニストは、D₁およびD₂ドーパミン受容体両方に対して活性を示す一方、受容体サブタイプに対しては変動する可能性がある。一つの実施態様では、D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプにおけるこの活性は、ほぼ等しくあってもよい。別の実施態様では、D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプにおけるこの活性は、他のドーパミン受容体サブタイプに比べて、これら二つのドーパミン受容体サブタイプにたいして選択的であることによって特徴付けられてもよい。この後者の実施態様では、D₁およびD₂ドーパミン受容体サブタイプにおいてドーパミン受容体アンタゴニストによって示される活性は、ほぼ等しくてもよいし、そうでなくてもよい。一つの局面では、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、ドーパミンD₁受容体について顕著な結合を示さない。別の局面では、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、ドーパミンD₁受容体について顕著なアゴニスト活性を示さない。別の局面では、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストは、ドーパミンD₁受容体について顕著なアンタゴニスト活性を示さない。

【0108】

D₂受容体アンタゴニスト、例えば、オランザピンの典型的な用量は、1日当たり約0.25から約50 mg、約1から約30 mg、および約1から約25 mgの範囲に入る。D₂受容体アンタゴニスト、例えば、クロザピンの典型的な用量は、1日当たり約12.5から約900 mg、および約150から約450 mgの範囲に入る。D₂受容体アンタゴニスト、例えば、リスペリドンの典型的な用量は、1日当たり約0.25から約16 mg、および約2から約8 mgの範囲に入る。D₂受容体アンタゴニスト、例えば、セルチンドールの典型的な用量は、1日当たり約0.0001から約1 mgの範囲に入る。D₂受容体拮抗剤、例えば、クエチアピンの典型的な用量は、1日当たり約1から約40 mg、および約150から約450 mgの範囲に入る。D₂受容体アンタゴニスト、例えば、ジプラシドンの典型的な用量は、1日当たり約5から約500 mg、および約50から約100 mgの範囲に入る。このような一日の投与スケジュールは、1日1回、または2回以上の分割用量の形で与えると好都合であることが理解される。

【0109】

本明細書に記載される方法および組成物において使用される化合物は、一般的な投薬剤形として製剤することが可能であり、また、同じ、または異なる組成物中に存在させることも可能である。本明細書に記載される組成物および方法において、「共投与」とは、同

10

20

30

40

50

じまたは異なる組成物において、あるいは、同じまたは異なる剤形において、あるいは、同じまたは異なる投与ルートを通じて、いずれの手法においても、体内において同時に活性成分の有効濃度を提供する投与法を意味する。D₁ドーパミン受容体アゴニストとD₂ドーパミン受容体アンタゴニストの組み合わせも、前述の「共投与」プロトコールにおいて使用することが可能である。

【0110】

固形状剤形、例えば、錠剤、丸剤、カプセル、カプレット、舌下錠、および薬用ドロップ等、液状剤形、例えば、シロップ、エリキシル、および経口懸濁液等、を含む各種剤形が、本明細書の考慮の対象とされる。

【0111】

本明細書に記載される各種剤形を調製するには一般的な工程が使用される。例として挙げれば、製薬組成物は、D₁受容体アゴニスト、またはD₂受容体アンタゴニストを、重量で約0.5%から約50%の範囲の量含む。活性成分のパーセント重量の選択は、選択される剤形と関連することが理解されなければならない。

【0112】

例示として、カプセルは、化合物を適當な希釈剤と混合し、混合物の適當量をカプセル、例えば、ゼラチンカプセルに充填することによって調製される。典型的な希釈剤は、不活性な粉末状物質、例えば、様々な供給源から得られるでん粉、結晶状および微細結晶状セルロースを含む粉末状セルロース、果糖、マンニトールおよびショ糖を含む糖類、穀粉、およびその他の同様の、食用となり美味しい粉体を含む。

【0113】

例示として、錠剤は、直接的圧縮、湿潤顆粒法、乾燥顆粒法、および類似の工程によって調製される。この製剤は、通常、本明細書の化合物と共に、希釈剤、結合剤、潤滑剤、および崩壊剤等を含む。典型的な希釈剤は、様々なタイプのでん粉、乳糖、マンニトール、カオリン、リン酸または硫酸カルシウム、例えば塩化ナトリウムのような無機塩、粉末状糖、粉末状セルロース誘導体を含むが、これらに限定されない。典型的な錠剤結合剤は、でん粉、ゼラチン、糖類、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、ポリエチレングリコール類、エチルセルロース、ワックス類、および類似の結合剤、のような物質である。アカシア、アルギン酸類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を含む天然および/または合成ゴムも、本明細書に記載される錠剤剤形に含まれてもよい。

【0114】

本明細書に記載される製剤の調製に有用な他の、任意に加えられてもよい成分は、潤滑剤、例えば、タルク、およびステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ステアリン酸および硬化植物油、錠剤崩壊剤、例えば、でん粉類、クレイ類、セルロース類、アルギンガム類、とうもろこしおよびじゃが芋でん粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木質セルロース、粉末状天然海綿、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、ガーガム、柑橘類果肉、カルボキシメチルセルロース、およびラウリル硫酸ナトリウム、胃を脱出後に本明細書に記載される化合物のタイミングの良い放出を可能にする腸溶性の皮膜、例えば、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸酢酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、を含む。

【0115】

投与ルートは、非経口投与、例えば、静脈、筋肉、皮下注射、皮下蓄積、腹腔内等；経皮投与、例えば、経皮パッチ等；ポンプ、例えば、埋め込み型および留置ポンプ等；鼻腔投与、例えば、エアゾール、肺内エアゾール等；経口投与、例えば、経口用液体および懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル等；頬内投与、例えば、舌下錠および薬用ドロップ等；および腔内投与および坐剤を含むが、ただしこれらに限定されない。

【0116】

一つの実施態様では、薬剤形は、シロップ、スプレー、またはその他の液状剤形、ゲルシール、あるいはカプセルまたはカプレットのような剤形を用いて、経口摂取に相応しいように製剤される。いずれの使用のためのシロップも、香を添えられても添えられなくと

10

20

30

40

50

もよく、活性成分の緩衝水溶液を基礎として用い、その上にカロリー性または非カロリー性甘味料、芳香油、および製薬学的に受容可能な界面活性剤／分散剤が添加されたものを製剤してもよい。その他の液状剤形、例えば、溶液またはスプレーも、同様にして調製が可能であり、頬内、舌下、または、経口服用によって投与することが可能である。

【0117】

一つの実施態様では、頬内および舌下投与が用いられ、この投与は、製薬学的に受容可能な液状剤形、例えば、シロップまたはスプレー、もしくは、患者の口内で保持されて唾液溶液を形成する唾液溶解性剤形内の、D₁アゴニストおよびD₂アンタゴニストと、患者の口腔および咽頭粘膜を、接触させることを含む。唾液溶解性剤形の例として薬用ドロップ、錠剤等がある。

10

【0118】

一つの実施態様では、薬用ドロップは、例えば、活性成分を圧縮可能な固相担体に分散させた圧縮錠剤を形成するための既知の技術によって調製され、要すれば任意に適当な錠剤補助剤、例えば、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）と組み合わせられ、錠剤として圧縮される。このような錠剤製剤のための固相担体成分は、薬用ドロップが容易に口内で溶解し活性成分を放出するように、唾液溶解性固体、例えば、冷水可溶性でん粉または単糖または二糖であってもよい。前述の製剤のpHは、約4から約8.5の範囲に渡ってもよい。薬用ドロップはまた、他の既知の固形状単位剤形製剤技術を用いて調製されてもよい。

20

【0119】

別の実施態様では錠剤が用いられる。錠剤は、薬用ドロップ調製のために記載されるのと同様の方法によって、あるいは、例えば、チューリングビタミンのような圧縮錠剤を形成するための他の既知の技術を用いて、調製されても良い。錠剤は、直接的圧縮、湿潤顆粒法、乾燥顆粒法によって調製され、通常、活性成分と同様に、希釀剤、結合剤、潤滑剤、および崩壊剤等を含む。典型的な希釀剤は、例えば、でん粉、乳糖、マンニトール、カオリン、リン酸または硫酸カルシウム、例えば塩化ナトリウムのような無機塩、粉末状糖、微細結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、および粉末状セルロース誘導体を含む。

30

【0120】

典型的な結合剤は、でん粉、ゼラチン、および糖類、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖等、アカシア、アルギン酸、メチルセルロース、ポリビニルピロリジン等を含む天然および合成ゴム、ポリエチレングリコール、エチルセルロース、およびワックスを含む。典型的な潤滑剤は、タルク、およびステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ステアリン酸、および硬化植物油を含む。典型的な錠剤崩壊剤は、でん粉、クレイ、セルロース類、アルギン等ガム類、とうもろこしおよびじゃが芋でん粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木質セルロース、粉末状天然海綿、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、ガーガム、柑橘類果肉、カルボキシメチルセルロース、およびラウリル硫酸ナトリウムを含む。錠剤は、香およびシール剤として糖でコートされていてもよく、あるいは、錠剤は、既知の製剤方法に従って製剤中にマンニトールのような物質を用いてチューリング型錠剤として、あるいは、既知の方法に従って瞬間溶解錠剤型製剤として、製剤されてもよい。

40

【0121】

経口投与用の固形状剤形は、カプレット、カプセル、およびゲルシールのような剤形も含む。このような固形状剤形は、標準的な錠剤製造プロトコールおよび賦形剤を用いて調製され、活性成分を包むカプセル、カプレット、またはゲルシールを提供する。カプセルおよびカプレットのための一般的な希釀剤は、不活性な粉末状物質、例えば、多種多様なでん粉、粉末状セルロース、特に結晶および微結晶状セルロース、糖類、例えば、果糖、マンニトール、およびショ糖、穀粉および類似の食用粉末を含む。薬用ドロップおよび錠剤を含む、本発明に従って用いられる固形状剤形はいずれも、活性成分の持続的放出に好適な形態を取ってもよい。

50

【0122】

別の実施態様では、非経口投与が用いられる。非経口投与は、液状剤形を注入することによって、例えば、製薬学的に受容可能な緩衝溶液に溶解させたD₁アゴニストおよびD₂アンタゴニストの液を注入することによって、実行されることもできる。このような非経口投与は、皮内、皮下、筋肉内、腹腔内、または静脈内であってもよい。この技術分野で既知である経皮パッチも使用が可能である。

【0123】

一つの実施態様によれば、活性成分の有効量、および製薬学的に受容可能なその担体を含む、製薬組成物が提供される。本明細書に記載される方法および組成物に従って用いられる「製薬学的に受容可能な担体」は、その製薬組成物の中の他の試薬と適合し、患者に対して有害ではない。経口摂取、または頸内／舌下投与に適合された製薬組成物、例えば、薬用ドロップ、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルシール、および、シロップ、スプレーを含む液状剤形、およびその他の液状剤形に相応しい、製薬学的に受容可能な担体製剤は既に説明した。10

【0124】

活性成分も、液状剤形として用いるのに適応された製薬学的に受容可能な担体を用い、本発明に従った非経口投与に好適となるように適応させることも可能である。従って、活性成分は、通常、アルブミンまたは血清の安定化量(1-5重量%)を含む、緩衝水溶液に溶解された状態で投与される。このような溶液は、澄んだ溶液の形を取ってもよいし、懸濁液の形を取ってもよい。本発明に従って非経口的に投与される緩衝液の例は、下記のリン酸緩衝生理食塩水である。20

【0125】

リン酸緩衝生理食塩水(phosphate buffered saline, PBS)の濃縮液(20x)は、下記の試薬を十分な水に溶解させ1,000 mL溶液として調製される：塩化ナトリウム160 g；塩化カリウム4.0 g；リン酸水素ナトリウム23 g；リン酸二水素カリウム4.0 g；および、要すれば任意にフェノールレッド粉末0.4 g。溶液は、15ポンド圧の下で15分オートクレーブして滅菌され、使用に際して、水の添加により单一強度濃度に希釈される。20

【0126】

別の実施態様では、活性成分のエアゾール投与が用いられる。肺に搬送するためのエアゾールおよび乾燥粉末製剤、および、患者の気道における気管支内の空間にこのような製剤を配送するための装置が、米国特許第6,387,886号、この文書を引用することにより本明細書に含める、およびZeng他, Int'l J. Pharm., 191:131-140; Odumu他, Pharm. Res., 19:1009-1012に記載される。ただし、任意の他の既知製剤または搬送装置も使用が可能である。D₁ドーパミン受容体アゴニストおよびD₂ドーパミン受容体アンタゴニストは、例えば、水または生理食塩水に、希釈したエアゾールまたは乾燥粉末の形であってもよく、その希釈溶液は、例えば、約5.5から約7.0の間のpHを持っていてもよい。30

【0127】

一つの実施態様では、溶液は、噴霧化されたエアゾール製剤を用い搬送されても良く、例えば、粒子径が約1から約5ミクロンの間となるエロゾルを生産することが可能である、ジェット式、超音波、または電子噴霧器によって噴霧化される。別の実施態様では、この噴霧化器は、製剤は乾燥粉末形として投与されてもよい。この場合、活性成分は、搬送される粉末量の一部または全てからなる。この実施態様では、製剤は、乾燥粉末または計測吸引器などによって搬送されてもよい。粉末は、メディア粉碎、ジェット粉碎、スプレー乾燥、または粒子沈殿技術によって形成される、約1から約5ミクロンの範囲の平均粒径を持つことが可能である。40

【0128】

本法および組成物に用いられるD₁アゴニストおよびD₂アンタゴニストの用量は、治療される指標、および患者の全体的な条件を含む数多くの要因に依存する。例えば、一つの実施態様では、本化合物の有効量は、体重1 kg当たり約1.0 ngから約15 mgの範囲にある。別の実施態様では、有効量は、体重1 kg当たり約50 ngから約10 mgの範囲にある。別の実施態様では、有効量は、体重1 kg当たり約200 ngから約5 mgの範囲にある。別の実施態様50

では、有効量は、体重1 kg当たり約300 ngから約3 mgの範囲にある。別の実施態様では、有効量は、体重1 kg当たり約500 ngから約1 mgの範囲にある。別の実施態様では、有効量は、体重1 kg当たり約1 μ gから約0.5 mgの範囲にある。一般に、本発明による化合物を用いる治療スケジュールは、本明細書に記載される方法および組成物に使用される化合物の、1日当たり約10 ngから約1グラムの量を、複数回の服用として、または単一服用として投与することを含む。化合物の有効量は、任意の投与スケジュール、例えば、1日2回を、少なくとも1日から約21日までのスケジュールを用いて投与することが可能である。

【0129】

本明細書に記載される製薬組成物は、本明細書に記載される方法の効果を強化できる追加物質、例えば、アセルコリンエステラーゼ阻害剤、AAD、AAAD、またはカテコール-0-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤を含むがこれらに限定されない、も含んでもよい。このような阻害剤は、従来のレボドパ治療と組み合わせて使用されることが理解される。

【0130】

別の実施態様では、本明細書に記載される方法は、 D_1 受容体アゴニストおよび D_2 受容体アンタゴニストを用いる併用治療に対して反応する病気の各種段階を治療するために、用いられる。一つの実施態様では、化合物および組成物、および本明細書に記載される化合物および組成物を投与するための方法が、パーキンソン病のような病気の全ての段階を治療ために用いられる。一つの例示の変形態様では、化合物および組成物、および本明細書に記載される化合物および組成物を投与するための方法が、パーキンソン病のような病気の進行段階を治療ために用いられる。早期段階のパーキンソン病もまた、カルビドーパ、レボドパ、プラミペキソール、ロピニロール、エンタカポン、ペルゴリド、アポモルフィン、およびそれらの組み合わせを用い、治療が可能であることが理解される。さらに、各種治療プロトコールとの組み合わせにおいてレボドパ治療の導入を遅らせることが有利となる場合のあることが理解される。

【実施例】

【0131】

下記の実施例は、本発明が特許を請求する方法および組成物において使用される化合物を例示するものであって、本発明を、これらの開示された化合物に限定することを意図するものではない。特許請求の方法に従って用いることが可能なその他の化合物は、米国特許第5,047,536、5,420,134、5,959,110、6,413,977、および6,147,072号に記載される化合物も含む。なお、上記各特許を引用することにより本明細書に含める。例示の化合物の明白な変異体および修飾体もまた、本明細書に記載される化合物、組成物、および方法の範囲内にあることが意図される。

【0132】

本明細書に記載される実験工程については、別様に指示しない限り、適用できる場合は下記の工程が使用された。溶媒除去は、減圧下に回転蒸発によって実行された。融点は、Thomas-Hoover融点装置で決定し、未補正である。 1H NMRスペクトルの化学シフトは、TMSに対する相対値(ppm)で表した。IRスペクトルは、KBrペレットまたは液状フィルムとして測定した。マススペクトルは、化学的イオン化(CIMS)を用いて得た。無水条件が必要な場合は、使用直前に、N₂下、THFをベンゾフェノン-ケチルナトリウムから蒸留し、1,2-ジクロロエタンを五酸化リンから蒸留した。

【0133】

[実施例1]

ジヒドレキシジン(6a)

2-(N-ベンジル-N-ベンゾイル)-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチルアミン(2a)。6,7-ジメトキシ-2-テトラロン(1)の4.50 g(21.8 mmol)を100 mLのトルエンに溶解させた溶液に、ベンジルアミンを2.46 g(23 mmol)加えた。反応系を、連続的に水分を除去しながら、N₂下で一晩加熱還流した。反応系を冷却し、溶媒を除去して、N-ベンジルエナミンを褐色油状物として得た。

10

20

30

40

50

【0134】

この残渣を、80 mLのCH₂Cl₂に溶解し、これにトリエチルアミンの2.43 g(24 mmol)を加え、この溶液を氷浴にて冷却した。次に塩化ベンゾイル(3.37 g, 24 mmol)を15 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液を、冷却した攪拌N-ベンジルエナミン溶液に滴下した。完全に添加した後、反応系を放置して室温にまで温め、一晩攪拌した。次に、この混合物を、2 × 50 mLの5% HCl、2 × 50 mLの1N NaOH、NaCl飽和液で順次洗浄し、次にMgSO₄において乾燥した。ろ過後ろ液を濃縮した。ジエチルエーテルから結晶化したところ、エナミド2が5.6 g(64%)得られた。mp 109-110 ; IR (KBr) 1620 cm⁻¹; CIMS (イソブタン、M+1) 400; ¹H NMR (CDCl₃) 7.64 (m, 2, ArH), 7.33 (m, 8, ArH), 6.52 (s, 1, ArH), 6.38 (s, 1, ArH), 6.05 (s, 1, ArCH), 4.98 (s, 2, ArCH₂N), 3.80 (s, 3, OCH₃), 3.78 (s, 3, OCH₃), 2.47 (t, 2, CH₂, J = 8.1 Hz), 2.11 (t, 2, CH₂, J = 8.1 Hz)。

【0135】

トランス-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン-5-オン(3a)。6,7-ジメトキシエナミド2の3.14 g (7.85 mmol)を300 mLのTHFに溶解させた溶液を、Ace Glass250 mL光化学反応器に導入した。この溶液を、水冷した石英浸漬ウェルに収め、450ワットHanovia中圧、石英、水銀蒸気ランプによって5時間照射している間、攪拌した。溶液を濃縮し、エーテルから結晶化させたところ1.345 g (42.9%)の3aが得られた。mp 183-186 ; IR (KBr) 1655, 1640 cm⁻¹; CIMS (イソブタン、M+1) 400; ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (m, 1, ArH), 7.52 (m, 1, ArH), 7.46 (m, 2, ArH), 7.26 (m, 5, ArH), 6.92 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 5.35 (d, 1, ArCH₂N, J = 16.0 Hz), 4.78 (d, 1, ArCH₂N, J = 16.0 Hz), 4.37 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.3 Hz), 3.89 (s, 3, OCH₃), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.80 (m, 1, CHN), 2.67 (m, 2, ArCH₂), 2.25 (m, 1, CH₂CN), 1.75 (m, 1, CH₂CN)。

【0136】

トランス-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(4a)。3a の1.20 g (3 mmol) を100 mLの乾燥THFに溶解させた溶液を、塩氷浴で冷却し、6.0 mLの1M BH₃を注射器にて加えた。反応物を一晩加熱還流した。水(10 mL)を滴下し、反応混合物を、大気圧下における蒸留によって濃縮した。残渣を50 mLのトルエンと共に攪拌し、1.0 mLのメタンスルホン酸を加え、混合物を攪拌しながら蒸気浴にて1時間加熱した。混合物を40 mLの水で希釈し、水相を分離した。トルエンを、水で数回抽出し、これらの水相を合わせた。この水相を濃水酸化アンモニウムで塩基性とした後、遊離塩基を、5 × 25 mL CH₂Cl₂中に抽出した。この有機抽出液を飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。ろ過後、有機溶液を濃縮し、残渣をエタノールに取り出し、濃塩酸によって注意深く酸性化した。エタノールの共沸蒸留による乾燥を数回行った後、エタノールから結晶化させたところ0.97 g(76.5%)の塩4aを得た。mp 235-237 ; CIMS (NH₃、M+1) 386; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩基) 7.37 (m, 9, ArH), 6.89 (s, 1, ArH), 6.74 (s, 1, ArH), 4.07 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.7 Hz), 3.90 (s, 3, OCH₃), 3.82 (m, 2, ArCH₂N), 3.79 (s, 3, OCH₃), 3.52 (d, 1, ArCH₂N, J=15.3 Hz), 3.30 (d, 1, ArCH₂, J = 13.1 Hz), 2.86 (m, 2, CHN, ArCH₂), 2.30 (m, 2, ArCH₂, CH₂CN), 1.95 (m, 1, CH₂CN)。

【0137】

トランス-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(5a)。6-ベンジル塩酸塩4a の0.201 g(0.48 mmol)を、50 mgの10% Pd-C触媒を含む95%エタノール50 mLに溶解させた溶液を、50 psigのH₂下において室温で8時間振とうした。触媒をろ別した後、溶液を濃縮乾固させ、残渣をアセトニトリルから再結晶させたところ、0.119 g(75%)の5aが結晶塩として得られた。mp 243-244 ; CIMS (NH₃、M+1) 296; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩基) 7.46 (d, 1, ArH, J = 6.1 Hz), 7.24 (m, 3, ArH), 6.91 (s, 1, ArH), 6.74 (s, 1, ArH), 4.09 (s, 2, ArCH₂N), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.78 (m, 4, OCH₃, Ar₂CH), 2.87 (m, 3, CHN, ArCH₂), 2.17 (m, 1, CH₂CN), 1.61 (m, 2, NH, CH₂CN)。

【0138】

トランス-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(ジヒドレキシジン、6a)。10,11-ジメトキシ塩5aの0.109 g(0.33 mmol)を、1.5 mLの48% HBrに懸濁させた懸濁液を、N₂下に3時間加熱還流した。この反応混合物を、高真空中に濃縮乾固させた。この物質を水に溶解し、溶液を氷浴にて冷却しながらNaHCO₃にて中和し遊離塩基とした。遊離塩基をクロロホルムに抽出し、乾燥、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸にて注意深く中和した。揮発性物質を除去後、この塩をメタノールから溶媒和物として結晶化させた。これによって、アミン塩1分子とCH₃OH 1.8分子という化学量論で溶媒和した、30 mg (25.2%)の6を薄黄色結晶として得た。mp 195 ; CIMS (イソブタン、M+1) 268; ¹H NMR (DMSO、HBr塩) 9.40 (bs, 1, ⁺NH₂), 9.22 (bs, 1, ⁺NH₂), 8.76 (bs, 2, OH), 7.38 (m, 4, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 4.40 (s, 2, ArCH₂N⁺), 4.16 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.1 Hz), 3.00 (m, 1, CHN⁺), 2.75 (m, 2, ArCH₂), 2.17 (m, 1, CH₂CN⁺), 1.90 (m, 1, CH₂CN⁺)。

【0139】

[実施例2]

2-メチルジヒドレキシジン(6b)

2-(N-ベンジル-N-4-メチルベンゾイル)-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチルアミン(2b)。6,7-ジメトキシ- -テトラロンの4.015 g(19.5 mmol)を、100 mLのトルエンに溶解した溶液に、2.139 g(1.025当量)のベンジルアミンを加えた。この反応物を、N₂下に、連続的に水分を除去しながら、一晩加熱還流した。反応系を冷却、溶媒を除去し、N-ベンジルエナミンを褐色油状物として得た。

【0140】

塩化4-メチルベンゾイルアシリル化剤を、4-トルイル酸の3.314 g (24.3 mmol)を200 mLのベンゼンに懸濁させて調製した。この溶液に、2.0当量(4.25 mL)のオキサリルクロリドを、等圧式滴下漏斗を通じて0°で滴下した。この反応系に触媒的にDMF (2-3滴)を加え、氷浴を取り去った。反応の進行は、赤外線分光計測によって追跡した。溶媒を除去し、残留油状物を、高真空圧下に一晩保持した。

【0141】

得られたN-ベンジルエナミン残渣を100 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液に、トリエチルアミンの2.02 g (19.96 mmol)を0°で加えた。塩化4-メチルベンゾイル(3.087 g, 19.96 mmol)を20 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液を、冷却、攪拌下のN-ベンジルエナミン溶液に滴下した。反応物を放置して室温にまで温め、N₂下一晩攪拌した。この反応混合物を、2 x 30 mLの5% 塩酸水溶液、2 x 30 mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液、NaCl飽和溶液で順次洗浄し、MgSO₄において乾燥した。ろ過後、ろ液を濃縮した。ジエチルエーテルから結晶化したところ、5.575 g (69.3%)のエナミド2bが得られた。mp 96-98 ; CIMS (イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 7.59 (d, 2, ArH), 7.46 (m, 3, ArH), 7.35 (m, 3, ArH), 7.20 (d, 2, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 6.45 (s, 1, ArH), 6.18 (s, 1, ArCH), 5.01 (s, 2, ArCH₂N), 3.80 (s, 3, OCH₃), 3.78 (s, 3, OCH₃), 2.53 (t, 2, ArCH₂), 2.37 (s, 3, ArCH₂), 2.16 (t, 2, CH₂)。

【0142】

トランス-2-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン-5-オン(3b)。6,7-ジメトキシエナミド2bの4.80 g (11.62 mmol)を500 mLのTHFに溶解させた溶液を、Ace Glass500 mLの光化学反応器に導入した。この溶液を、水冷した石英浸漬ウェルに収め、450ワットHanovia中圧、石英、水銀蒸気ランプによって2時間照射している間、攪拌した。溶液を濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化したところ、2.433 g (50.7%)の10,11-ジメトキシラクタム3bが得られた。mp 183-195 ; CIMS (イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 8.13 (d, 1, ArH), 7.30 (s, 1, ArH), 7.23 (m, 6, ArH), 6.93 (s, 1, ArH), 6.63 (s, 1, ArH), 5.38 (d, 1, ArCH₂N), 5.30 (d, 1, ArCH₂N), 4.34 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.4 Hz), 3.89 (s, 3, OCH₃), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.76 (m, 1, CHN), 2.68 (m, 2, ArCH₂), 2.37 (s, 3, ArCH₃), 2.25 (m, 1, CH₂)

CN), 1.75 (m, 1, CH₂CN)。

【0143】

トランス-2-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(4b)。ラクタム3bの1.349 g (3.27 mmol)を100 mLの乾燥THFに溶解させた溶液を、塩冰浴で冷却し、1.0モル濃度のBH₃ 4.0当量(13.0 mL)を注射器を通じ加えた。反応系をN₂下一晩加熱還流した。メタノール(10 mL)を反応混合物に滴下し、加熱還流を1時間続けた。溶媒を除去した。残渣をメタノールで2回、エタノールで2回軽く洗った。残渣を高真空下(0.05 mmHg)に一晩置いた。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸によって注意深く酸性化した。揮発性物質を除去し、生成物をエタノールから結晶化したところ1.123 g (78.9%)の塩酸塩4bが得られた。mp 220-223 ; CIMS (イソブタン、M+1) 400; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩基) 7.37 (d, 2, ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.26 (m, 1, ArH), 7.22 (s, 1, ArH), 7.02 (d, 1, ArH), 6.98 (d, 1, ArH), 6.89 (s, 1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 4.02 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.81 Hz), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.86 (d, 1, ArCH₂N), 3.82 (m, 1, ArCH₂N), 3.78 (s, 3, OCH₃), 3.50 (d, 1, ArCH₂N), 3.30 (d, 1, ArCH₂N), 2.87 (m, 1, ArCH₂), 2.82 (m, 1, CHN), 2.34 (m, 1, CH₂CN), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 1.93 (m, 1, CH₂CN)。

【0144】

トランス-2-メチル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(5b)。6-ベンジル誘導体4bの0.760 g (1.75 mmol)を、150 mgの10% Pd-C触媒を含む100 mLの95%エタノールに溶解した溶液を、50 psigのH₂下において室温で8時間振とうした。触媒をセライトによってろ別した後、溶液を濃縮乾固させ、残渣をアセトニトリルから再結晶したところ、0.520 g (86.2%)の5bが結晶塩として得られた。mp 238-239 ; CIMS (イソブタン、M+1) 310; ¹H NMR (DMSO、塩酸塩) 10.04 (s, 1, NH), 7.29 (d, 1, ArH), 7.16 (m, 2, ArH), 6.88 (s, 1, ArH), 6.84 (s, 1, ArH), 4.31 (s, 2, ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.8 Hz), 3.76 (s, 3, OCH₃), 3.70 (s, 3, OCH₃), 2.91 (m, 2, ArCH₂), 2.80 (m, 1, CHN), 2.49 (s, 3, ArCH₃), 2.30 (m, 1, CH₂CN), 2.09 (m, 1, CH₂CN)。

【0145】

トランス-2-メチル-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(6b)。10,11-ジメトキシ塩酸塩5b (0.394 g, 1.140 mmol)を、その遊離塩基に転換した。この遊離塩基を、35 mLのCH₂Cl₂に溶解し、その溶液を-78 に冷却した。1.0モル濃度のBBr₃溶液(4.0当量, 4.56 mL)を注射器にてゆっくり加えた。反応物を室温まで温めながら、N₂下一晩攪拌した。メタノール(7.0 mL)を反応混合物に加え、溶媒を除去した。残渣を高真空下(0.05 mmHg)に一晩置いた。残渣を水に溶解し、最初は炭酸水素ナトリウム、最後は水酸化アンモニウム(1-2滴)によって注意深く中和して、その遊離塩基に転換した。この遊離塩基を吸引ろ過によって単離し、冷水で洗浄した。ろ液は、CH₂Cl₂で数回抽出し、この有機抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。ろ物および有機残渣を合わせ、エタノールに溶解し、濃塩酸によって注意深く酸性化した。揮発性物質の除去後、塩酸塩を溶媒和物としてメタノールから結晶化した。0.185 g (51%)の6bが得られた。mp 190 ; CIMS (イソブタン、M+1) 282; ¹H NMR (DMSO、塩酸塩) 9.52 (s, 1, NH), 8.87 (d, 2, OH), 7.27 (d, 1, ArH), 7.20 (s, 1, ArH), 7.15 (d, 1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.32 (s, 2, ArCH₂N), 4.10 (d, 1, ArCH₂CH, J = 11.26 Hz), 2.90 (m, 1, CHN), 2.70 (m, 2, ArCH₂), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.13 (m, 1, CH₂CN), 1.88 (m, 1, CH₂CN)。

【0146】

[実施例3]

3-メチルジヒドレキシジン(6c)

2-(N-ベンジル-N-3-メチルベンゾイル)-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチルアミン(2c)。6,7-ジメトキシ- -テトラロンの3.504 g (17.0 mmol)を、100 mLのトルエンに溶解した溶液に、1.870 g (1.025当量)のベンジルアミンを加えた。この反応系を、N₂下に

10

20

30

40

50

、連続的に水分を除去しながら、一晩加熱還流した。反応系を冷却し、溶媒を除去して、N-ベンジルエナミンを褐色油状物として得た。

【0147】

塩化3-メチルベンゾイルアシリル化剤を、3-トルイル酸の3.016 g(22.0 mmol)を100 mLのベンゼンに懸濁させて調製した。この溶液に、2.0当量(3.84 mL)のオキサリルクロリドを、等圧式滴下漏斗を通じて0°で滴下した。反応混合物に触媒的DMF(2-3滴)を加え、氷浴を取り去った。反応の進行は、赤外線分光計測によって追跡した。溶媒を除去し、残留油状物を、高真空中に一晩保持した。

【0148】

得られたN-ベンジルエナミン残渣を100 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液に、トリエチルアミン1.763 g (17.42 mmol)を0°で加えた。塩化3-メチルベンゾイル(2.759 g, 17.84 mmol)を20 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液を、冷却、攪拌下のN-ベンジルエナミン溶液に滴下した。反応系を放置して室温にまで温め、N₂下一晩攪拌した。反応混合物を、2 × 30 mLの5%塩酸水溶液、2 × 30 mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液、NaCl飽和溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥した。ろ過後、ろ液を濃縮した。ジエチルエーテルから結晶化させたところ、4.431 g (63.1%)のエナミド2cが得られた。mp 96-97°; CIMS(イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 7.36 (s, 1, ArH), 7.26 (m, 3, ArH), 7.20 (m, 5, ArH), 6.50 (s, 1, ArH), 6.40 (s, 1, ArH), 6.05 (s, 1, ArCH), 4.95 (s, 2, ArCH₂N), 3.75 (s, 3, OCH₃), 3.74 (s, 3, OCH₃), 2.43 (t, 2, ArCH₂), 2.28 (s, 3, ArCH₃), 2.07 (t, 2, CH₂)。

【0149】

トランス-3-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン-5-オン(3c)。6,7-ジメトキシエナミド2cの1.922 g (4.65 mmol)を500 mLのTHFに溶解した溶液を、Ace Glass500 mL光化学反応器に導入した。この溶液を、水冷した石英ウェルに収め、450ワットHanovia中圧、石英、水銀蒸気ランプによって5時間照射している間、攪拌した。溶液を濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化させたところ、0.835 g (43.4%)のラクタム3cが得られた。mp 154-157°; CIMS(イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 7.94 (s, 1, ArH), 7.34 (d, 1, ArH), 7.17 (m, 6, ArH), 6.84 (s, 1, ArH), 6.54 (s, 1, ArH), 5.28 (d, 1, ArCH₂N), 4.66 (d, 1, ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.4 Hz), 3.78 (s, 3, OCH₃), 3.74 (s, 3, OCH₃), 3.61 (m, 1, CHN), 2.59 (m, 2, ArCH₂), 2.34 (s, 3, ArCH₃), 2.15 (m, 1, CH₂CN), 1.63 (m, 1, CH₂CN)。

【0150】

トランス-3-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(4c)。ラクタム3cの0.773 g (1.872 mmol)を50 mLの乾燥THFに溶解した溶液を塩氷浴で冷却し、1.0モル濃度のBH₃溶液4.0当量(7.5 mL)を注射器にて加えた。反応系をN₂下一晩加熱還流した。メタノール(6 mL)を反応混合物に滴下し、加熱還流を1時間続けた。溶媒を除去した。残渣をメタノールで2回、エタノールで2回軽く洗浄した。残渣を高真空中(0.05 mmHg)に一晩置いた。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸で注意深く酸性化した。揮発性物質を除去し、生成物をエタノールから結晶化したところ、0.652 g(80%)の4cが塩酸塩として得られた。mp 193-195°; CIMS(イソブタン、M+1) 400; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩) 7.38 (d, 2, ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.28 (m, 2, ArH), 7.07 (d, 1, ArH), 6.90 (s, 1, ArH), 6.88 (s, 1, ArH), 6.72 (s, 1, ArH), 4.02 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.2 Hz), 3.90 (d, 1, ArCH₂N), 3.87 (s, 3, OCH₃), 3.82 (m, 1, ArCH₂N), 3.78 (s, 3, OCH₃), 3.48 (d, 1, ArCH₂N), 3.30 (d, 1, ArCH₂N), 2.88 (m, 1, ArCH₂), 2.82 (m, 1, CHN), 2.36 (m, 1, CH₂CN), 2.32 (s, 3, ArCH₃), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 1.95 (m, 1, CH₂CN)。

【0151】

トランス-3-メチル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナントリジン塩酸(5c)。上記調製した6-ベンジル塩酸塩4cの0.643 g (1.47 mmol)を、130 m

10

20

30

40

50

gの10% Pd-C触媒を含む100 mLの95%エタノールに溶解した溶液を、50 psigのH₂下において室温で8時間振とうした。触媒をセライトろ過によって除去した後、溶液を濃縮乾固させ、残渣をアセトニトリルから再結晶したところ、0.397 g (78%)の5cが結晶塩として得られた。mp 254-256 ; CIMS (イソブタン、M+1) 310; ¹H NMR (DMSO、塩酸塩) 10.01 (s, 1, NH), 7.36 (d, 1, ArH), 7.09 (d, 1, ArH), 6.98 (s, 1, ArH), 6.92 (s, 1, ArH), 6.74 (s, 1, ArH), 4.04 (s, 2, ArCH₂N), 3.88 (s, 3, OCH₃), 3.81 (s, 3, OCH₃), 3.76 (d, 1, Ar₂CH), 2.89 (m, 2, ArCH₂), 2.70 (m, 1, CHN), 2.36 (s, 3, ArCH₃), 2.16 (m, 1, CH₂CN), 1.70 (m, 1, CH₂CN)。

【0152】

トランス-3-メチル-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(6c)。10,11-ジメトキシ塩酸塩5c (0.520 g, 1.51 mmol)を、その遊離塩基に転換した。この遊離塩基を、35 mLのCH₂Cl₂に溶解し、その溶液を-78 に冷却した。1.0モル濃度のBBr₃溶液(4.0当量, 6.52 mL)を注射器にてゆっくり加えた。反応系を室温まで温めながら、N₂下一晩攪拌した。メタノール(7.0 mL)を反応混合物に加え、溶媒を除去した。残渣を高真空下 (0.05 mmHg) に一晩置いた。残渣を水に溶解し、最初は炭酸水素ナトリウム、最後は水酸化アンモニウム(1-2滴)によって、注意深く中和してその遊離塩基にした。この遊離塩基を吸引ろ過によって単離し、冷水で洗浄した。ろ液は、CH₂Cl₂で数回抽出し、この有機抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。ろ物および有機残渣を合わせ、エタノールに溶解し、濃塩酸によって注意深く酸性化した。揮発性物質の除去後、塩酸塩を、溶媒和物としてメタノールから結晶化した。0.341 g (71.3%)の6cが得られた。mp 190 (分解); CIMS (イソブタン、M+1) 282; ¹H NMR (DMSO、塩酸塩) 9.55 (s, 1, NH), 8.85 (d, 2, OH), 7.30 (d, 1, ArH), 7.22 (s, 1, ArH), 7.20 (d, 1, ArH), 6.68 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.31 (s, 2, ArCH₂N), 4.09 (d, 1, ArCH₂CH, J = 11.2 Hz), 2.91 (m, 1, CHN), 2.72 (m, 2, ArCH₂), 2.35 (s, 3, ArCH₃), 2.16 (m, 1, CH₂CN), 1.85 (m, 1, CH₂CN)。

【0153】

[実施例4]

4-メチルジヒドレキシジン(6d)
2-(N-ベンジル-N-2-メチルベンゾイル)-6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2-ナフチルアミン(2d)。6,7-ジメトキシ- -テトラロンの5.123 g (24.8 mmol)を、200 mLのトルエンに溶解した溶液に、2.929 g (1.025当量)のベンジルアミンを加えた。この反応系を、N₂下に、連続的に水分を除去しながら、一晩加熱還流した。反応系を冷却し、溶媒を除去して、N-ベンジルエナミンを褐色油状物として得た。

【0154】

塩化2-メチルベンゾイルアシリ化剤を、2-トルイル酸4.750 g (42.2 mmol)を100 mLのベンゼンに懸濁させて調製した。この溶液に、2.0当量(7.37 mL)のオキサリルクロリドを、等圧式滴下漏斗を通じて0 で滴下した。この反応混合物に触媒的DMF (2-3滴)を加え、氷浴を取り去った。反応の進行は、赤外線分光計測によって追跡した。溶媒を除去し、残留油状物を、高真空下に一晩保持した。

【0155】

得られたN-ベンジルエナミン残渣を100 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液に、2.765 g (1.当量)のトリエチルアミンを0 で加えた。塩化2-メチルベンゾイル (4.226 g, 27.3 mmol)を25 mLのCH₂Cl₂に溶解し、この溶液を、冷却、攪拌下のN-ベンジルエナミン溶液に滴下した。反応系を放置して室温にまで温め、N₂下一晩攪拌した。この反応混合物を、2 × 30 mLの5% 塩酸水溶液、2 × 30 mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液、NaCl飽和溶液で順次洗浄し、MgSO₄において乾燥した。ろ過後、ろ液を濃縮した。得られた油状物を、5%エーテル / CH₂Cl₂移動相を用いたクロマトロンによって精製したところ、3.950 g (38.5%)の2dを油状物として得た。CIMS (イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 7.34 (d, 2, ArH), 7.30 (m, 2, ArH), 7.25 (d, 2, ArH), 7.14 (m, 2, ArH), 7.07 (m, 1, ArH), 6.47 (s, 1, ArH), 6.37 (s, 1, ArH), 6.04 (s, 1, ArCH), 4.96 (s, 2, ArCH₂N), 3.78 (s,

10

20

30

40

50

3, OCH₃), 3.77 (s, 3, OCH₃), 2.39 (s, 3, ArCH₃), 2.30 (t, 2, ArCH₂), 1.94 (t, 2, CH₂)。

【0156】

トランス-4-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン-5-オン(3d)。6,7-ジメトキシエナミド2dの2.641 g (6.395 mmol)を450 mLのTHFに溶解した溶液を、Ace Glass500 mL光化学反応器に導入した。この溶液を、水冷した石英ウェルに収め、450ワットHanovia中圧、石英、水銀蒸気ランプによって3時間照射し手いる間、攪拌した。溶液を濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化させたところ、0.368 g (20%)の10,11-ジメトキシラクタム3dが得られた。mp 175-176 ; CIMS (イソブタン、M+1) 414; ¹H NMR (CDCl₃) 7.88 (m, 3, ArH), 7.65 (d, 1, ArH), 7.40 (m, 2, ArH), 7.21 (m, 2, ArH), 6.87 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 5.34 (d, 1, ArCH₂N), 4.72 (d, 1, ArCH₂N), 4.24 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.9 Hz), 3.86 (s, 3, OCH₃), 3.85 (s, 3, OCH₃), 3.68 (m, 1, CHN), 2.73 (s, 3, ArCH₃), 2.64 (m, 2, ArCH₂), 2.20 (m, 1, CH₂CN), 1.72 (m, 1, CH₂CN)。

【0157】

トランス-4-メチル-6-ベンジル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(4d)。ラクタム3dの1.640 g (3.97 mmol)を100 mLの乾燥THFに溶解した溶液を塩氷浴で冷却し、1.0モル濃度のBH₃ 4.0当量(15.9 mL)を注射器にて加えた。反応系を、N₂下一晩加熱還流した。メタノール(10 mL)を反応混合物に滴下し、加熱還流を1時間続けた。溶媒を除去し、残渣をメタノールで2回、エタノールで2回軽く洗った。残渣を高真空下(0.05 mmHg)に一晩置いた。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸で注意深く酸性化した。揮発性物質を除去し、生成物をエタノールから結晶化したところ、1.288 g (74.5%)の4dが塩酸塩として得られた。mp 232-235 ; CIMS (イソブタン、M+1) 400; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩) 7.38 (d, 2, ArH), 7.33 (m, 2, ArH), 7.27 (d, 1, ArH), 7.24 (m, 1, ArH), 7.16 (m, 1, ArH), 7.06 (d, 1, ArH), 6.85 (s, 1, ArH), 6.71 (s, 1, ArH), 4.05 (d, 1, Ar₂CH, J = 10.8 Hz), 3.89 (d, 1, ArCH₂N), 3.87 (s, 3, OCH₃), 3.82 (m, 1, ArCH₂N), 3.76 (s, 3, OCH₃), 3.55 (d, 1, ArCH₂N), 3.31 (d, 1, ArCH₂N), 2.88 (m, 1, ArCH₂), 2.81 (m, 1, CHN), 2.34 (m, 1, CH₂CN), 2.20 (m, 1, ArCH₂), 2.17 (s, 3, ArCH₃), 1.94 (m, 1, CH₂CN)。

【0158】

トランス-4-メチル-10,11-ジメトキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(5d)。6-ベンジル塩酸塩4dの0.401 g (0.92 mmol)を、100 mgの10% Pd-C触媒を含む100 mLの95%エタノールに溶解した溶液を、50 psigのH₂下において室温で8時間振とうした。触媒をセライトろ過により除去した後、溶液を濃縮乾固させ、残渣をアセトニトリルから再結晶させたところ、0.287 g (90.2%)の5dが結晶塩として得られた。mp 215-216 ; CIMS (イソブタン、M+1) 310; ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩) 9.75 (s, 1, NH), 7.29 (d, 1, ArH), 7.28 (d, 1, ArH), 7.21 (m, 1, ArH), 6.86 (s, 1, ArH), 6.81 (s, 1, ArH), 4.35 (d, 1, ArCH₂N), 4.26 (d, 1, ArCH₂N), 4.23 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.1 Hz), 3.75 (s, 3, OCH₃), 3.65 (s, 3, OCH₃), 2.96 (m, 1, CHN), 2.83 (m, 2, ArCH₂), 2.30 (s, 3, ArCH₃), 2.21 (m, 1, CH₂CN), 1.93 (m, 1, CH₂CN)。

【0159】

トランス-4-メチル-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(6d)。10,11-ジメトキシ塩酸塩5d (0.485 g, 1.40 mmol)を、その遊離塩基に転換した。この遊離塩基を、35 mLのCH₂Cl₂に溶解し、その溶液を-78 に冷却した。1.0モル濃度のBBr₃溶液(4.0当量, 5.52 mL)を注射器にてゆっくり加えた。反応系を室温まで温めながら、N₂下一晩攪拌した。メタノール(7.0 mL)を反応混合物に加え、溶媒を除去した。残渣を高真空下(0.05 mmHg)に一晩置いた。残渣を水に溶解し、最初は炭酸水素ナトリウム、最後は水酸化アンモニウム(1-2滴)によって、注意深く中和してその遊離塩基にした。この遊離塩基を吸引ろ過によって単離し、冷水で洗浄した。ろ液は、CH₂Cl₂で数回抽出し、この有機抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。ろ物および有機残渣を合わせ

10

20

30

40

50

、エタノールに溶解し、濃塩酸によって注意深く酸性化した。揮発性物質の除去後、塩酸塩を溶媒和物としてメタノールから結晶化した。0.364 g (81.6%)の6dが得られた。mp 195 (分解) ; CIMS (イソブタン、M+1) 282; ¹H NMR (DMSO、塩酸塩) 9.55 (s, 1, NH), 8.85 (s, 1, OH), 8.80 (s, 1, OH), 7.28 (m, 2, ArH), 7.20 (d, 1, ArH), 6.65 (s, 1, ArH), 6.60 (s, 1, ArH), 4.32 (d, 1, ArCH₂N), 4.26 (d, 1, ArCH₂N), 4.13 (d, 1, Ar₂CH, J = 11.63 Hz), 2.92 (m, 1, CHN), 2.75 (m, 1, ArCH₂), 2.68 (m, 1, ArCH₂), 2.29 (s, 3, ArCH₃), 2.17 (m, 1, CH₂CN), 1.87 (m, 1, CH₂CN)。

【0160】

[実施例5]

2-ベンジルジヒドレキシジン(6e)

10

トランス-2-ベンジル-10,11-ジヒドロキシ-5,6,6a,7,8,12b-ヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン塩酸(6e)は、塩化4-メチルベンゾイルを塩化2-ベンジルベンゾイルと交換したことを除いては、実施例4に記載した工程に従って調製した。

【0161】

[実施例6]

ジノキシリン(16a)

1,2-ジメトキシ-3-メトキシメトキシベンゼン(8)。1000 mLの乾燥THFを、7.06 g (0.18 mol)の水素化ナトリウム(鉱油における60%分散液)にアルゴン雰囲気下0 において加えることによって、水素化ナトリウムのスラリーを調製した。このスラリーに、2,3-ジメトキシフェノール(7) (23.64 g, 0.153 mol)を注射器で加えた。得られた溶液を放置して室温まで温め、2時間攪拌した。得られた黒色液を0 に冷却し、13.2 mLのクロロメチルメチルエーテル(14 g, 0.173 mol)を注射器にてゆっくり加えた。溶液を放置して室温まで温め、さらに8時間攪拌した。得られた黄色混合物を油状になるまで濃縮し、これを100 mLのジエチルエーテルに溶解した。得られた溶液を、水(500 mL)、2N NaOH (3 x 400 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、ろ過し、および濃縮した。クーゲルロール蒸留(90-100, 0.3気圧)後、24.6 g (84%)の8が透明な油状物として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.97 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 7.2, 1.8 Hz); 6.62 (dd, 1H, J = 6.9, 1.2 Hz); 5.21 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.51 (s, 3H); CIMS m/z 199 (M+H⁺, 50%); 167 (M+H⁺, CH₃OH, 100%); C₁₀H₁₄O₄の計算値: C, 60.59; H, 7.12。観測値: C, 60.93; H, 7.16。

20

30

【0162】

2-(3,4-ジメトキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラ-メチル-1,3,2-ジオキサボロラン(9)。MOM保護フェノール8 (10 g, 0.0505 mol)を1000 mLの乾燥ジエチルエーテルに溶解し、-78 に冷却した。次に、n-ブチルリチウム(22.2 mL, 2.5 M)の溶液を注射器にて加えた。冷却浴を取り除き、溶液を放置して室温に温めた。溶液を室温で2時間攪拌した後、黄色の沈殿が観察された。混合物を-78 に冷却し、15 mLの2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.080 mol)を注射器にて加えた。2時間後、冷却浴を取り除いた。攪拌を室温で4時間続けた。次に、この混合液を、300 mLの水に注ぎ、ジエチルエーテル(3 x 300 mL)で抽出し、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮して黄色油状物9を得た(12.37 g, 76%)。このものをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 6.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 5.15 (s, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 1.327 (s, 12H)。

40

【0163】

4-ブロモ-5-ニトロイソキノリン(11)。硝酸カリウム(5.34 g, 0.052 mol)を、20 mLの濃硫酸に加え、注意深く加熱することによってゆっくりと溶解させた。得られた溶液を、40 mLの同じ酸に溶解した4-ブロモイソキノリン(10 g, 0.048 mol)の溶液に、0 で滴下した。冷却浴を除去した後、溶液を室温で1時間攪拌した。次に、この反応混合物を碎氷(400 g)に注ぎ、水酸化アンモニウムで塩基性にした。得られた黄色沈殿をろ過によって収集し、ろ液をジエチルエーテル(3 x 500 mL)で抽出、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮したところ黄色固体が得られたので、これを最初の沈殿物と合わせた。メタノールから再結晶により、

50

12.1 g (89%)の11が僅かに黄色味を帯びた結晶として得られた。mp 172-174 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.27 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (dd, 1H, J = 6.6, 1.2 Hz); 7.96 (dd, 1H, J = 6.6, 1.2 Hz); 7.73 (t, 1H, J = 7.5 Hz); CIMS m/z 253 (M+H⁺, 100%); 255 (M+H⁺+2, 100%); C₉H₅BrN₂O₂の計算値 : C, 42.72; H, 1.99; N, 11.07。観測値 : C, 42.59; H, 1.76; N, 10.87。

【0164】

4-(3,4-ジメトキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-5-ニトロソイソキノリン(12)。イソキノリン11(3.36 g, 0.0143 mol)、ピナコールボロン酸エステル9 (5.562 g, 0.0172 mol)、および、1.0 g (6 mol%) の (Ph₃)Pdを、100 mLのジメトキシエタン(DME)に懸濁させた。水酸化カリウム(3.6 g, 0.064 mol)、および0.46 g (10 mol%) の臭化テトラブチルアンモニウムを、14.5 mLの水に溶解し、DME混合液に加えた。得られた懸濁液を、30分間アルゴンで脱気し、次に4時間加熱還流した。得られた黒色液を放置して室温にまで冷却し、500 mLの水中に注ぎ、ジエチルエーテル(3 × 500 mL)で抽出、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。次に、この生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、50%酢酸エチル-ヘキサン)にて精製したところ、5.29 g (80.1%)の12が黄色結晶として得られた。mp 138-140 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.33 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H, J = 7.2, 0.9 Hz); 8.0 (dd, 1H, J = 6.3, 1.2 Hz); 7.67 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 7.03 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 4.86 (d, 1H, J = 6 Hz); 4.70 (d, 1H, J = 5.4 Hz); 3.92 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 2.613 (s, 3H); CIMS m/z 371 (M+H⁺, 100%); C₁₉H₁₈N₂O₆の計算値 : C, 61.62; H, 4.90; N, 7.56。観測値 : C, 61.66; H, 4.90; N, 7.56。

【0165】

2,3-ジメトキシ-6-(5-ニトロイソキノリン-4-イル)フェノール(13)。イソキノリン12 (5.285 g, 0.014 mol)を200 mLのメタノールに穩やかに加熱することによって溶解させた後、p-トルエンスルホン酸一水和物(8.15 g, 0.043 mol)を何回かに分けて加えた。室温で4時間攪拌を続けた。反応の完了後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えることによって、溶液を塩基性とした。次にこの生成物をCH₂Cl₂(3 × 250 mL)で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。黄色固体(4.65 g, 98%)として得られた13を次の反応で直接用いた。分析サンプルは、メタノールから再結晶した。mp 170-174 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.33 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H, J = 7.2, 0.9 Hz); 7.99 (dd, 1H, J = 6.3, 1.2 Hz); 7.67 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.59 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.88 (bs, 1H); 3.94 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); CIMS m/z 327 (M+H⁺, 100%); C₁₇H₁₄N₂O₅の計算値 : C, 62.57; H, 4.32; N, 8.58。観測値 : C, 62.18; H, 4.38; N, 8.35。

【0166】

8,9-ジメトキシクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(14)。フェノール13 (4.65 g, 0.014 mol)を100 mLの乾燥DMFに溶解した。この溶液をアルゴンで30分間脱気した。炭酸カリウム(5.80 g, 0.042 mol)を、この黄色溶液に一度に加えた。80 °Cで1時間加熱した後、混合液は褐色となり、出発物質は残っていなかった。溶液を室温にまで冷却した後、200 mLの水を加えた。水層をCH₂Cl₂ (3 × 500 mL)で抽出し、この有機抽出液を水で洗浄し(3 × 500 mL)、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。イソキノリン14を白色粉末(3.65 g, 92%)として得、これを、さらに精製することなく次の反応に用いた。分析サンプルは、酢酸エチルから再結晶した。mp 195-196 ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.02 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.62 (m, 3H); 7.32 (dd, 1H, J = 6.0, 1.5 Hz); 6.95 (d, J = 9.6 Hz); 3.88 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); CIMS m/z 280 (M+H⁺, 100%)。

【0167】

8,9-ジメトキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(15a)。酸化プラチナ(IV) (200 mg)を、50 mLの酢酸およびイソキノリン14(1g, 3.5 mmol)を含む溶液に加えた。2.8 mLの濃塩酸添加後、この混合物を、Parr接触還元装置において60 psiで24時間振とうした。得られた緑色液をセライトでろ過し触媒を除いた。酢酸の大部分は減圧留去した。残余の酸は、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて中和し、ジエチルエーテル

10

20

30

40

50

(3 × 250 mL)で抽出し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。油状物として得られた14 (0.997 g, 99%)をさらに精製することなく用いた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 6.78 (m, 2H); 6.60 (d, 1H, J = 9 Hz); 4.10 (s, 2H); 3.84 (m, 8H); 2.93 (t, 1H, J = 12.9 Hz)。

【0168】

8,9-ジヒドロキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン臭化水素(16a)。ジメトキシ誘導体15a (0.834 g, 3.0 mmol)を、50 mLの無水ジクロロメタンに溶解した。この溶液を-78 に冷却し、これに15.0 mLの三臭化ホウ素溶液 (1.0 M CH_2Cl_2 溶液)をゆっくりと加えた。反応系を室温にまでゆっくりと温め、溶液を一晩攪拌した。溶液を再び-78 に冷却し、50 mLのメタノールをゆっくりと加えて反応を停止させた。次に溶液を濃縮乾固した。メタノールを加え、溶液を濃縮した。この工程を3回繰り返した。得られた褐色固体を、活性炭で処理し、エタノールから再結晶させたところ16aが得られた。mp 298-302 (分解); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.32 (t, 1H, J = 6.6 Hz); 7.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 4.37 (m, 2H); 4.20 (t, 3H, J = 10 Hz); $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 50.87; H, 4.55; N, 3.82。観測値: C, 51.18; H, 4.31; N, 3.95。

【0169】

[実施例7]

N-アリルジノキシリソ(16b)

N-アリル-8,9-ジメトキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(15b)。テトラヒドロイソキノリン15a (1.273 g, 4.5 mmol)を150 mLのアセトンに溶解した。炭酸カリウム (0.613 g, 4.5 mmol)と0.4 mL (4.6 mmol)の臭化アリルとを加えた。反応系を室温で4時間攪拌した。次に固体をろ別し、フィルター上で数回エーテルを用い洗浄した。ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、50%酢酸エチル-ヘキサン)にて精製したところ、1.033 g (71%)の15bが黄色油状物として得られた。これをさらに精製することなく用いた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, 1H, J = 9 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 9 Hz); 6.83 (m, 2H); 6.65 (d, 1H, J = 6 Hz); 5.98 (m, 1H); 5.27 (m, 2H); 4.10 (m, 3H); 3.95 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.46 (d, 1H, J = 15 Hz); 3.30 (d, 2H, J = 6 Hz); 2.56 (t, 1H, J = 12 Hz)。

【0170】

N-アリル-8,9-ジヒドロキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(16b)。N-アリルアミン15b (0.625 g, 1.93 mmol)を、50 mLの CH_2Cl_2 に溶解した。この溶液を-78 に冷却し、これに10.0 mLの BBr_3 溶液 (1.0 M CH_2Cl_2 溶液)をゆっくりと加えた。反応系をゆっくりと室温にまで温めながら、溶液を一晩攪拌した。溶液を再び-78 に冷却し、50 mLのメタノールをゆっくりと加えて反応を停止させた。次に反応物を濃縮乾固した。メタノールを加え、溶液を濃縮した。この工程を3回繰り返した。得られた褐色固体をエタノールから再結晶したところ、0.68 g (61%)の16bが白色固体として得られた。mp 251-253 (分解); ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 10.55 (s, 1H); 10.16 (s, 1H); 8.61 (t, 1H, J = 9 Hz); 8.42 (d, 1H, J = 9 Hz); 8.31 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.87 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.82 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.36 (q, 1H, J = 9 Hz); 6.89 (m, 2H); 6.85 (d, 1H, J = 15 Hz); 5.58 (m, 3H); 5.28 (m, 2H); 3.76 (d, 1H, J = 3 Hz)。HRMS m/z 計算値: 295.1208; 観測値: 295.1214。

【0171】

[実施例8]

N-プロピルジノキシリソ(16c)

N-プロピル-8,9-ジメトキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(15c)。N-アリルアミン15b (1.033 g, 3.2 mmol)を50 mLのエタノールに溶解した。次いで、Pd/C (10%乾燥、0.103 g)を加えた。この混合物を、Parr接触還元装置において H_2 下60 psiで3時間振とうした。TLCが、出発物質がもはや無いことを示した後、混合物をセライトでろ過し濃縮したところ、0.95 g (91%)の15cが油状物として得られ、これをさらに

精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.15 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 7.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 6.84 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 6.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 4.07 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.71 (q, 1H, J = 5.1 Hz); 3.42 (d, 2H, J = 15.6 Hz); 2.62 (m, 2H); 2.471 (t, J = 10.5 Hz); 1.69 (h, 2H, J = 7.2 Hz); 0.98 (t, 3H, J = 7.5 Hz); CIMS m/z 326 (M+H⁺, 100%).

【0172】

N-プロピル-8,9-ジヒドロキシ-1,2,3,11b-テトラヒドロクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン(16c)。N-プロピルアミン15c (0.90 g, 2.8 mmol)を200 mLのCH₂Cl₂に溶解し、-78 に冷却した。別の250 mLの丸底フラスコにおいて、125 mLの乾燥CH₂Cl₂を-78 に冷却し、1.4 mL (14.8 mmol)のBBr₃を注射器で加えた。BBr₃溶液を、カニューレを用いて、出発物質を含むフラスコに移した。反応系をゆっくり室温にまで温めながら、この溶液を一晩攪拌した。溶液を再度-78 に冷却した後、50 mLのメタノールをゆっくりと加えて反応を停止させた。次に、反応系を濃縮乾固した。メタノールを加え、溶液を濃縮した。この工程を3回繰り返した。得られた褐色固体を、高温イソプロピルアルコールに懸濁させた。室温にまでゆっくりと冷却させることにより、微細な黄色沈殿が得られた。この固体をろ過によって収集したところ、16c (0.660 g, 63%)が得られた。mp 259-264 (分解); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.16 (t, 1H, J = 9 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 12 Hz); 6.83 (d, 1H, J = 9 Hz); 6.55 (d, 1H, J = 9 Hz); 6.46 (d, 1H, J=9 Hz); 4.45 (d, 1H, J = 1 Hz); 4.10 (m, 3H); 3.17 (q, 2H, J = 6 Hz); 3.04 (t, 1H, J = 9 Hz); 1.73 (q, 2H, J = 9 Hz); 0.90 (t, 3H, J = 6 Hz); C₁₈H₂₀BrNO₃.の計算値: C, 57.16; H, 5.33; N, 3.70。観測値: C, 56.78; H, 5.26; N, 3.65。

10

20

30

40

【0173】

[実施例9]

2-メチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-イソキノロン(20)の調製

2-ブロモメチル安息香酸エチル(18)。四塩化炭素(200 mL)に溶解した2-トルイル酸エチル溶液(17, 41.2 g, 0.25 mol)を、過酸化ベンゾイル(100 mg)、四塩化炭素(200 mL)、およびNBS (44.5 g, 0.25 mol)の混合液に、攪拌下0 で滴下した。この混合物をN₂下に3.5時間加熱還流し、一晩放置して室温にまで冷却させた。沈殿したコハク酸イミドをろ過で取り出し、ろ紙の沈殿を四塩化炭素で洗浄した。合わせたろ液は、2N NaOH (100 mL)、および水(2 x 100 mL)で順次洗浄し、溶液を無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し(セライト)、減圧留去して油状物を得た。高真空中に一晩乾燥させることによって、60.5 g (99%)の化合物18が得られた。生成物の¹H NMRから、未反応の17が約15%存在することが示された。この混合物を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (CDCl₃) 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.96 (s, 1H, CH₂Br); 7.24 (m, 1H, ArH), 7.38 (m, 1H, ArH), 7.48 (m, 2H, ArH)。

30

【0174】

N-(2-カルボエトキシ)サルコシンエチルエステル(19)。サルコシンエチルエステル塩酸(32.2 g, 0.21 mol)、炭酸カリウム(325メッシュ、86.9 g, 0.63 mol)、およびアセトン(800 mL)の混合物に、化合物18 (60.7 g、約0.21 mol, 85:15 18/17)のアセトン(100 mL)溶液を、N₂下に室温で加えた。混合物を加熱還流下に2時間攪拌し、20時間室温に放置した。固体をろ過(セライト)で除去し、残渣をアセトンで洗浄した。ろ液を合わせ蒸発させたところ、油状物が得られた。この油状物を250 mLの3N塩酸に溶解しエーテルで洗浄した。水層をNaHCO₃水溶液で塩基性とし、エーテル(3 x 250 mL)で抽出した。エーテル溶液を留去して油状物を得、これを減圧蒸留したところ、45.33 g (77%)の化合物19が得られた。bp 140-142 /0.5 mmHg; bp 182-183 /10 mmHg; ¹H NMR (CDCl₃) 1.24 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃); 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 3.27 (s, 2H, CH₂Ar), 4.00 (s, 2H, NCH₂), 4.14 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.32 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.28 (t, 1H, J = 7.4 Hz, ArH); 7.42(t, 1H, J = 7.6 Hz); 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH); 7.74 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH)。

【0175】

50

2-メチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)イソキノロン(20)。切り出してすぐのナトリウム(10.9 g, 0.47-原子)を、N₂下に純エタノール(110 mL)に加え、反応系を加熱還流した。金属ナトリウムが消失した後、化合物19(35.9 g, 0.128 mol)の乾燥トルエン(160 mL)溶液をゆっくりと反応混合物に加えた。次にこの混合物を加熱還流し、Dean Starkトラップを用いてエタノールを共沸により分離した。冷却後、溶媒を減圧留去した。残留した黄色半固体物を、水(50 mL)、95%エタノール(60 mL)、および濃塩酸(240 mL)の混合液に溶解し、26時間加熱還流した。冷却後、混合物を減圧濃縮し、固体の炭酸水素ナトリウムで注意深く塩基性にした。この塩基性溶液をエーテルで抽出し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発したところ油状物を得、これを蒸留したところ、化合物20(17.11 g, 83%)が得られた。bp 130-132 /5 mmHg; bp 81-83 /0.4 mmHg; mp (塩酸塩) 250 ; IR (neat) 1694 (C=O) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 2.48 (s, 3H, CH₃); 3.31 (s, 2H, CH₂), 3.74 (s, 2H, CH₂), 7.22 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH); 7.34 (t, 1H, J = 7.9 Hz, ArH); 7.50 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); 8.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz, ArH)。

10

【0176】

[実施例10]

ジナスボリン(29)

2',3'-ジヒドロ-4,5-ジメトキシ-2'-メチルスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'(1'H)-イソキノリン]-3-オン(22)。2,3-ジメトキシ-N,N'-ジエチルベンズアミド(21, 14.94 g, 63 mmol)をエーテル(1400 mL)に溶解させた溶液に、N₂下-78 で、順番に、N,N,N',N'-テトラメチレンジアミン(TMEDA, 9.45 mL, 63 mmol)およびsec-ブチルリチウム(53.3 mL, 69 mmol, 1.3Mヘキサン溶液)を滴下した。1時間後、蒸留してすぐの化合物20(10.1 g, 62.7 mmol)を、不均一混合物に加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を9時間放置して室温にまで温めた。次に、飽和NH₄Cl溶液(400 mL)を加え、混合液を15分間攪拌した。エーテル層を分離し、水層をCH₂Cl₂(4 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、蒸発したところ、褐色油状物が得られた。この油状物をトルエン(500 mL)に溶解し、3.0 gのトルエンスルホン酸と共に8時間加熱還流し、冷却し、減圧濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、希釈炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発させたところ、ゴム状残渣が得られた。酢酸エチル/ヘキサン(50:50)と共に粉化し、固体が沈殿した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させると、12.75 g(63%)の化合物22が得られた。mp 193-194 ; IR (KBr) 1752 (C=O) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 2.47 (s, 3H, NCH₃), 2.88 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.02 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.76 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.79 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH); 7.03 (d, 1H, J = 8.2 Hz, ArH); 7.11 (m, 3H, ArH); 7.22 (m, 1H, ArH); MS (CI) m/z 326 (100)。

20

【0177】

2',3'-ジヒドロ-4,5-ジメトキシスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'(1'H)-イソキノリン]-3-オン(23)。1-クロロエチルクロロギ酸22(5.1 mL, 46.3 mmol)を、化合物22(6.21 g, 19.2 mmol)を100 mLの1,2-ジクロロエタンに懸濁させた懸濁液に、N₂下0 で滴下した。混合物を0 で15分間攪拌し、次に8時間加熱還流した。混合物を冷却し、減圧濃縮した。この混合物に75 mLのメタノールを加え、反応系を一晩加熱還流した。冷却後、溶媒を蒸発させたところ、ほぼ定量的に化合物23の塩酸塩が得られた。これを、さらに精製することなく次の工程に用いた。Mp (塩酸塩) 220-222 ; mp (遊離塩基) 208-210 ; IR (CH₂Cl₂、遊離塩基) 1754 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃、遊離塩基) 3.18 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃); 4.02 (s, 2H, CH₂N), 6.67 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.12 (m, 2H, ArH), 7.19 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); 7.26 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); 7.41 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH); MS(CI) m/z 312 (100); HRCIMS C₁₈H₁₇NO₄ の計算値: 312.1236; 観測値: 312.1198; C₁₈H₁₇NO₄ の計算値: C, 69.44; 観測値: C, 68.01。

40

【0178】

2',3'-ジヒドロ-4,5-ジメトキシ-2'-p-トルエンスルホニルスピロ[イソベンゾフラン-

50

ン-1(3H),4'(1'H)-イソキノリン]-3-オン(24)。トリエチルアミン(7 mL)を、塩化p-トルエンスルホニル(3.6 g, 18.9 mmol)、化合物23(19.2 mmol)の化合物22から得た、塩酸塩として)、およびクロロホルム(100 mL)の混合物に、N₂下0℃で滴下した。添加完了後、氷浴を取り外し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、100 mLの冷却0.1N塩酸水溶液で酸性とし、CH₂Cl₂(2 × 100 mL)で抽出し、この有機抽出液を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、蒸発させたところ粘性のある液状物質が得られた。このものを酢酸エチル/ヘキサンとともに0℃において粉化し、固体が得られた。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させると、8.74 g(97%、化合物22からの通算)の化合物24が得られた。mp 208-210℃; IR(KBr) 1767 cm⁻¹ (C=O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43 (s, 1H, CH₃), 3.22 (d, 1H, J = 11 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 11 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (d, 1H, J = 15 Hz), 4.17 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (d, 1H, J = 15 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH); 7.16 (m, 3H, ArH); 7.26 (m, 1H, ArH); 7.38 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 7.72 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH); MS (CI) m/z 466 (100)。

【0179】

3,4-ジメトキシ-6-[(2-p-トルエンスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-4-イル]安息香酸(25)。化合物24(2.56 g, 5.51 mmol)を10% Pd/C(6.30 g)を含む冰酢酸(250 mL)に溶解させた溶液を、Parr接触還元装置において50 psig下室温で48時間振とうした。触媒をろ別し、溶媒を留去して、2.55 g(99%)の化合物25を得た。分析サンプルはエタノール/水から再結晶した。mp 182-184℃; IR(KBr) 1717 cm⁻¹ (COOH); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.12 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, J = 5, 11.5 Hz), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 4.10 (m, 1H, Ar₂CH), 4.23 (s, 2H, ArCH₂N), 6.52 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 6.90 (m, 1H, ArH), 7.07 (t, 1H, J = 8 Hz, ArH); 7.14 (t, 1H, J = 6.5 Hz, ArH); 7.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); 7.38 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 7.63 (d, 2H, J = 8.5 Hz, ArH); MS (CI) m/z 468 (16), 450 (63), 296 (100); HRCIMS C₂₅H₂₅NO₆Sの計算値: 468.1481; 観測値: 468.1467。

【0180】

2-N-p-トルエンスルホニル-4-(2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(26)。化合物25(1.4 g, 2.99 mmol)を乾燥THF(30 mL)に溶解させた溶液に、1.0 Mボラン-THF(8 mL)を、N₂下0℃で添加した。添加完了後、混合物を加熱還流しながら一晩攪拌した。さらにボラン-THF(4 mL)を加え、攪拌をさらに30分間続けた。冷却、減圧蒸発後、メタノール(30 mL)を注意深く加え、溶媒を減圧留去した。中間体であるボラン錯体のメタノール加溶媒分解を確実なものとするために、この工程を3回繰り返した。溶媒の留去によって、1.10 g(81%)の化合物26が得られた。分析サンプルは、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、その後、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させた。mp 162-164℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.18 (dd, 1H, J = 7.5, 11.9 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 4.5, 11.8 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (d, 1H, J = 15 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 15 Hz), 4.57 (t, 1H, J = 6 Hz, CHAR₂), 4.71 (s, 2H, CH₂OH), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 6.74 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 6.84 (d, 1H, J = 7.7 Hz, ArH), 7.08 (t, 2H, J = 7.6 Hz, ArH); 7.14 (t, 1H, J = 6.6 Hz, ArH), 7.27 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH), 7.65 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH); MS (CI) m/z 454 (2.57), 436 (100)。

【0181】

8,9-ジメトキシ-2-p-トルエンスルホニル-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン(27)。粉末状化合物26(427 mg, 0.98 mmol)を、50 mLの冷却濃硫酸(50 mL)に、機械で激しく攪拌しながら、N₂下、-40℃にて、何回かに分けて添加した。添加後、反応混合物を2時間かけて-5℃まで温め、粉碎した氷(450 g)に注ぎ、1時間攪拌した。この生成物をCH₂Cl₂(2 × 150 mL)で抽出し、水(2 × 150 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、蒸発したところ、油状物が得られた。これを0℃にてエーテルで粉化したところ、化合物27(353 mg, 82%)が白色固体として得られた。このものをさらに精製することなく用いた。分析サンプルは、50%酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いる遠心回転クロマ

トグラフィーによって調製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンから再結晶した。mp 204-206 ; ^1H NMR (CDCl_3) 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.80 (m, 1H, H-1a), 3.50 (dd, 1H, J = 4.5, 17.5 Hz, H-1b), 3.70 (dd, 1H, J = 7, 14 Hz, H-3a), 3.828 (s, 3H, OCH_3), 3.832 (s, 3H, OCH_3), 3.9 (m, 1H, H-11b), 4.31 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H-7a), 4.74 (ddd, 1H, J = 1.7, 6.0, 11.2 Hz, H-7b), 4.76 (d, 1H, J = 14.8 Hz, H-3b), 6.77 (d, 1H, J = 8.3 Hz, ArH), 6.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 6.94 (d, 1H, J = 7.6 Hz, ArH), 7.13 (t, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H-5); 7.18 (d, 1H, J = 7.2 Hz, ArH), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz, ArH), 7.78 (d, 2H, J = 8.2 Hz, ArH); MS (CI) m/z 436 (55), 198 (86), 157 (1

00); HRCIMS $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ の計算値 : 436.1583; 観測値 : 436.1570.

10

【0182】

8,9-ジメトキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン(28)。化合物27 (440 mg, 1.01 mmol)、乾燥メタノール(10 mL)、およびリン酸水素二ナトリウム(57.4 mg, 4.04 mmol)の混合物を、 N_2 下室温で攪拌した。この混合物に、6.20 gの6% Na/Hgを3回に分けて加え、反応系を2時間加熱還流した。冷却後、水(200 mL)を加え、混合物をエーテル(3 x 200 mL)で抽出した。エーテル層を合わせ、乾燥(MgSO_4)し、ろ過(セライト)し、蒸発したところ、減圧下で固化する油状物が得られた。回転クロマトグラフィー後、142 mg (50%)の化合物28が油状物として得られた。この油は空気に曝されるとただちに黒ずむので、速やかに使用した。少量の油状物を塩酸エーテル溶液で処理し、化合物28の塩酸塩をエタノール/エーテルから再結晶させた。mp (塩酸塩) 190 (分解); ^1H NMR (CDCl_3 、遊離塩基) 3.13 (dd, 1H, J = 10.8, 12 Hz, H-1a), 3.50 (dd, 1H, J = 3.4, 17.4 Hz, H-1b), 3.70 (m, 1H, H-11b), 3.839 (s, 3H, OCH_3), 3.842 (s, 3H, OCH_3); 4.03 (dd, 1H, J = 6, 12 Hz, H-7a), 4.08 (s, 2H, H-3), 4.33 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H-7b), 6.78 (d, 1H, J = 8.24 Hz, ArH); 6.92 (m, 3H, ArH), 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.18 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); MS (CI) m/z 282 (100); HRCIMS $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ の計算値 : 282.1494; 観測値 : 282.1497.

20

【0183】

8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン(29)。化合物28 (25 mg, 0.089 mmol)を CH_2Cl_2 (5 mL)に溶解させた溶液に、-78 において三臭化ホウ素(0.04 mL, 0.106 g, 0.42 mmol)を加えた。 N_2 下-78 で2時間攪拌した後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。次に-78 に冷却し、メタノール(2 mL)を注意深く加えた。室温で15分間攪拌した後、溶媒を留去した。さらにメタノールを加え、この工程を3回繰り返した。得られた灰色の固体をエタノール/酢酸エチルから再結晶させたところ、合計12 mg (41%)の、化合物29の臭化水素塩が得られた。mp 258 (分解); ^1H NMR (臭化水素塩、 CD_3OD) 3.43 (t, 1H, J = 12 Hz, H-1a), 3.48 (dd, 1H, J = 3.5, 18 Hz, H-1b), 4.04 (m, 1H, H-11b), 4.38 (dd, 2H, J = 5.5, 12 Hz, H-7), 4.44 (s, 2H, H-3), 6.58 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH), 6.71 (d, 1H, J = 8.5 Hz, ArH); 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.25 (t, 1H, J = 7.5 Hz, ArH), 7.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz, ArH); MS (CI) m/z 254 (100); HRCIMS $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ の計算値 : 254.1181; 観測値 : 254.1192.

30

【0184】

[実施例11]

(R)-(+)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン5-ブロモイソキノリン。装置は、500 mL 3つ口フラスコであって、冷却器、滴下漏斗、および、末端が、固い三日月型のテフロンポリテトラフルオロエチレン製のパドルになっている攪拌子を備える。フラスコ中のイソキノリン(57.6 g, 447 mmol)に、 AlCl_3 (123 g, 920 mmol)を加えた。混合物を75-85 に加熱した。臭素(48.0 g, 300 mmol)を、滴下漏斗を用いて4時間に渡って加えた。得られた混合物を75 において1時間攪拌した。ほぼ黒色の混合物を、手動で激しく攪拌しながら、粉碎した氷上に注いだ。冷たい混合物を、水酸化ナトリウム溶液(10N)で処理し、全てのアルミニウム塩をアルミニン酸ナトリウムとし

40

50

て溶解し、油層をエーテルで抽出した。 Na_2SO_4 で乾燥、濃縮後、エーテル抽出物を約0.3 mmで分留した。約125 の分画から白色固体(16.3 g, 78 mmol)が得られた(収率26%)。生成物を、再結晶(ペンタンまたはヘキサン)によってさらに精製した。mp 80-81 ; ^1H NMR (DMSO-d₆) 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) 153.0, 144.7, 134.3, 134.0, 129.3, 128.5, 128.0, 120.3, および118.6。C₉H₆BrNの計算値: C, 51.96; H, 2.91; N, 6.73。観測値: C, 51.82; H, 2.91; N, 6.64。

【0185】

5-イソキノリンカルボキシアルデヒド。n-ブチルリチウム(19.3 mL, 2.5Mヘキサン溶液、48 mmol)を、エーテル(80 mL)とTHF(80 mL)の混合溶媒に溶解させた溶液に、プロモイソキノリン(5.0 g, 24 mmol)のTHF(10 mL)溶液を、-78 において滴下した。反応混合液をアルゴン下-78 において30分間攪拌した。Pearson, 他によって、J. Heterocycl. Chem. Vol. 6 (2), p. 243-245 (1969)に記載される、一般的な工程に従って、DMF(3.30 g, 45 mmol)のTHF(10 mL)溶液を-78 に冷却し、イソキノリルリチウム溶液に素早く加えた。混合物を-78 で15分間攪拌した。エタノール(20 mL)を加え、続けて飽和NH₄Cl溶液を加えた。得られた懸濁液を室温にまで温めた。エーテル抽出層と合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥した。クロマトグラフィー(SiO₂ H型、50%酢酸エチル/ヘキサン)および再結晶(エタノール)によって、薄黄色固体(2.4 g, 15 mmol, 64%)が得られた。mp 114-116 ; ^1H NMR (DMSO-d₆) 10.40 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) 194.23, 153.5, 146.2, 140.2, 135.2, 132.6, 130.2, 128.6, 127.5, および117.2。C₁₀H₇NO · 0.05H₂Oの計算値: C, 75.99; H, 4.53; N, 8.86。観測値: C, 75.98; H, 4.66; N, 8.68。

【0186】

-(5-プロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-イソキノリンメタノール。4-プロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン(3.01 g, 15 mmol)のTHF(20 mL)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(10.6 mL, 1.5Mシクロヘキサン溶液、16 mmol)を、-78 において滴下した。反応混合液をアルゴン下-78 において20分間攪拌した。褐色の溶液が形成された。5-イソキノリンカルボキシアルデヒド(1.90 g, 12 mmol)のTHF(4 mL)溶液を滴下した。得られた混合物を-78 で10分間攪拌し、室温にまで温めた。室温における攪拌を30分続け、次に混合物の反応を飽和NH₄Cl溶液によって停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去した。残渣のクロマトグラフィー(SiO₂ H型、35%酢酸エチル-ヘキサン)により、標記の化合物が黄色固体(2.8 g, 7.8 mmol, 65%)として得られた。mp 173-175 ; ^1H NMR (DMSO-d₆) 9.32 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.2 Hz); 7.76 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) 153.1, 147.6, 147.0, 142.9, 136.9, 132.7, 128.9, 128.3, 127.3, 126.7, 125.6, 124.4, 116.3, 114.0, 109.3, 101.6, および69.0。C₁₇H₁₂BrNO₃の計算値: C, 57.01; H, 3.38; N, 3.91。観測値: C, 57.04; H, 3.51; N, 3.89。

【0187】

5-[(5-プロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)メチル]イソキノリン。二級アルコール-(5-プロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-イソキノリンメタノール(8.37 mmol)のトリフルオロ酢酸(100 mL)溶液に、トリエチルシラン(83.7 mmol)を加え、得られた溶液を70-75 で1時間加熱還流し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製したところ、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩が白色結晶固体(67%)として得られた。mp 138-140 ; ^1H NMR (CDCl₃) 9.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 6.59 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 6.62 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.22 Hz); 7.77 (t, 1H,

10

20

30

40

50

$J = 7.39$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 7.29$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 8.33$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.31$ Hz), 5.94 (s, 2H), 4.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 147.8, 147.7, 147.1, 137.2, 135.1, 134.7, 133.4, 130.3, 128.6, 128.3, 125.9, 120.7, 119.4, 116.3, 109.1, 101.2, および 31.7. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ の計算値: C, 50.02; H, 2.87; Br, 17.51; N, 3.07。観測値: C, 49.91; H, 3.02; Br, 17.95; N, 3.04。

【0188】

方法A、12H-ベンゾ[d,e][1,3]ベンゾジオキソール[4,5-h]イソキノリン調製。5-[(5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)メチル]-イソキノリン(0.357 g, 1.0 mmol)および2,2'-アゾビスイソブチルロニトリル(0.064 g, 0.39 mmol)のベンゼン(10 mL)液を-78に冷却し、 N_2 で4回脱気し、次にアルゴン下で80にまで加熱した。水素化トリブチルスズ(1.14 g, 3.9 mmol)の、10 mLの脱気ベンゼンに溶液を、2時間に渡って加えた。トリフルオロ口酢酸(0.185 g, 1.6 mmol)を4等分して加えた(30分毎に1/4)。トリフルオロ口酢酸添加後、反応混合物をアルゴン下80で6時間攪拌した。追加の水素化トリブチルスズ(0.228 g, 0.80 mmol)を滴下した。攪拌を一晩続けた(16時間)。別の2,2'-アゾビスイソブチルロニトリル(0.064 g, 0.39 mmol)、およびトリフルオロ口酢酸(0.093 g, 0.80 mmol)をまとめて加えた。水素化トリブチルスズ(1.14 g, 3.9 mmol)の、10 mL脱気ベンゼンに溶液を2時間に渡って加えた。さらに多くのトリフルオロ口酢酸(0.185 g, 1.6 mmol)を4等分して加えた(30分毎に1/4)。攪拌をさらに6時間続け、水素化トリブチルスズ(0.456 g, 1.6 mmol)を滴下した。反応混合物を一晩攪拌した(16時間)。溶媒を減圧留去した。ペンタン(100 mL)を残渣に加え、得られた混合物を-78に冷却した。褐色のゴム状物が形成され、ろ過した。ろ液をMeCNで抽出した。MeCN層を褐色ゴム状物と合わせた。MeCN留去後に得られた粗生成物をクロマトグラフィー(SiO_2 H型、15%酢酸エチル-ヘキサン)で精製した。単離した化合物を CH_2Cl_2 に溶解し、塩酸(1N)で抽出した。水層を、10N NaOH溶液でpH~10にまで塩基性化し、 CH_2Cl_2 で再度抽出した。有機層は Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒の留去によって、標記の化合物がオレンジ色固体として得られた(0.068 g, 0.26 mmol, 25%)。mp 194-197; ^1H NMR (DMSO-d_6) 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 7.2, 1.5$ Hz); 7.66 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.14 (s, 2H), 4.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 150.6, 147.0, 145.2, 135.6, 130.6, 129.3, 129.1, 127.7, 127.5, 125.0, 123.6, 117.2, 116.1, 107.5, 101.6, および 26.6. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot 0.12\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の計算値: C, 75.75; H, 4.17; N, 5.16。観測値: C, 75.75; H, 4.03; N, 4.83。

【0189】

方法B。5-[(5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)メチル]-イソキノリン(12.6 g, 36.8 mmol)および2,2'-アゾビスイソブチルロニトリル(5.92 g, 36.0 mmol)のベンゼン(1500 mL)溶液を-78に冷却し、 N_2 で4回脱気/置換し、次にアルゴン下80にまで加熱した。水素化トリブチルスズ(39.9 g, 137 mmol)の、30 mL脱気ベンゼン溶液を、3時間に渡って滴下した。水素化スズを加える前に、酢酸(12.5 g, 210 mmol)を一度に添加した。この反応混合物を、アルゴン下80で16時間攪拌した。過剰のトリエチルアミンを、酢酸の残留成分を中和するために加えた。溶媒を減圧留去した。 CH_2Cl_2 (250 mL)を加え、半固体物を溶解し、次に、ヘキサンを混合物が濁り出す直前まで加えた。この溶液を、シリカゲルのショートベッド上に注ぎ、ヘキサンで洗浄して、TLCで検出できなくなるまで酢酸トリ-n-ブチルスズを除去した。次に、生成物を、ヘキサンと酢酸エチルとの混合液で溶出したところ、所望の標記化合物(6.1 g, 23.4 mmol, 63.5%)が得られた。この化合物は、方法Aによって調製した生成物と、同定した。

【0190】

方法A、(±)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン調製。12H-ベンゾ[d,e][1,3]ベンゾジオキソール[4,5-h]イソキノリン(0.085 g, 0.33 mmol)のTHF(43 mL)溶液に、2N 塩酸(1.7 mL, 3.4 mmol)を加えたところ、オレンジ色の沈殿が生成した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.274 g, 44 mmol)を一度に添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。塩酸(2N, 10 mL)を加え、攪拌を5分間継続

10

20

30

40

50

した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた(pH~7-8)。得られた混合液を酢酸エチルで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロマトグラフィー(SiO_2 H型、15%メタノール- CH_2Cl_2)で精製したところ、標記の化合物が黄色ゴム状物(0.066 g, 0.25 mmol, 75%)として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 6.83 (br, s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.01 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 5.91 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 4.40-4.00 (m, 5H), 3.55 (dd, 1H, J = 17.7, 3.0 Hz), 3.10 (t, 1H, J = 12.0 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 146.1, 144.8, 136.0, 132.2, 130.4, 128.6, 127.1, 127.0, 124.5, 118.5, 116.2, 106.2, 101.2, 45.8, 35.1, 34.3, および28.9。 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0.52\text{HCN} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 67.49; H, 6.18; N, 6.83。観測値: C, 67.45; H, 5.96; N, 6.75。

10

【0191】

方法B。Parrの1L「耐衝撃反応容器(bomb reactor)」に適合する、適當なガラス内張り容器中の500 mL氷酢酸に、12H-ベンゾ[d,e][1,3]ベンゾジオキソール[4,5-h]イソキノリン(11.26 g)を、溶解させた。この濃い琥珀色の溶液に、480 mgの PtO_2 と磁気攪拌子を加えた。通常の脱気サイクルを-78 ℃において数回繰り返した。最終的に、内容物は-78 ℃のまま、 H_2 ガスが、このスチール製容器に140 psiで充填された。反応容器を2時間かけて室温にまで温め、この間に内圧は195 psiに増加した。室温で約4時間後、ガス吸収はより急速になった。24時間後、内圧は165 psiに戻った。これは、ほぼ化学量論的な水素ガスの取り込みのあったことを示す。圧を解除した後、黒色懸濁液を取り出し、シリカゲルでろ過し、酢酸で洗浄し、減圧濃縮したところ、約19 gのゴム状物質が得られた。この粗生成物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、その後 CH_2Cl_2 で抽出したところ、11.6 gの標記化合物が得られた。その ^1H NMRは、方法Aによって上に調製した精製物質と差異がなかった。

20

【0192】

(±)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン。BB_{r3}(25.0 mL、1M CH_2Cl_2 溶液、25.0 mmol)を、実施例6で調製したメチレンジオキシジナプソリン(1.4 g, 5.3 mmol)の冷却(-78 ℃) CH_2Cl_2 溶液に、加えた。混合物を、 N_2 下-78 ℃で3時間、次に室温で一晩攪拌した。混合物を-78 ℃に冷却した後、メタノール(50 mL)を滴下し、溶媒を減圧留去した。残渣をメタノール(100 mL)に溶解し、溶液を N_2 下2時間加熱還流した。溶媒の除去後、残渣をクロマトグラフィー(SiO_2 、10%メタノール- CH_2Cl_2)で精製したところ、標記の化合物が暗褐色固体(1.65 g, 4.94 mmol, 93%)として得られた。MS (ESI) m/z 254(MH⁺); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.50 (br, s, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 143.8, 142.0, 136.9, 132.1, 127.6, 127.0, 126.6, 124.1, 123.7, 114.0, 112.7, 46.6, 44.0, 32.9, および28.5。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 1.28\text{HBr} \cdot 0.59\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 52.34; H, 4.79; N, 3.82。観測値: C, 52.29; H, 4.92; N, 4.14。

30

【0193】

R-(+)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン
工程A。(+)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン。ラセミ体(±)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリンのサンプルを、キラルセルODカラム(5 cm x 50 cm, 20 μ, Chiral Technologies, Inc.)を備えた、調製HPLC (Dynamax Rainin Model SD-1)に注入し、50 mL/分の流速で流し、λ=220 nmに合わせたUV検出器で検出した。同一組成の展開溶媒を使い続ける場合、(5%エタノール/ヘキサン、0.1%トリフルオロ酢酸)の溶媒系がエナンチオマーを分離するのに最善であることが判明した。1回の試行につき、5 mLエタノール当たり150 mgもの量をカラムに注入することができる。合計425 mgのラセミ体(±)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリンを注入し、各エナンチオマーが約200 mg得られた。収集した各エナンチオマーについて旋光度を測定した。第1

40

50

ピーク ($R_f = 19.6$ 分) : $[\alpha]_D -88.9^\circ$ (c 0.03, CHCl_3) ; 第2ピーク ($R_f = 23.6$ 分) : $[\alpha]_D -90.3^\circ$ (c 0.03, CHCl_3)。

【0194】

これら2種類の異性体の内の一方を、単一結晶のX線構造決定を行うために、対応するN-(p-トリルスルホンアミド)に誘導した。その結果から、式VIIbの(-)-異性体のキラリティーは、不斉中心において(S)-配置を取ることが結論された。第2ピークが所望の標記化合物である。

【0195】

工程B. R-(+)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン

10

実施例7のラセミ化合物について記載したものと同じ脱保護工程を用いて、これらの異性体のそれぞれについて BBr_3 脱保護にふしたところ、ジナプソリン(DNS)の、(+)および(-)-キラル異性体が得られた。

【0196】

【表1】

| | 第1ピークの DNS | 第2ピークの DNS |
|------------------|------------------------|------------------------|
| 旋光度 $[\alpha]_D$ | -70.7° (c 0.03, メタノール) | +75.0° (c 0.03, メタノール) |

【0197】

(R)-(+)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン
工程A. ラセミ体(\pm)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン(3.0 g, 11.3 mmol)を、100 mLの95%エタノールに溶解させた溶液を、(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸を40 mLの95%エタノールに溶解させた温かい溶液と、室温で混ぜた。この溶液を室温に4時間放置し、灰白色結晶をろ過によって収集し、その後真空オーブンで35 °C 乾燥したところ、1.3 g(mp 175-176, 35.7%)が得られた。エナンチオマーの純度を、実施例8で前述したものと同じキラルHPLC条件を用い、決定した：すなわち、塩を2M水酸化カリウム溶液で中和し、有機物質を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、減圧濃縮したところ、白色固体が得られた。これを、HPLCのキラルカラムに注入する前にメタノールに再度溶解した。第2ピークの、第1ピークに対する比が、40:1よりも大きいことが確かめられた。非天然型D-酒石酸を用いても同じ分割が可能である。標記化合物の所望の酒石酸塩については、融点は不正確である。(R)-(+)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸塩: mp 175-176 °C. (R)-(+)-8,9-メチレンジオキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリンD-酒石酸塩: mp 186-188 °C; $[\alpha]^{25} = +90.3^\circ$.

20

【0198】

工程B. (R)-(+)-8,9-ジヒドロキシ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-1H-ナフ[1,2,3-de]イソキノリン

30

遊離塩基を、酒石酸塩から中和によって再調製した。実施例7に記載した脱保護によって調製した(+)-異性体は、実施例8の(+)-異性体と同定した。

40

【0199】

[製剤実施例1]

【表2】

硬ゼラチンカプセル

| | mg/カプセル |
|--------------|---------|
| 化合物 6a | 10 mg |
| オランザピン | 25 |
| でん粉、乾燥 | 150 |
| ステアリン酸マグネシウム | 10 |
| 合計 | 210 |

10

【0200】

[製剤実施例2]

【表3】

錠 剂

| | mg/錠 |
|------------|-------|
| 化合物 6b | 10 mg |
| オランザピン | 10 |
| セルロース、微細結晶 | 275 |
| 二酸化ケイ素、焼結 | 10 |
| ステアリン酸 | 5 |
| 合計 | 310 |

20

【0201】

上記成分は混ぜ合わされ、圧縮されて、それぞれが465 mgの錠剤を形成する。

【0202】

[製剤実施例3]

【表4】

エアゾール溶液

| | |
|----------------------|-----------|
| 化合物 6c | 1 mg |
| リスペリドン | 5 mg |
| エタノール | 25.75 mg |
| 噴射剤 22 (クロロジフルオロメタン) | 60.00 mg |
| 合計 | 100.75 mg |

30

【0203】

活性化合物をエタノールと混合し、混合物を噴射剤22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。次に、必要量をステンレススチールの容器に入れ、噴射剤の残りで希釈する。次に、バルブユニットを容器に接続する。

40

【0204】

[製剤実施例4]

【表5】

錠 剂

| | |
|------------------|-----------------|
| 化合物6d | 10 mg |
| セルチンドール | 60 mg |
| でん粉 | 30 mg |
| 微細結晶セルロース | 20 mg |
| ポリビニルピロリドン | 4 mg(10%水溶液として) |
| カルボキシメチルでん粉ナトリウム | 4.5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.5 mg |
| タルク | 1 mg |
| 合計 | 140 mg |

10

【0205】

活性成分、でん粉、およびセルロースは、米国45番メッシュふるいを通過させ、十分に混ぜ合わせる。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混ぜ、引き続き混合物を米国14番メッシュふるいに通過させる。このようにして得られた顆粒を50で乾燥し、米国18番メッシュふるいに通過させる。あらかじめ米国60番メッシュふるいを通過させた、カルボキシメチルでん粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを、顆粒に加え、混合後、錠剤製造機で圧縮し、それぞれ170 mgの錠剤を作る。

【0206】

20

[製剤実施例5]

【表6】

カプセル

| | |
|--------------|--------|
| 化合物6e | 10 mg |
| クエチアピン | 70 mg |
| でん粉 | 39 mg |
| 微細結晶セルロース | 39 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| 合計 | 140 mg |

30

【0207】

活性成分、セルロース、でん粉、およびステアリン酸マグネシウムを混ぜ合わせ、米国45番メッシュふるいを通過させ、250 mg量の硬ゼラチンカプセルに詰める。

【0208】

[製剤実施例6]

【表7】

坐 剤

| | |
|-------------|----------|
| 化合物16a | 10 mg |
| ジプラシドン | 75 mg |
| 飽和脂肪酸グリセリド類 | 2,000 mg |
| 合計 | 2,080 mg |

40

【0209】

活性成分は米国60番メッシュふるいを通過させ、あらかじめ必要最小限の熱を用いて融解させた飽和脂肪酸グリセリド類に懸濁する。次に、この混合物を、指定した2 gの容量を持つ坐剤型に注ぎ、冷却する。

【0210】

[製剤実施例7]

50

【表8】

懸濁液

| | |
|--------------------|--------------|
| 化合物16b | 10 mg |
| オランザピン | 20 mg |
| セルトラリン | 100 mg |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 50 mg |
| シロップ | 1.25 ml |
| 安息香酸溶液 | 0.10 ml |
| 香料 | 任意量 |
| 着色料 | 任意量 |
| 精製水 | 全体が5 mlになるまで |

10

【0211】

活性成分は米国45番メッシュふるいを通過させ、カルボキシセルロースナトリウムおよびシロップと混合し、滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、香料、および着色料は、水の一部で希釈し、攪拌しながら加える。次に、必要な容量を生ずるのに十分な水を加える。

【0212】

[製剤実施例8]

【表9】

20

静脈注射用製剤

| | |
|----------|---------|
| 化合物16c | 1 mg |
| オランザピン | 20 mg |
| 等張性生理食塩水 | 1000 ml |

【0213】

[方法実施例1]

D₁およびD₂受容体に対する、実施例1、2、3、および5に記載する化合物の親和性は、それぞれ、³H-SCH-23390および³H-スピペロンで標識したD₁およびD₂受容体を持つ、ラット脳線条体ホモジネートを用いて評価した。得られたデータを表1に示す。

30

【0214】

【表10】

| 化合物 | D ₁ 親和性(a) | D ₂ 親和性(a) | D ₁ :D ₂ 選択性 |
|-----|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 6a | 8 | 100 | 13 |
| 6b | 14 | 650 | 46 |
| 6c | 7 | 45 | 6 |
| 6e | 290 | 185 | 0.6 |

(a) nMで表した親和性

40

【0215】

[方法実施例2]

受動回避測定

ラットにおける受動回避。下記に要約するプロトコールは、スコポラミン誘発記憶障害による受動回避方法の多くの変種の内の一つである（総説については、Rush, Behav. Neural. Biol. 50:255-274, 1988を参照されたい）。この方法は、通常、認識障害、特にADに観察される認識障害を治療するのに有効である可能性のある薬を特定するのに用いられる。この測定において、痴呆を治療するために薬のこのクラスが有効である可能性を明らかにするために、D₁sub.1アゴニストDHXについて評価を行った。

50

【0216】

試験は、標準的な2区画受動回避四角チャンバー(San Diego Instruments, San Diego, Calif.)内で行った。チャンバーの側壁は黒いプレクシガラスであり、床は格子状である。チャンバーの内、明区画は、この区画に配される20Wランプによって照らされる。チャンバーの内、暗い側は光から遮断される。ただし、各チャンバーの二つの区画を繋ぐ開口部を貫通する光は例外である。

【0217】

訓練日。8匹のラットから成る各グループに、スコポラミン(3.0 mg/kg, 腹腔内)、または賦形剤(1.0 ml/kg)を、訓練開始の30分前に注射した。この実験では、スコポラミンは痴呆性薬剤として用いた。訓練開始の10分前、各ラットグループに、賦形剤またはDHXの第2回目の注射を実施した。前処置期間の終了時、各ラットを個別に、二つの区画の間の開口部の反対を向くように、明区画に入れた。各ラットが、明区画から暗区画へ至るまでの潜時を最大300秒まで測定した；300秒以内に暗区画に入らない動物は試験グループから排除した。一旦動物が完全に暗区画に入ったならば、1.0ミリアンペア、3.0秒のスクランブル電撃を格子状床全体に流した。この3.0秒間、動物は暗区画に滞在し続けてもよいし、明区画に逃げ込んでもよい。次に、各ラットは直ちに元のケージに戻された。

【0218】

訓練の24時間後、各ラットについて、同じ装置を用いてタスク(明区画に受動的に留まること)の保持についてテストした。試験日の方法は、注射を行わない、暗区画に入っても電撃を与えないことを除いては、訓練日のものと同じである。試験日における暗区画に入るまでの動物の潜時(踏み越え潜時)を最大600秒まで記録した。各動物は、1回の実験で1回しか用いなかった。

【0219】

スコポラミンによって引き起こされる受動回避反応における有意な欠損、およびDHXによるその逆転を特定するために、一元配置分散分析(ANOVA)およびNewman-Keuls事後比較を用いた。0.05よりも小さいp値を有意な値として用いた。

【0220】

スコポラミン(3.0 mg/kg)は、受動回避タスクの獲得において深刻な欠損をもたらした。DHXは、スコポラミンによって誘発された踏み越え潜時における欠損を、0.3 mg/kgの用量において有意に改善した(図1)。0.1および1.0 mg/kg用量のDHXも踏み越え潜時を増加させたが、この増加は統計学的に有意ではなかった。これらの結果は、従来からADの治療に用いられているフィゾスチグミンのような薬によって得られる結果と類似する。これらの結果は、D._{sub.}1アゴニストは痴呆の治療に有効であるとする仮説とも一致する。

【0221】

ジヒドレキシジンは、スコポラミンによって誘発された欠損を、狭い用量範囲(0.1, 0.3、および1.0 mg/kg 腹腔内)において、有意に改善した。ジヒドレキシジンは、この方法において、認識改善の可能性を持つ薬剤に典型的に見られるように、逆U型用量-反応曲線をもたらした。認識機能の改善は、認識に関わる脳領域(例えば、前頭皮質)においてジヒドレキシジンによって誘発される、D₁ドーパミン受容体介在アセチルコリン放出の増加によるものと考えられる。ジヒドレキシジンは、生体内微量透析によって、意識的で、自由に動き回るラットの線条体および前頭皮質におけるアセチルコリン放出について、用量関連性増加をもたらすことが見出された。

【0222】

[方法実施例3]

パーキンソン病モデルとしてのMPTP-処置サル

被験動物および行動テスト

2匹の雄ザル(Macaca fascicularis、カニクイザル)(初期体重4.7および5.7 kg)と、1匹の雌ザル(Macaca nemestrina、ブタオザル)(初期体重5.0 kg)を、遅延反応タスクを実行するように訓練した。即ち、動物を防音性Wisconsin一般試験装置において拘束イスに坐らせまま、遅延反応について訓練し、かつ試験した。サルは不透明スクリーンの後

10

20

30

40

50

ろに坐る。このスクリーンは、上げられると、移動トレイへの接触を可能とする。トレイは、くぼんだ食物収容ウェルを含み、ウェルは、同様に移動する白色のプレクシガラスカバーを有する。カバーは、刺激飾り板の役割を果たし、動物はこれを除くことによって報酬（例えば、干しブドウ）を獲得することが可能である。サルは、実験者がウェルに餌付けしたのを観察した後に、食物ウェルの内の一つから干しブドウを回収するように訓練される。右と左のウェルに対し、ランダムではあるが、均衡のとれた方法で餌付けされる。動物達は、その週の間はずっと拘束された節食状態に維持され、餌を奪った状態で試験された。

【 0 2 2 3 】

訓練は、0秒遅延から始め5秒遅延まで進行させながら、非補正の方法によって実行した。
動物は、5秒遅延行動が、90%正しい、もしくは少なくとも5日連続でできるようになるまで、訓練された。各日のセッションは25回の試行から成る。反応は、サルが、報酬を餌付けされていないウェルに反応選択を行った場合、「間違い」とした。サルが30秒以内に試行に反応しない場合、「無反応」エラーとした。

【 0 2 2 4 】

毒素投与

動物が規準レベルで行動できるようになったならば、MPTP投与を開始した。動物は、片方の足首に足かせをはめられて動きが制限された状態で拘束イスに坐ったまま、MPTP-HCl（滅菌生理食塩水溶液）を、週当たり2または3回静脈投与された。サルは、実験者に片脚を掴まれて、伏在静脈に静脈注射されてももがくことのないように訓練された。MPTPを投与する担当者は、使い捨てのガウンとラテックス手袋、および撥ね跳び防御顔面マスクを着用した。毒素投与後、使用注射器は、過マンガン酸カリウムの飽和溶液で満たし（残存のMPTPを全て酸化するため）、ふたをし、危険廃棄物として処分した。動物のケージの下に置かれた廃棄皿、およびそれらの皿に落とされた排泄物には全て、それら排泄物の処分前に過マンガン酸カリウム溶液を噴霧した。実験動物の世話係は、ケージ掃除中エアゾールを生じないように注意した。MPTPは、各動物に対し、試験開始時の0.05 mg/kgから0.20 mg/kgに至る範囲の用量で投与された。動物は、346、188、および341日の期間に渡って、様々な投与スケジュールに基づいて、累積用量としてそれぞれ、64.7, 23.9、および61.7 mgのMPTPの投与を受けた。MPTPの、異なる総投与量は、毒素に対する個々の動物の感受性と反応のばらつきを反映している。動物達は、異なる期間をかけて異なる合計量の毒素投与を受けたが、全ての動物において認識欠陥の性質は近似していた。

【 0 2 2 5 】

薬投与

動物達が遅延反応において少なくとも15%の行動欠損を一貫して示すようになってから、薬理学的データを取った。本明細書に記載される化合物および／または組成物は、0.2%のアスコルビン酸を含む生理食塩水に溶解し、皮下投与することによって試験した。例えば、本明細書に記載される化合物および／または組成物は、0.3、0.6、および0.9 mg/kg用量で用い、適当な場合は遊離塩基として計算した。用量投与の順序はランダムに決めた。各用量は、各動物において少なくとも2回試験した。いくつかの試行では、本明細書に記載される化合物および／または組成物は、D₁受容体アゴニスト、例えば、SCH-23390 (0.0075または0.015 mg/kg)と組み合わせて投与した。このような試験では、SCH-23390は、本明細書記載の化合物および／または組成物の15分前に投与した。

【 0 2 2 6 】

遅延反応試験は、化合物および／または組成物投与の8分後に始めた。薬試験日では、動物を、遅延反応行動について試験し、化合物および／または組成物（または生理食塩水）を投与し、再度、遅延反応タスクについて試験した。生理食塩水コントロール試験は、3回の試験セッションに約1回の割合で実行した。生理食塩水注射は、注射を受けることによる作用、および、1日に2度試験されることの結果として行動に現れるかもしれない変化に対するコントロールである。どの特定の動物においても、化合物および／または組成物試験の間には最低3日の間隔を置いた。化合物および／または組成物試験セッションは、

10

20

30

40

50

いずれの試験日においても、被験動物が、15%以上の行動欠陥要請を満たした場合にのみ実行した。

【0227】

データ分析

ジヒドレキシン投与後の遅延反応行動を、同じ日に薬投与前に得られた、対応するコントロール行動と比較した。適正反応の合計数と同様、間違いおよび「無反応」エラーの合計数も、各試験セッションについてまとめた。次に、データを、平均（±標準偏差）行動として表した。動物は全て、自分が自分のコントロールの役を果たし、統計分析は、事後比較（ボンフェローニのt-検定）による多重比較検定、繰り返し測定設計に基づいた。

【0228】

[方法実施例4]

OHDAまたはレゼルピン処置サル

本測定は、認識機能を評価するために用いられ、Arnsten他, Psychopharmacol., 116:1 43-51(1994)に概説される。なお、本測定に関する開示を引用することにより本明細書に含める。

【0229】

[方法実施例5]

アカゲザルD1A受容体(C-6-mD_{1A})にトランスフェクトされたC-6グリオーマ細胞

細胞を、4,500 mg/lブドウ糖、L-グルタミン、5%ウシ胎児血清、および600 ng/ml G418を含むDMEM-H培養液で育てた。本実験では、未処理細胞におけるmD_{1A}受容体結合部位の密度は、C-6-mD_{1A}細胞のタンパク質1 mg当たり約50 fmolであった。細胞を24平方プレートに撒き、一様集密に至るまで増殖させ（通常2-4日）、その後、それらの細胞を、用量-反応実験または脱感作実験のいずれかに用いた。結合実験については、集密細胞を含む75平方フラスコを下記のように処理した。全ての実験（機能および受容体結合）において、継代2から20の細胞を用いた。細胞は、95%O₂および5%CO₂下、37 の加湿培養器に維持した。

【0230】

[方法実施例6]

用量-反応実験

アゴニストの内在的活性は、細胞全体におけるcAMP蓄積で測定されるように、選択された化合物がアデニル酸環化酵素を刺激する能力に基づいて評価した。集密細胞プレートを、20 mM HEPES、0.1%アスコルビン酸、および500 μM IBMXを添加したDMEM-H (pH 7.2, 培地A)に溶解させ、薬と共に培養した。各ウェルの最終容量は500 μlであった。各薬において求めた用量-反応曲線の他に、各プレートにおいて、cAMPの基礎レベル、およびイソプロテノール刺激によるcAMP蓄積を評価した。各条件は二重ウェルにおいて実施した。37 で10分間培養した後、細胞を素早く培地で濯ぎ、反応を、500 μlの0.1N 塩酸を添加することにより停止させた。次に、細胞を4 で5から10分冷却し、ウェルを引っ掻いて、内容物を1.7 ml遠心管に移した。各管に、さらに1 mlの0.1N塩酸を加え、最終的に1管当たり1.5 mlの体積とした。これらの管を素早く攪拌し、BHG HermLe Z230M微小遠心器にて15,000 × gで5分間遠心回転させ、大きな細胞粒子を除去した。各サンプルについて、cAMPレベルを放射線免疫測定によって求めた。

【0231】

[方法実施例7]

受容体脱感作測定

集密細胞プレートを、20 mM HEPESおよび0.1%アスコルビン酸を添加したDMEM-H (pH 7.2, 培地B)に溶解させた薬と共に培養した。最終的にウェル当たり500 μlの体積となった細胞は、脱感作期間の間、培養器の中に留めた。脱感作期間の終了時、細胞を、500 μlの培養液Bで37 で30分間濯いだ。引き続き、細胞を、10 μMドーパミン（培地Aに溶解）と37 で10分間反応させ、500 μlの培地Aで素早く濯いだ。反応を、500 μlの0.1N塩酸を添加することにより、停止させた。プレートを引っ掻いて、内容物を1.7 ml遠心管に移した。短時間攪拌した後、これらの管を遠心回転し、cAMPレベルをRIAによって評価した

10

20

30

40

50

。基礎活性（すなわち、薬不在時の活性）を、各濃度の試験薬と共に培養する前後に測定した。

【0232】

[方法実施例8]

cAMPの放射線免疫測定

各サンプルのcAMP濃度は、アセチル化cAMPのRIA (Harper & Brooker, J. Cyclic Nucleotide Res. 1:207-218 (1975)の記載にしたがって改変)によって定量した。cAMPのヨード化は、Patel and Linden, Anal. Biochem. 168:417-420 (1988)に従って行った。測定緩衝溶液は、0.1%アジ化ナトリウムを含む、50 mM酢酸ナトリウム緩衝溶液(pH4.75)である。cAMPの標準曲線は、測定管当たり2から500 fmolの濃度で緩衝溶液中に調製した。測定感度を上げるために、全てのサンプルおよび標準サンプルを、トリエチルアミン/無水酢酸2:1溶液10 μlによってアセチル化した。サンプルは二重に測定した。各測定管は、10 μlのサンプル、100 μlの緩衝溶液、100 μlの一次抗体（ヒツジ、抗cAMP、1%BSAを添加した緩衝液による1:100,000希釈）、および、100 μlの[¹²⁵I]cAMP（緩衝溶液100 μl当たり50,000 dpm）を含んでおり、全測定容量は~300 μlであった。管を攪拌し、4℃で一晩（約18時間）保存した。次に、BioMagのウサギ抗ヤギIgG (Advanced Magnetics, Cambridge, MA)10 μlを添加して、抗体結合放射能を分離し、攪拌し、4℃で1時間さらに培養した。これらのサンプルに、12%ポリエチレングリコール/50 mM酢酸ナトリウム緩衝溶液(pH6.5) 1 mlを添加し、全ての管を1700 × gで10分間遠心回転した。上清を吸引し、得られたペレットの放射能を、LKB Wallacガンマカウンター(Gaithersburg, MD)で定量した。

10

20

30

40

【0233】

[方法実施例9]

C-6-mD_{1A}受容体におけるアゴニストの親和性の分析

同じ継代の細胞のフラスコを、5 mlの低張性緩衝溶液(1 mM HEPES, 2 mM EGTA, pH 7.4)で灌ぎ、7 mlの低張性緩衝溶液と共に4℃で5から10分間培養した。次に、細胞を、ゴムへらでフラスコの底から搔き落とし、50 ml管に集め、28,000 × gにて4℃で20分間遠心回転した。得られたペレットを、結合緩衝溶液(50 mM HEPES, pH8.0)に再度懸濁し、Brinkmann Polytronで5にセットして10秒間ホモゲナイズして、直ちに使用するか、または、結合測定で使用するまで1 ml分液として-80℃で保存した。分液は、BCAタンパク質測定試薬(Pierce, Rockford, IL)で測定した場合、1 ml当たり約1 mgのタンパク質を含んでいた。

【0234】

mD_{1A}受容体に対する各種アゴニストの親和性を評価するために、競合結合実験を行った。膜を、測定緩衝溶液A (50 mM HEPES, 0.9% NaCl, pH 8.0)で希釈し、100 μlの膜(約50 μg)を、0.3 nM [³H]SCH23390 (Wyckoff他, J Labelled Compd. Radiopharm. 23:685-692 (1986)に従って調製、比活性、85 Ci/mmol, この文書の開示を引用することにより本明細書に含める)と共に培養し、測定緩衝溶液B (50 mM HEPES, 0.9%塩化ナトリウム, 0.001% BSA, pH 8.0)中の競合薬の濃度を増加(0.01 nM-1 μM)させた。BSAは、サンプル中のタンパク質値を正確に定量するために、測定緩衝溶液Aから外した。(BSAは、タンパク質定量において標準として用いた。)非特異的結合は5 μM SCH23390によって定量した。なぜなら、野性型細胞ではSCH23390の結合は見られないからである。管は最終容量を500 μlとして三重に試験した。37℃で15分間培養した後、管を素早く、Skatronガラスファイバーフィルターマット(11734)でろ過し、5 mlの氷冷洗浄緩衝溶液(10 mM トリス, 0.9%塩化ナトリウム, pH 7.4)を用い、Skatron微小細胞ハーベスター(Skatron Instruments Inc., Sterling, VA)で灌いだ。フィルターを乾かし、閃光走査瓶(Skatron Instruments Inc., Sterling, VA)に適合するように穴あけした。OptiPhase 'HiSafe' II閃光走査カクテル(1 ml)を各瓶に加えた。30分間振とうした後、各サンプルにおける放射能を、LKB Wallac 1219 Rackbeta液体閃光走査カウンターで定量した。

【0235】

[方法実施例10]

アゴニスト暴露の、D₁受容体発現レベルに及ぼす作用。

50

同じ継代の細胞のフラスコを、7 mlの培地B、あるいは、10 μ M濃度の各種薬を添加した7 mlの培地Bに、2時間暴露した。次に、細胞を、7 mlの培地で濯ぎ(30分)、膜を前述のように調製した。コントロールおよび脱感作膜における受容体の発現レベルを評価するために、飽和結合実験を行ったが、これは、下記の改変をした競合実験と同じであった。膜は、測定緩衝溶液Aで希釈し、100 μ lの膜(約50 μ g)を、測定緩衝溶液Bに調製した6通りの濃度の[³H]SCH23390(0.09-1.1 nM)で培養した。非特異的結合は、5 μ M SCH23390によって決定した。

【0236】

[方法実施例11]

データ分析

用量-反応実験のために、各サンプルについてデータを計算し、まず、1分当たり、1 mgタンパク質当たりのpmol cAMPとして表した。各薬条件において生産されたcAMPの総量から、cAMPの基礎値を差し引いた。測定間のバラツキを最小にするために、各薬に対するデータは、各測定において100 μ Mドーパミンによって生産される刺激のパーセントに対する相対値として表した。正規化用量-反応曲線は、曲線適合プログラムPrism(Graphpad Inc., San Diego, CA)のS字曲線用アルゴリズムを用い、非線形回帰によって分析した。全ての場合において、残留物分析は、0.99を上回る値を持つ優れた適合を示した。各曲線において、プログラムから、EC₅₀および最大刺激の両方について点推定値が得られた。脱感作実験でも、最初、各測定において、cAMPレベルは1分当たりのpmol値として表し、次にこれを、ドーパミン誘発脱感作(ドーパミン=100%)パーセントに変換した。次に、これらの値を平均して、全ての試験薬剤における脱感作レベルが得られた。脱感作データは、片側分散分析によって分析し、次にDunnett検定を行った。競合結合実験では、生データ(dpmで表したもの)を、PrismのS字曲線用量-反応モデルによる非線形回帰によって分析した。このソフトウェアから、IC₅₀とn_Hの両方の推定値が得られた。IC₅₀は、2分子競合相互作用に関するCheng-Prusoff方程式を用いて見掛けのK_{0.5}に変換した。飽和実験では、生データ(dpmで表したもの)を、Prismの一部位直角双曲線モデルによる非線形回帰によって分析した。このソフトウェアから、各曲線についてK_DとB_{max}の両方の推定値が得られた。B_{max}推定値は、タンパク質のミリグラム当たりのfmolに変形し、コントロールB_{max}のパーセントに変換した。これらの値は、一元配置分散分析によって分析し、次にDunnett検定を行った。

10

20

30

40

【0237】

[方法実施例12]

分裂型人格障害に関するヒト臨床治験。

参加基準および排除基準

全ての患者およびコントロールは、医学的、神経学的に健康であり、現在、違法物質またはアルコールの乱用は無く、物質依存の既往も無く、かつ、処方されたものであれ、処方無しのものであれ、少なくとも2週間、向精神薬、全身性薬剤を服用したことが無い。患者は、全ての投薬を断ってプログラムに参加するか、または言い換えると>99%薬剤無しで参加する。患者には、向精神薬が、治療する臨床医および患者によってそれらが明らかに臨床的に無効とされる場合、それらの薬剤の投与を中断するが、神経弛緩剤の投与の中止はしなかった。被験者は、18から60歳までの男女を含む。分裂型人格障害(SPD)患者は、SPDに関するDSM-IVの基準を満たす。患者は、過去において大うつ障害の基準を満たしたが、現在では満たしていないこともある。うつの既往は、分裂型障害と他の人格障害の共存の場合があること、うつの既往はこれまでの所見に影響を及ぼさないことがあることを理解しなければならない。

【0238】

排除基準

患者は、統合失調症、分裂病関連精神障害、または双極性障害に関する、現在の、または生涯のDSM-IVまたはRDC基準を満たさない。他の軸I障害は、一過性であり、それに先立って、主に先行機能障害の原因となった人格障害診断が見られる。神経学的合併症、身体

50

疾患、低いIQ、および弱視覚を持つ患者は排除された。

【0239】

コントロールには、軸IおよびII障害、および、精神障害の家族歴についてスクリーニングを行った。人口統計学的特徴を入手し、両親のSESに基づいて患者との近似性について選択した。

【0240】

臨床的評価および診断的評価

DSM-IV(SCID-I/P)の構造的臨床問診を用いて、軸I診断を評価した(First他, 1996)。DSMV-IV人格障害-IV(SIDP-IV)の問診スケジュールを用いてDSM-IV人格障害の基準を評価した。評価は、一人または二人の修士レベルの心理学者が患者に問診し、第三の心理学者が患者に近いインフォーマントに問診して得た内容に基づく。このシステムは、DSMの変化に応じて発達したものであるが、各個別のSPD基準について0.68-0.84の範囲を持ち、全体としてK = 0.73の信頼度を持つ。このシステムによってSPDを比較グループから区別する生物学的研究がシステムの正当性を支持することが理解される。10

【0241】

医学的評価過程

患者およびコントロールは全て、治験に参加する前に広範な医学的評価を受ける。医学的評価としては、既往歴、身体検査、全血球数、血液化学(SMA-18)、VDRL、甲状腺機能検査、通例の尿分析、尿毒物学スクリーニング、呼吸分析器、EKG、ESR、および胸部X線がある。女性は妊娠試験を受けた。患者は、重篤な医学的または神経性疾患または何らかの心臓血管病が存在する場合、または、明瞭な既往が確認された場合、排除された。20

【0242】

物質乱用に基づく排除

全ての患者に対し、一人または二人の信頼できる評価試験者によるSCID-P問診に基づいてアルコールおよび薬剤/使用/依存の有無についてスクリーニングを行った。過去の依存または最近の乱用に関する基準を満たした患者は、治験から排除された。

【0243】

認識バッテリー

認識バッテリーは、標準的視覚および聴覚連続試行タスクを含む注意力測定を含む。すなわち、CPT(AX-CPT)(Braver & Cohen, Prog. Brain Res. 121:327-49(1999))の修正AXバージョンを含む動作記憶試験、N-バックタスク(Callicott他, Cereb. Cortex 10:1078-92 (1998); Callicott他, Neuropsychopharmacology 18:186-96 (2000))、視覚空間動作記憶のDOT試験(Kirrane他, Neuropsychopharmacology 22:14-18 (2000))、および、言葉による動作記憶を測定する聴覚ペーシング連続加算試験(Diehr他, Assessment 5:375-87(1998)))である。30

【0244】

ジヒドレキシジン(6a)の例示工程

患者は工程室で試験した。そこでは看護スタッフが副作用の存在を監視し、15分置きに生命徵候をチェックした。ジヒドレキシジンまたは偽薬は、少なくとも1日の間を隔てた、二つの別々の工程日の午前10:00に投与した。ジヒドレキシジンは、0.2 mg/kgの用量(ただし、20 mgを超えない用量)で皮下に投与した。認識試験は、午後1:00から開始して約1時間から1時間半実施した。試験は、この時間において、二つの工程日で完了した。この工程には、15名のSPD被験者および15名の正常なコントロール被験者が参加した。被験者は、初回偽薬または初回活性条件に対してランダム化され、グループ内で層化された。認識試験の他に、PANSS, CGI, SPQ, Beckうつ病およびSpielberger不安症評価試験を用いて症状の臨床評価結果を得た。40

【0245】

患者は少なくとも2週間(フルオキセチンの場合6週間)薬物の服用を断ち、認識試験の前夜の深夜以降、および試験当日は一日禁煙した。

【0246】

10

20

30

40

50

データ分析プラン

認識成績変数に関する、健康なコントロールとSPD被験者の間の差は、二つのグループにおける偽薬日と薬日を比較する多変数解析によって測定した。その他の臨床変数、例えば、分裂型基準の数またはD₁受容体結合との相関は、データの分布に応じて、PearsonかSpearmanかいずれかの適当な相関分析を用いて行った。

【0247】

パワー分析

最初のペルゴリド治験において大きな範囲を持つ効果規模が観察されたので、このサンプルサイズにおいて大きな効果規模を検出するのに十分なパワーが試行サンプルにおいて得られたものと考えられる。

10

【0248】

[方法実施例13]

fMRIを用いて、統合失調症患者において認識強化剤によって誘発された脳変化を調べる。

この方法は、現在の抗精神病治療に対して認識強化剤を加えることが、動作記憶および内部の概念形成機能を改善するかどうかを評価する。認識障害は、統合失調症の主要特徴であり、職業的・社交的成績不振の予測因子となる。流暢な発語タスク（VFT）と結びつけた画像実験から、統合失調症では、左側頭葉の脱活性化が不能であること、および、左前前頭皮質の過剰活性との結合が見られるが、これは、左前前頭皮質と側頭葉の間の機能的断絶を反映するか、または、異常な帯状回がこの前頭-側頭接続を修飾していることが示唆されている。

20

【0249】

安定な非定型的抗精神病治療を受ける6名の患者についてVFT実施中の脳活動を、BOLD fMRIを用いて連続的に測定した。測定は基礎状態で行い、また再び、盲検交差設計に基づいて12週間ドネゼビル（アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）と偽薬を服用するようグループをランダム化した後で行った。ドネゼビル付加によって、偽薬および基礎ライン走査と比べると、左前頭葉および帯状回活性の増加を伴う機能的正常化が得られた。この実験から、統合失調症における認識および神経細胞接続において帯状回が積極的な役割を果たすことが支持された。

30

【0250】

[方法実施例14]

統合失調症患者における局所的脳活性（血流およびタスク特異的活性化）に関するヒト治験

本法は、単一用量が、具体的には20 mgの6aの皮下投与であるが、生理食塩水コントロール注射と比べて、(a)統合失調症患者の前前頭皮質の安静時血流（造影剤注入による還流fMRIで測定した場合）において測定可能な増加をもたらすかどうか、(b)動作記憶に関与する領域の神経活動の増加（BOLD fMRIで測定した場合）をもたらすかどうか、(c)ほとんど副作用がなく受け容れられるかどうか、および／または、(d)認識機能を改善する潜在能力をもつかどうかを評価する。

40

【0251】

本法は、統合失調症と診断された20名のSCID成人における、被験者内交差設計を含む。被験者は、抗精神病薬剤の安定的投与を受ける外来患者で、中等度の負の残余症状を持つ。スクリーニング診察時、被験者は参加に同意し、評価を受け、コンピュータを介して実施されるいくつかの神経心理学的試験に関する訓練・演習を受けた。被験者は、試験の前夜に入場を許可された。翌朝8時、IV、s.c. およびヘップロックをつけたまま、3T MRIスキャナーの所に連れていかれた。午前の安静時血流について走査を受け、次に、n-バック動作メモリータスクの最中にBOLD fMRIを受けた。それから、本明細書記載のD₁受容体アゴニスト、例えば、ジヒドレキシジン6aまたは偽薬を、皮下投与で15分に渡って服用した。次の45分間被験者は、動作記憶タスク時環流時およびBOLD活性時における断続的MRI走査を受けた。反応データおよび血清濃度も採取した。次に、被験者は診察のために病院に

50

戻された。注射を全くせずに午後6時に反復MRI走査を実施した。翌朝、被験者は、1日目スケジュールの反復を実施し、本発明のD₁受容体アゴニストか、偽薬のいずれか、1日目に服用していない方を服用した。被験者は、2日目の午後6時走査の後で病院から解放された。安全性に関する追跡問診を、退院後1週、1月、および3ヶ月に実施した。

【0252】

加入基準の中には、DSM-IV(SCID-I/P)の構造的臨床問診によって定められる統合失調症のDSM-IV基準に合致する患者で、治療を受けているが、PANSスコア>50であるが90未満、およびPANSの負性スコアが少なくとも4によって定義されるいくつかの症状を抱える患者も含まれる。患者は、18から65歳の男女である。患者は、少なくとも2週間抗精神病剤の安定的な投与を受ける。患者は、少なくとも2週間下記の向精神薬を服用しない。すなわち、3環性抗うつ剤、フェノチアジン、チオチキセン、クロザピン、または、抗コリン性薬剤または刺激剤である。精神的遅滞を除き、同時的軸II診断は許される。

【0253】

排除基準としては、癲癇または発作障害の既往歴、大きな脳挫傷、頭蓋骨における金属埋め込み、大きな頭部外傷の既往歴、最近(2週間)の急激な精神病の悪化、または緊張性サブタイプを示す被験者、DSM-IVによって分裂感情性障害と診断された被験者、物質依存性(DSM-IV)および現在大うつ障害(Calgaryのうつ等級スケール>9)と診断された被験者、臨床的に重大な心臓血管病または脳血管病の既往歴、調整不能の血圧、または異常ECGを有する被験者、腎または肝機能不全の被験者、妊娠女性または哺乳中の母親、1日2箱以上の喫煙者、閉所恐怖症、または、以前にMRI走査で問題を起こした被験者、造影剤注射に対してアレルギーを持つ被験者である。

【0254】

一次試験終末点(単数または複数)

前頭皮質血流。前頭皮質の安静時血流が、環流fMRI法により、基礎状態、および、本明細書記載のD₁受容体アゴニスト、例えば、6a 20 mgの、または偽薬の皮下投与後、断続的に測定された。測定値は、絶対データとして表される他に、午前の基礎値に対する変化(パーセントとして表す)としても表された。D₁受容体アゴニストによるrCBF増加の可能性を調べるために、日内比較の他に、日間比較も行った。

【0255】

血流変化。特別修正3.0 T MRIスキャナーにおいてエコー平面BOLD-fMRIを用い、動作記憶タスク(n-バック)中の相対的局所脳血流(rCBF)を測定した。

【0256】

二次試験終末点

統合失調症患者におけるD₁受容体アゴニスト効果の特性を解明するために、反応時間、n-バックにおけるエラー頻度、副作用の症状チェックリスト、およびBPRSおよびPANSスコアを評価した。

【0257】

[方法実施例15]

ドーパミン受容体におけるジヒドレキシジンの結合および活性

【0258】

【表11】

| 薬 | ラット線条体(nM) | | クローン受容体(nM) | | | | |
|----------|------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | D ₁ 型 | D ₂ 型 | D _{1A} C-6 (サル) | D _{2L} C-6 (ラット) | D ₃ C-6 (ラット) | D ₄ CHO (ラット) | D ₅ HEK (ヒト) |
| SCH23390 | 0. 69 | — | 0. 32 | — | — | — | 1. 0 |
| クロルプロマジン | — | 1. 19 | — | 0. 74 | 0. 9 | 20 | — |
| ジヒドレキシジン | 5. 5 | 24. 4 | 2. 2 | 183 | 18 | 13 | 16 |

10

20

30

40

50

【0259】

ジヒドレキシジンを、40箇所の結合部位(D_1 部位以外)についてスクリーニングしたところ、 D_2 ドーパミン受容体(IC_{50} = 約230 nM)以外の全てにおいて不活性($IC_{50} > 10 \mu M$)であることが判明した。 D_1 部位を除いては、ジヒドレキシジンは、ただ後シナプス性 D_2 ドーパミン受容体のみを刺激するようである。ジヒドレキシジンは、ドーパミンと同じくらい効果的であり、アデニル酸環化酵素を刺激する点ではドーパミンよりも約70倍強力である。この作用は、 D_1 アゴニストSCH23390によっては阻止されるが、 D_2 5-HT2ムスカリン性、あるいはアルファ-、またはベータ-アドレナリン性受容体アンタゴニストによっては阻止されない。ジヒドレキシジンは、ラット、サル、およびヒトの脳組織ではアデニル酸環化酵素刺激において十分な効力を示す。ジヒドレキシジンは、ドーパミン放出、またはその再摂取の阻止という点では不活性である。

【0260】

サルの認識行動に対する作用

パーキンソン病患者と同様、ドーパミン性神経細胞を損傷された靈長類は、手順を踏む認識タスクを実行するのに困難を覚える。前前頭皮質においてドーパミン枯渇したサル、および、MPTP投与無症状靈長類では認識欠陥の見られることが報告されている。サルの前前頭皮質に D_1 アゴニストを局所注射すると、記憶に導かれる急激な往復運動を要求するタスクの施行においてエラーや潜時の延長が誘発された。これは、靈長類の前前頭皮質の記憶、予測機能において D_1 受容体が重要な役割を果たしていることを示唆する。Arnstein等の所見はこの解釈と一致する。部分的 D_1 アゴニストSKF38393の投与は、高齢の、レゼルビン投与サルにおいて空間的動作記憶を改善し、一方、完全 D_1 アゴニストジヒドレキシジンは、若い、無処置のサルに改善をもたらしたという。近年、ジヒドレキシジンは、慢性的低用量MPTP投与を受けたサルに引き起こされた認識障害を改善することが見出された。

【0261】

[方法実施例16]

ドーパミン受容体におけるジナスボリンの結合および活性

【0262】

【表12】

| 薬 | ラット線条体(nM) | | クローン受容体(nM) | | | | | |
|----------|------------|---------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------|
| | D_1 型 | D_2 型 | D_{1A} C-6 (サル) | D_{2L} C-6 (ラット) | D_3 C-6 (ラット) | D_4 CHO (ラット) | D_5 HEK (ヒト) | |
| SCH23390 | 0. 69 | — | 0. 32 | — | — | — | — | 1. 0 |
| クロルプロマジン | — | 1. 19 | — | 0. 74 | 0. 9 | 20 | — | |
| ジナスボリン | 5. 93 | 31. 3 | 6. 1 | 59 | 10 | 60 | 5. 0 | |
| SKF38393 | 20 | — | 8. 6 | — | — | — | 80 | |
| キンピロール | >5000 | 28. 8 | — | 221 | 4. 5 | — | — | |

【0263】

ジナスボリンは、ラット脳の線条体においてアデニル酸環化酵素を活性化する点でドーパミンと同じくらい効果的であった。さらに、ジナスボリンは、残留受容体が低下している場合でもドーパミンと同じくらい効果的であった。これは内在活性が等しいことを示す。

【0264】

ジナスボリンはまた、クローンされたヒト D_1 型受容体におけるアデニル酸環化酵素を刺激する点で完全作用活性を示した。ジナスボリンは、 D_1 および D_5 受容体の両方において、ドーパミンと比べると、同程度に効果的か、より強力である。いくつかの実験のデータを下記の表にまとめた。これらは、ジナスボリンが、アデニル酸環化酵素を刺激する点で D_1 および D_5 受容体を機能的に区別しないことを示している。

10

20

30

40

50

【0265】

【表13】

| ジナスボリンは hD ₁ および hD ₅ 受容体を強力に活性化する | | |
|--|-----------------------------|----------------|
| | EC ₅₀ (nM) ± SEM | |
| 試験リガンド | D ₁ | D ₅ |
| ドーパミン | 486±157 | 114±186 |
| ジナスボリン | 28±9 | 10±2 |

【0266】

10

HEK細胞で完了した実験は、少なくとも3回の別々の実験結果を表す（平均 ± SEMとして表す）。

【0267】

いくつかの異なるシグナル伝達システムと結合する、ジナスボリンとD₂型受容体との相互作用を調べた。もっとも広範に用いられる終末点、アデニル酸環化酵素は、D₁型受容体によって刺激されるが、D₂型受容体はcAMP合成を抑制する。完全アゴニスト活性は、ドーパミン活性、すなわち原型D₂アゴニストキンピロールの活性に対して試験リガンドの活性を比較することによって測定する。

【0268】

CHO細胞においてD_{2L}およびD₄受容体を仲介して発現されるフォルスコリン(FSK)刺激アデニル酸環化酵素活性に対するジナスボリンの抑制能力を調べた。ジナスボリンは、アデニル酸環化酵素を、原型D₂アゴニストキンピロールと同程度に抑制する。この結果は、D_{2L}受容体においてcAMP合成と結合した完全アゴニスト活性が見られることを示唆する。下表は、D_{2L}およびD₄両受容体におけるジナスボリンの作用をまとめたものである。ジナスボリンは、CHO細胞において発現されるD_{2L}およびD₄両受容体においてcAMP合成の抑制に対して完全アゴニストであることを示す。

20

【0269】

【表14】

| ジナスボリンは D _{2L} および D ₄ 受容体を強力に活性化する | | |
|---|-----------------------------|----------------|
| | EC ₅₀ (nM) ± SEM | |
| 試験リガンド | D _{2L} | D ₄ |
| ドーパミン | - | 1752±682 |
| ジナスボリン | 81±21 | 60±18 |
| キンピロール | 3±1 | - |

30

【0270】

少なくとも3回の別々の実験を行った（平均 ± SEMとして表す）。

【図面の簡単な説明】

【0271】

40

【図1】図1は、ジヒドレキシジンおよびその他のヘキサヒドロベンゾ[a]フェナンスリジン化合物の調製として実施例1-5で詳述した化学変換を示す。(a) 1. ベンジルアミン、H₂O；2. ArCOCl、Et₃N；(b) h；(c) BH₃ · THF；(d) H₂、10% Pd/C；(e) 48% HBr、加熱還流。

【図2】図2は、ジノキシリンおよびその他のクロメノ[4,3,2-de]イソキノリン化合物の調製として実施例6-8で詳述した化学変換を示す。(a) 1. NaH、THF；2. CH₃OCH₂Cl、0から室温まで；82%；(b) 1. n-BuLi；2. -78から室温；76%；(c) KNO₃、H₂SO₄；89%；(d) Pd(Ph₃)₄、KOH、Bu₄N⁺Cl⁻、H₂O、DME、加熱環流；(e) TsOH · H₂O、MeOH；98%；(f) DMF、K₂CO₃、80；86%；(g) PtO₂、AcOH、HCl、H₂；99%；(h) R-L、K₂CO₃、アセトン；(i) BBr₃、CH₂Cl₂、-78から室温；72%。

50

【図3】図3は、2-トルイル酸エチルから、ジナプソリンおよびその他のナフトイソキノリン類を合成する際の例示の中間体である、2-メチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-イソキノロンの調製として実施例9で詳述した化学変換を示す。(a) NBS (N-ブロモスクシンイミド)、過酸化ベンゾイル、CCl₄、加熱還流；(b) サルコシンエチルエステルHCl、K₂CO₃、アセトン；(c) 1. NaOEt、EtOH、加熱還流、2. HCl、加熱還流。

【図4】図4は、2,3-ジメトキシ-N,N'-ジエチルベンズアミドで例示される、ベンズアミド置換体から、ジナプソリンおよびその他のナフトイソキノリン類の調製として実施例10で詳述した化学変換を示す。(a) 1.sec-ブチルリチウム、TMEDA、Et₂O、-78℃、2. 化合物20、3. TsOH、トルエン、加熱還流；(b) 1. 1-クロロエチルクロロギ酸、(CH₂Cl)₂、2. CH₃OH；(c) TsCl、Et₃N；(d) H₂、Pd/C、HOAc；(e) BH₃・THF；(f) 濃H₂SO₄、-40℃から-5℃；(g) Na/Hg、CH₃OH、Na₂HPO₄；(h) BBr₃、CH₂Cl₂。

【図5】図5は、1-ブロモ-3,4-メチレンジオキシベンゼンで例示される、ベンゼンおよびイソキノリン置換体から、ジナプソリンおよびその他のナフトイソキノリン類の調製するための交互合成法を示す。(a) Br₂/AlCl₃/ニート；(b) 1. n-BuLi、2. DMF；(c) LDA；(d) 33に32を加える；(e) HCl/THFに溶解したNaBH₃CN；(f) BBr₃/CH₂Cl₂。

【図1】

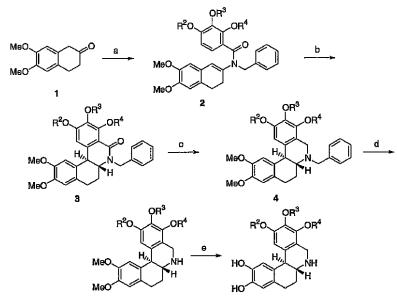


Fig. 1

【図2】

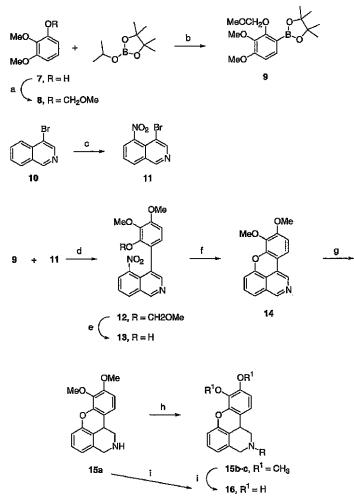


Fig. 2

【図3】

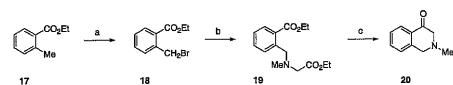


Fig. 3

【図4】

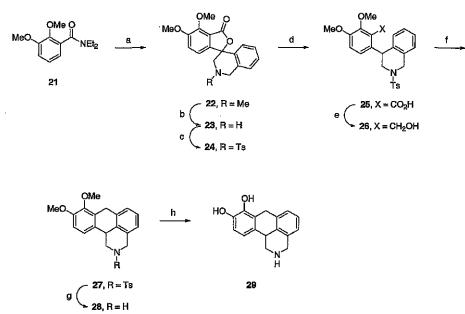


Fig. 4

【図5】

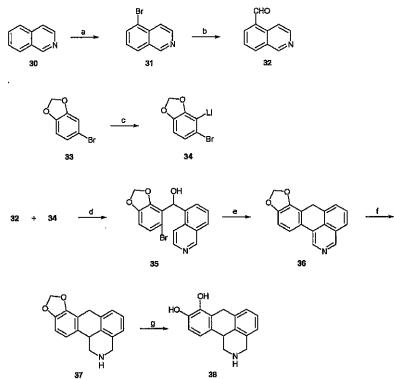


Fig. 5

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US04/43145 | | | | | | |
|--|--|---|------------|--|-----------------------|---|--|------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/35 US CL : 514/454 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/454 | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 6,420,351 B (TSAI et al.) 19 June 2002 (19.06.2002), see claim 3.</td> <td style="padding: 2px;">1-62</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | A | US 6,420,351 B (TSAI et al.) 19 June 2002 (19.06.2002), see claim 3. | 1-62 |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | |
| A | US 6,420,351 B (TSAI et al.) 19 June 2002 (19.06.2002), see claim 3. | 1-62 | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> | | See patent family annex. | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 18 August 2005 (18.08.2005) | Date of mailing of the international search report 30 SEP 2005 | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230 | Authorized officer <i>Thurman Page</i> Telephone No. 00 | | | | | | | |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 9/12 (2006.01) | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01) | A 6 1 P 25/20 | |
| A 6 1 P 15/08 (2006.01) | A 6 1 P 15/08 | |
| A 6 1 P 25/30 (2006.01) | A 6 1 P 25/30 | |
| A 6 1 P 17/02 (2006.01) | A 6 1 P 17/02 | |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 | |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01) | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |

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

(72)発明者 ニコラス , ディヴィッド , アール

アメリカ合衆国・インディアナ州 4 7 9 0 6 · ウエスト ラファイエット・ノース 2 2 5 ウ
エスト 4 7 4 0

(72)発明者 ポストレスウェイト , ロバート , ネイル

アメリカ合衆国・インディアナ州 4 6 0 7 7 - 9 3 7 8 · ジオンスヴィレ・ハント クラブ レ
ーン 7 2 7 4

F ターム(参考) 4C034 CJ04

| |
|--|
| 4C050 AA02 BB07 CC18 DD10 EE01 FF01 GG03 HH01 |
| 4C084 AA20 MA02 NA14 ZA012 ZA022 ZA052 ZA122 ZA152 ZA162 ZA182 |
| ZA422 ZA752 ZA812 ZA892 ZB072 ZC392 |
| 4C086 AA01 AA02 BC27 CB22 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 |
| ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA42 ZA75 ZA81 ZA89 ZB07 ZC39 |