

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4339939号
(P4339939)

(45) 発行日 平成21年10月7日 (2009. 10. 7)

(24) 登録日 平成21年7月10日 (2009. 7. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 A

A 6 1 K 31/47 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 A

A 6 1 K 31/505 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 25/16 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 9 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-180311

(22) 出願日 平成10年6月26日 (1998. 6. 26)

(65) 公開番号 特開平11-71373

(43) 公開日 平成11年3月16日 (1999. 3. 16)

審査請求日 平成17年5月13日 (2005. 5. 13)

(31) 優先権主張番号 97201950. 9

(32) 優先日 平成9年6月26日 (1997. 6. 26)

(33) 優先権主張国 オランダ (NL)

(73) 特許権者 398057282

ナームローゼ・フエンノートチャツプ・オルガノン

オランダ国、5349・アー・ペー・オッス、クロステルストラート・6

(74) 代理人 100062007

弁理士 川口 義雄

(74) 代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100140523

弁理士 渡邊 千尋

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

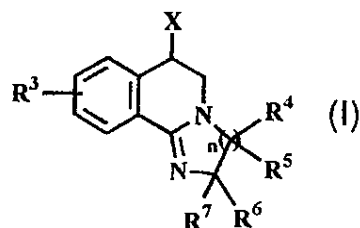
(54) 【発明の名称】 テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

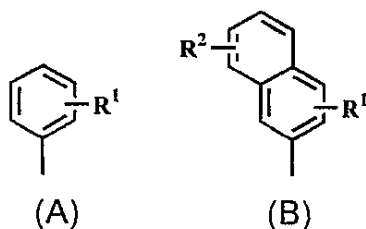
式 (I) :

【化 1】



[式中、X は基 (A) または (B) :]

【化 2】



であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同じでも異なってもよく、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよびハロゲンから選択される 1 以上の置換基を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同じでも異なってもよく、各々、水素、 C_{1-6} アルキコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキルから選択され； n は 1 または 2 である。] の化合物または薬剂的に許容され得るその塩であり、ただし、該化合物は (rac) - 6 - フェニル - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリンではない、化合物。

10

【請求項 2】

X が (A) である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 3】

R^1 が水素、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選択される 1 以上の置換基を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が 4 - 位にある請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が各々水素である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 1 である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

(rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；
 (-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；
 (+) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；
 (rac) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；
 (-) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；
 (+) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

40

ならびに薬剂的に許容され得るその塩から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に定義した、式 (I) の化合物または薬剂的に許容され得るその塩を薬剂的に許容され得る担体とともに含む薬剤組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に定義した、式 (I) の化合物または薬剂的に許容され

50

得るその塩の、うつ病を治療または予防する薬物の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ある種のテトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン誘導体、それらの製造法、それらを含む薬剤組成物およびそれらの医療、特にうつ病の治療における使用に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

うつ病は、よく起こる、重くて、生命を脅かす疾患であり、その影響は持続的で、衰弱させる。

10

【0003】

イミプラミンおよびアミトリプチリンなどの第一世代の古い抗うつ剤は、過剰投与すると重篤な毒性を招き、患者のコンプライアンスを小さくする可能性がある、有害な心臓血管性および抗コリン作用性副作用を有する。1970年代半ば以降に利用されている、非定型抗うつ剤およびセロトニン再吸収阻害剤（SSRI）などの新しい第二世代の薬物は、それら自体の特定の型の副作用、例えば、睡眠妨害、胃腸疾患、性的問題および不安などを伴う。リチウムは種々の有害な副作用を招き、しばしば、コンプライアンスを小さくしたり、後に再発を招く。現在使用されているリチウムに代わるものとしてのカルバマゼピンおよびバルプロエートは、リチウムほどの効力はなく、それぞれ、造血および肝臓毒性という負荷を余計に持っている。

20

【0004】

抗うつ剤のそれらの短所のために、新規薬物に対する研究が続いている。そこで、セロトニンの再吸収阻害のほかに、ノルアドレナリンおよびドーパミンの再吸収も阻害する新規薬物群が見いだされた。

【0005】

ドーパミン再吸収の阻害は、気分の急速な高まりを生むと考えられ、それらの化合物はうつ病症状の急性緩和に適する。これは、作用の開始が2週間以上遅いセロトニンおよびノルアドレナリン再吸収ブロッカーなどの公知の抗うつ剤に対してかなり有利であると考えられる。

30

【0006】

さらに、本発明化合物は、ドーパミン再吸収ブロック能に関して、先行技術の化合物より鎮静作用が小さく、従って、精神運動遅延患者の治療により適している。すなわち、本発明の化合物のより広い薬理学的プロファイルにより、作用開始時間が早く、効力範囲が広く、副作用が有利に低下したプロファイルを有する抗うつ剤が得られる。また、これら化合物は、年配で治療抵抗性の二極性（bipolar）うつ病患者の治療に特に有効であると考えられる。

【0007】

本発明の化合物は、パーキンソン病、肥満症、不安障害、中枢神経痛、嗜癖および分裂病患者の陰性症状ならびに本明細書で挙げる他の多数の障害の治療に対しても使用できる。

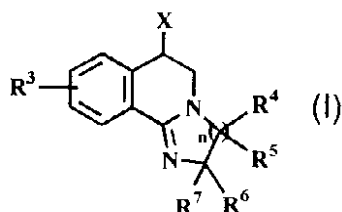
40

【0008】

すなわち、一つの側面によれば、本発明は、治療で使用するための式（I）：

【0009】

【化5】



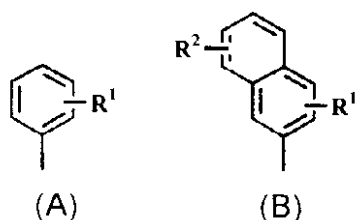
【 0 0 1 0 】

[式中、X は基 (A) または (B) :

【 0 0 1 1 】

【 化 6 】

10



【 0 0 1 2 】

であり、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同じでも異なってもよく、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよびハロゲンから選択される1以上の置換基を表し； R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、同じでも異なってもよく、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキルから選択され； n は1または2である。]の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物を提供する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明の別の側面によれば、うつ病または本明細書で挙げる病気もしくは障害の治療または予防において使用するための式 (I) の化合物ならびに薬剂的に許容され得るその塩および溶媒化合物が提供される。

30

【 0 0 1 4 】

【 課題を解決するための手段 】

本明細書で使用する時、基または基の一部としてのアルキルとは、直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。アルキル基 (または下記で定義する他の基のいずれか) における炭素原子数は添え字で示し、例えば C_{1-6} アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。そのようなアルキル基としては、メチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルおよびネオヘキシルが挙げられる。 C_{1-6} アルキルチオとしては、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオが挙げられる。

40

【 0 0 1 5 】

アルケニル基を参照する場合は、*E*-もしくは*Z*-型またはそれらの混合物であってもよく、また、少なくとも3個の炭素原子を含む場合は、分岐していてもよい基を含む。特定のアルケニル基の例としては、ビニル、アリル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、イソペンテニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ネオヘキセニルおよび1-メチル-2-プロペニルが挙げられる。アルコキシおよびアルキニルは、当業者によって理解される意味を有し、直鎖および分岐鎖を含む。アルコキシ基の例としては、メトキシおよびエトキシが挙げられ、アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルおよびブチニルが挙げられる。

【 0 0 1 6 】

50

本明細書で使用する時、シクロアルキルおよびシクロアルケニルとは、当業者によって理解される意味を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルが挙げられる。

【0017】

ハロゲンとは、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を含む。

【0018】

環上置換基 R^1 は、フェニル基 (A) に存在する場合は、2、3、4、5または6位のいずれかの1以上に位置することができる。1個の環上置換基の具体例としては、4-クロロまたは4-フルオロが挙げられる。複数の置換基の例としては、3-クロロ、4-フル

10

オロおよび3, 4-ジクロロが挙げられる。環上置換基 R^1 がナフチル基 (B) に存在する場合は、1、3および4位のいずれかの1以上に位置することができる。環上置換基 R^2 および R^3 は、利用できる位置のいずれかの1以上に位置することができる。

【0019】

式 (I) の化合物ならびにそれらの塩および溶媒化合物は、1以上のキラル中心を含み、ジアステレオマーおよびエナンチオマーなどの立体異性体として存在する可能性があることも認識されよう。本発明は、その範囲内に上記した立体異性体を含み、式 (I) の化合物ならびにそれらの塩および溶媒化合物の個々の (R) および (S) エナンチオマーの各々は実質的に遊離している。すなわち、会合している他のエナンチオマーおよび二つのエナンチオマーを実質的に等量含むラセミ混合物などの該エナンチオマーのいずれかの割合

20

の混合物は、5%未満、好ましくは2%未満、特に1%未満である。

【0020】

治療用途の場合、式 (I) の化合物の塩は酸付加塩であり、酸は薬剂的に許容され得るものである。しかし、薬剂的に許容され得ない酸の塩も、例えば薬剂的に許容され得る化合物の製造または精製において用途を見いだすことができる。薬剂的に許容され得るものもされ得ないものも、塩は全て本発明の範囲内である。

【0021】

本発明に係る塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸などの鉱酸に由来する薬剂的に許容され得る酸付加塩、ならびに酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、マレイン酸 (シス-ブテン二酸)、マ

30

ロン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、メタンスルホン酸およびアリールスルホン酸 (例えば、p-トルエンスルホン酸) などの有機酸に由来するものが挙げられる。本発明に係る好ましい塩としては、塩酸、シュウ酸、フマル酸およびマレイン酸付加塩が挙げられる。

【0022】

本発明に係る溶媒化合物としては、水和物が挙げられる。

【0023】

(rac) - 6 - フェニル - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ [2, 1-a] イソキノリン化合物およびその製造法は、J. Org. Chem. 35, (4), 1178-1180 (1970) の合成研究に記載されている。そのため、該化合物自体に対しては保護を求めない。すなわち、

40

さらに別の側面によれば、本発明は、上記で定義した式 (I) の化合物を提供するが、ただし、該化合物は (rac) - 6 - フェニル - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ [2, 1-a] イソキノリンではない。

【0024】

式 (I) の下記化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物は、ただし書きがあってもなくても、本発明に係る好ましい化合物を表す。

【0025】

(i) X は (A) である。

【0026】

(ii) R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選択される1以上の置換基を表し

50

、好ましくは、 R^1 は4 - 位 (Xが(A)の場合)にある。

【0027】

(iii) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は各々水素である。

【0028】

(iv) nは1である。

【0029】

(v) X、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は上記(i) ~ (iv)で定義した通りである。

【0030】

うつ病の治療に有用であることが分かっている本発明に係る特に好ましい化合物は、

(rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

(-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

(+) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

(rac) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

(-) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

(+) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン；

ならびに薬剂的に許容され得るその塩および溶媒化合物である。

【0031】

本発明はさらに、うつ病または上記した障害のいずれかに苦しんでいる、または苦しみやすい動物、例えばヒトなどの哺乳類の治療法を含み、該方法は、有効量の式(I)の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物を投与することを含む。

【0032】

さらに別の側面では、本発明は、うつ病または上記した疾患もしくは障害のいずれかを治療または予防するための薬物の製造における式(I)の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物の使用を提供する。

【0033】

その治療において式(I)の化合物ならびに薬剂的に許容され得るその塩および溶媒化合物が特に有用であるうつ病状態は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神障害の診断および統計マニュアル)、第4版 - 改訂、American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994)において情動障害として分類されるものであり、特に断らない限り、気分障害、例えば特定の情動障害ならびに二極性および抑うつ性障害が挙げられる。

【0034】

式(I)の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物のヒトの治療における他の用途は、下記状態の治療を含む。

【0035】

- ・ 恐怖神経症、パニック神経症、不安神経症、心的外傷後ストレス障害および急性ストレス障害などの不安障害
- ・ 注意欠陥障害
- ・ 肥満症、神経性食欲不振および過食症などの摂食障害
- ・ 境界性人格障害などの人格障害
- ・ 分裂情動障害、薄弱障害(dilusional disorders)、shared精神病障害、暫時精神病障害および精神病障害などの精神分裂症ならびに他の精神病障害
- ・ 睡眠発作 - 脱力発作症候群

10

20

30

40

50

- ・物質関連障害
- ・性的機能障害
- ・睡眠障害

治療効果達成に必要とされる式(Ⅰ)の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物(本明細書では活性成分とも言う)の量は、もちろん、特定の化合物、投与方法、患者の年齢および状態、ならびに治療を受ける特定の障害または疾患によって変わる。

【0036】

上記障害のいずれかに対する一日の適切な用量は、患者(例えば、ヒト)の体重1 kgにつき0.01~125 mgの範囲、好ましくは0.1~50 mgの範囲、最も好ましくは0.25~25 mgの範囲である。望ましい用量は、一日に適切な間隔で投与される1、2、3、4、5またはそれ以上回数のサブ用量として与えることができる。

10

【0037】

活性成分のみを投与することは可能であるが、薬剤組成物として与えるのが好ましい。従って、本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物または薬剂的に許容され得るその塩もしくは溶媒化合物を薬剂的に許容され得るその担体および所望により他の治療薬とともに含む薬剤組成物を提供する。担体は、組成物の他の成分と相溶性であり、その患者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0038】

組成物としては、経口、直腸、鼻腔内、局所(経皮、頬および舌下など)、膣または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、硝子体内)投与に適するものが挙げられる。組成物は、調剤分野で周知の方法、例えば、Gennaroら、Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版、Mack Publishing company, 1990、特にPart 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufactureを参照)に記載のものなどの方法を使用して製造できる。該方法は、活性成分を1以上の補助成分を構成する担体と結合させる工程を含む。該補助成分としては、フィラー、結合剤、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、芳香剤および湿潤剤などの当技術分野で通常使用されるものが挙げられる。

20

【0039】

経口投与に適する組成物は、各々予め測定した量の活性成分を含むビル、錠剤またはカプセルなどの離散単位として;粉末または顆粒として;溶液または懸濁物として提供できる。活性成分は、ペーストまたはペーストとして提供することもでき、または、リポゾーム内に含めることもでき、または、活性成分の放出を遅くする他の組成物に入れて提供することもできる。

30

【0040】

直腸投与用組成物は、座剤または浣腸として提供できる。

【0041】

非経口投与に対しては、適する組成物として、水性および非水性滅菌注射が挙げられる。該組成物は、単位用量または多用量容器、例えば、密封したバイアルおよびアンプルに入れて提供でき、使用前に滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。

40

【0042】

鼻腔吸入投与に適する組成物としては、用量計量加圧エロゾル、ネブライザーまたは注入器によって発生させることができる微粉末または噴霧が挙げられる。

【0043】

本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物の下記製造法を含む。

【0044】

以下の説明において、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、特に断らない限り、式(Ⅰ)においてそれらに帰属させた意味を有する。

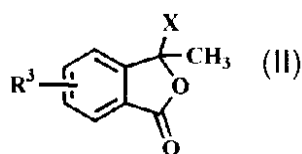
【0045】

第一の一般的方法Aによれば、一般式(Ⅰ)の化合物は、一般式(Ⅱ)：

50

【 0 0 4 6 】

【 化 7 】



【 0 0 4 7 】

の化合物をエチレンジアミンまたはその誘導体もしくは化学的等価物と反応させることにより製造できる。例えば、エチレンジアミンの各種有機および無機酸との一塩を使用することができ、好ましくはエチレンジアミン p - トルエンスルホン酸塩 (1 : 1) である。反応は溶媒の存在下、高められた温度で、または典型的には約 200 の温度で熔融させて行うことができる。

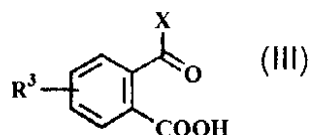
10

【 0 0 4 8 】

一般式 (II) の中間体は、式 (III) :

【 0 0 4 9 】

【 化 8 】



20

【 0 0 5 0 】

の化合物を適切な有機金属試薬と反応させてラク톤を形成することにより製造することができる。有機金属試薬は、例えばリチウムまたは亜鉛試薬および好ましくはグリニャール試薬であり、例えば $C H_3 - L^1$ (L^1 は適切な脱離基、例えば塩素または臭素原子などのハロゲンである。) から誘導される。好ましくは、塩化または臭化メチルマグネシウムを、ヘキサン、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの非極性溶媒の存在下、約 - 40 ~ 120 の温度、一般には還流温度で使用する。式 (III) の化合物は、化学文献に記載された方法によって製造することができ、または市販されている。

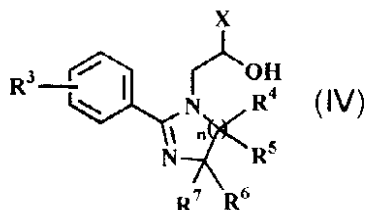
30

【 0 0 5 1 】

第二の一般的方法 B によれば、一般式 (I) の化合物は、脱水剤または酸触媒、好ましくは濃硫酸の存在下、高められた温度、例えば 50 で、一般式 (IV) の中間体を環化することによって合成できる。

【 0 0 5 2 】

【 化 9 】



40

【 0 0 5 3 】

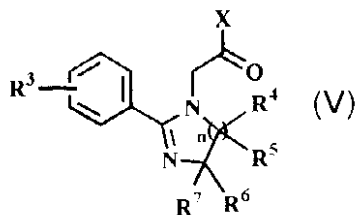
式 (IV) の中間体は、当業者に周知の方法を使用して、式 (V) のケトン還元することにより製造できる。適する還元剤としては、アルキル水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウムまたはボランもしくは置換ボランなどの水素化物が挙げられる。反応は、ジエチルエーテルおよび / またはテトラヒドロフランなどの非極性溶媒中で行うことができる。他の適する水素化物としては、アルコールなどの極性溶媒中、 - 30 ~ 100 の

50

温度での水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

【 0 0 5 4 】

【 化 1 0 】



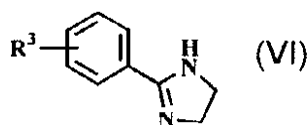
10

【 0 0 5 5 】

一般式 (V) のこれらの化合物は、中間体 (VI) の選択したハロゲン化フェナシルとの反応を、好ましくはその前に塩化トリフェニルメチルで保護してモノアルキル化物質 (V) を得た後に行うことにより得ることができる。

【 0 0 5 6 】

【 化 1 1 】



20

【 0 0 5 7 】

中間体 (VI) は、容易に入手でき、または適切に置換したベンゾニトリルをエチレンジアミンまたはその誘導体もしくは化学等価物と、溶媒の存在下または非存在下、高められた温度で反応させることにより得ることができる。

【 0 0 5 8 】

式 (I) の化合物の個々のエナンチオマーは、上記した方法の一つによって得られた立体異性体の混合物から、当技術分野で周知の方法を使用することにより得ることができる。例えば、Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel and S.H. Wilen, Chapter 7, 1994に記載の方法を使用する。特に、それらは、光学活性な酸によって塩を形成した後、構成成分のジアステレオマーを、分別結晶またはキラル物質を充填したカラム (例えば、分離用キラル液体またはガスクロマトグラフィー) を使用した示差吸着により分離するなどの方法によりジアステレオマーに変換することにより得ることができる。

30

【 0 0 5 9 】

一方のエナンチオマーが好ましい場合はいつでも、分別結晶後の主に他方のエナンチオマーから成る残りの画分または得られた他方のエナンチオマーは、ジメチルスルホキシドなどの適切な溶媒中、種々の温度、一般には室温で水酸化カリウムなどの適切な塩基によってラセミ化させることができ、得られたラセミ体は、収率を高めるためにもう一度分割することができる。最終的な 6 - アリール - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [2 , 1 - a] イソキノリンは、そのまま単離することができ、または、望ましい酸付加塩もしくは誘導体に変換することができる。ごく一般的には、塩酸、シュウ酸またはフマル酸などの薬剂的に許容され得る酸から得られる付加塩が好ましい。

40

【 0 0 6 0 】

必要に応じて、または所望により、上記した 1 以上の工程の後に、さらに下記の 1 以上の工程を任意の順序で行うことができる。

【 0 0 6 1 】

- (i) 残りの保護基を脱離する ;
- (ii) 式 (I) の化合物またはその保護された形を式 (I) の別の化合物またはその保護された形に変換する ;
- (iii) 式 (I) の化合物またはその保護された形を式 (I) の化合物またはその保護され

50

た形の薬剂的に許容され得る塩または溶媒化合物に変換する；

(iv) 式 (I) の化合物またはその保護された形の薬剂的に許容され得る塩または溶媒化合物を式 (I) の化合物またはその保護された形に変換する；

(v) 式 (I) の化合物またはその保護された形の薬剂的に許容され得る塩または溶媒化合物を式 (I) の別の薬剂的に許容され得る塩または溶媒化合物に変換する；

(vi) 式 (I) の化合物が (R) および (S) エナンチオマーの混合物として得られる場合は、その混合物を分割して所望のエナンチオマーを得る。

【0062】

本発明はさらに、全ての新規中間体、特に式 (II)、(IV) および (V) の化合物を含む。本発明に係る具体的中間体としては、

3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン；

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン；および

3 - (4 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン

が挙げられる。

【0063】

下記実施例は説明のためだけのものであり、本発明の範囲を決して限定するものではない。

【0064】

【実施例】

実施例 1: 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン

130 g の 2 - (4 - クロロベンゾイル) 安息香酸の 300 ml の無水テトラヒドロフランにおける溶液を窒素下で 30 分かけて塩化メチルマグネシウムの無水テトラヒドロフランにおける 3 M の攪拌溶液 900 ml に滴下した。滴下の後、反応混合物を還流温度で 1 時間放置した。その後、氷浴で室温に冷却し、1 l の 2 N 硫酸水溶液をゆっくり添加し、次いで 600 ml のトルエンを添加した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、脱水して真空蒸発させた。バルブ - バルブ蒸留 (0.1 mm Hg/160) により 60 g の 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノンが黄色油状物として得られた。M . S . (C . I .) (M / Z) : 260 [M + H]⁺

同様の方法で下記化合物を製造した。

【0065】

3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン: M . S . (C . I .) (M / Z) : 243 [M + H]⁺; 2 - (4 - フルオロベンゾイル) 安息香酸から製造；

3 - (4 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン: M . S . (C . I .) (M / Z) : 239 [M + H]⁺; 2 - (4 - メチルベンゾイル) 安息香酸から製造；

3 - (2 - ナフチル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン: M . S . (C . I .) (M / Z) : 275 [M + H]⁺; 2 - (2 - ナフトイル) 安息香酸から製造；

実施例 2: (rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ [2, 1 - a] イソキノリン塩酸塩

60 g の 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 1 (3 H) - イソベンゾフラノンおよび 257g のエチレンジアミン p - トルエンスルホン酸塩 (166 ml のエチレンジアミンを 470 g の p - トルエンスルホン酸で処理し、2 - プロパノールから結晶化させた) の混合物を 200 に加熱し、この温度で一晩放置した。反応混合物を冷却させ、850 ml の 1 N 塩酸水溶液を添加した。得られた混合物を 600 ml のクロロホルムで抽出した。有機層を 700 ml の 1 N 水酸化カリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、真空蒸発させた。残渣を - 20 でジエチルエーテルおよびヘキサンの 1 : 3 混合物から結晶化させると、46 g の (rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ [2, 1 - a] イソキノリンが黄色固体として得られた。塩酸塩を、塩酸のメタノール溶液を添加することにより製造し、(rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイ

10

20

30

40

50

ミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン塩酸塩を得た。融点 230 。

【0066】

同様の方法で下記化合物を製造した。

【0067】

(rac) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(Z) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩：融点 164 ； 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1(3H) - イソベンゾフラノンから製造；

(rac) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 6 - (4 - メチルフェニル)イミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(Z) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩：融点 152 ； 3 - (4 - メチルフェニル) - 3 - メチル - 1(3H) - イソベンゾフラノンから製造；

(rac) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 6 - (2 - ナフチル)イミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(E) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩：融点 216 ； 3 - (2 - ナフチル) - 3 - メチル - 1(3H) - イソベンゾフラノンから製造

実施例3：(-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(E) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩

40 gの6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリンに、300 mlのエタノールおよび30 mlの水を77 gの(+) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスホリナン2 - オキシドとともに添加した。混合物を加熱すると、透明な溶液が得られた。次いで、室温に冷却し、さらに1時間攪拌した。生成した固体を濾過し、200 mlのエタノールおよび20 mlの水の混合物から再結晶させると、31 gの物質が得られ、これを1 Nの水酸化カリウム水溶液で処理して、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル溶液を乾燥させ、蒸発させて、残渣をヘキサンから結晶化させると、9 gの(-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリンが白色固体として得られ、エナンチオマー過剰率は99%より大きかった。全部で8 gの(-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリンおよび3.3 gの(E) - 2 - ブテン二酸を100 mlの熱2 - プロパノールに溶解し、室温に冷却した。濾過により、10.9 gの(-) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(E) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩が単離された。融点 184 。

【0068】

実施例4：(+) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン(E) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩

実施例3で得た残りの母液を真空蒸発させ、1 Nの水酸化カリウム水溶液およびトルエンの混合物中で加熱した。トルエン層を分離し、真空蒸発させると、(+) - エナンチオマーに富む25 gの6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリンが得られた。この量を200 mlのエタノールおよび20 mlの水に45 gの(-) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスホリナン2 - オキシドとともに溶解した。その混合物を加熱すると、透明な溶液が得られた。室温に冷却後、白色固体が沈殿し、これを濾別して、エタノール/水(10:1)から再結晶させた。得られた固体を1 N水酸化カリウム水溶液およびジエチルエーテルに分配させた。ジエチルエーテル溶液を蒸発させ、残渣をヘキサンから結晶化させると、7 gの(+) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリンが白色固体として得られ、エナンチオマー過剰率は99%より大きかった。(E) - 2 - ブテン二酸(1:1)塩は、実施例3の記載と同様に製造した。融点 181 。

【0069】

実施例5：(rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1-a〕イソキノリン

100 mlの無水ジメチルスルホキシドに(+) - エナンチオマーに富む14 gの6 - (4 - ク

10

20

30

40

50

ロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン (エナンチオマー過剰率は87%) を溶解した。この溶液に6 g の水酸化カリウム粉末を添加し、混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水およびジエチルエーテルに分配し、有機層をブラインで洗浄して脱水し、蒸発させると、12 g の (rac) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリンが得られた。

【0070】

実施例 6 : (-) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩全部で1.5 g の (rac) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリンを、Chiracel™ OJ 50×2 cmカラムを使用して、52 の温度、10 ml / 分の流速で、0.2% のジエチルアミンを含む95:5のヘキサン - エタノール混合物によるキラル HPLC により分離した。約18分ごとに、120 mg (2×950 μl) を注入した。29.6 分に溶離した画分を一緒にして減圧下で蒸発乾固すると、600mg の化合物が得られ、メタノール中の1当量の (E) - 2 - ブテン二酸を添加することによりその (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩に変換すると、(-) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩が得られた。エナンチオマー純度 > 99.5%、融点 205 。

【0071】

実施例 7 : (+) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩

実施例 6 に記載したキラル HPLC 分離の第二画分の38分に溶離したものを一緒にして、減圧下で蒸発乾固すると、590 mg の化合物が得られ、メタノール中の1当量の (E) - 2 - ブテン二酸を添加することによりその (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩に変換すると、600 mg の (+) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロイミダゾ〔2, 1 - a〕イソキノリン (E) - 2 - ブテン二酸 (1 : 1) 塩が得られた。エナンチオマー純度 > 99.5%、融点 205 。

【0072】

実施例 8 : in vitro 活性

Neuropharmacology Vol.27, No.3, pp.251-260, 1988に記載の方法を使用して、ドーパミン (DUP)、セロトニン (SUP) およびノルアドレナリン (NUP) 再吸収遮断の測定を行った。結果を下記表 1 に示す。

【0073】

【表 1】

実施例	NUP (pKi)	SUP (pKi)	DUP (pKi)
2a	7.9	7.4	7.15
4	8.15	7.0	7.2
3	8.1	7.3	7.15
2b	7.65	7.5	6.5
7	7.75	6.25	6.45
6	7.5	7.9	6.6
2c	7.75	6.9	7.05

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 3/04

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デイルク・レイセン

ベルギー国、ペー - 3 9 2 0 ・ロメル、ケルクストラート・2 6

(72)発明者 ヘラルダス・ステファナス・フランシスカス・ライフト

オランダ国、5 3 1 4 ・エー・ペー・オツス、モンステルストラート・6

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開昭 5 9 - 0 8 9 6 8 0 (J P , A)

特開昭 6 4 - 0 3 1 7 7 2 (J P , A)

J. Org. Chem. , 1 9 7 0 年 , vol.35 , 1178-1180

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 471/00-04

A61K 31/00-505

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)