

(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2019-531353

(P2019-531353A)

(43) 公表日 令和1年10月31日(2019.10.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 455/06 (2006.01)	C07D 455/06 CSP	4C064
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K 31/4375	4C086
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/18	
A61P 27/00 (2006.01)	A61P 27/00	
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-541837 (P2019-541837)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月22日 (2017.9.22)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年6月14日 (2019.6.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/000607
 (87) 国際公開番号 W02018/068429
 (87) 国際公開日 平成30年4月19日 (2018.4.19)
 (31) 優先権主張番号 201610890151.8
 (32) 優先日 平成28年10月13日 (2016.10.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

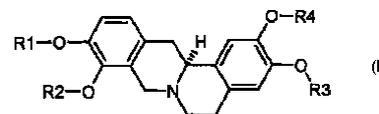
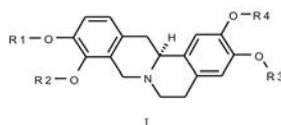
(71) 出願人 519136928
 経緯緯帯信息咨询 (北京) 有限公司
 JINGLUWEIDAI INFORMATION CONSULTING SERVICE (BEIJING) CO LTD
 中華人民共和国101503北京市密雲区北庄镇北庄村華盛路142号政府办公楼223室-2131王俊明
 WANG Junming Room 223-2131, Government Office Building, Huasheng Road 142, Beizhuang Village, Beizhuang Town, Miyu
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 重水素化化合物及びその医薬的用途

(57) 【要約】

本発明は、構造式 I で表される化合物およびその無毒性の薬学的に許容される塩に関するものである。R1、R2、R3、R4は、それぞれにメチル基 (-CH₃) またはトリ重水素化メチル基 (-CD₃) であり、そのうち、少なくとも一つは-CD₃である。当系の L-テトラヒドロパルマチンの重水素化誘導体は、薬学的作用が著しく向上されただけでなく、心臓への副作用、及び肝毒性も著しく減少され、個人差も著しく低減されている。

【化 1】

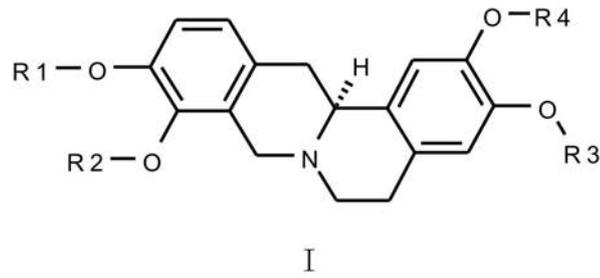


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I で表される化合物およびその無毒性の薬学的に許容される塩：

【化 1】



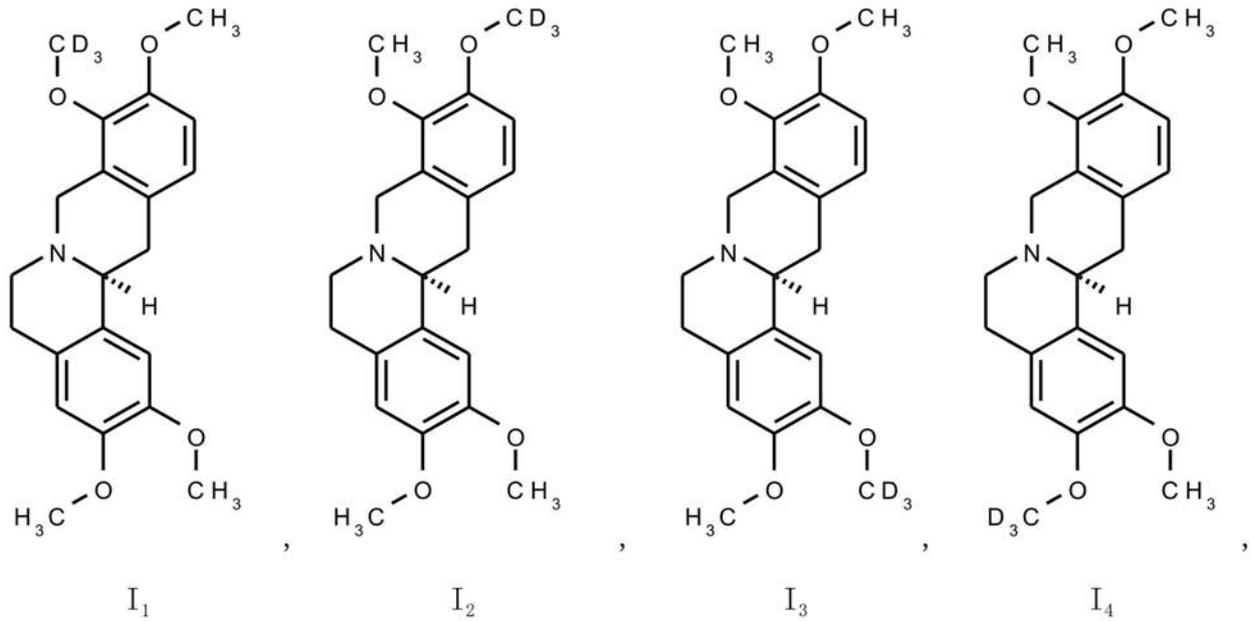
10

式 I のうち、R1、R2、R3、R4は、それぞれにメチル基 (-CH₃) またはトリ重水素化メチル基 (-CD₃) であり；R1、R2、R3、またはR4のうち、少なくとも一つは-CD₃である。

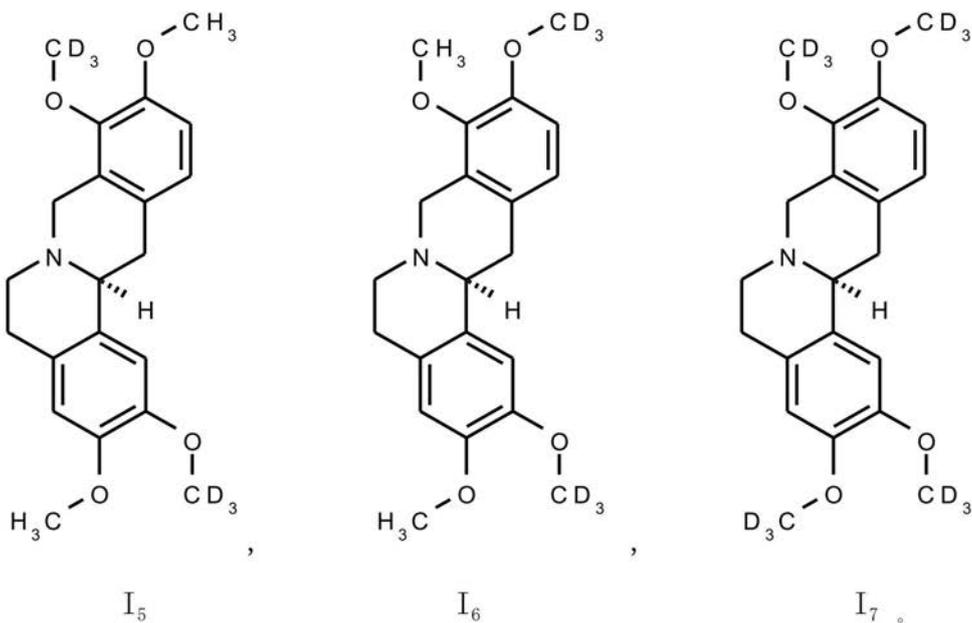
【請求項 2】

以下の構造から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



10



20

30

【請求項 3】

請求項 1 ~ 2 に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物を活性成分として含み、及び一種または多種の医薬用担体または賦形剤を含む薬物組成物。

40

【請求項 4】

請求項 1 ~ 2 に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物の、精神疾病治療薬の製造における用途。

【請求項 5】

疼痛が、炎症による疼痛、癌による疼痛、または抗腫瘍薬による疼痛から選ばれる、請求項 1 ~ 2 に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物の、疼痛疾病治療薬の製造における用途。

【請求項 6】

依存性疾患が、コカインによる依存性、メタンフェタミン系麻薬による依存性、オピオイド系麻薬または薬物による依存性、アルコール性依存性、喫煙による依存性又はケタミ

50

ンによる依存性から選ばれる、請求項 1 ~ 2 に記載のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその溶媒和物の、依存性疾患治療薬の製造における用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しいL-テトラヒドロパルマチンの重水素化誘導体またはその薬学的に許容される塩、これらの化合物を活性成分として含む薬物組成物、及び上記誘導体またはその薬学的に許容される塩の精神系薬物の製造における用途に関するものである。

【0002】

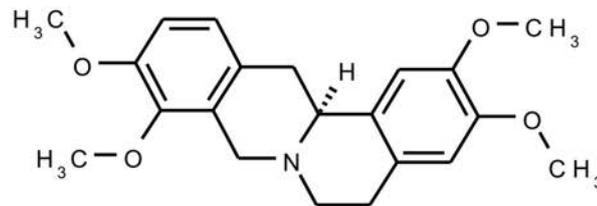
[技術背景]

10

L-テトラヒドロパルマチン(L-tetrahydropalmatine、THP)または別名ロタンジン(rotundine)は、パパベラ科植物であるコリーダリスの乾燥塊茎から抽出されたアルカロイドであり、鎮静、催眠、鎮痛などの多様な治療作用を有するため、临床上では頭痛、生理痛および不眠症の治療に用いられる。

【0003】

【化1】



20

L-テトラヒドロパルマチン

【0004】

最近の研究では、L-テトラヒドロパルマチンが、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、癌による疼痛、および抗腫瘍薬による疼痛に対して良好な鎮痛作用をもつことを発見した。L-テトラヒドロパルマチンは、長期投与しても依存性が生じないだけでなく、コカインによる依存性、メタンフェタミン系麻薬による依存性、オピオイド系麻薬または薬物による依存性、アルコール性依存性、喫煙による依存性及びケタミンによる依存性などの依存性疾患に対してよい治療作用を持つ。

30

【0005】

但し、L-テトラヒドロパルマチンは、血圧や心拍数などを下げる心臓への副作用がある；トランスアミナーゼの上昇などの肝毒性を引き起こすこともある；なお、L-テトラヒドロパルマチンは大きな個人差があるため、薬物の安全性及び有効性は不確実である。

【0006】

本発明は、新しいL-テトラヒドロパルマチンの重水素化誘導体に関するものであり、これらの重水素化誘導体は、薬理学的作用が著しく向上されただけではなく、心臓への副作用、及び肝毒性も著しく減少され、個人差も著しく低減されている。

40

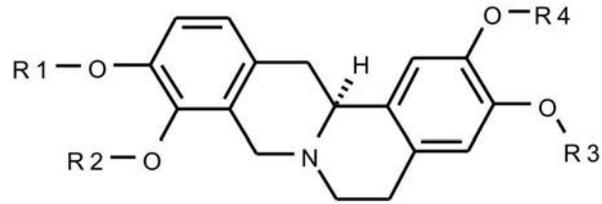
【0007】

[発明の内容]

本発明は、構造式 I で表される化合物およびその無毒性の薬学的に許容される塩を提供する。

【0008】

【化 2】



I

【 0 0 0 9 】

10

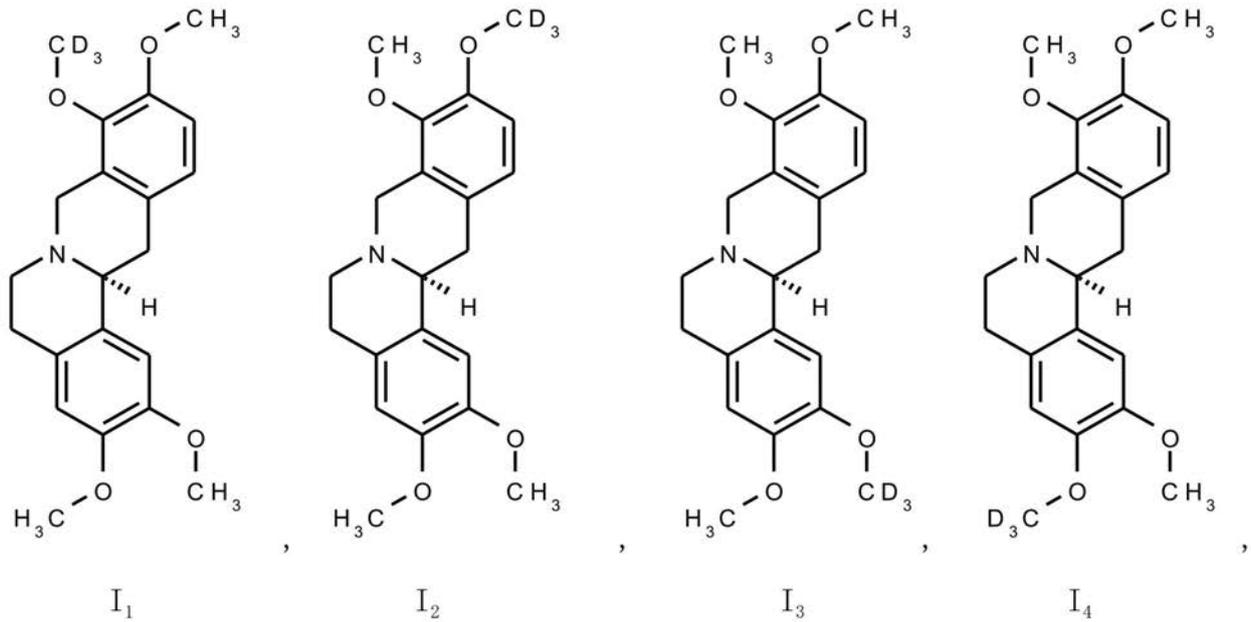
R1、R2、R3、R4は、それぞれにメチル基 (-CH₃) またはトリ重水素化メチル基 (-CD₃) であり、そのうち、少なくとも一つは -CD₃ である。

【 0 0 1 0 】

本発明では、以下の構造式から選ばれる、構造式 I で表される化合物及びその無毒性の薬学的に許容される塩を提供する：

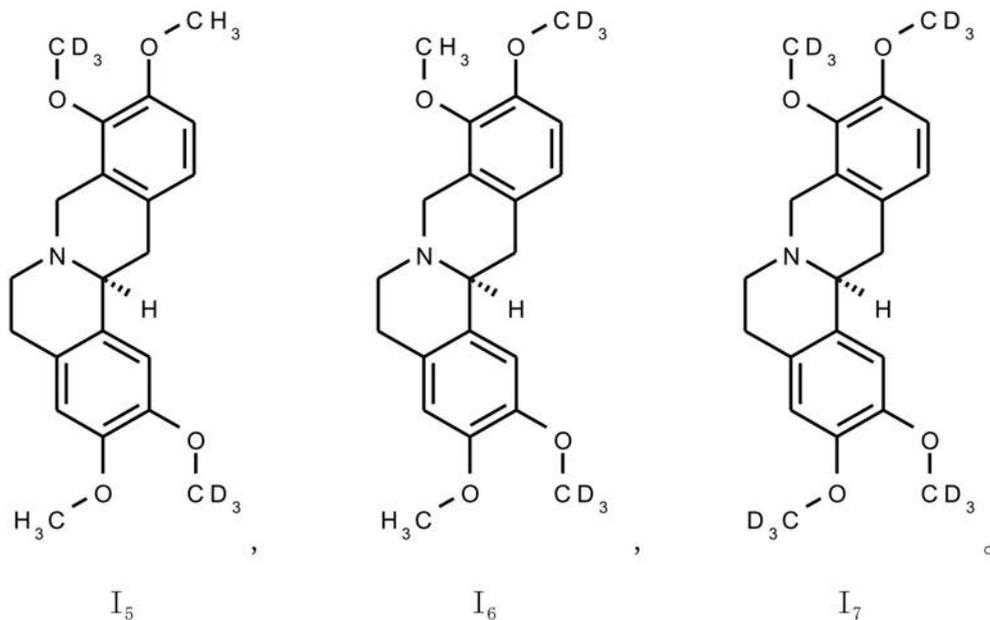
【 0 0 1 1 】

【化 3】



10

20



30

【0012】

本発明はまた、式 I で表される化合物、または式 I₁、I₂、I₃、I₄、I₅、I₆ または I₇ で示される化合物と、その無毒性の薬学的に許容される塩を活性成分として含み、そして適宜な賦形剤を含有する薬学的組成物を提供する。これらの薬学的組成物は、液剤、錠剤、カプセル剤または注射剤であって良い；これらの薬学的組成物は、注射ルートでの投与または経口ルートでの投与でもよい。

40

【0013】

本発明はまた、式 I で表される化合物、または式 I₁、I₂、I₃、I₄、I₅、I₆ または I₇ で示される化合物及びその無毒性の薬学的に許容される塩の、精神疾病治療のための薬物の製造における用途を提供する。

【0014】

さらに、本発明はまた、式 I で表される化合物、または式 I₁、I₂、I₃、I₄、I

50

5、I₆またはI₇で示される化合物及びその無毒性の薬学的に許容される塩の、疼痛疾病治療のための薬物の製造における用途を提供するが、上記の疼痛は、炎症による疼痛、癌による疼痛、抗腫瘍薬による疼痛から選ばれる。

【0015】

さらに、本発明はまた、式Iで表される化合物、または式I₁、I₂、I₃、I₄、I₅、I₆またはI₇で示される化合物及びその無毒性の薬学的に許容される塩の、依存性疾病治療のための薬物の製造における用途を提供するが、上記の依存性疾病は、コカインによる依存性、メタンフェタミン系麻薬による依存性、オピオイド系麻薬または薬物による依存性、アルコール性依存性、喫煙による依存性、ケタミンによる依存性から選ばれる。

【0016】

以下、実施例を持って本発明に対してさらなる説明をするが、本発明の範囲は、下記の実施例に限定されない。当業者は、本発明の精神および範囲から逸脱しないことを前提に、本発明に対して様々な変化および修飾をすることができることを理解できる。

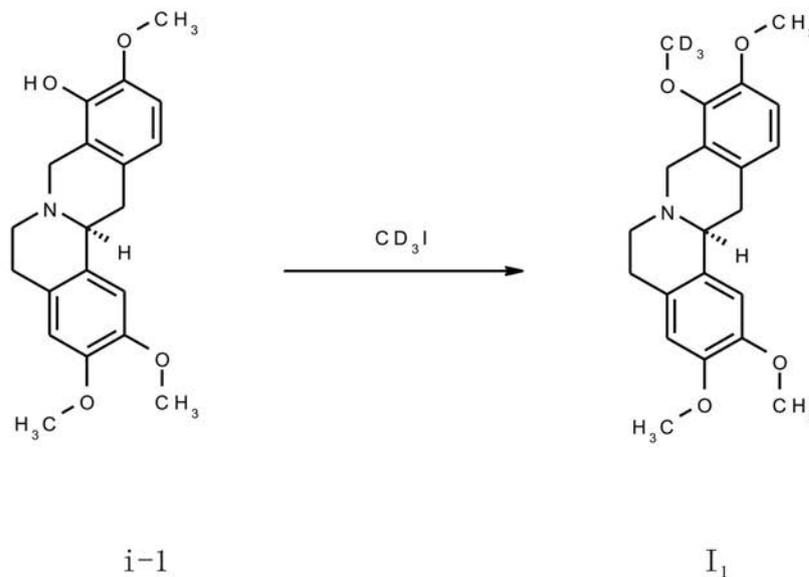
【実施例1】

【0017】

(13a S)-2,3,10-トリメトキシ-9-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I₁)の合成

【0018】

【化4】



【0019】

(13a S)-2,3,10-トリメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-9-オル(i-1) 341mg (1mmol)を、5mlのジメチルホルムアミドに添加し、攪拌溶解させる；その後、280mg(2mmol)の炭酸カリウムを添加し、攪拌しながら290mg(2mmol)のCD₃Iを滴下する。反応混合物を50℃で15時間攪拌反応させる。固体を濾過除去し、濾液を減圧条件で蒸発乾燥させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うが、ジクロロメタン：メタノール(10:1)で溶出させ、必要な成分を集積し、減圧条件で蒸発乾燥することで、I₁を130mg得た。核磁気共鳴分光法：¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 6.83(s, 1H)、6.78(d, 1H)、6.71(d, 1H)、6.65(s, 1H)、4.32(d, 1H)、3.88(s, 3H)、3.85(s, 3H)、3.81(s, 1H)、3.59-3.50(m, 2H)、3.24(dd, 1H)、3.21-3.10(m, 2H)、2.83(dd, 1H)、2.70-2.65(m, 2H)。

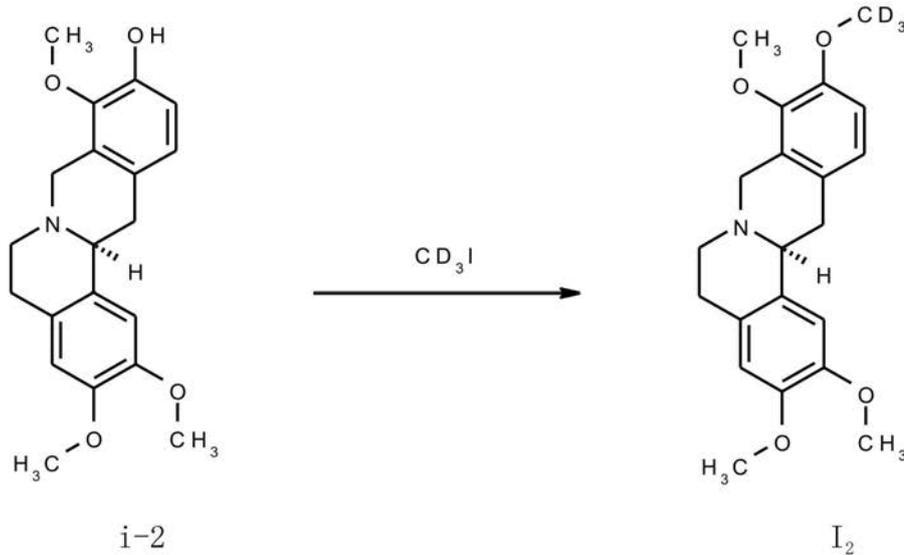
【実施例2】

【0020】

(13a S)-2,3, 9-トリメトキシ-10-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I₂)の合成

【 0 0 2 1 】

【 化 5 】



10

【 0 0 2 2 】

実施例1を参考に、i-1を(13a S)-2,3,9-トリメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-10-オール(i-2)に変えて、炭酸カリウム的作用でCD₃Iと反応させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うことで、I₂を105mg製造しうる。核磁気共鳴分光法：¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 6.81 (s、1H)、6.79 (d、1H)、6.72(d、1H)、6.64(s、1H)、4.30(d、1H)、3.85(s、3H)、3.82(s、3H)、3.74(s、1H)、3.60-3.50(m、2H)、3.25(dd、1H)、3.20-3.10(m、2H)、2.81(dd、1H)、2.71-2.65(m、2H)。

20

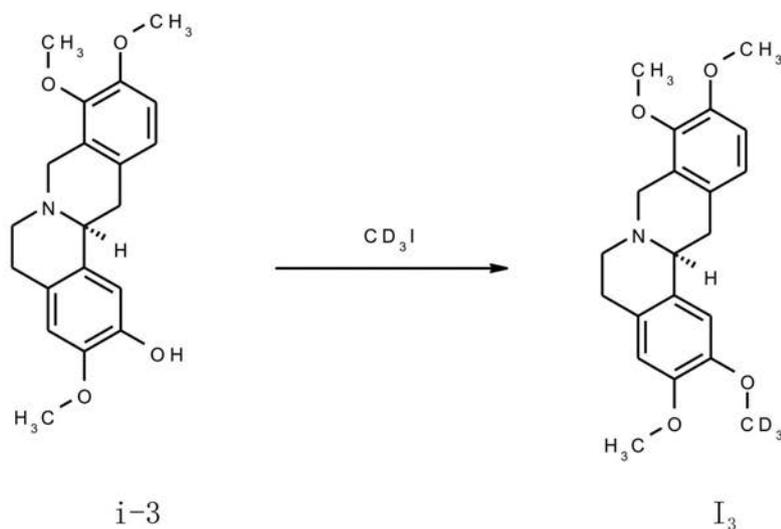
【 実施例 3 】

【 0 0 2 3 】

(13a S)-3,9,10-トリメトキシ-2-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I₃)の合成

【 0 0 2 4 】

【 化 6 】



40

【 0 0 2 5 】

実施例1を参考に、i-1を(13a S)-3,9,10-トリメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-2-オール(i-3)に変えて、炭酸カリウム的作用でCD₃Iと反応させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うことで、I₃を85mg製造しうる。核磁気共鳴分光法：¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 6.86 (s、1H)、6.79 (d

50

、1H)、6.75(d、1H)、6.68(s、1H)、4.35(d、1H)、3.86(s、3H)、3.81(s、3H)、3.61(s、1H)、3.55-3.50(m、2H)、3.22(dd、1H)、3.08-3.10(m、2H)、2.84(dd、1H)、2.70-2.65(m、2H)。

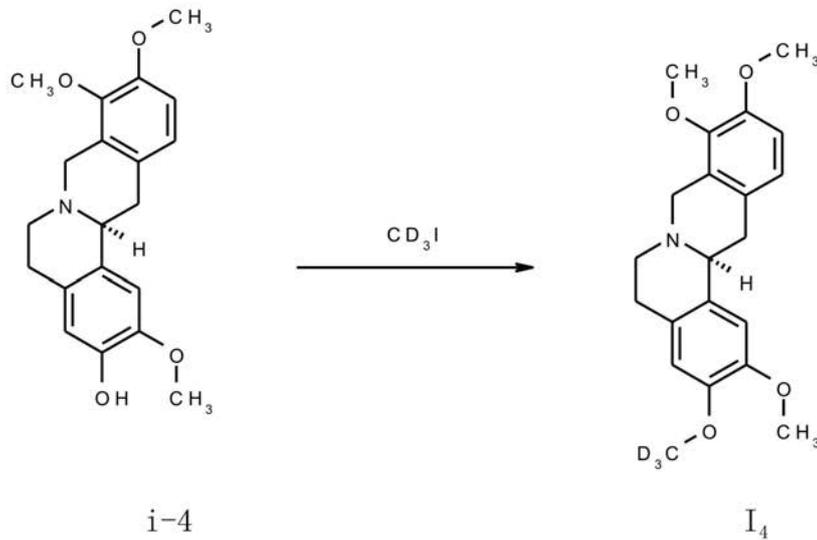
【実施例4】

【0026】

(13a S)-2,9,10-トリメトキシ-3-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I₄)の合成

【0027】

【化7】



10

20

【0028】

実施例1を参考にi-1を、(13a S)-2,9,10-トリメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-3-アルコール(i-4)に変えて、炭酸カリウム的作用でCD₃Iと反応させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うことで、I₄を92mg製造しうる。核磁気共鳴分光法：¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 6.90(s、1H)、6.82(d、1H)、6.75(d、1H)、6.65(s、1H)、4.38(d、1H)、3.89(s、3H)、3.86(s、3H)、3.68(s、1H)、3.56-3.51(m、2H)、3.25(dd、1H)、3.22-3.13(m、2H)、2.82(dd、1H)、2.71-2.68(m、2H)。

30

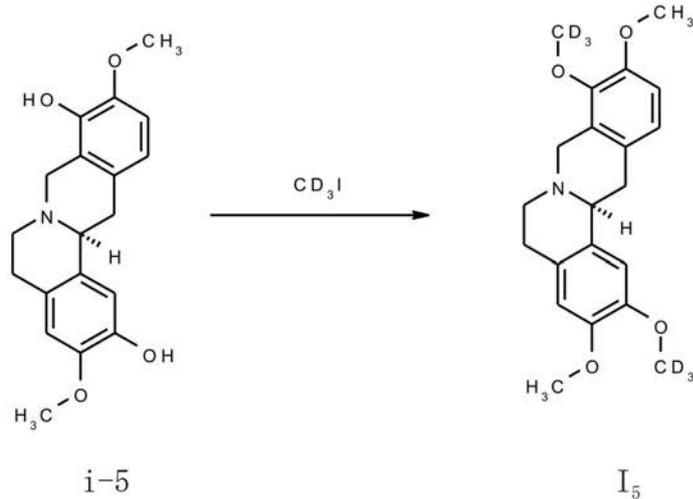
【実施例5】

【0029】

(13a S)-3,10-ジメトキシ-2,9-ジ-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I₅)の合成

【0030】

【化8】



10

【0031】

(13a S)-3,10-ジメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-2,9-ジオール (i-5) 327mg (1mmol) を、5ml のジメチルホルムアミドに添加し、攪拌溶解させる；その後、560mg (4mmol) の炭酸カリウムを添加し、攪拌しながら435mg (3mmol) のCD₃I を滴下する。反応混合物を50℃で15時間攪拌反応させる。固体を濾過除去し、濾液を減圧下で蒸発乾燥する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うが、ジクロロメタン：メタノール (10:1) で溶出し、必要な成分を集積し、減圧下で蒸発乾燥することで、I₅ を 115mg 得た。核磁気共鳴分光法：¹H-NMR (400MHz、CDCl₃): 6.88 (s, 1H)、6.77 (d, 1H)、6.73 (d, 1H)、6.61 (s, 1H)、4.32 (d, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.80 (s, 1H)、3.52-3.50 (m, 2H)、3.21 (dd, 1H)、3.17-3.10 (m, 2H)、2.80 (dd, 1H)、2.68-2.63 (m, 2H)。

20

【実施例6】

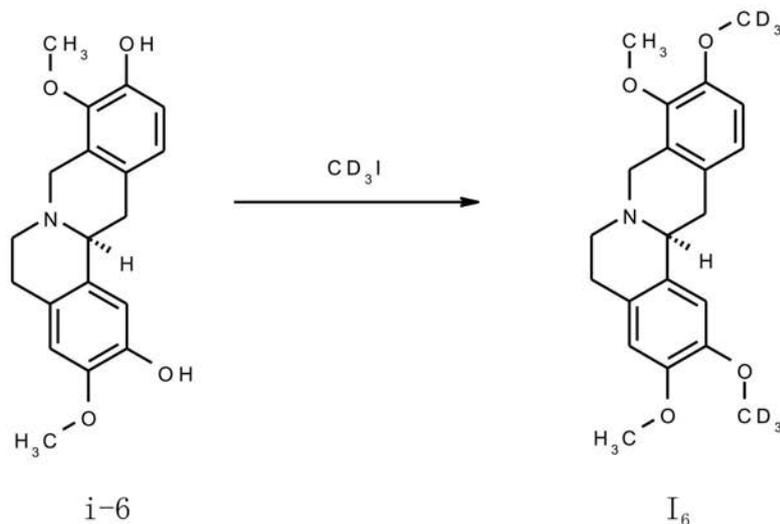
【0032】

(13a S)-3,9-ジメトキシ-2,10,10'-ジ-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン (I₆) の合成

30

【0033】

【化9】



40

【0034】

実施例5を参考に、i-1を(13a S)-3,9-ジメトキシ-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン-2,10-ジオール (i-6) に替えて、炭酸カリウムの作用でCD₃I と反応させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を行うことで、I₆ を

50

100mg製造しうる。核磁気共鳴分光法： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): 6.83 (s, 1H)、6.78 (d, 1H)、6.71(d, 1H)、6.65(s, 1H)、4.32(d, 1H)、3.88(s, 3H)、3.81(s, 1H)、3.59-3.50(m, 2H)、3.24(dd, 1H)、3.21-3.10(m, 2H)、2.83(dd, 1H)、2.70-2.65(m, 2H)。

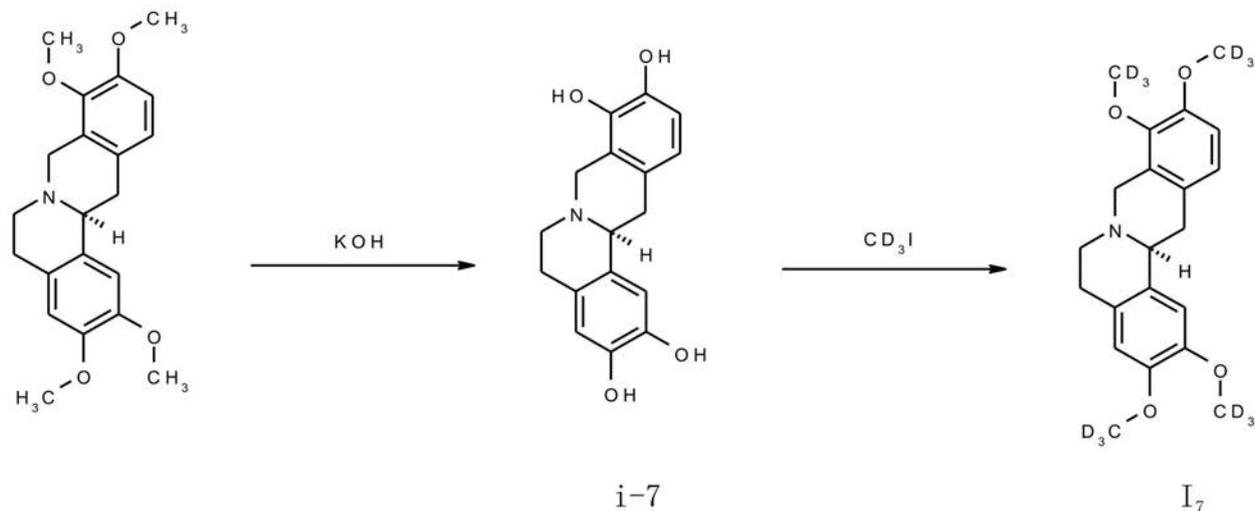
【実施例 7】

【0035】

(13a S)-2,3,9,10, -テトラ-[(トリ重水素)-メトキシ]-6,8,13,13a-テトラヒドロ-5H-イソキノリノ[2,1-b]イソキノリン(I_7)の合成

【0036】

【化10】



10

20

【0037】

60gのジエチレングリコールを100mLの反応フラスコに添加し、攪拌し、窒素ガスを流し、7gの水酸化カリウムを添加し、80℃まで昇温してから、さらに7gの水酸化カリウムを添加する。水酸化カリウムが完全溶解した後に温度を210℃まで昇温し、水分を除去する。温度が安定した後に、3.55g (10mmol) のL-テトラヒドロパルマチンを添加し、205-210℃で1.5h加熱する。その後、反応混合物を氷塊中に注ぎこみ、固体塩化アンモニウムにてpHを8~9に中和し、固体が析出されると、その固体を濾過集積し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離するが、ジクロロメタン：メタノール(2:1)で溶出し、必要な成分を集積し、減圧下で蒸発乾燥させることでi-7を1.1g得た。

30

【0038】

900mg (3mmol) のi-7を10mlのジメチルホルムアミドに添加し、攪拌溶解させる；その後、2.0g (15mmol) の炭酸カリウムを添加し、攪拌しながら2.2g (15mmol) の CD_3I を滴下する。反応混合物を50℃で15時間攪拌反応させる。固体を濾過除去し、濾液を減圧下で蒸発乾燥させる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離するが、ジクロロメタン：メタノール(10:1)で溶出し、必要な成分を集積し、減圧下で蒸発乾燥させることで、 I_7 を120mg得た。核磁気共鳴分光法： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): 6.87 (s, 1H)、6.75 (d, 1H)、6.70(d, 1H)、6.61(s, 1H)、4.30(d, 1H)、3.61-3.50(m, 2H)、3.23(dd, 1H)、3.17-3.05(m, 2H)、2.81(dd, 1H)、2.72-2.67(m, 2H)。

40

【実施例 8】

【0039】

ラットのホルマリンモデルにて胃内灌流投与の鎮痛作用を評価

SDラット(雄、体重160-180g)を無作為に群分けしたが、6匹1群とし、それぞれの投与量を各自胃内灌流投与してから、PVCの観察箱に入れた。30分後、ラットの左後足に20 μL の2.7%ホルマリン溶液を皮下注射してから、素早くPVC観察箱に戻し観察した。ラットがホルマリンを注射した足底を舐める時間を、早期反応(0-5分、I相)および晚期反応(15-30分、II相)として各自記録した。観察時間内にラットが舐める時間の長さに基づ

50

き、受験化合物の鎮痛活性を評価した。実験データは、平均値±標準偏差の形で表示し、舐める時間が短いほど、化合物の鎮痛効果は優れていることを表している。結果は表1で示す。

【0040】

【表1】

表1 ラットのホルマリンモデルにおける胃内灌流投与の鎮痛作用

薬物	投与量 (mg/kg)	I相反応時間(秒)	II相反応時間(秒)	薬物	投与量 (mg/kg)	I相反応時間(秒)	II相反応時間(秒)
溶媒		79.3±10.7	218.7±12.7	I ₄	20	90.3±29.0	151.2±31.6
					40	61.5±36.6	74.3±38.0
THP	20	86.8±37.3	185.2±39.7	I ₅	20	85.8±28.0	112.7±29.2*
	40	40.6±28.3*	97.5±33.6*		40	53.4±23.5*	66.5±27.6*
I ₁	20	82.4±33.2	194.0±35.7	I ₆	20	41.9±9.2**	66.7±8.7**
	40	42.6±45.0*	92.7±25.1*		40	38.6±9.4**	40.3±9.0**
I ₂	20	82.1±16.3	64.5±19.5*	I ₇	20	45.2±9.9**	58.2±12.5*
	40	41.0±10.7	46.5±16.0*		40	35.7±9.0**	35.9±13.6*
I ₃	20	79.6±31.3	126.3±29.6				
	40	45.1±29.4	72.3±37.8*				

溶媒群との比較、* P<0.05、** P<0.01。

【実施例9】

【0041】

ラット慢性坐骨神経圧迫神経痛モデルにおける胃内灌流投与の鎮痛作用を評価

S Dラット(雄、体重160-180g)をペントバルビタールナトリウム(40mg/kg)で麻酔し、右後大腿の中部の坐骨神経を分離した。坐骨神経の分岐手前のところで、無菌ガラスフックを使って坐骨神経を周囲の組織から分離させ、無菌クロミックグット(4号、直径0.15mm)で4個の緩い輪を結紮するが、輪ごとの間隔は1-2mmである。局部にペニシリン粉末を撒き、筋肉組織と皮膚を縫合してから、コルク屑を敷いた檻に入れる。偽手術群では坐骨神経を露出させだけに、他の処置は上記と同じである。手術後のラットを金属檻に入れ、そして違う重さの繊維糸でラットの足底を刺激するが、毎回の刺激間隔は5秒とし、10回刺激してそのうち4回-6回ラットに足を挙げる反応を起こさせる繊維糸が見つかるまで続き、その重さを記録し、その重さを閾値と設定する(単位:g)。同時に、各重さの繊維糸で10回刺激した際に、動物の足あげ反応を起こした回数を記録し、最高閾値を26gと設定した。

【0042】

動物を一群5 - 6匹に組み分けし、胃内灌流投与し、投与後1時間の疼痛閾値を測定する。閾値統計は、ノンパラメトリックWilcoxon 2-Sample Test 及びKruskal- Wallis Test 法を採用した；SASSデータ処理ソフトウェアにてデータ分析を行った。

【0043】

鎮痛率(%) = (薬物処置後の疼痛閾値 - 薬物処置前の疼痛閾値) / (最大鎮痛閾値 - 薬物処置前の疼痛閾値) × %。実験結果は表2で示す。

【0044】

【表2】

表2 ラット慢性坐骨神経圧迫神経痛モデルにおける胃内灌流投与の鎮痛作用

薬物	投与量 (mg/kg)	鎮痛率 (%)	薬物	投与量 (mg/kg)	鎮痛率 (%)
THP	20	27.41	I ₅	20	39.40
	40	68.36		40	67.56
I ₂	20	59.00	I ₆	20	63.80
	40	68.86		40	69.12
I ₃	20	44.80	I ₇	20	70.67
	40	68.67		40	73.53

【実施例10】

【0045】

オキシコドン (oxycodone) 誘導ラットに対する場所嗜好の抑制作用

SDラット(雄、体重160-180g)を、仕切りドアを開けた条件つき場所嗜好性訓練箱に入れ、ラットが15分以内に各箱で留まった時間を測定し、これを持ってラットの自然的傾向性を判断した。その後、白い箱で留った時間によりラットを無作為に群分けしたが、1群10匹ずつにした。白い箱は薬ありとし、黒い箱は薬無しとした。胃内灌流投与で受験化合物を投与した40分間後に、オキシコドン(2.5 mg/kg、s.c.)または生理食塩水を皮下注射してから、すぐにラットを白い箱または黒い箱に入れて、45分間訓練するが、1日一回、9日間続けた。10日目に、ラットを仕切りドアを開けた訓練箱内に入れ、15分以内にラットが白い箱で留まった時間を測定し、ラットの嗜好効果への評価をした。実験結果は表3で示す。

【0046】

10

20

30

【表 3】

表 3 オキシコドン誘導ラットに対する場所嗜好の抑制作用

薬物	測定待薬物投与量 (mg/kg)	薬有箱で留まる時間 (Mean ± S, s)
溶媒		112.11 ± 32.23
オキシコドン + 塩水		365.02 ± 23.06
オキシコドン + THP	10	253.23 ± 77.14
	20	157.04 ± 60.6**
オキシコドン + I ₂	10	193.94 ± 44.3*
	20	140.59 ± 28.52**
オキシコドン + I ₆	10	183.27 ± 33.97*
	20	129.35 ± 23.66**
オキシコドン + I ₇	10	154.32 ± 21.38**
	20	135.40 ± 25.09**

溶媒群との比較、* P<0.05、** P<0.01。

【実施例 11】

【0047】

ラットの血圧及び心拍数への影響

S Dラット(雄、体重160-180g)は、投与前に12時間禁食させるが、給水は自由にさせる。ラットを無作為に群分けし、ペントバルビタールナトリウムを50~60mg/kgの量で腹腔注射し麻酔させた。ラットを手術台に仰向きに寝かし、頸部の中央から皮膚を切開するが、切り口は2.5cm程度である。皮下組織と、正中筋肉と、を分離させ、気管を十分露出させ気管内挿管手術を行った。右側から後側に皮下組織を分離させ、右頸部の総動脈と、迷走神経および交感神経と、を露出させ、頸動脈挿管手術を行う。最後に、気管挿管および頸動脈挿管をそれぞれ呼吸トランスデューサーおよび血圧トランスデューサーに接続してから、さらに多機能生理データ記録装置に接続する。手術30分後に、胃内灌流投与する。投与後、各時点で心拍数と、血圧と、を測定した。結果は、各自表4および表5で示す。

【0048】

10

20

30

【表 4】

表 4 ラット血圧への影響

薬物	投与量 (mg/kg)	血圧 (mmHg)					
		0	30	60	90	120	180
溶媒		114.0±1 1.4	112.3±10. 3	109.2±8. 8	109.3±9. 0	118.6±12 .6	115.0±1 0.6
THP	20	111.5±1 1.5	109.4±20. 6	105.00±2 8.21	105.1±20 .0	112.7±19 .3	113. 3±18.3
	40	114.2±1 4.6	98.0±30.1	81.63±28 .8*	79.00±28 .2*	91.6±24. 7*	97. 3±14.5
I ₂	20	113.1±1 5.7	113.4±17. 3	101.5±27 .46	102.25±2 1.6	113.1±14 .2	102. 3±7.6
	40	114.6±1 9.4	95.5±15.9 *	82.5±19. 8*	92.8±18. 6*	110.5±15 .5	100. 0±17.8
I ₆	20	115.6±2 1.9	108.5±10. 75	102.0±11 .4	104.7±10 .70	110.5±6. 8	106. 5±13.7
	40	111. 0±21.4	95.4±14.5 *	83.5±10. 30*	85.2±8.0 *	110.00±1 1.6	109. 5±14.1
I ₇	20	112. 6±27.5	103.4±11. 7	104.2±9. 8	102.6±7. 2	114.1±11 .3	135. 3±15.6
	40	113. 0±11.4	92.4±.10. 4*	83.5±7. 2*	82.6±6. 5*	95.3±9. 5*	101.8± 8.1

溶媒群との比較、* P<0.05、** P<0.01。

【 0 0 4 9 】

10

20

【表 5】

表 5 ラット心拍数への影響

薬物	投与量 (mg/kg)	心拍数(BTM)					
		0	30	60	90	120	180
溶媒		407.1±34 .2	401.3±32 .3	409.5±31 .6	406.8±20 .1	398.8±28 .3	412. 0±22. 2
THP	20	399.3±32 .6	377.1±52 .3	387.3±50 .5	399.8±60 .7	408.8±55 .9	429. 8±25. 5
	40	391.8±32 .9	372.1±46 .5	329.0±63 .2*	340.0±71 .4*	372.0±64 .6*	400. 0±30. 5
I ₂	20	400.8±32 .1	378.3±30 .3	384.6±48 .2	388.0±21 .4	402.5±59 .3	407. 0±36. 5
	40	409.2±41 .7	390.7±41 .7	319.7±57 .2*	353.8±66 .7*	378.0±47 .6*	407. 0±42. 6
I ₆	20	407.1±43 .4	400.2±29 .4	401.0±28 .47	403. 0±30. 2	396.7±36 .3	402. 5±28. 8
	40	414.1±37 .6	375.8±29 .3	362.8±20 .7*	367.2±27 .0*	393.5±34 .6	380. 8±30. 5
I ₇	20	401.5±32 .1	380. 8±33. 4	389.5±26 .6	405.3±31 .0	391. 0±24. 9	398. 5±28. 8
	40	407.9±29 .5	366. 8±27. 7	332.6±24 .9*	343.2±21 .0*	356.7±25 .8*	362. 0±32. 1

溶媒群との比較、* P<0.05、** P<0.01。

【実施例 1 2】

【0050】

亜急性毒性への評価結果

雄のウィスターラットを無作為に10匹ずつ群分けし体重を測る。一定濃度の受験試料を粉砕し、0.5%のカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中に懸濁させる。40mg/kgの受験化合物を含むカルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液を胃内灌流投与し、ブランクのカルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液を投与した群を対照群とし、一日一回、14日間続けた。最終回の投与後に、12時間の禁食・給水を経て、麻酔させ、腹部大動脈から採血した。国立北京薬物安全評価研究センターSOPB093「血清製造標準操作手順」に従って、血清を製造し、血液生化学的指標および免疫学的指標の測定用に供給した。SOPB032「真空管EDTA抗凝血の製造」に従ってEDTA抗凝血を製造し、血液一般検査用に供給した。

【0051】

その結果、各薬物群の動物の体重増加および摂餌量は、同時進行した溶媒対照群より低い、有意差はなかったことが表れた。14項目の血液学的指標及び15項目の血漿生化学的指標の測定結果からは、ロタンジン群、I₂及びI₆群の動物血漿のALTとASTは、著しく上昇し、I₇群の動物血漿のALTとASTは、対照群に対して著しい変化はないことが表れた。その他の各指標は全て正常範囲内である。組織病理学的検査では、ロタンジン群、I₂及びI₆群の動物に、肝小葉の末梢部および中部に肝細胞の空胞変性が表れ、個別の動物には、小型焦げ斑点から大面積の肝細胞の凝固壊死が生じたことが表れた。

【0052】

【表 6】

表 6 ラットのトランスアミナーゼへの影響

薬物投与量	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常対照	67.0±9.8	122.0 ± 24.6
THP	160.0± 70.6*	216.8 ± 91.6*
I ₂	172.8± 37.5*	195.0 ±32.1*
I ₆	165.3± 38.0*	251.8 ± 32.0*
I ₇	84.5±20.6	143.8 ± 21.0

10

正常群との比較、* P<0.05。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/000607
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 455/03 (2006.01) i; A61K 31/4745 (2006.01) i; A61P 25/00 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 455/03, A61K 31/4745, A61P 25/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNKI, DWPI, REG, CAPLUS: 四氢帕马汀, 四氢巴马汀, 氘, 二苯并, 喹啉, dibenzo+, quinoline, tetrahydropalmatine, deuterium, structural search according to formula I		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5019788 A (KANEBO LTD. JAPAN) 01 March 1975 (01.03.1975), entire document	1-6
A	章辛等. 2H 和 3H 标记四氢原小檗碱的制备. 核技术. 30 April 1988 (30.04.1988), 11(4), pp. 24, and 25. (Nuclear Techniques.), non-official translation (ZHANG, Xin et al. Preparation of 2H and 3H Labeled Tetrahydroprotoberberines.)	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 01 December 2017		Date of mailing of the international search report 20 December 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451		Authorized officer YANG Yi Telephone No. (86-10) 62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/000607

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 5019788 A	01 March 1975	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/000607

A. 主题的分类		
C07D 455/03(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D455/03, A61K31/4745, A61P25/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNABS, CNKI, DWPI, REG, CAPLUS: 四氢帕马汀, 四氢巴马汀, 氘, 二苯并, 喹啉, dibenzo+, quinoline, tetra-hydropalmatine, deuterium, 根据式I进行了结构检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	JP 5019788 A (KANEBO LTD. JAPAN) 1975年 3月 1日 (1975-03-01) 全文	1-6
A	章辛等. "2H和3H标记四氢原小檗碱的制备" 核技术, 第11卷, 第4期, 1988年 4月 30日 (1988-04-30), 第24-25页	1-6
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "B" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2017年 12月 1日	2017年 12月 20日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	杨轶	
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086352	

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/000607

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
JP 5019788 A	1975年 3月 1日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

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 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	

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

(71) 出願人 519136928

経路緯帯信息咨询(北京)有限公司

JINGLUWEIDAI INFORMATION CONSULTING SERVICE
(BEIJING) CO LTD

中華人民共和国101503北京市密雲区北庄镇北庄村華盛路142号政府办公楼223室-2131王俊明

WANG Junming Room 223-2131, Government Office Building, Huasheng Road 142, Beizhuang Village, Beizhuang Town, Miyun District Beijing 101503, China

(74) 代理人 110000338

特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK

(72) 発明者 仲伯華

中華人民共和国100070北京市豊台区科興路9号303室

(72) 発明者 王建明

中華人民共和国100070北京市豊台区科興路9号303室

(72) 発明者 ジン 雪峰

中華人民共和国100070北京市豊台区科興路9号303室

Fターム(参考) 4C064 AA14 CC01 DD01 EE03 FF01 GG01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB18 MA01 MA04 ZA18 ZB11 ZB26 ZC39