

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4065604号
(P4065604)

(45) 発行日 平成20年3月26日(2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月11日(2008.1.11)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 491/052 (2006.01) C O 7 D 491/052
C O 7 B 61/00 (2006.01) C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 15 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願平10-175918	(73) 特許権者	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ フランス国、エフ-92415 クールブ ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ フォンス 12
(22) 出願日	平成10年6月23日(1998.6.23)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(65) 公開番号	特開平11-71376	(74) 代理人	100072279 弁理士 渡邊 睦雄
(43) 公開日	平成11年3月16日(1999.3.16)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
審査請求日	平成14年8月21日(2002.8.21)	(74) 代理人	100108590 弁理士 佐伯 とも子
(31) 優先権主張番号	97 07839		
(32) 優先日	平成9年6月24日(1997.6.24)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

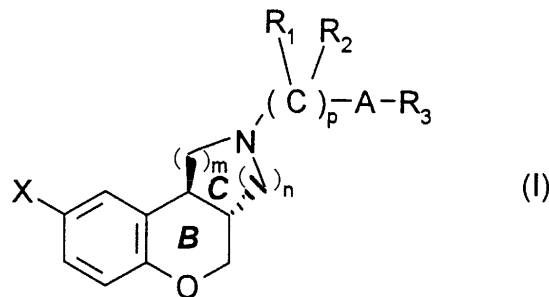
(54) 【発明の名称】 新規なクロメン化合物、それらの製造方法及びそれらを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



10

〔式中、

mは、1又は3の整数であり、

nは、0又は1かつ2 m+n 3である整数であり、

pは、1 p 6の整数であり、

B及びC環の間の結合は、trans立体配置であり、

Xは、シアノ基又は-CO-NR₄R₅基(R₄及びR₅は、水素、直鎖又は分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル及び置換されていてもよい、フェニ

20

ル又はナフチル基(ここで、これらの基は、1つ以上のハロゲン原子、又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、シアノ、ニトロ、スルホ、アミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アシル、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により、置換されていてもよい)から選択される)を表し、

Aは、結合、又は-NR-CO-、-CO-NR-、-NR-SO₂-及び-SO₂-NR-(ここで、Rは、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表す)から選択される基を表し、

R₁及びR₂は、各々独立に、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表し、

R₃は、

水素原子、又はフェニル、ナフチル若しくはフリル、ピリジル及びチエニルから選択されるヘテロアリール基(それぞれ、1つ以上の、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、スルホ、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により置換されていてもよい)、

A-Cy基{ここで、Aは、結合、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキレン基(ここで、炭素原子は、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルケニレン基(ここで、炭素原子は、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)、又は-NR-CO-、-CO-NR-、-NR-SO₂-若しくは-SO₂-NR-基(ここで、Rは、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表す)を表し、そしてCyは、置換されていてもよい、フェニル又はナフチル基(ここで、これらの基は、1つ以上のハロゲン原子、又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、シアノ、ニトロ、スルホ、アミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アシル、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により、置換されていてもよい)又は置換されていてもよい、フリル、ピリジル及びチエニルから選択されるヘテロアリール基(ここで、これらの基は、1つ以上のハロゲン原子、又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、シアノ、ニトロ、スルホ、アミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アシル、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により、置換されていてもよい)を表す}により置換された、フェニル若しくはナフチル又はフリル、ピリジル及びチエニルから選択されるヘテロアリール基、

2-インドリノン-5-イル基、あるいは

フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フェニルチオ又はナフチルチオ基(但し、この場合にAは、結合を表す)

を表す(但し、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、Aが、結合を表し、そしてpが、1であるとき、R₃は、フェニル又はピリジル以外であり、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、そしてAが、結合を表すとき、R₃は、水素原子以外であり、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、そしてAが、-NH-CO-基を表すとき、R₃は、水素原子、又はフェニル、ナフチル、あるいはチエニル、フリル及びピリジルから選択されるヘテロアリール基(これらの基は、それぞれ、1つ以上のハロゲン

10

20

30

40

50

原子又はトリハロメチル、アルコキシ若しくはヒドロキシ基により置換されていてもよい)以外である)で示される化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項2】

m及びnが、それぞれ1である、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項3】

mが、3であり、かつnが、0である、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

10

【請求項4】

Xが、シアノ基を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項5】

Aが、結合を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項6】

Aが、-NR-CO-又は-NR-SO₂-基(ここで、Rは請求項1記載と同義である)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

20

【請求項7】

R₃が、置換されていてもよいフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)又は置換されていてもよいビフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項8】

R₃が、A-Cy基(ここで、Aは、-NR-CO-又は-NR-SO₂-基(ここで、Rは、請求項1記載と同義である)を表し、Cyは、請求項1記載と同義である)により置換された、フェニル又はナフチル基を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

30

【請求項9】

Xが、シアノ基を表し、m及びnが、それぞれ1であり、R₁及びR₂が、それぞれ水素原子を表し、そしてpが4であり、ここで、Aが、-NHCO-基を表し、そしてR₃が、置換されていてもよいフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)又は置換されていてもよいビフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)を表し、又はpが1若しくは2であり、ここで、Aが、結合を表し、そしてR₃が、置換されていてもよいフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)又は置換されていてもよいビフェニル基(ここで、該置換基は、請求項1記載と同義のものである)を表す、請求項1記載の式(I)の化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

40

【請求項10】

(3a, 9b)-2-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-8-シアノ-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロールである、請求項1記載の式(I)の化合物、又はそのエナンチオマー、あるいは薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩。

【請求項11】

50

N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] - 4 - フェニルベンズアミドである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、又はそのエナンチオマー、あるいは薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩。

【請求項 1 2】

(3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロールである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、又はそのエナンチオマー、あるいは薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩。

【請求項 1 3】

(3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロールである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、又はそのエナンチオマー、あるいは薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩。

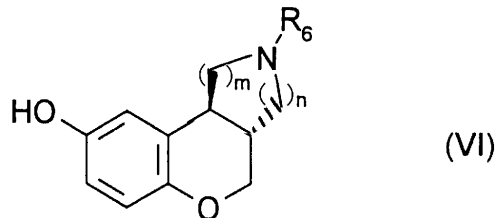
【請求項 1 4】

(3 a , 9 b) - 2 - (4 - アセチルアミノベンジル) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロールである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、又はそのエナンチオマー、あるいは薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩。

【請求項 1 5】

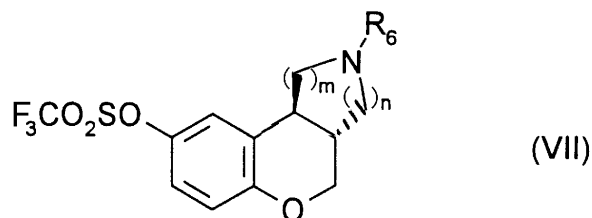
式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (VI) :

【化 1 4】



(式中、m 及び n は、請求項 1 記載と同義であり、そして R₆ は、直鎖又は分岐鎖 (C₁ - C₆) - アルキル基を表す) で示される化合物を出発物質として使用し、これをトリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理して、式 (VII) :

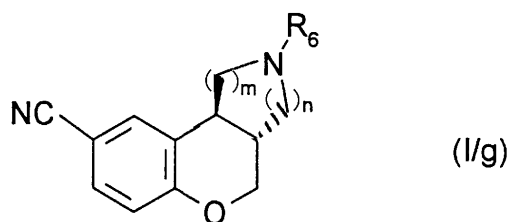
【化 1 5】



(式中、R₆、m 及び n は、上記と同義である) で示される化合物を得て、

この式 (VII) の化合物を、塩化リチウム及びパラジウム (0) 触媒の存在下で、シアン化トリプチルスズと反応させて、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I / g) :

【化 16】



(式中、 R_6 、 m 及び n は、上記と同義である)で示される化合物を得て、
 この式(I/g)の化合物を、精製するか/又は精製せずに、エナンチオマーを分離するか/又は分離せずに、そして、薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩に変換するか/又は変換しない、
 ことを特徴とする方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なクロメン化合物、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

20

本発明の化合物は、新規であるという事実に加えて、 D_2 受容体に比べて D_3 受容体に選択的に結合するという、特に有用な性質を有する。

【0003】

【従来の技術】

これらの D_3 ドーパミン作動性受容体(P. Sokoloffら, Nature, 1990, 347, 147)が、大脳辺縁系では高濃度で存在し、向乳性(lactotrophic)細胞及び黒質線条系では低密度で存在することが発見されたことにより、これらは、プロラクチンの分泌に影響を及ぼさず、かつ錐体外路型症候群を引き起こしにくい抗精神病薬を得るための選択標的となった。実際、辺縁系及び皮質に達するドーパミン作動性経路が、気分の制御、並びに精神分裂症、うつ病、不安、攻撃性及び他の衝動障害のような精神障害の病因及び治療において、
 決定的な役割を担っていることが立証されている(M.J. Millanら, Drug News & Perspectives, 1992, 5, 397-406; A.Y. Deutchら, Schizophrenia, 1991, 4, 121-156; H.Y. Melitzenら, Pharmacol. Rev., 1991, 43, 587-604)。

30

【0004】

本出願の主題を形成する化合物に最も近い先行技術の化合物は、そのドーパミン作動性又はセロトニン作動性について記載されている(EP 691,342 A1; J. Med. Chem., 1989, 32, 720-7)。本出願の化合物は、カルボキサミド又はニトリル型電子求引性置換基の存在を特徴とし、これにより、驚くべきことに、強度及び選択性に関して D_3 ドーパミン作動性の増強が可能になった。この選択性により、本発明の化合物は、 D_2 リガンドが有する有害な効果を持たない、ドーパミン作動系に作用する医薬として使用するのに特に有用なものになっている。文献に現れた成果に照らせば、これらを衝動障害(例えば、薬物濫用に関連する障害、B. Caine, Science, 1993, 260, 1814)、攻撃性(J.W. Tidey, Behavioral Pharm., 1992, 3, 553)、パーキンソン病(J. Carlson, Neur. Transm., 1993, 94, 11)、精神病、記憶障害(P. Sokoloffら, Nature, 1990, 347, 147)、不安及びうつ病(P. Willner, Clinical Neuropharm., 1985, 18, suppl. 1, 549-56)の治療に使用することが可能である。

40

【0005】

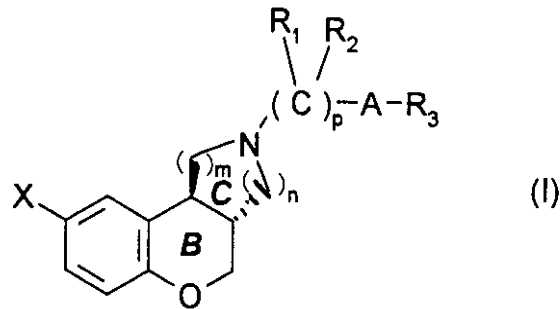
【課題を解決するための手段】

本発明は、より詳細には、式(I)：

【0006】

50

【化18】



10

【0007】

〔式中、

mは、0 m 3の整数であり、

nは、0 n 3かつ2 m+n 3である整数であり、

pは、1 p 6の整数であり、

B及びC環の間の結合は、trans立体配置であり、

Xは、シアノ基又は-CO-NR₄R₅基(R₄及びR₅は、水素、直鎖又は分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル及び場合により置換されていてもよいアリールから選択される)を表し、

Aは、結合、又は-NR-CO-、-CO-NR-、-NR-SO₂-及び-SO₂-NR- (ここで、Rは、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表す)から選択される基を表し、

20

R₁及びR₂は、各々独立に、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表し、

R₃は、

水素原子、又はフェニル、ナフチル若しくはヘテロアリール基(それぞれ、場合により、1つ以上の、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、スルホ、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により置換されていてもよい)、

30

A-Cy基{ここで、Aは、結合、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキレン基(ここで、炭素原子は、場合により、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルケニレン基(ここで、炭素原子は、場合により、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)、又は-NR-CO-、-CO-NR-、-NR-SO₂-若しくは-SO₂-NR-基(ここで、Rは、水素原子又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル基を表す)を表し、そしてCyは、場合により置換されていてもよいアリール基又は場合により置換されていてもよいヘテロアリール基を表す}により置換された、アリール又はヘテロアリール基、

2-インドリノン-5-イル基、あるいは

40

アリールオキシ又はアリールチオ基(但し、この場合にAは、結合を表す)

を表す(但し、

nが、0であるとき、mは、2以外であり、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、Aが、結合を表し、そしてpが、1であるとき、R₃は、フェニル又はピリジル以外であり、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、そしてAが、結合を表すとき、R₃は、水素原子以外であり、

nが、1であり、R₁及びR₂が、水素原子を表し、そしてAが、-NH-CO-基を表すとき、R₃は、水素原子、又はフェニル、ナフチル、あるいはチエニル、フリル、ピロリル及びピリジルから選択される複素環基(これらの基は、それぞれ、場合により、1つ以

50

上のハロゲン原子又はトリハロメチル、アルコキシ若しくはヒドロキシ基により置換されていてもよい)以外である)で示される化合物、そのエナンチオマー、及びジアステレオ異性体、並びに薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩に関する。

【0008】

薬学的に許容しうる酸としては、非限定的な例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、グルタミン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びショウノウ酸などを挙げることができる。

【0009】

薬学的に許容しうる塩基としては、非限定的な例として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、tert-ブチルアミンなどを挙げることができる。

10

【0010】

アリール基とは、フェニル又はナフチル基を意味する。

【0011】

ヘテロアリール基とは、5～13個の鎖構成原子、及び窒素、酸素及び硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する単環式又は二環式芳香族基(例えば、フリル、ピリジル又はチエニル基)を意味する。

【0012】

アリール及びヘテロアリールにおいて「場合により置換されていてもよい」という表現は、これらの基が、場合により、1つ以上のハロゲン原子、又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキル、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルコキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-ペルハロアルキル、シアノ、ニトロ、スルホ、アミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アシル、アシルアミノ、直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニル又は直鎖若しくは分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルスルホニルアミノ基により、置換されていてもよいことを意味する。

20

【0013】

「アシル」という用語は、単独で、又は「アシルアミノ」という表現中で、直鎖又は分岐鎖(C₁-C₆)-アルキルカルボニル基又は(C₃-C₈)-シクロアルキルカルボニル基を表す。

【0014】

好ましくは、本発明は、m及びnがそれぞれ1である、式(I)の化合物に関する。

30

【0015】

本発明の他の好適な化合物は、mが3であり、かつnが0である化合物である。

【0016】

式(I)の化合物において、Xは、好ましくはシアノ基を表す。

【0017】

本発明の好適な化合物において、Aは、結合又は-NR-CO-若しくは-NR-SO₂-基(Rは、好ましくは水素原子である)を表す。

【0018】

式(I)の化合物において、R₁及びR₂は、それぞれ、特に水素原子を表す。

40

【0019】

本発明の好適なR₃基は、場合により置換されていてもよいフェニル基又は場合により置換されていてもよいビフェニル基である。

【0020】

他の好適なR₃基は、A-C_y基[ここで、Aは、好ましくは、-NR-CO-又は-NR-SO₂-基(ここで、Rは、上記と同義であり、特に水素原子である)を表し、そしてC_yは、上記と同義であり、好ましくは、場合により置換されていてもよいアリール基を表す]により置換されたアリール基(特にフェニル)である。

【0021】

別の好適なR₃基は、2-インドリノン-5-イル基である。

50

【 0 0 2 2 】

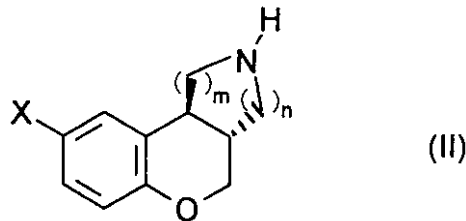
本発明は、更に好ましくは、Xが、シアノ基を表し、m及びnが、それぞれ1であり、R₁及びR₂が、それぞれ水素原子を表し、そしてpが4である（Aが、-NHCO-基を表し、そしてR₃が、場合により置換されていてもよいフェニル基又は場合により置換されていてもよいビフェニル基を表すとき）か、又はpが1若しくは2である（Aが、結合を表し、そしてR₃が、場合により置換されていてもよいフェニル基又は場合により置換されていてもよいビフェニル基を表すとき）、式（I）の化合物に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、式（I）の化合物の製造方法にも関し、この方法は、式（II）：

【 0 0 2 4 】

【化19】

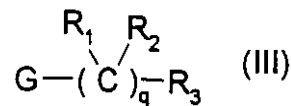


【 0 0 2 5 】

（式中、X、m及びnは、上記と同義である）で示される化合物を出発物質として使用し、これを式（III）：

【 0 0 2 6 】

【化20】

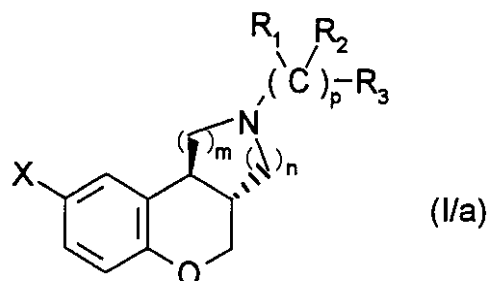


【 0 0 2 7 】

（式中、Gは、ハロゲン原子又はCHO基を表し、qは、0 q 6の整数であり、そしてR₁、R₂及びR₃は、上記と同義である）で示される化合物で処理して、GがCHO基を表すときは還元後、式（I）の化合物の特定の場合である式（I/a）：

【 0 0 2 8 】

【化21】



【 0 0 2 9 】

（式中、X、R₁、R₂、R₃、m、n及びpは、上記と同義である）で示される化合物を得るか、又は

式（II）の化合物を式（IV）：

【 0 0 3 0 】

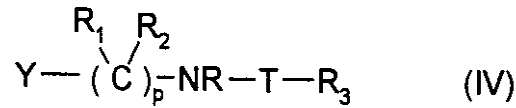
【化22】

10

20

30

40



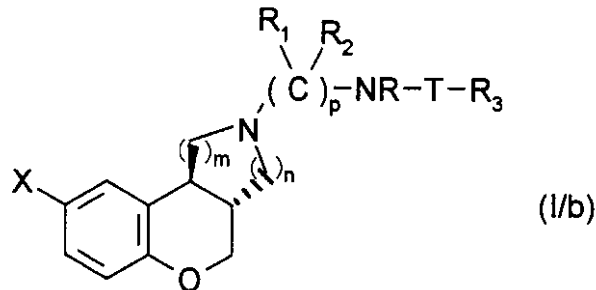
【0031】

(式中、Yは、ハロゲン原子を表し、R、R₁、R₂、R₃及びpは、上記と同義であり、そしてTは、CO又はSO₂基を表す)で示される化合物で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/b)：

【0032】

【化23】

10



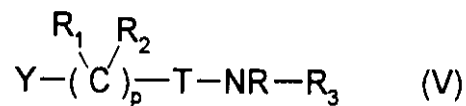
【0033】

(式中、X、R、R₁、R₂、R₃、m、n、p、及びTは、上記と同義である)で示される化合物を得るか、又は式(II)の化合物を式(V)：

【0034】

【化24】

20



30

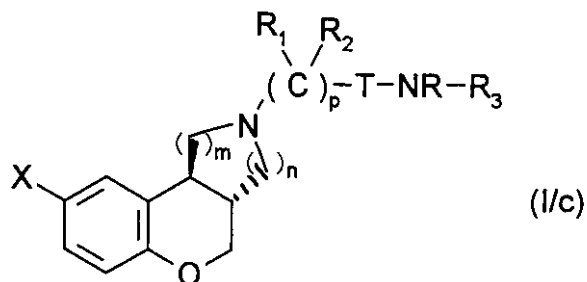
【0035】

(式中、Yは、ハロゲン原子を表し、R、R₁、R₂、R₃及びpは、上記と同義であり、そしてTは、CO又はSO₂基を表す)で示される化合物で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/c)：

【0036】

【化25】

40



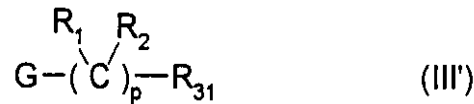
【0037】

(式中、X、R、R₁、R₂、R₃、m、n、p、及びTは、上記と同義である)で示される化合物を得るか、又は式(II)の化合物を式(III)：

【0038】

50

【化26】



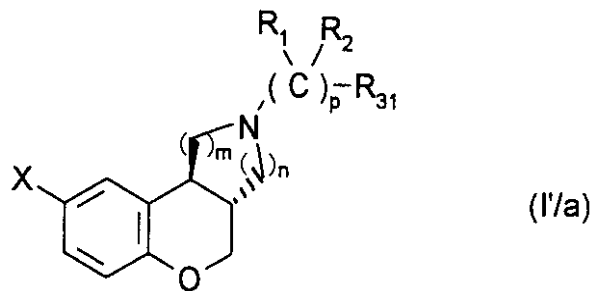
【0039】

(式中、Gは、ハロゲン原子又はCHO基を表し、p、R₁及びR₂は、上記と同義であり、そしてR₃₁は、ハロゲン原子により、又はカルボキシ、ニトロ若しくはスルホ基により置換された、アリール又はヘテロアリール基を表す)で示される化合物で処理して、式(I/a)の化合物の特定の場合である式(I/a)：

10

【0040】

【化27】



20

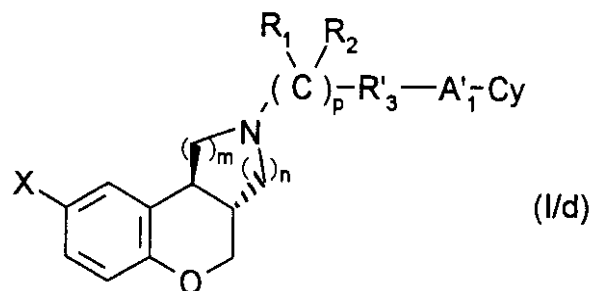
【0041】

(式中、X、R₁、R₂、R₃₁、m、n及びpは、上記と同義である)で示される化合物を得て、

R₃₁が、ハロゲン原子により置換された、アリール又はヘテロアリール基を表すとき、式(I/a)の化合物を、パラジウム触媒の存在下で、適切なビニル化合物、スズ化合物又はボロン酸化合物で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/d)：

【0042】

【化28】



30

【0043】

(式中、X、R₁、R₂、m、n及びpは、上記と同義であり、R₃は、アリール又はヘテロアリール基を表し、A₁は、結合、アルキレン基(ここで、炭素原子は、場合により、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)又はアルケニレン基(ここで、炭素原子は、場合により、酸素又は硫黄原子により置換されていてもよい)を表し、そしてCyは、上記と同義である)で示される化合物を得て、

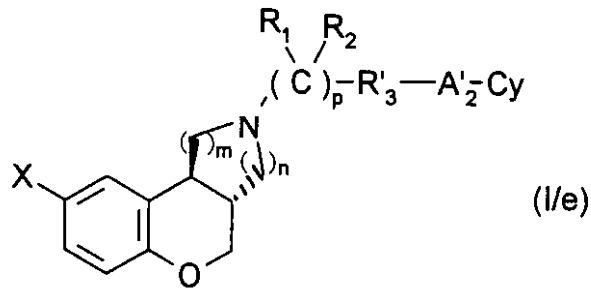
40

R₃₁が、ニトロ基により置換された、アリール又はヘテロアリール基を表すとき、ニトロ基をアミノ基に還元し、必要によりRを導入してNHR基とした後、式(I/a)の化合物を、式：Cl-CO-Cy又はCl-SO₂-Cyの化合物で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/e)：

【0044】

【化29】

50



【0045】

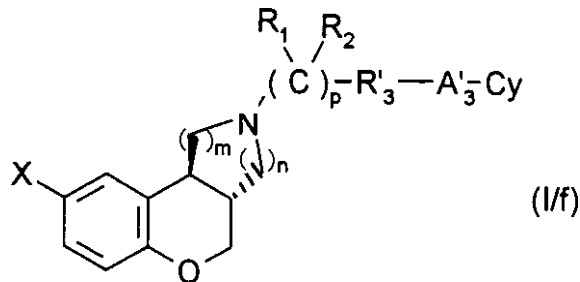
10

〔式中、X、R₁、R₂、m、n、p及びCyは、上記と同義であり、R₃は、アリール又はヘテロアリール基を表し、そしてA₂は、-NR-CO-又は-NR-SO₂-基（Rは、上記と同義である）を表す〕で示される化合物を得て、

R₃が、スルホ又はカルボキシ基により置換された、アリール又はヘテロアリール基を表すとき、式（I/a）の化合物を、式：HNR-Cyの化合物で処理して、式（I）の化合物の特定の場合である式（I/f）：

【0046】

【化30】



20

【0047】

〔式中、X、R₁、R₂、m、n、p及びCyは、上記と同義であり、R₃は、アリール又はヘテロアリール基を表し、そしてA₃は、-CO-NR-又は-SO₂-NR-基（Rは、上記と同義である）を表す〕で示される化合物を得て、

30

式（I/a）～（I/f）の化合物を、

必要であれば、常法により精製し、

適切な常法によりエナンチオマーを分離し、

必要ならば、薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩に変換する

（ただし、Xが、CN基を表すならば、この基は有機化学の従来法により合成の任意の段階でアミノアルキル基に変換することができる）

ことを特徴とする。

【0048】

入手しようとする式（I）の幾つかの生成物に、より適合した合成法を提供する目的で、

40

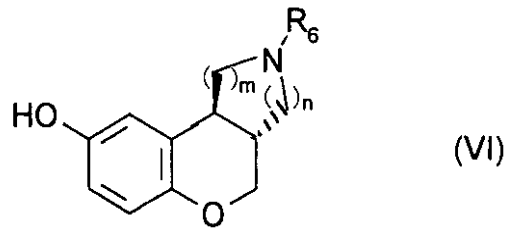
上述のプロセスの幾つかの変法を利用することができる。

【0049】

そのような変法の1つは、式（VI）：

【0050】

【化31】



【 0 0 5 1 】

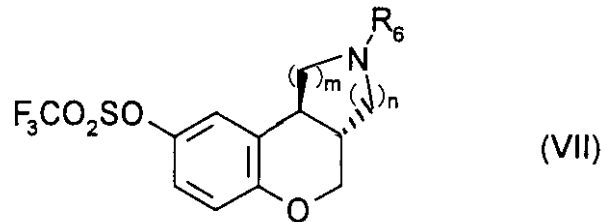
(式中、 m 及び n は、上記と同義であり、そして R_6 は、直鎖又は分岐鎖($C_1 - C_6$) - アルキル基を表す)で示される化合物を出発物質として使用し、これをトリフルオロメタン

10

ンスルホン酸無水物で処理して、式(VII)：

【 0 0 5 2 】

【 化 3 2 】



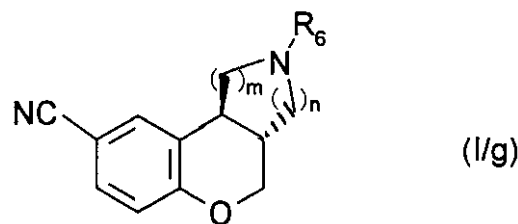
20

【 0 0 5 3 】

(式中、 R_6 、 m 及び n は、上記と同義である)で示される化合物を得て、この式(VII)の化合物を、塩化リチウム及びパラジウム(0)触媒の存在下で、シアン化トリブチルスズと反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/g)：

【 0 0 5 4 】

【 化 3 3 】



30

【 0 0 5 5 】

(式中、 R_6 、 m 及び n は、上記と同義である)で示される化合物を得て、この式(I/g)の化合物を、必要であれば、常法により精製し、適切な常法によりエナンチオマーを分離し、そして必要ならば、薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との付加塩に変換する、ことを特徴とする。

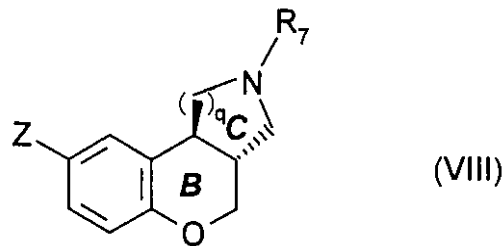
【 0 0 5 6 】

本発明はまた、 D_3 受容体リガンドを必要とする疾患の治療のための、式(VIII)：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 4 】

40



【0058】

〔式中、

q は、1又は2を表し、

Z は、シアノ又はアミノカルボニル基を表し、

R₇ は、直鎖若しくは分岐鎖 (C₁ - C₆) - アルキル基、ベンジル基又はアシルアミノ - (C₁ - C₆) - アルキル基 (ここで、アルキル部分は、直鎖又は分岐鎖であり、アシル基は、ベンゾイル、ナフチルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル又はピリジニルカルボニル基 (それぞれ、場合により、1つ以上のハロゲン原子、又はトリハロメチル、アルコキシ若しくはヒドロキシ基により置換されていてもよい) を表す) を表し、

環 B 及び C の間の結合は、trans 立体配置である〕で示される化合物、そのエナンチオマー、又はジアステレオ異性体、あるいは薬学的に許容しうる酸若しくは塩基とのそれらの付加塩を含有する医薬組成物に関する (化合物 (VIII) は、EP691,342 A1 に記載されている)。D₃ 受容体リガンドを必要とする疾患の治療のために使用する式 (VIII) の化合物としては、(3a, 9b) - 2 - ベンジル - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール、及び (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - プロピル - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール、及びそれらのエナンチオマー、並びに薬学的に許容しうる酸とのそれらの付加塩が挙げられる。

【0059】

本発明はまた、活性成分として少なくとも1つの式 (I) の化合物を、単独で、又は1つ以上の薬学的に許容しうる不活性で非毒性の賦形剤若しくは担体と組合せて含有する、医薬組成物、特に、うつ病、精神分裂症、精神病、パーキンソン氏病、記憶障害、及び薬物濫用に関連する障害のような、D₃ 受容体リガンドを必要とする疾患の治療のための医薬組成物にも関する。

【0060】

本発明の医薬組成物としては、特に、経口、非経口又は鼻内投与に適したものの、錠剤又は糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、トローチ剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤などを挙げることができる。

【0061】

有用な用量は、患者の年齢及び体重、疾患の性質及び重篤度、並びに投与経路 (鼻内、直腸内、非経口又は経口であってよい) に応じて異なる。一般に、単位用量は、24時間当たり1~3回に分けて投与する場合で、1~500mgの範囲である。

【0062】

【実施例】

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、本発明を何ら限定するものではない。記載する化合物の構造は、通常分光分析法により確認した。

【0063】

以下に記載する調製例により、本発明化合物の合成に使用する出発物質が導かれる。

【0064】

調製例 A : 3 - ニトロフェニルアセトアルデヒド

ヨードキシ安息香酸 90 mmol を、テトラヒドロフラン 300 ml 中の 2 - (3 - ニトロフェ

10

20

30

40

50

ニル) エタノール 60 mmol に加えた。反応混合物を 4 時間加熱還流し、次に冷却して濾過した。濾液を濃縮して、目的化合物を得た。

【0065】

調製例 B : N - (4 - (2 - クロロエチル) フェニル) アセトアミド

工程 a : N - (4 - クロロアセチルフェニル) アセトアミド

塩化クロロアセチル 23.5 mmol、及び少量ずつのアセトアニリド 18.1 mmol を、アルゴン雰囲気下で、1, 2 - ジクロロエタン 90 ml 中の塩化アルミニウム 108 mmol にゆっくり加えた。反応混合物を 60 で 2 時間加熱し、次に氷浴で冷却した。氷を用いてゆっくり加水分解し、濾過した後、得られた沈殿物をエチルエーテルで洗浄して乾燥した。こうして得られた目的生成物を、精製することなく以下に使用した。

10

【0066】

工程 b : N - (4 - (2 - クロロエチル) フェニル) アセトアミド

トリエチルシラン 22.7 mmol を、トリフルオロ酢酸 10 ml に溶解した上記工程で得られた生成物 11.1 mmol にゆっくり加えた。攪拌を 24 時間続けた。次にトリフルオロ酢酸を除去して、得られた残渣をアセトニトリル 50 ml にとり、次にヘキサン (4 × 30 ml) で洗浄した。濃縮後、目的生成物を、90 / 10 のジクロロメタン / 酢酸エチル混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。

【0067】

調製例 C : 5 - (2 - クロロエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - インドール

工程 a : 5 - クロロアセチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - インドール

アセトアニリドを 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - インドールで置換して、調製例 B、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

20

【0068】

工程 b : 5 - (2 - クロロエチル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - インドール

上記工程で得られた化合物から出発して、調製例 B、工程 b に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0069】

調製例 D : 4 - シアノ - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンズアミド

4 - アミノブタノール 100 mmol (9.2 ml) を、5 の温度で、ジクロロメタン 400 ml 中の塩化 4 - シアノベンゾイル 100 mmol (16.56 g) にゆっくり加えた。温度を 5 に維持しながら、トリエチルアミン 100 mmol (13.9 ml) を加えた。反応混合物を室温で 15 時間攪拌して、次に加水分解した。次いで有機相をデカントして、1N 塩酸溶液で洗浄した。溶媒の留去後、得られた残渣を、97 / 3 のジクロロメタン / メタノール混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を得た。

30

【0070】

調製例 E : 4 - フェニル - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンズアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを塩化 4 - フェニルベンゾイルで置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0071】

調製例 F : 4 - ブロモ - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンズアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを塩化 4 - ブロモベンゾイルで置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

40

【0072】

調製例 G : 4 - フルオロ - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンズアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを塩化 4 - フルオロベンゾイルで置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0073】

調製例 H : N - (4 - ヒドロキシブチル) - 2 - トリフルオロメチルベンズアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを塩化 2 - トリフルオロメチルベンゾイルで置換して、調製例

50

Dに記載された方法により、目的生成物を得た。

【0074】

調製例I：N-(4-ブロモフェニル)-5-クロロペンタンアミド

塩化チオニル366mmol(26.7ml)を、加熱還流トルエン250ml中の5-クロロ吉草酸183mmol(25g)に滴下により加えた。ガスの発生が止むまで混合物を還流しながら攪拌し、次に冷却した。溶媒を留去した。次に得られた生成物をジクロロメタン250mlに再溶解して、温度を5℃に下げた。ジクロロメタン100ml中の4-ブロモアニリン183mmol(31.5g)の溶液及びトリエチルアミン183mmol(25.5ml)を続けて加えた。反応混合物を5℃で4時間、次に室温で15時間攪拌した。加水分解し、有機相を1N塩酸溶液で洗浄し、溶媒を留去して、目的生成物を得て、これを精製することなく使用した。

10

【0075】

調製例J：4-フェニルベンズアルデヒド

ニクロム酸4-ベンジルピリジニウム65mmolを、ジクロロメタン400ml中の4-フェニルベンジルアルコール54mmolに加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。エチルエーテルとヘキサンとの1:1混合物600mlを加えた。30分間攪拌後、混合物を濾過した。濾液を1N塩酸溶液100mlで1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮して、目的化合物を得た。

【0076】

調製例K：4-ビフェニルアセトアルデヒド

2-(3-ニトロフェニル)エタノールを2-(4-ビフェニル)エタノールで置換して、調製例Aに記載された方法により、目的生成物を得た。

20

【0077】

調製例L：4-プロモフェニルアセトアルデヒド

2-(3-ニトロフェニル)エタノールを4-プロモフェニルエタノールで置換して、調製例Aに記載された方法により、目的生成物を得た。

【0078】

調製例M：4-ニトロフェニルアセトアルデヒド

2-(3-ニトロフェニル)エタノールを2-(4-ニトロフェニル)エタノールで置換して、調製例Aに記載された方法により、目的生成物を得た。

30

【0079】

調製例N：4-プロモ-N-(4-ヒドロキシブチル)ベンゼンスルホンアミド

塩化4-シアノベンゾイルを4-プロモベンゼンスルホニルクロリドで置換して、調製例Dに記載された方法により、目的生成物を得た。

【0080】

調製例O：4-フルオロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド

4-アミノブタノールを3-アミノプロパノールで置換して、調製例Gに記載された方法により、目的生成物を得た。

【0081】

調製例P：塩化4-アセチルベンゾイル

塩化チオニル120mmolを、トルエン150ml中の4-アセチル安息香酸600mmolに加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、次に冷却した。溶媒を留去した。他に何の処理もせず、生成物を使用した。

40

【0082】

調製例Q：4-シアノ-N-(4-ヒドロキシブチル)-1-メトキシ-2-ナフトアミド

工程a：2-(1-ヒドロキシ)ナフトエ酸メチル

O-メチルカプロラクチム500mmolを、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸500mmolに加えた。混合物を85℃で15時間加熱し、次に冷却した。エチルエーテル50mlを加え、pHを9~10に調整後、この混合物をエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせて

50

、硫酸マグネシウムで乾燥した。目的生成物をイソプロピルエーテルから沈殿させて、濾過により単離した。

【0083】

工程 b : 2 - (4 - プロモ - 1 - ヒドロキシ) ナフトエ酸メチル

臭素 4 4 0 mmol を、工程 a で得られた化合物 3 7 0 mmol にゆっくり加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に水で希釈した。生成した沈殿物を水で洗浄し、濾過して乾燥し、目的生成物を得た。

【0084】

工程 c : 2 - (4 - プロモ - 1 - メトキシ) ナフトエ酸メチル

工程 b で得られた化合物 3 5 0 mmol を、アセトン 2 リットル中の炭酸カリウム 5 3 0 mmol に加えた。次に硫酸ジメチル 5 9 0 mmol を加えた。反応混合物を 4 時間加熱還流し、次に濾過した。濾液を濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルにとり、生成した沈殿物を濾過して、目的化合物を得た。

【0085】

工程 d : 2 - (4 - シアノ - 1 - メトキシ) ナフトエ酸メチル

上記工程で得られた化合物 1 1 0 mmol、シアン化亜鉛 7 0 mmol 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 7 mmol を、ジメチルホルムアミド 1 2 0 ml に加えた。反応混合物を 8 0 で 5 時間加熱し、次に冷却してジクロロメタンで希釈した。有機相を 2 N 水酸化アンモニウム溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルのクロマトグラフィーによる精製後、目的生成物を得た。

【0086】

工程 e : 2 - (4 - シアノ - 1 - メトキシ) ナフトエ酸

上記工程で得られた化合物 3 2 mmol を、水 8 0 ml + テトラヒドロフラン 8 0 ml に溶解した。次に水酸化リチウム 3 6 mmol を加えた。2 時間後、テトラヒドロフランを留去した。水相をエチルエーテルで洗浄し、次に pH 3 に調整した。得られた沈殿物を濾過して、中性の pH まで水で洗浄し、次に乾燥して目的生成物を得た。

【0087】

工程 f : 2 - (4 - シアノ - 1 - メトキシ) ナフトエ酸クロリド

4 - アセチル安息香酸を上記工程で得られた化合物で置換して、調製例 P に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0088】

工程 g : 4 - シアノ - N - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 - メトキシ - 2 - ナフトアミド塩化 4 - シアノベンゾイルを上記工程で得られた化合物で置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0089】

調製例 R : 4 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド

4 - アミノブタノールを 2 - アミノエタノールで置換して、調製例 G に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0090】

調製例 S : 4 - フェニル - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド

4 - アミノブタノールを 2 - アミノエタノールで置換して、調製例 E に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0091】

調製例 T : 4 - メトキシ - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを 4 - メトキシベンゼンスルホンニルクロリドで置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0092】

調製例 U : 4 - ニトロ - N - (4 - ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミド

塩化 4 - シアノベンゾイルを 4 - ニトロベンゼンスルホンニルクロリドで置換して、調製例 D に記載された方法により、目的生成物を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 3 】

調製例 V : 4 - ブロモ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド
4 - アミノブタノールを 3 - アミノプロパノールで置換して、調製例 N に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 0 9 4 】

調製例 W : 4 - ニトロ - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド
4 - アミノブタノールを 3 - アミノプロパノールで置換して、調製例 U に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 0 9 5 】

調製例 X : 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド 10
4 - アミノブタノールを 2 - アミノエタノールで置換して、調製例 N に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 0 9 6 】

調製例 Y : 4 - メトキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド
4 - アミノブタノールを 2 - アミノエタノールで置換して、調製例 T に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 0 9 7 】

実施例 1 : (4 a , 1 0 b) - 9 - シアノ - 4 - プロピル - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 ,
1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン塩酸塩

工程 a : { (4 a , 1 0 b) - 4 - プロピル - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン } - 9 - イル・トリフルオロメタン
スルホナート 20

ジクロロメタン 1 0 0 ml に溶解し、 - 3 0 に冷却した、9 - ヒドロキシ - 4 - プロピル - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン (J . Med . Chem . , 1989 , 32 , 720-7 に記載されている) 6 . 4 mmol に、2 , 6 - ルチジン 9 . 7 mmol 、 4 - ジメチルアミノピリジン 1 . 3 mmol 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 9 . 7 mmol を滴下により連続して加えた。3 0 分の攪拌後、混合物を飽和 N a C l 溶液で加水分解した。次に有機相をデカントし、続いて濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにより目的生成物を精製した。

【 0 0 9 8 】

工程 b : (4 a , 1 0 b) - 9 - シアノ - 4 - プロピル - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン塩酸塩 30

シアン化トリブチルスズ 5 . 4 mmol 、塩化リチウム 7 . 8 mmol 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 2 . 6 mmol を、1 , 2 - ジクロロエタン 2 0 ml 中の上記工程で調製した化合物 2 . 6 mmol に連続して加えた。反応混合物を 1 8 時間加熱還流した。冷却、及び飽和フッ化カリウム溶液による加水分解後、混合物を濾過した。有機相をデカントして濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により目的生成物を得た。エタノール中の塩酸の滴定溶液の作用により、対応する塩酸塩を得た。

【 0 0 9 9 】

【 表 1 】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	65.63	7.23	12.11	9.57
実測値%	65.28	7.06	11.77	9.30

【 0 1 0 0 】

実施例 2 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - フェネチル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 ,
9 b - ヘキサヒドロ - クロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

炭酸カリウム 1 0 mmol を、アセトニトリル 5 0 ml 中の (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 50

1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール (EP 691,342 A1に記載されている) 5 mmolに加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。ヨウ化カリウム0.5 mmol及びアセトニトリル50 mlに溶解した臭化フェネチル5 mmolを連続して加えた。次に反応混合物を15時間加熱還流した。加水分解及びジクロロメタンによる抽出後、有機相を合わせて濃縮した。95/5のジクロロメタン/メタノール混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により、目的生成物を得た。この生成物を、塩酸で飽和したエタノールの溶液を使用して、対応する塩酸塩に変換した。

【0101】

【表2】

10

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	70.48	6.21	10.40	8.22
実測値%	70.42	6.24	10.45	7.78

【0102】

実施例3: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル)エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩

20

工程a: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (3 - ニトロフェニル)エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール
(3a, 9b) - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール (EP 691,342 A1に記載されている) 30 mmol及び次に酢酸30 mmolを、1, 2 - ジクロロエタン500 ml中の調製例Aに記載された化合物60 mmolに加えた。10分後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム42 mmolを加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相をデカントし、乾燥して濃縮した。97/3のトルエン/エタノール混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により、目的生成物を得た。

30

【0103】

工程b: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (3 - アミノフェニル)エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール
10%パラジウム担持炭素0.6 gを、エタノール300 ml中の上記工程で得られた化合物9 mmolに加えた。反応混合物を水素雰囲気下に1時間30分間置いた。触媒を濾去して濾液を濃縮後、目的生成物を得た。

【0104】

工程c: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル)エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩

40

ジクロロメタンに溶解した工程bで得られた化合物9 mmolを、-5℃で、ジクロロメタン15 ml中のメタンスルホニルクロリド10 mmolに加えた。室温で15時間の攪拌後、混合物を1N水酸化ナトリウム溶液で処理した。有機相をデカントし、乾燥して濃縮した。95/5のジクロロメタン/メタノール混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により、目的生成物を得た。エタノール中の塩酸の滴定溶液の作用により、対応する塩酸塩を得た。

【0105】

【表3】

元素分析:

	C	H	Cl	N	S
計算値%	58.12	5.57	8.17	9.68	7.39
実測値%	58.56	5.85	8.25	9.37	6.98

【0106】

実施例 4 : (3 a , 9 b) - 2 - [2 - (4 - アセチルアミノフェニル) エチル] - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩 10

臭化フェネチルを調製例 B に記載された化合物で置換して、実施例 2 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0107】

【表 4】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	66.41	6.08	8.91	10.56
実測値%	66.35	6.10	8.89	10.25

20

【0108】

実施例 5 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

臭化フェネチルを調製例 C に記載された化合物で置換して、実施例 2 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0109】

【表 5】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	66.75	5.60	8.96	10.61
実測値%	66.24	5.77	8.51	10.45

30

【0110】

実施例 6 : (3 a , 9 b) - 2 - (4 - プロモベンジル) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩 40

臭化フェネチルを臭化 4 - プロモベンジルで置換して、実施例 2 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0111】

【表 6】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	56.25	4.47	8.74	6.90
実測値%	56.50	4.74	8.37	6.45

【0112】

実施例 7: (3a, 9b) - 2 - (4 - アセチルアミノベンジル) - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 4 - アセチルアミノベンズアルデヒドで置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

10

【0113】

実施例 8: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 4 - フルオロベンズアルデヒドで置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0114】

実施例 9: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - (3 - ニトロベンジル) - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
臭化フェネチルを臭化 3 - ニトロベンジルで置換して、実施例 2 に記載された方法により、目的生成物を得た。

20

【0115】

実施例 10: (3a, 9b) - 2 - ベンジル - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
本化合物は、EP 691,342 A1の実施例 29に記載されている。

【0116】

実施例 11: (3a, 9b) - 8 - アミノカルボニル - 2 - ベンジル - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
ポリリン酸 40 g を、実施例 10 に記載された化合物 15 mmol に加えた。混合物を 140 で 4 時間加熱し、次に氷浴に注ぎ入れた。濃 NaOH 水溶液の添加により、pH を 12 に調整した。水 1 リットル及びジクロロメタン 300 ml の添加後、二相性混合物を 15 時間攪拌し、次にデカントした。抽出後、有機相を乾燥して濃縮した。96/4/0.4 のジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により、目的生成物を得た。エタノール中の塩酸の滴定溶液の作用により、対応する塩酸塩を得た。

30

【0117】

【表 7】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	66.18	6.14	10.28	8.12
実測値%	65.64	6.16	10.01	7.84

40

【0118】

実施例 12: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - プロピル - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
本化合物は、EP 691,342 A1の実施例 31に記載されている。

【0119】

50

実施例 13 : 4 - シアノ - N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] ベンズアミド塩酸塩

- 60 で、ジクロロメタン 12 ml に溶解したジメチルスルホキシド 20 mmol を、ジクロロメタン 48 ml に溶解した塩化オキサリル 20 mmol に加えた。ジクロロメタン 32 ml 中の調製例 D に記載された化合物の溶液をゆっくり加えた。反応混合物を - 60 で 45 分間維持し、次にトリエチルアミン 50 mmol をゆっくり加えた。反応混合物を室温に戻した。加水分解及びジクロロメタンによる抽出後、有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄して濃縮した。得られた生成物を 1, 2 - ジクロロエタン 50 ml に再溶解し、次に (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール (EP 691,342 A1 に記載されている) 10 mmol 及び酢酸 10 mmol を連続して加えた。10 分の攪拌後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム 17.5 mmol を加えた。攪拌を 15 時間続けて、次に混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で加水分解した。ジクロロメタンによる抽出後、95 / 5 のジクロロメタン / メタノール混合物を溶離液として使用するシリカゲルのクロマトグラフィーによる精製により、目的生成物を得た。塩酸で飽和したエタノールの溶液の作用により、対応する塩酸塩を得た。

【 0 1 2 0 】

【表 8】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	65.97	5.77	8.11	12.82
実測値%	66.67	5.79	8.16	12.73

【 0 1 2 1 】

実施例 14 : N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] - 4 - フェニルベンズアミド塩酸塩

4 - アセチルアミノベンズアルデヒドを調製例 E に記載された化合物で置換して、実施例 7 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 1 2 2 】

【表 9】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	71.37	6.20	7.26	8.61
実測値%	71.46	6.17	7.54	8.51

【 0 1 2 3 】

実施例 15 : 4 - ブロモ - N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] ベンズアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 F に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【 0 1 2 4 】

【表 10】

元素分析:

	C	H	Br	Cl	N
計算値%	56.28	5.13	16.28	7.22	8.56
実測値%	56.10	5.03	16.00	7.17	8.49

【0125】

実施例16: N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] - 4 - フルオロベンズアミド塩酸塩 10

調製例Dの生成物を調製例Gに記載された化合物で置換して、実施例13に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0126】

【表11】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	64.26	5.86	8.25	9.77
実測値%	64.08	5.93	8.69	9.62

【0127】

実施例17: N - [4 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] - 2 - トリフルオロメチルベンズアミド塩酸塩

調製例Dの生成物を調製例Hに記載された化合物で置換して、実施例13に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0128】

【表12】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	60.06	5.25	7.39	8.76
実測値%	60.47	5.15	7.36	8.87

【0129】

実施例18: N - (4 - ブロモフェニル) - 5 - [(3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル] ペンタンアミド塩酸塩 40

臭化フェネチルを調製例Iに記載された化合物で置換して、実施例2に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0130】

実施例19: (3 a , 9 b) - 8 - アミノカルボニル - 2 - [2 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

実施例10の化合物を実施例5に記載された生成物で置換して、実施例11に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0131】

【表 1 3】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	63.52	5.92	8.60	9.98
実測値%	63.84	5.84	8.52	10.15

【 0 1 3 2】

実施例 2 0 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - (4 - フェニルベンジル) - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を調製例 J の生成物で置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

【 0 1 3 3】

【表 1 4】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	74.62	5.86	8.61	6.85
実測値%	74.52	5.50	8.78	6.95

【 0 1 3 4】

実施例 2 1 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ベンジル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩
塩基の形の実施例 6 の化合物 2 . 7 mmol、炭酸ナトリウムの 2 M 溶液 2 . 7 ml 及びエタノール 2 ml に溶解した 4 - フルオロフェニルボロン酸 3 mmol を、トルエン 2 0 ml 中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 1 0 0 mg に加えた。反応混合物を 3 時間加熱還流し、次に冷却した。3 0 % 過酸化水素水溶液 0 . 2 ml を加えた。3 0 分の攪拌後、エチルエーテル 5 0 ml を加えた。混合物をデカントして、水相をエーテルで 1 回抽出した。有機相を合わせて塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルのクロマトグラフィーによる精製後に目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

【 0 1 3 5】

【表 1 5】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	71.19	5.36	8.48	6.69
実測値%	71.34	5.27	8.42	6.66

【 0 1 3 6】

実施例 2 2 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - ビフェニル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を調製例 K の生成物で置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応

する塩酸塩に変換した。

【0137】

【表16】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	74.67	6.06	8.51	6.76
実測値%	74.90	6.04	8.50	6.72

10

【0138】

実施例23: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - ブロモフェニル) エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩

調製例Aの生成物を調製例Lの生成物で置換し、酢酸を加えずに、実施例3、工程aに記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

【0139】

【表17】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	56.90	4.82	8.19	6.40
実測値%	57.23	4.80	8.45	6.67

20

【0140】

実施例24: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - フルオロ - 4 - ピフェニル) エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩

実施例6の化合物を、塩基の形の実施例23の化合物で置換して、実施例21に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0141】

【表18】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	71.62	5.66	7.98	6.42
実測値%	71.79	5.56	8.15	6.44

30

40

【0142】

実施例25: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - (4 - フェニルオキシベンジル) - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩

調製例Aの生成物を4 - フェニルオキシ - ベンズアルデヒドで置換して、実施例3、工程aに記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

【0143】

【表19】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	71.46	5.58	8.58	6.77
実測値%	71.68	5.53	8.46	6.69

【0144】

実施例 26 : (3a, 9b) - 2 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドで置換し、酢酸を加えずに、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

10

【0145】

【表 20】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	71.90	5.91	8.22	6.42
実測値%	72.13	5.82	8.19	6.47

20

【0146】

実施例 27 : (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - (2 - フリルメチル) - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 2 - フルアルデヒドで置換し、酢酸を加えずに、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

【0147】

【表 21】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	64.32	5.48	11.33	8.53
実測値%	64.46	5.41	11.19	8.84

30

【0148】

実施例 28 : (3a, 9b) - 2 - (3 - プロモベンジル) - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 3 - プロモベンズアルデヒドで置換し、酢酸を加えずに、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

40

【0149】

【表 22】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	56.06	4.43	8.62	6.62
実測値%	56.25	4.47	8.74	6.90

【0150】

実施例 29 : (3a, 9b) - 2 - (2 - プロモベンジル) - 8 - シアノ - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
調製例 A の生成物を 2 - プロモベンズアルデヒドで置換し、酢酸を加えずに、実施例 3、
工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。この生成物を、エタノール中の塩酸
の滴定溶液を使用して対応する塩酸塩に変換した。

10

【0151】

【表 23】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	55.95	4.48	8.46	6.61
実測値%	56.25	4.47	8.74	6.90

20

【0152】

実施例 30 : (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [4 - (2 - チエニル)ベンジル]
- 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4 - c〕ピロール塩酸塩
4 - フルオロフェニルボロン酸を 2 - チエニルボロン酸で置換して、実施例 21 に記載さ
れた方法により、目的生成物を得た。

【0153】

【表 24】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	67.83	5.21	8.25	6.83
実測値%	67.55	5.18	8.67	6.85

30

【0154】

実施例 31 : (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - {4 - [2 - (4 - メトキシフェニ
ル)ビニル]ベンジル} - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ〔3, 4
- c〕ピロール塩酸塩
4 - メトキシスチレン 4 mmol 及び次にトリエチルアミン 3.9 ml を、DMF 40 ml 中の
塩基の形の実施例 6 の化合物 4 mmol に加えた。二酢酸パラジウム 0.2 mmol 及びトリ - オ
ルト - トリルホスフィン 0.8 mmol を、反応混合物に加えた。混合物を 100 で 3 時間
加熱した。冷却及び水の添加後、混合物をデカントした。水相を、各回エーテル 50 ml で
2 回抽出した。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルのクロマトグ
ラフィーによる精製後、目的生成物を得た。エタノール中の塩酸の滴定溶液の作用により
、対応する塩酸塩を得た。

40

【0155】

【表 25】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	72.90	6.00	7.41	6.14
実測値%	73.27	5.93	7.72	6.10

【0156】

実施例 32: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - { 4 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] ベンジル } - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩 10

実施例 31 の化合物 4 mmol をエタノール 150 ml に溶解した。パラジウム担持炭素 100 mg の添加後、混合物を大気圧の水素下で攪拌した。室温で 2 時間後、反応混合物を濾過し、次に濾液から溶媒を留去して、目的化合物を得た。

【0157】

【表 26】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	72.82	6.39	7.81	6.01
実測値%	72.95	6.34	7.69	6.07

【0158】

実施例 33: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - { 2 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] エチル } - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩

実施例 6 の化合物を、塩基の形の実施例 23 の化合物で置換して、実施例 30 に記載された方法により、目的生成物を得た。 30

【0159】

【表 27】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	67.36	5.59	8.50	6.68
実測値%	67.22	5.64	8.62	6.81

【0160】

実施例 34: (3a, 9b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - メチルスルホニルアミノフェニル) エチル] - 1, 2, 3, 3a, 4, 9b - ヘキサヒドロクロメノ [3, 4 - c] ピロール塩酸塩 40

工程 a の調製例 A の化合物を調製例 M に記載された化合物で置換して、実施例 3 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0161】

【表 28】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	58.12	5.57	8.17	9.68
実測値%	57.79	5.75	8.44	9.32

【0162】

実施例 35: 4 - プロモ - N - { 4 - [(3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル] プチル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

10

調製例 D の生成物を調製例 N に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0163】

実施例 36: N - [3 - ((3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プロピル] - 4 - フルオロベンズアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 O に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0164】

20

【表 29】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	62.92	5.67	8.45	9.80
実測値%	63.54	5.57	8.52	10.10

【0165】

実施例 37: 4 - アセチル - N - { 4 - [2 - (8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) エチル] フェニル } ベンズアミド塩酸塩

30

工程 a: (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - ニトロフェニル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

調製例 A の生成物を調製例 M の生成物で置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0166】

工程 b: (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール

実施例 3、工程 b に記載された方法により、目的生成物を得た。

40

【0167】

工程 c: 4 - アセチル - N - { 4 - [2 - (8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) エチル] フェニル } ベンズアミド塩酸塩

メタンスルホニルクロリドを調製例 P の化合物で置換して、実施例 3、工程 c に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0168】

実施例 38: 4 - シアノ - 1 - メトキシ - N - [4 - (8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プチル] - 2 - ナフトアミド塩酸塩

50

調製例 D の生成物を調製例 Q に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0169】

【表30】

元素分析:

	C	H	Cl	N
計算値%	67.42	5.61	6.78	10.52
実測値%	67.37	5.65	6.86	10.84

10

【0170】

実施例 39 : 4 - フルオロ - N - { 2 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } エチル } ベンズアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 R に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0171】

実施例 40 : 4 - フェニル - N - { 2 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } エチル } ベンズアミド塩酸塩

20

調製例 D の生成物を調製例 S に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0172】

実施例 41 : N - { 4 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } プチル } - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 T に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0173】

実施例 42 : N - { 4 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } プチル } - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩

30

調製例 D の生成物を調製例 U に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0174】

実施例 43 : 4 - ブロモ - N - { 3 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } プロピル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 V に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

40

【0175】

実施例 44 : N - { 3 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } プロピル } - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 W に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0176】

実施例 45 : 4 - ブロモ - N - { 2 - { (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } エチル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

50

調製例 D の生成物を調製例 X に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0177】

実施例 46 : N - { 2 - [(3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル] エチル } - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩

調製例 D の生成物を調製例 Y に記載された化合物で置換して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0178】

実施例 47 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - (2 - ピリジルメチル) - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

10

調製例 A の生成物を 2 - ピリジンカルバルデヒドで置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0179】

実施例 48 : (3 a , 9 b) - 2 - [(6 - [1 , 4] ベンゾジオキシニル) メチル] - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

調製例 A の生成物を 6 - ホルミル [1 , 4] ベンゾジオキシニンで置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0180】

20

実施例 49 : (3 a , 9 b) - 2 - [(5 - ベンゾチエニル) メチル] - 8 - シアノ - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

調製例 A の生成物を 5 - ホルミルベンゾチオフェンで置換して、実施例 3、工程 a に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0181】

実施例 50 : (3 a , 9 b) - 8 - シアノ - 2 - [2 - (3 - フェニルスルホニルアミノフェニル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 b - ヘキサヒドロクロメノ [3 , 4 - c] ピロール塩酸塩

工程 c のメタンサルホニルクロリドをベンゼンスルホニルクロリドで置換して、実施例 3 に記載された方法により、目的生成物を得た。

30

【0182】

実施例 51 : (4 a , 10 b) - 4 - (4 - プロモベンジル) - 9 - シアノ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン塩酸塩
 出発物質として 9 - シアノ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 6 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0183】

実施例 52 : (4 a , 10 b) - 9 - シアノ - 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) ベンジル] - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン塩酸塩

40

出発物質として実施例 51 の生成物を使用して、実施例 21 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0184】

実施例 53 : (4 a , 10 b) - 4 - (4 - アセチルアミノベンジル) - 9 - シアノ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - b] ピリジン塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - クロメノ [3 , 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 7 に記載された方法により、目的生

50

成物を得た。

【0185】

実施例 54 : (4a, 10b) - 4 - { 2 - (4 - アセチルアミノフェニル) エチル } - 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリジン塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 4 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0186】

実施例 55 : (4a, 10b) - 9 - シアノ - 4 - (2 - フリルメチル) - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリジン塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 27 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0187】

実施例 56 : 4 - ブロモ - N - { 4 - ((4a, 10b) - 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリダ - 4 - イル) プチル } ベンズアミド塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 15 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0188】

実施例 57 : 4 - シアノ - N - { 4 - ((4a, 10b) - 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリダ - 4 - イル) プチル } ベンズアミド塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 13 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0189】

実施例 58 : N - { 4 - ((4a, 10b) - 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリダ - 4 - イル) プチル } - 4 - フェニルベンズアミド塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 14 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0190】

実施例 59 : 4 - ブロモ - N - { 4 - ((4a, 10b) - 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - b] ピリダ - 4 - イル) プチル } ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

出発物質として 9 - シアノ - 1, 3, 4, 4a, 5, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - クロメノ [3, 4 - c] ピリジン (J. Med. Chem., 1989, 32, 720 に記載されている 9 位が水酸化された類似体から調製した) を使用して、実施例 35 に記載された方法により、目的生成物を得た。

【0191】

実施例 60 : D₂ 及び D₃ 受容体に対する親和性のインビトロ測定

D₂及びD₃受容体（CHO細胞において個別に安定に発現させた）に対する本発明の化合物の親和性を、[¹²⁵I]-ヨードスルピリドを放射性リガンドとして使用して膜調製物で測定した（Sokoloffら，引用した文献）。結果は、pK_iとして表した。

【0192】

その結果、D₂受容体に比較して、D₃受容体に対して、本発明化合物が選択性を有することが、インビトロで証明された。これは、実施例4の化合物には特に認められ、この化合物に関して選択性は、log 1.5を超えた。

【0193】

実施例61：D₂受容体に比較したD₃受容体に対する選択性のインビボにおける証明
D₂受容体に比較したD₃受容体に対する本発明化合物のインビボにおける選択性を、ラットにおいて、D₃ドーパミン作動性アゴニスト7-OH-DPATにより誘導される低体温に対する本化合物の調節能（体温の制御は、シナプス後部D₃受容体に依存している）により証明した（M. Millan, 引用した文献）。

10

【0194】

方法

試験は、餌と水を自由に摂らせながら個別のケージに入れた、体重200～250gのオスのウィスター系ラットで行った。化合物を蒸留水に溶解し、ここに乳酸を数滴加えた。注射は、皮下経路により行った。

【0195】

第1期間では試験化合物又は担体を注射し、次にラットを30分間ケージに戻した。第2期間では、ラットに7-OH-DPAT又は担体の注射を行い、ケージに戻した。30分後、直腸内温度を測定（デジタルのサーミストプローブ（thermistoprobe）を用いる、Millanら，J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1364-76）し、基本値に対する差を求めた（T）。

20

【0196】

結果

本発明化合物は、7-OH-DPATにより誘導された低体温を顕著に調節することができることが判った（更に活性な化合物の場合には、参照のD₃リガンドの効果は事実上無効になった）。

【0197】

実施例62：医薬組成物

それぞれ活性成分10mgを含有する1,000錠の製剤の処方

実施例4の化合物	10g
ヒドロキシプロピルセルロース	2g
コムギデンプン	10g
乳糖	100g
ステアリン酸マグネシウム	3g
タルク	3g

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ジルベール・ラヴィエル
フランス国、78170 ラ・セル・サン・クルド、アブニュ・リリィ 1
- (72)発明者 ティエリ・デュビュッフエ
フランス国、94550 シュヴィリ-ラ-リュ、リュ・ドゥ・ビール・アカイム 12
- (72)発明者 パトリック・オトゥフェイ
フランス国、77170 セルヴォン・ブリ・コント・ロベール、リュ・デュ・プレ・オ・ムトン
9
- (72)発明者 フランソワーズ・ルジュン
フランス国、92210 サン・クルド、リュ・セヴァン・ヴァンサン 105
- (72)発明者 マルク・ミラン
フランス国、78230 ル・ペック、リュ・デュ・プレジダン・ウィルソン 19

審査官 大野 晃

(56)参考文献 特開平08-041066(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 491/052

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)