

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-100995

(P2008-100995A)

(43) 公開日 平成20年5月1日(2008.5.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 498/04 112Q	4C072
A61K 31/553 (2006.01)	C07D 498/04 CSP	4C086
A61P 25/00 (2006.01)	C07D 498/04 112Z	4H006
A61P 25/16 (2006.01)	C07D 498/04 112T	4H039
A61P 25/22 (2006.01)	A61K 31/553	

審査請求 有 請求項の数 11 O L 外国語出願 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-248428 (P2007-248428)	(71) 出願人	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ
(22) 出願日	平成19年9月26日 (2007.9.26)		フランス国、エフ-92415 クールブ
(31) 優先権主張番号	06/08413		ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ
(32) 優先日	平成18年9月26日 (2006.9.26)		フォンス 12
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100113653 弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	ジャン-ルイ・ペリヨン フランス国、エフ-78110 ル・ヴェ ジネ、アレ・デ・ベゴニア 5

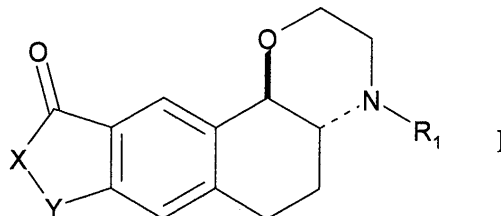
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 四環式化合物、その製造方法及びこれらを含む薬剤組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】強力なドーパミン作動性リガンドとして作用する新しい四環式化合物、その製造方法及びこれらを含む薬剤組成物の提供。

【解決手段】ラセミ体であるか、又は光学異性体である、trans相対配置の式(I)の化合物。



(式中、Xは酸素原子又はNR₂基を表し、Yは-CH₂-、-(CH₂)₂-及び-CH=CH-から選択される基を表し、R₁及びR₂は同一であっても異なっていてもよく、それぞれ水素原子、又はアルキル、シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキルから選択される群を表す)で示される化合物、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩、及びその水和物、薬剤組成物。

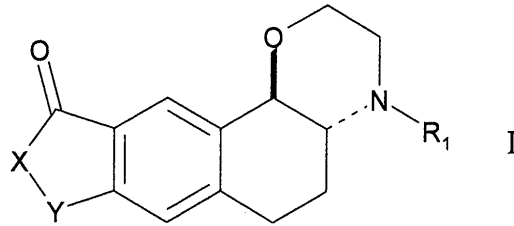
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラセミ体であるか、又は光学異性体である、trans 相対配置の式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

X は、酸素原子又は NR_2 基を表し、

Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 及び $-\text{CH}=\text{CH}-$ から選択される基を表し、

R_1 及び R_2 は、同一であっても異なっていてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキル (ここで、アルキル残基は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ であり、かつ直鎖又は分岐であり、そしてシクロアルキル残基は、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ である) から選択される基を表す] で示される化合物、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩、及びその水和物。

20

【請求項 2】

R_1 が、アルキル基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

X が、 NR_2 基を表す、請求項 1 又は請求項 2 のいずれか記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

Y が、 CH_2 基を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

(4 a RS, 11 b RS) - 4 - プロピル - 3, 4, 4 a, 5, 6, 8, 9, 11 b - オクタヒドロインドロ [5, 6 - h] [1, 4] ベンゾオキサジン - 10 (2 H) - オン、更にはそのエナンチオマー、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

30

(4 a R, 11 b R) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 8, 11 b - オクタヒドロ - 10 H - フロ [3', 4' : 6, 7] ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 10 - オン、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

(4 a R, 12 b R) - 4 - プロピル - 3, 4, 4 a, 5, 6, 8, 9, 12 b - オクタヒドロ - 2 H, 11 H - ピラノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 11 - オン、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

(4 a R, 12 b R) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 8, 9, 10, 12 b - デカヒドロ - 11 H - イソキノ [6, 7 - h] [1, 4] ベンゾオキサジン - 11 - オン、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；並びに

(4 a R, 12 b R) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 10, 12 b - オクタヒドロ - 11 H - イソキノ [6, 7 - h] [1, 4] ベンゾオキサジン - 11 - オン、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩

40

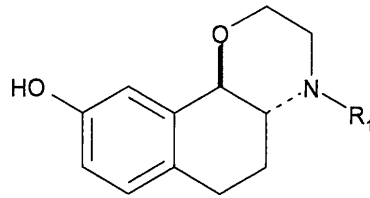
から選択される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、trans 相対配置の式 (II)

：

【化 2】



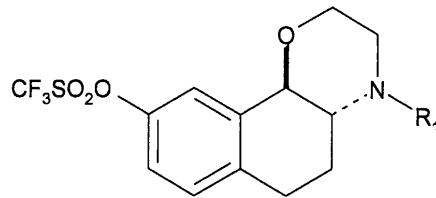
II

[式中、 R_1 は、式 (I) と同義である] で示される化合物から出発して、
これをピリジンの存在下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることによ

10

り、式 (III) :

【化 3】

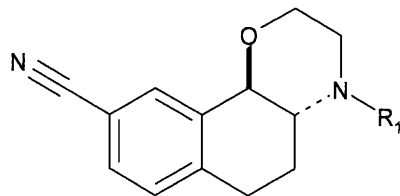


III

20

[式中、 R_1 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、
これを熱い状態でジメチルホルムアミド中でシアン化亜鉛及びテトラキス (トリフェニ

【化 4】

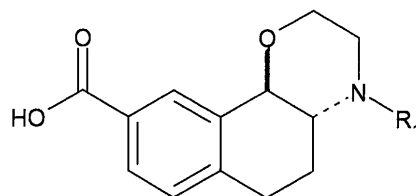


IV

30

[式中、 R_1 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、
これを還流下で塩酸と酢酸の混合物で処理することにより、式 (V) :

【化 5】



V

40

[式中、 R_1 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、
次にこれを有機化学の従来反応により式 (I) の化合物に変換することを特徴とする
方法。

【請求項 7】

活性成分として請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物を、1 つ以上の不活性で非毒
性の薬剤学的に許容しうる賦形剤又は担体と併せて含むことを特徴とする、薬剤組成物。

50

【請求項 8】

ドーパミン作動系に影響を及ぼす中枢神経系の障害の治療において使用するための医薬の製造における、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 9】

パーキンソン病、高プロラクチン血症、性機能障害、鬱病、不安、アルツハイマー病、又は脳卒中のような他の神経変性疾患の神経防護又は治療において使用するための医薬の製造における、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 10】

ドーパミン作動系に影響を及ぼす中枢神経系の障害の治療において使用するための、請求項 7 記載の薬剤組成物。

10

【請求項 11】

パーキンソン病、高プロラクチン血症、性機能障害、鬱病、不安、アルツハイマー病、又は脳卒中のような他の神経変性疾患の神経防護又は治療において使用するための、請求項 7 記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しい四環式化合物、その製造方法及びこれらを含む薬剤組成物に関する。

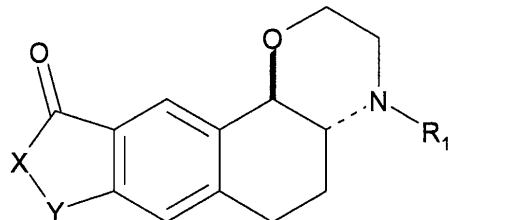
【0002】

更に具体的には、本発明は、ラセミ体であるか、又は光学異性体である、trans 相対配置の式 (I) :

20

【0003】

【化 6】



30

【0004】

[式中、

X は、酸素原子又は NR_2 基を表し、

Y は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 及び $-\text{CH}=\text{CH}-$ から選択される基を表し、

R_1 及び R_2 は、同一であっても異なっていてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキル (ここで、アルキル残基は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ であり、かつ直鎖又は分岐であり、そしてシクロアルキル残基は、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ である) から選択される基を表す] で示される化合物、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩、及びその水和物に関する。

【0005】

40

$\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル基は、3員 ~ 8員の単環式飽和炭化水素基であると理解される。

【0006】

薬剤学的に許容しうる酸としては、非限定例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ショウノウ酸及びジベンゾイル酒石酸を挙げることができる。

【0007】

本発明の 1 つの態様は、 R_1 がアルキル基、特にプロピル基を表す、式 (I) の化合物に関する。

50

【0008】

本発明の別の態様は、Xが NR_2 基、特にNH基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0009】

本発明の別の態様は、Yが CH_2 基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0010】

本発明の別の態様は、下記の式(I)の化合物に関する：

(4aRS, 11bRS) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 11b - オクタヒドロイソインドロ[5, 6-h][1, 4]ベンゾオキサジン - 10(2H) - オン、更にはそのエナンチオマー、及び薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

(4aR, 11bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 11b - オクタヒドロ - 10H - フロ[3', 4': 6, 7]ナフト[1, 2-b][1, 4]オキサジン - 10 - オン、及びまた薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 12b - オクタヒドロ - 2H, 11H - ピラノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-b][1, 4]オキサジン - 11 - オン、及びまた薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 10, 12b - デカヒドロ - 11H - イソキノ[6, 7-h][1, 4]ベンゾオキサジン - 11 - オン、及びまた薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；並びに

(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10, 12b - オクタヒドロ - 11H - イソキノ[6, 7-h][1, 4]ベンゾオキサジン - 11 - オン、及びまた薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【0011】

式(I)の化合物は、強力なドーパミン作動性リガンドとして作用する。

【0012】

ドーパミン作動性化合物は、精神病及び神経疾患における、そして末梢性には心血管疾患における、その有益な作用に基づいて治療において広く使用されている。

【0013】

5種のドーパミン作動性受容体サブタイプ($\text{D}_1 \sim \text{D}_5$)が、これまでにクローン化及び特性決定されている。目下この分類の医薬の大多数は、ブロッカー(又はアンタゴニスト)として、又はアクチベーター(又はアゴニスト)としてのいずれかとして、 D_2 サブタイプに及ぼすその作用によって、ドーパミン作動系に作用する。これらの医薬は、多くの副次的作用を有する：前者の場合には、ジスキネジア、高プロラクチン血症及び無月経、そして後者の場合には、心血管作用及び催吐作用である。

【0014】

D_2 受容体とは対照的に、 D_3 受容体の濃度は、黒質線条体核において、及びプロラクチン産生細胞において非常に低い(Pharmacol Ther. 2001, 90(2-3), 231-59; CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5(1), 25-43)。その一方で、 D_2 受容体と同様に、 D_3 受容体の濃度は辺縁系では非常に高い(Pharmacol Ther. 2001, 90(2-3), 231-59; CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5(1), 25-43)。これらの2種の受容体サブタイプの局在におけるこの顕著な差は、 D_3 サブタイプに優先的に作用する新しい医薬の探索を促しているが、これと共に本明細書に前記の D_2 サブタイプに典型的に付随する副次的作用の最小化が必要である(Pharmacol Ther. 2001, 90(2-3), 231-59; J Pharmacol Exp Ther. 2004, 309(3), 936-50; J Pharmacol Exp Ther. 2004, 309(3), 921-35; CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5(1), 25-43)。

【0015】

二置換trans-3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b]-1, 4 - オキサジンは、特許明細書EP 0,899,267にドーパミン作動性リガンドとして記述されている。

【0016】

本発明の化合物は、 D_3 受容体の優先的リガンドとして挙動し、 D_2 受容体に対する親和

10

20

30

40

50

性は低い。

【 0 0 1 7 】

この特徴により、本発明の化合物は、低レベルの副次的作用を示すという事実のために特に有用になっている。

【 0 0 1 8 】

数々の試験により、中枢神経系の多数の疾患の治療における、これらの作用機序及び使用の価値を確認している。

【 0 0 1 9 】

詳細には、本発明の化合物は、シナプス前ドーパミン作動性自己受容体活性化試験、強制水泳試験、超音波発声試験、及び 6 - O H - D A - 病変ラットでの回転試験において、その活性を示している。

10

【 0 0 2 0 】

これらの結果により、本発明の生成物は、パーキンソン病 (Pharmacol Ther. 2001, 90(2-3), 231-59; J Pharmacol Exp Ther. 2004, 309(3), 936-50; CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5(1), 25-43)、高プロラクチン血症 (Pharmacol Ther. 2001, 90(2-3), 231-59; Curr Opin Obstet Gynecol. 1993, 5(3), 360-7)、性機能障害 (Physiol Behav. 2004, Vol 83, 291-307; J Neurosci. 1999, Vol 19, 456-463)、鬱病 (Pharmacol Ther. 2006, 110(2), 135-370; J Pharmacol Exp Ther. 2004, 309(3), 936-50)、不安 (Prog Neurobiol. 2003, 70(2), 83-244; J Pharmacol Exp Ther. 2004, 309(3), 936-50)、アルツハイマー病、及び脳卒中のような他の神経変性疾患 (Eur J Neurosci. 2005, 22(10), 2422-30; Glia. 2005, 52(4), 336-43; J Neurosci. 2006, 26(27), 7272-80; Brain 1999, 122(Pt8), 1449-68; J Neurosci Res. 2002, 67(4), 494-500) などのドーパミン作動系に影響を及ぼす中枢神経系の障害の神経防護に対して、及び治療に対して提案することができる。

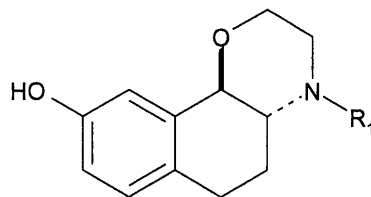
20

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、式 (I) の化合物の製造方法であって、 *t r a n s* 相対配置の式 (II)

【 0 0 2 2 】

【 化 7 】



II

30

【 0 0 2 3 】

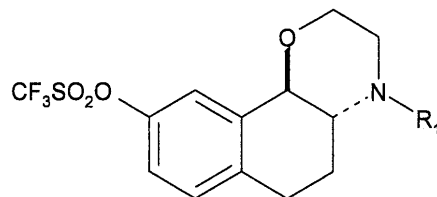
[式中、 R_1 は、式 (I) と同義である] で示される化合物から出発して、

これをピリジンの存在下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (triflic anhydride) と反応させることにより、式 (III) :

40

【 0 0 2 4 】

【 化 8 】



III

【 0 0 2 5 】

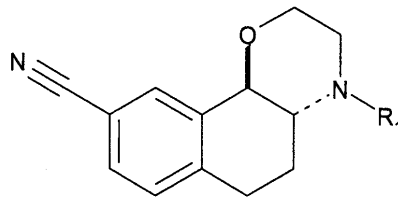
50

【式中、 R_1 は、前記と同義である】で示される化合物を得ること、

これを熱い状態でジメチルホルムアミド中でシアン化亜鉛及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と反応させることにより、式(IV)：

【0026】

【化9】



IV

10

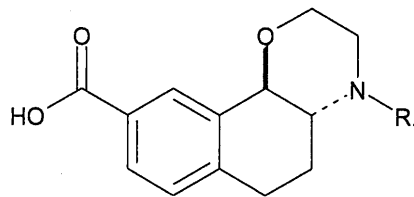
【0027】

【式中、 R_1 は、前記と同義である】で示される化合物を得ること、

これを還流下で塩酸と酢酸の混合物で処理することにより、式(V)：

【0028】

【化10】



V

20

【0029】

【式中、 R_1 は、前記と同義である】で示される化合物を得ること、

次にこれを有機化学の従来反応により式(I)の化合物に変換することを特徴とする方法に関する。

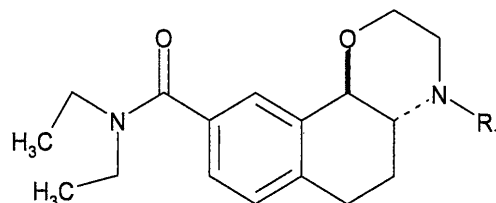
【0030】

一例として、XがNHを表し、そしてYが CH_2 を表す、式(I)の化合物は、従来のアミド化条件下での式(V)の化合物とジエチルアミンとの反応により得ることができるが、この反応により式(VI)：

30

【0031】

【化11】



VI

40

【0032】

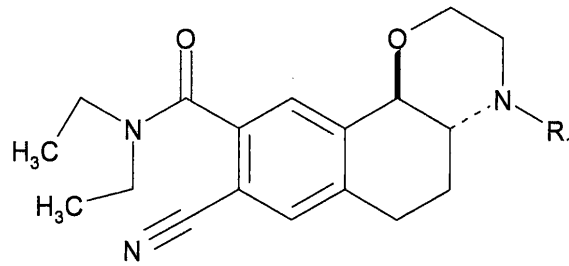
【式中、 R_1 は、前記と同義である】で示される化合物が得られ、

これをオルトメタル化条件下でシアン酸フェニルと反応させることにより、式(VII)

：

【0033】

【化 1 2】



VII

10

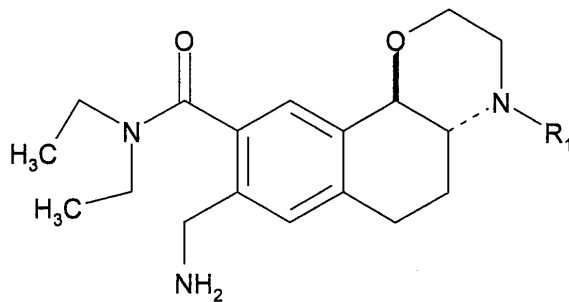
【0034】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、例えば、ラネーニッケルのような従来の還元剤を用いて還元することにより、式(VIII)：

【0035】

【化 1 3】



VIII

20

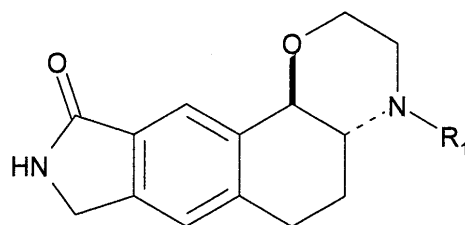
【0036】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、tert-ブチルリチウムのような有機リチウム化合物の存在下で環化することにより、式(I)の化合物の特定の場合である、式(Ia)：

【0037】

【化 1 4】



Ia

30

【0038】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

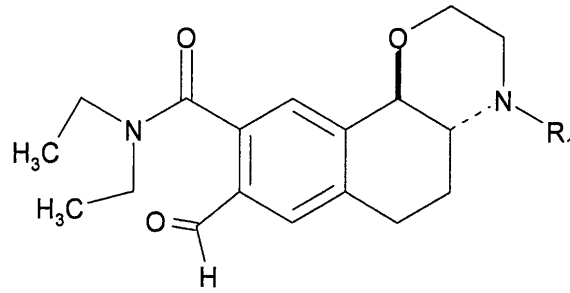
【0039】

XがOを表し、そしてYが CH_2 を表す、式(I)の化合物は、オルトメタル化条件下での式(VI)の化合物とジメチルホルムアミドとの反応により得ることができるが、この反応により、式(IX)：

【0040】

40

【化15】



IX

10

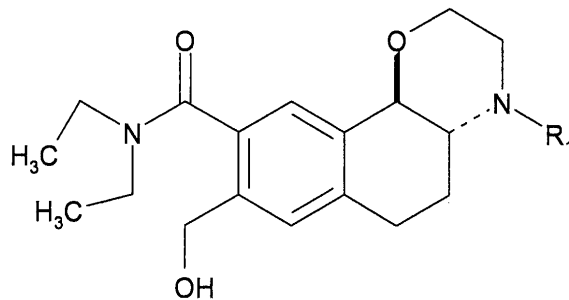
【0041】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを水素化ホウ素ナトリウムのような選択的還元剤を用いて還元することにより、式(X)：

【0042】

【化16】



X

20

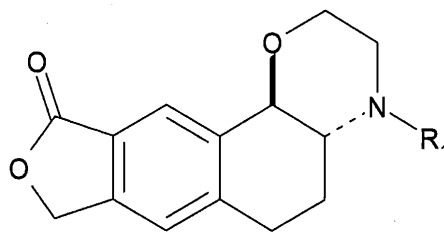
【0043】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、塩酸のような有機又は無機酸の存在下で環化することにより、式(I)の化合物の特定の場合である、式(Ib)：

【0044】

【化17】



Ib

30

【0045】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

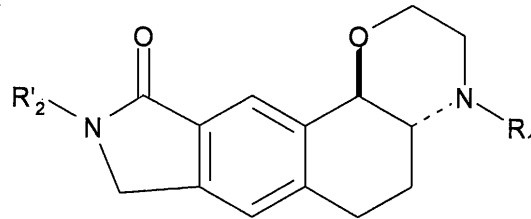
【0046】

Xが NR'_2 基[ここで、 R'_2 は、直鎖又は分岐の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキル(ここで、アルキル残基は、 $C_1 - C_6$ であり、かつ直鎖又は分岐であり、そしてシクロアルキル残基は、 $C_3 - C_8$ である)から選択される基を表す]を表し、そしてYが CH_2 基を表す、式(I)の化合物は、式(Ib)の化合物と式： $NH_2R'_2$ の第1級アミンとの反応により得ることができるが、この反応により式(I)の化合物の特定の場合である、式(Ic)：

【0047】

40

【化18】



Ic

【0048】

10

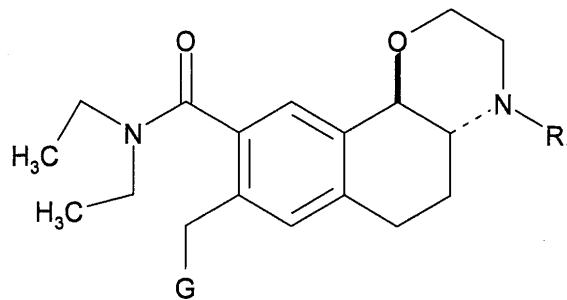
[式中、 R_1 及び R'_2 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

【0049】

XがNHを表し、そしてYが $-(CH_2)_2-$ を表す、式(I)の化合物は、式(X)の化合物と、塩化チオニル若しくは臭化チオニルのようなハロゲン化剤との、又は式： CG_4 [ここで、Gは、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す]の化合物との PPH_3 の存在下での反応により得ることができるが、この反応により、式(XI)：

【0050】

【化19】



XI

20

【0051】

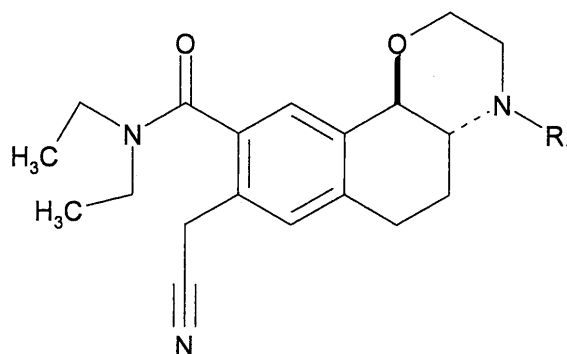
[式中、 R_1 は、前記と同義であり、そしてGは、塩素、臭素又はヨウ素原子を表す]で示される化合物が得られ、

30

これを、シアン化テトラブチルアンモニウム、シアン化ナトリウム又はシアン化カリウムのようなシアン化剤と反応させることにより、式(XII)：

【0052】

【化20】



XII

40

【0053】

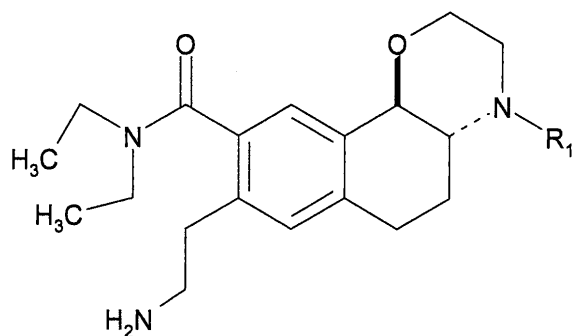
[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、ラネーニッケルのような従来の還元剤を用いて還元することにより、式(XIII)：

【0054】

50

【化21】



XIII

10

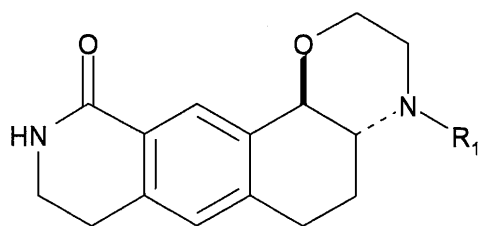
【0055】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、tert-ブチルリチウムのような有機リチウム化合物を用いて環化することにより、式(I)の化合物の特定の場合である、式(Id)：

【0056】

【化22】



Id

20

【0057】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

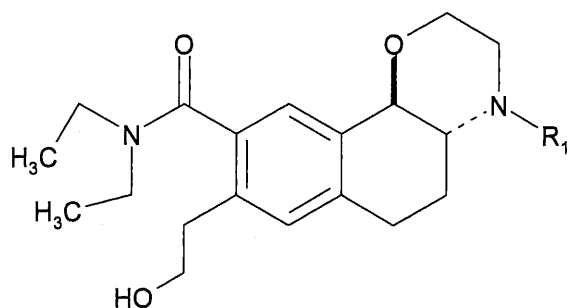
【0058】

XがOを表し、そしてYが $-(CH_2)_2-$ を表す、式(I)の化合物は、式(VI)の化合物と、オルトメタル化条件下でのn-ブチルリチウムの存在下でのプロモエタノールとの反応により得ることができるが、この反応により、式(XIV)：

30

【0059】

【化23】



XIV

40

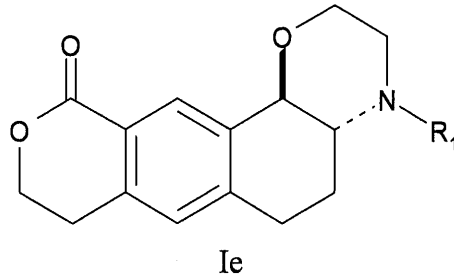
【0060】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、塩酸のような有機又は無機酸を用いて環化することにより、式(I)の化合物の特定の場合である、式(le)：

【0061】

【化24】



【0062】

10

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

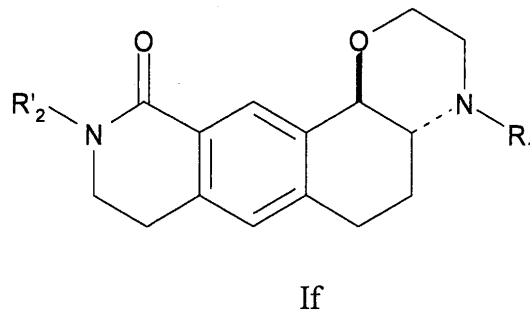
【0063】

Xが NR'_2 基[ここで、 R'_2 は、直鎖又は分岐の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、及びシクロアルキルアルキル(ここで、アルキル残基は、 $C_1 - C_6$ であり、かつ直鎖又は分岐であり、そしてシクロアルキル残基は、 $C_3 - C_8$ である)から選択される基を表す]を表し、そしてYが $-(CH_2)_2-$ 基を表す、式(I)の化合物は、式(Ie)の化合物と、式： $NH_2R'_2$ の第1級アミンとの反応により得ることができるが、この反応により、式(I)の化合物の特定の場合である、式(If)：

【0064】

【化25】

20



【0065】

30

[式中、 R_1 及び R'_2 は、前記と同義である]で示される化合物が得られる。

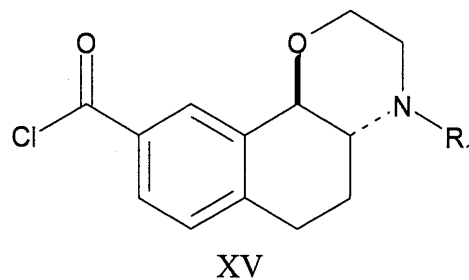
【0066】

XがNHを表し、そしてYが $CH=CH$ を表す、式(I)の化合物は、式(V)の化合物と、塩化チオニルのような塩素化剤との反応により得ることができるが、この反応により、式(XV)：

【0067】

【化26】

40



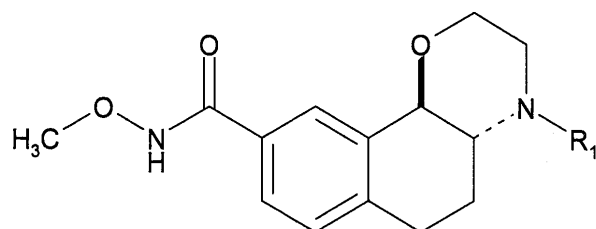
【0068】

[式中、 R_1 は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これをメトキシルアミン塩酸塩と、炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムのような塩基の存在下で反応させることにより、式(XVI)：

【0069】

【化27】



XVI

【0070】

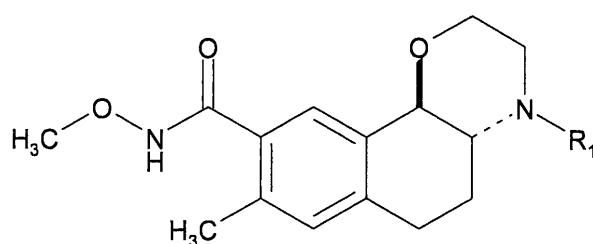
10

[式中、R₁は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、オルトメタル化条件下でヨウ化メチルと反応させることにより、式(XVII)：

【0071】

【化28】



XVII

20

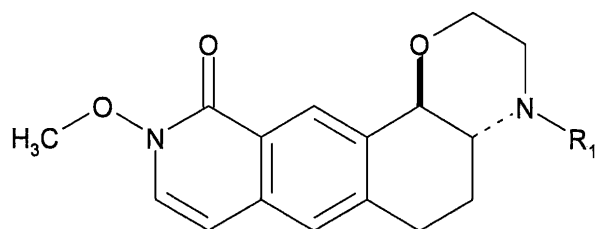
【0072】

[式中、R₁は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを、s e c - ブチルリチウムのような有機リチウム化合物の存在下でジメチルホルムアミドと反応させることにより、式(XVIII)：

【0073】

【化29】



XVIII

30

【0074】

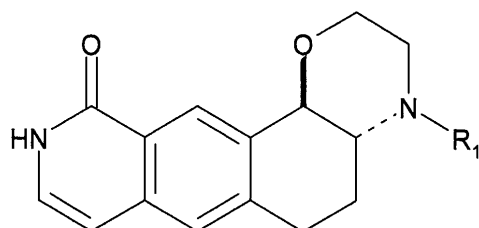
[式中、R₁は、前記と同義である]で示される化合物が得られ、

これを塩化チタン(III)と反応させることにより、式(I)の化合物の特定の場合である、式(Ig)：

40

【0075】

【化30】



Ig

50

【 0 0 7 6 】

[式中、 R_1 は、前記と同義である] で示される化合物が得られる。

【 0 0 7 7 】

式 (II) の出発化合物は、既知物質から出発して、文献に記載されている手順により調製される。

【 0 0 7 8 】

(4 a R S , 1 1 b R S) 又は (4 a R S , 1 0 b R S) 異性体とは、それぞれ、絶対配置 (4 a R , 1 1 b R) と (4 a S , 1 1 b S) 、又は (4 a R , 1 0 b R) と (4 a S , 1 0 b S) を有するエナンチオマーのラセミ混合物であると理解される。

【 0 0 7 9 】

式 (I) の化合物の光学活性型は、光学活性型の式 (II) の出発化合物から出発することによるか、又は文献から既知の方法によりラセミ体の式 (I) の化合物を分割することによるかのいずれかにより得られる。

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物はドーパミン作動性リガンドである。これらは、パーキンソン病、高プロラクチン血症、性機能障害、鬱病、不安、アルツハイマー病、及び脳卒中のような他の神経変性疾患などの、ドーパミン作動系に影響を及ぼす中枢神経系の障害の治療における医薬として有用である。

【 0 0 8 1 】

本発明はまた、活性成分として式 (I) の化合物又は薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩を、1つ以上の不活性で非毒性の薬剤学的に許容しうる賦形剤又は担体と併せて含むことを特徴とする、薬剤組成物に関する。

【 0 0 8 2 】

本発明の薬剤組成物としては、特に経口、非経口 (静脈内、筋肉内又は皮下) 、経皮 (per- or trans-cutaneous) 、鼻内、直腸内、経舌、眼内又は呼吸器内投与に適したもの、そして特に錠剤又は糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤、注射用又は飲用調剤、エロゾル剤、点眼剤及び点鼻剤に言及することができる。

【 0 0 8 3 】

有用な用量は、患者の年齢及び体重、投与経路、障害の性質及び重篤度、並びに任意の併用療法の適用により変化し、そして1日に1回以上の投与で 0 . 5 ~ 5 0 0 mg の範囲である。

【 0 0 8 4 】

以下の実施例により本発明を説明する。実施例に記述される化合物の構造は、通常的光学的手法 (赤外線、核磁気共鳴、質量分析) により求めた。

【 0 0 8 5 】

実施例 1 : (4 a R S , 1 1 b R S) - 4 - プロピル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 8 , 9 , 1 1 b - オクタヒドロイソインドロ [5 , 6 - h] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 1 0 (2 H) - オン及びその塩酸塩

工程 A : (4 a R S , 1 0 b R S) - N , N - ジエチル - 4 - プロピル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

塩化メチレン (8 1 5 ml) に懸濁した trans - (4 a R S , 1 0 b R S) - 4 - プロピル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ナフト - [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 9 - カルボン酸塩酸塩 (特許明細書 EP 0 899 267 に記載の手順に従って調製) 5 1 g (1 6 3 mmol) に、ジエチルアミン (1 8 . 3 ml 、 1 7 7 mmol 、 1 . 0 9 当量) 、 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T B T U) (5 7 g 、 1 7 7 mmol 、 1 . 0 7 当量) 、次にトリエチルアミン (5 6 ml 、 4 0 2 mmol 、 2 . 4 当量) を連続して加えた。得られた溶液を周囲温度で 2 0 時間攪拌し、次に反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (4 2 5 ml)

10

20

30

40

50

で処理した。有機相を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール (90/5) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で回収した。

IR: 1629 cm^{-1}

N.M.R. ^1H 300MHz (CDCl₃): 7.60; 7.25; 7.10; 4.30; 4.10; 3.95; 3.7-3.15; 3.00-2.75; 2.50; 2.4-2.2; 1.7-1.4; 1.35-1.00; 0.95.

【0086】

工程 B: (4 a R S, 10 b R S) - N, N - ジエチル - 8 - シアノ - 4 - プロピル - 3, 4, 4 a, 5, 6, 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン (220 ml) に溶解した上記工程で得たアミド (12 g、36 mmol) を、 -78°C に冷却したヘキサン (40 ml) 中の s - BuLi (1.3 M) 及びテトラヒドロフラン (240 ml) 中の N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (8.2 ml) の溶液に、内部温度を -65°C 未満に保ちながら加えた。得られた混合物を -70°C の温度で 1 時間 30 分撹拌した。シアン酸フェニル (PhOCN) (12 g) を、内部温度を -65°C 未満に保ちながら加えた。混合物を -65°C で 5 分間撹拌し、次に反応混合物を 1 時間 30 分かけて周囲温度に戻し、次に周囲温度で 1 時間撹拌した。混合物をテトラヒドロフラン中 10% 水溶液を用いて加水分解し、エチルエーテルで抽出し、乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール (95/5) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で得た。

IR: 2228 cm^{-1} ; 1632 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (CDCl₃): 7.65; 7.40; 4.30; 4.05; 3.90; 3.60; 3.25; 3.05-2.75; 2.50-2.15; 1.8-1.4; 1.15; 0.95.

【0087】

工程 C: (4 a R S, 10 b R S) - 8 - (アミノメチル) - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4 a, 5, 6, 10 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

メタノール (60 ml) に溶解した上記工程で得たニトリル (0.61 g、1.7 mmol) を、水素で 4 bar の圧力下にてラネーニッケル (1 g) の存在下、 60°C で 4 時間処理した。周囲温度に戻した後、触媒を濾別し; 次に濾液を濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール/アンモニア (90/10/1) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を無定形の固体の形態で得た。

IR: 3388-3314 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H (CDCl₃): 7.35, s, 1H; 7.10, s, 1H; 4.30, d, 1H; 4.05, dd, 1H; 3.90, dt, 1H; 3.75, s, 2H; 3.55, q, 2H; 3.20, q, 1H; 2.85, m, 1H; 2.90, m, 2H; 2.80, m, 1H; 2.30, m, 1H; 2.30, m, 1H; 1.55, m, 1H; 1.50, m, 2H; 1.30, t, 3H; 1.05, t, 3H; 0.90, t, 3H.

【0088】

工程 D: (4 a R S, 11 b R S) - 4 - プロピル - 3, 4, 4 a, 5, 6, 8, 9, 11 b - オクタヒドロイソインドロ [5, 6 - h] [1, 4] - ベンゾオキサジン - 10 (2 H) - オン及びその塩酸塩

tert - ブチルリチウム (ペンタン中 1.5 M) (10 ml) の溶液を、テトラヒドロフラン (200 ml) 中の上記工程で得たアミン (1.8 g) の溶液に加えた。得られた混合物を -75°C で 15 分間、及び -40°C で 20 分間撹拌し、次にテトラヒドロフラン中 10% 水溶液を用いて加水分解した。塩化メチレンの存在下で分離した後、乾燥し、減圧下で濃縮して、目的生成物を白色の固体、メタノールから結晶化した塩酸塩の形態で単離した。

。

10

20

30

40

50

IR: 1691 cm^{-1} ; 3183 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (CDC13): 8.09, s, 1H; 7.16, s, 1H; 6.68, unresolved peak, 1H; 4.38, m, 1H; 4.35, d, 1H; 4.09, m, 1H; 3.95, td, 1H; 3.00, m, 2H; 2.89, d, 1H; 2.82, m, 1H; 2.46, td, 1H; 2.29, m, 3H; 1.64, m, 1H; 1.53, m, 2H; 0.92, t, 3H.

【0089】

実施例2: (4aR, 11bR) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 11b - オクタヒドロイソインドロ[5, 6-h][1, 4] - ベンゾオキサジン - 10 (2H) - オン及びその塩酸塩

【0090】

実施例1の工程Dで得た生成物700mgを、Chiralcel (商標) ODカラム上に配置し、イソプロパノール及びトリフルオロ酢酸の200:1混合物を移動相として用いて、HPLCにより分離した。目的生成物をまず溶離した。水酸化ナトリウムで、次に2Mエーテル性塩化水素溶液で処理した後、目的生成物の塩酸塩を得た。

融点: 287 - 291

旋光度: 溶媒 = メタノール

濃度 = 1%

温度 = 20

. = 589 nm

D = +52.4

10

【0091】

実施例3: (4aS, 11bS) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 11b - オクタヒドロイソインドロ[5, 6-h][1, 4] - ベンゾオキサジン - 10 (2H) - オン及びその塩酸塩

実施例2で溶離した第2生成物は、目的生成物に相当した。水酸化ナトリウムで、次に2Mエーテル性塩化水素溶液で処理した後、目的生成物の塩酸塩を得た。

融点: 302 - 308

旋光度: 溶媒 = メタノール

濃度 = 1%

温度 = 20

. = 589 nm

D = -53.9

20

30

【0092】

実施例4: (4aR, 11bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 11b - オクタヒドロ - 10H - フロ[3', 4': 6, 7] - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 10 - オン及びその塩酸塩

【0093】

工程A: (4aR, 10bR) - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b][1, 4] - オキサジン - 9 - カルボキサミド

(4aR, 10bR) - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 9 - カルボン酸塩酸塩 ($D = +90.6$, 20にて、メタノール中1%濃度) を実施例1の工程Aのように処理して、目的生成物を得た。

40

【0094】

工程B: (4aR, 10bR) - N, N - ジエチル - 8 - ホルミル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト - [1, 2-b][1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン (10ml) に溶解した上記工程で得たアミド (2g, 6.05mmol) を、-78 に冷却した s - BuLi (1.3M, 7.86ml) 及びテトラヒドロフラン (25ml) 中の N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (

50

1.2 ml、7.9 mmol) の溶液に、温度を全体に -65 未満に保ちながら加えた。得られた混合物を 1 時間 30 分攪拌し、次に N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) を内部温度を -65 未満に保ちながら加えた。混合物を -65 で 5 分間攪拌し; 次に反応混合物を 1 時間 30 分かけて周囲温度に戻し、その温度で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフラン中 10% 水溶液を用いて加水分解した後、エチルエーテルで抽出し、乾燥し、濃縮して、得られた残渣を、溶離混合剤 (塩化メチレン/エタノール: 95/5) を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で回収した。

IR: 2940-1696 cm^{-1} ; 1628 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (CDCl₃): 9.90, s, 1H; 7.70, s, 1H; 6.30, s, 1H; 4.25, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.45, q, 2H; 3.00, q, 2H; 3.00-2.70, m, 4H; 2.35-2.05, m, 4H; 1.45, m, 3H; 1.20, t, 3H; 0.90, t, 3H; 0.85, t, 3H.

【0095】

工程 C: (4aR, 11bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 11b - オクタヒドロ - 10H - フロ [3', 4': 6, 7] ナフト - [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 10 - オン及びその塩酸塩

上記工程で得たアルデヒド (3.5 g) をメタノール (35 ml) に溶解した。0 に冷却した溶液を水素化ホウ素ナトリウム (0.45 g) で処理した。反応混合物を周囲温度に戻しながら 20 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し; 次に 6N 塩酸溶液 (7 ml) を加えた。得られた混合物を 20 時間加熱還流した。周囲温度に戻した後、目的生成物の塩酸塩を単離し、メタノールから再結晶化した。

融点: 268-271

IR: 2780 cm^{-1} , 2140 cm^{-1} , 1746 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d₆):

11.90, m, 1H; 7.80, s, 1H; 7.50, s, 1H; 5.40, s, 2H; 5.10, d, 1H; 4.25, m, 2H; 3.60, m, 1H; 3.45-3.15, m, 3H; 3.15-2.95, m, 3H; 2.55, m, 1H; 2.10, m, 1H; 1.75 (sext), 2H; 0.95 (t), 3H.

【0096】

実施例 5: (4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 12b - オクタヒドロ - 2H, 11H - ピラノ - [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 11 - オン及びその塩酸塩

【0097】

工程 A: (4aR, 10bR) - 8 - (2 - ヒドロキシエチル) - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン (60 ml) に溶解した実施例 4 の工程 A で得たアミド (5 g、15 mM) を、-78 に冷却したヘキサン (14.7 ml) 中の s - BuLi (1.3M) 及びテトラヒドロフラン (65 ml) 中の N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (3 ml) の溶液に、内部温度を -65 未満に保ちながら加えた。得られた混合物を -70 の温度で 30 分間攪拌した。リチウム化プロモエタノール [テトラヒドロフラン中のプロモエタノール及び n - BuLi (ヘキサン 2.5M) から調製] の溶液を、内部温度を -65 未満に保ちながらカニユレにより移した。混合物を -65 で 5 分間攪拌し; 反応混合物を 1 時間 30 分かけて周囲温度に戻し、攪拌を更に 1 時間続けた。テトラヒドロフラン中 10% 水溶液を用いて加水分解し、塩化メチレンで抽出し、乾燥と濃縮を行った。得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール (90/10) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で単離した。

IR: 3600-3090 cm^{-1} ; 1621 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d₆): 7.10, s, 1H; 7.00, s, 1H; 4.60, t, 1H; 4.15, d, 1H; 3.95, d, 1H; 3.75, t, 1H; 3.50, m, 2H; 3.40, m, 2H; 3.05, m, 2H; 2.80, m, 2H; 2

10

20

30

40

50

.60, m, 2H; 2.30-2.00, m, 5H; 1.55-1.35, m, 4H; 1.15, t, 3H; 0.95, t, 3H; 0.85, t, 3H.

【0098】

工程B：(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 12b - オクタヒドロ - 2H, 11H - ピラノ[4', 3':6, 7] - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 11 - オン及びその塩酸塩

6N塩酸溶液(2.1ml)を、メタノール(9ml)中の上記工程で得た生成物(1.08g、2.88mmol)の溶液に周囲温度で加えた。得られた混合物を20時間加熱還流した。周囲温度に戻した後、形成した沈殿物を濾過して、目的生成物の塩酸塩を得た。

融点：275-279

IR: 2401 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 11.50, m, 1H; 8.00, s, 1H; 7.21, s, 1H; 4.95, dd, 1H; 4.50, t, 2H; 4.25, d, 2H; 3.60, m, 1H; 3.28, m, 3H; 3.05, m, 5H; 2.50, m, 1H; 2.00, m, 1H; 1.75, m, 2H; 1.00, t, 3H.

【0099】

実施例6：(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8, 9, 10, 12b - デカヒドロ - 11H - イソキノ - [6, 7-h][1, 4] ベンゾオキサジン - 11 - オン及びその塩酸塩

【0100】

工程A：(4aR, 10bR) - 8 - ヒドロキシメチル - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

実施例4の工程Bで得たアルデヒド(0.85g、2.4mmol)をメタノール(10ml)に溶解した。0 に冷却した溶液を水素化ホウ素ナトリウム(0.16g、4.23mmol)で処理した。反応混合物を周囲温度に戻しながら20時間撹拌した。メタノールを減圧下で蒸発した。残渣を水及び塩化メチレンに取った。分離した後、乾燥し、濃縮して、得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール(95/5)の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で得た。

IR: 3600-3070 cm^{-1} ; 1627 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 7.20, s, 1H; 7.10, s, 1H; 5.10, t, 1H; 4.35, d, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.40, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.80, m, 4H; 2.40-2.00, m, 4H; 1.45, m, 3H; 1.10, t, 3H; 0.95, t, 3H; 0.85, t, 3H.

【0101】

工程B：(4aR, 10bR) - 8 - クロロメチル - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

トルエンに溶解した上記工程で得たアルコールを、塩化チオニル(0.4ml)で処理した。混合物を周囲温度で20時間撹拌した。トルエンを減圧下で蒸発した。残渣を水及び塩化メチレンに取った。分離した後、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥して、目的化合物を油状物の形態で得た。

IR: 1627 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 7.25, s, 1H; 7.20, s, 1H; 4.65, d, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, dd, 1H; 3.80, td, 1H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.90-2.70, m, 4H; 2.40-2.05, m, 4H; 1.6-1.35, m, 3H; 1.25, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.90, t, 3H.

【0102】

工程C：(4aR, 10bR) - 8 - シアノメチル - N, N - ジエチル - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト[1, 2-b][1, 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

テトラヒドロフラン(15ml)に溶解した上記工程で得た化合物(0.64g、1.68mmol)を、シアン化テトラブチルアンモニウム(0.8g、2.98mmol)で20時間

10

20

30

40

50

処理した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水及び塩化メチレンに取った。分離した後、乾燥し、次に濃縮して、目的ニトリルを油状物の形態で得た。

IR: 1628 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 7.20, 2s, 2H; 4.20, d, 1H; 4.00, dd, 1H; 3.80, m+s, 3H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.90-2.70, m, 4H; 2.35-2.05, m, 4H; 1.55-1.35, m, 3H; 1.15, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.85, t, 3H.

【 0 1 0 3 】

工程 D : (4 a R , 1 0 b R) - 8 - (2 - アミノエチル) - N , N - ジエチル - 4 - プロピル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 9 - カルボキサミド

メタノール (2 5 0 ml) に溶解した上記工程で得た化合物 (2 . 7 g 、 7 . 3 mmol) を、水素で 4 bar の圧力下にてラネーニッケル (1 g) の存在下、60 で 4 時間処理した。周囲温度に戻した後、触媒を濾別し ; 次に濾液を濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン / エタノール / アンモニア (9 0 / 1 0 / 1) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を無定形の固体の形態で単離した。

IR: 3360-3310 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 7.10, s, 1H; 7.00, s, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.9-2.7, m, 4H; 2.50, m, 2H; 2.4-2.05, m, 4H; 1.6-1.3, m, 3H; 1.20, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.90, t, 3H.

【 0 1 0 4 】

工程 E : (4 a R , 1 2 b R) - 4 - プロピル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 8 , 9 , 1 0 , 1 2 b - デカヒドロ - 1 1 H - イソキノ [6 , 7 - h] [1 , 4] - ベンゾオキサジン - 1 1 - オン及びその塩酸塩

ペンタン (1 . 9 ml 、 3 . 2 1 mmol) 中の tert - ブチルリチウムの 1 . 5 M 溶液を、テトラヒドロフラン (4 5 ml) 中の上記工程で得たアミン (0 . 4 0 g) の溶液に加えた。得られた混合物を - 7 8 で 1 0 分間、次に - 4 0 で 2 0 分間攪拌した。混合物をテトラヒドロフラン中 1 0 % 水溶液を用いて加水分解した。塩化メチレンの存在下で分離した後、乾燥し、減圧下で濃縮して、得られた残渣を、塩化メチレン / エタノール (9 0 / 1 0) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を無定形の固体、酢酸エチルから結晶化した塩酸塩の形態で単離した。

融点: 263-265

IR: 1666 cm^{-1}

N.M.R. ^1H (DMSO-d6) : 7.90, s, 1H; 7.10, s, 1H; 5.00, d, 1H; 4.25, m, 2H; 3.60, m, 1H; 3.4-3.15, m, 5H; 3.00, m, 3H; 2.85, m, 2H; 2.50, m, 2H; 2.00, m, 1H; 1.75, m, 2H; 1.00, t, 3H.

【 0 1 0 5 】

実施例 7 : (4 a R , 1 1 b R) - 9 - メチル - 4 - プロピル - 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 8 , 9 , 1 1 b - オクタヒドロイソインドロ - [5 , 6 - h] [1 , 4] ベンゾオキサジン - 1 0 (2 H) - オン及びその塩酸塩

4 0 % メチルアミン水溶液 (1 0 ml) に溶解した実施例 4 の生成物 (1 g 、 3 . 0 8 mmol) を、オートクレーブ中で 1 2 0 で 1 6 時間加熱した。周囲温度に戻した後、混合物を塩化メチレンで抽出し ; 有機相を MgSO_4 で乾燥した。濃縮して残渣を得て、それを塩化メチレン / エタノール (9 5 / 5) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を白色の固体、アセトニトリルから結晶化した塩酸塩の形態で得た。

融点: 240-245

IR: 1692 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-d6) : 8.00, s, 1H; 7.10, s, 1H; 4.35, d, 1H; 4.30, s, 2H; 4.10, m, 1H; 3.95, m, 1H; 3.20, s, 3H; 3.00, m, 2H; 2.90, m, 1H; 2.85, m, 1H; 2

10

20

30

40

50

.50, m, 1H; 2.30, m, 3H; 1.7-1.4, m, 3H; 0.90, t, 3H.

【0106】

実施例8：(4aR, 12bR) - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10, 12b - オクタヒドロ - 11H - イソキノ - [6, 7-h] [1, 4] ベンゾオキサジン - 11 - オン及びその塩酸塩

【0107】

工程A：(4aR, 10bR) - 9 - (4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト [1, 2-b] [1, 4] オキサジン) - カルボン酸クロリド

塩化チオニル 3.6 ml (41.7 mmol) を、(4aR, 10bR) - 4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト [1, 2-b] [1, 4] オキサジン - 9 - カルボン酸 (10 g, 32 mmol) に滴下し、無水トルエン (100 ml) 及びジメチルホルムアミド (0.15 ml) に懸濁した。得られた混合物を1時間加熱還流した。周囲温度に戻した後、混合物を濾過し；固体残渣をトルエンで洗浄した。固体をオーブン中で減圧下にて P₂O₅ の存在下で一定重量まで乾燥して、目的生成物を得た。

IR: 2457 cm⁻¹; 1753 cm⁻¹; 814-775 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-d₆) : 8.05 (s) 1H; 7.80 (dd) 1H; 7.30 (d) 1H; 5.05 (d) 1H; 4.30 (m) 2H; 3.60 (d) 1H; 3.50 (NH) 1H; 3.30 (m) 3H; 3.00 (m) 3H; 2.50 (m) 1H; 2.10 (m) 1H; 1.75 (m) 2H; 0.95 (t), 3H.

【0108】

工程B：(4aR, 10bR) - 9 - (4 - プロピル - 3, 4, 4a, 5, 6, 10b - ヘキサヒドロ - 2H - ナフト [1, 2-b] [1, 4] オキサジン) - カルボン酸メトキシメチルアミド

メトキシルアミン塩酸塩 2.62 g (31.3 mmol) を、水 (31 ml) 中の炭酸カリウム (13 g, 94 mmol) 及び酢酸エチル (62 ml) の混合物に加えた。0 に冷却した混合物に、工程Aの酸塩化物 (10.35 g, 31.3 mmol) を温度を5 未満に保ちながら少量ずつ加えた。混合物を0 で2時間撹拌した。酢酸エチル及び水を加え、周囲温度に戻した後、混合物を分離し；有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮して、目的生成物を固体の形態で得た。

融点: 147-152

IR: 3194 cm⁻¹, 2870 cm⁻¹, 2803-2767 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹, 1272-1126 cm⁻¹, 834-760 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-d₆) : 11.60 (s) 1H; 7.82 (s) 1H; 7.55 (dd) 1H; 7.18 (d) 1H; 4.20 (d) 1H; 4.00 (dd) 1H; 3.80 (td) 1H; 2.7 to 3.00 (m) 3H; 2.30 (m) 2H; 2.05 to 2.2 (m) 2H; 1.45 (m) 3H; 0.88 (t) 3H.

【0109】

工程C：(4aR, 12bR) - 10 - メトキシ - 4 - プロピル - 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10, 12b - オクタヒドロ - 11H - イソキノ [6, 7-h] [1, 4] ベンゾオキサジン - 11 - オン

テトラヒドロフラン (40 ml) 中の工程Bで得たアミド (4 g, 13.14 mmol) の溶液を、-78 に冷却した s - BuLi (24 ml, 31.53 mM) 及びテトラヒドロフラン (90 ml) 中の N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) (4.8 ml, 31.53 mmol) の溶液に、温度を -70 未満に保ちながら加えた。反応混合物を -20 の温度に戻し、次に平均温度 -10 で45分間撹拌した。混合物を再度 -78 に冷却し、ヨウ化メチル (0.9 ml, 14.45 ml) を加えた。温度を0に戻し、次に周囲温度にした。飽和塩化アンモニウム溶液を用いて加水分解を行った。エチルエーテルを加えた後、混合物を分離し；有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。s - BuLi (21.4 ml, 27.8 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (83 ml) 中の得られた残渣 (4.04 g) の溶液に加えた。-78 への冷却と、その温度での2時間の撹拌を行った。温度を -70 未満に保ちながら、ジメチ

10

20

30

40

50

ルホルムアミド (1 . 1 3 ml、 1 4 . 6 mmol) を混合物に加え、それをその温度で 1 0 分間攪拌し、その後周囲温度に戻した。飽和塩化アンモニウム溶液を用いて加水分解を行った。エチルエーテルを加えた後、混合物を分離し；有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (3 3 0 ml) に取り、濃塩酸 (1 3 . 5 ml) を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。濃水酸化ナトリウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、水及び塩化ナトリウム溶液で洗浄した後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール (9 5 / 5) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物をベージュ色の固体の形態で単離した。

融点： 142-145

N.M.R. ^1H 400MHz (CDCl₃): 8.65, 7.25, 7.22, 6.35, 4.47, 4.12-4.03, 4.05, 3.00 ppm

【 0 1 1 0 】

工程 D : (4 a R , 1 2 b R) - 4 - プロピル - 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 6 , 1 0 , 1 2 b - オクタヒドロ - 1 1 H - イソキノ [6 , 7 - h] [1 , 4] - ベンゾオキサジン - 1 1 - オン及びその塩酸塩

水 (7 . 6 ml) 中の TiCl_3 の 1 5 % 溶液を、エタノール (3 . 3 ml) 中の工程 C の化合物 (1 . 1 g、 3 . 3 5 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 4 5 ° で 2 4 時間加熱した。毎日 1 5 % TiCl_3 溶液 (3 . 5 ml) を加えながら 6 日間加熱を続けた。周囲温度に戻した後、混合物を水 (3 0 ml) 及び氷 (3 0 g) で処理し、次に 3 5 % 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH 1 3 ~ 1 4 でアルカリ性にした。黒色の懸濁液を、完全に脱色するまで圧縮空気を流して処理した。塩化メチレンで抽出した後、乾燥し、濃縮して、得られた残渣を、塩化メチレン/エタノール (9 5 / 5) の溶離混合剤を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を白色の固体、アセトニトリルから結晶化した塩酸塩の形態で単離した。

融点： 200-203

IR: 3457 cm^{-1} , 3162 cm^{-1} , 1632 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 400MHz (DMSO-d₆): 11.10 (m) 2H; 8.25 (s) 1H; 7.40 (s) 1H; 7.10 (t) 1H; 6.40 (d) 1H; 4.95 (d) 1H; 4.25 (m) 2H; 3.60 (d) 1H; 3.3-3.0 (2m) 2H; 3.0.5-2.00 (2m) 4H; 1.70 (m) 2H; 0.95 (t) 3H.

【 0 1 1 1 】

薬理学的試験

実施例 9 : ヒト D_2 及び D_3 受容体結合試験

細胞培養

CHO (チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)) 細胞は、文献から知られている方法により、ヒトドーパミン D_2 又は D_3 受容体をコードする遺伝子で安定にトランスフェクトする。未変性細胞は、酵素の DHFR (ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DihydroFolate Reductase)) が欠けている。細胞は、5 % CO_2 、9 5 % 空気の湿潤な雰囲気中で 3 7 ° のインキュベーターで培養する。トランスフェクションは、リポフェクチン (Lipofectin) (ギブコ (Gibco)) を用いて実施する。ヒト D_2 受容体とフレオマイシン耐性遺伝子で同時トランスフェクトした CHO 細胞は、培地中のその抗生物質の存在に対する耐性について選択する。ヒト D_3 受容体でトランスフェクトした細胞は、メトトレキサートの存在下で、ヒポキサンチン/チミジンを欠いた培地中で選択する。使用した培地の組成は以下である：CHO - D_2 には、1 0 % ウシ胎仔血清及びヒポキサンチン/チミジンを補足した DMEM (ダルベッコ-修飾イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium)) ; そして CHO - D_3 には、1 0 % 透析ウシ胎仔血清を補足した DMEM。細胞は、コンフルエンスになったら回収し、次に膜を調製する。

【 0 1 1 2 】

膜調製：

0 . 2 % トリプシンの存在下で数分後、細胞を回収して、2 , 0 0 0 g で 5 分間遠心分

10

20

30

40

50

離する。5 mM MgSO₄を含む10 mMトリス - HCl 緩衝液 (pH 7.5) に再懸濁した細胞塊は次に、ポリトロン (Polytron) (登録商標) を用いてホモジェナイズする。次にこのホモジェネートを50,000 gで15分間遠心分離し、そして沈殿物は、以下の組成を持つインキュベーション緩衝液に、穏やかな超音波処理により再懸濁する: 120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、5 mM MgCl₂を含む50 mMトリス - HCl (pH 7.5)。次にこの膜をアリコートに分割して、実験の日まで -80 で貯蔵する。

【0113】

結合実験

インキュベーションは、以下を含む400 μlの最終容量で、ポリプロピレンチューブ中で実施する:

100 μlの [¹²⁵I] - ヨードサルプリド (iodosulpride) (アマーシャム (Amersham)) [D₂及びD₃受容体について、それぞれ0.1 nM及び0.2 nM]

100 μlの緩衝液 (全チューブ)、又は

100 μlの10 μMラクロプリド (raclopride) (非特異的結合)、又は

100 μlの化合物

200 μlの膜調製物 [0.2% BSA (ウシ血清アルブミン) を加えた緩衝液中にD₂及びD₃受容体を含む]。

【0114】

各化合物の濃度範囲は、少なくとも三重測定した7点を含む。各実験は少なくとも2回繰り返す。30 で30分間続くインキュベーションは、ブランドル (Brandle) 装置による迅速濾過と、これに続く120 mM NaClを含むトリス - HCl 緩衝液 (pH 7.4) での連続3回の水洗によって停止させる。フィルターを回収し、次にガンマカウンターを用いて計数に付す。

【0115】

結果の解析

放射性リガンドの結合を50%阻害する濃度を表すIC₅₀は、非線形回帰 (プリズム・グラフ法 (Prism Graph method)) により算出する。K_i値は、式: $K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$ [ここで、Lは、実験に使用された [¹²⁵I] - ヨードサルプリドの濃度であり、そしてK_dは、その解離定数である] から誘導する。結果は、pK_i (pK_i = -log K_i) の形で表す。

【0116】

ヒトD₂及びD₃受容体について、K_d値は、それぞれ0.5 nM及び1.31 nMである。

【0117】

結果

【表1】

化合物	pK _i	
	hD ₃	hD ₂
実施例 1	8.1	5.9
実施例 2	8.4	6.1
実施例 4	8.1	5.7
実施例 5	6.9	5.8
実施例 6	7.4	6.1
実施例 8	7.7	5.9

【0118】

10

20

30

40

50

実施例 10 : シナプス前ドーパミン作動性自己受容体活性化。

ラットの腹側被蓋領域における単一の細胞外電気的活動を記録する試験。

原理

ドーパミン作動性アゴニストの投与は、用量依存的にニューロン放電周波数を低下させる。この作用は、ドーパミン作動性アンタゴニストのハロペリドールにより逆転する。

【0119】

方法

ラットは、抱水クロラル（400 mg/kg、腹腔内）を用いて麻酔し、大腿静脈にカテーテル挿入後に定位装置（ウニメカニク（Unimecanique）、フランス）に入れる。麻酔のレベルは、1時間毎の抱水クロラルの腹腔内投与により維持する；直腸温は、サーモスタット制御加熱毛布を用いて 37 ± 1 に保持する。タングステン微小電極（10 M、1 μ m）は、マイクロ電子駆動装置（electronic microdrive）（ウニメカニク、フランス）を用いて、腹側被蓋領域（AP：-5.5 / プレグマ；L：0.7；H：7.0 ~ 8.5 / 硬膜；パキノスとワトソンのアトラス（Paxinos and Watson atlas），1986）中を進める。ドーパミン作動性細胞のポテンシャルは、その形態（3 msecを超える持続時間の三相の電位：+ / - / +）、その放電リズム（規則的であるか、一気に振幅が減衰するかどうか）、及びその放電周波数（2 ~ 8 Hzである）により認識される。ラット1匹につき単一の細胞を記録に使用する。

10

【0120】

5分の期間（基礎活動）及び担体の初回注射（数滴の希乳酸を加えた蒸留水；1 N NaOHを用いてpHを5に調整）後、2 ~ 3分の間隔で累積増加用量で本発明の生成物を静脈内投与する。

20

【0121】

結果の解析

データ収集は、スパイク2（Spike2）ソフトウェアパッケージ（ケンブリッジ電子設計（Cambridge Electronic Design）、英国）により実行する。放電周波数は、各注射の間の最大変化時に1分間にわたり測定して、基礎活動（初回処置に先立つ5分間にわたり平均する；これを100%と定義する）に対する変化百分率として表す。本生成物の作用は、反復測定の分散分析と、これに続く担体（蒸留水）の作用との様々な用量の作用の比較のためのダネット（Dunnett's）検定により統計的に評価する。

30

【0122】

結果

一例として、以下の表には、実施例2の生成物の作用を示す。

【表 2】

実施例 2 - 用量 $\mu\text{g}/\text{kg i.v.}$	ニューロン放電周波数
担体 (0)	102.6 ± 0.9
0.125	91.8 ± 5.2
0.25	$79.9 \pm 5.9^*$
0.5	$66.3 \pm 5.9^*$
1.0	$42.0 \pm 7.3^*$
2.0	$10.8 \pm 8.7^*$
4.0	$2.3 \pm 2.3^*$
8.0	$0.0 \pm 0.0^*$

個々の値 ($n=5$) = 平均値 \pm 平均値の標準誤差

* = 担体に対して $p < 0.05$

10

【0123】

20

実施例 11 : 抗鬱性 : ラットにおける強制水泳試験
原理

強制水泳試験 (Porsolt R.ら, Eur. J. Pharmacol., 1978, 47, 379-91) は、実験未使用ラットを、15分の間、逃げるのできない水を満たした囲いに入れることにより、ラットに「絶望」の状態を誘導することを特徴とする行動試験である。最初の5~10分間、ラットは激しくもがくが、遂に試験の最後の方では不動の姿勢をとる。翌日同じ囲いに入れられると、ラットは試験の大部分の間(5分の持続時間)不動状態のままである。抗鬱剤により、試験中のラットの不動状態の持続時間が減少する。

【0124】

実験手順

この実験は、自由に飼料と水が摂れる、前日に個別のケージに収容した170gの平均体重を有するラットに対して、24時間の間隔で2日間にわたり実施する。1日目に、各ラットを15分間、25に維持した水で15cmの高さまで充填したガラスシリンダー(直径20cm×高さ40cm)に入れる。2日目に、ラットを5分間、再びシリンダーに入れる;ラットの不動状態の総期間(秒として)を測定する。試験の開始の30分前に、ラットに生成物又は溶媒を投与する。本生成物の作用は、反復測定分散分析と、これに続く担体(蒸留水)の作用との様々な用量の作用の比較のためのダネット検定により統計的に評価する。

【0125】

結果

一例として、そして本発明の生成物の活性を例示するために、実施例2の生成物の作用を以下の表に列挙する:

【0126】

30

40

【表 3】

生成物	用量 mg/kg s.c.	不動状態(秒) 平均値 ± s.e.m.
担体(蒸留水)	0	174.3 ± 9.1
実施例 2	0.02	159.4 ± 7.9
	0.04	122.7 ± 21.2*
	0.08	22.03 ± 5.8*

* 担体に対して $p < 0.05$

s.e.m.=平均値に対する標準誤差

10

【0127】

実施例 2 の生成物により、ラットの不動状態の期間が用量依存的に減少するため、この生成物は優れた抗鬱作用を示している。

【0128】

実施例 1 2 : 黒質の片側性病変を有するラットにおけるドーパミン作動性アゴニストにより誘導される回転

原理

神経毒である 6 - ヒドロキシ - ドーパミン (6 - OH - DA) の黒質への片側性注入により、上行黒質線条体路の変性が、病変と同じ側のシナプス後ドーパミン作動性受容体の過敏と共に起こる。このような病変を受けたラットでは、直接アゴニスト生成物 (アポモルヒネ) の全身投与により、反対側回転 (病変に対して反対側での回転) が誘導される。この試験により、パーキンソン病における治療を目標とする生成物のアゴニストドーパミン作動性を証明することができる。

20

【0129】

方法

病変：病変は、ペントバルビタール (40 ~ 50 mg/kg、腹腔内) を用いて麻酔して、25 mg/kg (腹腔内) の用量のデシプラミンを投与した、280 ~ 330 g の体重のオスのウイスターラットに起こす。ラットは、ペレグリーノとクッシュマンのアトラス (Pellegrino and Cushman Atlas) (1979) により頭蓋の向きを定めて、KOPF 定位装置に入れる。微小灌流装置を用いて、4 μ l の容量の 6 - OH - DA の溶液 (2 μ g/ μ l) を、左の黒質 (A = 2 . 4 mm ; L = 2 . 0 mm ; V = 3 . 1 mm、両耳間ゼロに対して) 中にゆっくり注入する (U. Ungerstedt, Acta Physiol. Scandi. Suppl., 1971, 367, 69-93) 。

30

【0130】

装置：回転の数と向きの記録は、ロタカウント (ROTACOUNT) システム (コロンバス社 (Columbus Co)、米国) を用いてコンピュータにより自動的に実行する。ラットは、直径 30 cm で高さ 50 cm の平底シリンダーに入れる。細い半剛性のケーブルを前足蹠の下でラットにかけ、そしてシリンダーの上に設置してコンピュータにつなげた光学計数セルにつなげる。

40

【0131】

病変ラットの選択：6 - OH - DA での病変の誘導の 1 月後、ドーパミン作動性アゴニストのアポモルヒネの投与 (0 . 04 mg/kg、皮下) 後 1 時間の間に実行される、少なくとも 150 回の反対側回転という基準により、正確に病変したラットを選択する。

【0132】

実験手順：ラットは、1 週間に 1 回試験するが、本発明の生成物をドーパミン作動性アゴニストと交互に投与する。反対側回転の記録は、ドーパミン作動性アゴニストの注入時 (T0) に開始して、1 時間続ける。本生成物の作用は、反復測定分散分析と、これに続く担体 (蒸留水) の作用との様々な用量の作用の比較のためのダネット検定により統計的に評価する。

50

【0133】

結果

一例として、以下の表に皮下経路により投与した実施例2の生成物の作用を示す。

【0134】

【表4】

生成物	用量 mg/kg s.c.	反対側回転 平均値 ± s.e.m. (n)
担体(蒸留水)	0	53.8 ± 12.8 (8)
アポモルヒネ	0.02	497.2 ± 91.4 * (11)
実施例 2	0.00063	157.4 ± 32.1 (5)
	0.0025	337.3 ± 48.3 * (6)
	0.01	553.8 ± 138.3 * (5)

* 担体に対して $p < 0.05$

(n) = ラットの数

s.e.m. = 平均値に対する標準誤差

10

20

【0135】

実施例2の生成物は、0.0025 mg/kgの用量からこの試験において活性である。

【0136】

実施例13：抗不安性 - ラットにおける超音波発声試験。

原理

ラットを、前もって不快な経験（足蹠への電気ショック）に関連づけられた環境におくと、その不安は聞き取れない鳴き声（即ち、超音波発声）の発出により示される。ある生成物の抗不安活性は、このような発声の持続時間の短縮により証明される。

【0137】

装置

音響減衰換気筐体に入れた標準箱（クールバーン機器（Coulbourn Instruments））、帯電性金属棒（ショック発生器及びスクランブラー、メド・アソシエート社（Med Associates Inc））よりなる床、及び天井の中心に位置するマイクロフォンを備えつける。超音波は、可聴範囲に変換する（コウモリ検出器、ブイテンベドリフ（Buitenbedrijf））。こうして修飾したシグナルをフィルターにかけ、次に処理する（RTSソフトウェア、エンジニアリング・デザイン（Engineering Design））。得られるスペクトログラムをDATテープに記録する。

30

【0138】

方法

到着時180～200gの体重の、ウイスター系のオスのラットを、試験開始の5日前から試験終了まで、自由に飼料と水が摂れる4つのケージに収容する。利用される手順は、24時間で区切られ、そしてトレーニング、選択及び試験と呼ばれる、3つの連続段階に分割される。トレーニングセッションの間、ラットを箱に1匹ずつ入れ、ここでラットに7分間の間、ランダムに間隔を開けて6回の電気ショック（0.8mA、8秒）を与える。選択は、各ラットを2分間箱に入れ、ここでラットに単回のショックを与え、そして30分後に超音波発声を記録する10分のセッションのために、ラットを箱に戻すことを特徴とする；その発声が90秒間未満しか続かないラットを残りの実験から除外する。試験相は、選択段階と同様に進行するが、2分のセッションの最後に本生成物又は担体を追加して投与する。本生成物の作用は、反復測定分散分析と、これに続く担体（蒸留水）の作用との様々な用量の作用の比較のためのダネット検定により統計的に評価する。

40

50

【 0 1 3 9 】

結果

一例として、以下の表は、1 ml/kgの容量で皮下経路により投与した実施例 2 の生成物の作用を示す。

【 0 1 4 0 】

【表 5】

用量 実施例 2 mg/kg s.c.	超音波発声の持続時間 (s) 平均値 ± s.e.m. (n)
0	254.3 ± 42.1 (7)
0.0025	274.0 ± 59.0 (5)
0.04	28.0 ± 5.6 * (5)
0.63	22.0 ± 3.2 * (5)

10

s.e.m.: 平均値の標準誤差

n: ラットの数

* 担体に対して $p < 0.05$

【 0 1 4 1 】

0.04及び0.63 mg/kgの用量で、本生成物は、発声の持続時間の実質的な短縮を引き起こし、そしてこれは、抗不安活性を示している。

20

【 0 1 4 2 】

実施例 1 4 : 薬剤組成物

それぞれ 10 mgの活性成分を含む 1000錠の調剤のための処方:

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

30

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 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
		A 6 1 P 5/24	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0
		C 0 7 B 53/00	G

(72)発明者 クリストフ・ブワトヴァン
フランス国、エフ - 7 5 0 1 1 パリ、リュ・ドゥ・シャロンヌ 1 0 0

(72)発明者 マルク・ミラン
フランス国、エフ - 7 8 2 3 0 ル・ベック、リュ・デュ・プレジダン・ウィルソン 1 9

(72)発明者 モリセット・ブロッコ
フランス国、エフ - 7 5 0 0 3 パリ、リュ・デュ・タンブル 1 7 8

F ターム(参考) 4C072 AA01 AA07 BB02 BB07 CC01 CC02 CC11 CC12 EE07 FF02
FF06 FF15 FF16 GG07 JJ02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA11
ZA12 ZA15 ZA16 ZA22 ZA36 ZA81 ZC41
4H006 AA02 AC54 AC81
4H039 CA70 CD40

【外国語明細書】

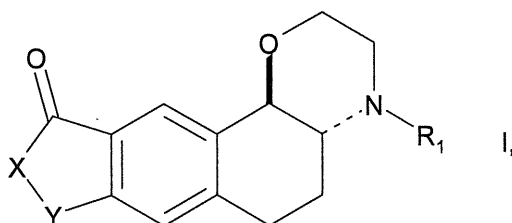
1. Title of Invention

**TETRACYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

2. Detailed Description of Invention

The present invention relates to new tetracyclic compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

More specifically, the invention relates to compounds of formula I, of *trans* relative configuration:



wherein:

- ♦ X represents an oxygen atom or an NR₂ group,
- ♦ Y represents a group selected from -CH₂-, -(CH₂)₂- and -CH=CH-,
- ♦ R₁ and R₂, which may be the same or different, each represents a hydrogen atom or a group selected from linear or branched C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, and cycloalkylalkyl wherein the alkyl moiety is C₁-C₆ and is linear or branched and the cycloalkyl moiety is C₃-C₈,

in racemic form or in the form of optical isomers,

and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof.

A C₃-C₈cycloalkyl group is understood to be a 3- to 8-membered monocyclic saturated hydrocarbon group.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned by way of non-limiting example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, camphoric acid and dibenzoyltartaric acid.

One aspect of the present invention relates to compounds of formula I wherein R₁ represents an alkyl group, especially a propyl group.

Another aspect of the present invention relates to compounds of formula I wherein X represents an NR₂ group, especially an NH group.

Another aspect of the present invention relates to compounds of formula I wherein Y represents a CH₂ group.

Another aspect of the present invention relates to the following compounds of formula I:

- (4a*RS*,11*bRS*)-4-propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11*b*-octahydroisindolo[5,6-*h*][1,4]benzoxazin-10(2*H*)-one, and also its enantiomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
- (4a*R*,11*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,8,11*b*-octahydro-10*H*-furo[3',4':6,7]naphtho-[1,2-*b*][1,4]oxazin-10-one, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
- (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-3,4,4a,5,6,8,9,12*b*-octahydro-2*H*,11*H*-pyrano[4',3':6,7]naphtho-[1,2-*b*][1,4]oxazin-11-one, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
- (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,8,9,10,12*b*-decahydro-11*H*-isoquino[6,7-*h*][1,4]benzoxazin-11-one, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
and
- (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,10,12*b*-octahydro-11*H*-isoquino[6,7-*h*][1,4]benzoxazin-11-one, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

The compounds of formula I act as powerful dopaminergic ligands.

Dopaminergic compounds are widely used in therapy by virtue of their beneficial effects in psychiatric and neurological disorders and, peripherally, in cardiovascular disorders.

Five dopaminergic receptor sub-types (D₁ to D₅) have been cloned and characterised to date. The great majority of medicaments in this class currently act on the dopaminergic system by means of their action on the D₂ sub-type, either as blockers (or antagonists) or as activators (or agonists). These medicaments have numerous secondary effects: dyskinesia, hyperprolactinaemia and amenorrhoea in the case of the former and cardiovascular and emetic effects in the case of the latter.

In contrast to D₂ receptors, the concentration of D₃ receptors is very low in the nigrostriatal nucleus and in lactotroph cells (*Pharmacol Ther.* 2001, 90(2-3), 231-59; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006, 5(1), 25-43). On the other hand, similarly to D₂ receptors, the concentration of D₃ receptors is very high in the limbic system (*Pharmacol Ther.* 2001, 90(2-3), 231-59; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006, 5(1), 25-43). This significant difference in the location of these two receptor sub-types is prompting the search for new medicaments that act preferentially on the D₃ sub-type, which should be accompanied by minimisation of the secondary effects typically associated with the D₂ sub-type as mentioned hereinbefore (*Pharmacol Ther.* 2001, 90(2-3), 231-59; *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309(3), 936-50; *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309(3), 921-35; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006, 5(1), 25-43).

Di-substituted *trans*-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphth[1,2-*b*]-1,4-oxazines have been described as dopaminergic ligands in the patent specification EP 0 899 267.

The compounds of the present invention behave as preferential ligands of D₃ receptors, with a lesser affinity for the D₂ receptor.

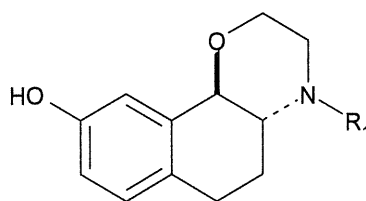
This characteristic makes the compounds of the present invention especially valuable by virtue of the fact that they exhibit a low level of secondary effects.

A number of tests have confirmed their mechanism of action and the value of their use in the treatment of numerous disorders of the central nervous system.

In particular, the compounds of the invention exhibit their activity in the presynaptic dopaminergic autoreceptor activation test, in the forced swimming test, in the ultrasonic vocalisation test, and in the rotation test on 6-OH-DA-lesioned rats.

These results allow the products of the invention to be proposed for neuroprotection and for the treatment of disorders of the central nervous system that involve the dopaminergic system, such as Parkinson's disease (*Pharmacol Ther.* 2001, 90(2-3), 231-59; *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309(3), 936-50; *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006, 5(1), 25-43), hyperprolactinaemia (*Pharmacol Ther.* 2001, 90(2-3), 231-59; *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1993, 5(3), 360-7), sexual dysfunction (*Physiol Behav.* 2004, Vol 83, 291-307; *J Neurosci.* 1999, Vol 19, 456-463), depression (*Pharmacol Ther.* 2006, 110(2), 135-370; *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309(3), 936-50), anxiety (*Prog Neurobiol.* 2003, 70(2), 83-244; *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 309(3), 936-50), Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders such as cerebral attacks (*Eur J Neurosci.* 2005, 22(10), 2422-30; *Glia.* 2005, 52(4), 336-43; *J Neurosci.* 2006, 26(27), 7272-80; *Brain* 1999, 122(Pt8), 1449-68; *J Neurosci Res.* 2002, 67(4), 494-500).

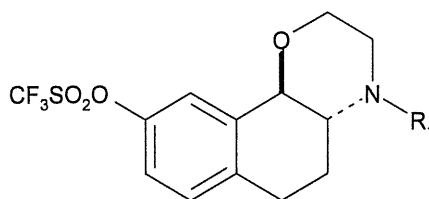
The present invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula I, starting from a compound of formula II, of *trans* relative configuration:



II,

wherein R₁ is as defined for formula I,

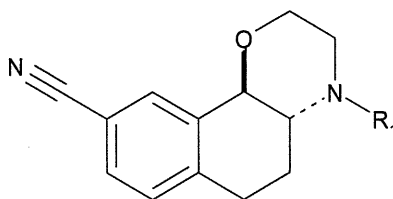
which is reacted with triflic anhydride in the presence of pyridine to yield a compound of formula III:



III,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

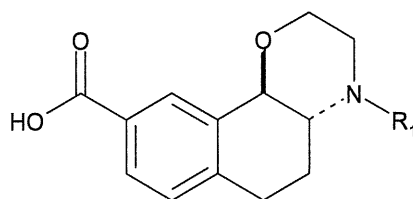
which is reacted with zinc cyanide and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in dimethylformamide in the hot state to yield the compound of formula IV:



IV,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is treated with a mixture of hydrochloric acid and acetic acid under reflux to yield a compound of formula V:



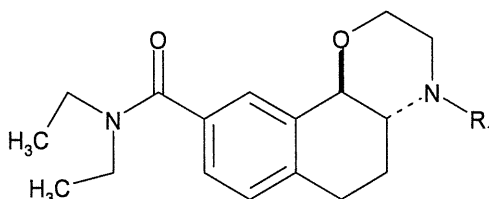
V,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is then converted into a compound of formula I by conventional reactions of organic chemistry.

By way of example, the compounds of formula I wherein X represents NH and Y represents CH₂ can be obtained by reaction of a compound of formula V with diethylamine under conventional amidification conditions

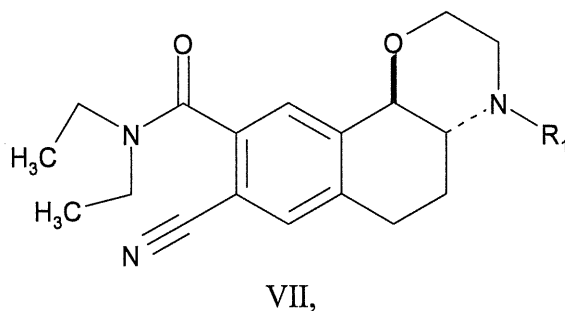
to yield a compound of formula VI:



VI,

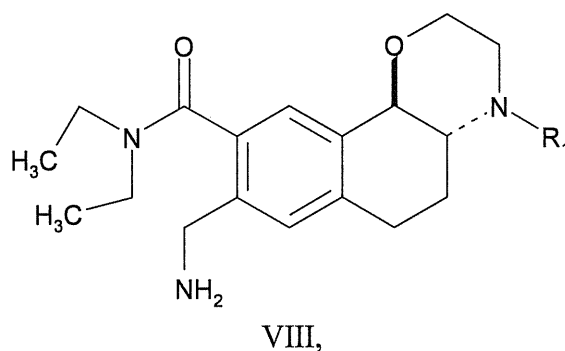
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is reacted with phenyl cyanate under orthometallation conditions to yield a compound of formula VII:



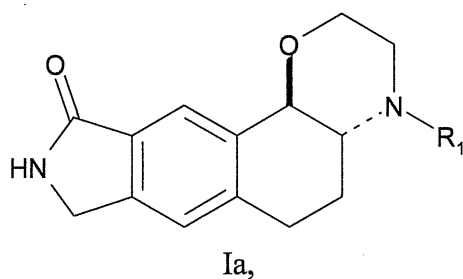
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is reduced with the aid of a conventional reducing agent such as, for example, Raney nickel to yield a compound of formula VIII:



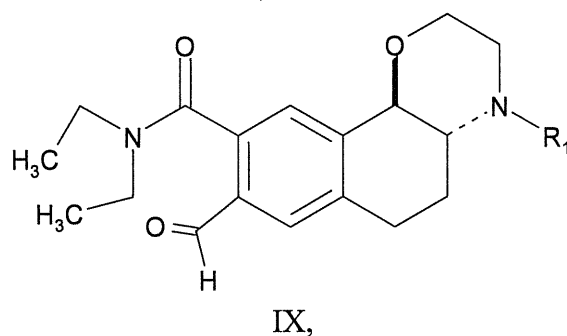
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is cyclised in the presence of an organic lithium compound such as *tert*-butyllithium to yield the compounds of formula Ia, a particular case of the compounds of formula I:



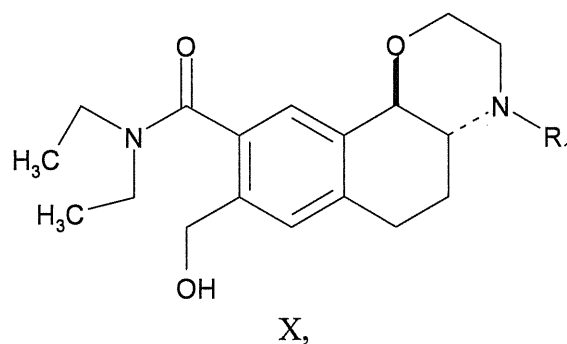
wherein R_1 is as defined hereinbefore.

Compounds of formula I wherein X represents O and Y represents CH₂ can be obtained by reaction of a compound of formula VI with dimethylformamide, under orthometallation conditions, to yield a compound of formula IX:



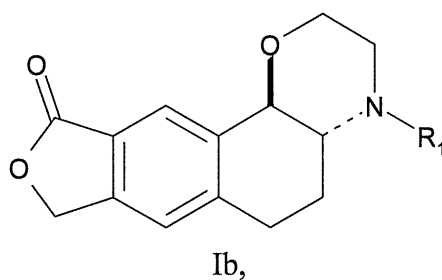
wherein R₁ is as defined hereinbefore,

which is reduced with the aid of a selective reducing agent such as sodium borohydride to yield a compound of formula X:



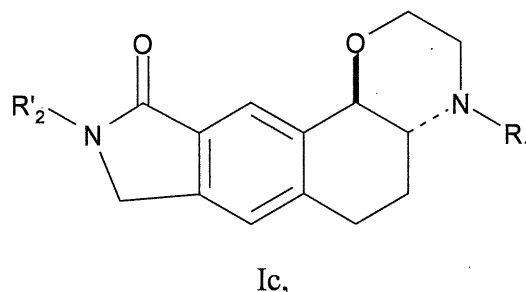
wherein R₁ is as defined hereinbefore,

which is cyclised in the presence of an organic or inorganic acid such as hydrochloric acid to yield the compounds of formula Ib, a particular case of the compounds of formula I:



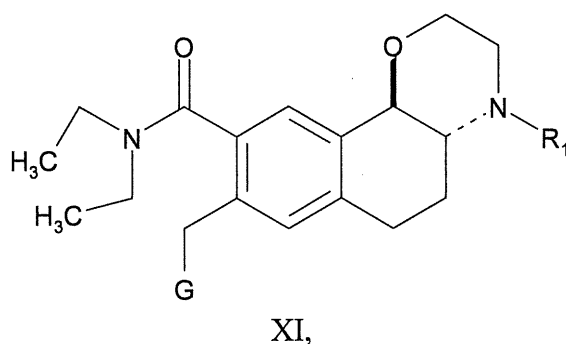
wherein R₁ is as defined hereinbefore.

Compounds of formula I wherein X represents an NR'_2 group, wherein R'_2 represents a group selected from linear or branched $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl, and cycloalkylalkyl wherein the alkyl moiety is $\text{C}_1\text{-C}_6$ and is linear or branched and the cycloalkyl moiety is $\text{C}_3\text{-C}_8$, and Y represents a CH_2 group, can be obtained by reaction of a compound of formula Ib with a primary amine of formula $\text{NH}_2\text{R}'_2$ to yield the compounds of formula Ic, a particular case of the compounds of formula I:



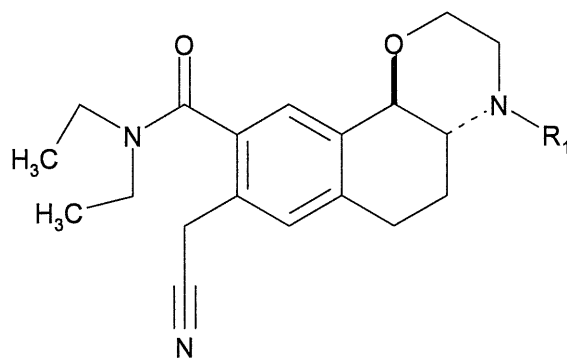
wherein R_1 and R'_2 are as defined hereinbefore.

Compounds of formula I wherein X represents NH and Y represents $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ can be obtained by reaction of a compound of formula X with a halogenating agent, such as thionyl chloride or thionyl bromide, or a compound of formula CG_4 in the presence of PPh_3 , wherein G represents a chlorine, bromine or iodine atom, to yield a compound of formula XI:



wherein R_1 is as defined hereinbefore and G represents a chlorine, bromine or iodine atom,

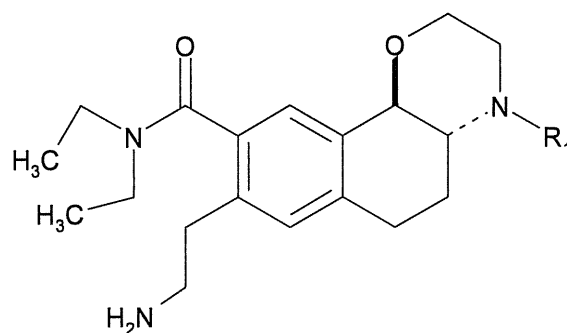
which is reacted with a cyanating agent such as tetrabutylammonium cyanide, sodium cyanide or potassium cyanide to yield a compound of formula XII:



XII,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

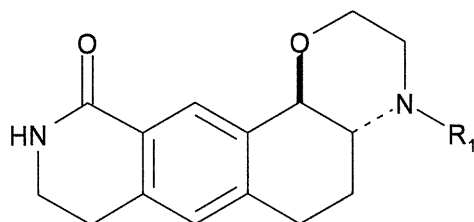
which is reduced with the aid of a conventional reducing agent such as Raney nickel to yield a compound of formula XIII:



XIII,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

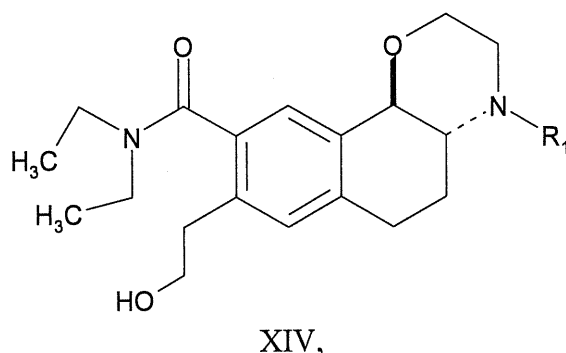
which is cyclised with the aid of an organic lithium compound such as *tert*-butyllithium to yield a compound of formula Id, a particular case of the compounds of formula I:



Id,

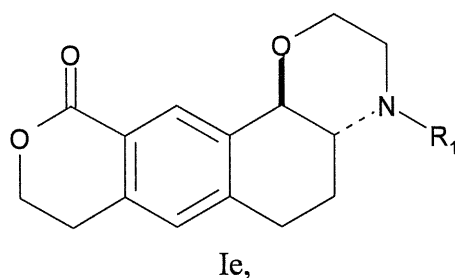
wherein R_1 is as defined hereinbefore.

Compounds of formula I wherein X represents O and Y represents $-(CH_2)_2-$ can be obtained by reaction of a compound of formula VI with bromoethanol in the presence of n-butyllithium under orthometallation conditions to yield a compound of formula XIV:



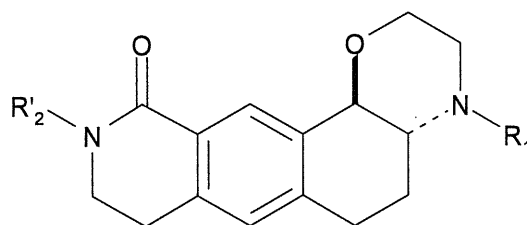
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is cyclised with the aid of an organic or inorganic acid such as hydrochloric acid to yield the compounds of formula Ie, a particular case of the compounds of formula I:



wherein R_1 is as defined hereinbefore.

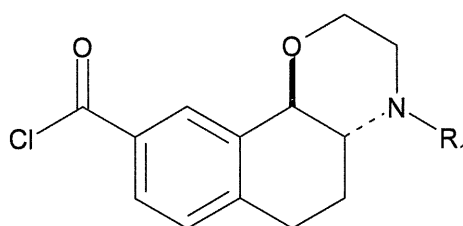
Compounds of formula I wherein X represents an NR'_2 group, wherein R'_2 represents a group selected from linear or branched C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, and cycloalkylalkyl wherein the alkyl moiety is C_1 - C_6 and is linear or branched and the cycloalkyl moiety is C_3 - C_8 , and Y represents a $-(CH_2)_2-$ group can be obtained by reaction of a compound of formula Ie with a primary amine of formula $NH_2R'_2$ to yield the compounds of formula If, a particular case of the compounds of formula I:



If,

wherein R_1 and R'_2 are as defined hereinbefore.

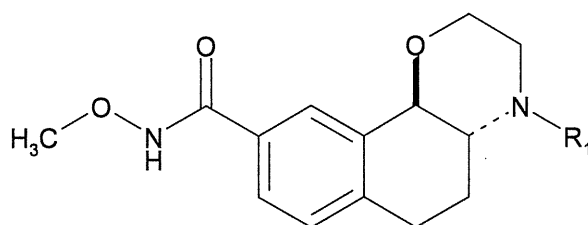
Compounds of formula I wherein X represents NH and Y represents CH=CH can be obtained by reaction of a compound of formula V with a chlorinating agent such as thionyl chloride to yield a compound of formula XV:



XV,

wherein R_1 is as defined hereinbefore,

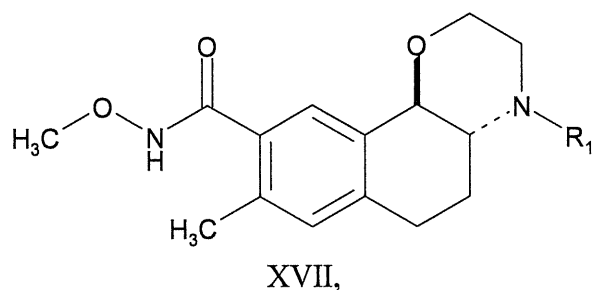
which is reacted with methoxylamine hydrochloride in the presence of a base such as potassium carbonate or sodium carbonate to yield a compound of formula XVI:



XVI,

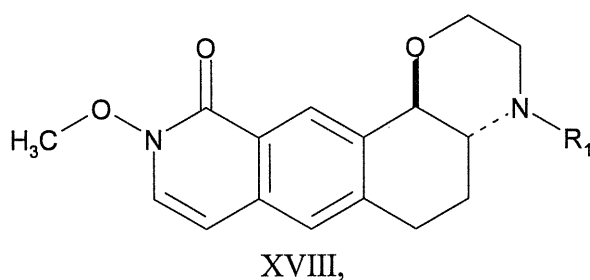
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is reacted with methyl iodide under orthometallation conditions to yield a compound of formula XVII:



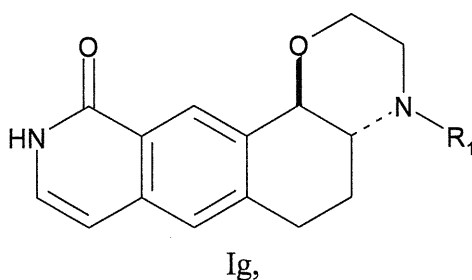
wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is reacted with dimethylformamide in the presence of an organic lithium compound such as *sec*-butyllithium to yield a compound of formula XVIII:



wherein R_1 is as defined hereinbefore,

which is reacted with titanium(III) chloride to yield the compounds of formula Ig, a particular case of the compounds of formula I:



wherein R_1 is as defined hereinbefore.

The starting compounds of formula II are prepared in accordance with procedures described in the literature, starting from known substances.

A (4a*RS*,11b*RS*) or (4a*RS*,10b*RS*) isomer is understood to be a racemic mixture of the enantiomers having the absolute configurations (4a*R*,11b*R*) and (4a*S*,11b*S*), or (4a*R*,10b*R*) and (4a*S*,10b*S*), respectively.

The optically active forms of the compounds of formula I are obtained either by starting from optically active forms of the starting compounds of formula II or by resolving racemic forms of the compounds of formula I in accordance with methods known from the literature.

The compounds of the present invention are dopaminergic ligands. They are useful as medicaments in the treatment of disorders of the central nervous system that involve the dopaminergic system, such as Parkinson's disease, hyperprolactinaemia, sexual dysfunction, depression, anxiety, Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders such as cerebral attacks.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a compound of formula I, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid, in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable excipients or carriers.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), per- or trans-cutaneous, nasal, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, and especially tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, capsules, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable or drinkable preparations, aerosols, eye drops and nose drops.

The useful dosage varies according to the age and weight of the patient, the administration route, the nature and severity of the disorder, and the administration of any associated treatments and ranges from 0.5 to 500 mg per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the present invention. The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectrophotometric techniques (infra-red, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry).

EXAMPLE 1 : (4aRS,11bRS)-4-Propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisoindolo[5,6-h][1,4]benzoxazin-10(2H)-one and its hydrochloride

Step A: (4aRS,10bRS)-N,N-Diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide

To 51 g (163 mmol) of *trans*-(4aRS,10bRS)-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxylic acid hydrochloride (prepared in accordance with the procedure described in patent specification EP 0 899 267), suspended in methylene chloride (815 ml), there are added, in succession, diethylamine (18.3 ml, 177 mmol, 1.09 eq.), O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) (57 g, 177 mmol, 1.07 eq.) and then triethylamine (56 ml, 402 mmol, 2.4 eq.). The resulting solution is stirred at ambient temperature for 20 hours and then the reaction mixture is treated with 1N sodium hydroxide solution (425 ml). The organic phase is separated off, washed with saturated NaCl solution, dried over magnesium sulphate and then concentrated *in vacuo*. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (90/5). The expected product is collected in the form of an oil.

IR: 1629 cm⁻¹

N.M.R. ¹H 300MHz (CDCl₃): 7.60; 7.25; 7.10; 4.30; 4.10; 3.95; 3.7-3.15; 3.00-2.75; 2.50; 2.4-2.2; 1.7-1.4; 1.35-1.00; 0.95.

Step B: (4aRS,10bRS)-N,N-Diethyl-8-cyano-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide

The amide obtained in the above Step (12 g, 36 mmol), dissolved in tetrahydrofuran (220 ml), is added to a solution, cooled to -78°C, of *s*-BuLi (1.3M) in hexane (40 ml) and of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (8.2 ml) in tetrahydrofuran (240 ml), while maintaining the internal temperature below -65°C. The resulting mixture is stirred for 1 hour 30 minutes at a

temperature of -70°C . Phenyl cyanate (PhOCN) (12 g) is added, while maintaining the internal temperature below -65°C . The mixture is stirred for 5 minutes at -65°C , and the reaction mixture is then brought back to ambient temperature over 1 hour 30 minutes and then stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture is hydrolysed using a 10 % solution of water in tetrahydrofuran, extracted with ethyl ether, dried and concentrated. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (95/5). The expected product is obtained in the form of an oil.

IR: 2228 cm^{-1} ; 1632 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (CDCl_3): 7.65; 7.40; 4.30; 4.05; 3.90; 3.60; 3.25; 3.05-2.75; 2.50-2.15; 1.8-1.4; 1.15; 0.95.

Step C: *(4aRS,10bRS)-8-(Aminomethyl)-N,N-diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide*

The nitrile obtained in the above Step (0.61 g, 1,7 mmol), dissolved in methanol (60 ml), is treated with hydrogen under a pressure of 4 bar in the presence of Raney nickel (1 g), at 60°C for 4 hours. After return to ambient temperature, the catalyst is filtered off; the filtrate is then concentrated. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol/ammonia (90/10/1). The expected product is obtained in the form of an amorphous solid.

IR: $3388\text{-}3314\text{ cm}^{-1}$, 1626 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H (CDCl_3): 7.35, s, 1H; 7.10, s, 1H; 4.30, d, 1H; 4.05, dd, 1H; 3.90, dt, 1H; 3.75, s, 2H; 3.55, q, 2H; 3.20, q, 1H; 2.85, m, 1H; 2.90, m, 2H; 2.80, m, 1H; 2.30, m, 1H; 2.30, m, 1H; 1.55, m, 1H; 1.50, m, 2H; 1.30, t, 3H; 1.05, t, 3H; 0.90, t, 3H.

Step D: *(4aRS,11bRS)-4-Propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisindolo[5,6-h][1,4]-benzoxazin-10(2H)-one and its hydrochloride*

A solution of *tert*-butyllithium (1.5M in pentane) (10 ml) is added to a solution of the amine obtained in the above Step (1.8 g) in tetrahydrofuran (200 ml). The resulting mixture is stirred for 15 minutes at -75°C and for 20 minutes at -40°C and is then hydrolysed using a 10 % solution of water in tetrahydrofuran. After separation in the presence of methylene chloride, drying and

concentrating under reduced pressure, the expected product is isolated in the form of a white solid, the hydrochloride of which is crystallised from methanol.

IR: 1691 cm⁻¹; 3183 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300 MHz (CDCl₃): 8.09, s, 1H; 7.16, s, 1H; 6.68, unresolved peak, 1H; 4.38, m, 1H; 4.35, d, 1H; 4.09, m, 1H; 3.95, td, 1H; 3.00, m, 2H; 2.89, d, 1H; 2.82, m, 1H; 2.46, td, 1H; 2.29, m, 3H; 1.64, m, 1H; 1.53, m, 2H; 0.92, t, 3H.

EXAMPLE 2 : (4aR,11bR)-4-Propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisoindolo[5,6-*h*][1,4]-benzoxazin-10(2*H*)-one and its hydrochloride

700 mg of the product obtained in Step D of Example 1 are placed on a Chiralcel[®] OD column and separated by HPLC, using a 200:1 mixture of isopropanol and trifluoroacetic acid as mobile phase. The expected product is the first to be eluted. After treatment with sodium hydroxide and then with 2M ethereal hydrogen chloride solution, the hydrochloride of the expected product is obtained.

Melting point : 287-291°C

Optical rotation: solvent = methanol

conc. = 1 %

temp. = 20°C

λ. = 589 nm

D = +52.4

EXAMPLE 3 : (4aS,11bS)-4-Propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisoindolo[5,6-*h*][1,4]-benzoxazin-10(2*H*)-one and its hydrochloride

The second product eluted in Example 2 corresponds to the expected product. After treatment with sodium hydroxide and then with 2M ethereal hydrogen chloride solution, the hydrochloride of the expected product is obtained.

Melting point: 302-308°C

Optical rotation: solvent = methanol

conc. = 1 %

temp. = 20°C

$\lambda.$ = 589 nm

D = -53.9

EXAMPLE 4 : (4aR,11bR)-4-Propyl-2,3,4,4a,5,6,8,11b-octahydro-10H-furo[3',4':6,7]-naphtho[1,2-b][1,4]oxazin-10-one and its hydrochloride

Step A: (4aR,10bR)-N,N-Diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]-oxazine-9-carboxamide

(4aR,10bR)-N,N-Diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxylic acid hydrochloride ($\alpha_D = +90.6$, at 20°C, 1 % concentration in methanol) is treated as in Step A of Example 1 to yield the expected product.

Step B: (4aR,10bR)-N,N-Diethyl-8-formyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide

The amide obtained in the above Step (2 g, 6.05 mmol), dissolved in tetrahydrofuran (10 ml), is added to a solution, cooled to -78°C, of s-BuLi (1.3M, 7.86 ml) and of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (1.2 ml, 7.9 mmol) in tetrahydrofuran (25 ml), while maintaining the temperature below -65°C throughout. The resulting mixture is stirred for 1 hour 30 minutes, and then N,N-dimethylformamide (1 ml) is added while maintaining the internal temperature below -65°C. The mixture is stirred for 5 minutes at -65°C; the reaction mixture is then brought back to ambient temperature over 1 hour 30 minutes and is stirred for 1 hour at that temperature.

After hydrolysis using a 10 % solution of water in tetrahydrofuran, extraction with ethyl ether, drying and concentration, the residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture (methylene chloride/ethanol: 95/5). The expected product is collected in the form of an oil.

IR: 2940-1696 cm^{-1} ; 1628 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (CDCl_3): 9.90, s, 1H; 7.70, s, 1H; 6.30, s, 1H; 4.25, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.45, q, 2H; 3.00, q, 2H; 3.00-2.70, m, 4H; 2.35-2.05, m, 4H; 1.45, m, 3H; 1.20, t, 3H; 0.90, t, 3H; 0.85, t, 3H.

Step C: (4aR,11bR)-4-Propyl-2,3,4,4a,5,6,8,11b-octahydro-10H-furo[3',4':6,7]naphtho[1,2-b][1,4]oxazin-10-one and its hydrochloride

The aldehyde obtained in the above Step (3.5 g) is dissolved in methanol (35 ml). The solution, cooled to 0°C, is treated with sodium borohydride (0.45 g). The reaction mixture is stirred for 20 hours, accompanied by return to ambient temperature. The reaction mixture is cooled to 0°C; a 6N hydrochloric acid solution (7 ml) is then added. The resulting mixture is heated at reflux for 20 hours. After return to ambient temperature, the hydrochloride of the expected product is isolated and recrystallised from methanol.

Melting point : 268-271°C

IR : 2780 cm⁻¹, 2140 cm⁻¹, 1746 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-d₆) :

11.90, m, 1H; 7.80, s, 1H; 7.50, s, 1H; 5.40, s, 2H; 5.10, d, 1H; 4.25, m, 2H; 3.60, m, 1H; 3.45-3.15, m, 3H; 3.15-2.95, m, 3H; 2.55, m, 1H; 2.10, m, 1H; 1.75 (sext), 2H; 0.95 (t), 3H.

EXAMPLE 5 : (4aR,12bR)-4-Propyl-3,4,4a,5,6,8,9,12b-octahydro-2H,11H-pyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-b][1,4]oxazin-11-one and its hydrochloride

Step A: (4aR,10bR)-8-(2-Hydroxyethyl)-N,N-diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide

The amide obtained in Step A of Example 4 (5 g, 15mM), dissolved in tetrahydrofuran (60 ml), is added to a solution, cooled to -78°C, of *s*-BuLi (1.3M) in hexane (14.7 ml) and of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (3 ml) in tetrahydrofuran (65 ml), while maintaining the internal temperature below -65°C. The resulting mixture is stirred for 30 minutes at a temperature of -70°C. A solution of lithiated bromoethanol [prepared from bromoethanol and *n*-BuLi (2.5M in hexane) in tetrahydrofuran] is transferred by cannula, while maintaining the internal temperature below -65°C. The mixture is stirred for 5 minutes at -65°C; the reaction mixture is brought back to ambient temperature over 1 hour 30 minutes and stirring is continued for 1 hour more. Hydrolysis using a 10 % solution of water in tetrahydrofuran, extraction with methylene chloride, drying and concentration are carried out. The residue obtained is purified by

flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (90/10). The expected product is isolated in the form of an oil.

IR: 3600-3090 cm^{-1} ; 1621 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-*d*6): 7.10, s, 1H; 7.00, s, 1H; 4.60, t, 1H; 4.15, d, 1H; 3.95, d, 1H; 3.75, t, 1H; 3.50, m, 2H; 3.40, m, 2H; 3.05, m, 2H; 2.80, m, 2H; 2.60, m, 2H; 2.30-2.00, m, 5H; 1.55-1.35, m, 4H; 1.15, t, 3H; 0.95, t, 3H; 0.85, t, 3H.

Step B: (4*aR*,12*bR*)-4-Propyl-3,4,4*a*,5,6,8,9,12*b*-octahydro-2*H*,11*H*-pyrano[4',3':6,7]-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazin-11-one and its hydrochloride

6N hydrochloric acid solution (2.1 ml) is added at ambient temperature to a solution of the product obtained in the above Step (1.08 g, 2.88 mmol) in methanol (9 ml). The resulting mixture is heated at reflux for 20 hours. After return to ambient temperature, filtration of the precipitate formed allows the hydrochloride of the expected product to be obtained.

Melting point: 275-279°C

IR: 2401 cm^{-1} , 1712 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-*d*6): 11.50, m, 1H; 8.00, s, 1H; 7.21, s, 1H; 4.95, dd, 1H; 4.50, t, 2H; 4.25, d, 2H; 3.60, m, 1H; 3.28, m, 3H; 3.05, m, 5H; 2.50, m, 1H; 2.00, m, 1H; 1.75, m, 2H; 1.00, t, 3H.

EXAMPLE 6: (4*aR*,12*bR*)-4-Propyl-2,3,4,4*a*,5,6,8,9,10,12*b*-decahydro-11*H*-isoquino[6,7-*h*][1,4]benzoxazin-11-one and its hydrochloride

Step A: (4*aR*,10*bR*)-8-Hydroxymethyl-*N,N*-diethyl-4-propyl-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahydro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazine-9-carboxamide

The aldehyde obtained in Step B of Example 4 (0.85 g, 2.4 mmol) is dissolved in methanol (10 ml). The solution, cooled to 0°C, is treated with sodium borohydride (0.16 g, 4.23 mmol). The reaction mixture is stirred for 20 hours accompanied by return to ambient temperature. The methanol is evaporated off *in vacuo*. The residue is taken up in water and methylene chloride. After separation, drying and concentration, the residue obtained is purified by flash

chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (95/5). The expected product is obtained in the form of an oil.

IR : 3600-3070 cm^{-1} ; 1627 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-*d*6) : 7.20, s, 1H; 7.10, s, 1H; 5.10, t, 1H; 4.35, d, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.40, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.80, m, 4H; 2.40-2.00, m, 4H; 1.45, m, 3H; 1.10, t, 3H; 0.95, t, 3H; 0.85, t, 3H.

Step B: (4*aR*,10*bR*)-8-Chloromethyl-*N,N*-diethyl-4-propyl-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahydro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazine-9-carboxamide

The alcohol obtained in the above Step, dissolved in toluene, is treated with thionyl chloride (0.4 ml). The mixture is stirred at ambient temperature for 20 hours. The toluene is evaporated off *in vacuo*. The residue is taken up in water and methylene chloride. After separation, washing with aqueous sodium bicarbonate solution and drying, the expected compound is obtained in the form of an oil.

IR : 1627 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-*d*6) : 7.25, s, 1H; 7.20, s, 1H; 4.65, d, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, dd, 1H; 3.80, td, 1H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.90-2.70, m, 4H; 2.40-2.05, m, 4H; 1.6-1.35, m, 3H; 1.25, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.90, t, 3H.

Step C: (4*aR*,10*bR*)-8-Cyanomethyl-*N,N*-diethyl-4-propyl-3,4,4*a*,5,6,10*b*-hexahydro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazine-9-carboxamide

The compound obtained in the above Step (0.64 g, 1.68 mmol), dissolved in tetrahydrofuran (15 ml), is treated with tetrabutylammonium cyanide (0.8 g, 2.98 mmol) for 20 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in water and methylene chloride. After separation, drying and then concentration, the expected nitrile is obtained in the form of an oil.

IR : 1628 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 300MHz (DMSO-*d*6) : 7.20, 2s, 2H; 4.20, d, 1H; 4.00, dd, 1H; 3.80, m+s, 3H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.90-2.70, m, 4H; 2.35-2.05, m, 4H; 1.55-1.35, m, 3H; 1.15, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.85, t, 3H.

Step D: (4aR,10bR)-8-(2-Aminoethyl)-N,N-diethyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine-9-carboxamide

The compound obtained in the above Step (2.7 g, 7.3 mmol), dissolved in methanol (250 ml), is treated with hydrogen under a pressure of 4 bar in the presence of Raney nickel (1 g), at 60°C, for 4 hours. After return to ambient temperature, the catalyst is filtered off; the filtrate is then concentrated. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol/ammonia (90/10/1). The expected product is isolated in the form of an amorphous solid.

IR : 3360-3310 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-d₆) : 7.10, s, 1H; 7.00, s, 1H; 4.20, d, 1H; 4.00, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.45, q, 2H; 3.10, q, 2H; 2.9-2.7, m, 4H; 2.50, m, 2H; 2.4-2.05, m, 4H; 1.6-1.3, m, 3H; 1.20, t, 3H; 1.00, t, 3H; 0.90, t, 3H.

Step E: (4aR,12bR)-4-Propyl-2,3,4,4a,5,6,8,9,10,12b-decahydro-11H-isoquino[6,7-h][1,4]-benzoxazin-11-one and its hydrochloride

A 1.5M solution of *tert*-butyllithium in pentane (1.9 ml, 3.21 mmol) is added to a solution of the amine obtained in the above Step (0.40 g) in tetrahydrofuran (45 ml). The resulting mixture is stirred for 10 minutes at -78°C, and then for 20 minutes at -40°C. The mixture is hydrolysed using a 10 % solution of water in tetrahydrofuran. After separation in the presence of methylene chloride, drying and concentration under reduced pressure, the residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (90/10). The expected product is isolated in the form of an amorphous solid, the hydrochloride of which is crystallised from ethyl acetate.

Melting point : 263-265°C

IR : 1666 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H (DMSO-d₆) : 7.90, s, 1H; 7.10, s, 1H; 5.00, d, 1H; 4.25, m, 2H; 3.60, m, 1H; 3.4-3.15, m, 5H; 3.00, m, 3H; 2.85, m, 2H; 2.50, m, 2H; 2.00, m, 1H; 1.75, m, 2H; 1.00, t, 3H.

**EXAMPLE 7 : (4aR,11bR)-9-Methyl-4-propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisoindolo-
[5,6-*h*][1,4]benzoxazin-10(2*H*)-one and its hydrochloride**

The product of Example 4 (1 g, 3.08 mmol), dissolved in a 40 % aqueous methylamine solution (10 ml), is heated in an autoclave for 16 hours at 120°C. After return to ambient temperature, the mixture is extracted with methylene chloride; the organic phase is dried over MgSO₄. Concentration yields a residue which is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (95/5). The expected product is obtained in the form of a white solid, the hydrochloride of which is crystallised from acetonitrile.

Melting point : 240-245°C

IR : 1692 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-*d*₆) : 8.00, s, 1H; 7.10, s, 1H; 4.35, d, 1H; 4.30, s, 2H; 4.10, m, 1H; 3.95, m, 1H; 3.20, s, 3H; 3.00, m, 2H; 2.90, m, 1H; 2.85, m, 1H; 2.50, m, 1H; 2.30, m, 3H; 1.7-1.4, m, 3H; 0.90, t, 3H.

**EXAMPLE 8 : (4aR,12bR)-4-Propyl-2,3,4,4a,5,6,10,12b-octahydro-11*H*-isoquino-
[6,7-*h*][1,4]benzoxazin-11-one and its hydrochloride**

Step A: (4aR,10bR)-9-(4-Propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazine)-
carboxylic acid chloride

3.6 ml (41.7 mmol) of thionyl chloride are added dropwise to (4aR,10bR)-4-propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2*H*-naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazine-9-carboxylic acid (10 g, 32 mmol), suspended in anhydrous toluene (100 ml) and dimethylformamide (0.15 ml). The resulting mixture is heated at reflux for 1 hour. After return to ambient temperature, the mixture is filtered; the solid residue is washed with toluene. The solid is dried to constant weight in an oven *in vacuo* in the presence of P₂O₅ to yield the expected product.

IR: 2457 cm⁻¹; 1753 cm⁻¹; 814-775 cm⁻¹.

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-*d*₆) : 8.05 (s) 1H; 7.80 (dd) 1H; 7.30 (d) 1H; 5.05 (d) 1H; 4.30 (m) 2H; 3.60 (d) 1H; 3.50 (NH) 1H; 3.30 (m) 3H; 3.00 (m) 3H; 2.50 (m) 1H; 2.10 (m) 1H; 1.75 (m) 2H; 0.95 (t) 3H.

Step B: (4aR,10bR)-9-(4-Propyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-naphtho[1,2-b][1,4]oxazine)-carboxylic acid methoxy methyl amide

2.62 g (31.3 mmol) of methoxylamine hydrochloride are added to a mixture of potassium carbonate (13 g, 94 mmol) in water (31 ml) and ethyl acetate (62 ml). To the mixture, cooled to 0°C, there is added, in portions, the acid chloride of Step A (10.35 g, 31.3 mmol), while maintaining the temperature below 5°C. The mixture is stirred for 2 hours at 0°C. After adding ethyl acetate and water and return to ambient temperature, the mixture is separated; the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate and then concentrated *in vacuo* to yield the expected product in the form of a solid.

Melting point : 147-152°C

IR: 3194 cm⁻¹, 2870 cm⁻¹, 2803-2767 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹, 1272-1126 cm⁻¹, 834-760 cm⁻¹..

N.M.R. ¹H 300MHz (DMSO-d₆) : 11.60 (s) 1H; 7.82 (s) 1H; 7.55 (dd) 1H; 7.18 (d) 1H; 4.20 (d) 1H; 4.00 (dd) 1H; 3.80 (td) 1H; 2.7 to 3.00 (m) 3H; 2.30 (m) 2H; 2.05 to 2.2 (m) 2H; 1.45 (m) 3H; 0.88 (t) 3H.

Step C: (4aR,12bR)-10-Methoxy-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,10,12b-octahydro-11H-isoquino[6,7-h][1,4]benzoxazin-11-one

A solution of the amide obtained in Step B (4 g, 13.14 mmol) in tetrahydrofuran (40 ml) is added to a solution, cooled to -78°C, of *s*-BuLi (24 ml, 31.53mM) and of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (4.8 ml, 31.53 mmol) in tetrahydrofuran (90 ml), while maintaining the temperature below -70°C. The reaction mixture is brought back to a temperature of -20°C and is then stirred for 45 minutes at an average temperature of -10°C. The mixture is again cooled to -78°C and methyl iodide (0.9 ml, 14.45 ml) is added. The temperature is brought back to 0°C and then to ambient temperature. Hydrolysis is carried out using saturated ammonium chloride solution. After adding ethyl ether, the mixture is separated; the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate and then concentrated *in vacuo*. A solution of *s*-BuLi (21.4 ml, 27.8 mmol) is added to a solution of the resulting residue (4.04 g) in tetrahydrofuran (83 ml). Cooling to -78°C and stirring for 2 hours at that temperature are carried out. While maintaining the temperature below -70°C, dimethylformamide (1.13 ml, 14.6 mmol) is added to the mixture, which is stirred for 10 minutes at that temperature before being brought

back to ambient temperature. Hydrolysis is carried out using saturated ammonium chloride solution. After adding ethyl ether, the mixture is separated; the organic phase is washed with water, dried over magnesium sulphate and then concentrated *in vacuo*. The residue is taken up in tetrahydrofuran (330 ml), concentrated hydrochloric acid is added (13.5 ml) and the mixture is stirred for 1 hour at ambient temperature. After treating with concentrated sodium hydroxide solution, extracting with ethyl acetate and washing with water and with sodium chloride solution, the organic phase is dried over magnesium sulphate and then concentrated *in vacuo*. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (95/5). The expected product is isolated in the form of a beige solid.

Melting point : 142-145°C

N.M.R. ^1H 400MHz (CDCl_3) : 8.65, 7.25, 7.22, 6.35, 4.47, 4.12-4.03, 4.05, 3.00 ppm

Step D: (4aR,12bR)-4-Propyl-2,3,4,4a,5,6,10,12b-octahydro-11H-isoquino[6,7-h][1,4]-benzoxazin-11-one and its hydrochloride

A 15 % solution of TiCl_3 in water (7.6 ml) is added to a solution of the compound of Step C (1.1 g, 3.35 mmol) in ethanol (3.3 ml). The reaction mixture is heated at 45°C for 24 hours. Heating is continued for 6 days with daily additions of 15 % TiCl_3 solution (3.5 ml). After return to ambient temperature, the mixture is treated with water (30 ml) and ice (30 g) and is then rendered alkaline at pH 13-14 using 35 % sodium hydroxide solution. The black suspension is treated with a current of compressed air until it has been decolourised completely. After extraction with methylene chloride, drying and concentration, the residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel using an eluant mixture of methylene chloride/ethanol (95/5). The expected product is isolated in the form of a white solid, the hydrochloride of which is crystallised from acetonitrile.

Melting point : 200-203°C

IR: 3457 cm^{-1} , 3162 cm^{-1} , 1632 cm^{-1} .

N.M.R. ^1H 400MHz ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.10 (m) 2H; 8.25 (s) 1H; 7.40 (s) 1H; 7.10 (t) 1H; 6.40 (d) 1H; 4.95 (d) 1H; 4.25 (m) 2H; 3.60 (d) 1H; 3.3-3.0 (2m) 2H; 3.05-2.00 (2m) 4H; 1.70 (m) 2H; 0.95 (t) 3H.

PHARMACOLOGICAL STUDY

EXAMPLE 9 : Human D₂ and D₃ receptor binding study

◆ Cell culture

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells are stably transfected with the gene encoding the human dopamine D₂ or D₃ receptor, in accordance with methods known from the literature. The native cells are deficient in the enzyme DHFR (DiHydroFolate Reductase). The cells are cultured in an incubator at 37°C in a humid atmosphere of 5 % CO₂, 95 % air. The transfections are carried out using Lipofectin (Gibco). The CHO cells co-transfected with the human D₂ receptor and the phleomycin resistance gene are selected for their resistance to the presence of that antibiotic in the culture medium. The cells transfected with the human D₃ receptor are selected, in a medium lacking hypoxanthine/thymidine, in the presence of methotrexate. The compositions of the culture media used are: for CHO-D₂, DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) supplemented with 10 % foetal calf serum and hypoxanthine/thymidine; and for CHO-D₃, DMEM supplemented with 10 % dialysed foetal calf serum. The cells are harvested at confluence and the membranes are then prepared.

◆ Membrane preparation :

After a few minutes in the presence of 0.2 % trypsin, the cells are collected and centrifuged at 2,000 g for 5 minutes. The cell mass, which is re-suspended in 10mM Tris-HCl buffer pH 7.5 containing 5mM MgSO₄, is then homogenised using a Polytron[®]. The homogenate is then centrifuged at 50,000 g for 15 minutes, and the sediment is re-suspended by gentle sonication in an incubation buffer having the composition: 50mM Tris-HCl pH 7.5 containing 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 5mM MgCl₂. The membranes are then divided into aliquots and stored at -80°C until the day of the experiment.

◆ Binding experiments

Incubation is carried out in polypropylene tubes at a final volume of 400 µl containing:

100 μ l of [125 I]-iodosulpride (Amersham)

at 0.1nM and 0.2nM for the D₂ and D₃ receptors, respectively

100 μ l of buffer (total tubes)

or 100 μ l of 10 μ M raclopride (non-specific binding)

or 100 μ l of compound

200 μ l of membrane preparation containing the D₂ or D₃ receptors in buffer to which 0.2 % BSA (bovine serum albumin) has been added.

The concentration ranges of each compound include at least seven points determined in triplicate. Each experiment is repeated at least twice.

The incubation, which lasts for thirty minutes at 30°C, is terminated by rapid filtering through a Brandle apparatus, followed by three consecutive rinsings with Tris-HCl buffer pH 7.4 containing 120mM NaCl. The filters are collected and then subjected to counting using a gamma counter.

◆ Analysis of results

The IC₅₀, representing the concentration producing 50 % inhibition of the binding of the radioligand, is calculated by non-linear regression (Prism Graph method).

The K_i value is derived from the formula $K_i = IC_{50}/(1+L/K_d)$ where L is the concentration of [125 I]-iodosulpride used in the experiment and K_d is its dissociation constant. The results are expressed in the form of pK_i (pK_i = -logK_i).

For the human D₂ and D₃ receptors, the K_d values are 0.5nM and 1.31nM, respectively.

◆ Results

Compound	pK _i	
	hD ₃	hD ₂
Example 1	8.1	5.9
Example 2	8.4	6.1
Example 4	8.1	5.7
Example 5	6.9	5.8
Example 6	7.4	6.1
Example 8	7.7	5.9

EXAMPLE 10 : Presynaptic dopaminergic autoreceptor activation.

Test recording the unitary extracellular electrical activity in the ventral tegmentum area of the rat.

◆ Principle

Administration of a dopaminergic agonist decreases neuron discharge frequency in dose-dependent manner. This effect is reversed by haloperidol, a dopaminergic antagonist.

◆ Method

The rats are anaesthetised using chloral hydrate (400 mg/kg, i.p.) and placed in a stereotactic apparatus (Unimécanique, France) after catheterisation of the femoral vein. The level of anaesthesia is maintained by i.p. administration of chloral hydrate every hour; rectal temperature is held at $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ by means of a thermostatically controlled heated blanket. A tungsten microelectrode (10 M Ω , 1 μm) is advanced, using an electronic microdrive (Unimécanique, France), into the ventral tegmentum area (AP : -5.5 / bregma; L : 0.7 ; H : 7.0-8.5 / dura; Paxinos and Watson atlas, 1986). The potentials of dopaminergic cells are recognised by their morphology (triphasic potentials +/-/, of a duration greater than 3 msec), their discharge rhythm, whether regular or in bursts of decreasing amplitude, and their discharge frequency, which is from 2 to 8 Hz. A single cell per animal is used for recording.

After a period ≥ 5 minutes (basal activity) and an initial injection of carrier (distilled water to which a few drops of dilute lactic acid have been added; pH adjusted to 5 using 1N NaOH), the products of the invention are administered intravenously in cumulatively increasing doses at intervals of 2 - 3 minutes.

◆ Analysis of results

Data acquisition is performed by the Spike2 software package (Cambridge Electronic Design, England). The discharge frequency is measured over one minute at the maximum change between each injection and is expressed as the percentage change with respect to the basal activity (averaged over the 5 minutes preceding the first treatment), which is defined as 100 %. The effect of the products is statistically evaluated by analysis of variance over repeated

measurements, followed by a Dunnett's test for comparison of the effects of different doses with the effect of the carrier (distilled water).

◆ Results

By way of example, the following Table shows the effects of the product of Example 2.

Example 2 - dose $\mu\text{g/kg i.v.}$	Neuron discharge frequency
carrier (0)	102.6 \pm 0.9
0.125	91.8 \pm 5.2
0.25	79.9 \pm 5.9*
0.5	66.3 \pm 5.9*
1.0	42.0 \pm 7.3*
2.0	10.8 \pm 8.7*
4.0	2.3 \pm 2.3*
8.0	0.0 \pm 0.0*

Individual values (n = 5) = mean \pm standard error of the mean.

** = p < 0.05 versus carrier*

EXAMPLE 11 : Antidepressive properties: forced swimming test in the rat

◆ Principle

The forced swimming test (Porsolt R. *et al*, *Eur. J. Pharmacol.*, **1978**, 47, 379-91) is a behavioural test which comprises inducing a state of "despair" in the rat, by placing the naive animal in an enclosure full of water, from which it cannot escape, for a period of fifteen minutes. For the first five to ten minutes, the rat struggles vigorously but finally adopts an immobile posture during the last part of the test. Placed in the same enclosure on the following day, the animal remains immobile for most of the test (5 minutes' duration). Antidepressants reduce the duration of immobility of the rat during the test.

◆ Experiment procedure

The experiment is carried out over two days, with a 24-hour interval, on rats having an average weight of 170 g, housed the day before in individual cages, with free access to food and drink.

On the first day, each rat is placed for fifteen minutes in a glass cylinder (20 cm diameter x 40 cm high) filled to a height of 15 cm with water maintained at 25°C. On the second day, the animal is again placed in a cylinder for a period of five minutes; the total period of immobility (in seconds) of the rat is measured. The product or the solvent is administered to the animal thirty minutes before the beginning of the test. The effect of the products is statistically evaluated by analysis of variance over repeated measurements, followed by a Dunnett's test for comparison of the effects of different doses with the effect of the carrier (distilled water).

◆ Results

By way of example, and to illustrate the activity of the products of the invention, the effects of the product of Example 2 are listed in the following Table :

Product	Dose mg/kg s.c.	Immobility (sec) mean \pm s.e.m.
Carrier (distilled water)	0	174.3 \pm 9.1
Example 2	0.02	159.4 \pm 7.9
	0.04	122.7 \pm 21.2*
	0.08	22.03 \pm 5.8*

* $p < 0.05$ versus carrier - s.e.m. = standard error relative to the mean

The product of Example 2 reduces the period of immobility of the animal in dose-dependent manner and accordingly exhibits an excellent antidepressant effect.

EXAMPLE 12 : Rotations induced by dopaminergic agonists in rats having a unilateral lesion of the Substantia nigra

◆ Principle

Unilateral injection of the neurotoxin 6-hydroxy-dopamine (6-OH-DA) into the *Substantia nigra* produces degeneration of the ascending nigrostriatal pathways, with hypersensitivity of the post-synaptic dopaminergic receptors on the same side as the lesion. In a rat subjected to such a lesion, systemic administration of direct agonist products (apomorphine) induces contralateral rotations (rotation on the opposite side to the lesion). This test makes it possible to demonstrate the agonist dopaminergic properties of products targeted at therapy in Parkinson's disease.

◆ Methods

Lesion : the lesion is produced in male Wistar rats weighing from 280 to 330 g, anaesthetised using pentobarbital (40-50 mg/kg i.p.) and having received a dose of 25 mg/kg i.p. of desipramine. The animal is placed in a KOPF stereotactic apparatus, with the cranium oriented in accordance with the Pellegrino and Cushman Atlas (1979). A volume of 4 μ l of a solution of 6-OH-DA (2 μ g/ μ l) is slowly injected, using a microperfuser, into the left *Substantia nigra*, (A = 2.4 mm ; L = 2.0 mm ; V = 3.1 mm, relative to the interaural zero) (U. Ungerstedt, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 1971, 367, 69-93)

Apparatus : recording of the number and direction of rotations is performed automatically by computer using the ROTACOUNT system (Columbus Co, USA). The animal is placed in a flat-bottomed cylinder 30 cm in diameter and 50 cm in height. A fine, semi-rigid cable is passed around the animal below the front paws and is connected to an optical counting cell which is located above the cylinder and connected to the computer.

Selection of lesioned animals : one month after inducing the lesion with 6-OH-DA, the correctly lesioned animals are selected according to a criterion of at least 150 contralateral rotations performed in the course of 1 hour after administration of the dopaminergic agonist apomorphine (0.04 mg/kg, s.c.).

Experiment procedure : the animals are tested once per week, the products of the invention being administered in alternation with the dopaminergic agonist. Recording of the contralateral rotations starts on injection of the dopaminergic agonist (T0) and lasts for one hour. The effect of the products is statistically evaluated by analysis of variance over repeated measurements, followed by a Dunnett's test for comparison of the effects of different doses with the effect of the carrier (distilled water).

◆ Results

By way of example, the following Table shows the effect of the product of Example 2 administered by the s.c. route.

Product	Dose mg/kg s.c.	Contralateral rotations mean \pm s.e.m. (n)
Carrier (distilled water)	0	53.8 \pm 12.8 (8)
Apomorphine	0.02	497.2 \pm 91.4 * (11)
Example 2	0.00063	157.4 \pm 32.1 (5)
	0.0025	337.3 \pm 48.3 * (6)
	0.01	553.8 \pm 138.3 * (5)

* $p < 0.05$ versus carrier (n) = number of rats

s.e.m. = standard error relative to the mean

The product of Example 2 is active in this test from a dose of 0.0025 mg/kg.

EXAMPLE 13 : Anxiolytic properties - Ultrasonic vocalisation test in the rat.

◆ Principle

When a rat is placed in an environment previously associated with an unpleasant experience (electric shocks to the paws), its anxiety is shown by the emission of inaudible cries (or ultrasonic vocalisations). The anxiolytic activity of a product is demonstrated by a reduction in the duration of those vocalisations.

◆ Apparatus

Standard boxes (Coulbourn Instruments), placed in sound-attenuating ventilated enclosures, are provided with a floor composed of electrifiable metal bars (shock generator and scrambler, Med Associates Inc) and with a microphone located in the centre of the ceiling. The ultrasounds are converted into an audible range (bat detector, Buitenbedrijf). The signals modified in that manner are filtered and then processed (RTS software, Engineering Design). The spectrograms obtained are recorded on DAT tapes.

◆ Method

Male rats of the Wistar strain, weighing 180-200 g on their arrival, are housed in cages of four with free access to food and water, from five days before the start of the study until its end. The procedure employed is divided up into three successive stages separated by 24 hours and called

training, selection and test. During the training session, the animals are placed singly in the boxes, where they receive six electric shocks (0.8 mA, 8 s) randomly spaced over a period of seven minutes. Selection comprises placing each animal in a box for two minutes, where they receive a single shock, and putting them back in the box thirty minutes later for a ten-minute session of recording the ultrasonic vocalisations; those animals whose vocalisations last less than 90 seconds are excluded from the remainder of the experiment. The test phase proceeds in a similar manner to the selection stage, with the products or the carrier additionally being administered at the end of the two-minute session. The effect of the products is statistically evaluated by analysis of variance over repeated measurements, followed by a Dunnett's test for comparison of the effects of different doses with the effect of the carrier (distilled water).

◆ Results

By way of example, the following Table shows the effects of the product of Example 2 administered by the s.c. route in a volume of 1 ml/kg.

Dose Example 2 mg/kg s.c.	Duration of ultrasonic vocalisations (s) mean \pm s.e.m. (n)
0	254.3 \pm 42.1 (7)
0.0025	274.0 \pm 59.0 (5)
0.04	28.0 \pm 5.6 * (5)
0.63	22.0 \pm 3.2 * (5)

s.e.m. : standard error of the mean - n : number of rats

** $p < 0.05$ versus carrier*

At doses of 0.04 and 0.63 mg/kg, the product causes a substantial reduction in the duration of vocalisations, which indicates its anxiolytic activity.

EXAMPLE 14 : Pharmaceutical composition

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 10 mg of active ingredient:

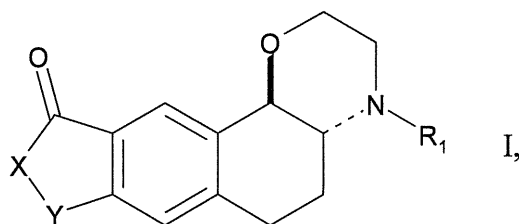
Compound of Example 2	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Wheat starch.....	10 g
Lactose	100 g

Magnesium stearate..... 3 g

Talc..... 3 g

Claims

1. Compounds of formula I, of *trans* relative configuration:



wherein:

- ◆ X represents an oxygen atom or an NR₂ group,
- ◆ Y represents a group selected from -CH₂-, -(CH₂)₂- and -CH=CH-,
- ◆ R₁ and R₂, which may be the same or different, each represents a hydrogen atom or a group selected from linear or branched C₁-C₆alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, and cycloalkylalkyl wherein the alkyl moiety is C₁-C₆ and is linear or branched and the cycloalkyl moiety is C₃-C₈,

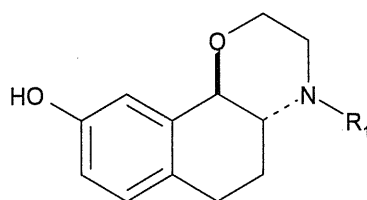
in racemic form or in the form of optical isomers,

and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof.

2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R₁ represents an alkyl group.
3. Compounds of formula I according to either claim 1 or claim 2, wherein X represents an NR₂ group.
4. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 3, wherein Y represents a CH₂ group.
5. Compound of formula I according to claim 1 which is selected from:
 - (4a*RS*,11b*RS*)-4-propyl-3,4,4a,5,6,8,9,11b-octahydroisindolo[5,6-*h*][1,4]benzoxazin-10(2*H*)-one, and also its enantiomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;

- (4a*R*,11*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,8,11*b*-octahydro-10*H*-furo[3',4':6,7]naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazin-10-one, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
 - (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-3,4,4a,5,6,8,9,12*b*-octahydro-2*H*,11*H*-pyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-*b*][1,4]oxazin-11-one, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
 - (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,8,9,10,12*b*-decahydro-11*H*-isoquino[6,7-*h*][1,4]-benzoxazin-11-one, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid;
- and
- (4a*R*,12*bR*)-4-propyl-2,3,4,4a,5,6,10,12*b*-octahydro-11*H*-isoquino[6,7-*h*][1,4]-benzoxazin-11-one, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

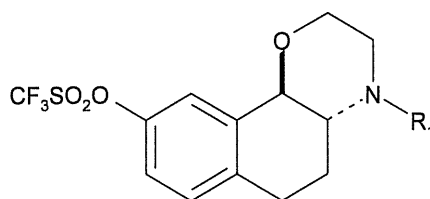
6. Process for the preparation of compounds of formula I according to claim 1, starting from a compound of formula II, of *trans* relative configuration:



II,

wherein R₁ is as defined for formula I,

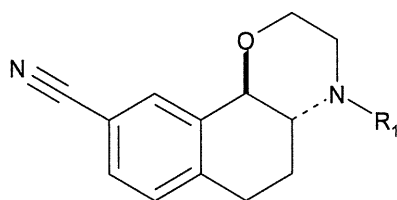
which is reacted with triflic anhydride in the presence of pyridine to yield a compound of formula III:



III,

wherein R₁ is as defined hereinbefore,

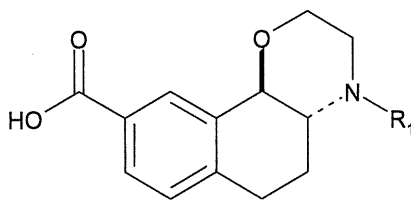
which is reacted with zinc cyanide and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in dimethylformamide in the hot state to yield the compound of formula IV:



IV,

wherein R₁ is as defined hereinbefore,

which is treated with a mixture of hydrochloric acid and acetic acid under reflux to yield a compound of formula V:



V,

wherein R₁ is as defined hereinbefore,

which is then converted into a compound of formula I by conventional reactions of organic chemistry.

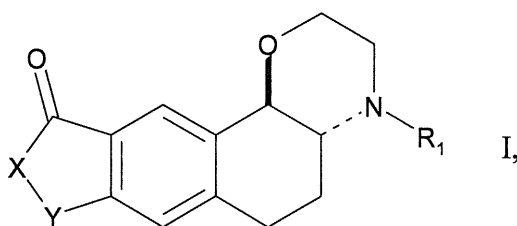
7. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 5 in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable excipients or carriers.
8. Use of compounds of formula I according to claim 1 in the preparation of medicaments for use in the treatment of disorders of the central nervous system that involve the dopaminergic system.
9. Use of compounds of formula I according to claim 1 in the preparation of medicaments for use in neuroprotection or treatment of Parkinson's disease, hyperprolactinaemia, sexual dysfunction, depression, anxiety, Alzheimer's disease or other neurodegenerative disorders such as cerebral attacks.

10. Pharmaceutical composition according to claim 7 for use in the treatment of disorders of the central nervous system that involve the dopaminergic system.

11. Pharmaceutical composition according to claim 7 for use in neuroprotection or treatment of Parkinson's disease, hyperprolactinaemia, sexual dysfunction, depression, anxiety, Alzheimer's disease or other neurodegenerative disorders such as cerebral attacks.

1. Abstract

Compounds of formula I, of *trans* relative configuration:



wherein:

- ♦ X represents an oxygen atom or an NR₂ group,
- ♦ Y represents a group selected from -CH₂-, -(CH₂)₂- and -CH=CH-,
- ♦ R₁ and R₂, which may be the same or different, each represents a hydrogen atom or a group selected from alkyl, cycloalkyl and cycloalkylalkyl,

in racemic form or in the form of optical isomers,

and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid, and hydrates thereof.

Medicaments.

2. Representative Drawing

None