

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3709203号
(P3709203)

(45) 発行日 平成17年10月26日(2005.10.26)

(24) 登録日 平成17年8月12日(2005.8.12)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 0 4 Z

A 6 1 K 3 1 / 4 3 5

A 6 1 K 3 1 / 4 3 5

A 6 1 P 2 5 / 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 1 8

請求項の数 8 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-512659
 (86) (22) 出願日 平成6年10月11日(1994.10.11)
 (65) 公表番号 特表平9-504789
 (43) 公表日 平成9年5月13日(1997.5.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1994/011544
 (87) 国際公開番号 W01995/011903
 (87) 国際公開日 平成7年5月4日(1995.5.4)
 審査請求日 平成13年10月4日(2001.10.4)
 (31) 優先権主張番号 142,748
 (32) 優先日 平成5年10月25日(1993.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 オーソ・ファーマシューチカル・コーポレ
 ーション
 アメリカ合衆国ニュージャージー州088
 59ラリタン・ユーエスルートナンバー2
 02
 (74) 代理人
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者
 バクスター, エレン・ダブリュー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1903
 8グレンサイド・ノースケスウィツクアベ
 ニュー148

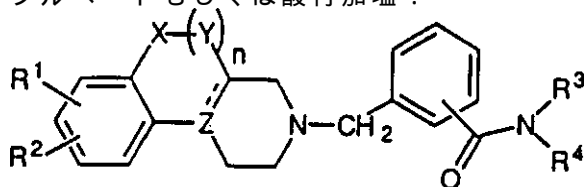
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT1Aレセプターに対して親和性をもつ三環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I によって表される化合物またはそれらのラセミ化合物、個々の異性体、水和物、ソルベートもしくは酸付加塩：



I

式中、R¹およびR²は、独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルもしくはトリフルオロメチルのいずれかから選ばれ；

Xは、nが1である場合にはOであり、そしてXは、nが0である場合にはNHであり；

式中、Yは、CH₂であり；

式中、nは、0もしくは1であり；

式中、Zは、XがOである場合にはNであり、そしてZは、XがNHである場合にはCであり；

式中、R³およびR⁴は、それらが結合しているNと一緒に、単環式5-7員飽和環、または芳香環アリールに縮合された5員環を形成する基を表す。

10

20

【請求項 2】

R¹およびR²が、各々Hである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

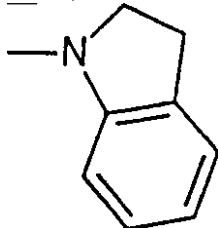
XがOであり、そしてnが1である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Xが、NHであり、そしてnが0である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R³およびR⁴が、それらが結合しているNと一緒になって、6員飽和環を形成する基であるか、またはNと一緒になって、式：



の二環式環構造を形成する基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R³およびR⁴が、それらが結合しているNと一緒になって、6員飽和環を形成する基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が、

1 - (3 - (2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド(3, 4 - b) インドリル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン；

1 - (3 - (2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド(3, 4 - b) インドリル)メチル)ベンゾイル)インドリン；

1 - (3 - (1 - (1, 2, 3, 4, 4a, 5 - ヘキサヒドロピラジノ(1, 2 - c) - 1, 4 - ベンズオキサジニル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン；または

1 - (3 - (3 - (1, 2, 3, 4, 4a, 5 - ヘキサヒドロピラジノ(1, 2 - c) - 1, 4 - ベンズオキサジニル)メチル)ベンゾイル)インドリン

のいずれかから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

適切な薬物キャリアーとの組み合わせにおいて、請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物であって、前記化合物を有効成分とする中枢神経系の病気を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

セロトニンレセプターを調節(モジュレート)する化合物は、不安、精神分裂病、鬱病、痙攣、偏頭痛、不眠症、および中枢神経系の他の病気の治療に対して、ヒトにおいて治療的に使用されていることが知られている。さらに、そのようなリガンドは、高血圧症のような心臓血管障害を治療するためにも有用である(例えば、*J. Med. Chem.* 1992, 35, 30 58-3066)。セロトニン - 1A (5 - HT_{1A}) レセプターの部分作動薬は、不安の治療に有用であることが分かっていた；この種の化合物は、抗不安薬(anxiolytic)として市販されたブスピロンである(*Med. Chem. Rev.* 1990, 10, 283-326; *Annu. Rev. Med.* 1990, 41, 437-446)。その上、5 - HT_{1A} 部位を調節する化合物は、抗攻撃薬(antiaggressives)またはセレニクス(serenics)として有用でもある(*Drug News Perspect*, 1990, 3, 261-271)。

本発明の化合物と若干の構造的類似性をもつ化合物は、欧州特許第463691号および同第485952号、世界特許第9119719号、同第9304682号および同第9304684号ならびにRao, V. A.; Jain, P. C.; Anand, N. *Ind. J. Chem.* 1969, 7, 833, Rao, V. A.; Jain, P. C.; Anand, N.; Srimal, R. C.; Dua, P. R. *J. Med. Chem.* 1970, 13, 516, Gupta, S. P.; Cha

10

20

30

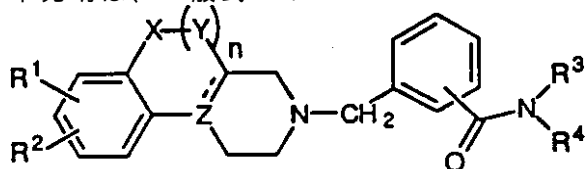
40

50

tterjee, S. S.; Bindra, J. S.; Jain, P. C.; Anand, N. Ind. J. Chem. 1975, 13, 46
2, Kumar, N.; Jain, P. C.; Anand, N. Ind. J. Chem. 1979, 17B, 244, Huff, J. R.;
King, S. W.; Saari, W. S.; Springer, J. P.; Martin, G. E.; Williams, M., J. Med.
Chem. 1985, 28, 1945; Russell, M. G. N.; Baker, R.; Billington, D. C.; Knight,
A. K.; Middlemiss, D. N.; Noble, A. J. J. med. Chem. 1992, 35, 2025に記述されて
いる。

発明の概要

本発明は、一般式 I :



10

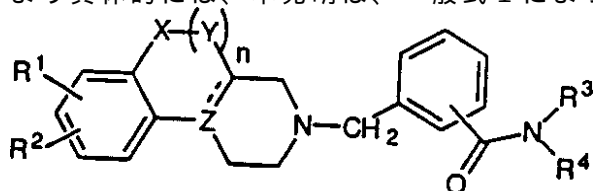
I

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 Z および n は、これ以降に記述されるものである]
によって表される化合物に向けられる。そのような化合物は、5-HT_{1A}に強い親和性
をもち、そのために不安、攻撃性、精神分裂病、鬱病、痙攣、偏頭痛、不眠症、および中
枢神経系の他の病気の治療に有用であることが期待される新規構造の部類である。

20

発明の詳細な記述

より具体的には、本発明は、一般式 I によって表される化合物に向けられる。



I

30

R^1 および R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルもし
しくはトリフルオロメチルのいずれかから選ばれる。より好ましくは、 R^1 および R^2 の各々
は、Hである。

X は、 n が1である場合にはOであり、そして X は、 n が0である場合にはNHである。

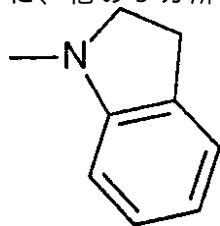
Y は、 CH_2 である。

n は、0もしくは1である。

Z は、 X がOである場合にはNであり、そして Z は、 X がNHである場合にはCである。

R^3 および R^4 は、もし、 R^3 および R^4 が、同時に $C_1 - C_8$ アシルではない場合には、独立
して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アシルのいずれかから選ばれるか、あるいは、一
緒になって、Nとともに、単環式5 - 7員飽和環、または芳香環アリアルに縮合された5
- 7員環を形成してもよい。より好ましくは、 R^3 および R^4 は、一緒になって、Nととも
に、他の5カ所の環の位置に炭素原子をもつ6員飽和環か、式：

40



の二環式環構造を形成する。

アミドを有する芳香環の置換様式は、オルト、メタもしくはパラである。

50

ここに使用されるように、アルキルおよびアルコキシは、直鎖および分枝鎖を含む。例えば、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチル-3-ブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、3-メチルペンチルを含む。アルコキシ基は、前記直鎖もしくは分枝鎖アルキル基から形成される酸素エーテルである。用語、「独立して」は、アリアルおよび環置換基に関して、1個を超えるそのような置換基が可能である場合に、そのような置換基が、同じかまたは互いに異なってもよいことを示すために用いられる。用語、「アリアル」は、ここでは単独か、他の用語と組み合わせて使用されるように、フェニルもしくはナフチル基のような芳香族炭化水素を示す。

10

特に好適な化合物の例は：

1-(3-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド(3,4-b)インドリル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン；

1-(3-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド(3,4-b)インドリル)メチル)ベンゾイル)インドリン；

1-(3-(1-(1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロピラジノ(1,2-c)-1,4-ベンズオキサジニル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン；および

1-(3-(3-(1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロピラジノ(1,2-c)-1,4-ベンズオキサジニル)メチル)ベンゾイル)インドリンである。

式Iの定義は、ラセミ化合物および例えば、置換基が2-ブチルである場合のように不斉炭素の存在によって起きるような個々の異性体を含む。また、本発明の範囲内には、水和物の形や他の溶媒和物の形の本発明の化合物も入る。

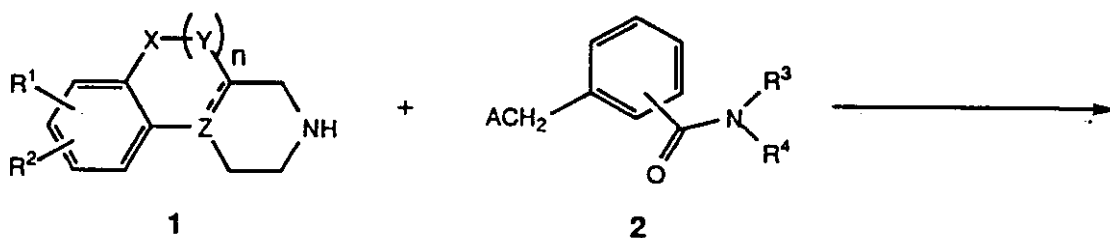
20

使用されてもよい式Iの化合物の代表的な塩は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、*p*-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸のような酸と形成される塩、またはサッカリンと形成される塩を含む。そのような塩は、式Iの遊離塩基を酸と反応させ、そしてその塩を回収することによって生成できる。

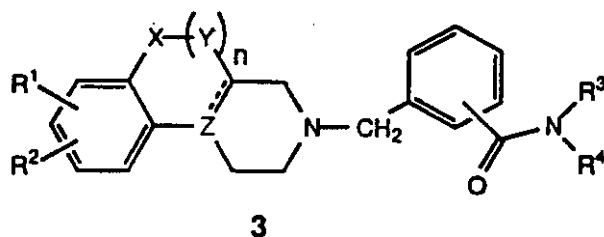
30

式Iの化合物は、反応スキーム1により調製されてもよい：

反応スキーム1



40



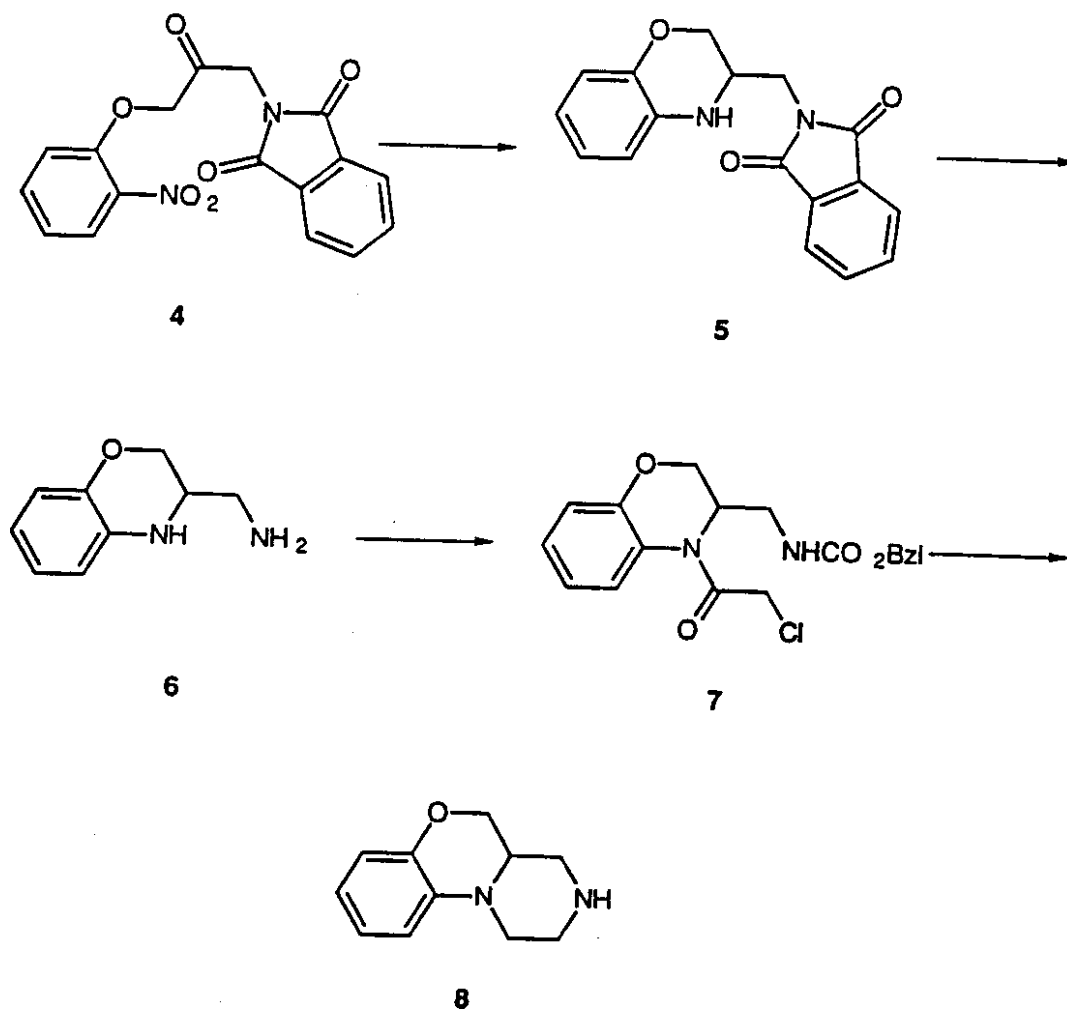
3

三環式アミン1は、ハロメチルベンズアミド2（式中、Aはハロゲンである）と反応して、化合物3を生成することができる。この縮合反応は、THFかまたはDMFもしくは

50

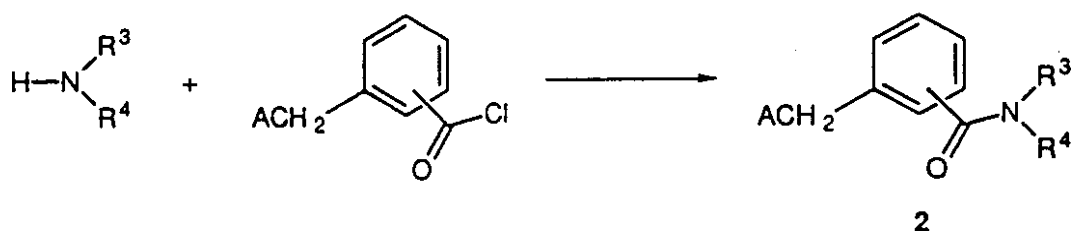
DMFのような極性非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミンもしくは炭酸カリウムのような塩基の存在下で、そして一般に約30 - 80 の加熱を必要として実施できる。三環式化合物1は、市販のものを入手するか、反応スキーム2に示すように調製されてもよい。フタルイミド4 (Gupta, S.P. et al. *Ind. J. Chem.* 1975, 13, 462) は、ラネーニッケルか炭上パラジウムを用いる標準の接触水素化条件を使ってベンズオキサジン5に転化できる。フタルイミド基の開裂は、還流エタノールのようなアルコール性溶媒中で、ヒドラジンを用いて実施してジアミン6を生じる。ベンジルクロロギ酸エステルを用いる縮合反応は、テトラヒドロフランもしくはジクロロメタンのような非プロトン性溶媒中で、存在するトリエチルアミンもしくはピリジンのような塩基を用いて実施できる。これらの添加は、通常は低温(-78 ~ 0)で行われ、その反応混合液は、周囲温度まで暖められる。続く塩化クロロアセチルとの反応は、同じ反応条件下で実施されて7を生じる。7の開環は、N,N-ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシドのような極性非プロトン性溶媒中で、炭酸カリウムのような弱塩基を用いて、室温で実施できる。そのラクタムの還元は、溶媒としてのテトラヒドロフラン中で、ボラン-テトラヒドロフラン複合体のようなボラン試薬を用いて達成できる。カルボベンジルオキシ基の除去は、炭素に担持したパラジウムを含む1,4-シクロヘキサジエンのような移動水素化条件下で、水性アルコール溶媒系中の酸によって行われて8を生じる。

反応スキーム2



ハロメチルベンズアミド2の調製は、反応スキーム3に示されるように遂行できる。アミンおよび塩化ハロメチルベンゾイル(式中、Aはハロゲンである)を、0 で、テトラヒドロフランもしくはジクロロメタンのような非プロトン性溶媒中で一緒にし、次いで、その混合液を、約25 に加温して反応を完結することができる。

反応スキーム 3



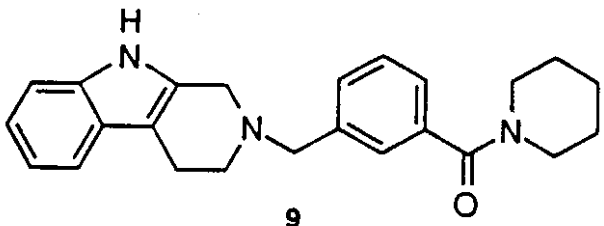
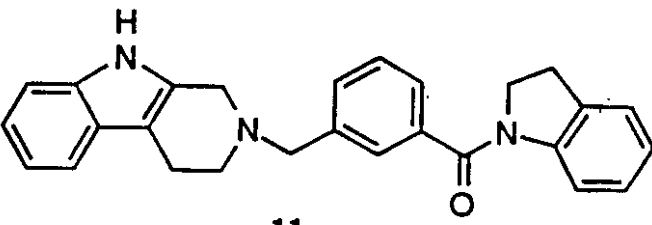
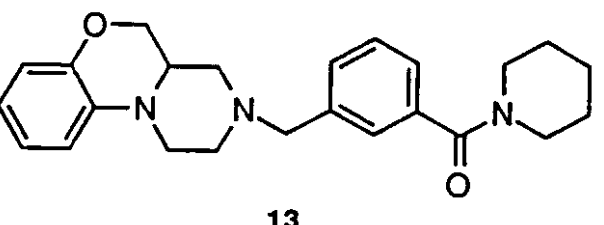
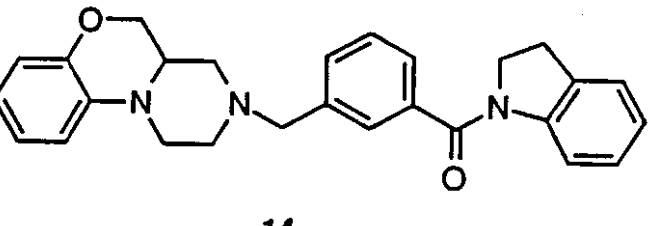
最終生成物は、好ましくは、純度を達成するためにクロマトグラフィーにかけられ、次いで、許容されうる塩の形に転化される。 10

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として、本発明の1種以上の化合物もしくはその塩は、慣用の薬物配合技術に従って、薬物キャリアーと緊密に混合されるが、そのキャリアーは、投与経路、例えば経口もしくは非経口に望ましい製剤の形状に応じて、様々な形状をとることができる。経口投与形の組成物の調製では、いかなる常用の薬物媒体が使用されてもよい。したがって、液状経口製剤、例えば、懸濁剤、エリキシル剤および薬剤では、適切なキャリアーおよび添加物は、水、グリコール、オイル、アルコール、矯臭剤、保存剤、着色剤およびそれに類するものを含み；固形経口製剤、例えば散剤、カプセル剤および錠剤では、適切なキャリアーおよび添加物は、澱粉、糖類、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤およびそれに類するものを含む。それらの投与が容易であるので、錠剤およびカプセル剤が、最も有利な経口投与剤形を表し、その場合には、固体薬物キャリアーが、用いられることは明らかである。所望であれば、錠剤は、標準の技術によって糖コーティングもしくは腸溶コーティングされてもよい。非経口製剤については、キャリアーは、例えば、溶解性を助ける目的もしくは保存のために他の成分が含まれていてもよいが、通常は滅菌水を含むであろう。また、注射用懸濁剤が、調製されてもよく、その場合には、適当な液体キャリアー、懸濁化剤およびそれに類するものが使用される。本明細書における薬物組成物は、投与単位、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ量剤など当たり有効成分約50～約100mgを含むであろう。 20

哺乳類、特にヒトの中樞神経系の病気を治療するのに有用な薬剤としての治療的使用において、本発明の製薬学的方法に利用される化合物は、1日当たり約0.1～10mg/kgの用量レベルで患者に投与される。しかしながら、その用量は、患者の要求、治療される病状の重篤度、治療されている特定の病気および使用される化合物に応じて、変化されてもよい。特定の状況に対する最適用量の決定は、該技術分野の技術水準内にある。 30

本発明の代表的化合物の試験結果は、ドーパミン-2(D₂)および5-HT_{1A}レセプターへの結合について表1に列挙される。表1に示されるデータに見られるように、D₂部位においては弱い活性か活性はないが、それに対して5-HT_{1A}部位には顕著な結合性が見られる。

表 1

化合物	レセプター結合, (K_1 , nM)		
	D-2	5-HT _{1A}	
 9	374	13	10
 11	>1000	9.2	
 13	>1000	12	20
 14	>1000	6.5	30

レセプター結合アッセイ

化合物のドーパミンD₂およびセロトニン5-HT_{1A}結合活性は、オスのWistarラットから調製されたP₂画分(シナプトソーム膜)を用いて測定された。D₂アッセイは、線条体からのP₂画分、濃度0.05 nMにおけるリガンド³H-スピペロン(spiperone)、そしてブランク決定因子としては1 nMハロペリドールを使用した。インキュベーションは、pH 7.5の3 mMリン酸カリウムバッファー中で37、45分間行った。これらの条件下で、特異的結合は、総結合の75%を構成し、そしてある既知薬物に対するK₁値は、ハロペリドールについては0.37 nMおよびクロザピン(clozapine)については82 nMであった。

5-HT_{1A}アッセイは、大脳皮質からのP₂画分、濃度3 nMにおけるリガンド³H-8-ヒドロキシ-DPATを、そしてブランク決定因子としては1 mMセロトニンを使用した。インキュベーションは、pH 7.5の3 mMリン酸カリウムバッファー中で25、20分間行った。これらの条件下で、特異的結合は、総結合の85%を構成し、そしてある既知薬物に対するK₁値は、WB 4101については0.32 nM、フェントラミン(phentolamine)については59 nMおよびクロザピンについては111 nMであった。

各アッセイからのデータは、試験化合物の特定の濃度によるトリチウム化リガンドの結合の阻害%を算出して解析した。決定されたK₁値は、濃度-阻害曲線のロジット解析から得られた。

実施例

例 1 : モノシュウ酸 1 - (3 - (2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド (3 , 4 - b) インドリル) メチル) ベンゾイル) ピペリジン 0 . 3 水和物 (9)

テトラヒドロフラン (1 L) 中ピペリジン (67 . 6 g , 0 . 793 mol) の氷冷溶液に、塩化 3 - クロロメチルベンゾイル (100 . 0 g , 0 . 529 mmol) 溶液を滴下した。添加を終了した後、反応混合液を、周囲温度まで放置して暖め、そして一夜攪拌を続けた。その反応混合液を、1 N 塩酸溶液中に注入した。この溶液を、ジエチルエーテルで抽出した。そのエーテル抽出液を合わせ、水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、そして濃縮して、淡黄色油状物として N - (3 - (クロロメチル) ベンゾイル) ピペリジン (10) 108 . 7 g (86%) を得たが、その $CDCl_3$ 中での 1H NMR は、その構造

10

を支持した。
テトラヒドロフラン 50 ml 中 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド (3 , 4 - b) インドール (2 . 50 g , 14 . 5 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン 50 ml 中塩化ベンジル 10 (4 . 14 g , 17 . 4 mmol) を、続いてトリエチルアミン (1 . 91 g , 18 . 9 mmol) を添加した。この懸濁液を、30 時間窒素下で還流した。冷却後、その反応混合液を、1 N 塩酸およびジエチルエーテル中に注入した。それらの層を分離し、そしてその水溶液を、固形の炭酸カリウムで塩基性にして、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、橙褐色油状物を得たが、それをフラッシュシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (クロロホルム ~ 5% メタノール - クロロホルム) によって精製して、黄色発泡体を得た。この物質を、メタノールに溶解し、シュウ酸 (0 . 81 g) を添加し、続いてジエチルエーテルおよびヘキサンを添加した。鈍黄色固体を回収し、それをメタノールおよびエーテルから再結晶化して、ベージュ色粉末、mp 173 - 181 として 9 を 1 . 41 g (21%) 得た。DMSO - d_6 中での 1H NMR は、指定された構造を支持した。

20

1H NMR 値 : 1.50 (br m , 4 H)、1.61 (br s , 2 H)、2.84 (br s , 2 H)、3.15 (br s , 2 H)、3.28 (br s , 2 H)、3.59 (br s , 2 H)、3.92 (s , 2 H)、4.12 (s , 2 H)、6.95 - 7.07 (m , 2 H)、7.28 - 7.55 (m , 6 H)。

元素分析 : 計算値 $C_{24}H_{27}N_3O \cdot 1.0 C_2H_2O_4 \cdot 0.3 H_2O$: C , 66.59 ; H , 6.36 ; N , 8.96 ; H_2O , 1.15。実測値 C , 66.19 ; H , 6.32 ; N , 9.0

30

例 2 : モノフマル酸 1 - (3 - (2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド (3 , 4 - b) インドリル) メチル) ベンゾイル) インドリン (11)

テトラヒドロフラン (50 ml) 中インドリン (1 . 50 g , 12 . 6 mmol) およびトリエチルアミン (1 . 66 g , 16 . 3 mmol) の氷冷溶液に、塩化 3 - クロロメチルベンゾイル (2 . 86 g , 15 . 1 mmol) を滴下した。添加を終了した後、反応混合液を、周囲温度まで放置して暖め、そして一夜攪拌を続けた。その反応混合液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注入した。この溶液を、クロロホルムで抽出した。そのクロロホルム抽出液を合わせ、水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、淡黄色オイルの N - (3 - (クロロメチル) ベンゾイル) インドリン (12) 3 . 23 g (79%) を得たが、その $CDCl_3$ 中での 1H NMR は、その構造を支持した。

40

テトラヒドロフラン (100 ml) 中 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド (3 , 4 - b) インドール (3 . 11 g , 18 . 1 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン (100 ml) 中塩化ベンジル 12 (6 . 50 g , 23 . 9 mmol) を、続いてトリエチルアミン (4 . 57 g , 45 . 2 mmol) を添加した。この懸濁液を、2 . 5 日間窒素下で還流した。冷却後、その反応混合液を、1 N 塩化およびジエチルエーテル中に注入した。これらの層を分離し ; エーテル抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、そして濃縮して、ベージュの発泡体を得た。その水溶液を、固形の炭酸カリウムで塩基性にして、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮してベージュ発泡体を得た。両方の物質が、目的の生成

50

物を含むと思われるので、それを合わせ、フラッシュシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）によって精製して、褐色発泡体を得た。この物質を、メタノールに溶解し、フマル酸（0.76 g）を添加し、続いてジエチルエーテルおよびヘキサンを添加した。クリーム色沈殿物を回収し、それをアセトンから再結して、鈍黄色粉末（mp 215 - 217）として11を2.03 g（21%）得た。DMSO-d₆中での¹H NMRは、指定された構造を支持した。

¹H NMR 値：2.70 (br m, 2H)、2.84 (br t, 2H)、3.09 (t, J = 8.2 Hz, 2H)、3.61 (br s, 2H)、3.82 (br s, 2H)、4.02 (t, J = 8.2 Hz, 2H)、6.62 (s, 2H)、6.90 - 7.02 (m, 3H)、7.12 (br s, 1H)、7.26 (m, 3H)、7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.50 - 7.57 (m, 3H)。

元素分析：計算値 C₂₇H₂₅N₃O · 1.0 C₂H₂O₄：C, 71.11；H, 5.58；N, 8.03。実測値 C, 70.96；H, 5.56；N, 8.44。

例3：セスキシウ酸 1 - (3 - (1 - (1, 2, 3, 4, 4a, 5 - ヘキサヒドロピラジノ(1, 2 - c) - 1, 4 - ベンズオキサジニル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン(13)

3 - アミノメチル - 1, 4 - ベンズオキサジン(6)の調製は、次のように改良された Gupta et al. (Ind. J. Chem. 1975, 13, 462)の方法によって実施された。付随する還元的アミノ化によるニトロ基の還元は、ラネーニッケルよりもむしろ木炭担持10%パラジウムによって行われた。

テトラヒドロフラン(100 ml)中ジアミン6(1.80 g, 11.0 mmol)およびトリエチルアミン(1.66 g, 16.4 mmol)の溶液を、窒素下で-78℃まで冷却した。この溶液に、テトラヒドロフラン(100 ml)中ベンジルクロロギ酸エステル(2.24 g, 13.2 mmol)を滴下した。添加を終了した後、反応混合液を、徐々に周囲温度まで放置して暖めた。3日間攪拌後、その反応混合液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注入し、それを、クロロホルムで抽出した。そのクロロホルム抽出液を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)し、そして濃縮して、目的のカルバミン酸エステルを、暗褐色油状物3.80 g(定量的収量)として得たが、そのCDCl₃中での¹H NMRは、その期待される構造を支持した。この物質を、さらに精製することなしに使用した。ジクロロメタン(250 ml)中カルバミン酸エステル(3.80 g, 12.8 mmol)およびトリエチルアミン(2.19 g, 21.7 mmol)の溶液を、窒素下で-78℃まで冷却した。この溶液に、ジクロロメタン(100 ml)中溶液としての塩化クロロアセチル(1.73 g, 15.3 mmol)を滴下しつつ添加した。添加を終了した後、反応混合液を、周囲温度まで徐々に暖めた。一夜攪拌後、その反応混合液を、水に注入した。その層を、分離し、そして有機層を、1N塩酸で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、そして濃縮して、褐色発泡体としてクロロアセトアミド7を4.77 g(97%)得た。そのCDCl₃中での¹H NMRは、その構造を支持した。この物質を、さらに精製することなしに次の反応に使用した。

ジメチルスルホキシド(300 ml)中クロロアセトアミド7(4.65 g, 12.4 mmol)および炭酸カリウム(5.40 g, 39.1 mmol)の懸濁液を、周囲温度で窒素下で攪拌した。16時間後、その反応混合液を、水に注入し、酢酸エチルによって数回抽出した。その酢酸エチル抽出液を合わせ、水で数回洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、そして濃縮して、褐色発泡体を得た。精製は、フラッシュシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(MeOH/クロロホルム、0:100~1:99)を用いて行って、黄色発泡体として期待されたラクタム1.45 gを得た。フラッシュシリカゲル(クロロホルム)での第2の精製により、さらに0.44 gの目的のラクタムを得た。そのCDCl₃中での¹H NMRは、その構造を支持した。

テトラヒドロフラン(100 ml)中上記ラクタム(1.44 g, 4.26 mmol)溶液を、窒素下で0℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン複合体の1M溶液(21.3 ml, 21.3 mmol)を滴下した。添加を終了した後、反応混合液を、周囲温度まで

10

20

30

40

50

放置して暖めた。16時間攪拌後、その反応混合液を、氷で冷却し、水で希釈した。1 N HCl 数滴を添加し、次いで、その反応混合液を、固体炭酸カリウムで塩基性にした。得られる懸濁液をクロロホルムで抽出した。そのクロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、無色油状物として目的のカルバミン酸三環式アミン 1.45 g (定量的収量) を得た。その CDCl_3 中での ^1H NMR は、その構造を支持した。この物質は、さらに精製することなく次の反応に使用された。

メタノール - 水 9 : 1 (v/v) 230 ml 中上記カルバミン酸エステル (1.31 g, 4.04 mmol) の氷冷溶液に、木炭担持 10% パラジウム (1.31 g)、1,4-シクロヘキサジエン (3.24 g, 40.4 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1.38 g, 12.1 mmol) を添加した。その反応混合液を、窒素下で徐々に周囲温度まで暖めた。16時間後、その反応混合液を、ジカライトを通して濾過し、そしてその濾液を濃縮して、淡緑色の固体を得た。この物質に、10% 炭酸ナトリウム水溶液を添加し、続いてそれを、クロロホルムによって数回抽出した。そのクロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、金褐色油状物として三環式アミン 8 を 0.64 g (83%) 得た。その CDCl_3 中での ^1H NMR は、その指定された構造を支持した。この物質は、さらに精製することなく次の反応に使用された。

テトラヒドロフラン (50 ml) 中三環式アミン 8 (0.96 g, 5.05 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン (50 ml) 中 N-(3-(クロロメチル)ベンゾイル)ピペリジン (10, 1.44 g, 6.06 mmol) 溶液を添加した。トリエチルアミン (0.77 g, 7.57 mmol) を添加し、そしてその反応混合液を、2日間窒素下で還流した。その反応混合液を冷却し、そして 1 N 塩酸溶液およびジエチルエーテルを添加した。その層を分離し、そして水溶液を、固形の炭酸カリウムで塩基性にして、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、赤褐色油状物を得た。この物質を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/クロロホルム, 0:100 ~ 2:98) によって精製して、真珠色の黄色発泡体として 13 を 0.73 g 得た。この物質を、アセトンに溶解し、シュウ酸二水和物 (0.35 g) を添加した。ジエチルエーテルを添加した後、ヘキサンで処理して得られた濁った溶液からふわふわしたクリーム色沈殿物を得た。この固体を、アセトン/エーテルから再結晶化して、2つの生成物を得、それを合わせてクリーム色粉末, mp 168 - 172 (分解) としての 13 を 0.33 g (12%) 得た。DMSO- d_6 中での ^1H NMR は、指定された構造を支持した。

^1H NMR 値: 1.50 (br m, 4H)、1.61 (m, 2H)、2.02 (m, 1H)、2.45 (m, 1H)、2.96 (br d, 1H)、3.04 (br d, 1H)、3.10 (br t, 2H)、3.25 (br s, 2H)、3.55 (br s, 2H)、3.68 - 3.92 (m, 4H)、4.23 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.60 - 6.92 (m, 4H)、7.28 - 7.48 (m, 4H)。

元素分析: 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.5\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot$: C, 61.59; H, 6.13; N, 7.98。実測値, C, 61.64; H, 6.21; N, 7.98;。

例 4: 1, 2 シュウ酸 1 - (3 - (3 - (1, 2, 3, 4, 4a, 5 - ヘキサヒドロピラジノ (1, 2 - c) - 1, 4 - ベンズオキサジニル) メチル) ベンゾイル) インドリン (14)

テトラヒドロフラン (100 ml) 中三環式の 8 (1.15 g, 6.04 mmol) 溶液に、テトラヒドロフラン (100 ml) 中 N-(3-(クロロメチル)ベンゾイル)インドリン (12, 1.97 g, 7.25 mmol) 溶液を添加した。トリエチルアミン (1.53 g, 15.1 mmol) を添加し、その反応混合液を、20時間窒素下で還流した。薄層クロマトグラフィーによる分析では、相当量の未反応の出発物質が存在することを示したので、さらにトリエチルアミン (1.53 g) を添加した。さらに還流 24 時間の後、反応は終了したと見られた。その反応混合液を冷却し、1 N 塩酸溶液およびジエチルエーテルを添加した。その層を分離し、そしてエーテル抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、そして濃縮して、暗褐色オイルを得た。塩酸溶液

10

20

30

40

50

を、固形の炭酸カリウムで塩基性にして、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、そして濃縮して、褐色発泡体を得た。薄層クロマトグラフィー分析では、両方の物質に、目的の生成物が含まれることを示したので、それらを合わせて、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{クロロホルム}$, 0:100 ~ 1:99) によって精製して、褐色オイルを得た。このオイルを、溶離液として純クロロホルムを用いるフラッシュシリカゲルで3回再精製して、金褐色オイルを得て、それを、アセトンに溶解し、シュウ酸二水和物 (0.35 g) を添加した。ジエチルエーテル、次いで、ヘキサンを添加した時、溶液からふわふわしたクリーム色沈殿物が生じた。この固体を、アセトンから再結晶化して、雪白色粉末, mp 197.5 - 198.5 としての14を0.37 g (11%) 得た。DMSO - d_6 中での ^1H NMRの

10

下記のデータは、指定された構造を支持した。
 ^1H NMR 値: 2.00 (br t, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.69 (br t, 1H)、3.93 (br d, 1H)、3.00 (br d, 1H)、3.09 (br t, 1H)、3.64 - 3.92 (m, 3H)、3.88 (br t, 1H)、4.02 (br t, 2H)、4.21 (br d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.60 - 6.72 (m, 3H)、6.75 (br t, 1H)、6.86 (br d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.03 (br d, 1H)、7.26 (br m, 1H)、7.28 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.48 - 7.62 (br m, 4H)。

元素分析: 計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.2 \text{ C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 65.88; H, 5.98; N, 7.83。実測値, C, 66.16; H, 5.60; N, 7.61。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/24

C 0 7 D 498/04

C 0 7 D 498/04 1 1 2 T

(72)発明者 レイツ, アレン・ビー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19446ランズデイル・グリーンブライアーロード109

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 特開昭52-083397(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D471/04 104

A61K 31/435

C07D498/04

CAOLD(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)