

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3911297号
(P3911297)

(45) 発行日 平成19年5月9日(2007.5.9)

(24) 登録日 平成19年2月2日(2007.2.2)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 498/04 (2006.01) CO7D 498/04 112Q
CO7D 209/42 (2006.01) CO7D 209/42

請求項の数 11 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平10-510360
(86) (22) 出願日 平成9年8月11日(1997.8.11)
(65) 公表番号 特表2000-516240(P2000-516240A)
(43) 公表日 平成12年12月5日(2000.12.5)
(86) 国際出願番号 PCT/EP1997/004413
(87) 国際公開番号 W01998/007728
(87) 国際公開日 平成10年2月26日(1998.2.26)
審査請求日 平成14年9月3日(2002.9.3)
(31) 優先権主張番号 9617188.9
(32) 優先日 平成8年8月16日(1996.8.16)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 9618968.3
(32) 優先日 平成8年9月11日(1996.9.11)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

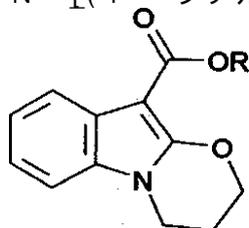
(73) 特許権者
スミスクライン・ピーチャム・パブリック
・リミテッド・カンパニー
イギリス国ミドルセックス・ティーダブリ
ュ8・9イービー、ブレンフォード、ニュー
・ホライズンズ・コート
(74) 代理人
弁理士 青山 稜
(74) 代理人
弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N - [(1 - n ブチル - 4 - ピペリジル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 O - カルボキシアミドおよび塩ならびに製造における中間

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - [(1 - ⁿブチル - 4 - ピペリジル) メチル] アミンと式 (A) :

(A)

(式中、R はアルキルである)

の化合物との反応を含む、N - [(1 - ⁿブチル - 4 - ピペリジル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 1 O - カルボキシアミド (S B 2 0 7 2 6 6) またはその医薬上許容される塩の製造方法。

【請求項 2】

R がメチルまたはエチルである請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

反応がアルミニウムまたはリチウムをベースとする触媒により触媒される請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

触媒がトリメチルアルミニウム、 $\text{NaH}_2\text{Et}_2\text{Al}$ または BuLi である請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

触媒がトリメチルアルミニウムまたは $\text{NaH}_2\text{Et}_2\text{Al}$ である請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

触媒がトリメチルアルミニウムである請求項 3 記載の方法。

【請求項 7】

トルエン溶媒中の $\text{N}-[(1\text{-}^n\text{ブチル}-4\text{-ピペリジル)メチル}]$ アミンと式(A)の化合物の混合物を、トルエン中のトリメチルアルミニウムの溶液で、周囲温度にて処理し；
 ついで、得られた溶液を、反応が完了するまで4時間加熱還流(112)し；
 反応物を70 に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を注意して添加してクエンチし；
 水層を分離し、温度を70 に保ちながら、混合物を苛性水酸化ナトリウム水溶液で1回以上、水で2回以上洗浄し；
 生成物 $\text{N}-[(1\text{-}^n\text{ブチル}-4\text{-ピペリジル)メチル}]-3,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-[1,3]$ オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミドを下記

10

(a)または(b)の1つ：

(a)トルエン層を冷却し、これをヘキサン分画で希釈して、生成物を結晶化し、混合物を2 に一晩冷却し、ついで、濾過により生成物を回収し、フィルター上の生成物をヘキサンで洗浄し、生成物を真空下40 にて一晩乾燥させて、 $\text{N}-[(1\text{-}^n\text{ブチル}-4\text{-ピペリジル)メチル}]-3,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-[1,3]$ オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミドを得る；

20

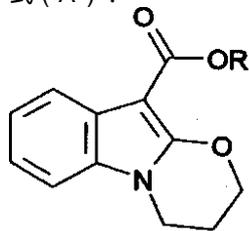
(b)トルエンを添加し、得られた溶液を、55 にて減圧下、トルエンの共沸蒸留により乾燥し、ヘキサンを添加し、得られたスラリーを0~5 に1時間冷却し、得られた固体を濾過により単離して、固体を真空下で乾燥させて、 $\text{N}-[(1\text{-}^n\text{ブチル}-4\text{-ピペリジル)メチル}]-3,4\text{-ジヒドロ}-2\text{H}-[1,3]$ オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミドを得る；

により単離する請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

式(A)：

30



(A)

(式中、Rはアルキルである)

の化合物。

40

【請求項 9】

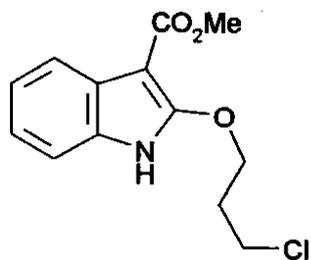
Rがメチルまたはエチルである請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

メチル-3,4ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレートである請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

式(B)：



(B)

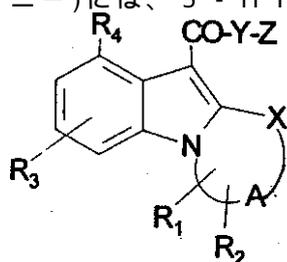
の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

本発明は、薬理的活性を有する化合物の新規合成方法に関する。

WO 93 / 18036 (スミスクライン・ピーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー)には、5-HT₄レセプターアンタゴニスト活性を有する式(I)：



20

(I)

{式中、

Xは、O、S、SO、SO₂、CH₂、CHまたはNR(ここでRは水素またはC₁₋₆アルキルである)であり；

Aは、2～4個の炭素原子の飽和または不飽和のポリメチレン鎖であり；

R₁およびR₂は、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

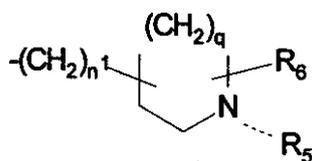
R₃は、水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、アミノ、ニトロまたはC₁₋₆アルキルであり；

30

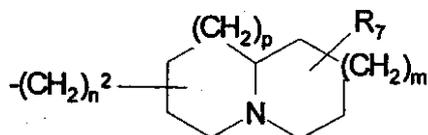
R₄は、水素、ハロ、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシであり；

Yは、OまたはNHであり；

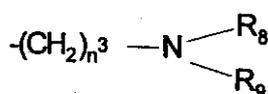
Zは、式(a)、(b)または(c)：



(a)



(b)



(c)

[式中、

n^1 は、1、2、3または4であり； n^2 は、0、1、2、3または4であり； n^3 は、2、3、4または5であり；

q は、0、1、2または3であり； p は、0、1または2であり； m は、0、1または2であり；

R_5 は、水素、 C_{1-12} アルキル、アラルキルであるか、または、 R_5 は、 $(CH_2)_z - R_{10}$ であり、ここで、 z は2または3であり、 R_{10} はシアノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $CO C_6 H_5$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}COR_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ または

$NR_{11}SO_2R_{12}$ (ここで、 R_{11} および R_{12} は水素または C_{1-6} アルキルである) から選択され；

R_6 、 R_7 および R_8 は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_9 は、水素または C_{1-10} アルキルである}

で示される化合物、もしくは、 $CO - Y$ 連結基が複素環生物等量式により置き換えられた式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩が記載される。

本明細書において記載するアルキルまたはアルキル含有基の例には、適宜、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} または C_{12} の分岐、直鎖または環状アルキルが包含される。 C_{1-4} アルキル基には、メチル、エチル、 n -および i so-プロピル、 n -、 i so-、 sec -および $tert$ -ブチルが包含される。環状アルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルおよびシクロオクチルが包含される。

式(I)の化合物の医薬上許容される塩には、塩酸、臭化水素酸、ホウ酸、リン酸、硫酸などの慣用の塩、および、酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、 α -ケトグルタル酸、 β -グリセロリン酸、およびグルコース-1-リン酸などの医薬上許容される有機酸などとの酸付加塩が包含される。

医薬上許容される塩の例には、化合物 $R_x - T$ (ここで、 R_x は、 C_{1-6} アルキル、フェニル- C_{1-6} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキルであり、 T は、酸のアニオンに対応する基である) により4級化される化合物などの式(I)の化合物の第4誘導体が包含される。 R_x の適当な例には、メチル、エチル、 n -および i so-プロピル；ベンジルおよびフェネチ

10

20

30

40

50

ルが包含される。Tの適当な例には、塩化物、臭化物およびヨウ化物などのハロゲン化物が包含される。

医薬上許容される塩の例にはまた、N-オキシドなどの内部塩が包含される。

式(I)の化合物、その医薬上許容される塩(第4誘導体およびN-オキシドを含む)はまた、水和物などの医薬上許容される溶媒和物を形成してもよく、これらは式(I)の化合物またはその塩と称するものに包含される。

実施例3は、

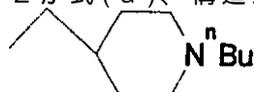
Aが $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$ (ここに、rは1である)であり；

R_1 および R_2 が水素であり；

R_3 が水素であり；

R_4 が水素であり；

Zが式(a)、構造式(i)：



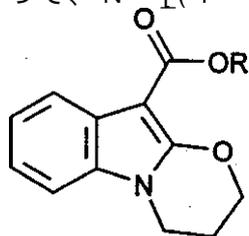
(i)

である式(I)の化合物の塩酸塩を記載する。

この化合物は、N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミドSB207266(塩酸塩はSB207266-A)であり、過敏性大腸症候群の治療用の医薬における活性成分としてスミスクライン・ピーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニーにより

開発されている。WO93/18036の実施例3には、N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチル]インドール-3-カルボキシアミド(すなわち、オキサジノ基を有さない、SB207266に対応する化合物)から、N-クロロスクシンイミドおよび3-プロモ-1-プロパノールと反応させ、ついで、炭酸ナトリウムと処理することによる、SB207266-Aの製造方法が記載される。N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチル]インドール-3-カルボキシアミドをN-(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチルアミンをインドール-3-カルボン酸と結合させることにより製造する。

N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチル]アミンを工程のより遅い段階にて用いることを含み、それにより、方法に対して比較的高価であるこの中間体の量に関して高収率のSB207266-Aが得られる、SB207266-Aの製造の別法が開発された。したがって、本発明は、SB207266またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、N-[(1-ⁿブチル-4-ピペリジル)メチル]アミンと式(A)：



(A)

(式中、Rは、メチルまたはエチルなどのアルキルである)

の化合物との反応を含む方法を提供する。

Rがメチルである式(A)の化合物は、メチル3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレートである。

この反応の条件および試薬は、文献中に記載されるものと同様である。

該反応はアルミニウムまたはリチウムをベースとする触媒によって触媒作用に付すことが好ましい。より好ましくは、該触媒がトリメチルアルミニウムである。

適当な溶媒(例えば、トルエン)中のアミンおよびエステルの混合物を、トルエンまたはヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液と、周囲温度にて反応させる。ついで、得られ

10

20

30

40

50

る溶液を加熱し、好ましくは反応が完了するまで約4時間還流する(112)。反応を約70に冷却し、水性水酸化ナトリウム溶液を注意して添加してクエンチする。水層を分離し、温度を約70に保ちながら、混合物を苛性物で1回以上、水で2回洗浄する。生成物を添付する実施例において記載するように単離する。

別の触媒には、 $AlMe_3$ と同様な方法で用いる、 NaH_2Et_2Al が包含される。

BuLiもまた適当であるが、低い温度にて用い、2当量の塩基および2当量のアミンを必要とする。

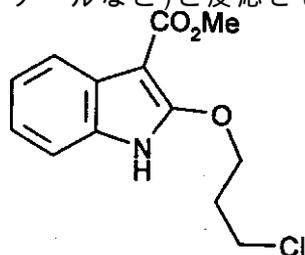
反応機構およびアルミニウムまたはリチウムをベースとする触媒の役割は、以下に挙げた参考文献中に記載される：

$AlMe_3$ の使用： Anwer Basha, Michael Lipton and Steven M. Weinreb, Tetrahedron Letters, 48, 4171, 1977. 10

NaH_2Et_2Al の使用： Tae Bo Sim and Nung Min Yoon, Synlett., 1994, 827.

BuLiの使用： Kim-Wenn Yang, Joseph, G. Cannon and John G. Rose, Tetrahedron Letters, 21, 1791, 1970.

式(A)のオキサジノインドール化合物を、対応するインドールから、N-クロロスクシンイミドおよび3-ハロ-プロパノール(3-クロロプロパノールまたは3-ブロモプロパノールなど)と反応させ、ついで、中間体(B)：



20

(B)

を適当な溶媒中塩基との処理により環化させることにより製造する。

環化のための適当な溶媒には、アセトンおよびトルエンが包含され、適当な塩基には、炭酸カリウム、水性水酸化ナトリウムが包含される。

水性水酸化ナトリウム溶液の使用は、80であっても、エステルの有意な加水分解を引き起こさない。 30

トルエン/水性水酸化ナトリウムの場合、相間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムプロマイド)を添加してもよく、これにより、反応を速め、低温にて反応が進行するようにできる。

中間体(B)を、粗油として用いても、または白色結晶固体として単離してもよく、ついで、定量的収率にて環化させ、アミンとの連結のために適当な溶媒(例えば、トルエン)中の(A)の溶液を得てもよい。

式(A)および(B)の化合物は新規であり、本発明の一態様を形成する。

以下の実施例は、本発明を説明する。以下の記載例は、式(A)の中間体の製造を説明する。 40

実施例

i) N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド[SB-207266]の製造

方法A トルエン(85L)をアルゴンをパージした反応器中にて共沸的に乾燥させ、10に冷却し、トリメチルアルミニウムのトルエン中溶液(18.57kg、16.7%w/w、43mol)を添加した。20~24にて、これに1-n-ブチル-4-ピペリジニルメチルアミン(7.39kg、99.4%純度、42.7mol)のトルエン(22L)中溶液を43分にわたって添加した。メチル3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレート(9.65kg、98. 50

9%純度、41.3 mole)を一度で添加し、反応を加熱して112 にて4時間還流し、この10分後、HPLC分析により反応が完了していることを調べた。32%ww水酸化ナトリウム(24L)および水(80L)から調製した、10%水酸化ナトリウム溶液(52.2L)を16分にわたり約60~70 にて注意深く添加した。得られた混合物を70~80 に加熱し、水層を分離した。トルエン層を10%水酸化ナトリウム(52.2L)、ついで、水(各洗浄29L)で2回洗浄した。トルエン層を冷却し、ヘキサン分画(133L)で希釈し、生成物を結晶化した。約2 に一晩冷却後、生成物を濾過により回収し、フィルター上でヘキサン(21L)で洗浄し、真空下40 にて一晩乾燥させ、SB-207266バッチ207266-HP8(12.26kg、94.5%純度、75.9%)を得た。

10

方法B ヘキサン(1.4ml)中の1.6Mブチルリチウムをトルエン(2ml)に、-10 にて添加した。1-n-ブチル-4-ピペリジニルメチルアミン(0.38g)のトルエン(3ml)中溶液を添加し、混合物を5分間攪拌した。メチル3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレート(0.23g)の熱トルエン(5ml)中溶液を添加し、混合物を-10 にて5分間攪拌した。混合物をアセトニトリル：水で1000mlに希釈し、溶液の比較アッセイによりSB-207266含量が343mg(93%収率)であることが示された。

方法C メチル2-(3-クロロプロポキシ)-インドール-3-カルボキシレート(100g、0.37mole)、水性水酸化ナトリウム溶液(38ml、10.8M、0.41mole)、水(38ml)およびテトラブチルアンモニウムブロマイド(6.0g、0.019mole)のトルエン(1000ml)中混合物を、50~60 にて約1時間攪拌した。水(120ml)を添加し、水層を除去した。有機層を水(120ml)で洗浄し、トルエン(250ml)の共沸蒸留により乾燥させ、メチル3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレートのトルエン中乾燥溶液を得た。この溶液を周囲温度に冷却し、1-ブチル-4-ピペリジニルメチルアミン(66.8g、0.39mole)のトルエン(200ml)中溶液、ついで、トリメチルアルミニウムのトルエン中溶液(196ml、2.0M、0.39mole)で連続的に処理した。混合物を加熱して還流し、3時間攪拌した。反応を水性水酸化ナトリウム溶液(460ml、10%w/v)を注意して添加してクエンチし、ついで、水性水酸化ナトリウム溶液(460ml、10%w/v)で1回および水(各洗浄275ml)で2回、温度を約70 に保ちながら、洗浄した。トルエン(200ml)を添加し、得られた溶液を約55 にて減圧下、トルエン(200ml)の共沸蒸留により乾燥させた。ヘキサン(1400ml)を添加し、得られたスラリーを約0~5 に約1時間冷却した。固体を濾過により単離し、真空下乾燥させ、生成物、N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド(114.7g, 83%)を白色結晶固体として得た。

20

30

ii) N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド塩酸[SB-207266-A]の製造

方法A N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド(SB-207266)(12.26kg、94.5%純度、31.35mole)をアセトン(70.5L)中に41 にて溶解した。プロパン-2-オール(20L)中にHClガス(3.1kg)を溶解することにより作成した、プロパン-2-オール中の無水HCl(8.98L、3.86molar、34.7mole)を、8分にわたり添加し、温度を57 に上げた。混合物を4 に冷却し、2~4 にて2時間攪拌した。沈澱物を濾別し、冷アセトン(25L)で洗浄し、周囲圧にて40~50 にて17時間乾燥させ、粗生成物を白色固体として得た(12.94kg; 96.1%)。

40

粗生成物(12.94kg)を熱エタノール(107L)中に溶解し、セライトを通して濾過し、フィルターベッドをさらに熱エタノール(18L)で洗浄した。濾液を75 に加熱し

50

、熱濾過へキサン(68 L)を添加した。混合物を19 に約4時間にわたって冷却し、ついで4 に冷却し、1 にて一晚攪拌した。白色固体を濾別し、冷却エタノール/ヘキサン(27 L)の1:1混合物で洗浄し、真空下50 にて23時間乾燥させ、SB-207266A(12.36 kg、SB-207266から96.2%)を得た。

これを、中程度の速度にて、ハンマーの先端で、0.125インチx0.125インチの正方形メッシュを通してApex Comminutingミル中で粉碎した。12.3 kg(SB-207266から95.8%)を細かな、均一の白色粉末として単離した。

方法B N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド(SB-207266)(100 g、0.27 mol)をエタノール(870 ml)中に溶解し、得られた溶液を濾過して粒子を除いた。エタノール中の無水HCl(83 ml、3.6 M、0.30 mol)を添加し、生成物を溶液から沈析させた。スラリーを加熱して再度固体を溶解し、ヘキサン(550 ml)添加した。室温に冷却後、混合物を0~5 に冷却し、室温にて約2時間攪拌した。固体を濾過により単離し、真空下約40 にて乾燥させ、生成物、N-[(1-ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシアミド塩酸(102.8 g)を94%の収率で得た。

記載例

メチル-3,4ジヒドロ-2H-[1,3]-オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキシレート

方法A 3-クロロプロパノール(14.74 kg、98.4%純度、153.4 mol)のジクロロメタン(67 L)中溶液を-17 に冷却した。第2の容器中で、ジクロロメタン(68 L)、メチルインドール-3-カルボキシレート(13.5 kg、99.8%純度、76.9 mol)および1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(4.75 kg、推定100%純度、42.3 mol)を0 に冷却した。N-クロロスクシンイミド(11.3 kg、99.5%純度、84.2 mol)を第2の容器に添加し、0 にて10分間攪拌した。その間に、メタンスルホン酸(0.59 L、99.7%純度、6.14 mol)を第1の容器に添加した。第2の容器の溶液を第1の容器に-15~3 にて49分にわたって添加し、得られた混合物をさらに31分間-5~0 にて攪拌した。炭酸ナトリウム(42.2 kg、398 mol)およびプロセス水(422 L)から作成した、10%炭酸ナトリウム溶液(147 L)を14分にわたって添加し、攪拌した。有機層を分離し、10%炭酸ナトリウム溶液(各洗浄147 L)で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下30 以下で濃縮した。濃縮物をアセトン(101 L)中に約18 にて溶解し、炭酸カリウム(14.9 kg)を添加した。混合物を18~28 にて18時間攪拌した。反応の分析により反応が完了したことが示された。無機塩を濾別し、濾液を30 以下で減圧下濃縮し、ジクロロメタン(101 L)中に溶解した。ジクロロメタン溶液を重炭酸ナトリウム(8.3 kg)および水(167 L)から作成した5%重炭酸ナトリウム溶液(各洗浄85 L)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下約95 のベース温度にまで濃縮し、トルエン(12 L)で希釈した。トルエン溶液を冷却し、生成物を結晶化し、約0 に一晚冷却を続けた。生成物を濾過により回収し、フィルターを冷却(0)トルエン(7 L)で洗浄し、真空下30 にて21時間乾燥させ、標記化合物(9.654 kg、98.9%純度、53.7%)を得た。

方法B 3-クロロプロパノール(142.47 g、1.51 mol)のジクロロメタン(1200 ml)中溶液を-20 に冷却した。第2の容器中、ジクロロメタン(1300 ml)、メチルインドール-3-カルボキシレート(240.0 g、1.37 mol)および1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(84.52 g、0.75 mol)を0 に冷却した。N-クロロスクシンイミド(201.22 g、1.51 mol)を第2の容器に添加し、0 にて10分間攪拌した。この間にメタンスルホン酸(10.56 ml)を第1の容器に添加した。第2の容器中の溶液を約0 以下の温度を保ちながら第1

の容器に添加し、得られた混合物をさらに2.5時間、-5~0℃にて攪拌した。10%炭酸ナトリウム溶液(2500ml)を添加して攪拌した。有機層を分離し、10%炭酸ナトリウム溶液(各洗浄2500ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。濃縮物を酢酸エチル(120ml)トリチユレートし、混合物を0℃にて約1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、少量の酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ、メチル2-(3-クロロプロポキシ)-インドール-3-カルボキシレート(202.5g)を白色結晶固体として、55%の収率で得た。

メチル2-(3-クロロプロポキシ)-インドール-3-カルボキシレート(81.5g、0.304mol)、水性水酸化ナトリウム溶液(31ml、10.8M、0.335mol)、水(31ml)およびテトラブチルアンモニウムブロマイド(4.9g、0.015mol)のトルエン(815ml)中混合物を50~60℃にて約45分間攪拌した。水層を除去し、有機層を水(各洗浄1000ml)で2回洗浄した。得られたトルエン溶液を減圧下(60、160mbar)溶媒(265ml)の共沸蒸留により乾燥させ、標記化合物のトルエン中乾燥溶液を得た。

方法C 3-クロロプロパノール(142.47g、1.51mol)のジクロロメタン(1200ml)中溶液を-20℃に冷却した。第2の容器中で、ジクロロメタン(1300ml)、メチルインドール-3-カルボキシレート(240.0g、1.37mol)および1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(84.52g、0.75mol)を0℃に冷却した。N-クロロスクシンイミド(201.22g、1.51mol)を第2の容器に添加し、0℃にて10分間攪拌した。この間に、メタンスルホン酸(10.56ml)を第1の容器に添加した。第2の容器中の溶液を、温度を約0℃以下に保ちながら、第1の容器に添加し、得られた混合物をさらに2.5時間、-5~0℃にて攪拌した。10%炭酸ナトリウム溶液(1250ml)を添加し、混合物を約30分間攪拌した。有機層を分離し、10%炭酸ナトリウム溶液(1250ml)で1回以上、水(1250ml)で1回、洗浄した。有機層を無水硫酸上で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。濃縮物をトルエン(400ml)でトリチユレートし、混合物を0℃にて約1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、トルエンで洗浄し、真空下乾燥させ、メチル2-(3-クロロプロポキシ)-インドール-3-カルボキシレート(245.5g)を白色結晶固体として67%の収率で得た。

。

10

20

フロントページの続き

- (72)発明者 フェドゥロフ, マイケル
イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ
- (72)発明者 スミス, ジリアン・エリザベス
イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ
- (72)発明者 ゲスト, デイビッド・ウィリアム
イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ
- (72)発明者 ストラチャン, ジョン・ブライス
イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、スミスクライン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 特表平07-504433(JP, A)
GASTER, Laramie M. et al., "N-[(1-Butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide hydrochloride: the first potent and selective 5-HT₄ receptor antagonist amide with oral activity", Journal of Medicinal Chemistry, 1995年, vol.38, no.24, p.4760-3
WYMAN, Paul A. et al., "Azabicyclic Indole Esters as Potent 5-HT₄ Receptor Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996年 2月, vol.4, no.2, p.255-61

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D498/04
C07D209/42
CA(STN)
CAOLD(STN)
CASREACT(STN)
REGISTRY(STN)

- (54)【発明の名称】N [(1 nブチル 4 ピペリジル)メチル] 3,4 ジヒドロ 2H [1,3]オキサジノ[3,2 a]インドール 10 カルボキシアミドおよび塩ならびに製造における中間体