

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4332298号
(P4332298)

(45) 発行日 平成21年9月16日(2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年6月26日(2009.6.26)

(51) Int. Cl. F 1
 C 0 7 K 5/06 (2006.01) C 0 7 K 5/06
 C 0 7 D 487/04 (2006.01) C 0 7 D 487/04 1 5 1

請求項の数 14 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2000-545882 (P2000-545882)	(73) 特許権者	598006222
(86) (22) 出願日	平成11年4月26日 (1999.4.26)		アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ ニム
(65) 公表番号	特表2002-513030 (P2002-513030A)		フランス国92160アントニー、アヴェ ニュー・レモン・アロン20
(43) 公表日	平成14年5月8日 (2002.5.8)	(74) 復代理人	110000523
(86) 国際出願番号	PCT/FR1999/000981		アクシス国際特許業務法人
(87) 国際公開番号	W01999/055724	(74) 代理人	100067817
(87) 国際公開日	平成11年11月4日 (1999.11.4)		弁理士 倉内 基弘
審査請求日	平成18年4月7日 (2006.4.7)	(72) 発明者	コレット コラダン
(31) 優先権主張番号	98/05243		フランス国 エフ93110 ロスニスボ ワ、リュ リシャール ガルドブレ、26
(32) 優先日	平成10年4月27日 (1998.4.27)	(72) 発明者	ベロニク クロク
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		フランス国 エフ21000 ディジョン 、リュ ド ボセジュール、44

最終頁に続く

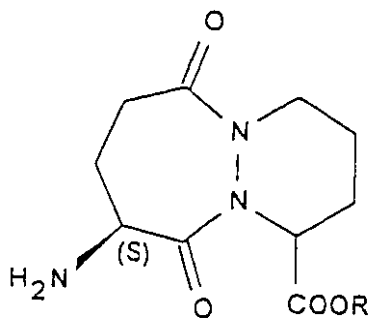
(54) 【発明の名称】 オクタヒドロ-6, 10-ジオキソ-6H-ピリダジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-1-カルボン酸の新規な誘導体、それらの製造方法及びそれらの治療学的に活性化化合物の製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式 (I) :

【化1】



(I)

10

(ここで、Rは水素原子、18個までの炭素原子を含有するアルキル又はアラルキル基を表わし、アミン官能基は遊離であるか又は保護されていてよい)

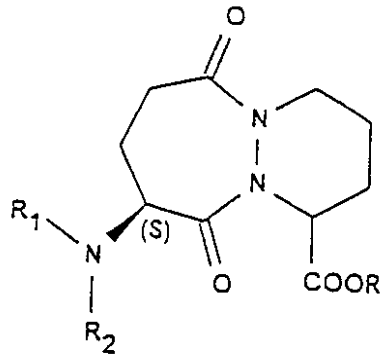
の、立体配置 S R + S S の混合物の形態にある化合物。

【請求項2】

立体配置 S R + S S の混合物の形態にある次式 (I A) :

20

【化 2】



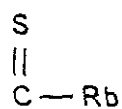
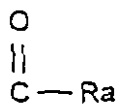
(IA)

10

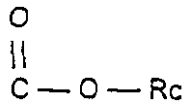
{ ここで、R は請求項 1 で定義した通りであり、

R₁ は次式：

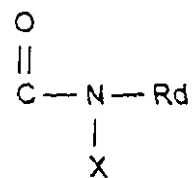
【化 3】



20



又は



(ここで、R_a、R_b、R_c 及び R_d は 18 個までの炭素原子を含有するアルキル若しくはアリール基、又は 1 個以上の複素原子を含有する単環若しくは多環式基を表わし、X は水素原子、8 個までの炭素原子を含有するアルキル基又は 14 個までの炭素原子を含有するアリール基を表わす)

30

の基を表わし及び R₂ は水素原子を表わすか、或いは

R₁ 及び R₂ は一緒になって 1 個以上の複素原子を含有する単環又は多環式基を形成する }

に相当する請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

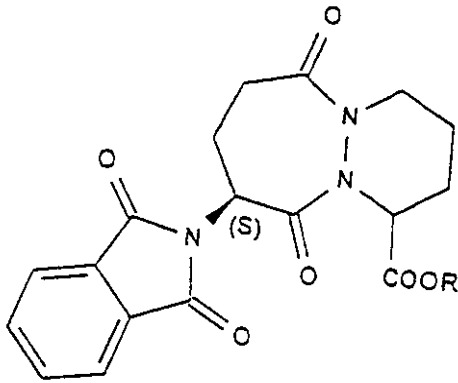
【請求項 3】

R₁ 及び R₂ が一緒になって 1 個以上の複素原子を含有する多環式基を形成する、立体配置 S R + S S の混合物の形態にある請求項 1 又は 2 に記載の式 (IA) の化合物。

【請求項 4】

立体配置 S R + S S の混合物の形態にある次式 (IA₁)：

【化4】

(IA₁)

10

に相当する請求項3に記載の式(I A)の化合物。

【請求項5】

Rがメチル基を表わす請求項1~4のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

化合物名が

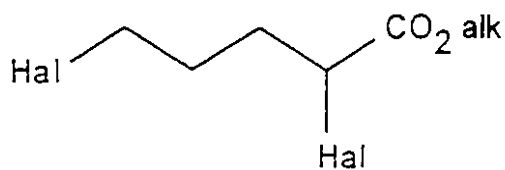
- ・(1*S*-*cis*)9-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)オクタヒドロ-6,10-ジオキソ-6*H*-ピリダジノ[1,2-*a*][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸メチルと
- ・(1*R*-*trans*)9-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)オクタヒドロ-6,10-ジオキソ-6*H*-ピリダジノ[1,2-*a*][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸メチル

である、請求項1に記載の式(I)の化合物のラセミ混合物。

【請求項7】

請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するにあたり、次式(II)：

【化5】



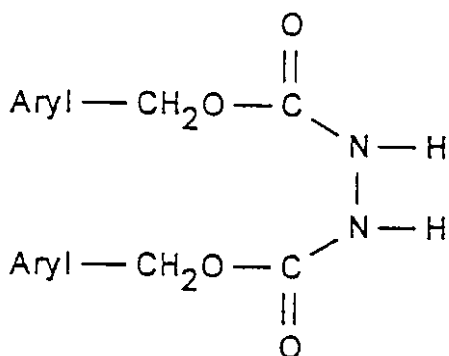
(II)

30

(ここで、alkは8個までの炭素原子を含有するアルキル基を表わし、Halはハロゲン原子を表わす)

の化合物に次式(III)：

【化6】



(III)

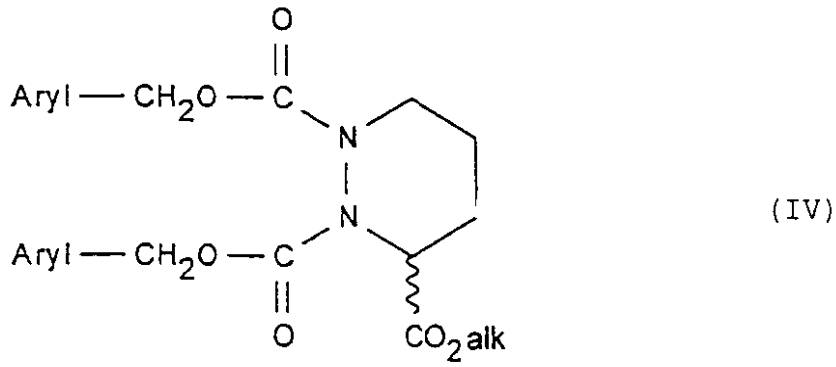
40

(ここで、Arylは14個までの炭素原子を含有するアリール基を表わす)

の化合物を作用させて次式(IV)：

50

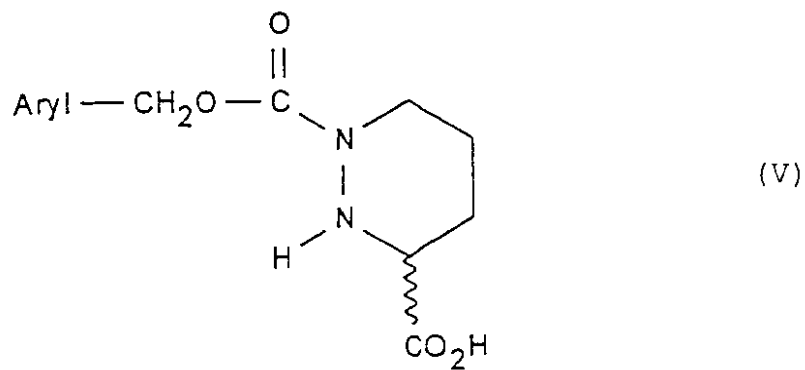
【化7】



10

の化合物を得、この化合物に塩基性反応剤を作用させて次式(V)：

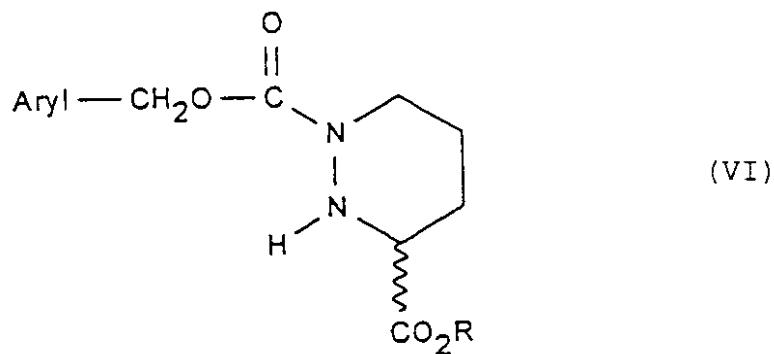
【化8】



20

の化合物を得、この化合物に要すればアルキル化剤を作用させて次式(VI)：

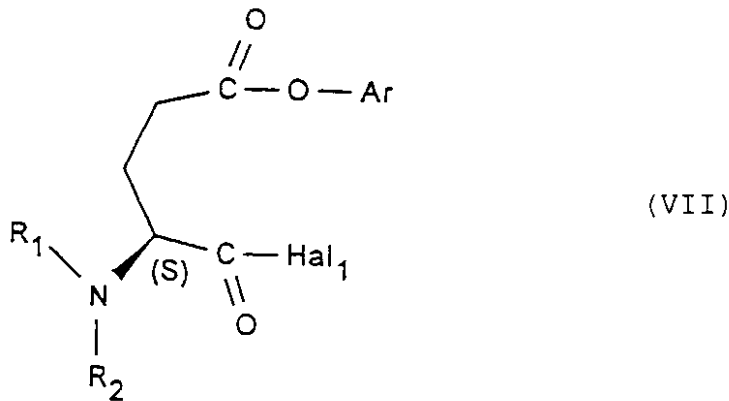
【化9】



30

の化合物を得、この化合物に次式(VII)：

【化10】

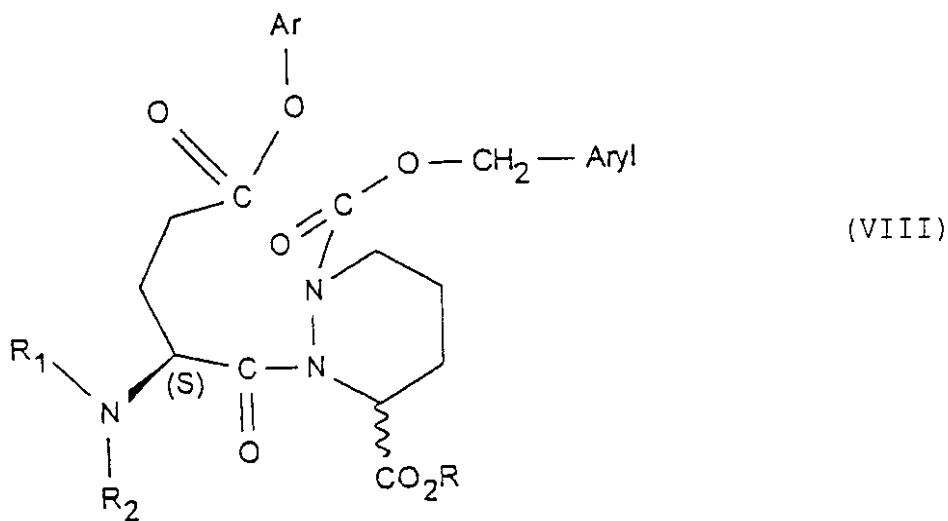


10

(ここで、Hal₁はハロゲン原子を表わし、Arは18個までの炭素原子を含有するアリール又はアラルキル基を表わし、R₁及びR₂は請求項2に記載の定義と同じ定義を保持する)

の化合物を作用させて次式(VIII)：

【化11】

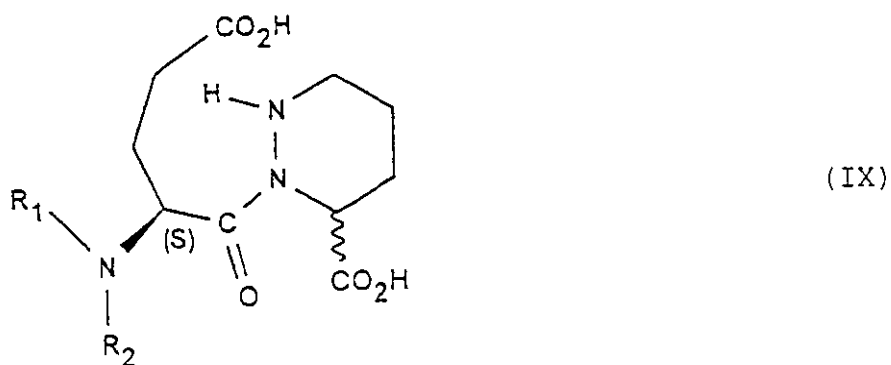


20

30

の、立体配置SR + SSの混合物の形態にある化合物を得、この化合物に水素化剤を作用させて次式(IX)：

【化12】



40

の、立体配置SR + SSの混合物の形態にある化合物を得、この化合物に縮合剤を作用させて、相当する式(IA)の化合物を得、次いで所望ならばそのアミン官能基を遊離化させて、アミン官能基が遊離である式(I)の化合物を得ることを特徴とする、式(I)の

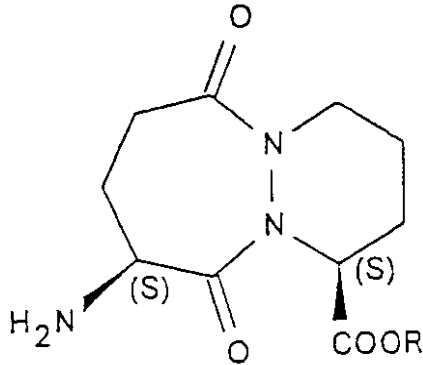
50

化合物の製造方法。

【請求項 8】

立体配置 $SS + SR$ の混合物の形態にある請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物に 6 員環により所持される不斉炭素のラセミ化防止剤を作用させて、 SS 形態にある次式 (Iopt) :

【化 1 3】



(Iopt)

10

(ここで、アミン官能基は遊離か又は保護されており、R は請求項 1 に記載の通りである)

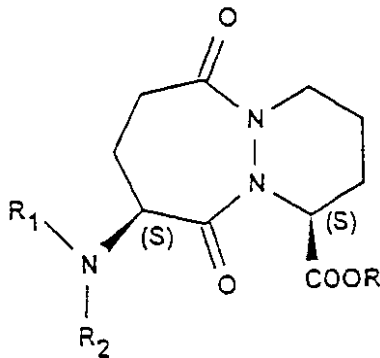
の化合物を得ることを特徴とする、式 (I) の化合物の使用。

20

【請求項 9】

請求項 2 ~ 6 のいずれかに記載の式 (IA) の化合物に 6 員環により所持される不斉炭素のラセミ化防止剤を作用させて、 SS 形態にある次式 (IAopt) :

【化 1 4】



(IAopt)

30

(ここで、R、 R_1 及び R_2 は請求項 2 に記載の定義と同じ定義を保持する) の化合物を得ることを特徴とする、式 (IA) の化合物の使用。

【請求項 10】

R がメチル基を表わすことを特徴とする、請求項 8 又は 9 に記載の使用。

【請求項 11】

アミン官能基がフタルイミドの形で保護されていることを特徴とする、請求項 8、9 又は 10 に記載の使用。

40

【請求項 12】

ラセミ化防止剤が塩基であることを特徴とする、請求項 8 ~ 11 のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

強塩基がアルカリ若しくはアルカリ土類金属アルコラート又はリチウム化アミンであることを特徴とする、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

出発物質が請求項 6 に記載のラセミ混合物であり、製造される化合物が (1S - cis

50

) 9 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 3 , 4 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - 6 , 10 - ジオキソ - 6 H - ピリダジノ [1 , 2 - a] [1 , 2] ジアゼピン - 1 - カルボン酸メチルであることを特徴とする、請求項 9 ~ 13 のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

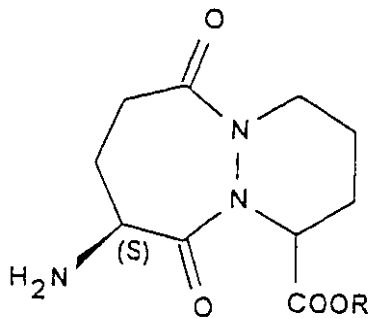
【0001】

本発明は、オクタヒドロ - 6 , 10 - ジオキソ - 6 H - ピリダジノ [1 , 2 - a] [1 , 2] ジアゼピン - 1 - カルボン酸の新規な誘導体、それらの製造方法及びそれらの治療学的に活性な化合物の製造への使用に関する。

【0002】

本発明の主題は、次式 (I) :

【化15】



(I)

10

20

(ここで、Rは水素原子、18個までの炭素原子を含有するアルキル又はアラルキル基を表わし、アミン官能基は遊離であるか又は保護されてよい)

の、立体配置 SR + SS の混合物の形態にある化合物にある。

【0003】

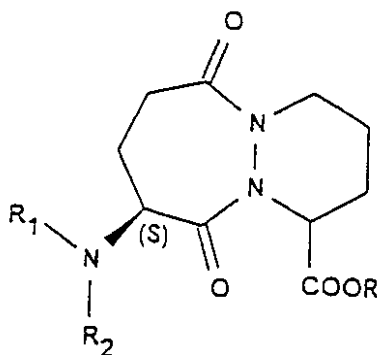
Rは、例えば、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル又はt-ブチル基、或いはベンジル又はナフチル基を表わす。アミン官能基が保護されているときは、その保護は、アミン類の保護のための標準的な方法に従って実施することができる。

30

【0004】

本発明の特定の主題は、立体配置 SR + SS の混合物の形態にある次式 (I A) :

【化16】



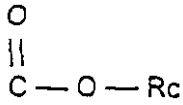
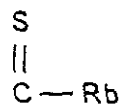
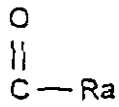
(IA)

40

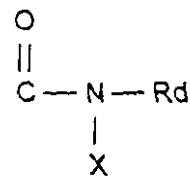
{ここで、Rは前記した意味を保持し、

R₁は次式:

【化17】



又は



10

(ここで、R_a、R_b、R_c及びR_dは18個までの炭素原子を含有するアルキル若しくはアリール基、又は1個以上の複素原子を含有する単環若しくは多環式基を表わし、Xは水素原子、8個までの炭素原子を含有するアルキル基又は14個までの炭素原子を含有するアリール基を表わす)

の基を表わし及びR₂は水素原子を表わすか、或いは

R₁及びR₂は一緒になって1個以上の複素原子を含有する単環又は多環式基を形成する }

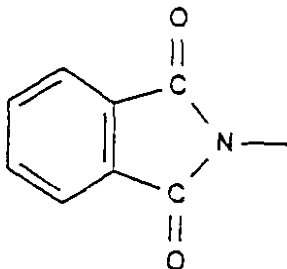
に相当する化合物にある。

【0005】

20

例えば、アミンを保護するためには、環状の化合物、例えば次式：

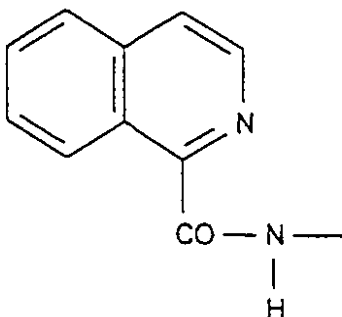
【化18】



30

の基、又は次式：

【化19】



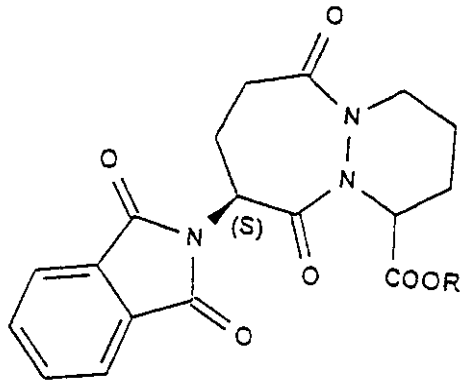
40

の基を使用することができる。

【0006】

本発明の更に特定の主題は、R₁及びR₂が一緒になって1個以上の複素原子を含有する多環式基を形成する、立体配置SR + SSの混合物の形態にある式(IA)の化合物、特に、立体配置SR + SSの混合物の形態にある次式(IA₁):

【化20】

(IA₁)

10

に相当する化合物にある。

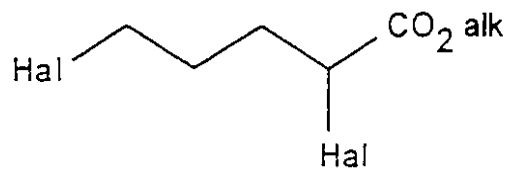
【0007】

本発明の特定の主題は、Rがメチル基を表わす、立体配置 SR + S S の混合物の形態にある式 (I) の化合物にある。

【0008】

また、本発明の主題は、上記の式 (I) の化合物を製造するにあたり、次式 (II) :

【化21】



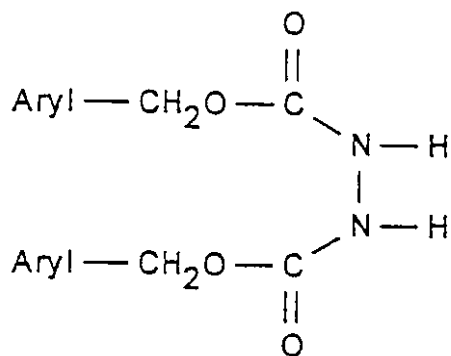
(II)

20

(ここで、alkは8個までの炭素原子を含有するアルキル基を表わし、Halはハロゲン原子を表わす)

の化合物に次式(III) :

【化22】



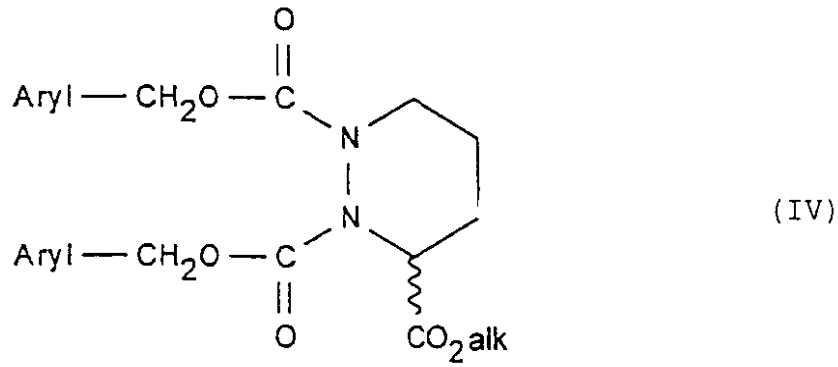
(III)

30

(ここで、Arylは14個までの炭素原子を含有するアリール基を表わす) の化合物を作用させて次式 (IV) :

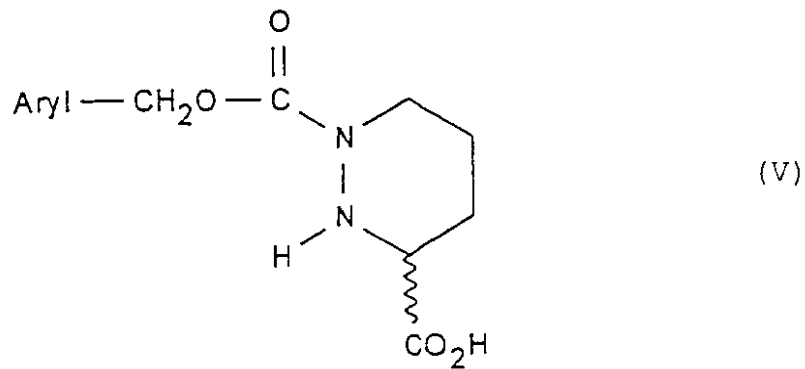
【化23】

40



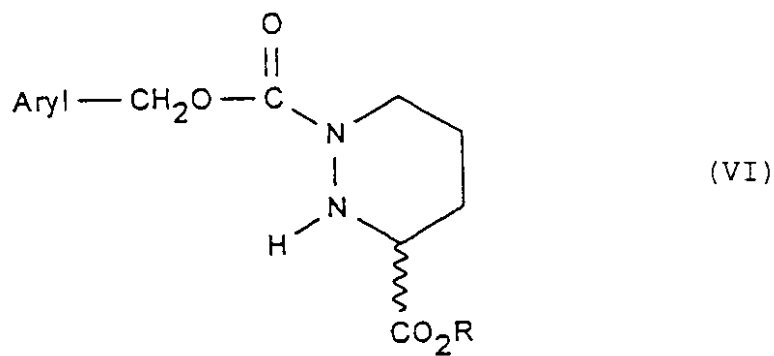
10

の化合物を得、この化合物に塩基性反応剤を作用させて次式 (V) :
【化 2 4】



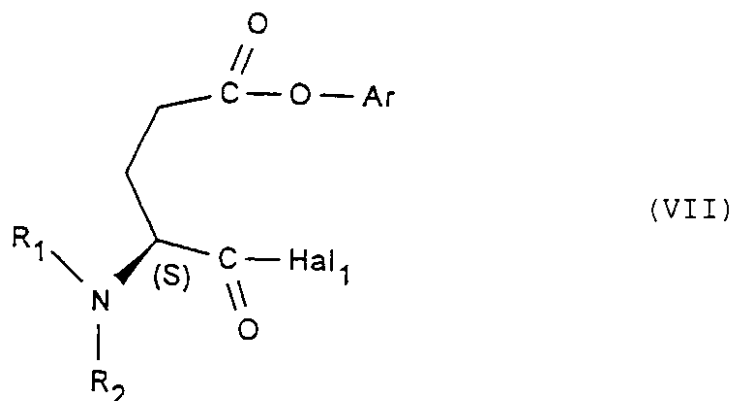
20

の化合物を得、この化合物に要すればアルキル化剤を作用させて次式 (VI) :
【化 2 5】



30

の化合物を得、この化合物に次式 (VII) :
【化 2 6】



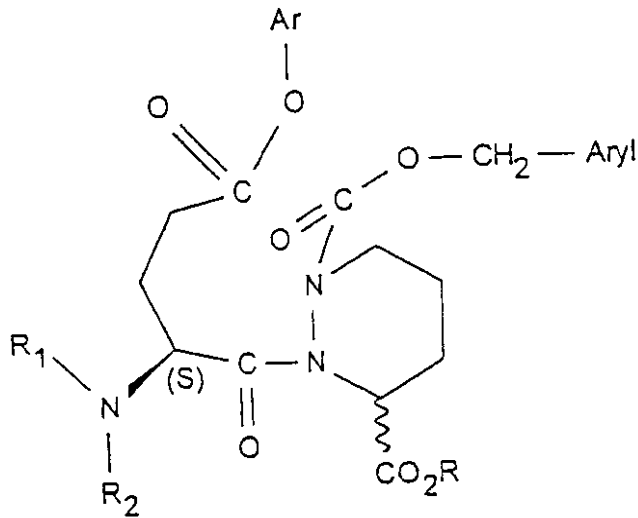
40

50

(ここで、 Hal_1 はハロゲン原子を表わし、 Ar は18個までの炭素原子を含有するアリール又はアラルキル基を表わし、 R_1 及び R_2 は上で記載した定義と同じ定義を保持する)

の化合物を作用させて次式(VIII)：

【化27】

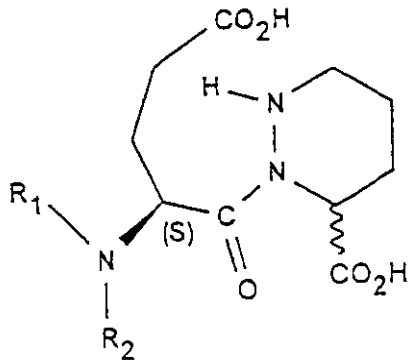


10

20

の、立体配置SR + SSの混合物の形態にある化合物を得、この化合物に水素化剤を作用させて次式(IX)：

【化28】



30

の、立体配置SR + SSの混合物の形態にある化合物を得、この化合物に縮合剤を作用させて、相当する式(IA)の化合物を得、次いで所望ならばそのアミン官能基を遊離化させて、アミン官能基が遊離である式(I)の化合物を得ることを特徴とする、式(I)の化合物の製造方法にある。

【0009】

好ましい具体例において、

- ・ Hal 及び Hal_1 は塩素原子を表わし、
- ・ alk は4個までの炭素原子を含有するアルキル基を表わし、
- ・ Aryl はフェニル又はナフチル基を表わし、
- ・ アラルキルはベンジル基を表わし、
- ・ 式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は塩基の存在下に、例えば、炭酸カリウムのような炭酸アルカリの存在下を実施され、
- ・ 式(IV)の化合物に反応させる塩基性反応剤は、水酸化ナトリウム又はカリウムであり、
- ・ 式(V)の化合物に反応させるアルキル化剤はアルコール、例えばメタノールであり、
- ・ 式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との縮合は、ピリジン、TEA、ジイソプロピル

40

50

アミンのような塩基の存在下を実施され、

・水素化剤は、例えば、パラジウム担持炭、タルクの存在下での二水酸化パラジウム、アルミナの存在下でのロジウム、ルテニウム担持炭又はラネーニッケルの存在下での水素であり、

・環化は、 SOCl_2 若しくは PCl_5 又は活性化エステルが存在下に或いはPTSAのような脱水剤の存在下を実施され、

・アミンの遊離化はヒドラジンを使用して実施される。

【0010】

上記の方法中に使用される式(IV)、(VII)式(VIII)及び(IX)は新規な物質であり、それら自体本発明の主題をなす。

10

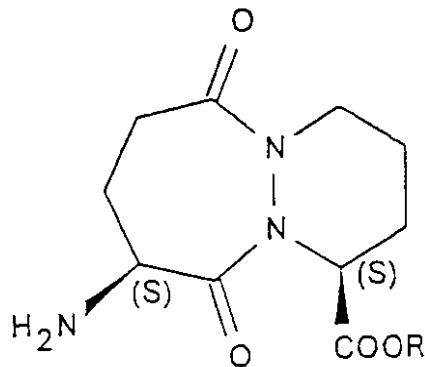
【0011】

本発明の更に特定の主題は、その製造を後記の実験の部に示す化合物、特にそのラセミ混合物にある。

【0012】

また、本発明の主題は、立体配置SS+SRの混合物の形態にある式(I)の化合物に6員環により所持される不斉炭素のラセミ化防止剤を作用させて、SS形態にある次式(Iopt)：

【化29】



(Iopt)

20

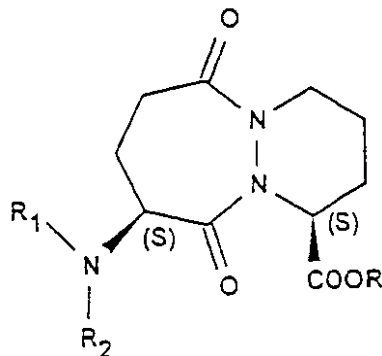
(ここで、アミン官能基は遊離か又は保護されており、Rは前記した意味を保持する)の化合物を得ることを特徴とする、式(I)の化合物の使用にある。

30

【0013】

本発明の更に特定の主題は、前記の式(IA)の化合物の、SS形態にある次式(IAopt)：

【化30】



(IAopt)

40

(ここで、R、R₁及びR₂は前記した意味を保持する)の化合物の製造への使用にある。

【0014】

本発明の更に特定の主題は、Rがメチル基を表わすことを特徴とする上記の使用、並び

50

にアミン官能基がフタルイミドの形で保護されていることを特徴とする上記の使用にある。

【0015】

また、本発明の更に特定の主題は、ラセミ化防止剤が塩基であることを特徴とする上記の使用、特に強塩基、例えばナトリウム若しくはカリウムメチラート、ナトリウム若しくはカリウム *t*-ブチラートのようなアルカリ若しくはアルカリ土類金属アルコラート又は LDA のようなリチウム化アミンであることを特徴とする上記の使用にある。

【0016】

本発明の全く特定の主題は、(1*S*-*cis*)9-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)-3,4,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-6,10-ジオキソ-6*H*-ピリダジノ[1,2-*a*][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸メチルを製造するために以下の実験の部に記載する使用にある。

【0017】

R が *t*-ブチル基であり且つアミンがフタルイミドの形で保護されている *SS* 立体配置の式 (I) の化合物は、例えば、ヨーロッパ特許 EP 94095 に記載されており、これは治療学的性質を有する物質の合成における中間体物質である。

【0018】

式 (I) の化合物は、一般的に、上記の特許に示すような医薬の合成に使用することができる。

【0019】

以下の実施例は本発明を例示するもので、それを制限するものではない。

【0020】

例 1 : (1*S*-*cis*)9-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)オクタヒドロ-6,10-ジオキソ-6*H*-ピリダジノ[1,2-*a*][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸メチル及び
(1*R*-*trans*)9-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2*H*-イソインドール-2-イル)オクタヒドロ-6,10-ジオキソ-6*H*-ピリダジノ[1,2-*a*][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸メチル

【0021】

a) 2,5-ジブロムペンタン酸の製造
106 g の 5-ブロムペンタン酸と 1 ml の三臭化燐の混合物に 39 ml の臭素を添加する。反応混合物を 70~80 に 16 時間 30 分もたらす。反応媒体を 100 に 15 分間もたらし、次いで周囲温度に戻す。147 g の所期の化合物を得た。

【0022】

b) 2,5-ジブロムペンタン酸エチルの製造
上記の工程で製造した 50 g の化合物、15 滴の DMF 及び 300 ml の塩化メチレンを含有する混合物中に 24.37 g の塩化オキサリルを添加する。反応混合物を反応が完結するまで周囲温度で攪拌し続ける。反応混合物を 10 に冷却し、50 ml のエチルアルコールを添加する。反応媒体を 10 で 30 分間攪拌し、周囲温度に戻し、周囲温度で 3 時間攪拌する。乾固させた後、所期の化合物を得た。

【0023】

c) 1,2-ヒドラジンジカルボン酸ビス(フェニルメチル)の製造
1.5 L のメタノールと 25 g の 80% ヒドラジン-水和物を窒素雰囲気下に置く。反応媒体を 0 に冷却し、75 g のクロルギ酸ベンジルを 0 で導入し、次いで更に別の 75 g のクロルギ酸ベンジルを、93 g の炭酸ナトリウムを 1100 ml の脱塩水に溶解してなる溶液と同時に導入する。反応混合物を 0 に 1 時間保持し、次いで分離し、100 ml のメタノールと 100 ml の水との混合物で置換することにより洗浄し、次いで 0 で 500 ml の水により置換することによって洗浄する。乾燥した後、107.6 g の所期の化合物を得た。

【0024】

10

20

30

40

50

d) (S) テトラヒドロ - 1, 2, 3 - ピリダジントリカルボン酸 3 - エチル 1, 2 - ビス(フェニルメチル)及び(R) テトラヒドロ - 1, 2, 3 - ピリダジントリカルボン酸 3 - エチル 1, 2 - ビス(フェニルメチル)の製造

12.1 g の 2, 5 - ジブロムペンタン酸エチルと 50 cm³ のジグリムの懸濁液を、10.42 g の 1, 2 - ヒドラジンジカルボン酸ビス(フェニルメチル)、65 ml のジグリム及び 8.26 g の炭酸カリウムを含有する懸濁液に 20 ~ 25 で導入する。

得られた懸濁液を 90 に加熱する。48 時間攪拌し続け、次いで 20 に冷却し、50 ml の 2 N 塩酸及び 150 ml の水氷混合物を含有する溶液中に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、水洗し、乾燥し、ろ過し、酢酸エチルですすぎ、乾燥する。得られた生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤: ヘプタン 40、AcOEt 20)し、10.71 g の所期の化合物を得た。

10

【0025】

e) (S) テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 1 - (フェニルメチル)及び(R) テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 1 - (フェニルメチル)の製造

23.25 g の上記工程の化合物と 80 ml のエタノールを含有する溶液を 338 ml の水酸化ナトリウムエタノール溶液(40 g/L)中に導入する。5 時間 30 分攪拌し続け、57 ml の 2 N 苛性ソーダ液を添加する。反応混合物を 30 時間攪拌し続ける。141 ml の 2 N 塩酸溶液を添加する。80 ~ 90 ミリバールで反応混合物の 260 ml を蒸留する。ジクロルメタンで抽出し、20 ml のエタノールを添加し、次いで水と 1 N 苛性ソーダ溶液との混合物で洗浄する。水性相をジクロルメタンで抽出する。水性相を一緒にし、攪拌し、135 ml の 2 N 塩酸溶液により酸性化する。ジクロルメタンで抽出し、次いで水洗し、乾燥し、ろ過し、塩化メチレンで洗浄し、濃縮し、乾燥する。146 ml のイソプロピルエーテルを添加し、次いで 20 で 1 時間攪拌し、ろ過し、洗浄し、濃縮し、乾燥する。11.41 g の所期の化合物を得た。

20

【0026】

f) (S) テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 3 - メチル 1 - (フェニルメチル)及び(R) テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 3 - メチル 1 - (フェニルメチル)の製造

220 ml のメタノールと脱水 p - トルエンスルホン酸(一水和 PTSA と 12 ml のジクロルメタンから調製した)を上記の工程で得た 11.05 g の化合物に添加した。得られた懸濁液を 15 時間攪拌し続け、65 に加熱し、6 時間 30 分攪拌し続ける。5 に冷却した後、5.5 ml の 10% 重炭酸ナトリウム溶液を添加し、次いで減圧下に濃縮し、100 ml のジクロルメタンと 100 ml の水との混合物中で溶解させる。攪拌し、次いでデカンテーションし、有機相を洗浄し、ジクロルメタンで抽出し、乾燥し、ろ過し、濃縮する。11.39 g の所期の化合物を得た。

30

【0027】

g) [3S - [2(R^{*}), 3R^{*}]] 2 - [2 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキソ - 5 - (フェニルメトキシ)ペンチル]テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 3 - メチル 1 - (フェニルメチル)及び[3R - [2(S^{*}), 3R^{*}]] 2 - [2 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - イル) - 1, 5 - ジオキソ - 5 - (フェニルメトキシ)ペンチル]テトラヒドロ - 1, 3 (2H) - ピリダジンジカルボン酸 3 - メチル 1 - (フェニルメチル)の製造

40

上記工程で製造した 11.01 g の化合物と 50 ml のジクロルメタンを含有する溶液を、19.88 g の (S) - (クロルカルボニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - プタン酸フェニルメチルと 100 ml のジクロルメタンを含有する溶液中に約 4 で 1 時間にわたり導入する。4 で 30 分間攪拌し、4.15 ml のピリジンと 25 ml のジクロルメタンに溶解してなる溶液を 1 時間 30 分で導入する。15 時間攪拌する共にその間に反応媒体を周囲温度に戻し、次いで減圧下に濃縮

50

し、200 mlの酢酸エチルで溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液により洗浄し、30分間攪拌し、デカンテーションし、重炭酸ナトリウム飽和溶液により洗浄し、攪拌し、デカンテーションする。反応媒体をmlの1 N塩酸溶液及び25 mlの水を含有する溶液により、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液により洗浄し、乾燥する。酢酸エチルにより抽出し、次いで濃縮し、乾燥する。25.2 gの所期の化合物を得た。

【0028】

h) [6S - [1(R^{*}), 6R^{*}]] - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - - [[6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 1(2H) - ピリダジニル]カルボニル] - 2H - イソインドール - 2 - ブタン酸及び [6R - [1(S^{*}), 6R^{*}]] - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - - [[6 - (メトキシカルボニル)テトラヒドロ - 1(2H) - ピリダジニル]カルボニル] - 2H - イソインドール - 2 - ブタン酸の製造

10

20.23 gの上記工程の化合物、250 mlのTHF及び3.03 gの10%パラジウム炭を水素化装置に導入する。水素を3時間にわたって通じ、別に3.03 gの触媒を添加する。22時間水素化と続け、次いでろ過し、THFで洗浄し、蒸発させる。25 mlのイソプロパノールを添加し、次いで濃縮し、THFを追い出し、15 mlのイソプロパノールを添加する。懸濁液を得、これに100 mlのイソプロピルエーテルを添加し、次いで窒素雰囲気下に2時間攪拌し、分離し、5%のイソプロパノールを含むイソプロピルエーテルにより洗浄する。分離し、乾燥した後、9.5 gの所期の化合物を得た。

【0029】

i) (1S - cis) 9 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - イル)オクタヒドロ - 6, 10 - ジオキソ - 6H - ピリダジノ [1, 2 - a] [1, 2] ジアゼピン - 1 - カルボン酸メチル及び

20

(1R - trans) 9 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - イル)オクタヒドロ - 6, 10 - ジオキソ - 6H - ピリダジノ [1, 2 - a] [1, 2] ジアゼピン - 1 - カルボン酸メチルの製造

1 mlの塩化チオニルと40 mlの塩化メチレンを含有する溶液を、4.038 gの上記工程の化合物、40 mlのジクロルメタン及び0.4 mlのジメチルホルムアミドを含有する混合物中に5 で添加する。3時間30分攪拌する。温度を20 に上昇させ、次いで1時間30分攪拌し、次いで濃縮する。0.15 mlの塩化チオニルと5 mlの塩化メチレンを含有する溶液を添加する。反応混合物を葉20 で16時間攪拌し続け、次いで約5 に冷却し、27 mlの重炭酸ナトリウム飽和溶液を導入する。30分間攪拌し、次いでデカンテーションし、10 mlの重炭酸ナトリウムと40 mlの脱塩水を含有する溶液により洗浄する。3分間攪拌し、次いでデカンテーションし、水性相を塩化メチレンで抽出し、乾燥し、ろ過し、塩化メチレンで洗浄し、減圧下に濃縮する。3.85 gの所期の化合物を得た。

30

【0030】

(1S - cis) 9 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2H - イソインドール - 2 - イル)オクタヒドロ - 6, 10 - ジオキソ - 6H - ピリダジノ [1, 2 - a] [1, 2] ジアゼピン - 1 - カルボン酸メチルの使用

0.029 gのカリウムt - ブチラートと0.3 mlのDMFを含有する溶液を、0.194 gの例1の化合物、1.5 mlのジメチルホルムアミド及び0.75 mlのt - ブタノールを含有する混合物中に - 45 / - 48 の温度で1時間30分にわたり導入する。この混合物を1時間攪拌し続け、- 50 に冷却した後、0.4 gの粉末状塩化アンモニウムを導入する。- 45 で攪拌し、1 mlの20%塩化アンモニウム溶液を続けて2回添加すると共にそれぞれの添加後に10分間再攪拌する。2 mlの脱塩水を添加し、次いで酸エチルにより抽出し、脱塩水で洗浄し、デカンテーションし、濃縮し、乾燥する。0.166 gの所期の化合物を得た。

40

$d_4 = -75.3^\circ$ (メタノール中1%)。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョン パトリック ラーキン

フランス国 エフ78600 メゾン ラフィート、アヴニュ ラファイエット、10

(72)発明者 パトリック ルセル

フランス国 エフ94320 テイエ、アヴニュ デュ プレジダン ローズベルト、49

審査官 小金井 悟

(56)参考文献 特開昭58-206591(JP,A)

国際公開第95/35308(WO,A1)

特表平7-506832(JP,A)

特開平6-56790(JP,A)

国際公開第97/22619(WO,A2)

国際公開第95/33751(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00 - 5/12

C07D 487/04

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】オクタヒドロ-6,10-ジオキソ-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸の新規な誘導体、それらの製造方法及びそれらの治療学的に活性な化合物の製造への使用