

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4242929号
(P4242929)

(45) 発行日 平成21年3月25日(2009.3.25)

(24) 登録日 平成21年1月9日(2009.1.9)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 413/04 (2006.01) C O 7 D 413/04
C O 7 D 413/14 (2006.01) C O 7 D 413/14
A 6 1 K 31/4245 (2006.01) A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/454 (2006.01) A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00

請求項の数 2 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-547779
(86) (22) 出願日 平成10年5月4日(1998.5.4)
(65) 公表番号 特表2002-504897(P2002-504897A)
(43) 公表日 平成14年2月12日(2002.2.12)
(86) 国際出願番号 PCT/FR1998/000887
(87) 国際公開番号 W01998/050381
(87) 国際公開日 平成10年11月12日(1998.11.12)
審査請求日 平成16年11月18日(2004.11.18)
(31) 優先権主張番号 97/05539
(32) 優先日 平成9年5月6日(1997.5.6)
(33) 優先権主張国 フランス(FR)

(73) 特許権者
サノフィーアベンティス
フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
・フランス174番
(74) 代理人
弁理士 青山 稜
(74) 代理人
弁理士 田中 光雄
(72) 発明者
ロシュッド、アリスティア
フランス、エフ-94220シャラント
ン、リュ・ドゥ・パリ95番
(72) 発明者
ジュガム、サミール
フランス、エフ-95100アルジャント
ゥーイユ、リュ・デュ・リウトナン・コロ
ネル・ブリュドン65番

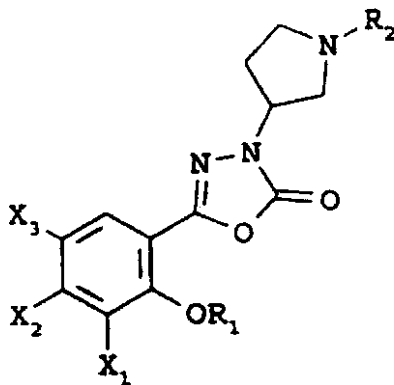
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-(ピロリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン誘導体および5-HT4リガンドとしての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

塩基または酸付加塩の形態の、一般式(I)：



(I)

[式中、

R_1 は水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキルもしくはシクロ ($C_3 - C_7$) アルキルメチル基を表し、

X_1 は水素もしくはハロゲン原子または ($C_1 - C_4$) アルコキシ基を表すか、または OR_1 および X_1 は一緒に式 $-OCH_2O-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_2O-$ または $-O(CH_2)_3O-$ で表される基を表し、

X_2 は水素原子、アミノ基または一般式 $-NHCO_2R-$ [式中、 R は ($C_1 - C_4$) アルキ

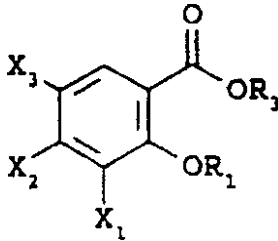
ルまたはフェニル (C₁ - C₂) アルキル基を表す] で表される基を表し、

X₃は水素またはハロゲン原子を表し、

R₂は水素原子、(C₁ - C₆) アルキル基、フェニル (C₁ - C₄) アルキルまたは [(4 - ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル] (C₂ - C₄) アルキル基を表す] に対応する、所望により純粋な光学異性体または異性体の混合物の形態の化合物。

【請求項 2】

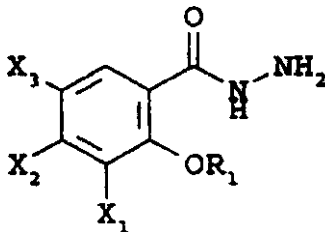
一般式 (I I) :



(II)

10

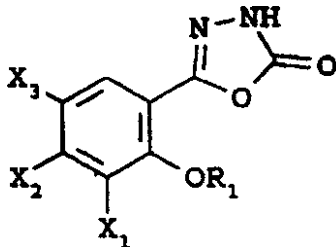
[式中、R₁、X₁、X₂およびX₃は請求項 1 で定義するとおりであり、R₃はメチルまたはエチル基を表す] で表されるエステルをヒドラジン-水和物と反応させて、一般式 (I I I) :



(III)

20

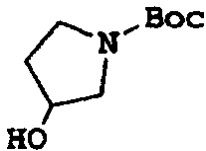
で表されるヒドラジドを得、これを一般式 (I V) :



(IV)

30

で表されるオキサジアゾールに、非プロトン性溶媒中でホスゲンを使用してか、または非プロトン性溶媒中でクロロギ酸フェニルを使用してかのいずれかで環化し、その後一般式 (I V) で表されるオキサジアゾールを一般式 (V) :



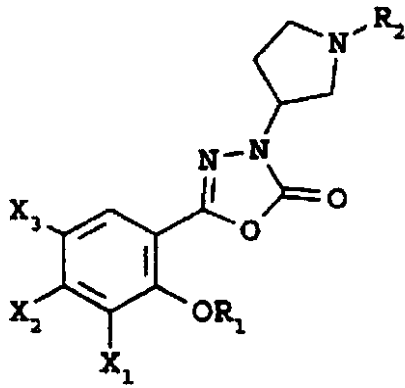
[式中、Bocは(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル基を表す] で表されるアルコールと、トリフェニルホスフィンおよびエチルアゾジカルボキシレートの存在下で、非プロトン性溶媒中で反応させて、一般式 (I) [式中、R₂は水素原子を表す] で表される化合物を得、最後に、後者の化合物を一般式 R₂ - X [式中、Xは脱離基を表し、R₂は請求項 1 で定義するとおりであるが水素原子ではない] で表される誘導体を使用するアルキル化に供することを特徴とする、請求項 1 記載の化合物の製造方法。

40

【発明の詳細な説明】

3 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン誘導体および 5 - HT 4 リガンドとしての使用

本発明は、一般式 (I) :



(I)

10

[式中、

R₁は水素原子または(C₁-C₄)アルキルもしくはシクロ(C₃-C₇)アルキルメチル基を表し、

X₁は水素原子または(C₁-C₄)アルコキシ基を表すか、または

OR₁およびX₁は一緒に式-OCH₂O-、-O(CH₂)₂-、-O(CH₂)₃-、-O(CH₂)₂O-または-O(CH₂)₃O-で表される基を表し、

X₂は水素原子、アミノ基または一般式-NHCO₂R-[式中、Rは(C₁-C₄)アルキルまたはフェニル(C₁-C₂)アルキル基を表す]で表される基を表し、

X₃は水素またはハロゲン原子を表し、

R₂は水素原子、(C₁-C₆)アルキル基、フェニル(C₁-C₄)アルキルまたは[(4-ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル](C₂-C₄)アルキル基を表す]で表される化合物に関する。

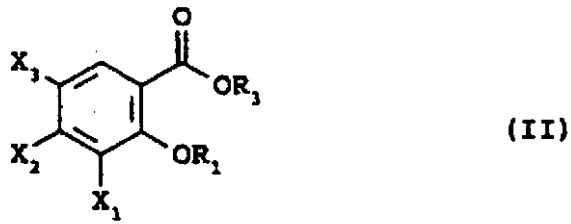
20

それを介してピロリジン環が分子の残りの部分に結合している炭素原子は不斉であるので、本発明の化合物は、純粋な鏡像異性体または鏡像異性体の混合物の形態で存在することができる。

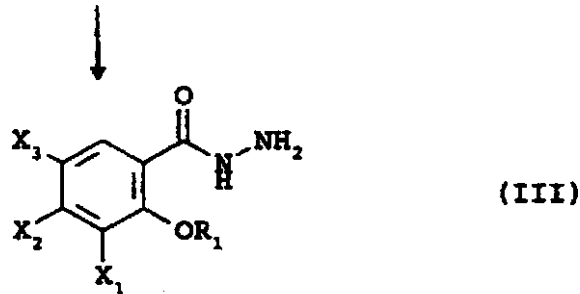
本発明の化合物は、塩基または酸付加塩の形態で存在することもできる。

一般式(I)で表される化合物を、下記のスキームによって示される方法に従って製造することができる。

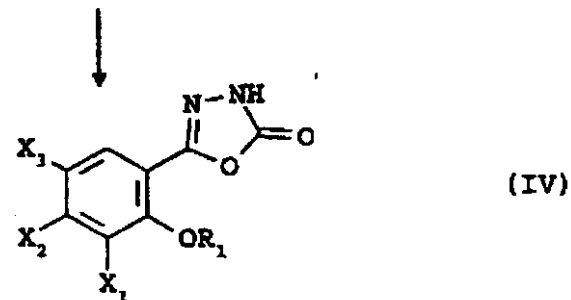
スキーム



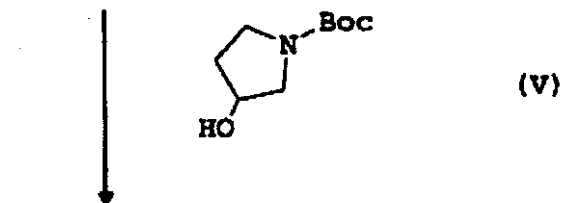
10



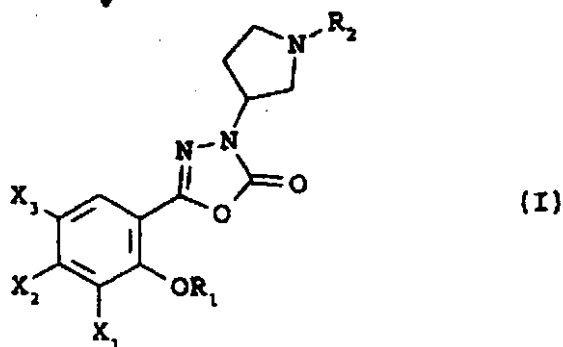
20



30



40



一般式 (I I) [式中、 R_1 、 X_1 、 X_2 および X_3 は上記で定義したとおりであり、 R_3 はメチルまたはエチル基を表す] で表されるエステルをヒドラジン-水和物と、溶媒の非存在下または極性プロトン性溶媒 (例えば、エタノール) 中で反応させて、一般式 (I I I) で表されるヒドラジドを得、これを一般式 (I V) で表されるオキサジアゾールに、非プロトン性溶媒 (例えば、ジオキサン) 中でホスゲンを使用するか、または非プロトン性溶媒 (例えば、トルエン) 中でクロロギ酸フェニルを使用するか、のいずれかで環化する。一般式 (I I) において X_2 がアミノ基を表す場合、後者はホスゲンと反応し、得られる

50

生成物は一般式 ROH [式中、 R は上記で定義したとおりである] で表されるアルコールを用いてエステル化され、アミノ基は基 - CO_2R によって保護される。次いで、一般式 (IV) で表されるオキサジアゾールを一般式 (V) [式中、 Boc は (1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル基を表す] で表されるアルコールと、トリフェニルホスフィンおよびエチルアゾジカルボキシレートの存在下で、非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で反応させ、その後 (1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル保護基をトリフルオロ酢酸を使用して除去する。一般式 (I) [式中、 R_2 は水素原子を表す] で表される化合物をこのようにして得る。

所望であれば、次いで後者の化合物を一般式 $R_2 - X$ [式中、 X は脱離基 (例えば、ハロゲン原子またはメタン - スルホネートもしくはパラ - トルエンスルホネート基) を表し、 R_2 は上記で定義したとおりであるが水素原子ではない] で表される誘導体を、トリエチルアミンの存在下で、非プロトン性溶媒 (例えば、アセトニトリル) 中で使用するアルキル化に供することができる。最後に、 X_2 が基 - $NHCO_2R$ である場合、所望であれば、保護基を酸性媒質中で除去することができる。

一般式 (II) で表される出発エステルおよび / または対応する酸は、特に、特許出願 EP - 0, 231, 139、EP - 0, 234, 872、WO - 84 / 03281、WO - 93 / 16072 および WO - 94 / 19344 に記載されている。

一般式 (V) で表されるアルコールは、公知であるか、またはいずれかの公知の方法に従って製造することができる ; (R/S) - 1 - [(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] ピロリジン - 3 - オールは、J. Am. Chem. Soc. (1982) 104 5852 - 5853 に記載されており、(R) 鏡像異性体は、Tetrahedron (1988) 44 (17) 5479 - 5486 に記載されている。

下記の実施例は、本発明によるいくつかの化合物の製造を詳細に示す。微量元素分析ならびに IR および NMR スペクトルによって、得られた化合物の構造を確認する。表題中の括弧内に示す化合物番号は、下記の表中の番号に対応する。化合物名中、ハイフン「-」は名称の一部を形成し、線「_」は単に行の分断を示すように作用する ; これは、行の分断が存在しなければ取り除かれるべきであり、通常ハイフンまたはスペースのいずれかによって置き換えられるべきではない。

実施例 1 (化合物番号 9)

フェニルメチル [2 - クロロ - 4 - (5 - オキソ - 4 - (ピロリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - メトキシフェニル] カルバメート

1. 1. 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸ヒドラジド

460 ml のエタノール中に懸濁した 51.5 g (0.239 mol) のメチル 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾエートを、1 l 反応器中に導入する。119 g (2.39 mol) のヒドラジノー水和物を 15 分間にわたって添加し、混合物を 15 時間環流する。

混合物を氷浴を使用して冷却し、沈殿を濾過によって採集し、エタノールでリンスし、減圧下で 80 °C で 2 時間 30 分間乾燥させる。このようにして 47.5 g の生成物が得られる。

融点 : 211 °C。

1. 2. フェニルメチル [2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] カルバメート

3 l 反応器中で、トルエン中 1.93 M ホスゲン溶液 461 ml (0.875 mol) を、1 時間にわたって室温で攪拌しながら、1200 ml のジオキサン中の 37.7 g (0.175 mol) の 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸ヒドラジドの懸濁物に滴下する。

混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 80 °C で 1 時間加熱する。過剰のホスゲンを、アルゴン流をこの温度で 2 時間通すことによって除去する。次いで、72 ml (0.7 mol) のベンジルアルコールを添加し、加熱を 1 時間 100 °C で継続する。混合物を冷却し、減

10

20

30

40

50

圧下で濃縮し、残渣をイソプロピルエーテル中で粉碎する。得られた固体を濾過し乾燥させる。このようにして60.3gの生成物が得られる。

融点：214。

1.3. フェニルメチル[2-クロロ-4-[3-[1-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-イル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-メトキシフェニル]カルバメート

100mlのテトラヒドロフラン中に溶解した9.8g(26.1mmol)のフェニルメチル[2-クロロ-5-メトキシ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]カルバメート、11.6g(44.3mmol)のトリフェニルホスフィンおよび4.9g(26.1mmol)の1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-オールを、500ml3つ枝丸底フラスコ中に導入する。混合物を0で攪拌しながら、6mlのテトラヒドロフラン中の5.9g(33.9mmol)のエチルアゾジカルボキシレートの溶液を滴下し、攪拌を室温で24時間継続する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、ヘプタンおよび酢酸エチルの65/35、60/40および最後に30/70混合物を用いて溶出する。10.1gの生成物が得られる。

融点：138。

1.4. フェニルメチル[2-クロロ-4-(5-オキソ-4-ピロリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-メトキシフェニル]カルバメート

100mlのジクロロメタン中に溶解した10.1g(18.5mmol)のフェニルメチル[2-クロロ-4-[3-[1-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-イル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5-メトキシフェニル]カルバメートを、500ml3つ枝丸底フラスコ中に導入する。溶液を0に冷却し、14.3ml(185mmol)のトリフルオロ酢酸を滴下し、混合物を室温で17時間攪拌する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を1500mlのエタノール中に溶解し、溶液をエタノール中塩酸溶液4.5mlを添加することによって酸性にする。白色固体が得られ、これを80mlの水および80mlのクロロホルム中に取り出し、アンモニア水を添加し、混合物をクロロホルムで抽出する。溶媒を減圧下で蒸発させ、4.7gの生成物が白色固体の形態で得られる。

融点：131。

実施例2(化合物番号10)

フェニルメチル[2-クロロ-5-メトキシ-4-[5-オキソ-4-(1-ブチルピロリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル]カルバメート

26mlのアセトニトリル中に溶解した1.5g(3.37mmol)のフェニルメチル[2-クロロ-4-(5-オキソ-4-(ピロリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-メトキシフェニル]カルバメートおよび1.41ml(10.1mmol)のトリエチルアミンを100ml3つ枝丸底フラスコに入れる。4mlのアセトニトリル中の0.6g(4.38mmol)の1-プロモブタンの溶液を添加し、混合物を60で15時間加熱する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、クロロホルム、メタノールおよびアンモニア水の99/1/0.1、98/2/0.2および最後に95/5/0.5混合物を用いて溶出する。このようにして1.35gの生成物が白色固体の形態で得られる。

融点：114。

実施例3(化合物番号8)

5-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-[3-(1-ブチル-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 3 - イル)] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンヒドロプロミド

13 ml の酢酸中に溶解した 1.29 g (2.58 mmol) のフェニルメチル [2 - クロロ - 5 - メトキシ - 4 - [5 - オキソ - 4 - (1 - プチルピロリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] フェニル] カルバメートを 50 ml 3 つ枝丸底フラスコ中に導入し、酢酸中 3.3% 臭化水素酸溶液 3.2 ml を添加し、混合物を室温で 46 時間攪拌する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固体をエーテルおよび次いでエタノールで洗浄し、エタノールから結晶させ、0.53 g の純粋な生成物が白色固体の形態で得られる。

融点：197。

10

実施例 4 (化合物番号 11)

フェニルメチル (S) - [6 - クロロ - 8 - [(4 - ピロリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) カルバメート

4.1. エチル 8 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボキシレート

23.5 g (0.198 mol) の塩化チオニルを -40 に冷却した 772 ml のエタノールを含有する 213 つ枝丸底フラスコ中に攪拌しながら徐々に導入し、攪拌をこの温度で 1 時間継続し、100 ml のエタノール中に溶解した 38.6 g (0.198 mol) の 8 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボン酸を徐々に 15 分間にわたって添加し、混合物を一晩室温まで加温する。

20

混合物を 4 時間環流し、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水および炭酸ナトリウム中に取り出し、得られた混合物をクロロホルムで抽出する。有機相の洗浄、乾燥および蒸発後、34.06 g のエステルが白色固体の形態で得られる。

融点：112。

4.2. エチル 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボキシレート

370 ml のジオキサン中に溶解した 37 g (0.165 mol) のエチル 8 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボキシレートを 1 l 丸底フラスコ中に導入し、23.2 g (0.174 mol) の N - クロロスクシンイミドを室温でマグネチックスターラーを用いながら添加し、混合物を一晩攪拌する。これを水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を通常に処理した後、4.2 g の化合物が得られ、この生成物をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルの混合物から再結晶させる。

30

融点：105 ~ 106。

4.3. 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボン酸ヒドラジド

150 ml のエタノール中に懸濁した 38.4 g (0.149 mol) のエチル 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボキシレートを 1 l 反応器中に導入し、149 g (2.98 mol) のヒドラジーン - 水和物を 15 分間にわたって添加し、混合物を 1 時間環流する。

40

混合物を氷浴を使用して冷却し、沈殿を濾過によって採集し、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥する。

3.3 g の化合物が得られる。

融点：227 ~ 231。

4.4. フェニルメチル [6 - クロロ - 8 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル] カルバメート

32.6 g の 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾジオキシン - 5 - カルボン酸ヒドラジドおよび 330 ml のジオキサンを 1 l 反応器中に室温でマグネチックスターラーを用いながら導入し、310 ml (0.4 mol) のトルエン中 0.193

50

Mホスゲン溶液をこの懸濁物に1時間半にわたって滴下し、混合物を室温で一晩攪拌し、5時間加熱して環流する。

過剰のホスゲンを、この温度でアルゴン流を2時間通すことによって除去し、混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を200mlのベンジルアルコール中に取り出し、100で一晩加熱し、混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル中で粉碎する。濾過および乾燥後、52.6gの化合物が得られる。

融点：230。

4.5. フェニルメチル(S)-[6-クロロ-8-[4-[1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-イル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]カルバメート

110mlのテトラヒドロフラン中に溶解した10.8g(26.7mmol)のフェニルメチル[6-クロロ-8-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]カルバメートおよび11.9g(45.4mmol)のトリフェニルホスフィンと500ml3つ枝丸底フラスコ中に入れる。50mlのテトラヒドロフラン中の5.0g(26.7mmol)の(R)-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-オールを添加し、溶液を0に冷却する。6mlのテトラヒドロフラン中の5.5ml(34.7mmol)のエチルアゾジカルボキシレータの溶液を滴下し、攪拌を20時間継続する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、クロロホルムおよびメタノールの99/1混合物を用いて溶出する。生成物を含有する画分を回収し、シリカゲルでのクロマトグラフィーによって再精製し、クロロホルムを用いて溶出する。このようにして4.8gの純粋な生成物が白色固体の形態で得られる。

融点：157 []²⁰_D = +36.8° (c = 1, CHCl₃)。

4.6. フェニルメチル(S)-[6-クロロ-8-[(4-ピロリジン-3-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]カルバメート

47mlのジクロロメタン中に溶解した4.7g(8.2mmol)のフェニルメチル(S)-[6-クロロ-8-[4-[1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ピロリジン-3-イル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]カルバメートを250ml3つ枝丸底フラスコ中に導入する。溶液を0に冷却し、6.3ml(82.0mmol)のトリフルオロ酢酸を添加し、混合物を室温で4時間攪拌する。

溶媒を減圧下で蒸発させ、40mlの水および40mlのクロロホルムを添加する。溶液を4mlの濃アンモニア水を添加することによって塩基性にし、これをジクロロメタンで抽出し、有機相を減圧下で蒸発させる。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、クロロホルム、メタノールおよびアンモニア水の95/5/0.5混合物を用いて溶出し、3.5gの生成物が白色固体の形態で得られる。

融点：126 []²⁰_D = 3.0° (c = 1, CHCl₃)。

実施例5(化合物番号3)

(S)-5-(8-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)-3-[1-[5-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-5-オキソペンチル]ピロリジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-(3H)-オン

5.1. メチル(S)-3-[5-[7-クロロ-8-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]ピロリジン-1-ペントノエート

62mlのアセトニトリル中に溶解した3.46g(7.32mmol)のフェニルメチ

10

20

30

40

50

ル(S) - [6 - クロロ - 8 - [(4 - ピロリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル)カルバメートおよび6.2 g (44 mmol)のトリエチルアミンを250 ml 3つ枝丸底フラスコ中に導入する。7 mlのアセトニトリル中に溶解した2.74 g (19 mmol)のメチル5 - クロロペンタノエートを室温で添加し、反応媒質を120時間環流する。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を70 mlの水および70 mlのクロロホルム中に取り出し、有機相を分離し、溶媒を減圧下で蒸発させ、液体残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、クロロホルム、メタノールおよびアンモニア水の98/2/0.2混合物を用いて溶出する。このようにして0.54 gの生成物が粘着性ペーストの形態で得られる。

10

[]²⁰_D = +29.2° (c = 1, CHCl₃)。

5.2. (S) - 3 - [5 - [8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル]2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル]ピロリジン - 1 - ペンタン酸

5 mlの濃水性塩酸中に溶解した0.50 g (0.85 mmol)のメチル(S) - 3 - [5 - [7 - クロロ - 8 - [[フェニルメトキシ]カルボニル]アミノ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル]2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル]ピロリジン - 1 - ペンタノエートを25 ml丸底フラスコ中に入れ、反応媒質を22時間環流する。

水性塩酸を減圧下で蒸発させ、0.25 gの粗生成物を得、これをさらに精製することなく以下の工程において使用する。

20

5.3. (S) - 5 - (8 - アミノ - 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル) - 3 - [1 - [5 - [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンチル]ピロリジン - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - (3H) - オン

2.5 mlのジメチルホルムアミド中に溶解した0.24 g (0.51 mmol)の(S) - 3 - [5 - [7 - クロロ - 8 - アミノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル]2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル]ピロリジン - 1 - ペンタン酸および0.14 ml (1.01 mmol)のトリエチルアミンを25 ml 3つ枝丸底フラスコ中に導入する。1.1 mlのジメチルホルムアミド中の0.16 g (1.01 mmol)の1, 1' - カルボニルビス - 1H - イミダゾールの溶液を滴下し、混合物を室温で2時間30分間攪拌する。1.8 mlのジメチルホルムアミド中の0.76 mmolの4 - (ジメチルアミノ)ピペリジンの溶液(1.8 mlのジメチルホルムアミド中の0.16 g (0.76 mmol)の4 - (ジメチルアミノ)ピペリジンジヒドロクロリドの懸濁物および0.28 ml (2.02 mmol)のトリエチルアミンを60 °Cで2時間加熱することによって事前に製造)を添加し、混合物を室温で18時間攪拌する。

30

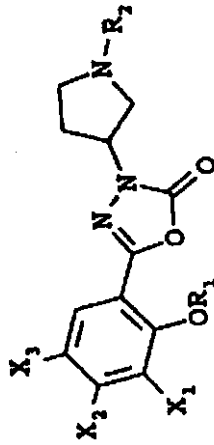
反応媒質を30 mlの水中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、クロロホルム、メタノールおよびアンモニア水の95/5/0.5、次いで80/20/2混合物を用いて溶出する。このようにして0.08 gの生成物が粘着性ペーストの形態で得られる。

40

[]²⁰_D = +26° (c = 0.4, CHCl₃)。

下記の表は、いくつかの本発明の化合物の化学構造および物理特性を示す。

表



番号	OR ₁		X ₂	X ₃	R ₂	配置	塩	融点 (°C)	[α] _D ²⁰
	X ₁	X ₂							
1	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	R/S	HCl	219	-	
2	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	(CH ₂) ₄ CONC ₅ H ₉ N(CH ₃) ₂	R/S	HCl	148-150	-	
3	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	(CH ₂) ₄ CONC ₅ H ₉ N(CH ₃) ₂	S	-	paste	+26 (c=0.4, CH ₂ Cl ₂)	
4	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	R/S	HBr	218-221	-	
5	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	-CH(CH ₃) ₂	R/S	HBr	250	-	
6	-O(CH ₂) ₂ O-	NH ₂	Cl	(CH ₂) ₃ CONC ₅ H ₉ N(CH ₃) ₂	R/S	2ox.	145-150	-	
7	OCH ₃	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	R/S	HBr	200-204	-	
8	OCH ₃	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	R/S	HBr	197	-	
9	OCH ₃	NHCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	H	R/S	-	131	-	
10	OCH ₃	NHCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	-(CH ₂) ₃ CH ₃	R/S	-	114	-	
11	-O(CH ₂) ₂ O-	NHCO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	H	S	-	126	(c=1, CHCl ₃)	

「R₂」列において、「NC₅H₉N(CH₃)₂」は4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル基を示す。
「塩」列において、「-」は塩基形態の化合物を示し、「HCl」は塩酸塩を示し、「HBr」は臭化水素酸塩を示し、「2ox.」はジオキサレートを示す。

本発明の化合物を、治療的に活性な物質としての価値を示す試験に供した。

本発明の化合物を、Grossmanら, Br. J. Pharmacol. (1993) 109 618-624に記載の方法に従って、モルモット線条中の5-HT₄受容体に対する親和性に関して研究した。

体重300~400gのモルモット(Hartley, Charles River, France)を屠殺し、脳を取り出し、線条を切除し、-80で凍結する。

実験の当日に、組織を+4に33容量のHepes-NaOH緩衝液(50mM、pH=7.4(20))中で融解し、混合物をPolytron™グラインダーを使用してホモジナイズし、ホモジネートを48,000×gで10分間遠心分離し、ペレットを回収し、再懸濁し、同じ条件で再遠心分離し、最後のペレットを1mlあたり30mgの組織の割合でHepes-NaOH緩衝液中に懸濁する。この膜懸濁物の100μlを0で120分間[³H]GR113808(上記文献に記載のリガンド、比活性80~85Ci/mmol)の存在下で、最終容量1mlのHepes-NaOH緩衝液(50mM、pH=7.4)中で、試験化合物の存在下または非存在下でインキュベートする。0.1%ポリエチレンイミンで前処理したWhatman GF/Bフィルターを通して濾過することによってインキュベーションを停止し、各チューブを0の緩衝液4mlでリンスし、濾過を繰り返す、フィルターに保持された放射能を液体シンチグラフィによって測定する。

非特異的結合を30μMセロトニンの存在下で測定する。特異的結合は、フィルター上に回収された全放射能の90%を表す。

各濃度の試験化合物について、[³H]GR113808の特異的結合の阻害の割合を決定し、次いでIC₅₀(特異的結合を50%阻害する試験化合物の濃度)を決定する。

最も活性な化合物のIC₅₀値は0.7mMと15mMとの間である。

本発明の化合物を、Baxterら, Naunyn-Schmied. Arch. Pharm. (1991) 343:439に記載の方法に従って、ラット食道中の5-HT₄受容体に関してのアゴニストまたはアンタゴニスト効果についても研究した。

体重300~450gの雄性Sprague-Dawleyラットを使用する。食道の末端部分の約1.5cmの断片を迅速に取り出し、筋肉層を除去し、内筋粘膜を縦に開き、カルボゲン(95%O₂および5%CO₂)流によって酸素付加した32のKrebs-Henseleit溶液を含有する絶縁器官タンク中に設置し、0.5gの基底張力でアイソメトリックトランスデューサーに連結する。組織の収縮を0.5μMのカルバコールを添加することによって誘発し、収縮が安定するのを待った後(15分間)、調製物をセロトニン(1μM)に曝露して、最大弛緩を定量する。組織を洗浄し、20分後、新鮮な0.5μMのカルバコールを添加し、調製物を0.1~1μMの漸増累積濃度の試験化合物に曝露する。弛緩を誘発する化合物は5-HT₄アゴニストであると考えられる。

弛緩を誘発しない化合物について、調製物を0.1nMから最大弛緩を誘発する濃度までの漸増累積濃度のセロトニンに曝露し、次いで試験化合物の存在下でのセロトニンに起因する弛緩の曲線を、化合物の非存在下で確立した標準曲線と比較する。その存在が曲線の右への移動を誘導すれば、試験化合物は5-HT₄アンタゴニストであると考えられる。これら2つの生物学的試験の結果は、本発明の化合物が5-HT₄型のセロトニン作動性受容体の強力なリガンドであること、および本発明の化合物がこの受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかとして作用することを示す。

従って、これらの化合物を、5-HT₄受容体が関与する(中枢神経系、胃腸系、心臓血管系または泌尿系のレベルで)障害の処置および防止のために使用することができる。

中枢神経系に関して、これらの障害および病訴は、特に、認識障害、精神病、強迫行動、うつ病状態および不安の状態のような神経学的および精神医学的障害を包含する。認識障害は、例えば、記憶および注意の欠損、痴呆状態(アルツハイマー病または加齢関連痴呆のような老年痴呆)、脳血管欠損およびパーキンソン病を包含する。精神病は、例えば、パラノイア、精神分裂病、躁病および自閉症を包含する。強迫行動は、例えば、過食症または食欲不振のような食事障害を包含する。うつ病状態および不安の状態は、例えば、予期型不安(外科手術前、歯科処置前など)、アルコールまたは薬物の依存症または禁断症状によって引き起こされる不安、躁病、季節誘発性障害、片頭痛および悪心を包含する。胃腸系に関して、これらの障害および病訴は、特に、医学的処置により誘発される嘔吐、食道、胃または腸の直接または間接胃運動性障害、消化不良のような特異的疾患、潰瘍、

10

20

30

40

50

胃 - 食道逆流、膨満、過敏性腸性症候群、腸分泌障害および下痢（例えば、コレラまたはガン様腫瘍症候群によって誘発される）を包含する。

心臓血管系に関して、これらの障害および病訴は、特に、心律動異常に直接的または間接的に関連する病状を包含する。

泌尿系に関して、これらの障害および病訴は、特に、いずれかの種類の失調およびその原因または結果（例えば、腎損傷、腎結石または腎感染）を包含する。

本発明の化合物を、適切な賦形剤と組み合わせて、 $0.001 \sim 20 \text{ mg/kg}$ の1日投与を可能にするような用量で、腸内投与または非経口投与に適切ないずれかの組成物形態（例えば、錠剤、糖衣錠、ゼラチンカプセル、カシエ剤カプセル、飲用または注射用懸濁液または溶液（例えば、シロップもしくはバイアル）、経皮パッチ、坐剤など）とすることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P	13/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/04
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ジュネス, ジャン
フランス、エフ 9 4 5 0 0 シャンピニー・シュール・マルヌ、アヴニユ・ジュール・ヴァル 1 4 番

(72)発明者 ネデレク, アラン
フランス、エフ 9 2 7 0 0 コロンブ、リュ・ヴィクトール・ユゴー 9 7 番

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特表平 0 6 - 5 1 0 5 3 7 (J P , A)
国際公開第 9 5 / 0 3 2 9 6 5 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D413/04
C07D413/14
A61K 31/4245
A61K 31/454
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 1/12
A61P 9/00
A61P 13/00
A61P 13/04
A61P 13/12
A61P 25/00
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 43/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)