

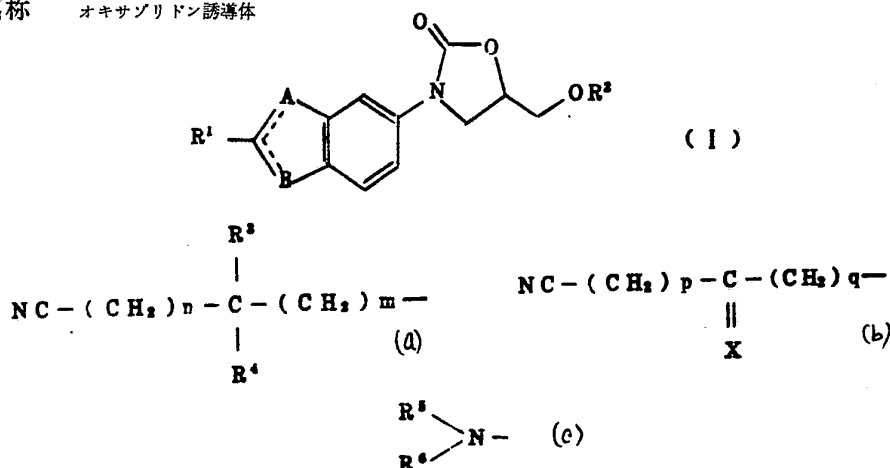


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 263/56, 417/12, 417/14 A61K 31/42, 31/425		A1	(11) 国際公開番号 WO 93/08179
			(43) 国際公開日 1993年4月29日(29.04.1993)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平3/275526 1991年10月23日(23. 10. 91) JP 特願平4/236642 1992年9月4日(04. 09. 92) JP		PCT/JP92/01257 1992年9月30日(30. 09. 92)	
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 赤坂光三(AKASAKA, Kozo)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市上柏田1-47-5 Ibaraki, (JP) 梶原彰治(KAJIWARA, Akiharu)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市谷田部34-21 Ibaraki, (JP) 長戸 哲(NAGATO, Satoshi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-10-20 セジュール春日201 Ibaraki, (JP) 飯村洋一(IIMURA, Youichi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮4-5-87 Ibaraki, (JP) 吉田一郎(YOSHIDA, Ichirou)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園204 Ibaraki, (JP)		佐々木淳(SASAKI, Atsushi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮307 Ibaraki, (JP) 水野正則(MIZUNO, Masanori)(JP/JP) 〒314-03 茨城県鹿島郡波崎町土合北1-1-17 Ibaraki, (JP) 窪田篤彦(KUBOTA, Atsuhiko)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市大字永国1130-9 Ibaraki, (JP) 加賀谷孝樹(KAGAYA, Takaki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-10-20 セジュール春日205 Ibaraki, (JP) 小松真理子(KOMATSU, Mariko)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮4-5-62 Ibaraki, (JP)	
		(74) 代理人 弁理士 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)	
		(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), NO, RU, SE(欧州特許), US.	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : OXAZOLIDONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 オキサゾリドン誘導体

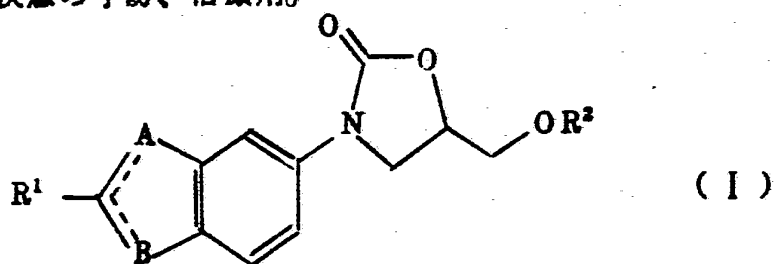


(57) Abstract

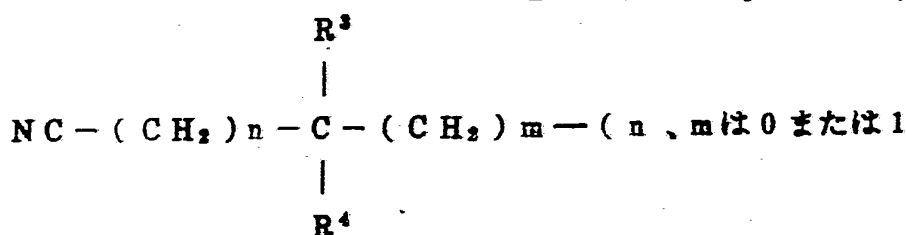
An oxazolidone derivative represented by general formula (I) and having a monoamine oxidase inhibitory activity, a pharmacologically acceptable salt thereof, and a drug containing the same as the active ingredient for preventing or treating diseases for which a monoamine oxidase inhibitory activity is efficacious. In formula (I) A and B represent each nitrogen, sulfur or oxygen provided that either A or B represents nitrogen; R¹ represents a group of formula (a) wherein n and m represent each an integer of 0, 1 to 4; and R³ and R⁴ represent each hydrogen, hydroxy, lower alkyl, etc.; a group of formula (b) wherein p and q represent each an integer of 0, 1 to 4; and X represents oxygen, sulfur, etc.; a group of formula (c) wherein R⁵ and R⁶ represent each hydrogen, cyanoalkyl, etc., or alternatively R⁵ and R⁶ are bonded to each other to represent a ring together with the nitrogen atom to which they are bonded; and so forth; R² represents hydrogen or lower alkyl; and the bond $\equiv$ represents either a single or a double bond.

(57) 要約

モノアミノオキシダーゼ阻害作用を有する、一般式 (I) で示されるオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩及びこれらを有効成分とするモノアミノオキシダーゼ阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤。



〔式中、A、Bはそれぞれ酸素原子、硫黄原子または硫素原子、但し、A、Bのうちどちらか一方は窒素原子である。R¹は式



～4の整数、R³、R⁴は水素原子、水酸基、低級アルキル基等の基)で示される基、式



(p、qは0または1～4の整数、Xは酸素原子、硫黄原子等)

で示される基、式 $\begin{array}{c} R^5 \\ \diagup \\ N - \\ \diagdown \\ R^6 \end{array}$ (式中、R⁵、R⁶は水素原子、シアノアルキル基等の基、あるいはR⁵とR⁶が結合している窒素原子と一緒に環を形成している。)で示される基等の基、R²は水素原子または低級アルキル基を意味する。

また == で示される結合は、単結合または2重結合を意味する。〕

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ

NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明 細 書

オキサゾリドン誘導体

産業上の利用分野

本発明は、医薬として優れた作用を有するオキサゾリドン誘導体に関する。

発明の背景

現在うつ病の患者は、軽度なものも含めると、20人に1人とも30人に1人とも言われている。また、脳血管障害等の後遺症としての抑うつ状態に悩む患者も多く抑うつ状態・うつ病は、現代病の1つとして数えることもできる。

従来うつ病および抑うつ状態の寛解には、イミプラミン、アミトリプチリンなどの三環系抗うつ剤が用いられてきた。しかし、三環系の抗うつ剤に反応しない患者が4割近く存在すること、また頻脈、血圧降下、頭痛、手指振戦、便秘、排尿困難など特に老人に対して使用の妨げとなる副作用があり、抗うつ剤として好ましくない。

一方、モノアミンオキシダーゼ（以下MAOと記す）阻害剤は、古くから抗うつ作用が知られており、その作用は三環系抗うつ剤と比較して広範の患者に及ぶことが指摘されている。しかし、ヒドラジド系MAO阻害剤は肝障害を起こしやすいことがわかり使用されなくなり、さらに非ヒドラジド系MAO阻害剤はMAO阻害作用が非可逆的であるためほとんど用いられなくなった。

その後の研究からMAOにはA型とB型があることがわかり、起立性低血圧、頭痛、ふらつきなどの副作用やチラミンを多く含む食品との相互作用により高血圧発作をおこすいわゆるチーズ効果は、主としてMAO-B阻害作用によるものと考えられるようになった。

このような状況をふまえ、本発明者等は作用が可逆的であり、重篤な副作用や

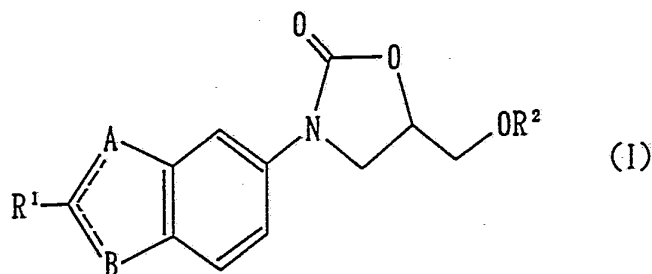
食品との相互作用がみられず、広範の患者に有効な作用について鋭意検討を行った結果、MAO-A阻害作用に着目するに至り、この作用を持つ化合物の探索研究を行った。

その結果、以下に示すオキサゾリドン誘導体が初期の目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

医薬として有用なオキサゾリドン誘導体としては、特公昭60-40428号、特公昭63-5391号、特公昭63-54710号、特公昭63-63671号、特公平1-56071号、特公平2-37354号、特公平2-61465号、特公平3-9106号、特開昭63-63671号などを挙げることができるが、いずれもその構造は本発明化合物と異にしている。

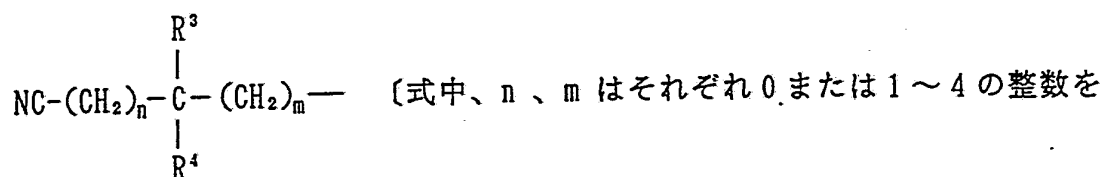
発明の開示

本発明化合物は次の一般式(I)で表されるオキサゾリドン誘導体およびその薬理的に許容できる塩である。



{式中、A、Bはそれぞれ窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。但し、A、Bのうちどちらか一方は窒素原子でなければならない。

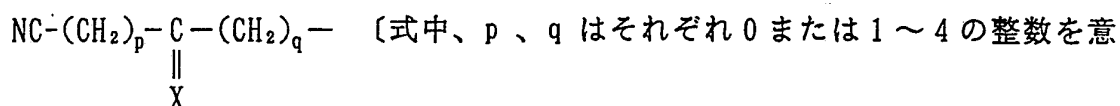
R¹は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、シアノアルケニル基、式



意味する。 R^3 、 R^4 は同一または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、

低級アルコキシ基または式 $\text{—N} \begin{array}{l} \nearrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{array}$ (式中、 R^7 、 R^8 は同一または相異なる水

素原子または低級アルキル基を意味する。また、 R^7 、 R^8 は結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。さらにこの環は置換基を有していてもよい。) で示される基を意味する。) で示される基、式



味する。 X は酸素原子、硫黄原子または式 $=\text{N}-\text{OR}^9$ (式中、 R^9 は水素原子または低級アルキル基を意味する。) で示される基を意味する。) で示される基、

式 $\begin{array}{c} R^5 \\ \nearrow \\ R^6 \end{array} \text{N} -$ (式中、 R^5 、 R^6 は同一または相異なる水素原子、低級アルキル基

またはシアノアルキル基を意味する。また R^5 と R^6 は結合している窒素原子と一緒にあって環を形成していてもよい。さらにこの環は置換基を有していてもよい。) で示される基、式 $\text{NC}-(\text{CH}_2)_r-\text{Y}-(\text{CH}_2)_s-$ (式中、 $r、s$ はそれぞれ 0 または 1 ~ 4 の整数を意味する。 Y は酸素原子、硫黄原子または式 —NH— で示される基を意味する。) で示される基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、カルバモイルアルキル基またはシアノアルキルカルバモイル基を意味する。

R^2 は水素原子または低級アルキル基を意味する。

また $\equiv$ で示される結合は、単結合または2重結合を意味する。}

また、本発明は、前記一般式(1) で表されるオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするモノアミノオキシダーゼ阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤を提供する。

さらに、本発明は、治療有効量の前記一般式(I) で表されるオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩と、薬理学的に許容できる賦形剤とを含有する医薬組成物、モノアミノキシダーゼ阻害作用が有効な疾患の治療薬を作るという前記一般式(I) で表されるオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩の用途、および、治療有効量の前記一般式(I) で表されるオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を、モノアミノキシダーゼ阻害作用が有効な疾患にかかっている患者に投与するという疾患の治療方法を提供する。

本発明は、モノアミノキシダーゼ-A阻害作用が有効な疾患に有用であり、特に、抗うつ剤の投与が有効な疾患に有用である。

以下に、本発明を詳細に説明する。

一般式(I) において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 にみられる低級アルキル基とは炭素数1～8の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、ヘプチル基、オクチル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができる。

R^3 、 R^4 にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1～8の直鎖もしくは分枝状

のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基などを挙げることができる。

R^1 の定義にみられるアルコキシアルキル基とは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。

R^1 の定義にみられる置換されていてもよいアリール基において、アリール基とは、フェニル基、ナフチル基、トリル基、キシリル基などを意味する。

R^1 の定義にみられる置換されていてもよいアリールアルキル基において、アリールアルキル基とは、上記アリール基から誘導される基を意味する。

R^1 の定義にみられる置換されていてもよいヘテロアリール基において、ヘテロアリール基とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子を1～2個含んでいる飽和または不飽和の5～7員環を意味する。

R^1 の定義にみられる置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基において、ヘテロアリールアルキル基とは、上記ヘテロアリール基から誘導される基を意味する。

さらに、 R^1 の定義の「置換されていてもよいアリール基」「置換されていてもよいアリールアルキル基」「置換されていてもよいヘテロアリール基」「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基」の置換基としては、水酸基、低級アルキル基、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、シアノアルキル基、シアノアルケニル基などを意味する。

R^1 の定義にみられるヒドロキシアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に1～2個の水酸基が結合している基を意味する。

R^1 の定義にみられるシアノアルケニル基において、アルケニル基とは上記低級アルキル基のいずれかの炭素間に1または2以上の2重結合を有する基を意味する。また、この場合のシアノ基は、アルケニル基のいずれの炭素に結合しているもよい。

R^1 の定義にみられるカルバモイルアルキル基とは、上記低級アルキル基から誘導される基を意味する。

R^1 の定義にみられるシアノアルキルカルバモイル基とは、上記シアノアルキル基から誘導される基を意味する。

R^1 の定義にみられるハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を意味する。

R^1 の定義にみられるシクロアルキル基とは、炭素数3～10のシクロアルキル基、すなわち、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基などを意味する。

R^5 と R^6 または R^7 と R^8 において「これらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい」とは、具体的にはピペリジノ基、ピロリジノ基などや、他に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいるピペラジノ基やモルホリノ基などを意味する。

またこの環の置換基としては水酸基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、シアノアルキル基、シアノアルケニル基などを挙げることができる。

本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との塩などを挙げるこ

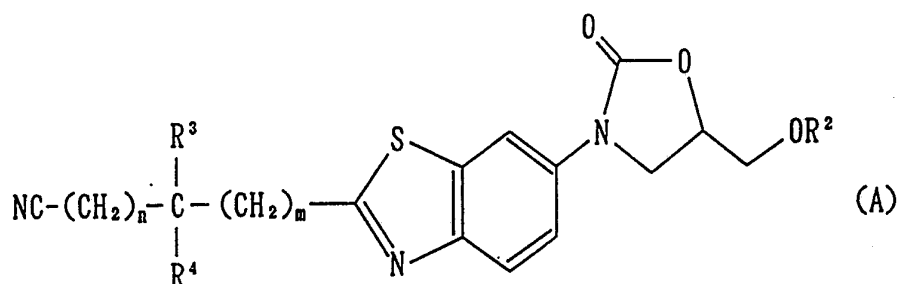
とができる。

更に、化合物によっては、Na、K、Ca、Mg等の金属塩をとることがあり、本発明の薬理学的に許容できる塩に包含される。

また本発明化合物群は、置換基により幾何異性体や光学異性体など存在しうるが、本発明はいずれも含むことは言うまでもない。

次に本発明の理解を容易にするため、本発明の好ましい化合物群の一例を具体的に示すが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

最も好ましい化合物群を具体的に示すと、下記の一般式(A)で表される化合物及びその薬理学的に許容できる塩である。



(上記の式において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n および m は前記の意味を有する。)

R^2 としては水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基が好ましく、この中でも水素原子、メチル基がさらに好ましく、メチル基が最も好ましい。

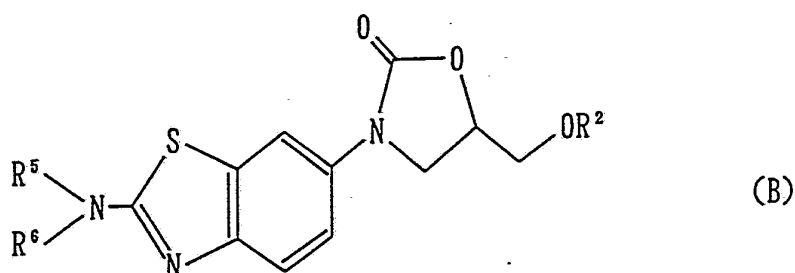
R^3 、 R^4 としては同一または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基が好ましく、この中でもさらに好ましくは水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基などであり、最も好ましくは水素原子、水酸基、メチル基である。

また R^3 、 R^4 の好ましい組み合わせで最も好ましくは、一方が水素原子で他方が水酸基であるものであり、次に好ましくは、一方が水酸基で他方が低級アルキル基であるものであり、その次に好ましくは、両方とも水素原子であるものである。

さらに n 、 m は独立して0または1～4の整数をとり得るが、好ましい組み合

わせは、 $n=3$ 、 $m=0$ ； $n=2$ 、 $m=1$ ； $n=1$ 、 $m=2$ ； $n=0$ 、 $m=3$ ；
 $n=2$ 、 $m=0$ ； $n=1$ 、 $m=1$ ； $n=0$ 、 $m=2$ などの場合が挙げられるが、
 この中で特に好ましくは $n=3$ 、 $m=0$ ； $n=2$ 、 $m=0$ であり、さらに最も好ましいものは $n=2$ 、 $m=0$ の場合である。

次に好ましい化合物群を具体的に示すと下記の一般式(B) で表される化合物およびその薬理学的に許容できる塩である。

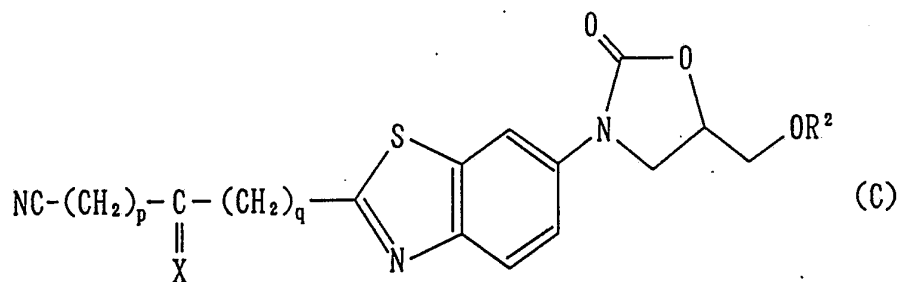


(式中 R^2 、 R^5 および R^6 は前記の意味を有する。)

R^2 としては水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基などが好ましく、
 この中でも、水素原子、メチル基がさらに好ましく、メチル基が最も好ましい。

R^5 、 R^6 としては同一または相異なる水素原子、シアノアルキル基、または R^5 と R^6 が結合している窒素原子と一緒に環を形成している場合が好ましく、さらに好ましくは、 R^5 と R^6 が結合している窒素原子と一緒に環を形成している場合であり、具体的にはピペリジノ基、ピロリジノ基が挙げられる。またこの環は好ましくは1～2個、さらに好ましくは1個の置換基を持っていてもよく、好ましい置換基としてはシアノ基、水酸基、カルボキシ基などを挙げることができる。

次に好ましい化合物群を具体的に示すと、下記一般式(C) で表される化合物およびその薬理学的に許容できる塩である。



(式中、 R^2 、 X 、 p および q は前記の意味を有する。)

R^2 としては水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基が好ましく、この中でも、水素原子、メチル基がさらに好ましく、メチル基が最も好ましい。

X としては硫黄原子、酸素原子が好ましく、酸素原子が最も好ましい。

さらに、 p 、 q は独立して0または1～4の整数をとり得るが、好ましい組み合わせとしては、 $p=3$ 、 $q=0$ ； $p=2$ 、 $q=1$ ； $p=1$ 、 $q=2$ ； $p=0$ 、 $q=3$ ； $p=2$ 、 $q=0$ ； $p=1$ 、 $q=1$ ； $p=0$ 、 $q=2$ などの場合が挙げられるが、この中で特に好ましくは $p=3$ 、 $q=0$ ； $p=2$ 、 $q=0$ であり、最も好ましくは $p=2$ 、 $q=0$ の場合である。

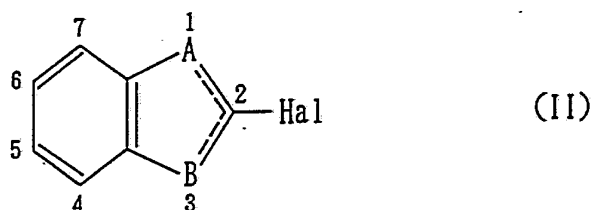
本発明化合物群の中でも、モノアミノオキシダーゼ阻害作用により特に好ましい化合物は、下記のものまたはその薬理学的に許容できる塩である。

- 1) 3-[2-(1-ヒドロキシ-3-シアノプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン
- 2) 3-[2-(3-シアノプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン
- 3) 3-[2-(1-ヒドロキシ-4-シアノブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン
- 4) 3-[2-(4-シアノブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン

次に本発明化合物を製造する際の代表的な製造方法について以下に示す。

製造方法 1

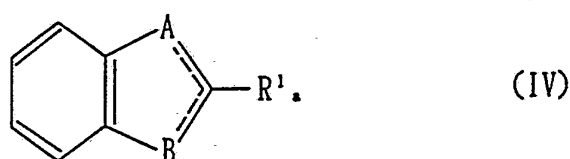
(第一工程)



+



(塩基)



〔一連の式において、A および B は前記の意味を有する。R¹ は前記 R¹ の定義

からハロゲン原子および式 $\text{NC}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\text{C}}}-(\text{CH}_2)_m-$ (式中、R³、R⁴、m、n は

前記の意味を有する。) で示される基を除いた基から選択される基を意味する。

Hal はハロゲン原子を意味する。〕

すなわち、一般式 (II) で表される化合物に一般式 (III) で表される化合物を塩基の存在下または非存在下で反応させて一般式 (IV) で表される化合物を得る方法である。

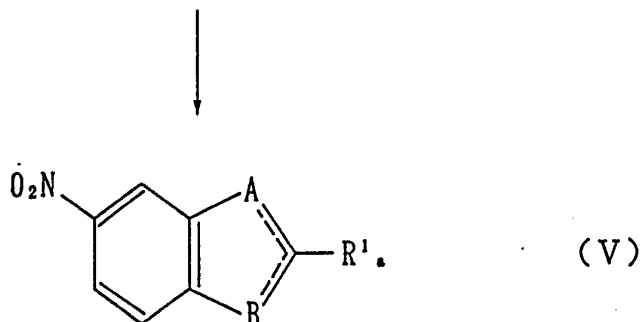
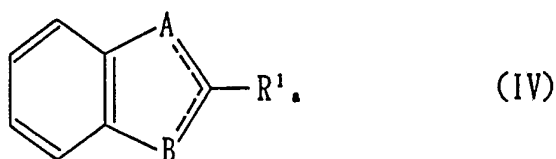
塩基を用いる場合、あらゆる塩基が使用できるが、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなどの塩基性アルカリ金属塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの

アルカリ金属水素化物、トリエチルアミンなどのアミン類などが好ましい。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を使用できるが、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

反応温度は約 0℃ から溶媒の還流温度である。

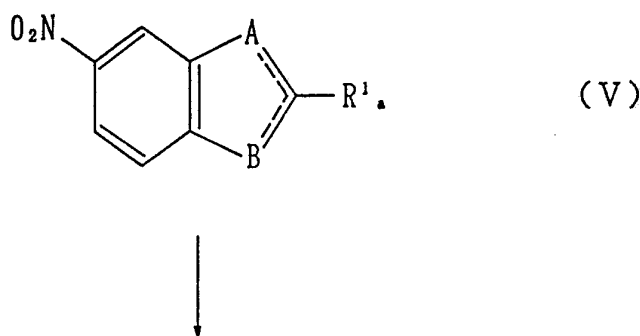
(第 2 工程)

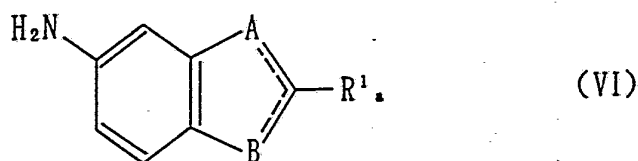


(一連の式中、A、B および R¹ は前記の意味を有する。)

すなわち第 1 工程で得られた一般式 (IV) で表される化合物を通常の方法でニトロ化することにより一般式 (V) で表される化合物を得る方法である。

(第 3 工程)





(一連の式中、A、B および R^1 は前記の意味を有する。)

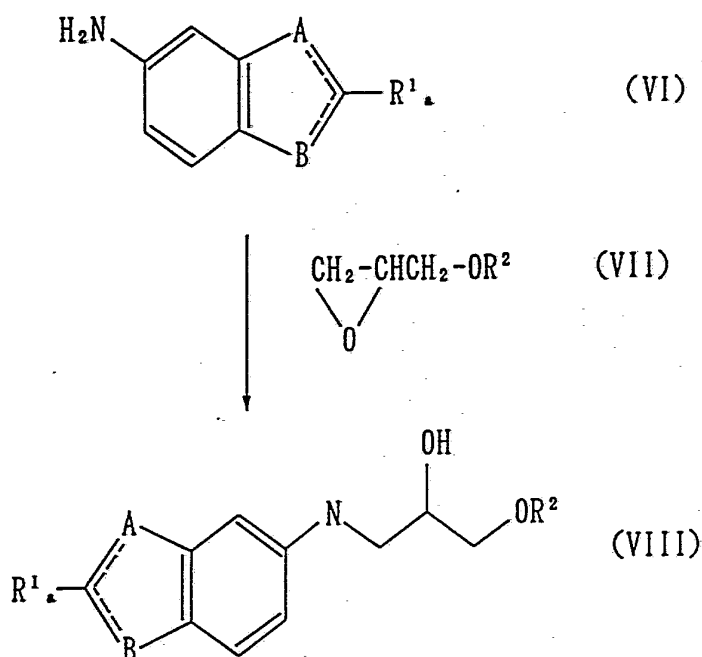
すなわち第2工程で得られた一般式(V)で表される化合物を通常の接触水素添加還元法により、一般式(VI)で表される化合物を得る方法である。

触媒としては、パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム-アルミナなどが好ましい。

反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒が使用できるが、メタノールなどのアルコール系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドまたは酢酸エチルなどが好ましい。

反応温度は約 0°C ~ 溶媒の還流温度である。

(第4工程)



(一連の式において、 R^1 、 R^2 、A および B は前記の意味を有する。)

すなわち第3工程で得られた一般式(VI)で表される化合物と一般式(VII)で表されるグリシドール誘導体を通常の方法で縮合させることにより一般式(VIII)で表される化合物を得る方法である。

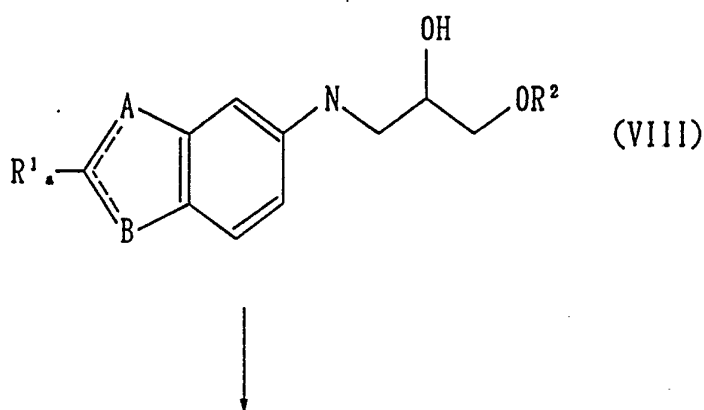
さらにこの際に、テトラヘドロロン・レターズ(Tetrahedron Letters)第31巻32号4661-4664頁(1990)に記載された方法に従い過塩素酸マグネシウム、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸リチウムなどを併用すると、さらに収率よく化合物(VIII)を得ることもできる。

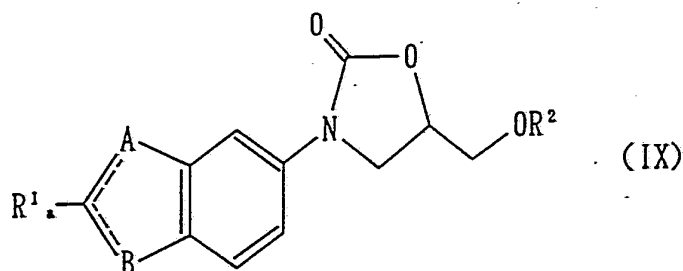
また反応溶媒は、反応に関与しないものであれば、通常有機合成に用いられるいかなる有機溶媒でも使用できるが、過塩素酸塩を併用しない場合にはメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノールなどのアルコール系溶媒が好ましく、併用する場合においてはアセトニトリルが好ましい。

反応温度は約0℃から溶媒の還流温度までである。

また本工程は場合により、シールドチューブを用いる方法でも反応を進行させることができる。

(第5工程)





(一連の式中、R¹、R²、A および B は前記の意味を有する。)

すなわち第4工程で得られた一般式(VIII)で表される化合物と、N,N'-カルボニルジイミダゾールやジエチル炭酸など対称型カルボニル化合物を反応させることにより環状ウレタンを有する目的化合物(IX)を形成させる方法である。

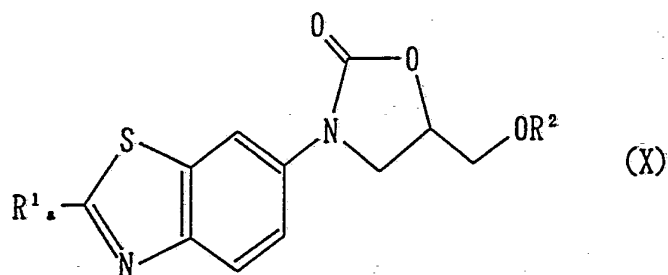
反応溶媒は反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができるが、テトラヒドロフランなどエーテル系溶媒が好ましい。

反応温度は約0℃から溶媒の還流温度までである。

なおR¹がハロゲン原子のときは、第2工程の方法から開始すると目的化合物(I)が得られる。

製造方法2

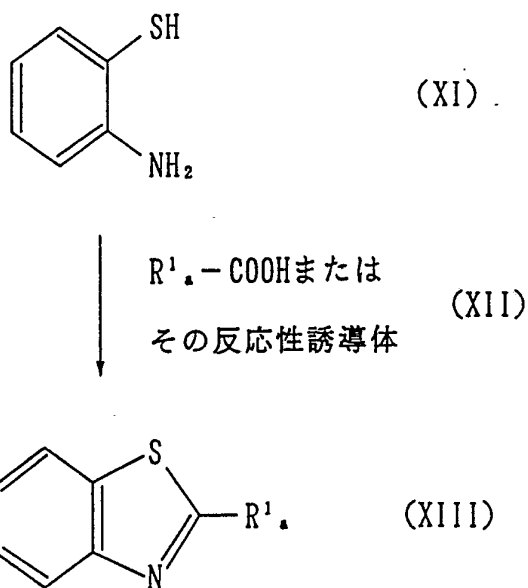
目的化合物が一般式(X)



(式中、R¹ および R² は前記の意味を有する。)

で表される化合物のときは、次の方法でも製造することができる。

(第1工程)



(一連の式において R^1 は前記の意味を有する。)

すなわち、オルトアミノチオフェノール (XI) とカルボン酸又はその反応性誘導体 (XII) を通常の方法で反応させて、一般式 (XIII) で表されるベンゾチアゾール誘導体を得る反応である。

カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハライドやエステル、ニトリルなどを挙げる事ができる。

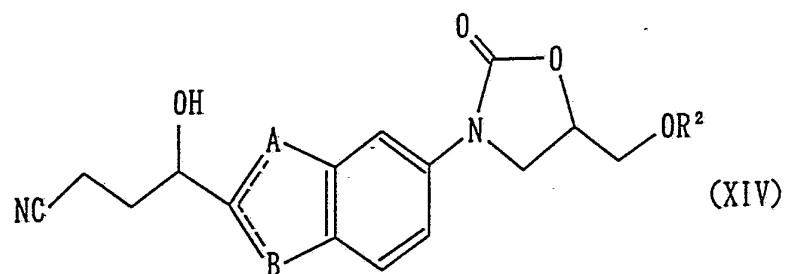
反応溶媒としては、反応に関与しないあらゆる有機溶媒を使用できるが、好ましいものとしてベンゼン、テトラヒドロフラン、ピリジン、クロロホルムなどを例として挙げる事ができる。

反応温度は約 -20°C から溶媒の還流温度である。

得られたベンゾチアゾール誘導体 (XIII) を、さらに製造方法1の第2工程から第5工程に準じた方法で反応を進行させ目的化合物(X)を得ることができる。

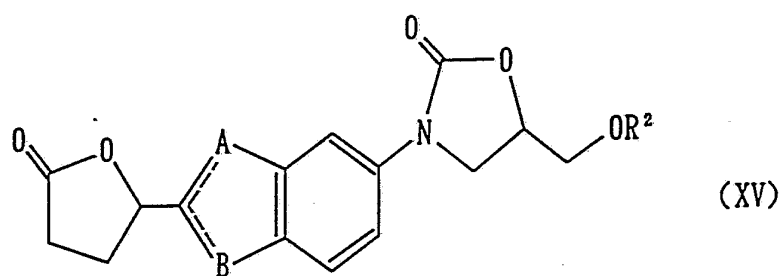
製造方法 3

目的化合物が一般式 (XIV)

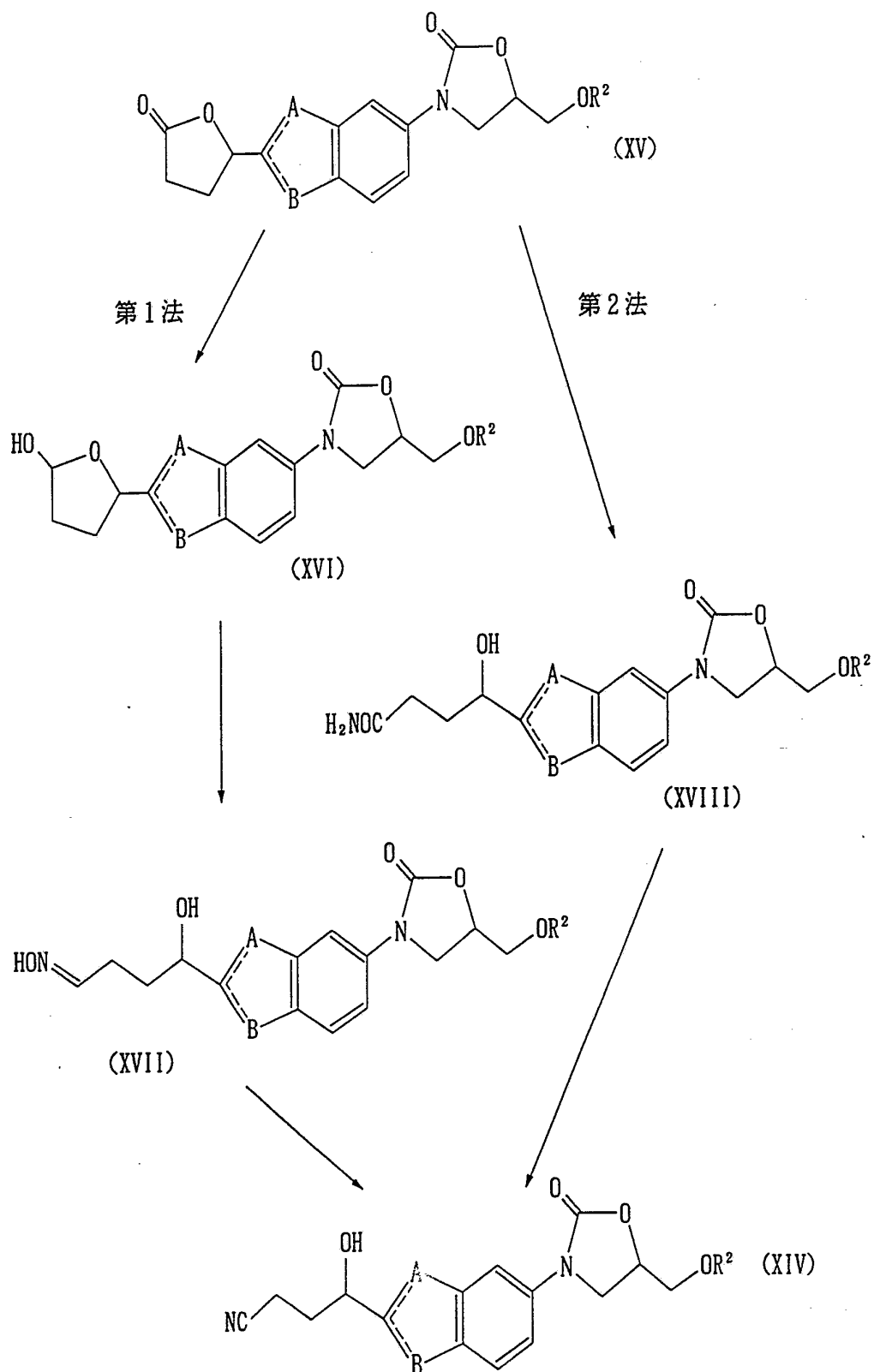


(式中、A、B およびR²は前記の意味を有する。)

で表される化合物のときは、製造方法 2 に従い、一般式 (XV)



で表される化合物を合成し、続いて以下の第 1 法または第 2 法を実施することにより製造することができる。



(第1法)

化合物(XV)を、水素化トリブトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム等の金属水素化錯体を用いて還元すると、ラクトン基のケトンのみが還元されたラクトール体(XVI)が得られる。本反応の温度は氷冷下～溶媒還流であれば構わないが、好ましくは室温である。溶媒としては反応に不活性な溶媒であれば通常有機合成に用いられるいかなる溶媒でもよいが、特に好ましい例としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどを挙げることができる。

このラクトール体(XVI)を溶媒中ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させ、オキシム体(XVII)とする。本反応の温度は氷冷下～溶媒還流であれば構わないが、好ましくは室温である。溶媒としては反応に不活性な溶媒であれば通常有機合成に用いられるいかなる溶媒でもよいが、特に好ましい例としてはピリジン、水、メタノール、エタノールなどを挙げることができる。これらの溶媒は単独で用いてもよいし、2種類以上の混合物を用いてもよい。

さらにオキシム体(XVII)を溶媒中で、1-(トリフルオロアセチル)イミダゾールと反応させることにより、目的化合物(XIV)を得ることができる。本反応の温度は氷冷下～溶媒還流であれば構わないが、好ましくは氷冷である。溶媒としては反応に不活性な溶媒であれば、通常有機合成に用いられるいかなる溶媒でもよいが、特に好ましい例としては液体アンモニア、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールなどを挙げることができる。

(第2法)

化合物(XV)を、アンモニアと反応させるとアミド体(XVIII)が得られる。本反応の温度は氷冷下～溶媒還流であれば構わないが、好ましくは室温である。溶媒としては反応に不活性な溶媒であれば、通常有機合成に用いられるいかなる溶媒でもよいが、特に好ましい例としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、

1,2-ジメトキシエタンなどを挙げることができる。

このアミド体(XVIII)を溶媒中、無水トリフルオロ酢酸と反応させた後、炭酸水素ナトリウムで処理することにより、目的化合物(XIV)を得ることができる。本反応の温度は氷冷下～溶媒還流であれば構わないが、好ましくは室温である。溶媒としては反応に不活性な溶媒であれば、通常有機合成に用いられるいかなる溶媒でもよいが、特に好ましい例としては1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ピリジンなどを挙げることができ、これらは単独で用いてもよいし2つ以上の混合物として用いてもよい。

以上、本発明化合物の主な製造方法を示したが、これらの方法の変形として、先にベンゼン環にニトロ基を導入してから、2位の置換基を導入する方法でも本発明化合物を製造することができる。

また2位の置換基は、通常行われる酸化、還元、縮合などの方法で相互変換することができる。

【発明の効果】

次に本発明の効果を詳述するために、実験例を掲げる。

実験例

ラット前脳を用いたMAO阻害活性の測定

MAO阻害活性はPradaらの方法〔ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティック(J. Pharmacol. Exp. Ther.), Vol. 248, 400-414, 1989〕に準じて測定した。

酵素反応は以下の組成を有する300 μ lの溶液中で行う。

酵素源	20 μ l
[14 C] 標識酵素基質	80 μ l
被検化合物	200 μ l

計	300 μ l
---	-------------

酵素源にはWistar系雄性ラットの前脳を5倍容の0.1Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中で懸濁したものをを用いる。始めに酵素源と被検化合物を混合し、37°Cで10分間予保温する。続いて酵素基質を添加し、酵素反応を開始する。その10分後に2N塩酸を200 μ l 添加して反応を停止させる。

MAO-AとMAO-Bの基質にはそれぞれ [14 C] で標識された5-HT (セロトニン) とPEA (β -フェニルエチルアミン) を用いる。5-HTは11.1MBq/mmol、PEAは29.6MBq/mmolの比放射能に調製し、それぞれ200 μ M と20 μ Mの濃度で反応を行う。

被検化合物は蒸留水に溶解し、酵素反応時に目的とする濃度になるように調製する。水に不溶の被検化合物は、10%ジメチルスルホキシド溶液とする。

MAO-AとMAO-Bによって生成した放射性代謝産物は、それぞれジエチルエーテルとn-ヘプタンを用いる。酵素反応停止後これらを3ml添加して10分間振とうする。その後に3,000回転で10秒程度の遠心を行い、ドライアイス-アセトン中で下層の水層を凍結させる。上層の有機層を傾斜法で得て、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結果を表1および表2に示した。尚、被検化合物のMAO-AおよびMAO-Bに対する阻害活性はそれぞれ 10^{-7} M と 10^{-6} M の濃度、または IC_{50} 値で記した。

表 1

実施例番号	阻 害 活 性	
	MAO-A (%at10 ⁻⁷ M)	MAO-B (%at10 ⁻⁶ M)
1	93	15
2	64	11
3	IC ₅₀ 5nM	11
4	IC ₅₀ 39nM	13
5	78	11
7	24	10
8	80	13
9	87	13
13	IC ₅₀ 290nM	IC ₅₀ 598 μM
14	IC ₅₀ 14nM	IC ₅₀ 579 μM
15	IC ₅₀ 256nM	IC ₅₀ 487 μM
16	71	17
17	24	9
18	IC ₅₀ 21nM	IC ₅₀ 930 μM
19	61	16
20	15	14
21	10	8
22	75	7
23	IC ₅₀ 28nM	IC ₅₀ > 100 μM
24	IC ₅₀ 137nM	IC ₅₀ > 100 μM
25	73	7
26	73	7
27	IC ₅₀ 6.7nM	10
28	IC ₅₀ 31nM	IC ₅₀ 990 μM

表 2

実施例番号	阻 害 活 性	
	MAO-A (%at 10^{-7} M)	MAO-B (%at 10^{-6} M)
29	IC ₅₀ 19nM	IC ₅₀ 2235 μ M
30	42	15
31	54	12
32	23	7
33	5	10
34	11	8
35	27	0
36	IC ₅₀ 6.8nM	1
37	IC ₅₀ 45nM	35 (at 10^{-5} M)
38	32	11
39	15	2
40	8	6
41	9	3
42	63	5
43	87 (at 10^{-6} M)	14
44	6	4
45	40	10
46	7	3
47	52	9

上記実験例から、本発明化合物は選択的にMAO-Aを阻害する作用があることが明らかになった。従って、本発明化合物であるオキサゾリドン誘導体はMAO阻害作用、特にMAO-A阻害作用が有効である疾患に有効である。これらの疾患として例を挙げれば、うつ病、抑うつ神経症、脳血管障害の後遺症としての

抑うつ状態などを挙げることができる。また、本発明化合物は抗レセルピン作用も優れており、上記疾患の予防治療効果を増強している。

更に本発明化合物は、毒性が低く安全性も高いのでこの意味からも本発明は価値が高い。

本発明化合物をこれらの疾患の治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、吸入剤として投与する。投与量は症状の程度、年齢、疾患の種類などにより著しく異なるが、通常成人1日当たり約0.1 mg～100mg、好ましくは1 mg～500mg、さらに好ましくは1～100mg、最も好ましくは5～50mgを1日1～数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

即ち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

実 施 例

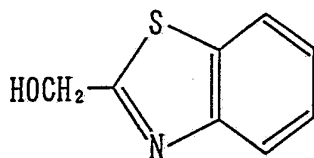
次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。

また、本発明の目的物質を製造する際にも見られる原料化合物の製造例も以下に示した。

尚、以下の実施例の中で、Meはメチル基、Etはエチル基を意味する。

製造例 1

2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール



2-アミノチオフェノール 60gとグリコール酸 36.6gを封管中 130℃で12時間加熱した。これを酢酸エチルに溶かし、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから晶出させて、表題化合物 55gを白色結晶として得た。

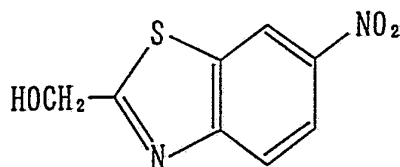
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

3.54(1H, t), 5.08(2H, d), 7.38(1H, t), 7.47(1H, t), 7.88(1H, d)

7.97(1H, d)

製造例 2

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール



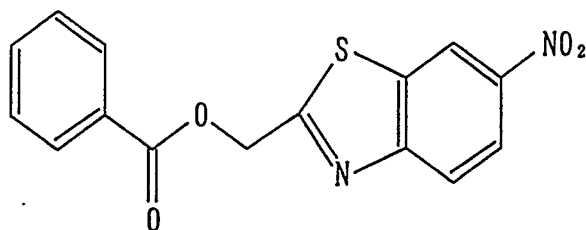
濃硫酸 55ml に製造例 1 で得られた 2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール 41g を溶かした溶液に、濃硝酸（比重 1.42）24ml を反応温度 40℃ 以下に保ちながら滴下した。1 時間攪拌後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して固形物を得た。これを酢酸エチルから再結晶して表題の化合物 15g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

2.37(1H, s), 5.07(2H, s), 8.05(1H, d), 8.35(1H, dd), 8.86(1H, d)

製造例 3

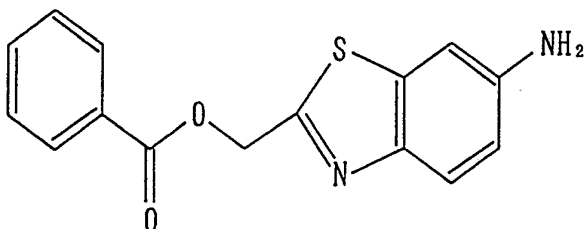
6-ニトロ-2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール



製造例 2 で得られた 6-ニトロ-2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール 15g とトリエチルアミン 11ml のテトラヒドロフラン溶液にベンゾイルクロライド 9ml を 10℃ で滴下した。反応液を室温で 1 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒、ジクロロメタノール-メタノール）で精製して、表題化合物 10g を得た。

製造例 4

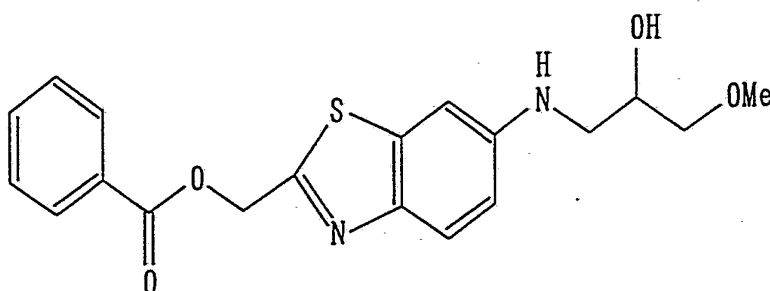
6-アミノ-2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール



製造例 3 で得られた 6-ニトロ-2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール 100 g を酢酸エチル-エタノール (1:1) の混合溶液に溶かし、1g のパラジウム-カーボン触媒存在下で 10 時間水素添加を行った。反応終了後、セライトろ過で触媒を除去した溶液を減圧濃縮して表題化合物 8.7g を得た。

製造例 5

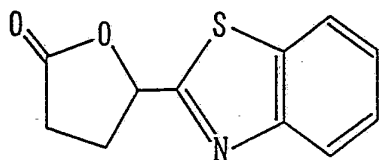
N-(2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピルアミン



製造例 4 で得られた 6-アミノ-2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール 8.7g とグリシジルメチルエーテル 3g をエタノール中で 3 時間還流した。反応液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、ジクロロメタン-メタノール) で精製し、6.2g の表題化合物を得た。

製造例 6

2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール



2-アミノチオフェノール 600g をピリジン 1500ml に溶かし、氷冷下、(S)-(+)-5-オキソ-2-テトラヒドロフランカルボン酸 625g を塩化チオニル処理して得た酸クロライドを滴下した。室温で 3 時間攪拌後、氷水にあげ析出物を濾取

し水洗した。続いてエーテルで洗浄後アセトン、ジイソプロピルエーテルで再結晶して表題化合物 504g を得た。

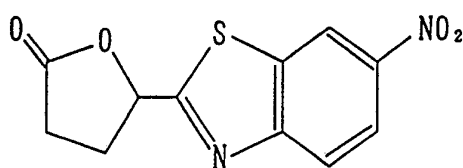
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.6~2.9(4H, m), 5.8~5.9(1H, m), 7.45(1H, t), 7.52(1H, t)

7.95(1H, d), 8.04(1H, d)

製造例 7

6-ニトロ-2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール



製造例 6 で得られた 2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール 504g を濃硫酸 2000ml に溶かし、 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で濃硝酸 188ml を滴下しそのまま 30 分間攪拌した。さらに 0°C で 2 時間攪拌後、氷水約 30 リットルにあけ析出物を濾取、水洗、エタノール洗浄し乾燥して表題化合物 488g を得た。

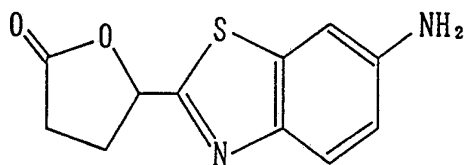
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.6~3.0(4H, m), 5.8~6.0(1H, m), 8.13(1H, d), 8.40(1H, dd)

8.88(1H, d)

製造例 8

6-アミノ-2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール



製造例 7 で得られた 6-ニトロ-2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベン

ゾチアゾール 388g をジオキサン 6000ml に懸濁させ、30g の10%パラジウムカーボン触媒存在下、常圧水素添加（室温48時間）を行った。

触媒を濾別し溶媒を留去して得た固形物をアセトンとジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 300g を得た。

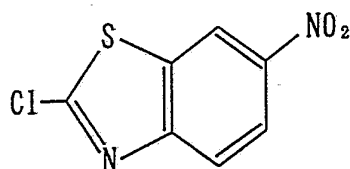
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

2.6 ~2.9(4H, m), 5.8~5.9(1H, m), 7.08(1H, dd), 7.58(1H, d)

7.85(1H, d)

製造例 9

2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール



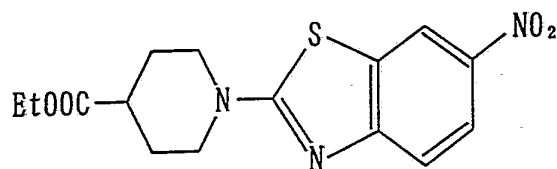
2-クロロベンゾチアゾール 300g を濃硫酸 1500ml に溶かし 0 ~10°C で濃硝酸 134ml を滴下した。その後 1 時間攪拌して氷水にあげ析出物を濾取し、水洗、アセトン洗浄をして乾燥し表題化合物 380g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

8.07(1H, d), 8.39(1H, dd), 8.76(1H, d)

製造例10

エチル N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニペコテイト



製造例 9 で得られた2-クロロ-6-ニトロベンゾチアゾール 68g とエチルイソニ

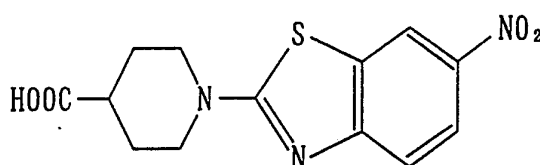
ペコテイト 50gをエタノール 300ml、テトラヒドロフラン 300mlに溶かし炭酸水素ナトリウム 50gを加えて3時間加熱還流した。氷水にあげ酢酸エチルで抽出し食塩水で洗った後、溶液を減圧濃縮しカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 106g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.27(3H, t), 1.8~2.0(2H, m), 2.0~2.1(2H, m), 2.6~2.7(1H, m)
3.3~3.4(2H, m), 4.1~4.2(2H, m), 4.18(2H, quart), 7.50(1H, d)
8.20(1H, dd), 8.50(1H, d)

製造例11

N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニペコチン酸



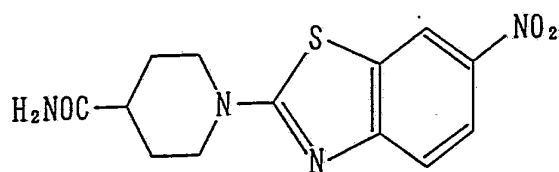
製造例10で得られたエチル N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニペコテイト 106g をエタノール 300mlに溶解し5モル水酸化ナトリウム水溶液 150mlを加えて3時間加熱した。希塩酸に反応液をあげ析出物を濾取し水洗、エーテル洗浄して乾燥し表題化合物 96gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.6~1.8(2H, m), 1.9~2.1(2H, m), 2.5~2.7(1H, m), 3.2~3.5(2H, m)
4.0~4.2(2H, m), 7.47(1H, d), 8.13(1H, dd), 8.70(1H, d)

製造例12

N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニペコチンアミド



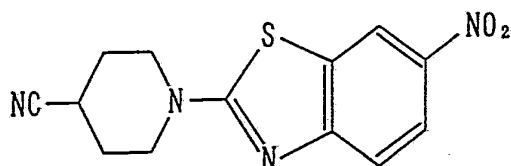
製造例11で得られたN-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニコチン酸 90gをテトラヒドロフラン 500ml、ジメチルホルムアミド 1000ml に懸濁させトリエチルアミン 100mlを加えて-20℃に冷却しつつクロロ炭酸イソブチル45mlを滴下した。20分間攪拌し濃アンモニア水 100mlを-40℃で加えて20分間攪拌した反応混合物を氷水にあげ析出物を濾取した。水洗、エーテル洗浄し乾燥して表題化合物 75gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta :$

1.5~1.7(2H, m), 1.9~2.0(2H, m), 2.5~2.7(1H, m), 3.2~3.4(2H, m)
3.9~4.1(2H, m), 7.47(1H, d), 8.13(1H, dd), 8.78(1H, d)

製造例13

N-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノピペリジン



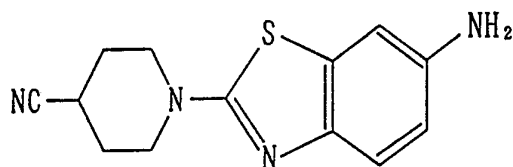
製造例12で得られたN-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル) イソニコチンアミド 75gをジメチルホルムアミド 700mlに溶かし、p-トルエンスルホン酸クロライド 50gを加えて20分間 110℃に加温した後、氷水にあげ水酸化ナトリウムを加えて中和し、析出物を濾取、水洗、エーテル洗浄を行い乾燥して表題化合物60gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.0～2.2(4H, m), 3.0～3.1(1H, m), 3.7～3.8(2H, m), 3.9～4.0(2H, m)
7.52(1H, d), 8.20(1H, dd), 8.50(1H, d)

製造例14

N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノピペリジン



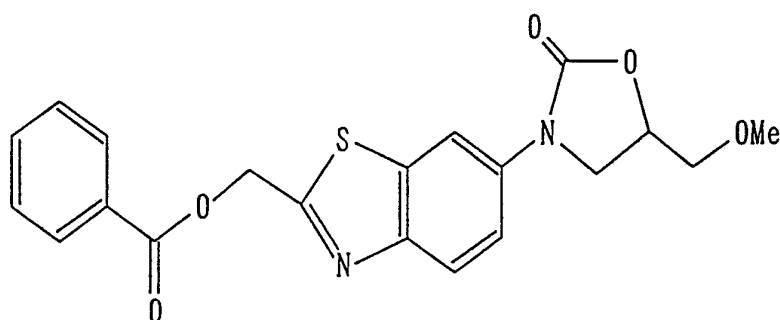
製造例13で得られたN-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノピペリジン 60gをジオキサン 2000ml に溶かし、10%パラジウムカーボン触媒 3g 存在下、室温常圧で2時間水素添加した。その後触媒を濾別し溶液を減圧濃縮して表題化合物 51gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.9～2.1(4H, m), 2.8～3.0(1H, m), 3.5～3.6(2H, m), 3.70(2H, m)
3.7～3.9(2H, m), 6.70(1H, dd), 6.95(1H, d), 7.37(1H, d)

実施例 1

3-(2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



製造例 5 で得られたN-(2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)

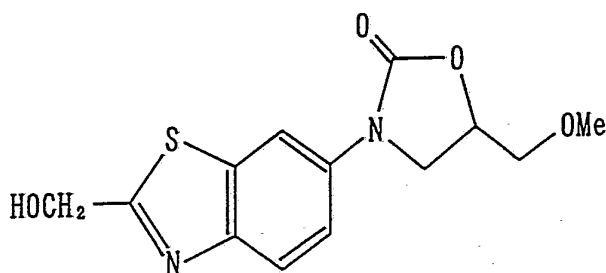
-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピルアミン 6.2g とカルボニルジイミダゾール 4g をテトラヒドロフラン中で3時間還流し、水 0.5mlを滴下後、さらに1時間還流した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒、*n*-ヘキサン-酢酸エチル）で精製して、4gの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

3.45(3H, s), 3.68(2H, d), 4.03(1H, dd), 4.14(1H, t), 4.80(1H, m)
 5.73(2H, s), 7.49(2H, m), 7.62(2H, m), 8.08(1H, d), 8.13(2H, m)
 8.28(1H, d)

実施例 2

3-(2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



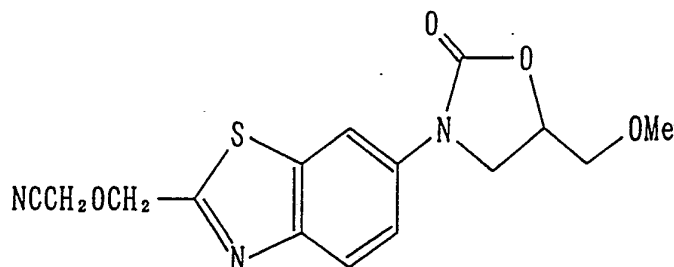
実施例 1 で得られた 3-(2-ベンゾイルオキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 4.7g をメタノール-ジオキサン(1:1)の溶媒に溶かし、2N-水酸化ナトリウム水溶液 7.5mlを加え2時間攪拌した。メタノールを減圧除去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧濃縮すると表題の化合物 3.25gが得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

3.44(3H, s), 3.68(2H, d), 4.02(1H, dd), 4.14(1H, t), 4.80(1H, m)
 5.06(2H, d), 7.52(1H, dd), 7.90(1H, d), 8.21(1H, d)

実施例 3

3-[(2-シアノメチルオキシメチルベンゾチアゾール)-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



実施例 2 で得られた 3-(2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 0.6g、プロモアセトニトリル 0.15ml、2N-水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml をテトラヒドロフラン中、室温で 3 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を減圧濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製して表題の化合物 0.35g を得た。

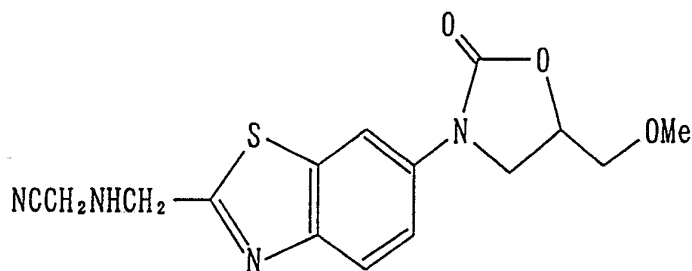
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

3.45(3H, s), 3.68(2H, d), 4.02(1H, dd), 4.14(1H, t), 4.46(2H, s)

4.80(1H, m), 5.03(2H, s), 7.60(1H, dd), 8.00(1H, d), 8.28(1H, d)

実施例 4

3-[(2-シアノメチルアミノメチルベンゾチアゾール)-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



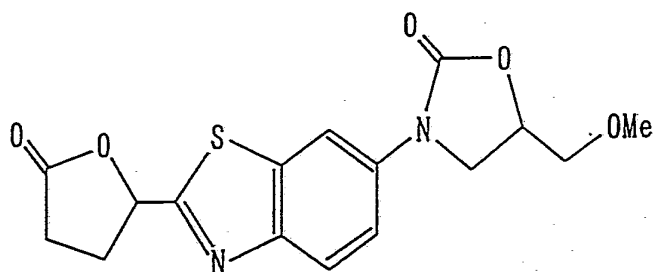
実施例 2 で得られた 3-(2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール-6-イル)-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 0.6g と、五塩化リン 0.47g を、ジクロロメタン中氷冷下で 1 時間攪拌した後、これを氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、油状残渣を得た。これをジメチルホルムアミドに溶解し、シアノメチルアミン塩酸塩 0.21g、トリエチルアミン 0.61ml を加え 60℃ で 24 時間加温攪拌した。冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ジクロロメタン-メタノール）で精製し、表題化合物 0.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

3.45(3H, s), 3.68(2H, d), 3.78(2H, d), 4.03(1H, dd), 4.16(1H, t)
4.37(2H, d), 4.81(1H, m), 7.56(1H, dd), 7.97(1H, d), 8.28(1H, d)

実施例 5

3-[2-(5-オキサテトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



製造例 8 で得られた 6-アミノ-2-(5-オキサテトラヒドロフラン-2-イル)ベンゾチアゾール 300g と (S)-(-)-グリシジルメチルエーテル 146g にエタノール 2000ml を加え 10 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した残渣に酢酸エチル 8 リットルを加え溶液をシリカゲルカラムに通じた後、留出液を減圧濃縮し得たオイル状混合物をテトラヒドロフラン 2500ml に溶かし、1,1-カルボニルジイミダゾール 166g を加えて 2 時間加熱還流した。次いで注意深く水 200ml を加えて 1 時

間加熱還流した後、減圧下反応液を約 1/3になるまで濃縮し氷水にあげ酢酸エチルで抽出した。溶液を希塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮したものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン-エタノール）で精製して表題化合物 166g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

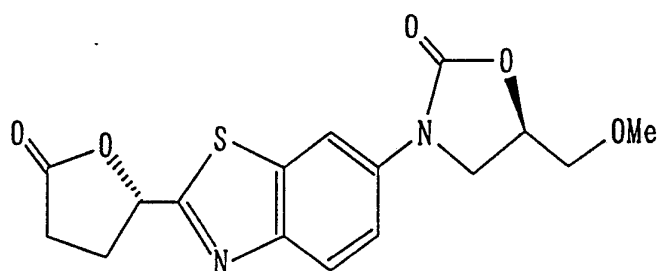
2.6~2.9(4H, m), 3.43(3H, s), 3.68(2H, d), 4.0~4.2(2H, m)

4.7~4.9(1H, m), 5.8~5.9(1H, m), 7.68(1H, m), 8.00(1H, d)

8.24(1H, m)

実施例 6

3-[2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2(S)-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5
(R)-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



(S)-(-)-グリシジルメチルエーテル 2.1mlをアセトニトリル 25ml に溶解し、過塩素酸マグネシウム 5.2g を加えて室温で10分間攪拌した。次いで製造例 8 で得られた6-アミノ-2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール 5 gを加え、さらに室温にて30分間攪拌した。その後反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去してオイル状残渣 6.5g を得た。この残渣をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、1,1-カルボニルジイミダゾール 4.3gを加えて1時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮して塩化メチレンに溶媒置換し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲル・カラムクロマトグラフィーで精製後、アセトン・イソプロ

ピルエーテルから再結晶して表題化合物 3.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

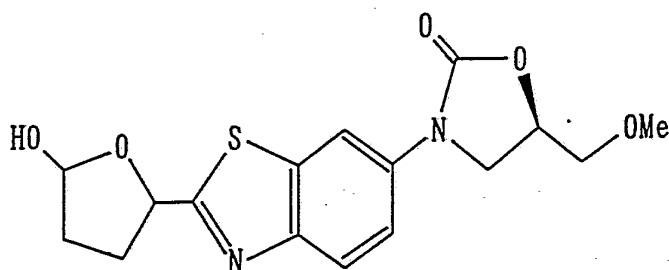
2.6~2.9(4H, m), 3.43(3H, s), 3.68(2H, d), 4.0~4.2(2H, m)

4.7~4.9(1H, m), 5.8~5.9(1H, m), 7.68(1H, m), 8.00(1H, d)

8.24(1H, m)

実施例 7

3-[2-(5-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]
-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



実施例 5 で得られた 3-[2-(5-オキシテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 160g をテトラヒドロフラン 3000ml に溶かし、1M-水素化トリ-*t*-ブトキシアルミニウムリチウム・テトラヒドロフラン溶液 900ml を滴下した。2 時間室温で攪拌後、氷水に注ぎ希塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラム・クロマトグラフィー（塩化メチレン-エタノール）で精製して表題化合物 72g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

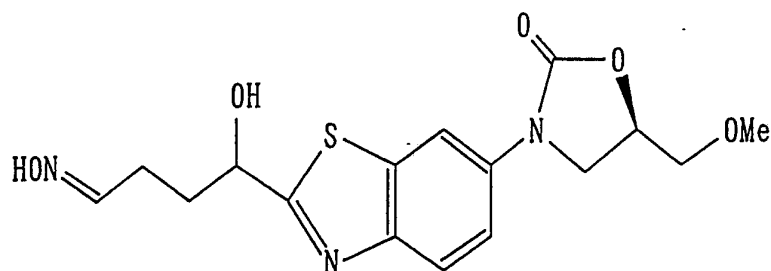
2.0~2.8(4H, m), 3.44(3H, s), 3.68(2H, d), 4.0~4.2(2H, m)

4.7~4.9(1H, m), 5.42(1/2H, t), 5.60(1/2H, q), 5.73(1/2H, bs)

5.85(1/2H, bs), 7.5 ~7.6(1H, m), 7.9~8.0(1H, m), 8.2~8.3(1H, m)

実施例 8

3-[2-(1-ヒドロキシ-3-ヒドロキシイミノプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]
-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



実施例 7 で得られた 3-[2-(5-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 72g をピリジン 150ml に溶かし室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 18.6g を加えて 10 分間攪拌した。氷水にあげ酢酸エチルで抽出し希塩酸、重曹水、食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得た固形物をアセトン-ジイソプロピルエーテルで再結晶して表題化合物 73g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.0~2.3(2H, m), 3.42(3H, s), 3.6~3.8(2H, m), 4.0~4.2(2H, m)

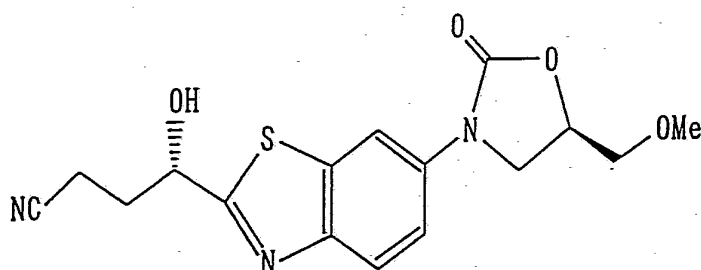
4.8~4.9(1H, m), 5.0~5.1(1H, m), 5.85(1/4H, d), 6.00(3/4H, d)

7.5~7.7(1H, m), 7.90(1H, d), 8.20(1H, d), 10.05((3/4H, s)

10.40(1/4H, s)

実施例 9

3-[2-(1(S)-ヒドロキシ-3-シアノプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5(R)
-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



実施例 8 で得られた 3-[2-(1-ヒドロキシ-3-ヒドロキシイミノプロピル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 73g のテトラヒドロフラン 800ml 溶液に、氷冷下トリフルオロアセチルイミダゾール 90g を滴下し室温で 4 時間攪拌した。反応液を重曹水にあげ酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得た固形物をアセトン-水で再結晶して表題化合物 51g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta :$

2.1~2.4(2H, m), 2.5~2.7(2H, m), 3.42(3H, s), 3.6~3.7(2H, m)

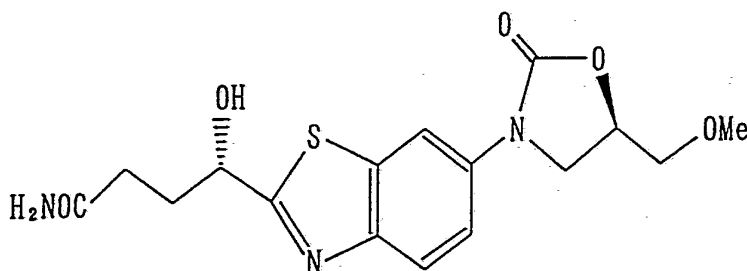
3.9~4.1(2H, m), 3.60(1H, d), 4.7~4.9(1H, m), 5.1~5.2(1H, m)

7.50(1H, dd), 7.83(1H, d), 8.15(1H, d)

融点 : 74~75°C

実施例 10

3-[2-(1(S)-ヒドロキシ-3-カルバモイルプロピル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5(R)-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



-78.°Cでボンベロールに液体アンモニア 50ml を取り、この中に実施例7で得られた3-[2-(5-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 2.9g を加え封管した。室温で3時間攪拌後、徐々にアンモニアを蒸発させた。残渣にアセトンを加え、析出した結晶をろ過、乾燥して表題化合物 2.6g を得た。

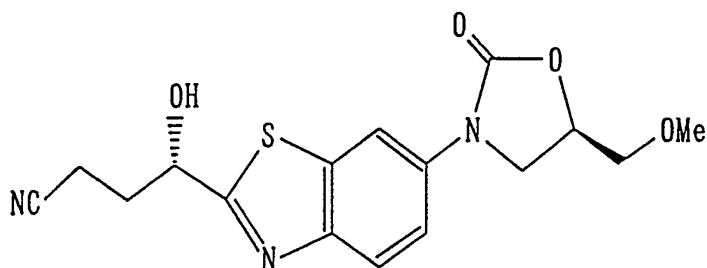
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.90(1H, m), 2.20(3H, m), 3.35(3H, s), 3.60(2H, m), 3.85(1H, t)
4.20(1H, t), 4.80 ~ 4.90(2H, m), 6.25(1H, d), 6.80(1H, bs)
7.30(1H, bs), 7.75(1H, d), 7.90(1H, d), 8.20(1H, s)

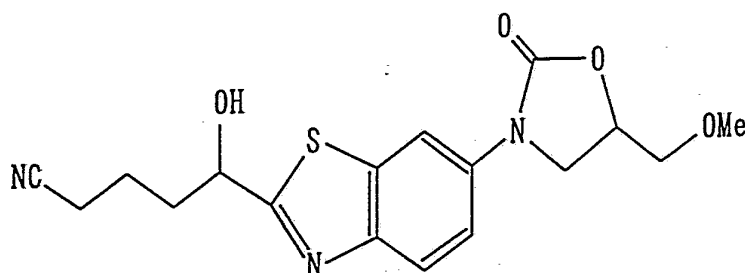
融点 : 170-171°C

実施例11

3-[2-(1(S)-ヒドロキシ-3-シアノプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5(R)-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン



実施例10で得られた3-[2-(1(S)-ヒドロキシ-3-カルバモイルプロピル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5(R)-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 2.0g を1,4-ジオキサン(20ml)-ピリジン(3.6ml)の混合液に懸濁し、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 2.0mlを20分間で滴下した。室温で2時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒留去して得られた残渣をアセトン-水から結晶化し、表題化合物 1.6g を得た。

実施例123-[2-(1-ヒドロキシ-4-シアノブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシ
メチル-2-オキサゾリジノン

実施例5で得られた3-[2-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 3.48gを無水テトラヒドロフラン 20ml に溶解し、-50 °Cに冷却した。ここに1.0M-水素化ジイソブチルアルミニウム・テトラヒドロフラン溶液 30ml を滴下し、その後30分間攪拌し、常法通り処理・再結晶すると、3-[2-(1,4-ジヒドロキシブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 2.8g が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.80(2H, m), 2.00(2H, m), 3.40(3H, s), 3.60 ~ 3.80(4H, m)
3.95(1H, t), 4.10(1H, t), 4.80(1H, m), 5.10(1H, m)
7.50(1H, dd), 7.80(1H, d), 8.05(1H, d)

融点: 137-138°C

得られた3-[2-(1,4-ジヒドロキシブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノン 2.8g を、無水塩化メチレン 20ml に溶解し無水トリエチルアミン 1mlを加えた。氷冷下、塩化メタンスルホニル 0.6mlをゆっくり滴下する。その後30分間攪拌し、ジエチルエーテル 100mlを加えて不溶物をろ去し、溶媒を留去した。得られた粗生成物をジメチルスルホキシド 15ml に溶解し、シアン化カリウム 1.5g を加えて、80°Cにて3時間反応させた。反応液を

冷却後常法通り処理・精製すると、表題化合物 1.5g が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

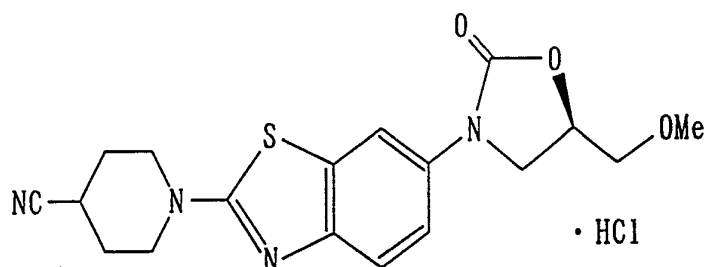
1.90(2H, m), 2.0~2.2(2H, m), 2.40(2H, t), 3.40(3H, s)

3.65(2H, m), 4.00(1H, t), 4.15(1H, t), 4.80(1H, m)

5.10(1H, m), 7.50(1H, m), 7.90(1H, t), 8.20(1H, m)

実施例13

(R)-3-[2-(4-シアノピペリジノ)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル
-2-オキサゾリジノン・塩酸塩



製造例14で得られた N-(6-アミノベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノピペリジン 22gと (R)-(-)-グリシジルメチルエーテル 11.2ml をエタノール 400mlに溶かし10時間加熱還流し、エタノールを減圧除去した残渣にテトラヒドロフラン 300mlを入れ、1,1'-カルボニルジイミダゾール 17gを加えて30分間加熱還流し続いて水 50ml を加えて30分間加熱還流した。反応液を約 1/3量に濃縮して氷水にあけ酢酸エチルで抽出し、水洗の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲル・カラムクロマトグラフィー（塩化メチレン-エタノール）で精製して 6.2g の表題化合物（フリー）を得た。

含塩化水素メタノールと処理し、表題化合物（塩酸塩）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （フリー, CDCl_3 ） δ :

1.9~2.1(4H, m), 2.9~3.0(1H, m), 3.42(3H, s), 3.6~3.7(4H, m)

3.8~4.1(4H, m), 4.7~4.8(1H, m), 7.25(1H, dd), 7.50(1H, d)

8.08(1H, d)

融点： 178～179 °C

実施例14～52

実施例 1～13の方法に準じて、表 3～9 に示す化合物を製造した。

表 3

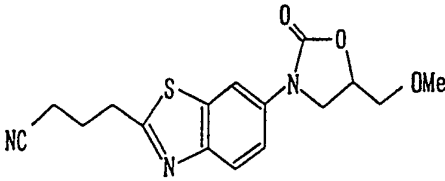
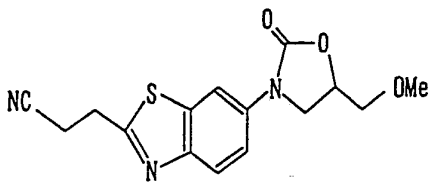
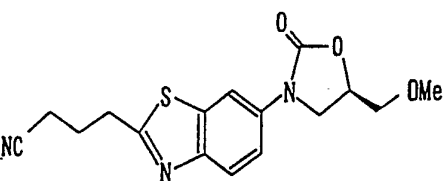
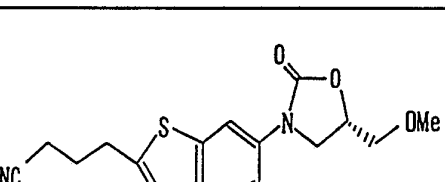
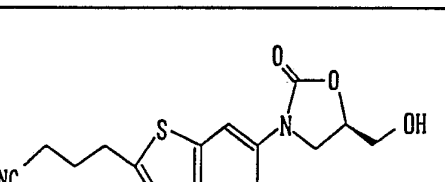
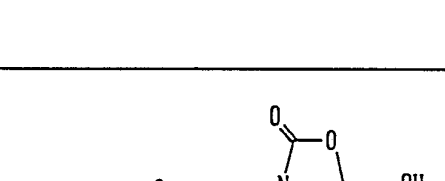
実施例 No.	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
14		(CDCl ₃) δ : 2.30(2H, m), 2.57(2H, t) 3.27(2H, t), 3.46(3H, s) 3.68(2H, d), 4.03(1H, dd) 4.14(1H, t), 4.81(1H, m) 7.54(1H, dd), 7.94(1H, d) 8.24(1H, d)	85~87
15		(CDCl ₃) δ : 3.00(2H, t), 3.44(2H, t) 3.45(3H, s), 3.68(2H, dd) 4.02(1H, dd), 4.13(1H, t) 4.80(1H, m), 7.55(1H, dd) 7.96(1H, d), 8.26(1H, d)	95~96
16		(CDCl ₃) δ : 2.23~2.32(2H, m) 2.56(2H, t), 3.24(2H, t) 3.44(3H, s), 3.66(2H, d) 4.04(1H, dd), 4.15(1H, t) 4.76~4.83(1H, m) 7.55(1H, dd), 7.93(1H, d) 8.22(1H, d)	56~57
17		(CDCl ₃) δ : 2.28(2H, m), 2.55(2H, t) 3.23(2H, t), 3.43(3H, s) 3.67(2H, d), 4.01(1H, dd) 4.12(1H, t), 4.79(1H, m) 7.53(1H, dd), 7.92(1H, d) 8.21(1H, d)	—
18		(CDCl ₃) δ : 2.24~2.32(2H, m), 2.58(2H, t), 3.24(2H, t) 3.80(1H, ddd) 4.04(1H, ddd) 4.10(1H, dd), 4.15(1H, t) 4.77~4.83(1H, m) 7.54(1H, dd), 7.93(1H, d) 8.22(1H, d)	149
19		(DMSO-d ₆) δ : 2.09(2H, m), 2.63(2H, t) 3.16(2H, t) 3.5~3.6(1H, m) 3.64~3.72(1H, m) 3.89(1H, t), 4.13(1H, t) 4.68~4.74(1H, m) 5.21(1H, t), 7.76(1H, dd) 7.91(1H, d), 8.19(1H, s)	148.5~ 149

表 4

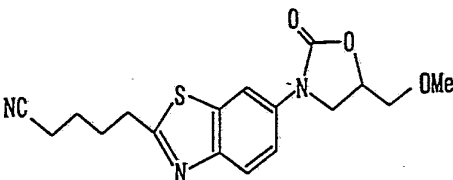
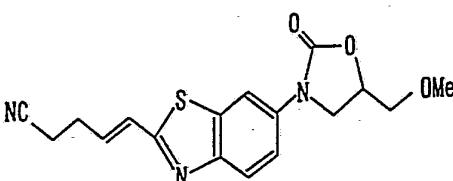
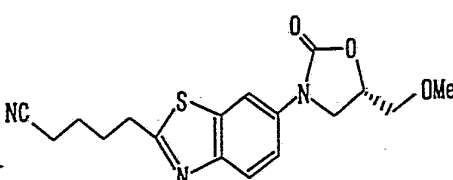
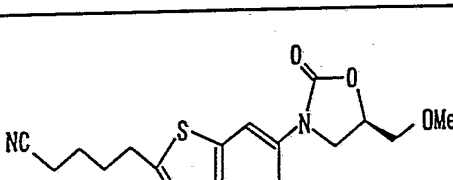
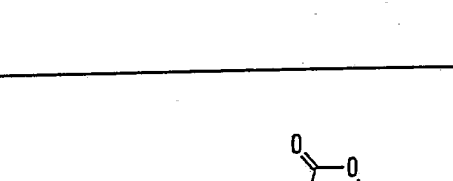
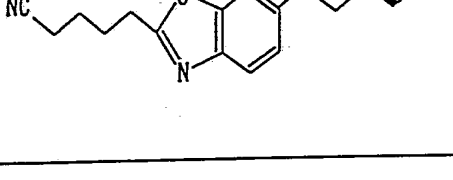
実施例 No.	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
2 0		(CDCl ₃) δ : 1.83(2H, m), 2.05(2H, m) 2.43(2H, t), 3.45(3H, s) 3.67(2H, d), 4.02(1H, dd) 4.14(1H, t), 4.80(1H, m) 7.52(1H, dd), 7.92(1H, d) 8.23(1H, d)	75~76
2 1		(CDCl ₃) δ : 2.59(2H, t), 2.67(2H, m) 3.44(3H, s), 3.67(2H, d) 4.02(1H, dd), 4.13(1H, t) 4.78(1H, m), 6.65(1H, m) 8.84(1H, d), 7.53(1H, dd) 7.93(1H, d), 8.23(1H, d)	63~64
2 2		(CDCl ₃) δ : 1.80(2H, m), 2.03(2H, m) 2.40(2H, t), 3.12(2H, t) 3.41(3H, s), 3.64(2H, d) 3.99(1H, dd), 4.11(1H, t) 4.74~4.81(1H, m) 7.50(1H, dd), 7.90(1H, d) 8.20(1H, d)	—
2 3		(CDCl ₃) δ : 1.82(2H, quin) 2.05(2H, quint) 2.42(2H, t), 3.15(2H, t) 3.43(3H, s), 3.68(2H, d) 4.0~4.2(2H, m) 4.7~4.9(1H, m) 7.52(1H, dd), 7.91(1H, d) 8.23(1H, d)	73~75
2 4		(CDCl ₃) δ : 1.79~1.86(2H, m) 2.02~2.10(2H, m) 2.43(2H, t), 3.16(2H, t) 3.80(1H, ddd) 4.04(1H, ddd) 4.09(1H, dd), 4.15(1H, t) 4.76~4.83(1H, m) 7.51(1H, dd), 7.92(1H, d) 8.22(1H, d)	85~86
2 5		(CDCl ₃) δ : 1.52(6H, s), 2.22(2H, dd) 2.38(2H, dd), 3.45(3H, s) 3.68(2H, d) 4.0~4.2(2H, m) 4.75~4.82(1H, m) 7.55(1H, dd), 7.95(1H, d) 8.25(1H, d)	96~97

表 5

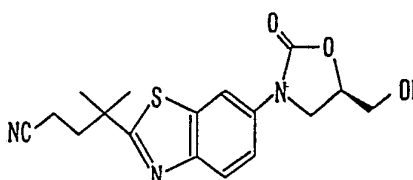
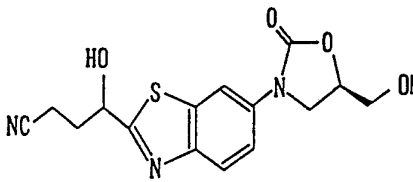
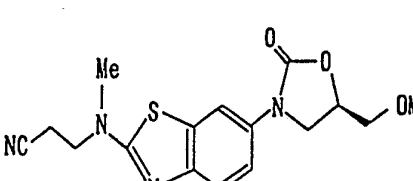
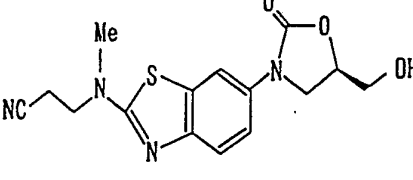
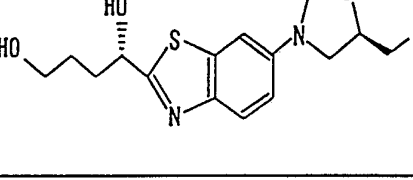
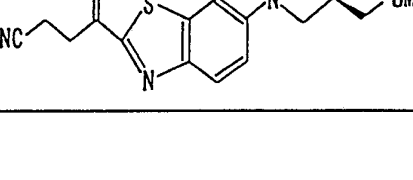
実施例 No	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
26		(CDCl ₃) δ : 1.53(6H, s), 2.22(2H, dd) 2.38(2H, dd) 3.77~3.84(1H, m) 4.0~4.2(3H, m) 4.75~4.83(1H, m) 7.56(1H, dd), 7.96(1H, d) 8.23(1H, d)	98~99
27		(CDCl ₃) δ : 2.1~2.4(2H, m) 2.5~2.7(2H, m) 3.42(3H, s) 3.6~3.7(2H, m) 3.9~4.1(2H, m) 3.60(1H, d) 4.7~4.9(1H, m) 5.1~5.2(1H, m) 7.50(1H, dd), 7.83(1H, d) 8.15(1H, d)	オイル
28		(CDCl ₃) δ : 2.86(2H, t), 3.29(3H, s) 3.45(3H, s), 3.66(2H, d) 3.93(2H, t), 3.96(1H, dd) 4.09(1H, t) 4.74~4.81(1H, m) 7.30(1H, dd), 7.52(1H, d) 8.08(1H, d)	オイル
29		(CDCl ₃) δ : 2.86(2H, t), 3.29(3H, s) 3.78(1H, ddd), 3.93(2H, t) 3.96~4.05(2H, m) 4.09(1H, t) 4.73~4.80(1H, m) 7.30(1H, dd), 7.52(1H, d) 8.05(1H, d)	120~ 122
30		(CDCl ₃) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m) 3.40(2H, s), 3.6~3.8(4H, m) 3.95(1H, t), 4.10(1H, t) 4.80(1H, m), 5.10(1H, m) 7.50(1H, dd), 7.80(1H, d) 8.05(1H, d)	137~ 138
31		(CDCl ₃) δ : 2.82(2H, t), 3.43(3H, s) 3.68(2H, t), 3.69(2H, t) 4.05(1H, dd), 4.16(1H, t) 4.78~4.84(1H, m) 7.81(1H, dd), 8.16(1H, d) 8.28(1H, d)	141~ 142

表 6

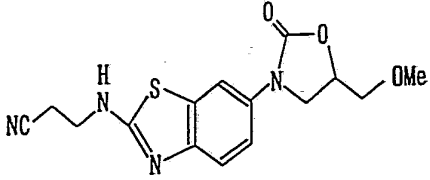
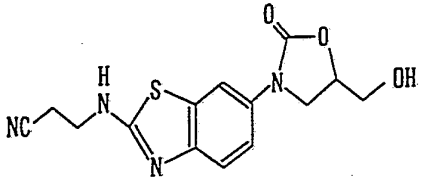
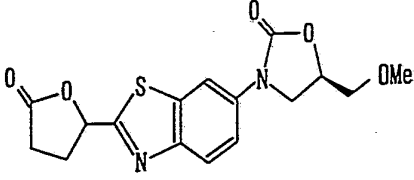
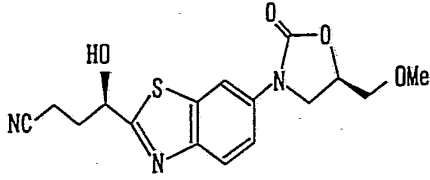
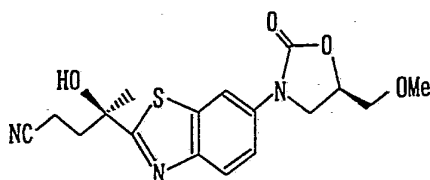
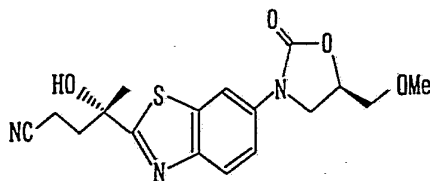
実施例 No.	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
3 2		(CDCl ₃) δ : 2.88(2H, t), 3.44(3H, s) 3.66(2H, d), 3.82(2H, t) 3.96(1H, dd), 4.09(1H, t) 4.74~4.81(1H, m) 5.45(1H, bs), 7.29(1H, dd) 7.52(1H, d), 8.02(1H, d)	145~ 146
3 3		(CDCl ₃) δ : 2.90(3H, t) 3.76~3.90(3H, m) 4.00(1H, ddd) 4.03(1H, dd), 4.12(1H, t), 4.76~4.83(1H, m) 7.28(1H, dd), 7.57(1H, d) 8.04(1H, d)	149~ 150
3 4		(CDCl ₃) δ : 2.6~2.9(4H, m) 5.8~5.9(1H, m) 3.43(3H, s), 7.68(1H, m) 3.68(2H, d), 8.00(1H, d) 4.0~4.2(2H, m) 8.24(1H, m) 4.7~4.9(1H, m)	121~ 122
3 5		(CDCl ₃) δ : 2.1~2.4(2H, m) 2.5~2.7(2H, m) 3.42(3H, s) 3.6~3.7(2H, m) 3.9~4.1(2H, m) 3.60(1H, d) 4.7~4.9(1H, m) 5.1~5.2(1H, m) 7.50(1H, dd), 7.83(1H, d) 8.15(1H, d)	99
3 6		(CDCl ₃) δ : 1.75(3H, s) 2.2~2.6(4H, m) 3.45(3H, s), 3.66(2H, d) 3.75~3.83(1H, m) 4.0~4.2(2H, m) 7.58(1H, dd), 7.95(1H, d) 8.28(1H, d)	—
3 7		(CDCl ₃) δ : 1.70(3H, s) 2.3~2.6(4H, m) 3.40(3H, s), 3.70(2H, m) 4.00(1H, dd), 4.10(1H, t) 4.80(1H, m), 7.55(1H, dd) 7.95(1H, d), 8.25(1H, d)	90~91

表 7

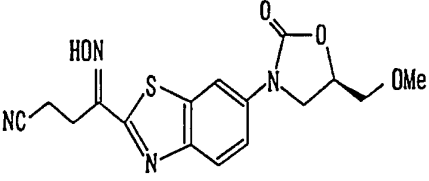
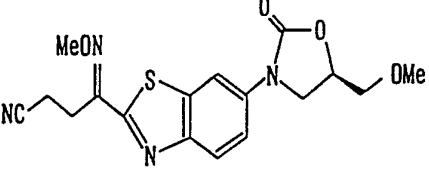
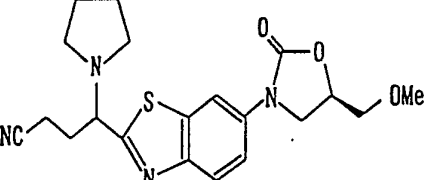
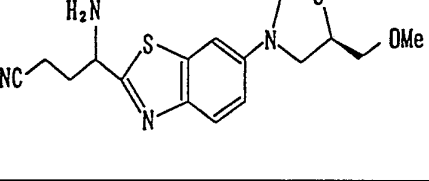
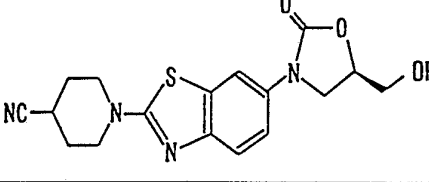
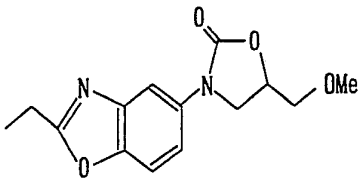
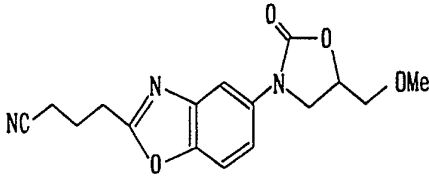
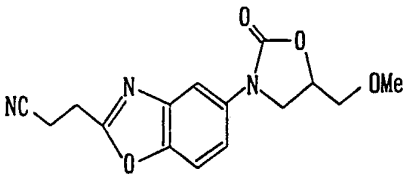
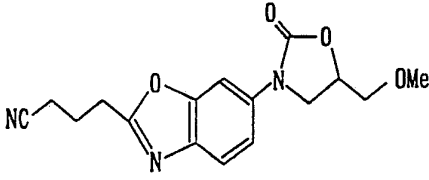
実施例 No	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
3 8		(CDCl ₃) δ : 2.7~3.0(2H, m) 3.34(2H, t), 3.44(3H, s) 3.6~3.8(2H, m) 4.0~4.3(2H, m) 4.8~4.9(1H, m) 7.58(3/5H, dd) 7.77(2/5H, dd) 7.98(3/5H, d) 8.08(2/5H, d) 8.20(2/5H, d) 8.25(3/5H, d)	139~ 140
3 9		(CDCl ₃) δ : 2.77(2/3H, t) 2.88(4/3H, t) 3.3~3.4(2H, m) 3.42(3H, s) 3.6~3.7(2H, m) 4.0~4.2(2H, m) 4.12(1H, s), 4.20(2H, s) 4.7~4.9(1H, m) 7.60(1/3H, dd) 7.70(2/3H, dd) 7.98(1/3H, d) 8.08(2/3H, d) 8.20(1/3H, d) 8.27(2/3H, d)	150~ 151
4 0		(CDCl ₃) δ : 1.7~1.9(4H, m) 2.2~2.5(4H, m) 2.6~2.8(4H, m) 3.43(3H, s), 3.68(2H, d) 3.9~4.2(3H, m) 4.7~4.9(1H, m) 7.58(1H, dd), 7.97(1H, d) 8.25(1H, d)	76~77 塩 酸 塩
4 1		(CDCl ₃) δ : 2.2~2.4(2H, m) 2.5~2.7(2H, m) 3.44(3H, s), 3.67(2H, d) 3.9~4.2(2H, m) 4.7~4.9(1H, m) 7.58(1H, dd), 7.96(1H, d) 8.22(1H, d)	245~ 247 フマル酸 塩
4 2		(DMSO-d ₆) δ : 1.80(2H, m), 2.00(2H, m) 3.00(3H, s) 3.20~3.80(6H, m) 4.10(2H, t), 4.70(1H, m) 5.20(1H, t), 7.45(2H, m) 8.00(1H, d)	178~ 180

表 8

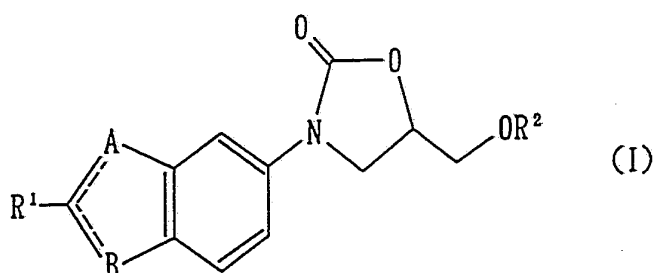
実施例 No.	構 造	^1H -NMRスペクトル	融 点 ($^{\circ}\text{C}$)
4 3		(CDCl_3) δ : 2.90(4H, t), 3.45(3H, s) 3.65(2H, d), 3.95(4H, t) 3.96(1H, t), 4.10(1H, t) 4.80(1H, m), 7.35(1H, dd) 7.60(1H, d), 8.10(1H, d)	115~ 116
4 4		(CDCl_3) δ : 2.83(3H, s), 3.44(3H, s) 3.68(2H, d), 3.99(1H, dd) 4.12(1H, dd), 4.80(1H, m) 7.79(1H, d), 7.83(1H, d) 7.95(1H, dd)	139~ 140
4 5		(CDCl_3) δ : 3.50(3H, s), 3.57(2H, s) 3.6~3.8(2H, m) 3.9~4.1(2H, m) 4.9~5.0(1H, m) 7.10(1H, dd), 7.55(1H, d) 7.95(1H, d), 8.94(1H, s)	アモル ファス
4 6		(CDCl_3) δ : 2.20(1H, m), 2.40(1H, m) 2.60(1H, m), 2.70(1H, m) 3.45(3H, s), 3.65(2H, m) 3.95(1H, dd), 4.10(1H, t) 4.50(1H, br. s) 4.80(1H, m), 5.20(1H, m) 7.80(2H, s), 7.90(1H, s)	103~ 105
4 7		(CDCl_3) δ : 2.30(2H, d-t) 2.55(2H, t), 3.25(2H, t) 3.45(3H, s), 3.70(2H, dd) 4.00(1H, dd), 4.15(1H, t) 4.80(1H, m), 7.80(1H, dd) 7.90(2H, m)	84~85
4 8		(CDCl_3) δ : 3.44(3H, s), 3.68(2H, d) 4.0~4.2(2H, m) 4.7~4.9(1H, m) 7.5~7.6(4H, m) 7.7~7.9(2H, m) 8.2~8.3(2H, m)	153~ 154

表 9

実施例 No.	構 造	¹ H-NMRスペクトル	融 点 (°C)
49		(CDCl ₃) δ : 1.43(3H, t), 2.97(2H, q) 3.44(3H, s), 3.68(2H, m) 3.9~4.1(2H, m) 4.7~4.9(1H, m) 7.4~7.5(1H, d) 7.6~7.8(2H, m)	102~ 103
50		(CDCl ₃) δ : 2.28(2H, quint) 2.60(2H, t), 3.10(2H, t) 3.45(3H, s), 3.68(2H, d) 3.9~4.1(2H, m) 4.7~4.8(1H, m) 7.47(1H, d) 7.7~7.8(2H, m)	98~99
51		(CDCl ₃) δ : 3.00(2H, t), 3.32(2H, t) 3.45(3H, s), 3.68(2H, d) 3.9~4.1(2H, m) 4.7~4.8(1H, m) 7.50(1H, d) 7.7~7.8(2H, m)	106~ 107
52		(CDCl ₃) δ : 2.40(2H, quint) 2.60(2H, t) 3.13(2H, t), 3.44(3H, s) 3.6~3.7(2H, m) 3.9~4.1(2H, m) 4.7~4.8(1H, m) 7.35(1H, dd) 7.64(1H, d), 7.98(1H, d)	97~98

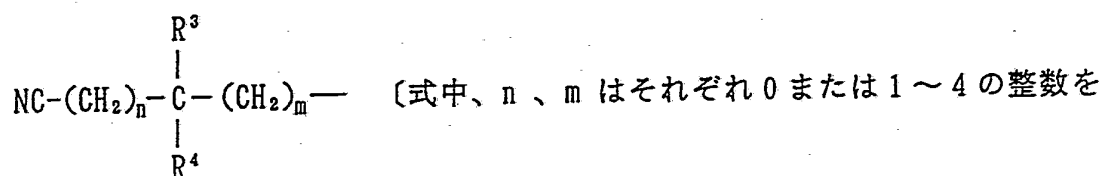
請求の範囲

1. 一般式(I) で示されるオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。



{式中、A、Bはそれぞれ窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。但し、A、Bのうちどちらか一方は窒素原子でなければならない。

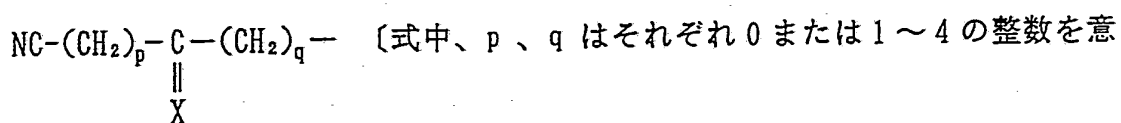
R¹は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、シアノアルケニル基、式



意味する。R³、R⁴は同一または相異なる水素原子、水酸基、低級アルキル基、

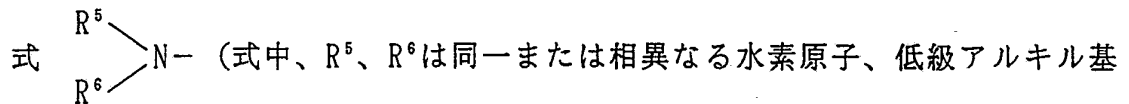
低級アルコキシ基または式 $\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^7 \\ \searrow \text{R}^8 \end{matrix}$ (式中、R⁷、R⁸は同一または相異なる水

素原子または低級アルキル基を意味する。また、R⁷、R⁸は結合している窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよい。さらにこの環は置換基を有していてもよい。) で示される基を意味する。) で示される基、式



味する。Xは酸素原子、硫黄原子または式 =N-OR^9 (式中、R⁹は水素原子また

は低級アルキル基を意味する。)で示される基を意味する。)で示される基、



またはシアノアルキル基を意味する。また R^5 と R^6 は結合している窒素原子と一緒になって環を形成していてもよい。さらにこの環は置換基を有していてもよい。)で示される基、式 $NC-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s-$ (式中、 r 、 s はそれぞれ0または1～4の整数を意味する。 Y は酸素原子、硫黄原子または式 $-NH-$ で示される基を意味する。)で示される基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基、カルバモイルアルキル基またはシアノアルキルカルバモイル基を意味する。

R^2 は水素原子または低級アルキル基を意味する。

また $\equiv$ で示される結合は、単結合または2重結合を意味する。}

2. Aが硫黄原子、Bが窒素原子である請求項1記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
3. Aが窒素原子、Bが硫黄原子である請求項1記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
4. 一般式(I)で示される化合物が3-[2-(1-ヒドロキシ-3-シアノプロピル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノンである請求項1記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
5. 一般式(I)で示される化合物が3-[2-(3-シアノプロピル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノンである請求項1記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
6. 一般式(I)で示される化合物が3-[2-(1-ヒドロキシ-4-シアノブチル)ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノンである請求項

- 1 記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
7. 一般式(I) で示される化合物が3-[2-(4-シアノブチル) ベンゾチアゾール-6-イル]-5-メトキシメチル-2-オキサゾリジノンである請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩。
8. 請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤。
9. 請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするモノアミンオキシダーゼ-A阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤。
10. 請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする抗うつ剤。
11. 治療有効量の請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩と、薬理学的に許容できる賦形剤とを含有する医薬組成物。
12. モノアミンオキシダーゼ阻害作用が有効な疾患の治療薬を作るという請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩の用途。
13. モノアミンオキシダーゼ-A阻害作用が有効な疾患の治療薬を作るという請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩の用途。
14. 抗うつ剤を作るという請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体またはその薬理学的に許容できる塩の用途。
15. 治療有効量の請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を、モノアミンオキシダーゼ阻害作用が有効な疾患にかかっている患者に投与するという疾患の治療方法。
16. 治療有効量の請求項1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を、モノアミンオキシダーゼ-A阻害作用が有効な疾患に

かかっている患者に投与するという疾患の治療方法。

17. 治療有効量の請求項 1 記載のオキサゾリドン誘導体および／またはその薬理学的に許容できる塩を、抗うつ剤の投与が有効な疾患にかかっている患者に投与するという疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01257

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D263/56, C07D417/12, C07D417/14, A61K31/42, A61K31/425		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D263/56, C07D417/12, C07D417/14, A61K31/42, A61K31/425	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	JP, A, 57-53473 (Delalande S.A.), March 30, 1982 (30. 03. 82), & US, A, 4517197	1-14
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
November 18, 1992 (18. 11. 92)		December 15, 1992 (15. 12. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 15~17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15 to 17 pertain each to a medical treatment of the human body by curing.

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 01257

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁴ C07D263/56, C07D417/12, C07D417/14, A61K31/42, A61K31/425		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D263/56, C07D417/12, C07D417/14, A61K31/42, A61K31/425	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 57-53473 (デラランド・ソジェテ・アノニム) 30. 3月. 1982 (30. 03. 82) &US, A, 4517197	1-14
※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
18. 11. 92	15. 12. 92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 9 2 8 3
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 佐 伯 とも子 ㊞	

第2ページから続く情報

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 **15～17** は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
請求の範囲 15～17 は、人の身体の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。