

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535560

(P2005-535560A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
A61K 31/55	A 6 1 K 31/55	4 C O 6 4
A61K 51/00	A 6 1 P 25/00 1 O 1	4 C O 8 5
A61P 25/00	C O 7 D 453/02	4 C O 8 6
C07D 453/02	A 6 1 K 49/02 C	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2003-547390 (P2003-547390)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月26日 (2002.11.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年6月22日 (2004.6.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/037715
 (87) 国際公開番号 W02003/045940
 (87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)
 (31) 優先権主張番号 60/334,012
 (32) 優先日 平成13年11月28日 (2001.11.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504396379
 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
 アメリカ合衆国ミシガン州49007, カラマズー, ヘンリエッタ・ストリート 301
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106231
 弁理士 矢野 正樹
 (72) 発明者 ジャン-ミン・フ
 カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブリティッシュ・コロンビア、バーナビー、グレインジ・ストリート804-4288番

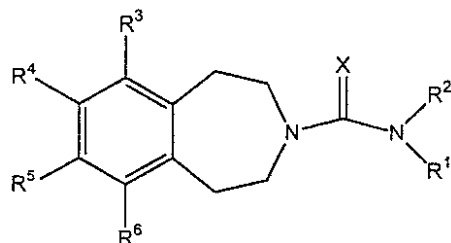
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用の化合物

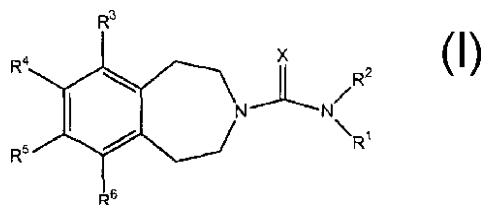
(57) 【要約】

本発明は、式 I :

【化 1】



式 I



(II)

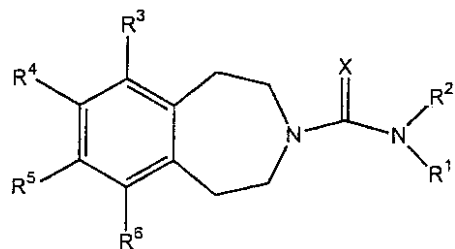
[式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は本明細書中で定義された値のいずれかを有する]の化合物ならびに該化合物を含む医薬組成物を提供する。本発明は、また、治療方法ならびに式 I の化合物を調製するのに有用な製法および中間体を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

10

[式中、X は O、S、または N - R_b であり；R¹ は - Y - Q - Z であり；

Y は複素環、置換された複素環、ヘテロアリアル、または置換されたヘテロアリアルであり；

Q は存在しないか、- O -、- S (O)_m -、- N R_a -、またはアルキレンであり；

Z はアリアル、置換されたアリアル、複素環、置換された複素環、ヘテロアリアル、置換されたヘテロアリアル、または Q も存在しない場合は存在せず；

R² は水素、C₁ - 8 アルキル、またはアリアル (C₁ - 8 アルキレン -) であり；R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は、各々、独立して水素、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、N₃、アミジン、グアニジン、チオグアニジン、シアノグアニジン、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 ハロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、C₁ - 8 ハロアルコキシ、C₃ - 8 シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、置換されたヘテロアリアル、- S (O) N R_c R_d、- S (O)₂ N R_c R_d、- N R_c R_d、- S (O)_m R_a、- C (= O) N R_c R_d、- C (= S) N R_c R_d、- N (R_a) - S (O) R_a、または - N (R_a) - S (O)₂ R_a であり；各 R_a は、独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルカノイル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、アリアル、アリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、複素環、または複素環 (C₁ - 8 アルキレン -) であり；R_b は水素、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルカノイル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、シアノ、アリアル、アリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、複素環、または複素環 (C₁ - 8 アルキレン -) であり；R_c および R_d の各々は、独立して、水素、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルカノイル、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、アリアル、アリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル (C₁ - 8 アルキレン -)、複素環、または複素環 (C₁ - 8 アルキレン -) であり；あるいは R_c および R_d は、それらが結合している窒素と一緒にアゼピノ、ピペラジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；

各 m は、独立して、0、1、または 2 である]

で示される化合物またその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

Y がヘテロアリアルまたは置換されたヘテロアリアルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Y がピリジン - 3 - イルまたは 2 - ハロ - ピリジン - 3 - イルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

20

30

40

50

Yが複素環または置換された複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Yがピペリジン-3-イルまたはキヌクリジン-3-イルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】

Yがピリジン-3-イルである請求項1記載の化合物。

【請求項7】

Yが複素環またはヘテロアリアルであり、各々がヒドロキシで置換され、QおよびZが共に存在しない請求項1記載の化合物。

【請求項8】

Qが-O-であって、Zが置換されたヘテロアリアルである請求項1記載の化合物。

【請求項9】

Qが-O-であって、Zが置換されたアリアルである請求項1記載の化合物。

【請求項10】

Qが-O-であって、Zが2-メチル-ピリジン-3-イルである請求項1記載の化合物。

【請求項11】

Qが-O-であって、Zがアルコキシ置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項12】

Qが-O-であって、Zが4-ハロ置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項13】

Qが-O-であって、Zがハロおよびアルキル置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項14】

Qが-O-であって、Zがハロおよびジアルキル置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

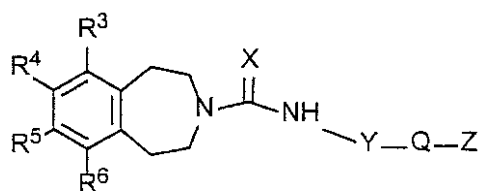
【請求項15】

Qが-O-であって、Zがジハロ置換されたフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項16】

化合物が式II:

【化2】



式II

[式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Q、X、YおよびZは請求項1記載通りである]で示される化合物である請求項1記載の化合物。

【請求項17】

Yが複素環または置換された複素環である請求項16記載の化合物。

【請求項18】

Yがヘテロアリアルまたは置換されたヘテロアリアルである請求項16記載の化合物。

【請求項19】

化合物が式III:

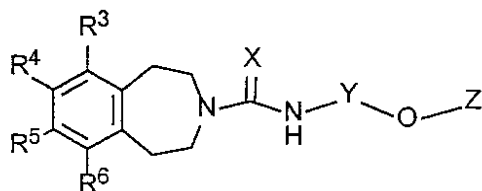
10

20

30

40

【化 3】



式 III

[式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X および Y は請求項1記載通りである]
 の化合物である請求項1記載の化合物。

10

【請求項20】

Y が複素環または置換された複素環であり、 Z がアリール、置換されたアリール、複素環、置換された複素環、ヘテロアリール、または置換されたヘテロアリールである請求項19記載の化合物。

【請求項21】

Y がヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールであり、 Z がアリール、置換されたアリール、複素環、置換された複素環、ヘテロアリール、または置換されたヘテロアリールである請求項19記載の化合物。

【請求項22】

R^1 が6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イルであって、 X が O である請求項1記載の化合物。

20

【請求項23】

R^2 が水素である請求項1記載の化合物。

【請求項24】

R^2 が C_{1-8} アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項25】

R^2 がアリール(C_{1-8} アルキレン-)である請求項1記載の化合物。

【請求項26】

R^3 が $-H$ である請求項1記載の化合物。

30

【請求項27】

R^3 がハロゲンである請求項1記載の化合物。

【請求項28】

R^3 がアルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項29】

R^4 が $-H$ である請求項1記載の化合物。

【請求項30】

R^4 が置換されたヘテロアリールである請求項1記載の化合物。

【請求項31】

R^4 が2,5-ジメチルピロル-1-イルである請求項1記載の化合物。

40

【請求項32】

R^4 がハロゲンである請求項1記載の化合物。

【請求項33】

R^4 がアルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項34】

R^5 が $-H$ である請求項1記載の化合物。

【請求項35】

R^6 が $-H$ である請求項1記載の化合物。

【請求項36】

R^6 がハロゲンである請求項1記載の化合物。

50

【請求項 37】

R⁶ がアルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 38】

化合物が、1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[d]アゼピン-3-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド; N-[2-クロロピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-(6-クロロピリジン-3-イル)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-ピペリジン-3-イル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[(3R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[(3S)-1-アザビシクロ(2.2.2)オクト-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; またはその医薬上許容される塩からなる群から選択される請求項 16 記載の化合物。

10

【請求項 39】

化合物が、N-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; 7-(2, 5-ジメチル-1H-ピロル-1-イル)-N-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; 7-クロロ-N-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; 7-クロロ-8-メチル-N-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-メトキシピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(4-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(2-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(2-イソプロポキシフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(2-メチル-4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(3-メチル-4-クロロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(2, 4-ジクロロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; N-[6-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド; またはその医薬上許容される塩からなる群から選択される請求項 19 記載の化合物。

20

30

40

【請求項 40】

請求項 1 から 39 いずれか 1 記載の化合物および医薬上許容される賦形剤からなる医薬組成物。

【請求項 41】

医学診断または療法における使用のための請求項 1 から 39 いずれか 1 記載の化合物。

【請求項 42】

療法が中枢神経系の病気または障害の治療である請求項 39 記載の化合物。

【請求項 43】

50

中枢神経系の病気または障害の治療または予防用の医薬を調製するための請求項 1 から 3 9 いずれか 1 記載の化合物の使用。

【請求項 4 4】

請求項 1 から 3 9 いずれか 1 記載の化合物の治療上有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、5 - H T 受容体が関与し、5 - H T 機能の変調が望まれる哺乳動物の病気または疾患を治療する方法。

【請求項 4 5】

請求項 1 から 3 9 いずれか 1 記載の化合物の治療上有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における中枢神経系の病気または障害を治療あるいは予防する方法。

10

【請求項 4 6】

1 つ以上の放射性同位体を含む請求項 1 から 3 9 いずれか 1 記載の式 I の化合物である放射標識された化合物。

【請求項 4 7】

1 つ以上の炭素 - 1 1、フッ素 - 1 8、フッ素 - 1 9、ヨウ素 - 1 2 3 またはヨウ素 - 1 2 5 を含む請求項 4 6 記載の化合物。

【請求項 4 8】

組織を請求項 4 6 記載の放射標識された化合物と接触させることを特徴とする 5 - H T 受容体からなる組織をイメージし、該組織に結合する化合物を検知する方法。

【発明の詳細な説明】

20

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本出願は、その全文において引用によって本明細書に組み込まれる 3 5 U.S.C. 1 1 9 (e) (i) に基づいて 2 0 0 1 年 1 1 月 2 8 日に出願された米国仮出願シリアル番号 6 0 / 3 3 4 0 1 2 の利益を主張する。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、下記するように、式 I の尿素化合物を提供する。これらの化合物およびその医薬上許容される塩は、セロトニン受容体リガンドであり、5 - H T 受容体活性に関係する様々な病気および疾患を治療するのに有用である。

30

【0 0 0 3】

発明の背景

セロトニンは、中枢神経系で発症する多くの病気および疾患に関係がある。これらは、睡眠、摂食、疼痛知覚、体温調節、血圧調節、鬱病、不安、統合失調症、および他の体の状態を含む。R. W. Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, ed. Neville V. Osborne, John Wiley and Sons (1982), p 221; D. J. Boullin, *Serotonin in Mental Abnormalities 1*, John Wiley and Sons (1978), p.316; J. Barchasら, *Serotonin and Behavior*, Academic Press, New York, New York (1973); Barnes N.M.; *A Review Of Central 5-HT Receptors And Their Function*, *Neuropharmacology*, 38, (1999), 1083-1152。セロトニンは、また、様々な収縮性、分泌性、および電気生理学的な効果を仲介すると考えられている消化器系といった末梢系においても重要な役割を果たす。

40

【0 0 0 4】

体内におけるセロトニンの広範囲な分布の結果として、セロトニン作動性システムに影響する薬物に大きな興味が存在する。特に、受容体 - 特異的アゴニストおよびアンタゴニストは、不安、鬱病、高血圧症、偏頭痛、肥満、強迫性障害、統合失調症、自閉症、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン症、およびハンチントン舞踏病といった神経変性障害、および化学療法誘発性嘔吐を含む広範囲の障害の治療への興味が存在する。M. D. Gershonら, *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); P.R. Saxenaら, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15:Supplement 7 (1990)。

50

【 0 0 0 5 】

セロトニン受容体 (5 - H T _{1 - 7}) の主要なクラスは、公式に分類された 1 4 ないし 1 8 の別々の受容体からなる。Glennonら, Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990, 14, 35; および D. Hoyerら Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203参照。サブタイプアイデンティティー、分布、構造、および機能に関する最近発見された情報は、改良された治療的プロファイル、例えばより少ない副作用を有する新しいサブタイプ特異的剤を同定することが可能であることを示唆する。

【 0 0 0 6 】

例えば、受容体の 5 - H T ₂ ファミリーは、一次構造、二次伝達系、および作動的プロファイルに基づき一緒にグループ化された 5 - H T _{2A}、5 - H T _{2B}、および 5 - H T _{2C} サブタイプからなる。全ての 3 つのサブタイプは、G - 蛋白質にカップリングしており、ホスホリパーゼ C を主要な伝達メカニズムとして活性化し、7 回膜貫通構造を含む。3 つの 5 - H T ₂ サブタイプの分布において特徴的な差異が存在する。5 - H T _{2B} および 5 - H T _{2A} 受容体は、末梢で広く分布するが、5 - H T _{2C} 受容体は、ヒトの脳の多くの領域で高く発現するため、中枢神経系においてのみ発見されている。G. Baxterら, Trends in Pharmacol. Sci., 1995, 16, 105-110 参照。

10

【 0 0 0 7 】

サブタイプ 5 - H T _{2A} は、血管収縮、血小板凝集、および気管支収縮と関連しているが、サブタイプ 5 - H T _{2C} は、鬱病、不安、強迫性障害、パニック障害、恐怖症、精神医学的症候群、および肥満を含む病気と関連している。5 - H T _{2B} 受容体の薬理学的役割についてはあまり知られていない。F. Jenckら, Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, 7, 1587-1599; M. Bosら, J. Med. Chem., 1997, 40, 2762-2769; J.R. Martinら, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 286, 913-924; S.M. Bromidgeら, J. Med. Chem., 1998, 41, 1598-1612; G.A. Kennett, IDrugs, 1998, 1, 456-470; および A. Dekeyneら, Neuropharmacology, 1999, 38, 415-423; Isaac, M., Drugs of the Future, 2001, 26, 383-393参照。

20

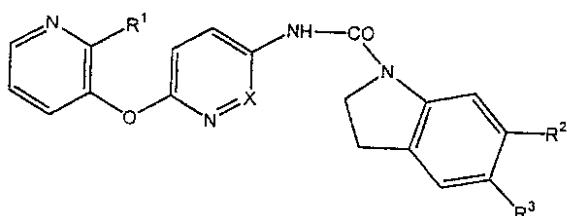
【 0 0 0 8 】

情報開示

国際特許出願公開番号 W O 9 7 / 4 8 6 9 9 は、不安のような C N S 障害の治療に有用な一般式

30

【 化 1 】



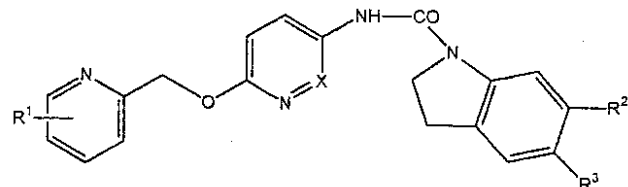
の化合物を開示する。

【 0 0 0 9 】

国際特許出願公開番号 W O 9 7 / 4 8 7 0 0 は、不安のような C N S 障害の治療に有用な一般式

40

【 化 2 】



の化合物を開示する。

上記の報告にもかかわらず、5 - H T 受容体関連の病気および疾患を治療するのに有用

50

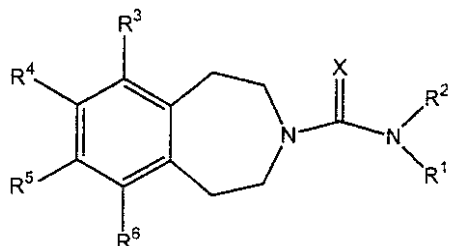
な医薬剤への必要性が現存する。

【0010】

発明の概要

本発明により、有用な生物学的活性、および特に5-HT受容体リガンドとしての活性を示す新規な化合物を提供する。すなわち、本発明は式I：

【化3】



式 I

10

[式中、XはO、S、またはN-R_bであり；

R¹は-Y-Q-Zであり；

Yは複素環、置換された複素環、ヘテロアリアル、または置換されたヘテロアリアルであり、

Qは存在しないか、あるいは-O-、-S(O)_m-、-NR_a-、またはアルキレンであり；

Zはアリアル、置換されたアリアル、複素環、置換された複素環、ヘテロアリアル、置換されたヘテロアリアル、またはQも存在しない場合には存在せず；

R²は水素、C₁₋₈アルキル、またはアリアル(C₁₋₈アルキレン-)であり；

R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、各々、独立して、水素、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、N₃、アミジン、グアニジン、チオグアニジン、シアノグアニジン、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈ハロアルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、置換されたヘテロアリアル、-S(O)NR_cR_d、-S(O)₂NR_cR_d、-NR_cR_d、-S(O)_mR_a、-C(=O)NR_cR_d、-C(=S)NR_cR_d、-N(R_a)-S(O)R_a、または-N(R_a)₂-S(O)₂R_aであり；

各R_aは、独立して、水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルカノイル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、アリアル、アリアル(C₁₋₈アルキレン-)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル(C₁₋₈アルキレン-)、複素環、または複素環(C₁₋₈アルキレン-)であり；

R_bは水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルカノイル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、シアノ、アリアル、アリアル(C₁₋₈アルキレン-)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル(C₁₋₈アルキレン-)、複素環、または複素環(C₁₋₈アルキレン-)であり；

R_cおよびR_dの各々は、独立して、水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルカノイル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、アリアル、アリアル(C₁₋₈アルキレン-)、ヘテロアリアル、ヘテロアリアル(C₁₋₈アルキレン-)、複素環、または複素環(C₁₋₈アルキレン-)であり；あるいはR_cおよびR_dはそれらが結合している窒素と一緒にあってアゼピノ、ピペラジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成し；

各mは独立して0、1、または2である]

で示されるN-置換1,2,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン化合物、またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0011】

もう一つの態様において、本発明は：

50

式 I の化合物、またはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物、該組成物は好ましくは治療上有効量の該化合物または塩を含む；

治療上有効量の式 I の化合物、またはその医薬上許容される塩を、5 - H T 受容体が関与し、5 - H T 機能の変調が望まれるヒトのごときそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする該哺乳動物における病気または疾患を治療する方法；

治療上有効量の式 I の化合物またはその医薬上許容される塩をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における中枢神経系の病気または障害を治療する方法；

例えば、不安、肥満、鬱病、またはストレス関連の病気といった 5 - H T 関連の病気の治療あるいは予防といった医学診断または療法において使用するための式 I の化合物またはその医薬上許容される塩；

その必要がある哺乳動物における中枢神経系の病気または障害を治療または予防するのに有用な医薬を調製するための式 I の化合物、またはその医薬上許容される塩の使用； および

変調有効量の式 I の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする 5 - H T 受容体機能を変調する方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、また、式 I の化合物を調製するのに有用な本明細書中に開示する合成中間体およびプロセスを提供する。

式 I の化合物は 5 - H T リガンドである。すなわち、式 I の放射標識された化合物は、医学療法および診断のためのイメージング剤ならびにバイオマーカーとして有用である。そのような放射標識された化合物は、また、5 - H T 機能および活性を研究するための薬理学ツールとして有用である。従って、本発明は、また、式 I の放射標識された化合物、またはその塩を提供する。

【 0 0 1 3 】

式 I の化合物は、当該分野でよく知られる技術を用いて標識することができる。例えば、放射性同位体は、当該分野でよく知られる技術を用いて、化合物に一体化し、または式 I の化合物に添加してもよい。例えば、Arthur Murry III, D. Lloyd Williams; Organic Synthesis with Isotopes, vol. I および II, Interscience Publishers Inc., N.Y. (1958) および Melvin Calvin's Isotopic Carbon John Wiley and Sons Inc., N.Y. (1949) 参照。検知可能な放射性同位体はいずれも標識として使用できる。例えば、適した放射性同位体には：炭素 - 11、フッ素 - 18、フッ素 - 19、ヨウ素 - 123 およびヨウ素 - 125 が含まれる。好ましくは、式 I の化合物は、1 つ以上のハロゲンの放射性同位体（例えばヨウ素 - 123）を芳香環に付着することによって、あるいは式 I の化合物の窒素を放射性同位体を有するフェニル基からなる基でアルキル化することによって標識することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明は、また、医学診断または療法において使用するための式 I の放射標識された化合物、ならびに式 I の放射標識された化合物を使用して医学診断あるいは療法に対して有用な医薬を調製する方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる態様および具体例は、実施例ならびに添付の請求の範囲と共に、次の詳細な記載を見れば当業者には明らかになるだろう。本発明は、様々な形態の具体例を許容するが、今後の記載は本発明の特定の具体例であり、この開示は説明的なものであって、本明細書記載の特定の具体例に本発明を制限するものではない。

【 0 0 1 6 】

発明の詳細な記載

本発明の化合物は、中枢神経系の病気および障害を治療するのに有用である。式 I の化合物が活性を持ち得る中枢神経系特有の病気または疾患には：肥満、鬱病、統合失調症、分裂病様障害、分裂感情障害、妄想性障害、ストレス関連病、例えば一般的不安障害、

10

20

30

40

50

パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、免疫系低下、ストレスに誘発された泌尿器、消化器系または心血管系の問題、例えば腹圧性尿失禁、神経変性疾患、自閉症、化学療法 - 誘発性嘔吐、高血圧、偏頭痛、頭痛、群発性頭痛、例えばヒトといった哺乳動物における性的機能障害、中毒障害および禁断症候群、適応障害、年齢 - 関連性学習障害および精神障害、拒食症、無気力、一般的医学疾患による注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、例えば、痴呆、精神的遅滞または精神錯乱といった減少した認識に関連した不穏を含む行動障害；双極性障害、過食症、慢性的疲労症候群、行動障害、気分循環性障害、気分変調性障害、線維筋痛症および他の身体表現性障害、吸引障害、中毒障害、例えばハンチントン舞蹈病または遅発性ジスキネジアといった動作障害、反対挑戦性障害、末端性神経障害、心的外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害、精神病性障害（短時間および長時間持続する障害、医学的疾患による精神病性障害、精神病性障害 N O S）、気分障害（重度鬱病または精神病性障害との双極性障害）、季節性感情障害、睡眠障害、特異的発達障害、動揺障害、選択的セロトニン再取込阻害（SSRI）「息切れ（pop out）」症候群または例えばチューレット症候群のようなチック障害が含まれるが、これに限定されるわけではない。処置には、予防的処置が含まれる。

【0017】

特記しない限り、次の定義が使用される： 八口はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。アルキル、アルコキシ等は直鎖および分岐基の両方を表示する；しかし、「プロピル」のごとき個々の基への言及は直鎖基のみを含み、「イソプロピル」のごとき分岐鎖異性体は具体的に言及される。用語「アルキレン」は二価の直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖（例えば、エチレン - CH_2CH_2 - ）を指す。用語「アリール C_{1-8} アルキレン - 」は、置換基の付着地点を提供するアルキレン部位に付着しているアリール基からなる置換基を意味する。用語「アリール（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等を含む。用語「置換されたアリール（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、置換基の付着地点を供するアルキレン部位に付着している置換されたアリール基からなる置換基を意味する。

【0018】

用語「ヘテロアリール（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、置換基の付着地点を供するアルキレン部位に付着しているヘテロアリール基からなる置換基を意味する。

用語「置換されたヘテロアリール（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、置換基の付着地点を供するアルキレン部位に付着している置換されたヘテロアリール基からなる置換基を意味する。

【0019】

用語「複素環（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、置換基の付着地点を供するアルキレン部位に付着している複素環基からなる置換基を意味する。

用語「置換された複素環（ C_{1-8} アルキレン - ）」は、置換基の付着地点を供するアルキレン部位に付着している置換された複素環基からなる置換基を意味する。

【0020】

「アリール」は、フェニル基、または少なくとも1つの環が芳香性である約9ないし10の環原子を有するオルト - 融合二環炭素環基を表示する。アリールの非 - 限定的な例には、フェニル、ナフチル、およびインデニルが含まれる。

【0021】

「ヘテロアリール」は炭素ならびに、各々が非 - 過酸化酸素、硫黄、およびWが存在しないかまたは水素、O、 C_{1-4} アルキル、フェニルまたはベンジルであるN（W）よりなる群から選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子からなる5ないし6の環原子を有する単環式芳香環の基ならびに誘導される約8ないし10の環原子のオルト - 結合二環性複素環、特にベンズ - 誘導体またはプロピレン、トリメチレン、あるいはそのテトラメチレン二価基とそれを結合させることによって誘導されるものを示す。ヘテロアリール基の非 - 限定的な例には、2H - ピロリル、3H - インドリル、4H - キノリジニル、4H - カルバゾリル、アクリジニル、ベンゾ [b] チエニル、ベンゾチアゾリル、 - カ

ルポリニル、カルバゾリル、クロメニル、シンナオリニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、イミジゾリル、インダゾリル、インドリシニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、ナフト [2 , 3 - b]、オキサゾリル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、キサンテニル等が含まれるが、それに限定されるものではない。ヘテロアリールは、いずれかの炭素原子に付着するだけでなく、安定した化合物を形成することができるヘテロ原子にも付着する。

【 0 0 2 2 】

「複素環」には、飽和あるいは部分的に不飽和であってもよい、2、3、または4のごとき、1つ以上の非-芳香環を含み、非-芳香環中に少なくとも1つの窒素、酸素、または硫黄原子を含む単環、多環、および架橋環システムが含まれる。複素環基の非-限定的例には、1つ以上のヘテロ原子および約3ないし約20の全環原子を含む単環、二環、または三環基が含まれるが、それに限定されるわけではない。用語「複素環」は、また、それに縮合した1ないし3のベンゾ環を含む環システムを含む。複素環の非-限定的例には、例えば、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,4-ジチアニル、2H-ピラニル、2-ピラゾリニル、4H-ピラニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソクロマニル、イソインドリニル、モルホリン、ピペラジニル、ピペリジン、ピペリジル、ピラゾリジン、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、およびチオモルホリニルが含まれる。

【 0 0 2 3 】

「置換されたアリール」には、本明細書中に記載するように、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、シアノ、 N_3 、 OCF_3 、 CF_3 、ハロ、ヒドロキシ、 $-S(O)_{0-2}C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルカノイル、 C_{1-8} アルカノイルオキシ、 $-NR_eR_f$ 、 $-C(=O)NR_eR_f$ 、 $-C(=S)NR_eR_f$ 、および $-SO_2NR_eR_f$ から独立して選択される1つ以上の(例えば、1、2、3、または4の)置換基で置換されるアリール基が含まれ、ここに R_e および R_f は、各々、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルカノイル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、アリール、アリール(C_{1-8} アルキレン-)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-8} アルキレン-)、複素環、または複素環(C_{1-8} アルキレン-)であるか、あるいは R_e および R_f はそれらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する。

【 0 0 2 4 】

「置換されたヘテロアリール」には、本明細書に記載されるように、ニトロ、 N_3 、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、シアノ、 OCF_3 、 CF_3 、ハロ、ヒドロキシ、 $-S(O)_{0-2}C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} アルカノイル、 C_{1-8} アルカノイルオキシ、 $-NR_eR_f$ 、 $-C(=O)NR_eR_f$ 、 $-C(=S)NR_eR_f$ 、および $-SO_2NR_eR_f$ から独立して選択される1つ以上の(例えば、1、2、3、または4の)置換基で置換されたヘテロアリール基が含まれ、ここに R_e および R_f は、各々、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルカノイル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、アリール、アリール(C_{1-8} アルキレン-)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-8} アルキレン-)、複素環、または複素環(C_{1-8} アルキレン-)であるか、あるいは R_e および R_f はそれらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する。

【 0 0 2 5 】

「置換された複素環」は、本明細書に記載されるように、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、シアノ、 N_3 、 OCF_3 、 CF_3 、ハロ、ヒドロキシ、 $-S(O)$

$C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルカノイル、 $C_1 - 8$ アルカノイルオキシ、 $-NR_e R_f$ 、 $-C(=O)NR_e R_f$ 、 $-C(=S)NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_e R_f$ 、 $-SO_2NR_c R_d$ 、およびオキシ(=O)から独立して選択される1つ以上の(例えば、1、2、3、または4の)置換基で置換される複素環を含み、ここに R_e および R_f は、各々、独立して、水素、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルカノイル、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル、アリール、アリール($C_1 - 8$ アルキレン-)、ヘテロアリール、ヘテロアリール($C_1 - 8$ アルキレン-)、複素環、または複素環($C_1 - 8$ アルキレン-)であるか、あるいは R_e および R_f はそれらが結合している窒素と一緒になってピロリジノ、ペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する。

【0026】

当業者は、キラル中心を有する本発明の化合物が存在することができ、光学的に活性な形態およびラセミ形態で単離できることを認識するであろう。いくつかの化合物は多形を呈することができる。本発明は本発明の化合物のいずれのラセミ形態、光学的に活性な形態、多形形態、互変異性形態もしくは立体異性体形態、またはその混合物も含み、それは、本明細書に記載する有用な特性を保有することが理解されるべきであり、例えば、再結晶化技術によるラセミ形態の分割によって、光学的に活性な出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィー分離によって、光学的に活性な形態を調製する方法、および当該分野でよく知られた標準的なテストを用いて $5-HT_2c$ 活性を測定する方法は当該分野でよく知られている。

【0027】

様々な炭化水素含有部位の炭素原子含有量は、該部位中の炭素原子の最小および最大数を示す接頭辞によって示され、つまり接頭辞 $C_i - j$ は、包括的に、整数「i」ないし整数「j」の炭素原子の部位を示す。すなわち、例えば、 $C_1 - 8$ アルキルは、包括的に1ないし8の炭素原子のアルキルを示す。

【0028】

本発明の化合物は、一般的に、IUPACまたはCAS命名法システムによって命名される。当業者によく知られる略語、例えば、「Ph」はフェニル、「Me」はメチル、「Et」はエチル、「h」は時間または複数の時間および「rt」は室温(20 - 25)が使われることもある。

【0029】

いずれかの数的領域は、例えば、用量、治療計画等といった発明化合物のいずれかの側面と関連して説明する範囲では、領域はその領域内にある全ての数字、整数および分数を含む。

【0030】

基、置換基、および範囲につき、下記した具体的および好ましい値は、説明のためだけのものであり；それらは定義された範囲内の他の定義された値あるいは他の値を排除するものではない。

【0031】

具体的に、 $C_1 - 8$ アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチルであってよく； $C_1 - 8$ アルキレンは、メチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,2-イソプロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,2-ブタンジイル、1,3-イソブタンジイル、1,2-sec-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサジイル、1,7-ヘプタンジイル、または1,8-オクタンジイルであってよく； $C_1 - 8$ アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソプトキシ、sec-プトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、またはオクチルオキシであってよく； $C_1 - 8$ アルカノイルはアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、4-メチルペンタノイル、ヘキサノイル、またはヘプタノイルであってよく； $C_1 - 8$ アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシ

10

20

30

40

50

カルボニル、プトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、またはオクチルオキシカルボニルであってもよく； C_{1-8} ハロアルキルは、1つ以上のハロゲン原子置換基を持つ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチルであってもよく； C_{1-8} ハロアルコキシは、1つ以上のハロゲン原子置換基を持つ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、イソ-プトキシ、sec-プトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、またはオクチルオキシであってもよく； C_{3-8} シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであってもよく； ならびに C_{1-8} アルカノイルオキシは、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、またはオクタノイルオキシであってもよい。

10

【0032】

Xに対する具体的な値は、0である。

Xに対するもう1つの具体的な値は、Sである。

Xに対するもう1つの具体的な値は、N-CNである。

Xに対するもう1つの具体的な値は、N-R_bである。

【0033】

Yに対する具体的な値は、ヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。

20

Yに対するもう1つの具体的な値は、ピリジン-3-イルまたは2-ハロ-ピリジン-3-イルである。

Yに対するもう1つの具体的な値は、複素環または置換された複素環である。

Yに対するもう1つの具体的な値は、ピペリジン-3-イルまたはキヌクリジン-3-イルである。

Yに対するもう1つの具体的な値は、ピリジン-3-イルである。

【0034】

R¹に対する具体的な値は、6-(2-メチル-ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イル、ならびにXは0である。

R²に対する具体的な値は、水素である。

30

R²に対するもう1つの具体的な値は、 C_{1-8} アルキルである。

R²に対するもう1つの具体的な値は、アリール(C_{1-8} アルキレン-)である。

【0035】

R³に対する具体的な値は、水素である。

R³に対するもう1つの具体的な値は、ハロである。

R³に対するもう1つの具体的な値は、アルキルである。

【0036】

R⁴に対する具体的な値は、水素である。

R⁴に対するもう1つの具体的な値は、置換されたヘテロアリールである。

R⁴に対するもう1つの具体的な値は、2,5-ジメチルピロル-1-イルである。

40

R⁴に対するもう1つの具体的な値は、ハロである。

R⁴に対するもう1つの具体的な値は、アルキルである。

【0037】

R⁵に対する具体的な値は、水素である。

R⁶に対する具体的な値は、水素である。

R⁶に対するもう1つの具体的な値は、ハロである。

R⁶に対するもう1つの具体的な値は、アルキルである。

【0038】

式Iの化合物の具体的な群は、Yが複素環またはヘテロアリールであり、その各々がヒドロキシで置換され、QおよびZは両方とも存在しない化合物である。

50

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり、Z が置換されたヘテロアリールである化合物である。

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり Z が置換されたアリールである化合物である。

【0039】

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり Z が 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルである化合物である。

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり、Z がアルコキシ置換されたフェニルである化合物である、

式 I の化合物のもう一つの具体的な群は、Q が - O - であり、Z が 4 - ハロ置換されたフェニルである化合物である。 10

【0040】

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり、Z がハロおよびアルキル置換されたフェニルである化合物である。

式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり、Z がハロおよびジアルキル置換されたフェニルである化合物である。

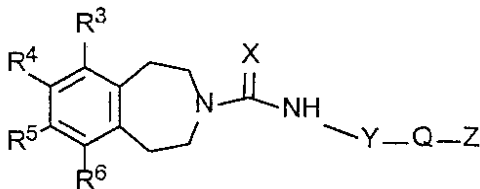
式 I の化合物のもう 1 つの具体的な群は、Q が - O - であり、ならびに Z がジハロ置換されたフェニルである化合物である。

【0041】

式 I の具体的な化合物は式 II :

20

【化 4】



式 II

[式中、R³ ないし R⁶、Q、X、Y、および Z は、本明細書に記載する値、具体的な値または好ましい値のいずれかを有する] のものである。 30

【0042】

式 II の具体的な化合物は、Y が複素環または置換された複素環であり；ならびに Q および Z が存在しない化合物である。

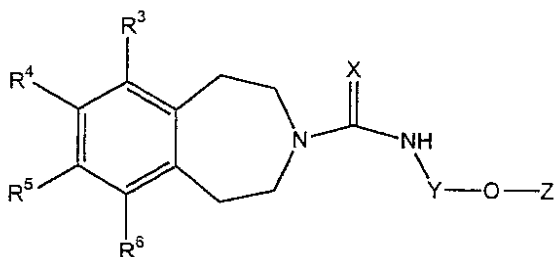
式 II の具体的な化合物は、Y がヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールであり；ならびに Q および Z が存在しない化合物である。

【0043】

式 I の具体的な化合物は、式 III :

40

【化 5】



式 III

[式中、R³ ないし R⁶、X、Y、および Z は、本明細書中に記載する値、具体的な値ま 50

たは好ましい値を有する]
のものである。

【 0 0 4 4 】

式 I I I の具体的な化合物は、Y が複素環または置換された複素環であり；ならびに Z がアリール、置換されたアリール、複素環、置換された複素環、ヘテロアリール、または置換されたヘテロアリールである化合物である。

式 I I I の具体的な化合物は、Y がヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールであり；ならびに Z がアリール、置換されたアリール、複素環、置換された複素環、ヘテロアリール、または置換されたヘテロアリールである化合物である。

【 0 0 4 5 】

式 I の好ましい化合物は、次のいずれか 1 またはそれ以上である： N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； 7 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) - N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； 7 - クロロ - N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； 7 - クロロ - 8 - メチル - N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [d] アゼピン - 3 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド； N - [2 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン 3 - カルボキサミド； N - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン 3 - カルボキサミド； N - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (4 - メトキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (2 - イソプロポキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (2 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (3 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [6 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - ピペリジン - 3 - イル - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド； または N - [(3 S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 4 6 】

具体的には、本発明は、また、式 I、I I、I I I の化合物またはその医薬上許容され

10

20

30

40

50

る塩の治療上有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする不安、肥満、鬱病、統合失調症、または一般的不安障害のごときストレス関連病、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、免疫系低下、ストレスに誘発された泌尿器、消化器系または心血管系の問題、または哺乳動物における性的機能障害、を治療する方法を提供する。

【0047】

具体的には、本発明は、また、治療の必要がある例えばヒトといった哺乳動物に式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とする不安、肥満、鬱病、またはストレス関連病を治療する方法を提供する。

【0048】

具体的には、本発明は、また、式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を用いて不安、肥満、鬱病、統合失調症、一般的不安障害のごときストレス関連病、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス症候群、免疫系低下、ストレスに誘発された泌尿器、消化器系または心血管系の問題、または例えばヒトといった哺乳動物における性的不能障害を治療する医薬を調製する方法を提供する。

【0049】

具体的には、本発明は、また、式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を用いて、不安、肥満、鬱病、または例えばヒトといった哺乳動物におけるストレス関連病を治療するための医薬を調製する方法を提供する。

【0050】

本発明は、また、式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を調製するのに有用な製法および中間体を提供する。例えば、式 I の化合物を調製するのに有用な中間体は、 R^2 が適したアミン保護基である式 I の関連する化合物である。すなわち、本発明は、式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を提供し、ここに R^2 は適したアミン保護基である。

【0051】

適したアミン保護基、ならびにそれらの調製および除去の方法は、当該分野でよく知られており、例えば、Greene, T. W.; Wutz, P.G.M. "Protecting Groups In Organic Synthesis" 第三版, 1999, New York, John Wiley & sons, Inc. を参照されたし。好ましい保護基には、ベンジルオキシカルボニル (CBZ) およびベンゾイルが含まれる。

【0052】

本発明は、また、式 I、II、III の化合物またはその医薬上許容される塩を調製するのに有用な新規の中間体化合物、例えば、下記の調製用の反応図式で示される式、を提供する。

【0053】

本発明は、また、式 I、II、III の化合物、またはその医薬上許容される塩を調製または精製するのに有用な中間体塩を提供する。医薬上許容される塩を調製するのに適した方法は、当該分野でよく知られており、本明細書中に開示されている。当業者には次第に明らかになるように、そのような塩は関連する遊離基またはもう 1 つの塩へと、既知の方法を用いて変換され得る。

【0054】

本発明の化合物は、一般的に、下記に示される反応図式で説明される合成ルートを用いて調製することができる。出発物質はこれらの反応図式に記載される手順によって調製することができる、あるいは有機化学の当業者によく知られた手順によって調製することができる。反応図式中で使用される変数は、下記または請求の範囲で定義される通りである。次の 5 つの反応図式は本発明の化合物の調製を示す。反応図式 1 はベンズアゼピン誘導体の調製を示す。

【0055】

10

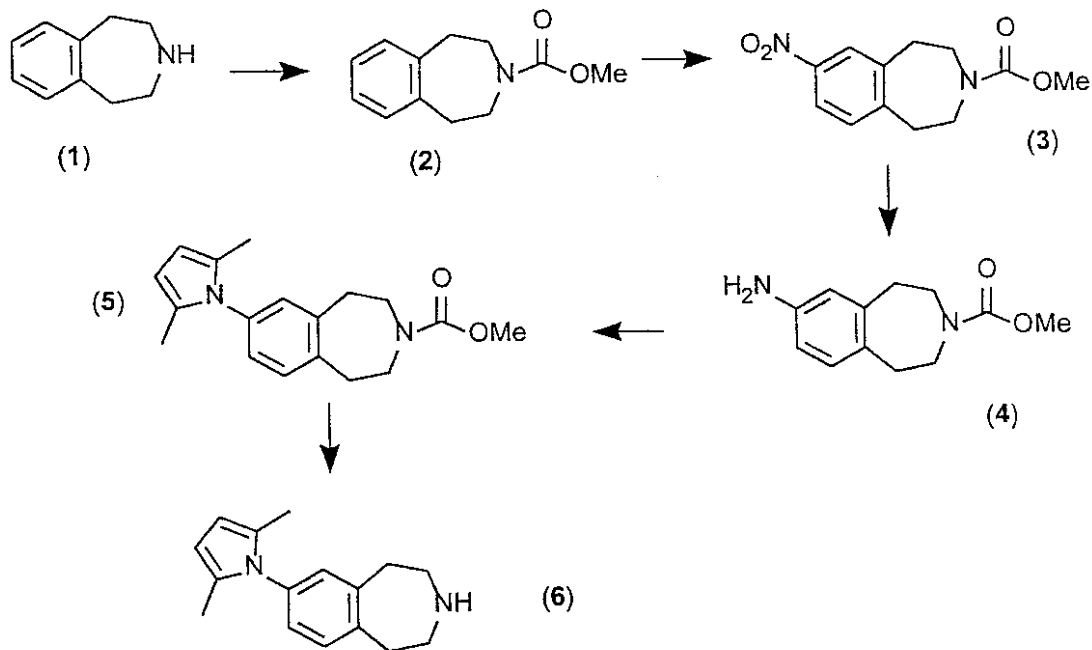
20

30

40

【化6】

反応図式 1



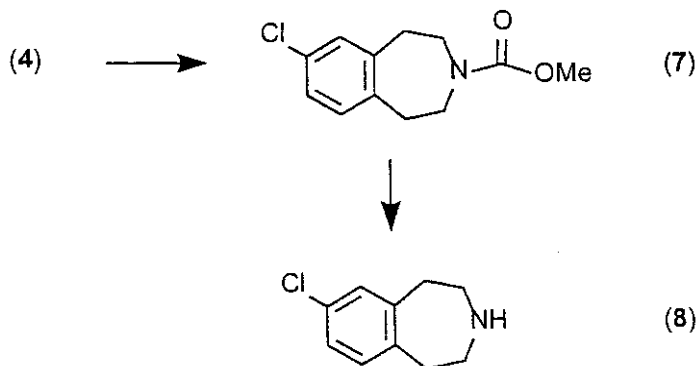
ベンズアゼピン 1 はメチルカルバメート 2 として保護され、次いでニトロ化され、ニトロ化合物 3 を得る。78%のエタノール中の塩化カルシウムの存在における亜鉛による還元は、結果的にアミノ化合物 4 を形成し、それはアセトニルアセトンと反応しピロール化合物 5 を形成する。例えば、水性エタノール媒体中の水酸化カリウムとの塩基加水分解の後、アミン 6 が得られる。

【0056】

反応図式 2 は、クロロベンズアゼピンの調製を示す。

【化7】

反応図式 2



化合物 4 は亜硝酸（ブチル）酸および塩化銅（II）と反応させることによって、対応するクロロ化合物 7 に変換される。塩基加水分解は、保護基の除去に至り、アミン 8 を形成する。

【0057】

反応図式 3 はメチルクロロベンズアゼピンの調製を示す。

10

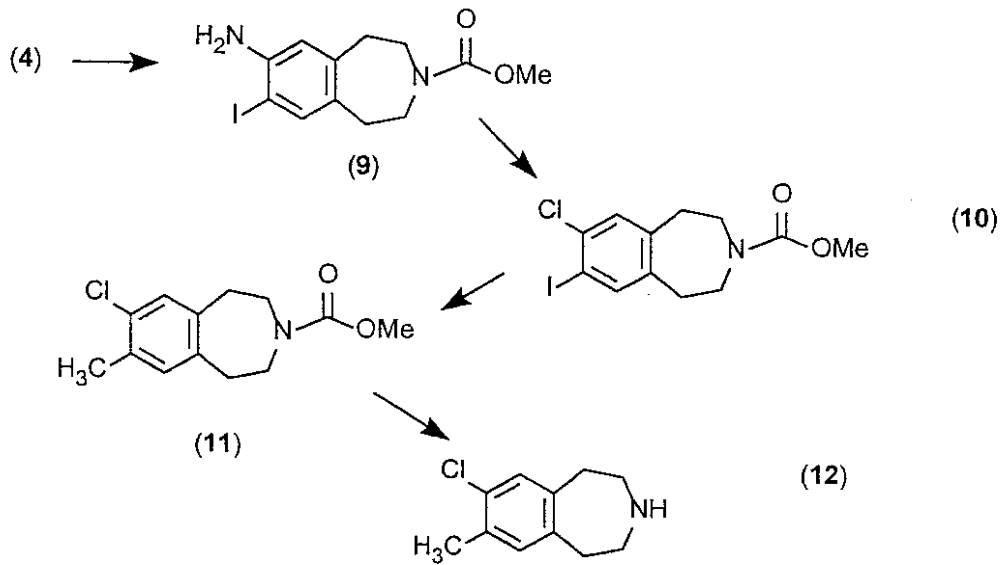
20

30

40

【化 8】

反応図式 3



10

化合物 4 は一塩化ヨウ素によりヨウ素化されて、ヨード化合物 9 を供し、続いて亜硝(ブチル)酸および塩化銅(II)と反応して、化合物 10 を供する。(t-ブチル)リチウムとの金属-ハロゲン交換に続いてのヨウ化メチルで産生されたアニオンをクエンチすると、メチル化合物 11 を生成し、それを加水分解して化合物 12 を形成する。

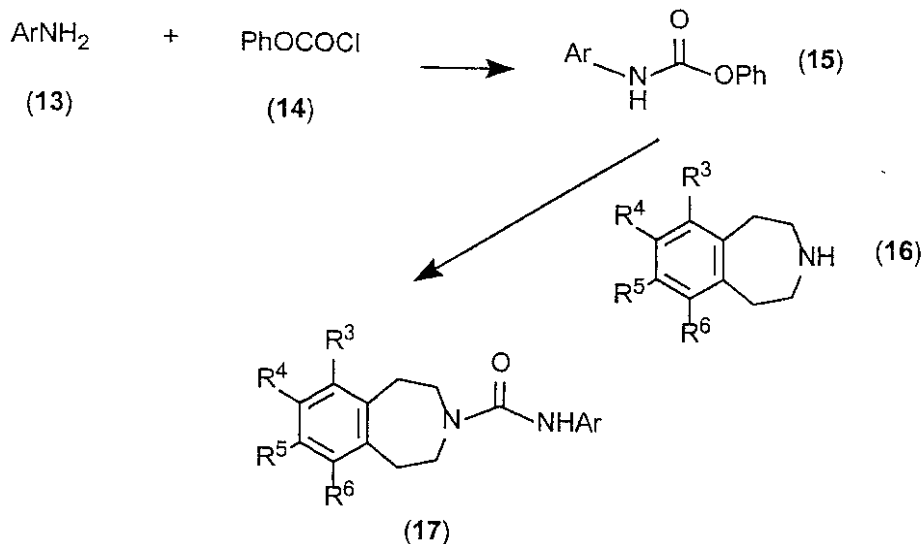
20

【0058】

反応図式 4 および 5 は置換されたベンズアゼピンの調製するための代替方法を示す。

【化 9】

反応図式 4



30

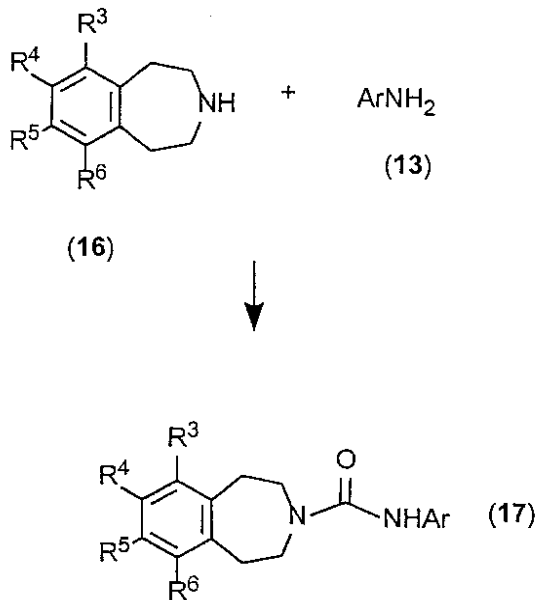
40

式 I の化合物は、反応図式 4 で略述する反応によって調製することができる。置換されたアリアルアミン 13 をジクロロメタン中のトリエチルアミンの存在下においてクロロギ酸フェニル(14)と反応させて、カルバメート 15 を形成する。次いで、生成したカルバメート 15 を、トリエチルアミンの存在下で N,N-ジメチルホルムアミド中のアミン 16 と反応させて、尿素 17 を形成する。

【0059】

【化 1 0】

反応図式 5



10

式 I の化合物は、また、反応図式 5 で略述する反応によって調製することができる。アミン 16 をジクロロメタン中のジイソプロピルエチルアミンの存在下でトリスホスゲンと反応させて、中間体としてクロロホルムアミドを形成させ、それをアリールアミン 13 と反応させて、尿素 17 の形成に至る。

20

【 0 0 6 0】

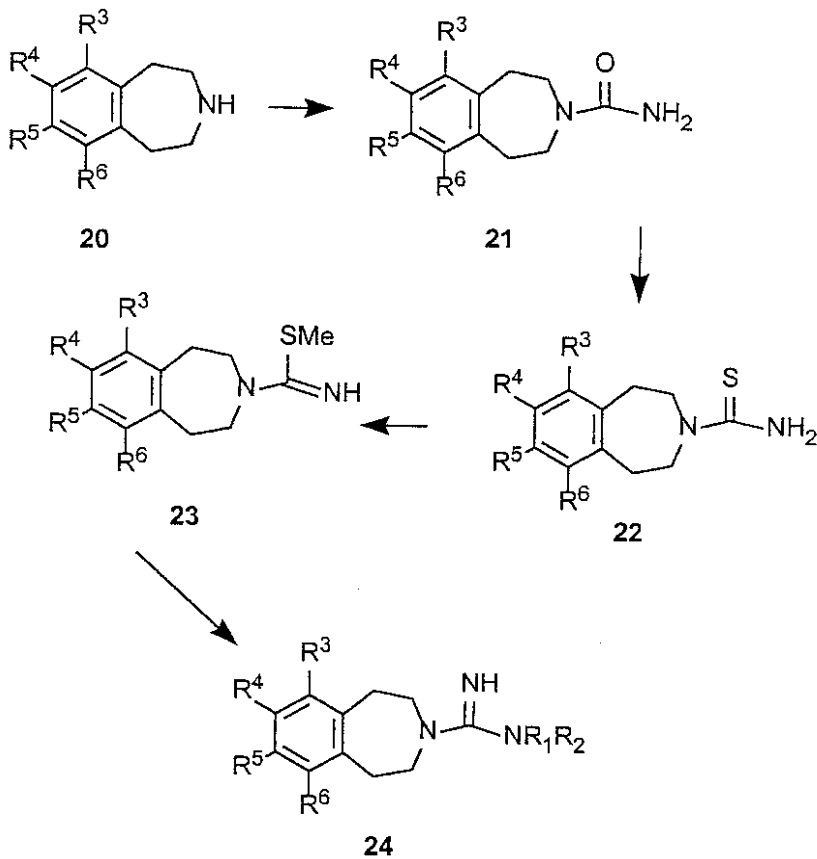
グアニジン化合物の調製は、反応図式 6 に示される。化合物 20 は尿素との反応によって化合物 21 に変換される。チオ尿素 22 は H₂S または Lawesson's 試薬で化合物 21 を処理することによって得ることができる。ヨードメチルまたはジメチル硫酸のごときメチル化試薬での 22 の処理は、化合物 23 を提供し、それはもう 1 つのアミン R₁ R₂ NH と反応すると、グアニジン化合物 24 が形成される (Y. Yamamotoら "The Chemistry of Amidines and Imidates" Vol.2, Chapt. 10, Patai, S.; Rappoport, Z. eds. John Wiley & Sons: New York, 1991 参照)。

30

【 0 0 6 1】

【化 1 1】

反応図式 6



10

20

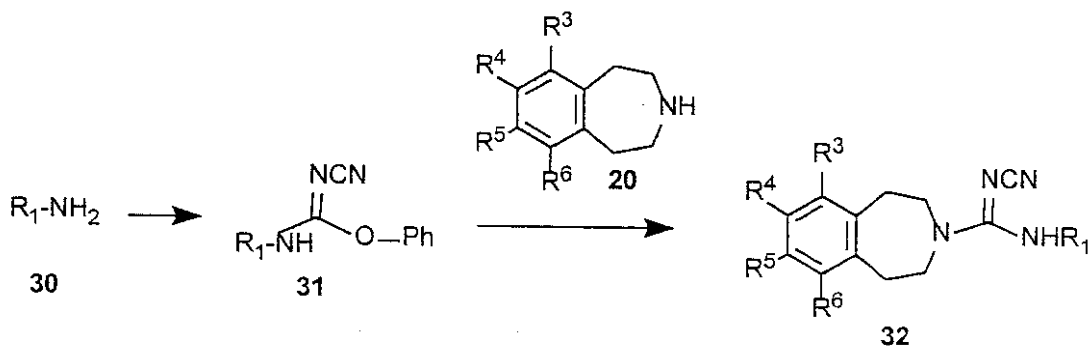
シアノグアニジン化合物の調製は、反応図式 7 に示される。アミン 30 は、ジフェニルシアノ-カーボンイミデートと反応させることにより、O-フェニルエーテル 31 に変換される。この O-フェニルエーテルは、トリメチルアルミニウム存在下でアミン化合物 20 と反応させて、望まれるシアノグアニジン 32 を形成することができる (K.S. Atwal

30

【0062】

【化 1 2】

反応図式 7



40

化合物が安定した無毒の酸または塩基塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、塩としての化合物の投与が適していることもある。医薬上許容される塩の例は、生理学上許容されるアニオン、例えば、トシレート、メタンサルホネート、アセテート、シトレート、マロネート、タルタレート、スクシネート、ベンゾエート、アスコルベート、-ケトグルタレート、および -グリセロホスフェートを形成する酸とで形成された有

50

機酸付加塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩等を含む適した無機塩を形成することもできる。医薬上許容される塩は当該分野でよく知られる通常の手順を用いて、例えば、アミンのごとき十分に塩基性の化合物を生理学的に許容されるアニオンを生成する適した酸と反応させることによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩もまた作られる。

【0063】

本発明の化合物は、都合よくは、適した賦形剤との組合せ中に化合物を含む医薬組成物で投与されてもよい。そのような医薬組成物は、当該分野でよく知られた方法により調製することができ、当該分野でよく知られる賦形剤を含有していてもよい。そのような方法および成分の一般的に認識される概要は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin (Mark Publ. Co., 第15版, 1975)である。本発明の化合物および組成物は、非経口的に、例えば、静脈内注射、腹腔内注射または筋肉内注射、局所的に、経口的に、または直腸に投与することができる。

10

【0064】

経口の治療的投与につき、活性化合物は、1以上の賦形剤と組み合わせ、消化可能な錠剤、バッカル錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハース等の形態で使用される。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物および製剤のパーセンテージは、もちろん、変動し、都合よくは、与えられた単位投与形態の2ないし60%重量の間とすることができる。そのような治療的に有効な組成物における活性化合物の量は、有効な用量レベルが得られる程度のものである。

20

【0065】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセル等は、また、以下の：トラガントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンのごとき結合剤；リン酸二カルシウムのごとき賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモスターチ、アルギン酸等のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムのごとき滑沢剤；およびスクロース、果糖、乳糖またはアスパルテームのごとき甘味剤あるいはペパーミント、冬緑油、またはチェリーフレーバーのような風味剤を含むこともできる。単位投与形態がカプセルである場合、上記したタイプの物質に加えて、植物油またはポリエチレングリコールのごとき液状担体を含むこともできる。様々な他の物質がコーティングとして、あるいはさもなければ固体単位投与形態の物理的形態を修飾するものとして存在することができる。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルは、ゼラチン、ワックス、シェラックまたは糖等でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたは果糖、保存料としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料およびチェリーやオレンジフレーバーといったフレーバー剤を含むこともできる。もちろん、いずれの単位投与形態を調製する際に用いられるいずれの物質も、医薬上許容されるものであり、使用される量において実質的に無毒であるべきである。加えて、活性化合物は、徐放性製剤およびデバイスに組み込まれることもできる。

30

【0066】

化合物または組成物は、また、注入あるいは注射によって、静脈内または腹腔内投与することができる。活性化合物またはその塩の溶液は、水中で調製され、所望により無毒の界面活性剤と混合される。分散液は、また、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物および油において調製され得る。通常の貯蔵および使用条件下では、これらの製剤は保存料を含み微生物の増殖を妨ぐ。

40

【0067】

注射または注入に適した医薬的投与形態には、無菌の注射可能なまたは注入可能な所望によりリボソームに封入された溶液または分散液、即席調製に適した活性成分からなる無菌の水溶液または分散液または無菌粉末が含まれる。全ての場合において、最終的な投与形態は、無菌で、液状で、製造および貯蔵の条件下で安定しているべきである。液体担体

50

または溶媒は、例えば、水、エタノール、ポリオール、例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等、植物油、無毒のグリセリルエステル、ならびにその適した混合物を含む溶媒または液体分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散の際に必要な粒子サイズの維持によって、または界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の活性の阻止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルのような様々な抗菌および抗真菌剤によって達成できる。多くの場合、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムといった等張剤を含むことが望ましい。注射可能な成分の延長された吸収は、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような、吸収を遅らせる剤の組成物における使用によって達成できる。

10

【0068】

無菌の注射可能な溶液は、適当な溶媒中に必要な量の活性化合物を、必要に応じて、上記した様々な他の成分と共に配合し、続いて過殺菌することによって調製することができる。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製の好ましい方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これは先に滅菌的に過された溶液に存在した活性成分とさらなるいずれかの望まれる成分の粉末を与える。

【0069】

局所投与では、本発明の化合物は、純粋な形態で、つまり液状で、投与され得る。しかしながら、皮膚科学的に許容される固体または液体であり得る担体と組み合わされた組成物または処方として、皮膚に投与することが一般的には望ましい。

20

【0070】

有用な固体担体には、タルク、クレイ、マイクロクリスタリンセルロース、シリカ、アルミナ等のような、微粉碎固体が含まれる。有用な液体担体には、所望により無毒の界面活性剤の助けで、本発明の化合物が有効なレベルで溶解または分散され得る水、アルコールまたはグリコールまたは水-アルコール/グリコールブレンドが含まれる。香料およびさらなる抗菌剤のようなアジュバントは、既知の使用のために性質を最適化するように加えられる。得られた液体組成物は、包帯または他の当てものに含浸させるために使用される吸収パッドから投与されるか、ポンプ式またはエアゾールスプレーを用いて患部にスプレーされる。合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪酸アルコール、修飾されたセルロースまたは修飾されたミネラル物質のような増粘剤を、液体担体と共に用いて、

30

【0071】

式(I)の化合物の有効な用量は、動物モデルにおけるイン・ビトロ活性およびイン・ビボ活性を比較することによって決定できる。マウスおよび他の動物における有効量をヒトへ外挿する方法は、当該分野でよく知られている；例えば、米国特許第4,938,949号参照。

【0072】

化合物は、都合よくは；例えば、一用量形態当たり約0.05mgないし約500mg、都合良くは約0.1mgないし約250mg、最も都合良くは約1mgないし約150mgの活性成分を含む単位投与形態にて投与される。望ましい用量は、便宜には、一度の用量または適当な間隔、例えば一日に2、3、4、またはより多くのサブ-用量で投与される分割用量である。サブ-用量自体は、例えば多くの別々の緩く間隔を開けられた投与にさらに分割され得る。

40

【0073】

組成物は、便宜には、経口で、舌下で、経皮的に、または非経口的に、約0.01ないし約150mg/kg哺乳動物体重、好ましくは約0.1ないし約50mg/kg、およびさらに好ましくは約0.1ないし約10mg/kgの用量レベルで投与される。

【0074】

非経口的投与では、化合物は約0.1ないし約10%、さらに好ましくは約0.1ない

50

し約7%の濃度で水溶液中に存在させる。溶液は、乳化剤、抗酸化剤または緩衝剤のような他の成分を含むことができる。

【0075】

本明細書中で開示された化合物および組成物の投与のための正確な投与計画は、治療を受ける個々の対象の必要性、治療のタイプならびに、もちろん、治療する開業医の判断に依存するだろう。

【0076】

本発明の化合物の5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニストとして作用する能力は、また、当該分野で知られるイン・ピトロアッセイおよびイン・ピボアッセイを用いて決定することができる。本発明は、1つ以上の5-HT受容体サブタイプの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式(I)の化合物を提供する。本明細書中で例示した化合物は、5-HTリガンドであり、それは典型的には、例えば約1マイクロモル(μM)の濃度の1つ以上の5-HT受容体サブタイプからの放射-標識されたテストリガンドを置換する。そのような置換をテストするのに使用される手順は当業者によく知られており、容易に入手可能だろう。例えば、L.W. Fitzgeraldら, Mol. Pharmacol, 2000, 57, 1, 75-81; およびD.B. Wainscottら, J. Pharmacol Exp Ther, 1996, 276, 2, 720-727参照。

10

【0077】

好ましい具体例の記載

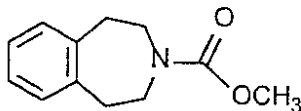
調製例1: 7-(2,5-ジメチル-1H-ピロロ-1-イル)-2,3,4,5-テ

20

トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンの調製
工程a. 1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メ

【0078】

【化13】



30

火炎乾燥した、2-Lの三首フラスコに、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(950g, 0.645mol)、炭酸水素ナトリウム(108.4g, 1.29mol)、THF(600mL)、および水(600mL)を仕込んだ。フラスコを0°Cまで冷やし、クロロギ酸メチル(62.3mL, 0.81mol)を30分以上にわたり滴下した。浴槽を取り除き、混合物を室温で16時間攪拌した。EtOAcを加え、混合物を分離し、次いで水溶層をさらなるEtOAcにより抽出した。合わせた有機層を濃縮し、室温で結晶化する透明な油として標記生成物133g(100%)を得た: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.15-7.13(m, 4H), 3.76(s, 3H), 3.71-3.53(m, 4H), 2.99-2.82(m, 4H); MS (EI) m/z 206(MH^+)。

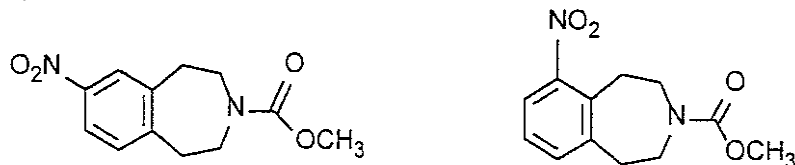
40

【0079】

工程b. 7-ニトロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチルおよび6-ニトロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル(それぞれ)

【0080】

【化 1 4】

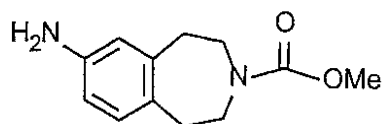


2 - L の三首フラスコに 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン 3 - カルボキシ酸メチル (132.4 g, 0.645 mol) および硫酸 (400 mL) を仕込んだ。別のフラスコにて、硝酸アンモニウム (54.2 g, 0.677 mol) を硫酸 (400 mL) の氷-ブライン-浴で冷却した溶液に - 5 で加え、均一になるまで攪拌した。硝酸アンモニウム硫酸溶液を、硫酸中の、 - 5 の 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチルの溶液に、1 時間以上にわたり、滴下した。1.5 時間後、溶液を氷 (2 L) 上に注いだ。水溶性の混合物をまず EtOAc で抽出し、その後、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を濃縮し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、オレンジ油 (37%) 59.5 g を得た。油を分取用 HPLC に付し、異性体を分離して、標記化合物 6 - ニトロ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチル (1%) および 7 - ニトロ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチル (20%) の純粋な試料を得た。7 - ニトロ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチルについて： IR (散漫反射率) 1693、1517、1471、1440、1415、1345、1318、1310、1270、1243、1199、1108、953、895、751 cm⁻¹ ; 元素分析 計算値 C₁₂H₁₄N₂O₄として： C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19. 実測値： C, 57.56; H, 5.79; N, 11.19. 6 - ニトロ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチルについて： ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.54 (dd, J=1, 8Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.24 (t, J=8Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 4H); MS (FAB) m/z 251 (MH⁺); HRMS (FAB) 計算値 C₁₂H₁₄N₂O₄+Hとして 251.1032, 実測値 251.1040; 元素分析 計算値 for C₁₂H₁₄N₂O₄として： C, 57.59; H, 5.64; N, 11.19. 実測値： C, 57.41; H, 5.69; N, 11.22.

【 0 0 8 1 】

工程 c . 7 - アミノ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチル

【化 1 5】

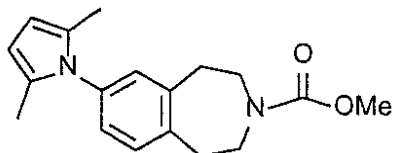


78% エタノール (500.0 mL) 中の 7 - ニトロ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチル (12.51 g, 50.00 mmol)、亜鉛 (98.07 g, 1,500 mmol) および塩化カルシウム (2.77 g, 25.00 mmol) の混合物を 3 時間環流し、熱ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、残留物を EtOAc / ヘキサンから再結晶化し、望ましい生成物として無色の固体を 8.65 g (79%) 得た： mp 95-97 ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 6.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (br, 6H), 2.78 (br, 4H); MS (EI) m/z 221 (MH⁺).

【 0 0 8 2 】

工程 d . 7 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキシ酸メチル

【化16】



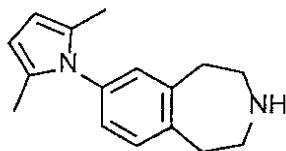
【0083】

トルエン(120 mL)中の7-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(2.20 g, 10.0 mmol)、アセトニルアセトン(6.84 g, 60.0 mmol)およびp-トルエン硫酸一水和物(0.019 g, 0.10 mmol)の混合物を、ディーン・シュタルクチューブで48時間環流した。トルエンを真空中で除去し、残留物をクロロホルム(200 mL)および水(200 mL)で処置し、分離した。水性層をクロロホルム(2×200 mL)で抽出した。合わせたクロロホルム溶液を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン, 1:9)に供し、望ましい生成物として無色の油を1.56 g(52%)得た: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.19(d, J=7.5Hz, 1H), 6.99-6.96(m, 2H), 5.88(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.65(br, 4H), 2.93(br, 4H), 2.06(s, 6H); MS(EI) m/z 299(MH⁺)。 10

【0084】

工程e. 7-(2,5-ジメチル-1H-ピロル-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 20

【化17】



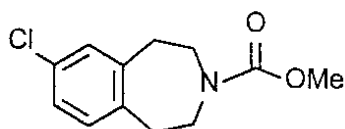
EtOH:H₂O(30.0 mL, 1:1)中の7-(2,5-ジメチル-1H-ピロル-1-イル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル(0.73 g, 2.45 mmol)および水酸化カリウム(0.83 g, 14.7 mmol)の混合物を16時間還流した。室温まで冷却した後、混合物を真空中で乾燥し、水を加えた(40.0 mL)。水溶液をEtOAc(3×60.0 mL)で抽出した。合わせたEtOAc溶液を、1N塩酸で抽出した。酸性の溶液をアンモニアで塩基性化し、クロロホルム(3×60.0 mL)で抽出した。合わせたクロロホルム溶液をMgSO₄上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、望ましい生成物として無色の油を0.36 g(61%)得た: IR(フィルム)2972、1611、1581、1520、1503、1456、1434、1340、1320、1145、972、752 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.17(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 6.02(s, 2H), 3.03-2.92(m, 8H), 2.05(s, 6H); MS(EI)m/z 240(M⁺); HRMS(FAB)計算値 C₁₆H₂₀N₂+Hとして: 241.1705, 実測値: 241.1709. 30 40

【0085】

調製例2: 7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンの調製

工程a. 7-クロロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル

【化18】

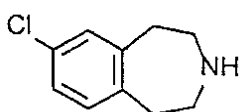


アセトニトリル (45.0 mL) 中の塩化銅 (II) (2.00 g, 14.9 mmol) および亜硝酸ブチル (2.18 mL, 1.92 g, 18.6 mmol) の混合物にアセトニトリル中の7-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル (2.74 g, 12.4 mmol) 溶液を滴下した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。水 (100.0 mL) を加えた。水溶液を EtOAc (3 x 100.0 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン, 1 : 6) に供し、望ましい生成物として無色の油を 2.35 g (79%) 得た: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.14-7.04(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.59(br, 4H), 2.89(br, 4H); MS(EI) m/z 240(MH⁺)。 10

【0086】

工程 b. 7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

【化19】



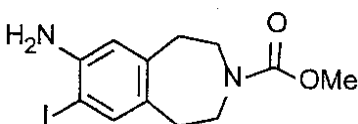
調製例 1 (e) の手順に従い、7-クロロ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチルを出発物質として用いて、標記化合物を無色の油 (52%) として調製した: IR(フィルム) 2933, 1596, 1571, 1490, 1458, 1430, 1407, 1295, 1275, 962, 949, 816cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.08-7.00(m, 3H), 2.96-2.92(m, 4H), 2.89-2.87(m, 4H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) 144.2, 140.8, 131.4, 130.5, 129.1, 125.9, 48.6, 48.5, 40.0, 39.7; MS(EI) m/z 182(MH⁺); HRMS(FAB) 計算値 C₁₀H₁₂ClN+Hとして: 182.0737, 実測値 182.0730。 20

【0087】

調製例 3: 7-クロロ-8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 30

工程 a. 7-アミノ-8-ヨード-1,2,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル

【化20】



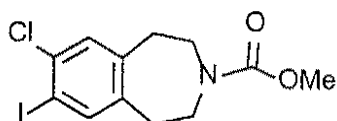
MeOH (25.0 mL) 中の7-アミノ-1,2,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル (2.20 g, 10.0 mmol) および炭酸カルシウム (2.00 g, 20.0 mmol) の混合物を、MeOH (75.0 mL) 中の一塩化ヨウ素 (1.79 g, 11.0 mmol) に -30 で加えた。その後、混合物を16時間室温で攪拌し、celiteパッドを介してろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固した。残留物を倍散し、EtOAcで加熱し、ろ過した。ろ液を亜硫酸ナトリウム溶液 (100 mL) で洗浄し、水性層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、望ましい生成物として薄茶色の固体を 3.28 g (77%) 得た: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.31(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.04(br, 2H), 3.69(s, 3H), 3.49(br, 4H), 2.68(br, 4H); MS(EI) 40

)m/z 347(MH⁺).

【0088】

工程 b . 7 - クロロ - 8 - ヨード - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸メチル

【化21】

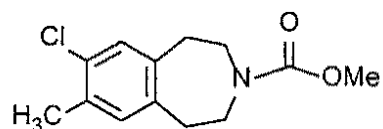


調製例 2 (a) の手順に従い、7 - アミノ - 8 - ヨード - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸メチルを出発物質として用いて、標記化合物を無色の油 (9 7 %) として調製した：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.53 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (br, 4H), 2.77 (br, 4H).

【0089】

工程 c . 7 - クロロ - 8 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸メチル

【化22】

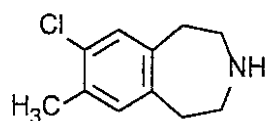


THF (2 5 . 0 m L) 中の 7 - クロロ - 8 - ヨード - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 9 0 g , 2 . 5 0 m m o l) 溶液に t - B u L i (4 . 0 7 m L , 5 . 5 0 m m o l) を - 9 5 で加え、続いて、ヨウ化メチル (0 . 6 2 m L , 0 . 2 8 g , 2 . 0 0 m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、NH₄Cl 溶液を加えた。水 (2 5 . 0 m L) および E t O A c (2 5 . 0 m L) を加えた後、層を分離し、水性層を E t O A c (2 x 2 5 . 0 m L) で抽出した。合わせた E t O A c 溶液を M g S O₄ 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー (E t O A c : ヘキサン , 1 : 3) に付し、望ましい生成物として無色の固体を 0 . 5 5 g (7 3 %) 得た：mp 96-97 ; IR (KBr) 3025, 3014, 3003, 2940, 2914, 2860, 2842, 1697, 1567, 1531, 1489, 1468, 1465, 1379, 1295, 1272, 1242cm⁻¹；¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (br, 4H), 2.83 (br, 4H), 2.30 (s, 3H)；¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) 156.2, 139.9, 139.4, 133.7, 132.5, 131.8, 130.1, 52.8, 52.7, 46.9, 46.6, 37.2, 19.3；MS (EI) m/z 253 (M⁺)；元素分析 計算値 C₁₃H₁₆ClNO₂+0.25H₂O として：C, 60.47；H, 6.44；N, 5.42. 実測値：C, 60.78；H, 6.33；N, 5.43.

【0090】

工程 d . 7 - クロロ - 8 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン

【化23】



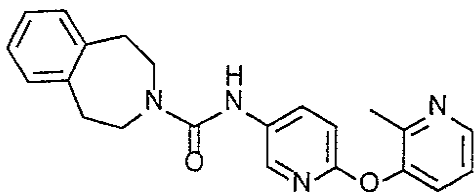
調製例 1 (e) の手順に従い、7 - クロロ - 8 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボン酸メチルを出発物質として用いて、標記化合物を無色の油 (5 3 %) として調製した：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.86 (m, 4H)；MS (EI) m/z 196 (MH⁺), 198 (MH⁺).

【0091】

実施例 1

N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 2 4】



【0092】

ジクロロメタン (30 . 0 mL) 中のクロロギ酸フェニル (1 . 51 mL , 1 . 54 g , 9 . 82 mmol) 溶液に、ジクロロメタン (35 . 0 mL) 中の 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - アミン (1 . 32 g , 6 . 54 mmol) およびトリエチルアミン (1 . 37 mL , 0 . 99 g , 9 . 82 mmol) の溶液を - 20 で滴下した。得られた溶液を - 20 で 1 時間攪拌し、室温まで加温した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を真空中で濃縮乾固した。残留物を N , N - ジメチルホルムアミド (41 . 0 mL) に溶解した。この溶液に、N , N - ジメチルホルムアミド (24 . 0 mL) 中の 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン (0 . 96 g , 6 . 54 mmol) およびトリエチルアミン (1 . 00 mL , 0 . 73 g , 7 . 20 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を 100 で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) を加え、分離した。水溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン , 3 : 1) に供し、望ましい生成物として無色の固体を 2 . 08 g (85 %) 得た : mp 171-173 ; IR(KBr) 3321, 2948, 2908, 1659, 1611, 1592, 1540, 1482, 1447, 1414, 1365, 1307, 1282, 1276, 1249, 1225, 1192, 1174, 1112, 950, 895, 830, 760 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.34-8.31 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.00-2.96 (m, 4H), 2.41 (s, 3H); MS(EI) m/z 375 (MH^+), 228; HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}$ として: 375.1281, 実測値: 375.1816; 元素分析 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ として: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96. 実測値: C, 70.13; H, 6.09; N, 14.79.

10

20

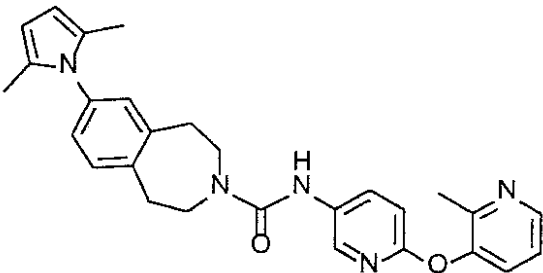
30

【0093】

実施例 2

7 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) - N - { 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 2 5】



40

【0094】

実施例 1 の手順に従い、7 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピンおよび 6 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色

50

の固体 (77%) として調製した: mp 101 (分解); IR (KBr) 3311, 2923, 1660, 1644, 1639, 1608, 1592, 1525, 1504, 1481, 1444, 1414, 1368, 1267, 1248, 1228, 1174, 1116, 947, 895, 827, 754, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 8.31-8.28(m, 1H), 7.99-7.94(m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.72-3.70 (br, 4H), 3.02-2.85 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, DMSO-d_6) 159.0, 154.9, 152.0, 149.1, 145.2, 141.1, 139.6, 139.1, 137.5, 133.7, 131.8, 130.7, 129.5, 128.8, 128.7, 126.3, 122.1, 111.1, 105.7, 47.0, 46.9, 37.4, 37.2, 19.5, 13.1; MS(EI) m/z 467 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$ として: 468.2399, 実測値: 468.2415; 元素分析 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2+0.5\text{H}_2\text{O}$ として: C, 69.83; H, 6.27; N, 14.54. 実測値: C, 70.11; H, 6.41; N, 14.23.

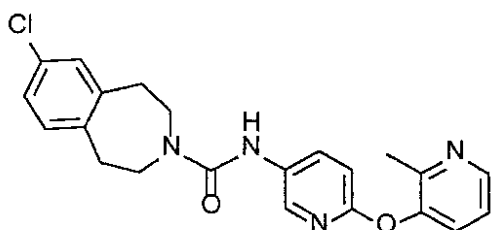
10

【0095】

実施例 3

7-クロロ-*N*-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3*H*-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド

【化26】



20

【0096】

実施例 1 の手順に従い、7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピンおよび 6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の油 (85%) として得た: IR (フィルム) 3299, 3059, 1638, 1607, 1594, 1571, 1530, 1481, 1448, 1293, 1271, 1249, 1230, 1174, 1118, 856, 817 cm^{-1} ; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 8.32-8.31 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.01 (m, 4H), 6.89-6.86 (m, 1H), 3.66-3.65 (br, 4H), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); MS (EI) m/z 409 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}$ として: 409.1431, 実測値: 409.1438.

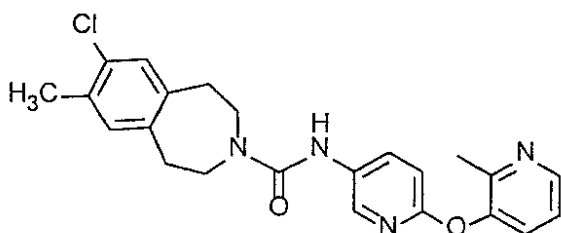
30

【0097】

実施例 4

7-クロロ-8-メチル-*N*-{6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-1,2,4,5-テトラヒドロ-3*H*-3-ベンズアゼピン-3-カルボキサミド

【化27】



40

【0098】

実施例 1 の手順に従い、7-クロロ-8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-3-ベンズアゼピンおよび 6-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]ピリジン-3-アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の油 (79%) として調製した: IR(フィルム) 3299, 3058, 1638, 1608, 1593, 1531, 1480, 1448, 1291, 1269, 12

50

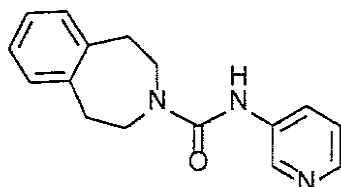
49, 1228, 1175, 1118, 843, 822, 800 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.34-8.33 (m, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.39-7.35 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 2.93-2.90 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS (EI) m/z 423 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2+\text{H}$ として: 423.1588, 実測値: 423.1585.

【0099】

実施例 5

1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [d] アゼピン - 3 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド

【化28】



10

【0100】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 3 - アミノピリジンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (75%) として調製した: mp 144-146; IR(KBr) 3346, 3262, 3050, 3026, 3010, 2941, 2910, 2896, 2872, 1638, 1592, 1535, 1522, 1485, 1471, 1285, 1270, 1234, 950, 796, 707, 748 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=4.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=8.3, 4.6$ Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 154.5, 142.6, 141.6, 140.7, 137.2, 129.5, 126.7, 126.1, 123.0, 46.3, 36.9; MS(EI) m/z 268 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ として: 268.1450, 実測値: 268.1459; 元素分析 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ として: C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72. 実測値: C, 71.83; H, 6.44; N, 15.63.

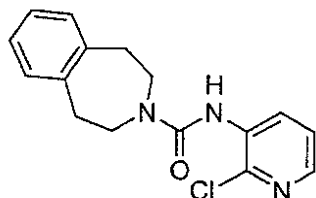
20

【0101】

実施例 6

N - [2 - クロロピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化29】



30

【0102】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 2 - クロロ - 3 - アミノピリジンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (42%) として得た: mp 120-122; IR(KBr) 3444, 3073, 3018, 2953, 2931, 2841, 1665, 1584, 1519, 1479, 1440, 1066, 1055, 760, 749, 708 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.55-8.51 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.02-8.00 (dd, $J=4.7, 1.07$ Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.07-3.02 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 152.9, 141.6, 139.1, 138.7, 132.6, 129.3, 127.5, 127.1, 126.1, 122.6, 46.4, 36.6; MS (EI) m/z 301 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}+\text{H}$ として: 302.1060, 実測値: 302.1052; 元素分析 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ として: C, 63.68; H, 5.34; N, 13.92. 実測値: C,

40

50

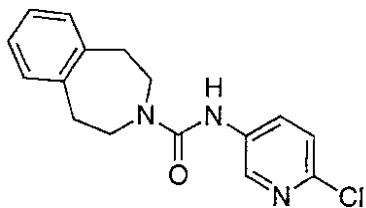
63.54; H, 5.40; N, 13.82.

【0103】

実施例 7

N - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化30】



10

【0104】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 5 - アミノ - 2 - クロロピリジンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (7 4 %) として得た : mp 170-172 ; IR(KBr) 3339, 1662, 1638, 1586, 1525, 1513, 146 9, 1418, 1371, 1305, 1285, 1271, 1244, 1233, 1226, 1214, 1193, 1112, 950, 831, 7 56 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.26 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=8.7$, 2.9Hz , 1H), 7.25 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.13 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 3.70-3.68 (m, 4H) , 3.03-3.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) 154.3, 144.7, 140.5, 140.0, 135. 4, 130.7, 130.0, 126.8, 124.1, 47.1, 37.5; MS(EI) m/z 301 (M^+); HRMS(FAB) 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}+\text{H}$ として: 302.1060, 実測値: 302.1070; 元素分析 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ とし て: C, 63.68; H, 5.34; N, 13.92. 実測値: C, 63.27; H, 5.53; N, 13.92.

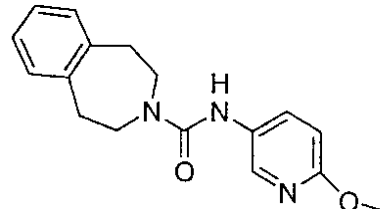
20

【0105】

実施例 8

N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化31】



30

【0106】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピンお よび 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固 体 (5 3 %) として得た : 152-154 ; IR(KBr) 3322, 3050, 3020, 2981, 2996, 2909, 2885, 2841, 1626, 1575, 1531, 1527, 1519, 1491, 1279, 1271, 1250, 1236, 1027, 82 1, 764, 759, 746 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.00 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd , $J=8.9$, 2.7Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.71, (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 3. 90 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) 160 .8, 155.3, 140.3, 139.1, 133.8, 130.0, 129.7, 126.7, 110.5, 53.6, 47.1, 37.6; MS (EI) m/z 297 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ として: C, 68.67; H, 6.44; N, 14. 13. 実測値: C, 68.71; H, 6.51; N, 14.13.

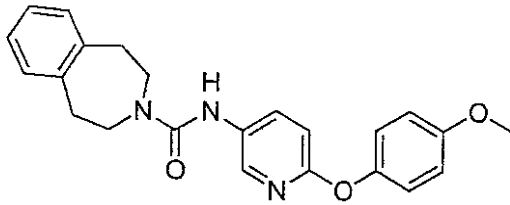
40

【0107】

実施例 9

N - [6 - (4 - メトキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラ ヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2】



【0108】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (4 - メトキシフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (98%) として得た : mp 156-157 ; IR (KBr) 3325, 3295, 2935, 2895, 1657, 1538, 1507, 1474, 1446, 1420, 1372, 1300, 1295, 1274, 1251, 1224, 1210, 1188, 1180, 1026, 950, 895, 851, 831, 760 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.99 (d $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.05-7.03 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.03-3.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 160.4, 156.4, 154.9, 147.9, 140.2, 139.4, 133.5, 131.1, 130.0, 126.7, 122.0, 114.8, 110.9, 55.6, 47.1, 37.6; MS (EI) m/z 390 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ として: 390.1817, 実測値: 390.1821.

10

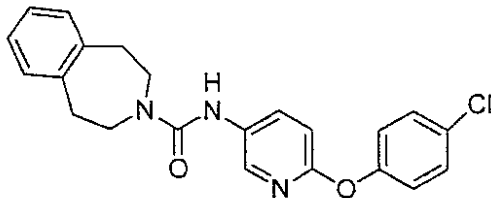
20

【0109】

実施例 10

N - [6 - (4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 3】



30

【0110】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (33%) として調製した : mp 135-137 ; IR (KBr) 3370, 3074, 3063, 3037, 3025, 2927, 2897, 2865, 2839, 1632, 1610, 1588, 1568, 1536, 1519, 1476, 1451, 1288, 1275, 1247, 1201, 846, 834, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.01-7.97 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 159.2, 154.9, 153.2, 140.1, 139.3, 133.5, 131.9, 130.0, 129.7, 129.5, 126.8, 122.0, 111.7, 47.1, 37.5; MS (EI) m/z 393 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$ として: 394.1322, 実測値: 394.1320; 元素分析 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ として: C, 67.09; H, 5.12; N, 10.67. 実測値: C, 66.45; H, 5.16; N, 10.54.

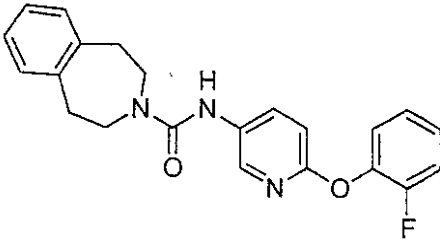
40

【0111】

実施例 11

N - [6 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 4】



【0 1 1 2】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (8 3 %) として調製した : mp 170-172 ; IR (KBr) 3361, 3083, 3061, 3041, 3029, 2987, 2933, 2906, 2885, 2861, 2849, 1637, 1635, 1607, 1592, 1550, 1531, 1526, 1516, 1499, 1482, 1454, 1295, 1283, 1266, 1250, 1233, 819, 756, 751 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.99-7.94 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 8H), 6.93 (d, $J=8.88$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 159.1, 156.0, 154.9, 153.5, 141.5, 141.4, 140.2, 139.0, 133.6, 131.7, 130.0, 126.7, 125.9, 125.8, 124.6, 124.5, 123.7, 116.9, 116.8, 110.7, 47.1, 37.6; MS (EI) m/z 377 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}$ として: 378.1617, 実測値: 378.1616; 元素分析 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2+\text{H}_2\text{O}$ として: C, 66.82; H, 5.61; N, 10.63. 実測値: C, 66.97; H, 5.22; N, 10.68.

10

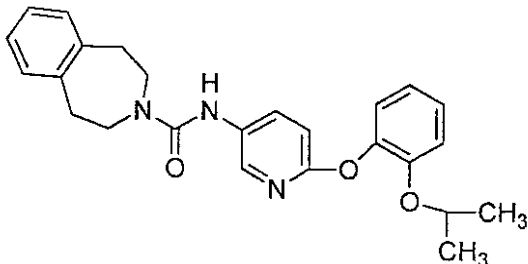
20

【0 1 1 3】

実施例 1 2

N - [6 - (2 - イソプロポキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 5】



30

【0 1 1 4】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (2 - イソプロポキシフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (9 7 %) として調製した : mp 149-152 ; IR (KBr) 3295, 3095, 3071, 3035, 2975, 2983, 2949, 1652, 1601, 1541, 1481, 1457, 1264, 1230, 1215, 1203, 1118, 821, 761, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.95-7.92 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 6H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45 (qq, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H), 1.16 (d, $J=6.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) 160.2, 155.0, 150.1, 144.5, 140.2, 139.0, 133.1, 131.0, 130.0, 126.7, 125.6, 123.2, 121.4, 116.8, 110.4, 71.6, 47.1, 37.6, 22.1; MS (EI) m/z 417 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ として: 418.2130, 実測値: 418.2133; 元素分析 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ として: C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06. 実測値: C, 72.07; H, 6.57; N, 10.03.

40

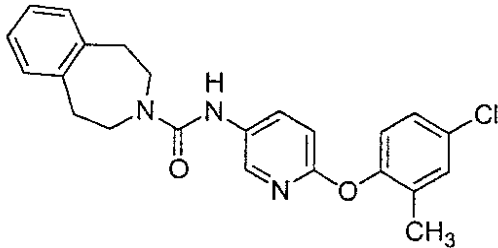
【0 1 1 5】

実施例 1 3

50

N - [6 - (2 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 ,
5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 6】



【 0 1 1 6 】

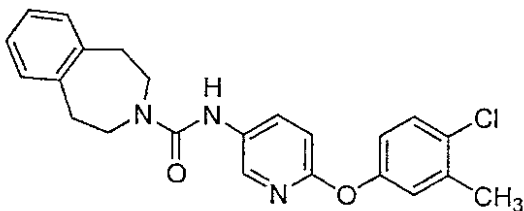
実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび
6 - (2 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用い
て、標記化合物を無色の固体 (7 5 %) として調製した : mp 151-153 ; IR (KBr) 3349
, 3076, 3066, 3030, 2944, 2926, 2895, 2865, 2829, 1630, 1608, 1588, 1535, 1518,
1474, 1248, 1176, 830, 824, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.97-7.95 (m, 2H
) , 7.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.84 (m
, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR
(100MHz, CDCl_3) 159.5, 154.9, 151.1, 140.1, 139.4, 133.7, 132.5, 131.3, 131.
1, 130.0, 129.9, 127.0, 126.7, 122.7, 110.7, 47.1, 37.5, 16.3; MS (EI) m/z 407 (20
 M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$ として: 408.1479, 実測値: 408.1475; 元素分
析 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ として: C, 67.72; H, 5.44; N, 10.30. 実測値: C, 67.45; H,
5.47; N, 10.26.

【 0 1 1 7 】

実施例 1 4

N - [6 - (3 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 ,
5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 7】



【 0 1 1 8 】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび
6 - (3 - メチル - 4 - クロロフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用い
て、標記化合物を無色の固体 (9 2 %) として調製した : mp 171-173 ; IR (KBr) 3368
, 3072, 3062, 3034, 2952, 2928, 2877, 2863, 2839, 1631, 1609, 1586, 1549, 1534,
1518, 1488, 1472, 1450, 1439, 1292, 1282, 1265, 1248, 832, 823, 752 cm^{-1} ; ^1H NMR 40
(400MHz, CDCl_3) 8.01 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d,
 $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.97 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.58
(s, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, C
 DCl_3) 159.4, 154.9, 153.1, 140.1, 139.3, 137.5, 133.6, 131.8, 130.0, 129.9, 1
29.8, 126.7, 123.0, 119.4, 111.7, 47.1, 37.5, 20.3; MS (EI) m/z 407 (M^+); HRMS (40
FAB) 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$ として: 408.1479, 実測値: 408.1479; 元素分析 計算値 C
 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ として: C, 67.72; H, 5.44; N, 10.30. 実測値: C, 67.35; H, 5.44; N, 10
.23.

【 0 1 1 9 】

実施例 1 5

10

20

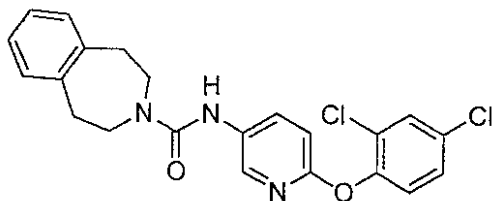
30

40

50

N - [6 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 8】



【 0 1 2 0 】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (8 8 %) として調製した : mp 154-155 ; IR (KBr) 3377, 3070, 3024, 3000, 2943, 2928, 2899, 1642, 1604, 1593, 1530, 1485, 1467, 1276, 1263, 1232, 1215, 863, 844, 819, 750, 734 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.98 (dd, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.10 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) 158.8, 154.9, 149.0, 140.1, 139.0, 133.7, 131.9, 130.5, 130.3, 130.0, 128.0, 126.8, 124.3, 111.1, 47.1, 37.5; MS (EI^-) m/z 428 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 426 ($\text{M}^+ - \text{H}$); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ として : 428.0932, 実測値 : 428.0916; 元素分析 計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ として : C, 61.69; H, 4.47; N, 9.81. 実測値 : C, 61.73; H, 4.54; N, 9.75.

10

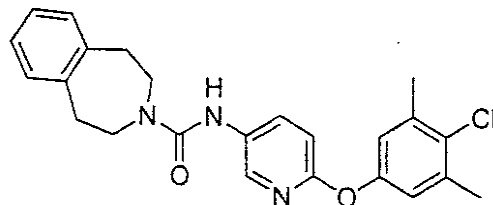
20

【 0 1 2 1 】

実施例 1 6

N - [6 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 3 9】



30

【 0 1 2 2 】

実施例 1 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび 6 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェノキシ) ピリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (4 4 %) として調製した : mp 208-209 ; IR (KBr) 3375, 2992, 2939, 2928, 2896, 2962, 2837, 1632, 1609, 1591, 1550, 1532, 1517, 1488, 1467, 1451, 1254, 1247, 1029, 843, 829, 754, cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.00 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.96, (dd, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 6.83 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.69-3.66 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 159.6, 159.3, 154.9, 152.4, 140.2, 139.5, 137.6, 133.5, 131.6, 130.2, 130.0, 126.8, 120.6, 111.7, 47.1, 37.6, 20.9; MS (EI) m/z 421 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ として : 422.1635, 実測値 : 422.1635; 元素分析 計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ として : C, 68.32; H, 5.73; N, 9.96. 実測値 : C, 68.18; H, 5.81; N, 9.93.

40

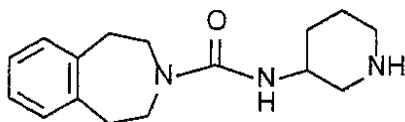
【 0 1 2 3 】

実施例 1 7

N - ピペリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

50

【化40】



【0124】

2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン (0 . 1 2 2 g , 0 . 8 2 5 m m o l) および H u n i g ' s 塩基 (0 . 1 7 m L , 0 . 1 2 8 g , 0 . 9 9 m m o l) の溶液に、トリホスゲン (0 . 1 3 5 g , 0 . 4 5 4 m m o l) を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後室温で 2 時間攪拌した。混合物を再び 0 まで冷却し、H u n i g ' s 塩基 (0 . 7 8 m L , 0 . 5 7 6 g , 4 . 4 6 m m o l) および 3 - アミノピペリジン二塩酸塩 (0 . 0 . 2 5 g , 1 . 4 4 m m o l) のもう一部分を加え、混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを加え、混合物を CH_2Cl_2 で二回抽出した。合わせた有機層を、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4Cl , 90 : 10 : 1) に供し、望ましい生成物として無色の固体を 0 . 1 6 5 g (6 6 %) 得た : mp 214-216 ; IR (散漫反射率) 3105, 3059, 3030, 3017, 2999, 2988, 2978, 2941, 2910, 2901, 2841, 1635, 1592, 1511, 1470, 1451, 1420, 1387, 1378, 1303, 1254, 1223, 947, 905, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.15-7.10 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 6H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) 163.4, 140.8, 129.1, 126.1, 48.9, 48.4, 47.3, 46.2, 36.4, 28.0, 22.4; MS (EI) m/z 273 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ として 274.1919, 実測値 274.1923 ; 元素分析 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}+\text{HCl}$ として: C, 62.02; H, 7.81; N, 13.56. 実測値: C, 61.80; H, 7.75; N, 13.44.

10

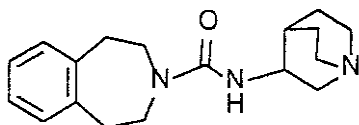
20

【0125】

実施例 1 8

N - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化41】



30

【0126】

実施例 1 7 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよびキヌクリジン - 3 - アミンを出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (3 9 %) として調製した : mp >120 (分解); IR (KBr) 3310, 3014, 2983, 2936, 2903, 2759, 2661, 2589, 2573, 2481, 1644, 1636, 1626, 1615, 1533, 1485, 1458, 1430, 1415, 1336, 1310, 1275, 1249, 1216, 948, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.15-7.09 (m, 4H), 6.68, (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.56-3.46 (m, 5H), 3.14 (br, 5H). 2.84-2.83 (m, 4H), 2.07 (br, 2H), 1.84 (br, 2H), 1.65 (br, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO-d_6) 156.6, 140.8, 129.5, 126.0, 51.2, 46.0, 45.4, 45.3, 44.8, 36.9, 24.5, 21.4, 17.0; MS (EI) m/z 300 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}$ として : 300.2076, 実測値 : 300.2077; 元素分析 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}+\text{HCl}+\text{H}_2\text{O}$ として: C, 61.09; H, 7.69; N, 11.87. 実測値: C, 60.57; H, 7.89; N, 11.91.

40

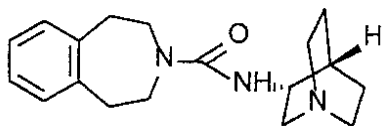
【0127】

実施例 1 9

N - [(3 R) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル] - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン 3 - カルボキサミド

50

【化 4 2】



【0128】

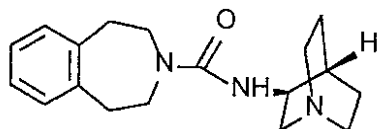
実施例 17 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび (S) - (-) - 3 - アミノキノクリジン二塩酸塩を出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (64%) として調製した: IR (散漫反射率) 3424, 2939, 2917, 2869, 2350, 2318, 1949, 1916, 1620, 1537, 1490, 1473, 1251, 945, 756, cm^{-1} . MS (FAB) m/z 300 (MH^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ として 300.2076, 実測値 300.2077. 10

【0129】

実施例 20

N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イル] - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンズアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 4 3】



20

【0130】

実施例 17 の手順に従い、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンズアゼピンおよび (R) - (+) - 3 - アミノキノクリジン二塩酸塩を出発物質として用いて、標記化合物を無色の固体 (44%) として調製した: mp 128-132 ; IR (散漫反射率) 2940, 2920, 2869, 2255, 1949, 1915, 1620, 1540, 1492, 1473, 1315, 1251, 1055, 945, 756, cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.16-7.10 (m, 4H), 4.61 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 4H), 2.89-2.75 (m, 4H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) 157.1, 130.5, 129.9, 126.6, 56.8, 47.9, 47.5, 46.8, 46.7, 37.6, 26.2, 25.9, 20.3; MS (EI) m/z 299 (M^+); HRMS (FAB) 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ として 300.2076, 実測値 300.2087. 30

【0131】

本発明は、様々な具体的および好ましい具体例および技術を引用しながら記載した。しかしながら、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変形および修飾をなすことができるのは理解されるべきである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/37715
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/14 A61K31/55 A61P43/00 C07D401/12 C07D471/08 C07D453/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 48699 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24 December 1997 (1997-12-24) cited in the application page 3, line 22 - line 31; claim 1 -----	1, 40, 43
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
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 when the document is taken alone *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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 27 June 2003		Date of mailing of the international search report 04/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/37715**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 45 is directed to a method of treatment of the human/animalbody, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. 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 claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/37715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9748699	A	24-12-1997	AP 745 A 28-04-1999
			AT 228514 T 15-12-2002
			AU 718597 B2 20-04-2000
			AU 3260297 A 07-01-1998
			BG 103089 A 30-09-1999
			BR 9709911 A 10-08-1999
			CA 2258240 A1 24-12-1997
			CN 1229408 A 22-09-1999
			CZ 9804205 A3 16-06-1999
			DE 69717449 D1 09-01-2003
			EA 1780 B1 27-08-2001
			WO 9748699 A1 24-12-1997
			EP 0912554 A1 06-05-1999
			HU 9903439 A2 28-07-2000
			JP 2000512306 T 19-09-2000
			KR 2000022045 A 25-04-2000
			NO 985972 A 18-12-1998
			NZ 333229 A 28-01-2000
			PL 330796 A1 07-06-1999
			SK 175298 A3 07-05-1999
			TR 9802661 T2 22-03-1999
			TW 382015 B 11-02-2000
			US 6369060 B1 09-04-2002
			ZA 9705415 A 21-12-1998

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB09 CC19 DD04 DD12 EE01

4C064 AA07 CC01 DD01 EE06 FF01 GG08

4C085 HH03 KB20 LL13

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02