



## 明 細 書

## 三環性複素環化合物およびその用途

## 技術分野

[0001] 本発明は優れたセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化作用を有し、腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱等の治療・予防薬等として有用な三環性複素環化合物に関する。

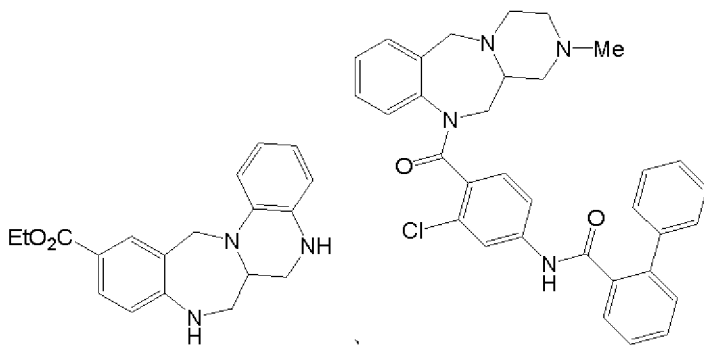
## 背景技術

[0002] セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体は、生体内伝達物質セロトニンの受容体の一つであり、主に中枢神経系に分布し、生体内の多くの生理機能を制御している。代表的な例として食欲の制御があり、中枢セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体を刺激すると摂食行動が低下して体重が減少することがげっ歯類の研究で明らかにされている。また、ヒトにおいてもセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤を投与すると、食欲が抑制されて体重が減少することが報告されている(非特許文献1参照)。その他、中枢セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体刺激は、うつ関連行動を抑制することがセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤を用いたラット試験で示されている(非特許文献2参照)ほか、不安等多くの中枢神経疾患にも有効であると報告されている(非特許文献3参照)。セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体は、仙髄における副交感神経核および運動神経細胞体にも高発現部位があり、末梢神経機能を制御していると考えられている(非特許文献4参照)。ラットにセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤を投与すると、陰茎勃起が誘発される(非特許文献5参照)ほか、尿道抵抗が高まることが報告されており(特許文献1参照)、これらの作用はいずれも仙髄セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体を刺激した作用であるとされている。セロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤には多くの臨床応用が考えられ、特に、抗肥満薬、抗うつ薬、抗不安薬、男性勃起不全治療薬および腹圧性尿失禁治療薬等として期待される。

[0003] 一方、三環性複素環化合物としては、以下の化合物が報告されている。

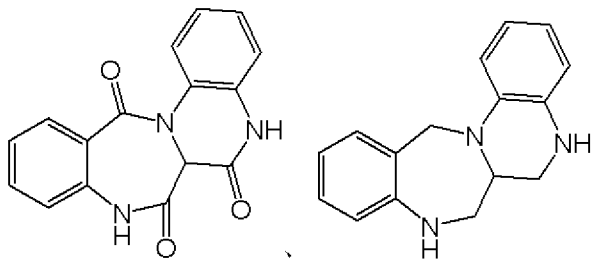
(1)非特許文献6

[0004] [化1]



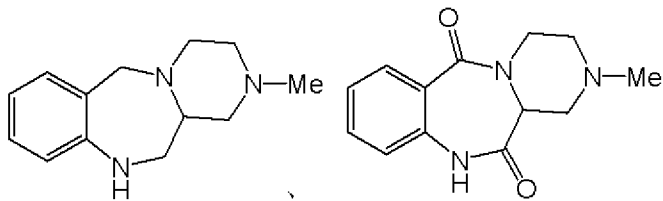
[0005] (2) 非特許文献7

[0006] [化2]



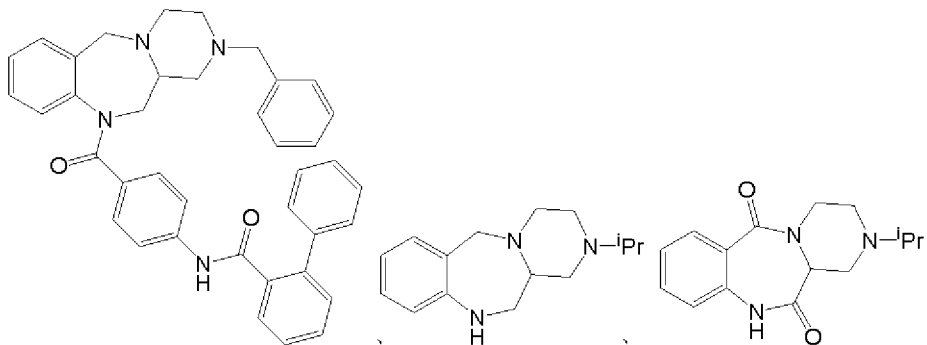
[0007] (3) 非特許文献8

[0008] [化3]



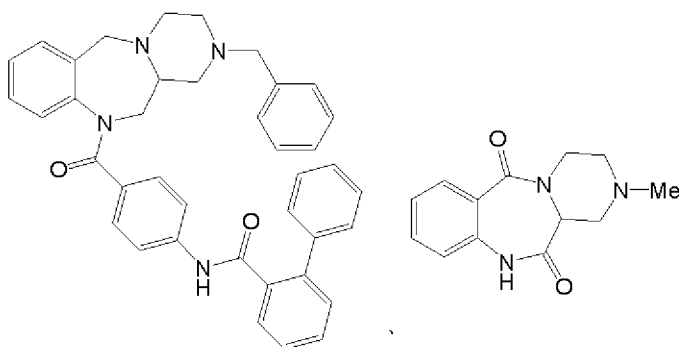
[0009] (4) 非特許文献9、非特許文献10

[0010] [化4]



[0011] (5) 特許文献2(一般式で表される化合物が記載され、具体的に下記化合物等が記載されている)

[0012] [化5]



[0013] しかしながら、これら化合物のセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用は言及されていない。

非特許文献1:Expert Opinion on Investigational Drugs、2006年、第15巻、p. 257-266

非特許文献2:J. Pharmacol. Exp. Ther.、1998年、第286巻、p. 913-924

非特許文献3:Pharmacology Biochemistry Behavior、2002年、第71巻、p. 533-554

非特許文献4:Neuroscience、1999年、第92巻、p. 1523-1537

非特許文献5:Eur. J. Pharmacol.、2004年、第483巻、p. 37-43

非特許文献6:Journal of American Chemical Society、1976年、第98巻、p. 3678-3689

非特許文献7:Journal of Heterocyclic Chemistry、1980年、17巻、p. 1781-1782

非特許文献8:Tetrahedron Asymmetry、2004年、15巻、p. 1259-1267

非特許文献9:Letters in Drug Design & Discovery、2005年、2巻、p. 219-223

非特許文献10:Letters in Drug Design & Discovery、2006年、3巻、p. 356

特許文献1:国際公開第WO2004/096196号パンフレット

特許文献2:米国公開特許明細書第2002/103373号

発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

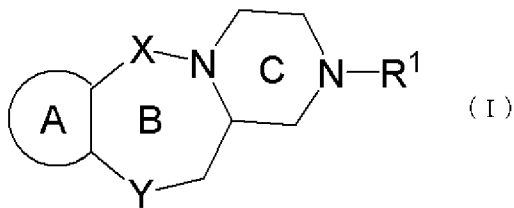
[0014] セロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用を有し、腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱等の治療・予防剤等として有用であり、かつ、受容体選択性、薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

[0015] 本発明は、前記の化合物を含む公知化合物とは化学構造が異なる、セロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用等を有する三環性複素環化合物を含む腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱等の疾患の予防・治療剤を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは、鋭意検討した結果、式(I)：

[0017] [化6]



[0018] [式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基；

Xは、-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>- (R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していても

よいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ;

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^4-$  ( $R^4$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す);

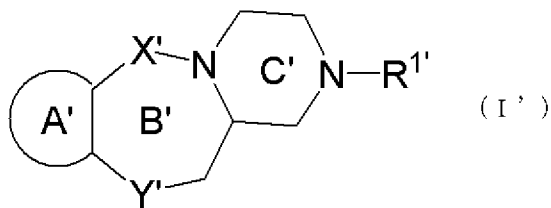
環Aは、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環;

環Bは、さらに置換基を有していてもよい7員環;

環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。]

で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)ともいう)あるいはそのプロドラッグを含有してなるセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤の創製に初めて成功し、さらにこの化合物(I)が予想外にもセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体活性化剤としての優れた性質を有しており、医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。なお、上記化合物(I)のうち、式(I'):

[0019] [化7]



[0020] [式中、

$R^1$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基;

$X'$ は、 $-CR^2R^3-$  ( $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有し

ていてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ;

$Y'$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^{4'}$  ( $R^{4'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す);

環 $A'$ は、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環;

環 $B'$ は、さらに置換基を有していてもよい7員環;

環 $C'$ は、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す

(但し、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンおよび1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオンを除く。)

で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I')ともいう)は新規化合物である。

[0021] すなわち、本発明は、

[1]化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるセロトニン $5-HT_{2c}$ 受容体活性化剤、

[2]腹圧性尿失禁、肥満および/または骨盤臓器脱の予防・治療剤である、[1]記載のセロトニン $5-HT_{2c}$ 受容体活性化剤、

[3]化合物(I'),

[4]環A'が、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環である、化合物(I'),

[5]環A'が、

(1)(a)ハロゲン原子、(b)ハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(c)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(d)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(e)ハロゲン原子を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、(f)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基、(g)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基、(h)C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、および(i)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、または

(2)(a)ハロゲン原子、および(b)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいピリジン環である、化合物(I'),

[6]X'が、-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-である、化合物(I'),

[7]Y'が-O-である、化合物(I'),

[8]R<sup>1</sup>が水素原子である、化合物(I'),

[9]10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、

7-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、

7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、もしくは

8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、

またはその塩、

[10]化合物(I')のプロドラッグ、

[11]化合物(I')またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

[12]哺乳動物に対して、化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱の予防・治療方法、

[13]腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱の予防・治療剤を製造するための化合物(I)またはそのプロドラッグの使用

等に関する。

以下に本発明について詳細に説明する。

### 発明の効果

[0022] 本発明の化合物(I)またはそのプロドラッグは、優れたセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用を有するため総てのセロトニン5-HT<sub>2C</sub>関連疾患、例えば、腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱等の安全な予防・治療薬として有用である。

[0023] [発明の詳細な説明]

以下、本発明について詳細に説明する。

まず、化合物(I)および化合物(I)に包含される化合物(I')における各記号の定義について、以下に説明する。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、「置換基を有していてもよいアルキル」、「置換基を有していてもよいアルケニル」、「置換基を有していてもよいアルキニル」、「置換基を有していてもよいアラルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」等が挙げられる。

[0024] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル」としては、

(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(ii)シアノ、

(iii)水酸基、

(iv)ニトロ、

(v)ホルミル、

(vi)アミノ、

- (vii) モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、
- (viii)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ等)、
- (ix)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ等)、
- (x)  $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、
- (xi) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)および $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-12}$  アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、
- (xii) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、
- (xiii)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ(例、ベンジルオキシ等)、
- (xiv)  $C_{6-14}$  アリールオキシ(例、フェノキシ等)、
- (xv) カルボキシル、
- (xvi)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル(例、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、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、
- (xvii)  $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル等)、
- (xviii)  $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、
- (xix)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、2, 2-ジメチルプロピルカルボニル等)、
- (xx)  $C_{3-8}$  シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、
- (xxi)  $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル等)、
- (xxii) カルバモイル、
- (xxiii) チオカルバモイル、

(xxiv) モノーまたはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル等)、

(xxv) モノーまたはジ- $C_{7-16}$  アラルキル-カルバモイル (例、ベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル等)、

(xxvi) メルカプト、

(xxvii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等)、

(xxviii)  $C_{7-16}$  アラルキルチオ (例、ベンジルチオ等)、

(xxix)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等)、

(xxx)  $C_{3-8}$  シクロアルキルスルホニル (例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル等)、

(xxxi)  $C_{6-14}$  アリアルスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、

(xxxii)  $C_{7-16}$  アラルキルスルホニル (例、ベンジルスルホニル等)、

(xxxiii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基 (例、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)、

(xxxiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)、

(xxxv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環-カルボニル (例、ピロリジ

ニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロチエニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル等)、

(xxxvi) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環ーカルボニル(例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、1, 2, 3-オキサジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-オキサジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-オキサジアゾリルカルボニル、フラザニルカルボニル、1, 2, 3-チアジアゾリルカルボニル、1, 2, 4-チアジアゾリルカルボニル、1, 3, 4-チアジアゾリルカルボニル、1, 2, 3-トリアゾリルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、トリアジニルカルボニル等)、

(xxxvii) ウレイド、

(xxxviii)  $C_{1-6}$  アルキルーウレイド(例、メチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド等)、

(xxxix)  $C_{6-14}$  アリールーウレイド(例、フェニルウレイド、1-ナフチルウレイド、2-ナフチルウレイド等)、

(xxxx)  $C_{1-4}$  アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ等)

等から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、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、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)が挙げられ、置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0025] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル(例、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルキニル(例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1-ヘキシニル等)が挙げられる。

[0026] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアラルキル」としては、

- (i)上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基、
- (ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、メキシ、エトキシ、プロポキシ等)、C<sub>6-14</sub> アリールスルホニルおよび複素環基(例、モルホリニル、ピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾイミダゾリル等)から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル(例、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、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、
- (iii)C<sub>7-16</sub> アラルキル(例、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等)、
- (iv)C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル(例、メキシカルボニル、エトキシカルボニル等)を有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルケニル(例、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等)

等から選ばれる置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>7-16</sub> アラルキル(例、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>6-14</sub> アリール(例、フェニル、ナフチル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub> シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)が挙げられる。

[0027] 本明細書中、「アシル」としては、「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル」、「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル」、「置換基を有していてもよいア

ルキニルカルボニル」、「置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル」、「置換基を有していてもよいアリールカルボニル」、「置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル」等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルケニルカルボニル(例、ビニルカルボニル、1-プロペニルカルボニル、アリルカルボニル、イソプロペニルカルボニル、ブテニルカルボニル、イソブテニルカルボニル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルキニルカルボニル(例、エチニルカルボニル、プロパルギルカルボニル、ブチニルカルボニル、1-ヘキシニルカルボニル等)が挙げられる。

[0028] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>7-16</sub> アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニル、2-フェニルエチルカルボニル、1-フェニルエチルカルボニル、3-フェニルプロピルカルボニル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリールカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>6-14</sub> アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキルカルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)が挙げられる。

[0029] 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環基」としては、

(1)前記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、ピロリジン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、1,4-ジアゼパニル等)、および

(2)前記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジン、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)が挙げられる。

[0030] 本明細書中、「置換基を有していてもよい水酸基」としては、水酸基および置換基を有する水酸基が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有する水酸基」としては、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル」または「置換基を有していてもよい複素環基」を有する水酸基が挙げられる。

[0031] 本明細書中、「置換基を有していてもよいメルカプト」としては、メルカプトおよび置換基を有するメルカプトが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有するメルカプト」としては、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル」または「置換基を有していてもよい複素環基」を有するメルカプトが挙げられる。

[0032] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ」とは、アミノおよび置換基を有するアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換基を有するアミノ」とは、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「アシル」および「置換基を有していてもよい複素環基」から選ばれる置換基を1または2個有するアミノが挙げられる。

[0033] 化合物(I)において、 $R^1$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。

$R^1$ としては、水素原子および置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

[0034] 化合物(I)において、Xは、 $-CR^2R^3-$  ( $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ を示す。

Xとしては、 $-CR^2R^3-$  ( $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)



ール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環等)が挙げられる。

環Aとしては、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(b)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル)(具体例、メチル、トリフルオロメチル)、(c) $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジエチルアミノ)、(d) $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ)、(e)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよい $C_{6-14}$ アリーール(例、フェニル)(具体例、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル)、(f)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル、ピロリジニル)、(g)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル)、(h) $C_{3-8}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル)、および(i) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メキシカルボニル)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル)から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、および

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子)、および(b)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル)から選ばれる置換基を有していてもよいピリジン環が好ましい。

[0037] 化合物(I)において、環Bは、さらに置換基を有していてもよい7員環を示す。環Bがさらに有していてもよい置換基としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

環Bとしては、更なる置換基を有さない7員環が好ましい。

[0038] 化合物(I)において、環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。環Cがさらに有していてもよい置換基としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

環Cとしては、更なる置換基を有さないピペラジン環が好ましい。

[0039] 化合物(I')において、 $R^{1'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、

置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。

$R^1$ としては、水素原子および置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

[0040] 化合物(I')において、 $X'$ は、 $-CR^{2'}R^{3'}-$  ( $R^{2'}$  および  $R^{3'}$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ を示す。

$X'$ としては、 $-CR^{2'}R^{3'}-$  ( $R^{2'}$  および  $R^{3'}$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$  および  $-S(O)_2-$  が好ましく、特に $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$  および  $-S(O)_2-$  が好ましい。

[0041] 化合物(I')において、 $Y'$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^{4'}$  ( $R^{4'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキ

ルカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)を示す。

Y'としては、-O-が好ましい。

[0042] 化合物(I')において、環A'は、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環を示す。

環A'における「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいベンゼン環が挙げられる。

環A'における「置換基を有していてもよい5または6員の複素環」としては、前記の「置換基を有していてもよいアラルキル」が有していてもよい置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5または6員の複素環(例、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、フラザン環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環等)が挙げられる。

環A'としては、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(b)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル)(具体例、メチル、トリフルオロメチル)、(c)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(例、ジエチルアミノ)、(d)C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ)、(e)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール(例、フェニル)(具体例、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル)、(f)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル

、ピロリジニル)、(g)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル)、(h) $C_{3-8}$  シクロアルキル(例、シクロプロピル)、および(i) $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル(例、メキシカルボニル)を有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル(例、ビニル)から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、および

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子)、および(b)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル)から選ばれる置換基を有していてもよいピリジン環が好ましい。

[0043] 化合物(I')において、環B'は、さらに置換基を有していてもよい7員環を示す。環B'がさらに有していてもよい置換基としては、上記の「置換基を有していてもよいアララルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

環B'としては、更なる置換基を有さない7員環が好ましい。

[0044] 化合物(I')において、環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。環C'がさらに有していてもよい置換基としては、上記の「置換基を有していてもよいアララルキル」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

環C'としては、更なる置換基を有さないピペラジン環が好ましい。

[0045] 化合物(I)としては、化合物(I')が好ましく、特に以下の化合物が好ましい。

[0046] [化合物A]

R<sup>1'</sup>が、水素原子であり;

X'が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり;

Y'が、 $-O-$ であり;

環A'が、

(1)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(b)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル(例、メチル)(具体例、メチル、トリフルオロメチル)、(c) $C_{1-6}$  アルキルアミノ(例、ジエチルアミノ)、(d) $C_{1-6}$  アルコキシ(例、メトキシ)、(e)ハロゲン原子(例、フッ素原子)を有していてもよい $C_{6-14}$  アリール(例、フェニル)(具体例、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロ

フェニル)、(f)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル、ピロリジニル)、(g)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル)、(h) $C_{3-8}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル)、および(i) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メキシカルボニル)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル)から選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、または

(2)(a)ハロゲン原子(例、塩素原子)、および(b)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、モルホリニル)から選ばれる置換基を有していてもよいピリジン環であり;

環Bが、7員環であり;かつ

環Cが、ピペラジン環である、

化合物(I')。

[0047] [化合物B]

8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピンまたはその塩、

8-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピンまたはその塩、

10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、

7-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、

7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、または

8-メキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩

(具体的には、

8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩、  
8-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩、  
10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、  
7-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、  
7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、または  
8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩)。

[0048] [化合物C]

10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、  
7-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、  
7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩、または  
8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オンまたはその塩  
(具体的には、  
10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、  
7-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、  
7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩、または

8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩)。

[0049] 化合物(I)が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

[0050] 化合物(I)は溶媒和物、例えば、水和物をその範囲内に包含する。また、化合物(I)は、同位元素(例、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等)等で標識されていてもよい。

本発明の化合物(I)が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいはジアステレオマー等の異性体が存在しうる。このような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も本発明の化合物(I)に含まれる。

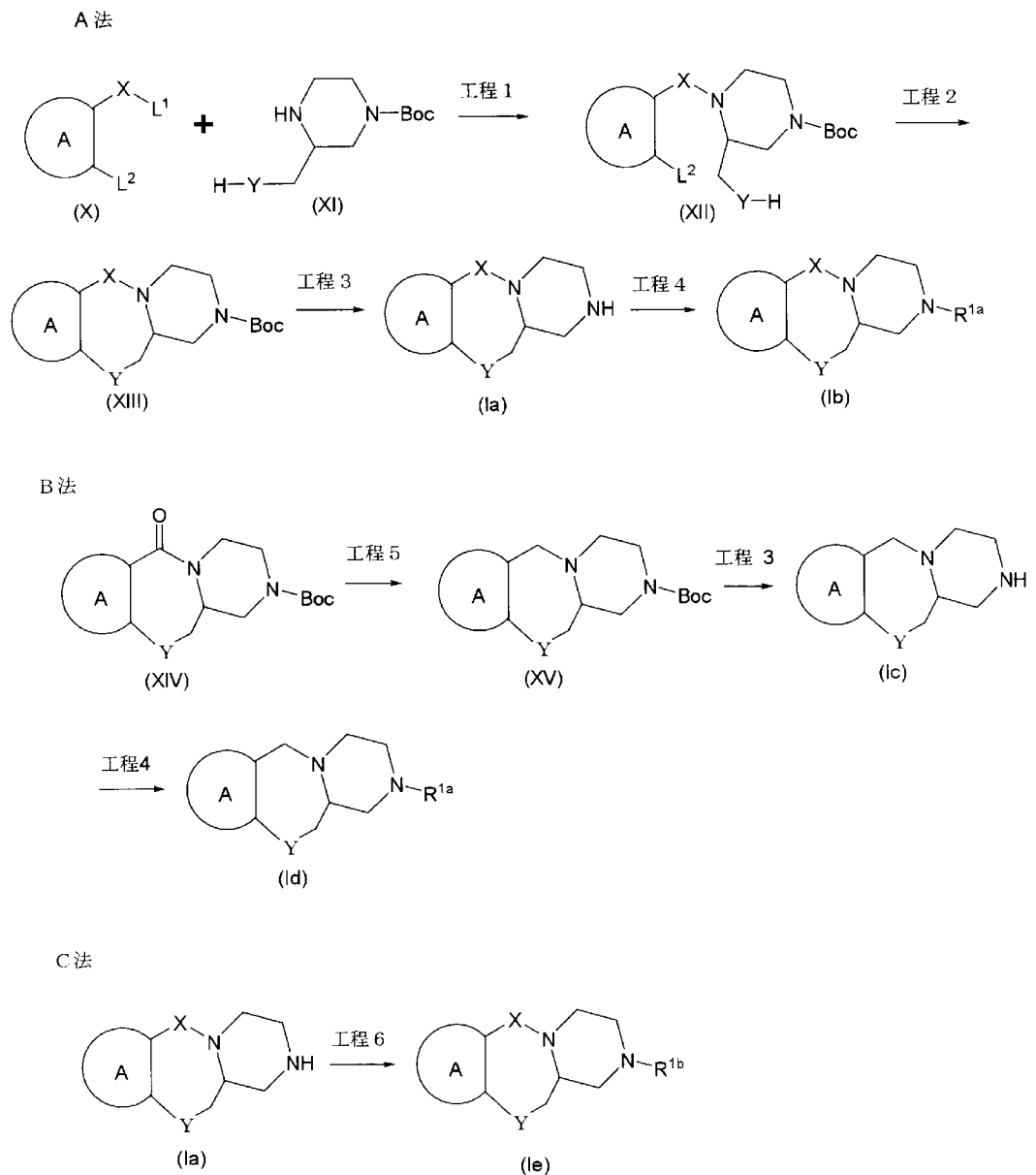
[0051] 以下に、本発明の化合物(I)の製造法を説明する。

化合物(I)およびその原料化合物は、自体公知の手段を用いて、例えば以下のスキームで示される方法等によって製造できる。以下「室温」は通常10ないし30°Cを示し、スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。なお、式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば、化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。

また、各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0052] 本発明の化合物(I)は、例えば、下記A法、B法、C法を用いて製造することができる。

[0053] [化8]



[0054] [式中、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は同一または異なって、脱離基を示し、R<sup>1a</sup>は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R<sup>1b</sup>は、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルを示し、その他の記号は前記と同意義である。]

[0055] L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>で示される脱離基としては、例えば、

ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、  
置換スルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のC<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルオキシ;ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のC<sub>6-14</sub> アリールスルホニルオキシ;ベンジルスルホニルオキシ等のC<sub>7-16</sub> アラルキルスルホニルオキシ等)、  
置換スルフィニル(例、メタンスルフィニル等)、  
C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ等)、  
C<sub>6-14</sub> アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ等)、  
C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ等)、  
トリクロロアセトイミドイルオキシ、  
C<sub>1-6</sub> アルコキシ-オキサリル、  
ジ-C<sub>1-6</sub> アルキルホスホノ(例、ジメチルホスホノ等)、  
ホスホラニル、  
ヘテロ環基またはアリール(例、コハク酸イミド、ベンゾトリアゾール、キノリン、4-ニトロフェニル等)で置換されたオキシ、  
ヘテロ環基(例、イミダゾリル等)  
等が挙げられる。

[0056] (工程1)

本工程は、式(X)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(X)と称する)と、式(XI)で表される化合物またはその塩(以下、アミン体(XI)と称する)を縮合し、式(XII)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(XII)と称する)を製造する工程である。

化合物(X)およびアミン体(XI)は、市販であるか、公知の方法に準じて製造することができる。アミン体(XI)の使用量は、化合物(X)1モルに対して、通常約1~約10モル、好ましくは約1~約2モルである。

縮合は、それ自体公知の方法、例えば、社団法人 日本化学会編1991年刊「第4版 実験化学講座22、有機合成IV」等に記載されている方法、あるいはそれに準じ

る方法により行うことができる。

[0057] 上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加してもよい。溶媒としては、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、芳香族アミン類(例、ピリジン等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、酢酸塩(例、酢酸ナトリウム等)、三級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン等)等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(X)1モルに対して、通常約1~約100モル、好ましくは約1~約5モルである。反応温度は、通常約-80~約150°C、好ましくは約-80~約50°Cであり、反応時間は、通常約0.1~約48時間、好ましくは約0.5~約16時間である。

[0058] (工程2)

本工程は、化合物(XII)を分子内閉環反応に付すことにより、式(XIII)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(XIII)と称する)へ変換する工程である。本反応は、それ自体公知の方法により行うことができるが、通常、塩基の存在下、必要に応じ反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、金属水素化物(例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等)、無機塩基(例、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルコキシド等)あるいは有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ピリダジン、4-ジメチルアミノピリジン等)等が用いられ、なかでも水素化ナトリウム等の金属水素化物が

好適である。塩基の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(XII)1モルに対して、通常約0.1～約10モル、好ましくは約0.1～約5モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等)、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約-50～約200℃、好ましくは約0～約150℃の範囲であり、反応時間は化合物(XII)の種類、反応温度等によって異なり、通常約0.1～約100時間、好ましくは約0.5～約24時間である。

[0059] (工程3)

本工程は、化合物(XIII)のtert-ブトキシカルボニルを除去して、化合物(Ia)またはその塩(以下、化合物(Ia)と称する)へ変換する工程である。本反応は、それ自体公知の方法により行うことができるが、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で酸を作用させることにより行われる。

酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化水素等が挙げられる。酸の使用量は、化合物(XIII)1モルに対して、好ましくは約1～約100モルである。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類(例、メタノール等)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム等)、芳香族炭化水素類(例、トルエン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。こ

これらの溶媒の使用量は、化合物(XIII)に対し、通常1~100容量倍である。

反応温度は、通常約-50°C~約250°C、好ましくは0°C~120°Cである。反応時間は、通常約0.5~約24時間である。

こうして得られる化合物(Ia)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィー等により、単離精製することができる。また、化合物(Ia)は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

式(XV)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(XV)と称する)のtert-ブトキシカルボニルを除去して、化合物(Ic)またはその塩(以下、化合物(Ic)と称する)へ変換する工程も、上記の工程と同様の方法により行われる。

[0060] (工程4)

本工程は、化合物(Ia)を、式(Ib)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ib)と称する)へ変換する工程である。

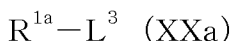
本工程は自体公知の方法により行うことができるが、例えば、化合物(Ia)に式(XX):



[式中、 $R^{1a}$ は上記と同意義を示す。]

で表される化合物もしくはその塩(以下、化合物(XX)と称する)またはその反応性誘導体とを反応させることによる化合物(Ib)を製造する工程である。

化合物(XX)の反応性誘導体としては、例えば、式(XXa):



[式中、 $L^3$ は脱離基を示し、 $R^{1a}$ は上記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩(以下、反応性誘導体(XXa)と称する)が用いられる。

$L^3$ で示される脱離基としては、上記脱離基 $L^1$ と同様のものが用いられる。

上記反応性誘導体(XXa)を用いる反応は、通常、溶媒中、塩基の存在下、化合物(Ia)に反応性誘導体(XXa)を反応させることにより行うことができる。溶媒としては、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール等)、エーテル類(例、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、ケトン類(例、アセトン、2-

ブタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、水またはそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば、有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン等)、無機塩基(例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(Ia) 1モルに対して、通常約1~約100モル、好ましくは約1~約10モルである。

反応性誘導体(XXa)としては、例えば、ハライド類(例、クロリド、ブロミド、ヨーダイド等)、硫酸エステル類、またはスルホン酸エステル類(例、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート等)等が用いられ、特にハライド類が好ましく使用される。反応性誘導体(XXa)の使用量は、化合物(Ia) 1モルに対して、通常約1~約5モル、好ましくは約1~約3モルである。

必要に応じ、ヨウ化物(例、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)を加え、反応を促進させることもできる。その使用量は、化合物(Ia) 1モルに対して、通常約0.1~約10モル、好ましくは約0.1~約5モルである。

反応温度は、通常約-10°C~約200°C、好ましくは約0°C~約110°Cであり、反応時間は、通常約0.5時間~約48時間、好ましくは約0.5時間~約16時間である。

化合物(Ic)を、式(Id)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Id)と称する)へ変換する工程も、上記と同様の方法により行われる。

#### [0061] (工程5)

本工程は、式(XIV)で表される化合物(以下、化合物(XIV)と称する)を還元反応に付すことにより、式(XV)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(XV)と称する)へ変換する工程である。本反応は、それ自体公知の方法により行うことができるが、通常、還元剤の存在下、必要に応じ反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、アルミニウム試薬(例、水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>)、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Red-Al)、アラン(AlH<sub>3</sub>)等)あるいはホウ素試薬(例、ボ

ラン( $\text{BH}_3$ )、9-ボラビシクロ[3. 3. 1]ノナン(9-BBN)、水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ )、シアノ水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ )、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ )等々が挙げられる。なかでも水素化アルミニウムリチウムやボランが好適である。還元剤の使用量は、溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(XIV)1モルに対して、通常約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等)、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)、カルボン酸(例、酢酸、トリフルオロ酢酸等)等々が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常約 $-80\sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $-80\sim 100^\circ\text{C}$ の範囲であり、反応時間は化合物(XIV)の種類、反応温度等によって異なり、通常約0.1～約100時間、好ましくは約0.5～約24時間である。

[0062] (工程6)

本工程は、化合物(Ia)と対応するカルボン酸との縮合により、式(Ie)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ie)と称する)を製造する工程である。

縮合は、それ自体公知の方法、例えば、社団法人 日本化学会編1991年刊「第4版 実験化学講座22、有機合成IV」等に記載されている方法、あるいはそれに準じる方法により行うことができる。それらの方法としては、例えば、縮合剤を用いる方法、反応性誘導体を経る方法等が挙げられる。

「縮合剤を用いる方法」において使用される縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド等が挙げられる。これらは単独で、もしくは縮合促進剤(例、N-ヒドロキシスクシン

イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいは3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン等)と組み合わせて用いることもできる。縮合剤の使用量は、化合物(Ia)1モルに対して、通常約1~約10モル、好ましくは約1~約2モルである。縮合促進剤の使用量は、化合物(Ia)1モルに対して、通常約1~約10モル、好ましくは約1~約2モルである。上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加してもよい。溶媒としては、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、ジクロロメタン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、芳香族アミン類(例、ピリジン等)、水等が挙げられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、酢酸塩(例、酢酸ナトリウム等)、三級アミン類(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等)、芳香族アミン類(例、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン等)等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(Ia)1モルに対して、通常約1~約100モル、好ましくは約1~約5モルである。反応温度は、通常約-80~約150°C、好ましくは約-80~約50°Cであり、反応時間は、通常約0.1~約48時間、好ましくは約0.5~約16時間である。

「反応性誘導体を経る方法」において示される反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル等が挙げられる。反応性誘導体への変換は、それ自体公知の方法に準じて行うことができるが、例えば、酸ハライドへの変換としては、酸ハロゲン化物(例、塩化チオニル、塩化オキサリル等)を用いる方法、リンおよびリン酸のハロゲン化物(例、三塩化リン、五塩化リン等)を用いる方法等が挙げられる。上記「反応性誘導体を経る方法」は、反応性誘導体あるいは化合物(Ia)の種類によっても異なるが、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、反応促進のため便宜の塩基を添加してもよい。反応で使用される溶媒および塩基の種類、使用量、反応温度ならびに反応時間は、上記「縮合剤を用いる方法」に

において記載した内容と同様である。

[0063] このような方法により生成した化合物(I)は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

[0064] 1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(東ソー社製)あるいは、CHIRALシリーズ(ダイセル化学工業社製)等のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液等)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン等)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)等のキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常分離手段(例、分別再結晶法、クロマトグラフィー法等)等を経て単一物質とした後、加水分解反応等の化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内に水酸基または1級、2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例、MTPA〔 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等)等とを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシルを有する場合、該化合物と光学活性アミンまたは光学活性アルコールとを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0065] 化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

[0066] 該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子(溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等)または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば濃縮法、徐冷法、反応法(拡散法、電解法)、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、飽和炭化水素類(例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、ケトン類(例、アセトン等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、酸アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、水等

が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合(例、1:1ないし1:100(容積比))で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば気化法(封管法、気流法)、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えばノルマルフリージング法(引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法)、帯溶融法(ゾーンレベリング法、フロートゾーン法)、特殊成長法(VLS法、液相エピタキシー法)等が挙げられる。

[0067] 結晶化法の好適な例としては、化合物(I)を20~120°Cの温度下に、適当な溶媒(例、メタノール、エタノール等のアルコール類等)に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下(例、0~50°C、好ましくは0~20°C)に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる本発明の化合物(I)の結晶は、例えばろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法等も挙げられる。

上記の製造法で得られる化合物(I)の結晶(以下、「本発明の結晶」と略記する)は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。また、生物学的性質(例、体内動態(吸収性、分布、代謝、排泄)、薬効発現等)にも優れ、医薬として極めて有用である。

[0068] 本明細書中、融点は、例えば微量融点測定器(ヤナコ、MP-500D型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO, EXSTAR6000)等を用いて測定される融点を意味する。

[0069] 化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,

3-ジオキソレン-4-イル)メキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物等];化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)のカルボキシルがエステル化またはアミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシルがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等]等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

本発明の化合物(I)あるいはそのプロドラッグ(以下、単に化合物(I)と略記する)は優れたセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用を有する。

また、本発明の化合物(I)は、毒性が低く、安全である。

- [0070] 従って、優れたセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用を有する本発明の化合物(I)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対する総てのセロトニン5-HT<sub>2C</sub>関連疾患、例えば、
- (1) 下部尿路症状[例えば、過活動膀胱、腹圧性尿失禁、混合型尿失禁、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状、骨盤内臓痛、慢性前立腺炎に伴う下部尿路症状、間質性膀胱炎に伴う下部尿路症状等の排尿異常等]
  - (2) 代謝性疾患[例えば、糖尿病(インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害等)、耐糖能異常、肥満[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過イ

ンシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満 (infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)]、前立腺肥大症、性的機能不全等]

(3) 中枢神経疾患〔例えば、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞踏病、糖尿病性ニューロパシー、多発性硬化症等)、精神疾患(例、統合失調症(精神分裂病)、うつ病、躁病、不安神経症、脅迫神経症、恐慌性障害、てんかん、アルコール依存症、薬物依存症、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、自閉症、失神、耽溺、性欲低下等)、中枢および末梢神経障害(例、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、むち打ち症等)、記憶障害(例、老年期認知症、健忘症、脳血管認知症等)、脳血管障害(例、脳出血、脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳血液関門の障害等)、脳血管障害の再発および後遺症(例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害等)、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常等)、睡眠障害

(4) 性機能不全疾患〔例えば、男性勃起不全、射精障害、早漏、女性性機能不全等〕

(5) 消化器疾患〔例えば、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌(例、ヘリコバクター・ピロリ等)に起因する異常(例、胃炎、胃潰瘍等)、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、大食、便秘、下痢、腹鳴等]

(6) 炎症性もしくはアレルギー性疾患〔例えば、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管

アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、気管支炎、喀痰、網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患等]

(7)骨・関節疾患〔例えば、関節リウマチ(慢性関節リウマチ)、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗鬆症、細胞等の異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨減少症、骨ペーজেット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊等]

(8)呼吸器疾患〔例えば、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、咳等]

(9)感染症〔HIV感染症、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セプシス、重症セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群等]

(10)癌〔例えば、原発性、転移性または再発性の、乳癌、前立腺癌、膵癌、胃癌、肺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌、肛門癌)、食道癌、十二指腸癌、頭頸部癌(舌癌、咽頭癌、喉頭癌)、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮癌(子宮体癌、子宮頸癌)、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管腫、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、子宮筋腫、骨芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、癌性の中皮腫瘍、白血病等の腫瘍、ホジキン病等]

(11)循環器疾患〔例えば、急性冠動脈症候群(例、急性心筋梗塞、不安定狭心症等)、末梢動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病、冠動脈インターベンション(経皮的冠動脈形成術(PTCA)、アテレクトミー(DCA)、ステント留置等)後の再狭窄、冠動脈バイパス手術後の再狭窄、その他の末梢動脈におけるインターベンション(血管形成術、アテレクトミー、ステント留置等)およびバイパス手術後の再狭窄、虚血性心疾患

(例、心筋梗塞、狭心症等)、心筋炎、間歇性跛行、ラクネ梗塞、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症等)、心不全(急性心不全、うっ血性を含む慢性心不全)、不整脈、動脈硬化巣の進展、血栓症、高血圧症、高血圧性耳鳴り、低血圧症等]

(12)疼痛〔例えば、頭痛、偏頭痛、神経痛、膀胱痛を含む骨盤内臓痛等〕

(13)自己免疫疾患〔例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病等〕

(14)肝疾患〔例えば、慢性を含む肝炎、肝硬変、間質性肝疾患等〕

(15)膵疾患〔例えば、慢性を含む膵炎等〕

(16)腎疾患〔例えば、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症等〕

(17)内分泌疾患〔例えば、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症等〕

(18)その他の疾患

(a)移植片拒絶反応〔例えば、移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患等〕

(b)血液・血球成分の性状異常〔例えば、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、多発性骨髄症等〕

(c)婦人科疾患〔例えば、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、月経前期症候群、骨盤臓器脱(Pelvic Organ Prolapse)(例、膣前壁脱、膣尖端の脱、膣後壁脱、子宮脱等)、骨盤底筋群の脆弱化により臓器が正常位置から脱出する他の疾患(例、直腸脱等)等〕

(d)皮膚疾患〔例えば、ケロイド、血管腫、乾癬、掻痒等〕

(e)眼疾患〔例えば、緑内障、高眼圧症等〕

(f)耳鼻咽喉疾患〔例えば、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害等〕

(g)環境・職業性因子による疾患〔例えば、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病等〕

- (h) 運動失調、硬直、振せん、運動障害、無動症
- (i) 慢性疲労症候群
- (j) 乳児突然死症候群
- (k) 吃逆(しゃっくり)
- (l) 動悸、眩暈、胸やけ等を起こす疾患の予防、治療薬として有用である。

これらの疾患のうち、特に、本発明の化合物(I)は、セロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化剤、過活動膀胱、腹圧性尿失禁等の下部尿路症状改善剤やこれらの下部尿路症状の予防、治療薬、肥満の予防、治療剤、骨盤臓器脱の予防、治療剤として有用である。

本発明の化合物(I)を含む製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤等の液剤のいずれであってもよい。

本発明の予防・治療剤は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化等の慣用の方法で製造できる。なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局方製剤総則の各項等を参照できる。また本発明の製剤は、有効成分と生体内分解性高分子化合物とを含む徐放剤に成形してもよい。該徐放剤の調製は、特開平9-263545号公報に記載の方法に準ずることができる。

[0071] 本発明の製剤において、化合物(I)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01~100重量%、好ましくは0.1~50重量%、さらに好ましくは0.5~20重量%程度である。

本発明の化合物(I)を前記の医薬品として用いる場合、そのまま、或いは適宜の薬理的に許容され得る担体、例えば、賦形剤(例、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(例、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等)、希釈剤(例、注射用水、生理食塩水等)、必要に応じて添加剤(例、安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤等)等と常法により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形剤または注射剤等の

液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。また、化合物(I)は局所投与製剤に成形して投与すると関節疾患の患部に直接投与することもできる。この場合は、注射剤とするのが好ましい。局所投与用の非経口剤(例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位等への注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等)等として投与することもできる。

[0072] 例えば、注射剤とするには、化合物(I)を分散剤(例、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類、ポリソルベート等)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、緩衝剤(例、炭酸カルシウム等)、pH調整剤(例、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等)等と共に水性懸濁剤とすることにより、実用的な注射用製剤が得られる。また、ゴマ油、コーン油等の植物油あるいはこれにレシチン等のリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド(例、ミグリオール812等)と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

[0073] 本発明の予防・治療剤においては、他の薬剤と共に用いることもできる。

本発明の化合物(I)と配合又は併用し得る薬物(以下、併用薬物と略記する)としては、例えば、以下のようなものが用いられる。

(1)他の腹圧性尿失禁治療薬

アドレナリン $\alpha$ 1受容体アゴニスト(例、塩酸エフェドリン、塩酸ミトドリン)、アドレナリン $\beta$ 2受容体アゴニスト(例、クレンブテロール(Clenbuterol))、ノルアドレナリン取り込み阻害物質、ノルアドレナリンおよびセロトニン取り込み阻害物質(例、デュロキセチン)、3環性抗うつ薬(例、塩酸イミプラミン)、抗コリン薬又は平滑筋刺激薬(例、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン、塩酸セリメベリン)、女性ホルモン薬(例、結合型エストロゲン(プレマリン)、エストリオール)等。

(2)糖尿病治療剤

インスリン製剤[例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメント又は誘導体(例、INS-1等)等]、インスリ

ン感受性増強剤(例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン又はそのマレイン酸塩、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011等)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)やその他のインスリン分泌促進剤(例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニド又はそのカルシウム塩水和物、GLP-1、ナテグリニド等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、ビルダグリプチン、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチン、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等。

### (3) 糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、ミナルレスタット(ARI-509)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3等)、AGE阻害剤(例、ALT-945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムブロミド(ALT-766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド等)等。

### (4) 抗高脂血剤

コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン又はそれらの塩(例、ナトリウム塩等)等)、スクアレン合成酵素阻害剤、トリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)等。

## (5) 降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)、クロニジン等。

## (6) 抗肥満剤

中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、臍リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 $\beta$ 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等。

## (7) 利尿剤

キサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等。

## (8) 化学療法剤

アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等、なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等。

## (9) 免疫療法剤

微生物又は細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増

強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)等、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等。

(10) 動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤

プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)[ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、メクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等。

(11) 消炎剤

ステロイド剤(例、デキサメサゾン等)、ヒアルロン酸ナトリウム、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ等)等。

(12) その他

糖化阻害剤(例、ALT-711等)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide等)、中枢神経系作用薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピン等の抗うつ薬)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、インドールアミン取り込み阻害薬(例、フロキセチン、パロキセチン)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、GABA取り込み阻害薬(例、チアガビン)、 $\alpha_2$ 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、プロテインキナーゼC阻害剤(例、LY-333531)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン類)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルденаフィール)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)、ドーパミン受容体拮抗薬(例、ハロ

ペリドール)、セロトニン受容体作動薬(例、クエン酸タンドスピロン、スマトリプタン)、セロトニン受容体拮抗薬(例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン)、セロトニン取り込み阻害薬(例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン)、睡眠導入剤(例、トリアゾラム、ゾルピデム)、抗コリン剤、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬(例、タムスロシン、シロドシン、ナフトピジル)、筋弛緩薬(例、バクロフェン)、カリウムチャンネル開口薬(例、ニコランジル)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ニフェジピン)、アルツハイマー病予防・治療薬(例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ)、多発性硬化症予防・治療薬(例、インターフェロン $\beta-1a$ )、ヒスタミン $H_1$ 受容体阻害薬(例、塩酸プロメタジン)、プロトンポンプ阻害薬(例、ランソプラゾール、オメプラゾール)、抗血栓薬(例、アスピリン、シロスタゾール)、NK-2受容体アンタゴニスト、HIV感染症治療薬(サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラピン)、慢性閉塞性肺疾患治療薬(サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト)等。

抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メペンゾラート、フラボキサート、ピレンゼピン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンゼピン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等)等が用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩(例、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等)が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン等)等も使用することができる。

NK-2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968(saredutant)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281等のピペリジン誘導体、RPR-106145等のペルヒドロイソインドール誘

導体、SB-414240等のキノリン誘導体、ZM-253270等のピロロピリミジン誘導体、MEN11420(nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474等のプソイドペプチド誘導体、その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、又はそれらの塩等が挙げられる。

[0074] 併用に際しては、化合物(I)と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物を、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物(I)と併用薬物とが組み合わさっていてもよい。このような投与形態としては、例えば、(1)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物を別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例、化合物(I)またはその医薬組成物;併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

本発明の併用剤における化合物(I)と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における化合物(I)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

[0075] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、

通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、化合物(I)および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

投与量は化合物(I)または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢等によっても異なるが、例えば、腹圧性尿失禁、肥満および/または骨盤臓器脱の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)として約0.005~50mg、好ましくは約0.05~10mg、さらに好ましくは約0.2~4mgを1~3回程度に分割投与できる。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(I)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、牛、豚等の哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、例えば非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100mgの化合物(I)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

[0076] 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、化合物(I)を投与してもよいし、化合物(I)を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分

～1時間以内に化合物(I)を投与する方法が挙げられる。化合物(I)を先に投与する場合、化合物(I)を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

本発明の医薬組成物は低毒性で安全に使用することができる。特に以下に示す実施例化合物は、経口投与されたときの吸収性において優れているので、経口用製剤のために有利に使用できる。

### 実施例

[0077] 以下に、参考例、実施例、製剤例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F254を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60(70-230メッシュ)を用いた。室温とあるのは通常約10°Cから30°Cの温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

実施例、参考例における略号の意味は以下の通りである。

NMR:核磁気共鳴スペクトル

Hz:ヘルツ

J:カップリング定数

m:マルチプレット

t:トリプレット

d:ダブレット

dd:ダブルダブレット

s:シングレット

br:ブロード

dt:ダブルトリプレット

br s:ブロードシングレット

<sup>t</sup>Bu:tert-ブチル基

N:規定濃度

DMSO:ジメチルスルホキシド

5-HT:セロトニン(または5-ヒドロキシトリプタミン)

[0078] 実施例1

1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩  
酸塩

(1) 4-(2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、2-フルオロベンゾイルクロリド(440 mg, 2.77 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物590 mg(75.4%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ; 1.48 (9H, s), 3.00 - 3.33 (4H, m), 3.65 - 3.79 (3H, m), 4.20 (2H, br s), 4.52 - 4.87 (1H, m), 7.07 - 7.13 (1H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.36 - 7.45 (2H, m).

(2) 6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(450 mg, 1.33 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 160 mg, 3.99 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物345 mg(81.6%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.52 – 3.83 (5H, m), 3.93 (1H, br s), 4.08 – 4.34 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.16 – 7.22 (1H, m), 7.39 – 7.45 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz).

(3) 1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg, 0.314 mmol)に2N塩化水素-メタノール溶液(5 ml)を加え、室温で8時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物68.3 mg(85.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.06 – 3.41 (4H, m), 3.54 – 3.62 (1H, m), 4.08 – 4.13 (1H, m), 4.23 – 4.37 (2H, m), 4.54 – 4.60 (1H, m), 7.06 – 7.09 (1H, m), 7.17 – 7.23 (1H, m), 7.46 – 7.52 (1H, m), 7.99 – 8.02 (1H, m), 9.38 (2H, br s).

[0079] 実施例2

1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩

(1) 3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(184 mg, 0.578 mmol)のテトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、1Nボラン-テトラヒドロフラン溶液(2.31 ml, 2.31 mmol)を加え、65°Cで12時間攪拌した。室温まで冷却後、メタノール(6 ml)と水酸化ナトリウム(500 mg, 12.5 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物14 mg(64.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.46 (9H, s), 2.38 – 2.46 (1H, m), 2.73 – 2.85 (3H, m), 3.18 – 3.26 (1H, m), 3.55 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.62 – 3.77 (3H, m), 3.93 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 6.98 – 7.03 (2H, m), 7.14 – 7.21 (2H, m).

(2) 1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸

塩

3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(114 mg, 0.375 mmol)に2N塩化水素-メタノール溶液(5 ml)を加え、室温で5時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物85.0 mg(94.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.08 (1H, br s), 3.53 (3H, br s), 3.88 (3H, br s), 4.44 (4H, br s), 7.08 - 7.18 (2H, m), 7.33 - 7.41 (2H, m), 7.99 - 8.02 (1H, m), 9.89 (2H, br s)

[0080] 実施例3

10-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、3-クロロ-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.366 ml, 2.77 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物550 mg(63.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.47 (9H, s), 3.00 (3H, br s), 3.30 (1H, br s), 3.61 (1H, br s), 3.76 - 3.78 (1H, m), 4.00 - 4.21 (2H, m), 4.50 - 4.53 (1H, m), 4.84 (1H, br s), 7.12 - 7.26 (1H, m), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.42 - 7.50 (1H, m).

(2) 10-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(530 mg, 1.42 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 241 mg, 6.04 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、目的物180 mg(36.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.48 (9H, s), 3.57 – 3.68 (4H, m), 3.83 – 3.91(2H, m), 4.02 – 4.06 (1H, m), 4.24 – 4.36 (2H, m), 7.12 – 7.18 (1H, m), 7.49 – 7.54 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

(3) 10-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-クロロ-6-オキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(180 mg, 0.510 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物87.7 mg(59.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.16 – 3.40 (4H, m), 3.75 – 3.82 (1H, m), 4.09 – 4.15 (1H, m), 4.26 – 4.31 (2H, m), 4.70 – 4.77 (1H, m), 7.20 – 7.25 (1H, m), 7.66 – 7.69 (1H, m), 7.82 – 7.85 (1H, m), 9.48 (2H, br s).

#### [0081] 実施例4

7-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(6-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、6-クロロ-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.366 ml, 2.77 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、目的物770 mg (89.4%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.47 (9H, s), 2.98 – 3.39 (4H, m), 3.54 – 3.63 (1H, m), 3.84 (1H, br s), 4.08 – 4.23 (2H, m), 4.62 – 4.65 (1H, m), 4.89 (1H, br s), 7.01 – 7.10 (1H, m), 7.21 – 7.36 (2H, m).

(2) 7-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(6-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(750 mg, 2.01 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 241 mg, 6.04 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物480 mg(67.7%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.33 - 3.39 (2H, m), 3.67 (1H, br s), 3.94 (4H, br s), 4.10 - 4.17 (1H, m), 4.27 - 4.34 (1H, m), 6.96 - 6.99 (1H, m), 7.24 - 7.35 (2H, m).

(3) 7-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(450 mg, 1.28 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物345 mg(67.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.04 - 3.44 (5H, m), 3.92 - 3.97 (1H, m), 4.19 - 4.22 (1H, m), 4.33 - 4.38 (1H, m), 4.86 - 4.94 (1H, m), 7.13 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 9.54 (2H, br s).

#### [0082] 実施例5

9-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、4-クロロ-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.366 ml, 2.77 mmol)を加え、室温で1時間攪拌

した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ：酢酸エチル＝1：1）で精製し、目的物630 mg(73.2%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.48 (9H, s), 2.98 (3H, br s), 3.30 (1H, br s), 3.63 (1H, br s), 3.77 (1H, br s), 4.08 - 4.18 (2H, m), 4.49 - 4.52 (1H, m), 4.83 (1H, br s), 7.13 - 7.38 (3H, m).

(2)9-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(600 mg, 1.61 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(12 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 193 mg, 4.83 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ：酢酸エチル＝1：1）で精製し、目的物430 mg (75.7%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.48 (9H, s), 3.45 - 3.56 (2H, m), 3.64 - 3.76 (3H, m), 3.91 (1H, br s), 4.12 - 4.35 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz).

(3)9-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

9-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(430 mg, 1.22 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物268 mg(75.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.04 - 3.59 (5H, m), 4.11 - 4.17 (1H, m), 4.29 - 4.43 (2H, m), 4.57 - 4.63 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.63 (2H, br s).

#### [0083] 実施例6

8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6

## -オン塩酸塩

(1) 4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、5-クロロ-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.366 ml, 2.77 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物650 mg(75.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 2.99 (3H, br s), 3.31 (1H, br s), 3.64 (1H, br s), 3.77 (1H, br s), 4.15 (2H, br s), 4.48 - 4.51 (1H, m), 4.83 (1H, br s), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.35 - 7.39 (2H, m).

(2) 8-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(620 mg, 1.66 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(13 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 199 mg, 4.98 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物450 mg (76.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.48 - 3.81 (5H, m), 3.92 (1H, br s), 4.08 - 4.34 (3H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz).

(3) 8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

8-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(400 mg, 0.314 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノー

ルとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物250 mg(76.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.05 - 3.60 (5H, m), 4.12 - 4.17 (1H, m), 4.26 - 4.42 (2H, m), 4.56 - 4.62 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 9.57 (2H, br s).

[0084] 実施例7

8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩

(1)8-クロロ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

8-クロロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 1.42 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、1Nボラン-テトラヒドロフラン溶液(5.68 ml, 5.68 mmol)を加え、65°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却後、メタノール(14 ml)と水酸化ナトリウム(1.24 g, 31.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物360 mg (74.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.45 (9H, s), 2.38 - 2.45 (1H, m), 2.74 - 2.88 (3H, m), 3.20 - 3.28 (1H, m), 3.49 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.58 - 3.74 (3H, m), 3.92 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 4.13 - 4.19 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.13 - 7.16 (2H, m).

(2)8-クロロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩

8-クロロ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(360 mg, 0.847 mmol)および4N塩化水素-酢酸エチル(10 ml)溶液を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物260 mg (78.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.03 (1H, br s), 3.27 (2H, br s), 3.47 (3H, br s), 3.71 (1H, br s), 3.92 (1H, br s), 4.33 - 4.46 (4H, m), 7.11 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J$

= 8.4, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.80 (2H, br s).

[0085] 実施例8

8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.00 g, 4.62 mmol)およびトリエチルアミン(0.967 ml, 6.94 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に室温で、5-トリフルオロメチル-2-フルオロベンゾイルクロリド(0.837 ml, 5.54 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物1.26 g (67.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.47 (9H, s), 3.02 (3H, br s), 3.29 (1H, br s), 3.61 (1H, br s), 3.79 (1H, br s), 4.08 - 4.22 (2H, br s), 4.51 - 4.54 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.68 - 7.72 (2H, m).

(2) 6-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.24 g, 3.05 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 366 mg, 9.15 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物870 mg (73.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.44 - 3.54 (2H, m), 3.66 - 3.83 (3H, m), 3.93 (1H, br s), 4.15 - 4.41 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(3)8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-6-オン塩酸塩

6-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(240 mg, 0.621 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物180 mg(90.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.08- 3.53 (5H, m), 4.16 - 4.20 (1H, m), 4.39 - 4.54 (2H, m), 4.63 - 4.69 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.63 (2H, br s).

[0086] 実施例9

8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン二塩酸塩

(1)8-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

6-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(620 mg, 1.60 mmol)のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に、1Nボラン-テトラヒドロフラン溶液(6.40 ml, 6.40 mmol)を加え、65°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却後、メタノール(18 ml)と水酸化ナトリウム(1.40 g, 34.9 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物350 mg (58.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.46 (9H, s), 2.41 - 2.49 (1H, m), 2.74 - 2.86 (3H, m), 3.16 - 3.25 (1H, m), 3.61 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.66 - 3.80 (3H, m), 3.94 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 4.21 - 4.25 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.43 - 7.46 (2H, m).

(2)8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン二塩酸塩

8-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(330 mg, 0.887 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物268 mg(87.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.05 (1H, br s), 3.28 (2H, br s), 3.46 - 3.50 (3H, m), 3.76 (1H, br s), 4.01 (1H, br s), 4.41 (3H, br s), 4.52 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.80 (1H, s), 9.87 (2H, br s).

[0087] 実施例10

8-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(5-ブロモ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

5-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (2.19 g, 10.0 mmol)とチオニルクロライド(20 ml)の混合液を85°Cで3時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.80 g, 8.33 mmol)およびトリエチルアミン(1.74 ml, 12.5 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物2.92 g (83.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.47 (9H, s), 2.99 (3H, br s), 3.31 (1H, br s), 3.64 (1H, br s), 3.78(1H, br s), 4.20 (2H, br s), 4.48 - 4.52 (1H, m), 4.83(1H, br s), 6.97 - 7.03 (1H, m), 7.50 - 7.53 (2H, m).

(2) 8-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(5-ブロモ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.80 g, 6.71 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 ml)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(60%, 805 mg, 20.1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、反応液を氷

水に注ぎ、目的物2.07 g(77.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.48 – 3.81 (5H, m), 3.91 (1H, br s), 4.08 – 4.21 (2H, m), 4.26 – 4.34 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz).

(3)8-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

8-ブromo-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(210 mg, 0.529 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物115 mg(65.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.04 – 3.59 (5H, m), 4.11 – 4.16 (1H, m), 4.26 – 4.40 (2H, m), 4.55 – 4.62 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 9.53 (2H, br s).

#### [0088] 実施例11

8-モルホリノ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン二塩酸塩

(1)8-モルホリノ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

8-ブromo-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(300 mg, 0.755 mmol)、モルホリン(0.0723 ml, 0.829 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (X-phos) (13.8 mg, 0.0151 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (39.3 mg, 0.043 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (109 mg, 1.13 mmol)およびトルエン(6 ml)の溶液をアルゴン雰囲気下100°Cで1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物160 mg (52.5%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.11 – 3.14 (4H, m), 3.61 – 3.62 (4H, m), 3.79 –

3.93 (6H, m), 4.03 - 4.13 (2H, m), 4.20 - 4.27 (1H, m), 6.94 - 7.01 (2H, m), 7.29 (1H, s).

(2)8-モルホリノ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン二塩酸塩

8-モルホリノ-6-オキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(150 mg, 0.372 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物135 mg(96.4%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.17 (6H, br s), 3.34 - 3.37 (1H, m), 3.70 - 3.83 (6H, m), 4.11 - 4.20 (4H, m), 4.54 - 4.61 (1H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.62 (1H, s), 9.64 (1H, br s), 9.82 (1H, br s).

#### [0089] 実施例12

8-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩

(1)8-ブロモ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

8-ブロモ-6-オキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(397 mg, 1.00 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液に、1Nボラン-テトラヒドロフラン溶液(4 ml, 4.00 mmol)を加え、65°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却後、メタノール(10 ml)と水酸化ナトリウム(872 mg, 21.8 mmol)を加え、室温で12時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物260 mg(67.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.45 (9H, s), 2.35 - 2.46 (1H, m), 2.75 - 2.89 (3H, m), 3.20 - 3.28 (1H, m), 3.49 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 3.62 - 3.74 (3H, m), 3.92 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 4.13 - 4.19 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.25 - 7.30 (2H, m).

(2)8-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン二塩酸塩

8-ブromo-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(230 mg, 0.600 mmol)および4N塩化水素-酢酸エチル(5 ml)溶液の混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物193 mg (90.2%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.04 (1H, br s), 3.16 (2H, br s), 3.48 (3H, br s), 3.74 (1H, br s), 3.93 (1H, br s), 4.34 - 4.46 (4H, m), 7.04 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.84 (2H, br s).

[0090] 実施例13

8-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1)4-(2-フルオロ-5-メチルベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-フルオロ-5-メチル安息香酸(500 mg, 3.24 mmol)および塩化チオニル(5 ml)の混合液を85°Cで3時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷冷下、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(583 mg, 2.69 mmol)およびトリエチルアミン(0.562ml, 4.04 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物680 mg (71.7%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.48 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.95 - 3.35 (3H, m), 3.60 - 3.79 (3H, m), 4.15 (2H, br s), 4.51 - 4.54 (1H, m), 4.85 (1H, br s), 6.94 - 7.00 (1H, m), 7.14 - 7.20 (2H, m).

(2)8-メチル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロ-5-メチルベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(670 mg, 1.90 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(14 ml)溶液に、室温で

水素化ナトリウム(60%, 152 mg, 3.80 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物290 mg (45.9%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.52 - 3.69 (4H, m), 3.76 - 3.85 (1H, m), 3.92 (1H, br s), 4.05 - 4.17 (2H, m), 4.23 - 4.30 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz).

(3)8-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

8-メチル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(290 mg, 0.872 mmol)および4N塩化水素-酢酸エチル(5 ml)溶液の混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物122 mg (52.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.30 (3H, s), 3.07 - 3.39 (3H, m), 3.59 - 3.68 (1H, m), 4.08 - 4.30 (4H, m), 4.51 - 4.58 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 9.54 (2H, br s).

#### [0091] 実施例14

1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-b][5,1,2]ベンゾオキサチアゼピン 6,6-ジオキシド塩酸塩

(1)4-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 2.31 mmol)およびトリエチルアミン(0.483 ml, 3.47 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に室温で、2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(539 mg, 2.77 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物500 mg (57.8%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.45 (9H, s), 2.85 (3H, br s), 3.19 – 3.27 (1H, m), 3.59 (2H, br s), 3.74 – 3.79 (1H, m), 3.98 (2H, br s), 4.19 (1H, br s), 7.17 – 7.30 (2H, m), 7.54 – 7.62 (1H, m), 7.88 – 7.94 (1H, m).

(2) 3,4,12,12a-テトラヒドロピラジノ[1,2-b][5,1,2]ベンゾオキサチアゼピン-2(1H)-カルボン酸 6,6-ジオキッド tert-ブチル

4-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg, 1.34 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(60%, 160 mg, 4.02 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物250 mg (52.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.43 (9H, s), 2.61 – 2.70 (1H, m), 3.04 (1H, br s), 3.25 (1H, br s), 3.44 – 3.48 (1H, m), 3.97 – 4.05 (3H, m), 4.31 – 4.35 (1H, m), 4.47 – 4.50 (1H, m), 7.17 – 7.29 (2H, m), 7.50 – 7.55 (1H, m), 7.79 – 7.82 (1H, m).

(3) 1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロピラジノ[1,2-b][5,1,2]ベンゾオキサチアゼピン 6,6-ジオキッド塩酸塩

3,4,12,12a-テトラヒドロピラジノ[1,2-b][5,1,2]ベンゾオキサチアゼピン-2(1H)-カルボン酸 6,6-ジオキッド tert-ブチル(240 mg, 0.677 mmol)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物176 mg(89.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.78 – 2.87 (1H, m), 3.06 – 3.54 (5H, m), 4.34 – 4.53 (3H, m), 7.33 – 7.42 (2H, m), 7.67 – 7.75 (2H, m), 9.44 (2H, br s).

#### [0092] 実施例15

2-モルホリノ-7,8,9,10,10a,11-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン二塩酸塩

(1) 2,6-ジフルオロニコチン酸

2,6-ジフルオロピリジン (25.0 g, 217 mmol) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に  $-70^\circ\text{C}$  で 1.6 N の n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (163 ml) を滴下し、 $-70^\circ\text{C}$  で1時間

攪拌した後、 $-70^{\circ}\text{C}$ でドライアイス (14.5 g, 330 mmol) を加え、 $-70^{\circ}\text{C}$ で 30 分間、氷冷下 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を 3 N塩酸で pH = 3 にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒から再結晶し、目的物 21.7 g (62.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 6.89 – 6.94 (1H, m), 8.48 – 8.57 (1H, m).

(2) 4-[(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2,6-ジフルオロニコチン酸 (1.00 g, 6.28 mmol) および、塩化チオニル (10 ml) の混合液を  $85^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷冷下、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 4.62 mmol) および、トリエチルアミン (1.29 ml, 9.24 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に加え、室温で 1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物 830 mg (50.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.47 (9H, s), 3.01 (3H, br s), 3.31 – 3.38 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 4.12 (2H, br s), 4.45 – 4.48 (1H, m), 4.82 (1H, br s), 6.90 – 6.96 (1H, m), 7.94 – 8.06 (1H, m).

(3) 2-フルオロ-5-オキソ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(10H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-[(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.840 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、氷冷下 水素化ナトリウム (60%, 100 mg, 2.52 mmol) を加え、氷冷下 40 分間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物 72.0 mg (25.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.27 – 3.34 (2H, m), 3.47 – 3.56 (1H, m), 3.84 –

3.99 (3H, m), 4.34 - 4.51 (3H, m), 6.74 - 6.78 (1H, m), 8.65 - 8.71 (1H, m).

(4) 2-モルホリノ-5-オキソ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(10H)-カルボン酸 tert-ブチル

2-フルオロ-5-オキソ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(10H)-カルボン酸 tert-ブチル(72.0 mg, 0.128 mmol)および、モルホリン (2 ml)の混合物を100°Cで 20分間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物 50.0 mg (58.1%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.11 - 3.32 (3H, m), 3.60 - 3.64 (4H, m), 3.70 - 3.90 (6H, m), 4.03 (1H, br s), 4.34 - 4.54 (3H, m), 6.42 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

(5) 2-モルホリノ-7,8,9,10,10a,11-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン二塩酸塩

2-モルホリノ-5-オキソ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(10H)-カルボン酸 tert-ブチル(50 mg, 0.124 mmol)に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 38.3 mg (90.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.89 - 3.43 (4H, m), 3.55 - 3.56(4H, m), 3.64 - 3.65 (4H, m), 4.02 - 4.05 (2H, m), 4.37 - 4.51 (2H, m), 4.68 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.36 (2H, br s).

#### [0093] 実施例16

2-モルホリノ-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-12-オン二塩酸塩

(1) 4-[(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-クロロ-5-フルオロピリジン-6-カルボン酸(1.00 g, 5.71 mmol)および塩化チオニ

ル (10 ml) の混合液を 85 °C で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷冷下、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (825 mg, 3.82 mmol) および、トリエチルアミン (1.06 ml, 7.64 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に加え、室温で 0.5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 670 mg (46.9%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.02 (3H, br s), 3.32 - 3.41 (1H, m), 3.65 - 3.80 (3H, m), 4.02 - 4.30 (2H, m), 4.53 - 4.79 (1H, m), 7.37 - 7.55 (2H, m).

(2) 2-クロロ-12-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8(6H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-[(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (570 mg, 1.52 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、氷冷下 水素化ナトリウム (60%, 182 mg, 4.56 mmol) を加え、氷冷下 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 320 mg (59.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.55 - 3.67 (4H, m), 3.99 (3H, br s), 4.15 - 4.24 (1H, m), 4.31 - 4.39 (1H, m), 7.34 - 7.40 (2H, m).

[0094] (3) 2-モルホリノ-12-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8(6H)-カルボン酸 tert-ブチル

2-クロロ-12-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8(6H)-カルボン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.283 mmol) および、モルホリン (4 ml) の混合物を 130 °C で 5 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 70.0 mg (61.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.47 (9H, s), 3.45 – 3.58 (6H, m), 3.67 – 3.73 (2H, m), 3.79 – 3.81 (4H, m), 3.95 – 4.22 (5H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

(4)2-モルホリノ-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-12-オン二塩酸塩

2-モルホリノ-12-オキシノ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(70 mg, 0.173 mmol)に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 43.0 mg (72.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.16 – 3.31 (4H, m), 3.39 – 3.43(4H, m), 3.59 – 3.70 (5H, m), 3.98 – 4.23 (3H, m), 4.61 – 4.68 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 9.50 (2H, br s).

[0095] 実施例17

2-クロロ-6,6a,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-12-オン塩酸塩

2-クロロ-12-オキシノ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-12H-ピラジノ[2,1-c]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8(6H)-カルボン酸 tert-ブチル(100 mg, 0.283 mmol)に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 70.0 mg (85.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.16 – 3.36 (4H, m), 3.91 – 3.95(2H, m), 4.22 – 4.27 (2H, m), 4.72 – 4.79 (1H, m), 7.62 – 7.69 (2H, m), 9.55 (2H, br s).

[0096] 実施例18

8-フルオロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1)4-(2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2,5-ジフルオロベンゾイルクロリド (500 ml, 4.04 mmol) を氷冷下、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (583 mg, 2.69 mmol) およびトリエチルアミン (0.562 ml, 4.04 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に加え、室温で 1 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 350 mg (36.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.46 (9H, s), 2.96 - 3.10 (3H, m), 3.30 (1H, br s), 3.60 - 3.77 (2H, m), 4.17 (2H, br s), 4.47 - 4.50 (1H, m), 4.80 (1H, br s), 7.05 - 7.13 (3H, m).  
(2) 8-フルオロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (254 mg, 0.713 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (60%, 85.5mg, 2.14 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 200 mg (83.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.51 - 3.81 (5H, m), 3.92 (1H, br s), 4.09 - 4.32 (3H, m), 6.98 - 7.03 (1H, m), 7.09 - 7.15 (1H, m), 7.53 - 7.57 (1H, m).  
(3) 8-フルオロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

8-フルオロ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (190 mg, 0.565 mmol) に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (6 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 126 mg (81.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.07 - 3.41 (4H, m), 3.55 - 3.64 (1H, m), 4.11 - 4.16 (1H, m), 4.22 - 4.37 (2H, m), 4.54 - 4.61 (1H, m), 7.10 - 7.14 (1H, m), 7.33 - 7.40 (1H, m), 7.68 - 7.73 (1H, m), 9.58 (2H, br s).

## [0097] 実施例19

8-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1)6-オキソ-8-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

8-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg, 1.26 mmol)、フェニルボロン酸 (184 mg, 1.50 mmol)、炭酸カリウム (521 mg, 3.78 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド(44.0 mg, 0.06mmol)、1,4-ジオキサン (5 ml)および、水 (5 ml)の混合液を 100 °Cで 3 時間、窒素雰囲気下攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物395 mg (80.0%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.41 (9H, s), 3.40 - 3.60 (3H, m), 3.65 - 3.78 (2H, m), 3.95 - 4.01 (2H, m), 4.25 - 4.30 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.46 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.95 (1H, s).

(2)8-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

6-オキソ-8-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例18 の(3)と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.98 - 3.12 (2H, m), 3.13 - 3.21 (1H, m), 3.25 - 3.35 (1H, m), 3.51 - 3.60 (1H, m), 4.05 - 4.18 (1H, m), 4.20 - 4.31 (2H, m), 4.51 - 4.59 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.27 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 8.16 (1H, s), 9.64 (2H, br s).

## [0098] 実施例20

8-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン

## ン塩酸塩

(1)8-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

6-オキソ-8-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例7の(1)と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.39 (9H, s), 2.35 - 2.38 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 2.72 - 2.82 (1H, m), 3.00 - 3.10 (1H, m), 3.55 - 3.68 (4H, m), 3.70 - 3.85 (2H, m), 4.20 - 4.28 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz).

(2)8-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

8-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例18の(3)と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.02 - 3.20 (1H, m), 3.40 - 3.42 (4H, m), 3.90 - 4.05 (3H, m), 4.41 - 4.60 (3H, m), 7.18 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.34 - 7.40 (1H, m), 7.47 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.61 - 7.70 (3H, m), 7.75 (1H, s), 10.16 (2H, br s).

## [0099] 実施例21

9-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15および実施例19と同様にして、目的物を合成した。

(1)4-(4-ブロモ-2-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.31 (9H, s), 2.60 - 2.98 (2H, m), 3.00 - 3.20 (1H, m), 3.30 - 3.49 (2H, m), 3.60 - 3.84 (1H, m), 3.85 - 4.14 (1H, m), 4.15 - 4.25 (1H, m), 4.40 - 4.48 (1H, m), 4.78 - 4.90 (1H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 8.$

4 Hz), 7.59 (1H, t, J = 9.6 Hz).

(2)9-ブromo-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.40 (9H, s), 3.35 - 3.54 (3H, m), 3.60 - 3.71 (2H, m), 3.89 - 4.00 (2H, m), 4.25 - 4.30 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz).

(3)6-オキソ-9-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.41 (9H, s), 3.35 - 3.49 (2H, m), 3.50 - 3.59 (1H, m), 3.60 - 3.73 (2H, m), 3.81 - 4.07 (2H, m), 4.25 - 4.32 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.45 - 7.55 (3H, m), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz).

(4)9-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.05 - 3.20 (2H, m), 3.25 - 3.31 (1H, m), 3.40 - 3.48 (1H, m), 3.51 - 3.61 (1H, m), 4.15 - 4.21 (1H, m), 4.30 - 4.40 (1H, m), 4.41 - 4.49 (1H, m), 4.58 - 4.63 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.36 - 7.43 (1H, m), 7.46 - 7.52 (3H, m), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.70 (2H, br s).

#### [0100] 実施例22

9-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

6-オキソ-9-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例20と同様にして、目的物を合成した。

(1)9-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.32 (9H, s), 2.21 - 2.28 (1H, m), 2.50 - 2.60 (1H, m), 2.70 - 2.75 (2H, m), 2.92 - 3.05 (1H, m), 3.50 - 3.61 (4H, m), 3.68 - 3.75 (1H, m), 4.13 - 4.20 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.20 - 7.30 (3H, m), 7.36 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.56

(2H, d, J = 7.6 Hz).

(2) 9-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.05 - 3.20 (1H, m), 3.40 - 3.50 (2H, m), 3.60 - 3.80 (3H, m), 3.90 - 4.10 (2H, m), 4.40 - 4.60 (3H, m), 7.38 - 7.41 (2H, m), 7.45 - 7.51 (4H, m), 7.69 (2H, d, J = 7.2 Hz), 10.10 (2H, br s).

[0101] 実施例23

10-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15と同様にして、目的物を合成した。

(1) 4-(2-フルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 2.30 - 2.50 (1H, m), 2.80 - 3.15 (2H, m), 3.25 - 3.40 (1H, m), 3.50 - 3.80 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.00 - 4.30 (2H, m), 4.48 - 4.55 (1H, m), 4.84 (1H, br s), 6.80 - 7.04 (2H, m), 7.05 - 7.18 (1H, m).

(2) 10-メトキシ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ; 1.40 (s, 9H), 3.45 - 3.65 (4H, m), 3.75 - 3.90 (5H, m), 3.95 - 4.05 (1H, m), 4.12 - 4.20 (1H, m), 4.21 - 4.30 (1H, m), 6.95 - 6.98 (1H, m), 7.02 - 7.10 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m).

(3) 10-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 3.20 - 3.30 (3H, m), 3.35 - 3.45 (1H, m), 3.82 - 3.92 (4H, m), 4.05 - 4.25 (3H, m), 4.65 - 4.72 (1H, m), 7.15 - 7.30 (2H, m), 7.40 - 7.45 (1H, m), 9.62 (2H, br s).

[0102] 実施例24

10-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン

## ン塩酸塩

10-メトキシ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例20と同様にして、目的物を合成した。

(1) 10-メトキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.46 (9H, s), 2.40 - 2.55 (1H, m), 2.75 - 3.05 (3H, m), 3.20 - 3.35 (1H, m), 3.55 - 3.70 (4H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 - 4.08 (1H, m), 4.25 - 4.35 (1H, m), 6.75 - 6.80 (1H, m), 6.82 - 6.90 (1H, m), 6.95 - 7.02 (1H, m).

(2) 10-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 2.95 - 3.15 (1H, m), 3.25 - 3.70 (8H, m), 3.75 - 4.05 (2H, m), 4.20 - 4.60 (3H, m), 6.88 - 6.98 (1H, m), 7.02 - 7.12 (2H, m), 10.03 (2H, br s)

## [0103] 実施例25

9-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

2-フルオロ-4-メチル安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15と同様にして、目的物を合成した。

(1) 4-(2-フルオロ-4-メチルベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.40 (9H, s), 2.25 - 2.35 (4H, m), 2.70 - 3.08 (2H, m), 3.15 - 3.32 (1H, m), 3.40 - 3.75 (2H, m), 3.80 - 4.20 (2H, m), 4.40 - 4.50 (1H, m), 4.78 (1H, br s), 6.80 - 6.88 (1H, m), 6.90 - 6.98 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m).

(2) 9-メチル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.41 (9H, s), 2.28 (3H, s), 3.38 - 3.50 (2H, m), 3.58 - 3.68 (3H, m), 3.78 - 3.88 (1H, m), 4.05 - 4.15 (2H, m), 4.18 - 4.25 (1H, m), 6.76 - 6.80

(1H, m), 6.90 - 6.95 (1H, m), 7.68 - 7.78 (1H, m).

(3)9-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.35 (3H, s), 3.05 - 3.20 (2H, m), 3.38 - 3.48 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, br s), 4.12 - 4.20 (1H, m), 4.25 - 4.35 (1H, m), 4.40 - 4.48 (1H, m), 4.55 - 4.65 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.68 (1H, brs), 9.95 (1H, brs),.

[0104] 実施例26

9-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

9-メチル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例20と同様にして、目的物を合成した。

(1)9-メチル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.47 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 - 2.48 (1H, m), 2.75 - 3.00 (3H, m), 3.22 - 3.32 (1H, m), 3.55 - 3.60 (1H, m), 3.65 - 3.70 (3H, m), 3.88 - 3.98 (1H, m), 4.12 - 4.22 (1H, m), 6.82 - 6.88 (2H, m), 7.02 - 7.10 (1H, m).

(2)9-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.28 (3H, s), 3.00 - 3.20 (1H, m), 3.30 - 3.55 (2H, m), 3.60 - 4.10 (5H, m), 4.30 - 4.55 (3H, m), 6.90 - 7.00 (2H, m), 7.25 - 7.30 (1H, m), 10.12 (2H, br s).

[0105] 実施例27

8-(ジエチルアミノ)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1)8-(ジエチルアミノ)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

8-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 2.52 mmol)、ジエチルアミン (221 mg, 3.02 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (230 mg, 3.00 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (36.0 mg, 0.100 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (0) (30.0 mg, 0.05 mmol) およびトルエン (8 ml) の混合液を 90 °C で 12 時間、窒素雰囲気下攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物 588 mg (60.0%) を油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.05 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.40 (9H, s), 3.40 - 3.50 (6H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 3.65 - 3.80 (1H, m), 3.81 - 3.90 (2H, m), 4.00 - 4.04 (2H, m), 6.75 - 6.81 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(2) 8-(ジエチルアミノ)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

8-(ジエチルアミノ)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例 18 の (3) と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.03 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.10 - 3.20 (8H, m), 4.11 - 4.40 (3H, m), 4.58 - 4.70 (2H, m), 7.29 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 8.43 (1H, br s), 9.84 (1H, br s), 10.09 (1H, br s).

#### [0106] 実施例 28

N,N-ジエチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-8-アミン塩酸塩

8-(ジエチルアミノ)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例 20 と同様にして目的物を合成した。

(1) 8-(ジエチルアミノ)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.10 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.10 - 3.20 (1H, m), 3.28 - 3.38 (6H, m), 3.52 - 3.68 (4H, m), 3.75 - 3.80 (1H,

m), 4.05 - 4.18 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(2) N,N-ジエチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-8-アミン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.03 (6H, t, J = 7.0 Hz), 2.90 - 3.10 (1H, m), 3.20 - 3.35 (11H, m), 4.10 - 4.30 (1H, m), 4.32 - 4.50 (2H, m), 7.27 (1H, br s), 7.79 (2H, br s), 10.00 (2H, br s), 13.10 (1H, br s).

[0107] 実施例29

9-(ジエチルアミノ)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

9-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例27と同様にして、目的物を合成した。

(1) 9-(ジエチルアミノ)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.08 (6H, t, J = 6.8 Hz), 1.40 (9H, s), 3.15 - 3.26 (6H, m), 3.56 - 3.65 (2H, m), 3.72 - 3.83 (2H, m), 4.09 - 4.23 (3H, m), 6.15 (1H, s), 6.44 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(2) 9-(ジエチルアミノ)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.00 (6H, t, J = 7.0 Hz), 2.80 - 3.01 (2H, m), 3.15 - 3.38 (8H, m), 3.96 - 4.03 (1H, m), 4.18 - 4.25 (1H, m), 4.31 - 4.41 (1H, m), 6.13 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 7.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.46 (1H, brs), 9.79 (1H, brs).

[0108] 実施例30

N,N-ジエチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-9-アミン塩酸塩

9-(ジエチルアミノ)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例20と同様にして、目的

物を合成した。

(1) 9-(ジエチルアミノ)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.10 - 1.15 (6H, m), 1.46 (9H, s), 3.25 - 3.30 (4H, m), 3.30 - 3.39 (4H, m), 3.45 - 3.54 (3H, m), 3.60 - 3.71 (2H, m), 4.03 - 4.10 (1H, m), 4.13 - 4.21 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.33 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).

(2) N,N-ジエチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-9-アミン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.03 (6H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.05 - 3.20 (6H, m), 3.62 - 3.80 (1H, m), 3.95 - 4.10 (4H, m), 4.38 - 4.60 (4H, m), 7.30 - 7.60 (3H, m), 10.20 - 10.61 (2H, m).

[0109] 実施例31

8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

2-フルオロ-5-メトキシ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15(2)、(3)、(5)と同様にして、目的物を合成した。

(1) 4-(2-フルオロ-5-メトキシベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.39 (9H, s), 2.65 - 3.05 (1H, m), 3.10 - 3.25 (1H, m), 3.35 - 3.52 (5H, m), 3.70 - 3.78 (3H, m), 3.88 - 3.95 (1H, m), 4.48 - 4.53 (1H, m), 4.82 - 4.92 (1H, m), 6.88 - 6.95 (1H, m), 6.98 - 7.05 (1H, m), 7.15 - 7.25 (1H, m).

(2) 8-メトキシ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 1.40 (9H, s), 3.40 - 3.49 (2H, m), 3.50 - 3.54 (1H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 3.80 - 3.95 (2H, m), 4.10 - 4.13 (2H, m), 6.98 - 7.09 (2H, m), 7.10 - 7.12 (1H, m).

(3) 8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.09 - 3.22 (4H, m), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.10 - 4.20 (3H, m), 4.52 - 4.62 (1H, m), 6.98 - 7.09 (2H, m), 7.35 (1H, s), 9.86 (2H, br s).

[0110] 実施例32

8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

8-メトキシ-6-オキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例20と同様にして、目的物を合成した。

(1)8-メトキシ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 1.40 (9H, s), 2.28 - 2.32 (1H, m), 2.53 - 2.65 (1H, m), 2.70 - 2.78 (1H, m), 3.02 - 3.12 (1H, m), 3.38 - 3.50 (8H, m), 3.51 - 3.62 (2H, m), 6.70 - 6.76 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.80 - 6.83 (1H, m).

(2)8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ; 3.00 - 3.20 (1H, m), 3.30 - 3.41 (5H, m), 3.71 (3H, s), 3.80 - 3.90 (2H, m), 4.20 - 4.50 (3H, m), 6.82 - 6.92 (1H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 10.12 (2H, br s).

[0111] 実施例33

10-フルオロ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オントリフルオロ酢酸塩

2,3-ジフルオロ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15の(2)、(3)、(5)と同様にして、合成し最終目的物は、分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC; カラム: Fuji C18 (300x25); 波長 220 nm; 移動層: A アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸含有); B 水 (0.1% トリフルオロ酢酸含有); 流速: 25 mL/min)で精製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ; 3.21 - 3.59 (4H, m), 3.70 - 3.83 (1H, m), 4.19 (1H, br s), 4.35 - 4.76 (3H, m), 4.89 (2H, br s), 7.14 - 7.21 (1H, m), 7.32 - 7.44 (1H, m), 7.82 -

7.84 (1H, m).

[0112] 実施例34

10-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾ  
オキサゼピン-6-オン塩酸塩

3-トリフルオロメチル-2-フルオロ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カル  
ボン酸 tert-ブチルから、実施例15の(2)、(3)、(5)と同様にして、目的物を合成し  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 3.30 - 3.60 (4H, m), 3.74 - 3.81 (1H, m), 4.22 (1H, br s), 4.  
37 - 4.68 (3H, m), 4.93(2H, br s), 7.33 - 7.37(1H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.2  
6 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).

[0113] 実施例35

10-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン  
-6-オン塩酸塩

3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert  
-ブチルから、実施例15の(2)、(3)、(5)と同様にして、目的物を合成した。

(1) 10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキ  
サゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.51-3.78 (4H, m), 3.80-3.98 (2H, m), 4.00-4.10  
(1H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.65-7.78 (2H, m).

(2) 10-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼ  
ピン-6-オン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 3.24 - 3.48 (4H, m), 3.20 - 3.30 (1H, m), 4.12 (1H, br s), 4.  
29 - 4.33 (2H, m), 4.54 - 4.59 (1H, m), 4.80 (2H, br s), 7.06 - 7.10 (1H, m), 7.70 -  
7.73 (1H, m), 7.89 - 7.92 (1H, m).

[0114] 実施例36

10-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピ  
ン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサ

ゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルとフェニルボロン酸とから、実施例19と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 3.28 - 3.47 (4H, m), 3.75 - 3.80 (1H, m), 4.16 - 4.21 (2H, m), 4.41 - 4.46 (2H, m), 4.83 (2H, br s), 7.25 - 7.53 (7H, m), 7.97 - 7.99 (1H, m).

[0115] 実施例37

10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

3-メチル-2-フルオロ安息香酸と3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、実施例15の(2)、(3)、(5)と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 2.12 (3H, s), 3.21 - 3.52 (4H, m), 3.79 - 3.86 (1H, m), 4.15 - 4.61 (4H, m), 4.89(2H, br s), 7.08 - 7.12 (1H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz).

[0116] 実施例38

10-(2-チエニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルと2-チエニルボロン酸とから、実施例19と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 3.28 - 3.52 (4H, m), 3.75 - 3.92 (1H, m), 4.24 - 4.37 (3H, m), 4.59 - 4.64 (1H, m), 4.83 (2H, br s), 7.09 - 7.10 (1H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.44 - 7.46 (1H, m), 7.54 - 7.56 (1H, m), 7.83 - 7.85 (1H, m), 7.90 - 7.92 (1H, m).

[0117] 実施例39

10-(3-チエニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルと3-チエニルボロン酸とから、実施例19と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.14 - 3.29 (4H, m), 3.83 - 3.86 (1H, m), 4.00 - 4.03 (1H,

m), 4.12 - 4.16 (2H, m), 4.63 - 4.68 (1H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.44 - 7.45 (1H, m), 7.59 - 7.61 (1H, m), 7.70 - 7.80 (3H, m), 9.65 (2H, br s).

[0118] 実施例40

10-(3-フリル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルと3-フリルボロン酸とから、実施例19と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 3.10 - 3.31 (4H, m), 3.79 - 3.82 (1H, m), 4.04 - 4.23 (3H, m), 4.65 - 4.71 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.71 - 7.79 (3H, m), 8.16 (1H, s), 9.51 (2H, br s).

[0119] 実施例41

7-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(2-ブロモ-6-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-6-フルオロ安息香酸 (1.79 g, 8.17 mmol) および塩化オキサリル (1.40 ml, 16.3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、氷冷下 N,N-ジメチルホルムアミドを1滴加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を3-(ヒドロキシメチル)ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.77 g, 8.17 mmol) およびトリエチルアミン (1.50 ml, 10.6 mmol) のテトラヒドロフラン-N,N-ジメチルホルムアミド (3:1, 20 ml) 溶液に氷冷下加え、室温で3時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンとエーテルの混合溶媒から再結晶し、目的物 3.14 g (92%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ ; 1.41 - 1.55 (9H, m), 2.76 - 4.34 (9H, m), 4.55 - 4.97 (1H, m), 7.04 - 7.16 (1H, m), 7.20 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.46 (1H, m).

(2) 7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキ

キサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-ブロモ-6-フルオロベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.63 g, 3.90 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 312 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌し、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 1.10 g (71%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.16 - 3.44 (2H, m), 3.55 - 4.08 (5H, m), 4.09 - 4.39 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz), 7.20 - 7.31 (1H, m), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.1, 0.9$  Hz).

(3) 7-ブロモ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (298 mg, 0.75 mmol) に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 221 mg (88%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.98 - 3.50 (5H, m), 3.94 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.8$  Hz), 4.12 - 4.26 (1H, m), 4.27 - 4.42 (1H, m), 4.94 (1H, dd,  $J = 12.4, 10.8$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.9$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.49 - 7.59 (1H, m), 9.64 (2H, br s).

#### [0120] 実施例42

7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 6-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)安息香酸 (520 mg, 2.5 mmol) および塩化オキサリル (0.429 ml, 16.3 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下 N,N-ジメチルホルムアミドを 1 滴加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を 3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (541 mg, 2.5 mmol) および、トリエチルアミ

ン (0.453 ml, 3.3 mmol) のテトラヒドロフラン-N,N-ジメチルホルムアミド (3:1, 12 ml) 溶液に氷冷下に加え、室温で 2.5 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:1) で精製し、油状物を得た。得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 300 mg, 7.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌し、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:1) で精製し、目的物 232 mg (24%) を油状物として得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.48 (9H, s), 3.14 - 3.42 (2H, m), 3.50 - 3.66 (1H, m), 3.74 - 4.10 (4H, m), 4.11 - 4.41 (2H, m), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.47 - 7.60 (2H, m).

(2) 7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

6-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.50 mmol) に 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 133 mg (83%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.93 - 3.53 (5H, m), 3.95 (1H, dd,  $J = 11.0, 4.9$  Hz), 4.13 - 4.40 (2H, m), 4.98 (1H, dd,  $J = 12.5, 11.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.62 - 7.78 (2H, m), 9.67 (2H, br s).

#### [0121] 実施例43

7-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 4-(2-フルオロ-6-メトキシベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-フルオロ-6-メトキシ安息香酸 (544 mg, 3.2 mmol) および塩化オキザリル (0.549

ml, 6.4 mmol)のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、氷冷下N,N-ジメチルホルムアミドを1滴加え、2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (692 mg, 3.2 mmol)および、トリエチルアミン (0.580 ml, 4.2 mmol) のテトラヒドロフラン-N,N-ジメチルホルムアミド (3:1, 12 ml) 溶液に氷冷下加え、室温で 15 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:1~1:2)で精製し、目的物 525 mg (45%)を油状物として得た。

LC-MS(EI) 369 (M+1), 313 (M-<sup>t</sup>Bu)

(2)7-メトキシ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロ-6-メトキシベンゾイル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (459 mg, 1.25 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 150 mg, 3.74 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌し、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:3)で精製し、目的物 297 mg (68%)を油状物として得た。

LC-MS(EI) 349 (M+1), 293 (M+1-<sup>t</sup>Bu)

(3)7-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-メトキシ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (247 mg, 0.71 mmol)に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、目的物 178 mg (87%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ; 2.94 - 3.62 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 - 3.95 (1H, m), 4.10 - 4.23 (1H, m), 4.26 - 4.38 (1H, m), 4.85 (1H, dd, J = 12.5, 11.0 Hz), 6.68 - 6.73 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.3 Hz), 9.68 (2H, br s).

## [0122] 実施例44

10-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルとピロリジンとから、実施例27と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; 2.23 (4H, br s), 3.26 - 3.76 (9H, m), 4.29 - 4.34 (1H, m), 4.49 - 4.51 (2H, m), 4.72 - 4.83 (3H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.66 (1H, br s), 7.99 (1H, br s).

## [0123] 実施例45

7-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 6-オキソ-7-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、フェニルボロン酸 (111 mg, 0.84 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol) および炭酸カリウム (315 mg, 2.28 mmol) の1,4-ジオキサネ-水混合溶液 (1:1、10 ml) をアルゴン気流下、100°C で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 249 mg (84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.49 (9H, s), 3.13 - 3.64 (3H, m), 3.77 - 4.41 (6H, m), 7.04 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz), 7.30 - 7.47 (6H, m).

(2) 7-フェニル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

6-オキソ-7-フェニル-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (190 mg, 0.48 mmol) に 4 N 塩化水素-酢酸

エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗淨し、目的物 153 mg (96%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.98 - 3.14 (1H, m), 3.20 - 3.50 (4H, m), 3.98 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.7$  Hz), 4.16 - 4.31 (1H, m), 4.42 - 4.56 (1H, m), 4.78 - 4.92 (1H, m), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz), 7.23 - 7.47 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.61 (2H, br s).

[0124] 実施例46

10-(2-フリル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

10-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルと2-フリルボロン酸とから、実施例19と同様にして、目的物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ; 3.28 - 3.52 (4H, m), 3.85 - 3.91 (1H, m), 4.20 - 4.37 (3H, m), 4.63 - 4.68 (1H, m), 4.85 (2H, br s), 6.52 - 6.54 (1H, m), 6.98 - 6.99 (1H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.56 - 7.57 (1H, m), 7.81 - 7.84 (1H, m), 7.95 - 7.97 (1H, m).

[0125] 実施例47

7-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (127 mg, 0.91 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol) および炭酸カリウム (315 mg, 2.28 mmol) の 1,4-ジオキサネ-水混合溶液 (1:1, 10 ml) をアルゴン気流下、100°C で 5 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 262 mg (84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.49 (9H, s), 3.16 – 3.64 (3H, m), 3.81 – 4.42 (6H, m), 7.00 – 7.13 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.1$  Hz), 7.23 – 7.35 (2H, m), 7.43 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz).

(2) 7-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.48 mmol)に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 ml)を加え、室温で 2時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 159 mg (94%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 2.95 – 3.15 (1H, m), 3.18 – 3.51 (4H, m), 3.98 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.7$  Hz), 4.16 – 4.29 (1H, m), 4.40 – 4.55 (1H, m), 4.84 (1H, dd,  $J = 12.5, 1.0$  Hz), 7.08 – 7.31 (4H, m) 7.41 – 7.58 (3H, m), 9.47 (1H, br s), 9.81 (1H, br s).

[0126] 実施例48

7-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 7-(3-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸 (127 mg, 0.91 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol)および炭酸カリウム (315mg, 2.28 mmol)の1,4-ジオキサネ-水混合溶液 (1:1、10 ml)をアルゴン気流下、100°Cで5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 267 mg (86%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.49 (9H, s), 3.16 – 3.65 (3H, m), 3.82 – 4.42 (6H, m), 6.97 – 7.15 (4H, m), 7.20 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 7.29 – 7.40 (1H, m), 7.44 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz).

(2) 7-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-(3-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.48 mmol)に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で 2時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 157 mg (93%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 2.97 - 3.13 (1H, m), 3.21 - 3.51 (4H, m), 4.00 (1H, dd,  $J = 10.8, 4.7$  Hz), 4.18 - 4.31 (1H, m), 4.42 - 4.55 (1H, m), 4.85 (1H, dd,  $J = 12.5, 11.0$  Hz), 7.11 - 7.34 (5H, m) 7.37 - 7.48 (1H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 9.59 (2H, br s).

[0127] 実施例49

7-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 7-(2-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸 (127 mg, 0.91 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol)および炭酸カリウム (315mg, 2.28 mmol)の1,4-ジオキサネ-水混合溶液 (1:1、10 ml)をアルゴン気流下、100°Cで5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 240 mg (77%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.49 (9H, s), 3.27 - 4.39 (9H, m), 6.99 - 7.13 (2H, m), 7.15 - 7.25 (2H, m), 7.28 - 7.50 (3H, m).

(2) 7-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-(2-フルオロフェニル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]

ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (190 mg, 0.46 mmol)に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 ml) を加え、室温で 1時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 143 mg (89%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.93 - 3.10 (1H, m), 3.21 - 3.48 (4H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 10.7, 4.9$  Hz), 4.13 - 4.27 (1H, m), 4.30 - 4.44 (1H, m), 4.85 (1H, dd,  $J = 12.4, 10.9$  Hz), 7.12 - 7.31 (4H, m) 7.32 - 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 9.46 (1H, br s), 9.69 (1H, br s).

[0128] 実施例50

7-(3-フリル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 7-(3-フリル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、3-フリルボロン酸 (101 mg, 0.90 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol)および炭酸カリウム (315mg, 2.28 mmol)の1,4-ジオキサン-水混合溶液(1:1、10 ml)をアルゴン気流下、100°Cで3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~2:1)で精製し、目的物 267 mg (92%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.48 (9H, s), 3.06 - 3.40 (2H, m), 3.44 - 3.64 (1H, m), 3.72 - 4.43 (6H, m), 6.52 - 6.59 (1H, m), 6.99 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.9$  Hz), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.44 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 7.69 - 7.79 (1H, m).

(2) 7-(3-フリル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-(3-フリル)-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (223 mg, 0.58 mmol)に 4 N 塩化水素-酢

酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 158 mg (85%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ; 2.99 - 3.50 (5H, m), 3.91 (1H, dd, 10.7, 4.9 Hz), 4.17 - 4.41 (2H, m), 4.85 (1H, dd,  $J = 12.4, 11.1$  Hz), 6.67 - 6.78 (1H, m) 7.06 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.69 (1H, t,  $J = 1.7$  Hz), 7.89 - 7.99 (1H, m), 9.51 (1H, br s), 9.77 (1H, br s).

[0129] 実施例 51

7-シクロプロピル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

(1) 7-シクロプロピル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブロモ-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.76 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (72 mg, 0.84 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (27 mg, 0.038 mmol) および炭酸カリウム (315 mg, 2.28 mmol) の 1,4-ジオキサン-水混合溶液 (1:1, 10 ml) をアルゴン気流下、100°C で 3 時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、目的物 186 mg (68%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 0.53 - 0.66 (1H, m), 0.72 - 0.85 (1H, m), 0.87 - 1.00 (1H, m), 1.01 - 1.14 (1H, m), 1.48 (9H, s), 2.29 - 2.43 (1H, m), 3.19 - 3.42 (2H, m), 3.58 - 4.34 (7H, m), 6.67 - 6.74 (1H, m), 6.79 - 6.87 (1H, m), 7.21 - 7.31 (1H, m).

(2) 7-シクロプロピル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン塩酸塩

7-シクロプロピル-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg, 0.39 mmol) に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 104 mg (90%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ; 0.61 - 0.79 (2H, m), 0.82 - 1.04 (2H, m), 2.09 - 2.21 (1H, m), 2.99 - 3.48 (5H, m), 3.87 (1H, dd,  $J = 10.9, 4.9$  Hz), 4.07 - 4.19 (1H, m), 4.34 - 4.45 (1H, m), 4.80 (1H, dd,  $J = 12.4, 10.9$  Hz), 6.69 - 6.81 (1H, m), 6.89 (1H, dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 9.48 (2H, br s).

[0130] 実施例52

(2E)-3-(6-オキソ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-7-イル)アクリル酸メチル 臭化水素酸塩

(1) 7-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

7-ブromo-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (397 mg, 1.00 mmol)、アクリル酸メチル (0.117 ml, 1.30 mmol)、酢酸パラジウム (34 mg, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (79 mg, 0.30 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (251 mg, 1.10 mmol) および酢酸ナトリウム (164 mg, 2.00 mmol) のN-メチルピロリドン溶液 (10 ml) をアルゴン気流下 80°C で24時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1~1:1) で精製し、目的物 256 mg (64%) を油状物として得た。

LC-MS(EI) 403 (M+1), 347 (M+1- $^t\text{Bu}$ )

(2) (2E)-3-(6-オキソ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-7-イル)アクリル酸メチル 臭化水素酸塩

7-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-6-オキソ-3,4,12,12a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.50 mmol) に、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣の酢酸エチル溶液 (10 ml) にトリエチルアミン (0.077 ml, 0.55 mmol) を加えて中和した。溶媒を減圧下留去し、残渣に20%臭化水素酸-エタノール溶液 (10 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 113 mg (59%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ; 3.07 - 3.59 (5H, m), 3.72 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J = 10.6$ , 4.5 Hz), 4.15 - 4.26 (1H, m), 4.37 - 4.49 (1H, m), 4.61 - 4.79 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.54 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.74 - 7.88 (2H, m), 8.79 (1H, br s), 9.08 (1H, br s).

[0131] 参考例

3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(1) 1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸

ピペラジン-2-カルボン酸二塩酸塩(25.0 g, 123 mmol)、ジオキサン(180 ml)および5 N水酸化ナトリウム水溶液(90 ml)の溶液に、氷冷下ジ炭酸ジtert-ブチル(62.7g, 288 mmol)を滴下した。室温で4時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテルで洗浄した後、氷冷下濃塩酸を加え、 $\text{pH} = 2 - 3$ の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、目的物 31.5 g(77.6%)が固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.44 (18H, s), 2.87 (1H, br s), 3.08 - 3.23 (2H, m), 3.76 - 4.10 (2H, m), 4.51 - 4.75 (2H, m), 5.07 (1H, br s).

(2) 2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル

1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸(10.1 g, 30.6 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に $-10^\circ\text{C}$ でトリエチルアミン(3.71 g, 36.7 mmol)とクロロギ酸イソブチル(4.60 g, 33.7 mmol)を加え $-10^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に $-10^\circ\text{C}$ で水素化ホウ素ナトリウム(4.72 g, 125 mmol)の水溶液(12 ml)を滴下し、 $-10^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。酢酸エチル(250 ml)と水(100 ml)を加え、1N塩酸で過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解した。酢酸エチル層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、目的物7.92 g (81.8%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 1.47 (18H, s), 2.95 (4H, br s), 3.60 (2H, br s), 3.83 - 3.93 (2H, m), 4.17 (2H, br s).

(3) 3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

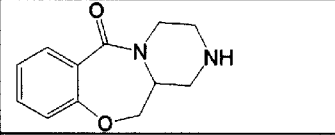
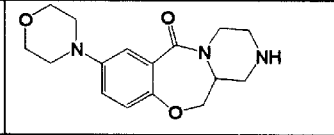
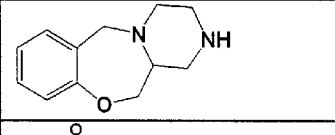
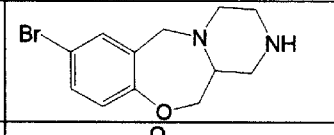
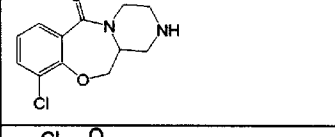
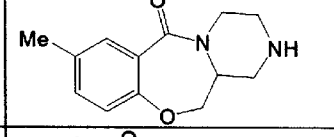
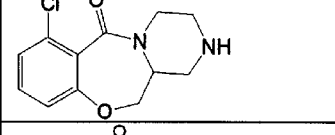
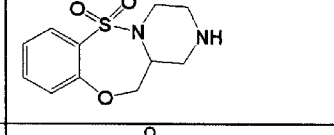
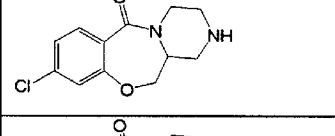
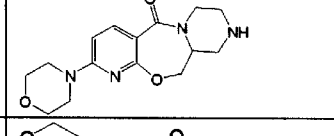
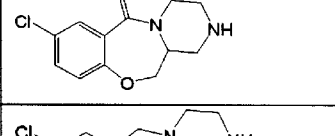
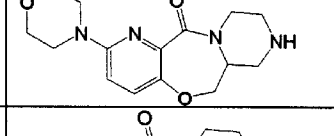
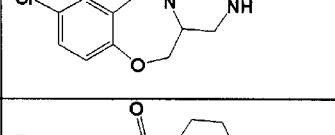
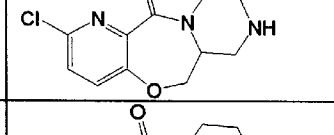
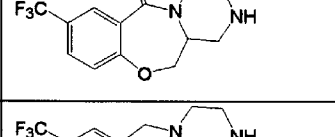
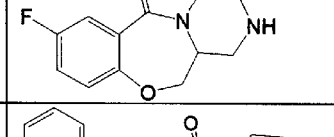
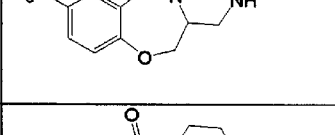
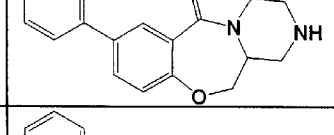
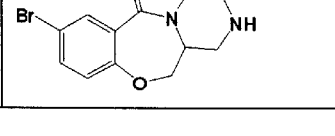
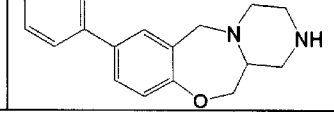
2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(4.00 g, 12.6 mmol)

l)のエタノール (110 ml)溶液に水酸化ナトリウム(1.99 g, 49.8 mmol)を加え、16時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下留去し、目的物2.71 g(99.6%)を固体として得た。

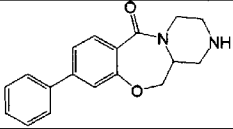
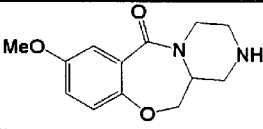
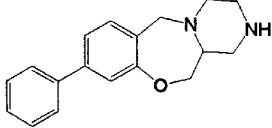
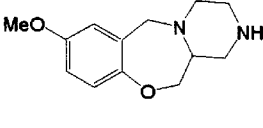
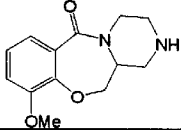
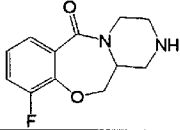
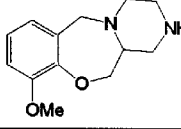
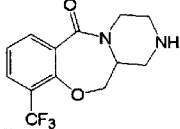
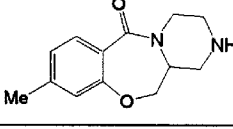
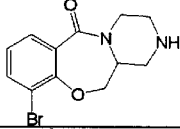
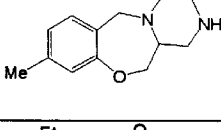
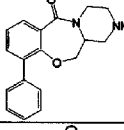
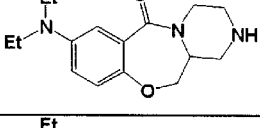
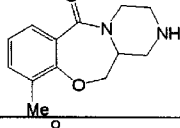
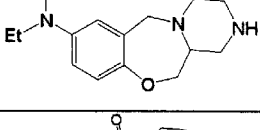
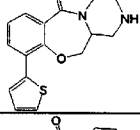
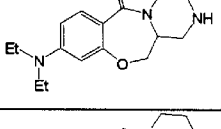
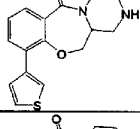
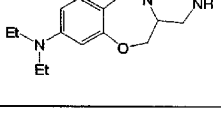
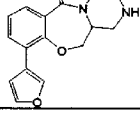
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ; 1.46 (9H, s), 2.12 (1H, br s), 2.64 - 3.01 (6H, br s), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.67 (1H, m), 3.89 (2H, br s).

[0132] 表1～3に実施例1～52で合成した化合物を示す。

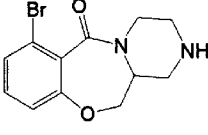
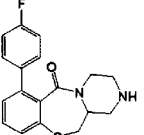
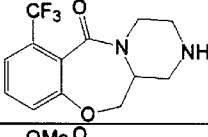
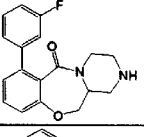
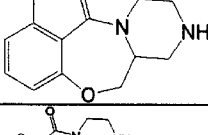
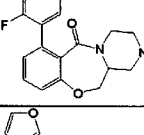
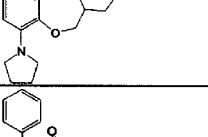
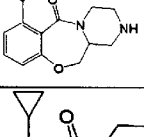
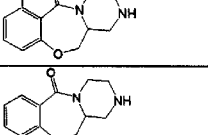
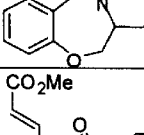
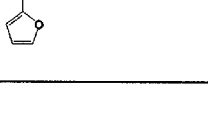
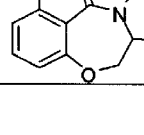
[0133] [表1]

実施例	化合物	塩	実施例	化合物	塩
1		HCl	11		2HCl
2		2HCl	12		2HCl
3		HCl	13		HCl
4		HCl	14		HCl
5		HCl	15		2HCl
6		HCl	16		2HCl
7		2HCl	17		HCl
8		HCl	18		HCl
9		2HCl	19		HCl
10		HCl	20		HCl

[0134] [表2]

実施例	化合物	塩	実施例	化合物	塩
21		HCl	31		HCl
22		HCl	32		HCl
23		HCl	33		CF <sub>3</sub> COOH
24		HCl	34		HCl
25		HCl	35		HCl
26		HCl	36		HCl
27		HCl	37		HCl
28		HCl	38		HCl
29		HCl	39		HCl
30		HCl	40		HCl

[0135] [表3]

実施例	化合物	塩	実施例	化合物	塩
41		HCl	47		HCl
42		HCl	48		HCl
43		HCl	49		HCl
44		HCl	50		HCl
45		HCl	51		HCl
46		HCl	52		HBr

## [0136] 製剤例1

- |                       |      |
|-----------------------|------|
| (1) 実施例1の化合物          | 10mg |
| (2) 乳糖                | 60mg |
| (3) コーンスターチ           | 35mg |
| (4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3mg  |
| (5) ステアリン酸マグネシウム      | 2mg  |

実施例1で得られた化合物10mg、乳糖60mgおよびコーンスターチ35mgの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0.03mL(ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3mg)を用いて顆粒化した後、40°Cで乾燥し、篩過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2mgと混合し、圧縮する。得られる素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## [0137] 製剤例2

(1)実施例1の化合物	10mg
(2)乳糖	70mg
(3)コーンスターチ	50mg
(4)可溶性デンプン	7mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3mg

実施例1で得られた化合物10mgとステアリン酸マグネシウム3mgを可溶性デンプンの水溶液0.07mL(可溶性デンプンとして7mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70mgおよびコーンスターチ50mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

## [0138] 参考製剤例1

(1)ロフェコキシブ	5.0mg
(2)食塩	20.0mg
(3)蒸留水	全量2.0mLとする

ロフェコキシブ5.0mgおよび食塩20.0mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量2.0mLとする。溶液をろ過し、無菌条件下に2mLのアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

## [0139] 参考製剤例2

(1)ロフェコキシブ	50mg
(2)ラクトース	34mg
(3)トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4)トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6)カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得る。

## [0140] 製剤例3

製剤例1または2で製造された製剤と、参考製剤例1または2で製造された製剤とを組み合わせる。

## [0141] 試験例1

実施例化合物のセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体アゴニスト活性は下記の方法による細胞内カルシウム濃度変化によって評価した。5-HT<sub>2C</sub>は転写後、2番目の細胞内ループにRNAエディティングを受けて、3個のアミノ酸に違いが生じ、14個の受容体アイソフォームができる。このアイソフォームのVSV型を安定に発現する5-HT<sub>2C</sub>安定発現CHO細胞をユーロスクリーン社から購入し、1%透析牛血清と400 μg/ml G418を含むUltraCHO(バイオウィットエッカー社)培地で培養した。この細胞を384穴黒色透明底プレート(PE バイオシステムズ社)に5000cell/wellで播種し、CO<sub>2</sub>インキュベーターで24時間培養した後、Calcium Kit-Fluo3(同仁化学研究所)を用いて、5-HT<sub>2C</sub>受容体を介した細胞内カルシウム濃度変化の評価を行った。2.5mM プロベネシド、0.04%プルロニックF-127と2.5 μg Fluo-3 AM(カルシウム指示蛍光色素)を含むカルシウムキット・バッファーを調製し、Fluo-3 ローディング液とした(同仁化学研究所 カルシウムキット添付品)。このローディング液を37°Cに保温後、細胞播種プレートのウェル内の培地を除き、各ウェルに40 μLずつ添加し、37°Cで1時間反応させ、Fluo-3 AMを細胞内へ取り込ませた後、洗浄を行った。実施例化合物はカルシウムキット・バッファーで希釈し、384穴プレート(レンプ社)の各ウェルに40 μLずつ分注して、実施例化合物のプレートとした。蛍光測定画像解析プレートリーダー(FLIPR、モレキュラー デバイス社)に、細胞播種プレートおよび試験化合物のプレートをセットし、細胞内カルシウム濃度変化を測定した。Fluo-3の蛍光強度上昇は受容体を介した細胞内カルシウム濃度上昇に一致する。細胞内蛍光強度変化の測定はFLIPRのCCDカメラで1秒毎に取得し、化合物添加前に5秒間測定後、FLIPR内の自動分注機を用いて、希釈した実施例化合物の溶液を細胞播種プレートの各ウェルに20 μLずつ添加した。

アゴニスト活性は化合物添加後の最大の蛍光強度から添加前の蛍光強度を減じた蛍光変化量で評価した。試験化合物の活性は5-HTによる最大反応に対する比率で表した(表4)。

## [0142] [表4]

実施例 番号	5-HT による最大反応に 対する比率 (1 $\mu$ M)	実施例 番号	5-HT による最大反応に 対する比率 (1 $\mu$ M)
1	114.4	9	91.5
2	116.1	10	106.7
3	98.2	12	94.1
4	94.6	13	96.9
5	101.1	31	93.8
6	99.4	37	98.3
7	106.8	41	96.0
8	96.5	42	88.4

[0143] 表4より、本発明の化合物が優れたセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体作動活性を有することがわかった。

#### 産業上の利用可能性

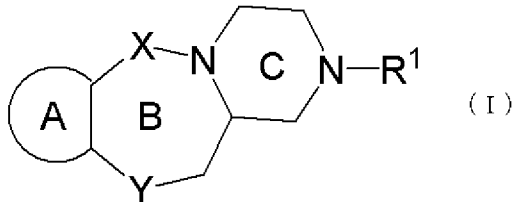
[0144] 本発明の化合物(I)またはそのプロドラッグは、優れたセロトニン5-HT<sub>2C</sub>受容体活性化作用を有するため総てのセロトニン5-HT<sub>2C</sub>関連疾患、例えば、腹圧性尿失禁等の安全な予防・治療薬として有用である。

[0145] 本出願は、日本で出願された特願2006-190922を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



〔式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基；

Xは、 $-CR^2R^3-$  (R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ；

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^4-$  (R<sup>4</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す)；

環Aは、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5また

は6員の複素環;

環Bは、さらに置換基を有していてもよい7員環;

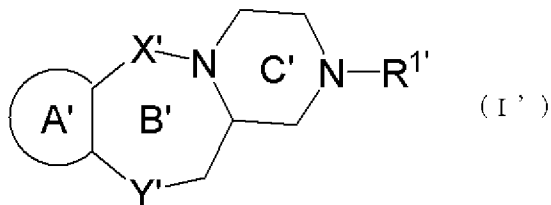
環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるセロトニン5-HT<sub>2c</sub>受容体活性化剤。

[2] 腹圧性尿失禁、肥満および/または骨盤臓器脱の予防・治療剤である、請求項1記載のセロトニン5-HT<sub>2c</sub>受容体活性化剤。

[3] 式(I'):

[化2]



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基;

X'は、-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>- (R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、-C(O)-、-S-、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-;

Y'は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-または-NR<sup>4</sup>- (R<sup>4</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニ

ル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す);

環A'は、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環;

環B'は、さらに置換基を有していてもよい7員環;

環C'は、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す

(但し、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンおよび1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオンを除く。)

で表される化合物またはその塩。

[4] 環A'が、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環である、請求項3記載の化合物。

[5] 環A'が、

(1)(a)ハロゲン原子、(b)ハロゲン原子を有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、(c)ジC<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、(d)C<sub>1-6</sub> アルコキシ、(e)ハロゲン原子を有していてもよいC<sub>6-14</sub> アリール、(f)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基、(g)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基、(h)C<sub>3-8</sub> シクロアルキル、および(i)C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニルを有していてもよいC<sub>2-6</sub> アルケニルから選ばれる置換基を有していてもよいベンゼン環、または

(2)(a)ハロゲン原子、および(b)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を有していてもよいピリジン環

である、請求項3記載の化合物。

[6] X'が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ である、請求項3記載の化合物。

[7] Y'が $-\text{O}-$ である、請求項3記載の化合物。

[8]  $\text{R}^{1'}$ が水素原子である、請求項3記載の化合物。

[9] 10-メチル-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、

7-ブromo-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、

7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン、もしくは

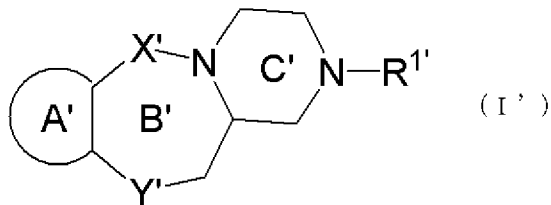
8-メトキシ-1,2,3,4,12,12a-ヘキサヒドロ-6H-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサゼピン-6-オン

またはその塩。

[10] 請求項3記載の化合物のプロドラッグ。

[11] 式(I'):

[化3]



[式中、

$\text{R}^{1'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラールカルボニル、置換基を有していてもよいアリーールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基；

$\text{X}'$ は、 $-\text{CR}^{2'}\text{R}^{3'}-$  ( $\text{R}^{2'}$  および  $\text{R}^{3'}$  は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカル

ボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリアルカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ;

$Y'$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^{4'}$  ( $R^{4'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す);

環 $A'$ は、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環;

環 $B'$ は、さらに置換基を有していてもよい7員環;

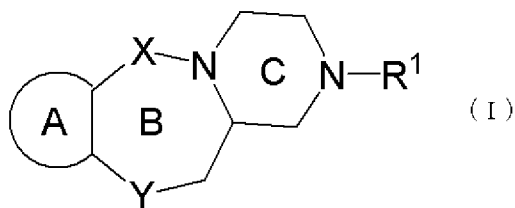
環 $C'$ は、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す

(但し、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-メチル-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオン、1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンおよび1,3,4,12a-テトラヒドロ-2-(1-メチルエチル)-ピラジノ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピン-6,12(2H,11H)-ジオンを除く。)

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[12] 哺乳動物に対して、式(I):

[化4]



[式中、

$R^1$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい

アルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基；

Xは、 $-CR^2R^3-$  ( $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ；

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^4-$  ( $R^4$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す)；

環Aは、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環；

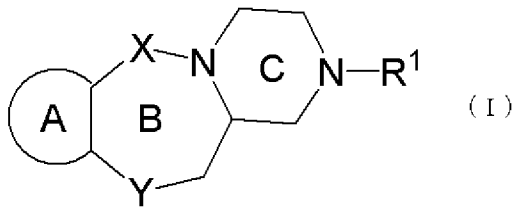
環Bは、さらに置換基を有していてもよい7員環；

環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱の予防・治療方法。

[13] 腹圧性尿失禁、肥満および／または骨盤臓器脱の予防・治療剤を製造するための式(I)：

[化5]



[式中、

$R^1$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基；

Xは、 $-CR^2R^3-$  ( $R^2$ および $R^3$ は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいメルカプト、置換基を有していてもよいアミノまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ ；

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-NR^4-$  ( $R^4$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル、置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル、置換基を有していてもよいアリールカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルまたは置換基を有していてもよい複素環基を示す)；

環Aは、置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい5または6員の複素環；

環Bは、さらに置換基を有していてもよい7員環；

環Cは、さらに置換基を有していてもよいピペラジン環を示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063722

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/553(2006.01)i, A61K31/554(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i, C07D498/14(2006.01)i, C07D515/04(2006.01)i 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) A61K31/553, A61K31/554, A61P3/04, A61P13/02, A61P43/00, C07D498/04, C07D498/14, C07D515/04 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 practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MASSA, Silvio et al., Pyrrolobenzodiazepines and related systems. 2. Synthesis and biological properties of isonoraptazepine derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol.35, no.24, p.4533-41	1-11,13
A	WO 2005/026177 A1 (ELI LILLY AND CO.), 24 March, 2005 (24.03.05), & CA 2536107 A1 & EP 1664063 A1 & JP 2007-505106 A & US 2006/270656 A1	1-11,13
A	WO 93/13105 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 08 July, 1993 (08.07.93), & CA 2104371 A1 & EP 596125 A1	1-11,13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 September, 2007 (27.09.07)		Date of mailing of the international search report 09 October, 2007 (09.10.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/18629 A1 (ALLELIX BIOPHARMACEUTICALS INC.), 20 June, 1996 (20.06.96), & US 5602124 A & CA 2207613 A1 & AU 9539348 A & US 5824676 A	1-11,13
A	JP 47-023304 B1 (N.V. Organon), 29 June, 1972 (29.06.72), & ZA 6803985 A & NL 6709520 A & BE 717677 A & IE 6800788 A & GB 1229252 A & GB 1229253 A & FR 8170 M & CH 513911 A & CA 892585 A & US 3701778 A & NL 154511 B & DE 1770756 A	1-11,13
A	US 2002/103373 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.), 01 August, 2002 (01.08.02), & US 6713475 B2 & TR 200102069 T2 & PT 1147115 T & ES 2207333 T3 & US 2004/242866 A1 & WO 2000/43398 A2	1-11,13
A	MASSA, S. et al., Heterocyclic systems. 1. Synthesis of 5,6,6a,7,8,13-hexahydroquinoxalino [2,1-c][1,4]benzodiazepine, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, vol.17, no.8, p.1781-2	1-11,13
A	MATTHEWS, Jay M. et al., Synthesis, resolution, and absolute configuration of novel tricyclic benzodiazepines, Tetrahedron: Asymmetry, 2004, vol.15, no.8, p.1259-1267	1-11,13
A	MATTHEWS, Jay M. et al., Pyrazinobenzodiazepines as potent nonpeptide vasopressin receptor antagonists, Letters in Drug Design & Discovery, 2005, vol.2, no.3, p.219-223	1-11,13
P,A	WO 2007/004959 A1 (ASTRAZENECA AB.), 11 January, 2007 (11.01.07), (Family: none)	1-11,13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/063722

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/553(2006.01)i, A61K31/554(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i, C07D498/14(2006.01)i, C07D515/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/553, A61K31/554, A61P3/04, A61P13/02, A61P43/00, C07D498/04, C07D498/14, C07D515/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

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	関連する 請求の範囲の番号
A	MASSA, Silvio et al., Pyrrolbenzodiazepines and related systems. 2. Synthesis and biological properties of isonoraptazepine derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol.35, no.24, p.4533-41	1-11, 13
A	WO 2005/026177 A1(ELI LILLY AND COMPANY)2005.03.24 & CA 2536107 A1 & EP 1664063 A1 & JP 2007-505106 A & US 2006/270656 A1	1-11, 13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 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」国際出願日前の出願または特許であるが、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文献

国際調査を完了した日  
27.09.2007

国際調査報告の発送日  
09.10.2007

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
谷尾 忍  
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 93/13105 A1 (吉富製薬株式会社) 1993. 07. 08 & CA 2104371 A1 & EP 596125 A1	1-11, 13
A	WO 96/18629 A1 (ALLELIX BIOPHARMACEUTICALS INC.) 1996. 06. 20 & US 5602124 A & CA 2207613 A1 & AU 9539348 A & US 5824676 A	1-11, 13
A	JP 47-023304 B1 (ナームローゼ・ベンノートシャープ・オルガノン) 1972. 06. 29 & ZA 6803985 A & NL 6709520 A & BE 717677 A & IE 6800788 A & GB 1229252 A & GB 1229253 A & FR 8170 M & CH 513911 A & CA 892585 A & US 3701778 A & NL 154511 B & DE 1770756 A	1-11, 13
A	US 2002/103373 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 2002. 08. 01 & US 6713475 B2 & TR 200102069 T2 & PT 1147115 T & ES 2207333 T3 & US 2004/242866 A1 & WO 2000/43398 A2	1-11, 13
A	MASSA, S. et al., Heterocyclic systems. 1. Synthesis of 5, 6, 6a, 7, 8, 13-hexahydroquinoxalino[2, 1-c][1, 4]benzodiazepine, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1980, vol. 17, no. 8, p. 1781-2	1-11, 13
A	MATTHEWS, Jay M. et al., Synthesis, resolution, and absolute configuration of novel tricyclic benzodiazepines, Tetrahedron: Asymmetry, 2004, vol. 15, no. 8, p. 1259-1267	1-11, 13
A	MATTHEWS, Jay M. et al., Pyrazinobenzodiazepines as potent nonpeptide vasopressin receptor antagonists, Letters in Drug Design & Discovery, 2005, vol. 2, no. 3, p. 219-223	1-11, 13
P A	WO 2007/004959 A1 (ASTRAZENECA AB) 2007. 01. 11 (ファミリーなし)	1-11, 13

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 1 2 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1 2 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則 39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度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。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査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、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。