

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3786983号
(P3786983)

(45) 発行日 平成18年6月21日(2006.6.21)

(24) 登録日 平成18年3月31日(2006.3.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/267 (2006.01)

C O 7 D 207/267

A 6 1 K 31/435 (2006.01)

A 6 1 K 31/435

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

請求項の数 7 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-9326
 (22) 出願日 平成7年1月24日(1995.1.24)
 (65) 公開番号 特開平7-252218
 (43) 公開日 平成7年10月3日(1995.10.3)
 審査請求日 平成13年11月5日(2001.11.5)
 (31) 優先権主張番号 特願平6-7383
 (32) 優先日 平成6年1月27日(1994.1.27)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 300049958
 シェーリング アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也
 (74) 代理人 100081330
 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

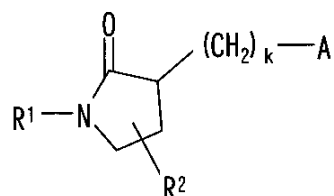
(54) 【発明の名称】 ピロリジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

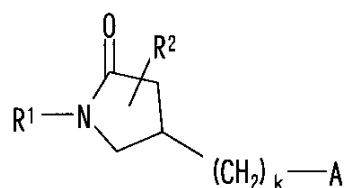
【請求項1】

下記一般式(1)または(2)：

【化1】



(1)



(2)

10

20

〔一般式(1)または(2)中、

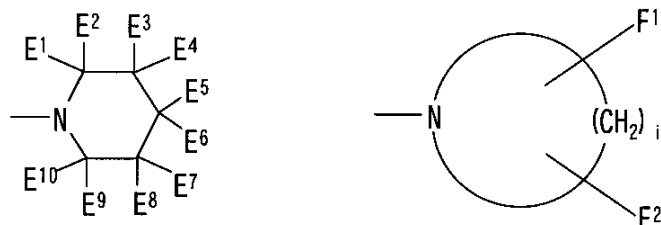
R^1 はフェニル基を表し、このフェニル基は、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基およびフェニル基からなる群から選択される置換基を1～3個を有し；

R^2 は水素原子または炭素数1～12のアルキル基を表し；

k は1を表し；そして

Aは下記の構造のいずれか：

【化2】



10

(式中、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 および E^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アセチル基、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシ基を表し； F^1 および F^2 は水素原子を表し；そして i は4、6または7の整数を表す)を表す]

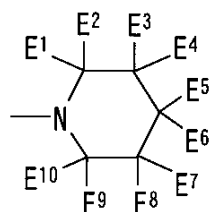
20

により表されるピロリジノン誘導体、またはその塩。

【請求項2】

R^2 が水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、そしてAが下記の構造：

【化3】



30

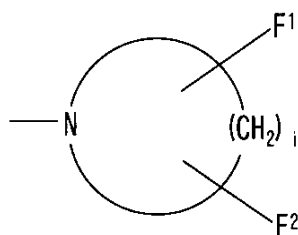
(式中、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 および E^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アセチル基、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～6のアルコキシ基を表す)を表す、請求項1に記載のピロリジノン誘導体、またはその塩。

【請求項3】

R^2 が水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、そしてAが下記の構造：

40

【化 4】



10

(式中、 F^1 および F^2 は水素原子を表し、そして i は4、6または7の整数を表す)を表す、請求項1に記載のピロリジノン誘導体、またはその塩。

【請求項4】

一般式 $R^1 - NH_2$ (R^1 は前記のとおり)の化合物と γ -ブチロラクトンとを縮合させ、これにアルコキシカルボニル基を導入し、還元し、メシル化し、そして環状アミンと反応させることによる、請求項1に記載の一般式(1)で表されるピロリジノン誘導体、またはその塩の製造方法。

【請求項5】

一般式 $R^1 - NH_2$ (R^1 は前記のとおり)の化合物とイタコン酸とを縮合させ、これをエステル化し、還元し、メシル化し、そして環状アミンと反応させることによる、請求項1に記載の一般式(2)で表されるピロリジノン誘導体、またはその塩の製造方法。

【請求項6】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物を有効成分として含有する抗精神病薬。

【請求項7】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物を有効成分として含有する虚血性脳疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規なピロリジノン誘導体並びに該誘導体を含有する抗精神病薬および虚血性脳疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

精神分裂病は130人に1人という高率で発生し、青年期に多発する。放置すれば進行性に人格が解体し、人間らしい自己発展機能が全く崩れてしまい、社会的にも大きな問題である。この病気の原因として、脳内のドーパミン伝達の異常が指摘されている。クロルプロマジンやハロペリドール等のドーパミン拮抗薬が抗精神病薬として有効なことはこの説を裏づけるものといえる。しかし、ドーパミン拮抗薬は同時に、急性ジストニア、パーキンソンニズムのような錐体外路性副作用または遅発性ディスキネジアを高率に発現させることが知られており、大きな問題となっている。これに対して近年、従来の薬物の作用機作とは異なる側面からのアプローチが試みられている。シグマ受容体作用薬はそのひとつである。シグマ受容体作動薬であるSKF-10047が、ヒトに対して精神病様の作用を誘発することが明らかになっているので、このシグマ受容体の拮抗薬が、錐体外路性副作用を伴わない抗精神病薬となることが期待される。この種の薬物としてはリムカゾール(Rimcazol)が知られているが、シグマ受容体に対する親和性および特異性は未だ不十分である。

【0003】

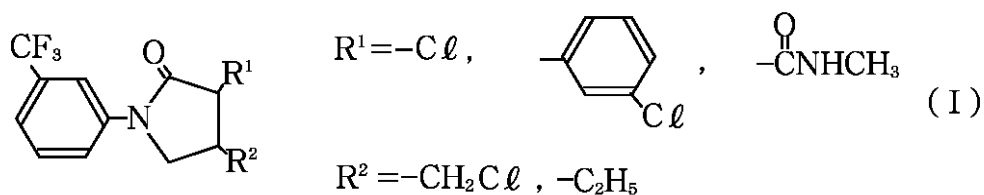
ピロリジノン誘導体としては式Iに示される化合物が、除草剤として特開昭52-896

50

66号公報、米国特許No. 4,874,442、同No. 4,960,457等に記載されている。

【0004】

【化7】

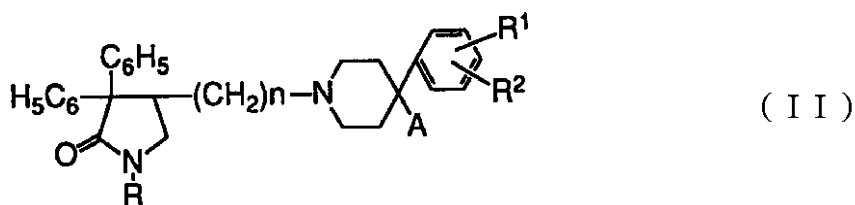


10

医薬品用途としては、式IIに示される化合物が特開昭51-95079号公報に記載され、鎮痛特性と制瀉特性を有すると報告されている。

【0005】

【化8】



20

[式II中、RはH、低級アルキル、ベンジルからなる群から選択され；R¹はH、Cl、Br、F、トリフルオロメチル、低級アルコキシからなる群から選択され；R²はH、Cl、Br、Fからなる群から選択され；Aはヒドロキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルからなる群から選択され；nは整数1、2または3である。]

他の医薬品用途としては、式IIIに示される化合物が抗痴呆剤として臨床研究されており、代表的文献として、Butler他、Journal of Medicinal Chemistry, 27, 684-691(1984)に記載されている。

30

【0006】

【化9】



a : X = H ; R = -CH₂CONH₂ (ピラセタム)

40

b : X = OH ; R = -CH₂CONH₂ (オキシラセタム)

c : X = H ; R = -CH₂CONH(CH₂)₂N[CH(CH₃)₂]₂

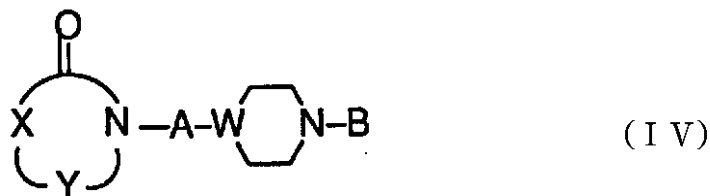
d : X = H ; R = -CO-C₆H₄-OCH₃ (アニラセタム)

式IVに相当する構造を持つ化合物

【0007】

50

【化 10】



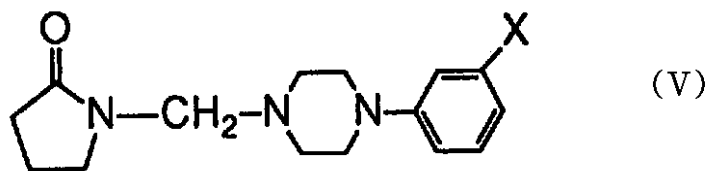
[式 I V 中、X は一般に C_{2-4} 置換または未置換のアルキレン、Y はカルボニルまたはメチレン、A はアルキレン、アルカノイル、アルキレンアミドアルキレン等のような架橋部分、W は窒素、B はピリジニル、ピリジニル、ベンゾイソチアゾリル環系である。] が抗精神病、抗不安、鎮吐、認識力増強 抗痴呆活性を持つと報じられ、米国特許 No. 4, 668, 687、同 No. 3, 717, 634、同 No. 4, 423, 049、同 No. 4, 524, 206 に記載されている。

【0008】

式 V で表される化合物

【0009】

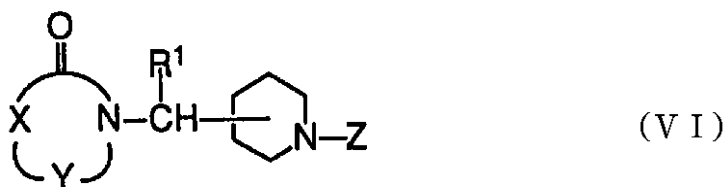
【化 11】



[式 V 中、X は水素または塩素である。] が鎮痛特性と同時に弱い抗炎症作用を示すことが Malawska 他、" 2 - ピロリジノンマンニヒ塩基の合成と薬理特性 ", Polish Journal of Pharmacology, 34, 373 - 382 (1982) に述べられている。また、Mattson 他、米国特許 No. 4, 826, 843 に式 V I の化合物が認識力および記憶増強活性を持つと示されている。

【0010】

【化 12】



[式 V I 中、X はエチレン鎖または 1, 2 - ベンゾ環、Y はカルボニル (X が 1, 2 - ベンゾ環の時のみ) またはメチレン、 R^1 は水素または低級アルキル、Z はピリダジン、ピリジン、ピラジン環系から選ばれる R^2 , R^3 - 二置換ジアジニル環である、ここで R^2 , R^3 はそれぞれ独立に水素、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロメチル基、ハロゲンから選ばれる。] また、米国特許 No. 4, 767, 759 に式 V I I に示す化合物が、抗痴呆活性を持つことが記載されている。

【0011】

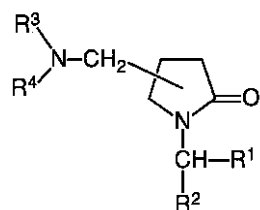
【化 13】

10

20

30

40



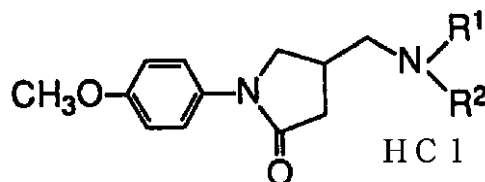
(VII)

〔式VII中、 R^1 は水素またはメチル基を表し、 R^2 は炭素数1から2のアルコキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチルまたは炭素数1から4のアルキルによりモノまたはジ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を表し、 R^3 および R^4 は同一または異なってもよく、水素または炭素数1から2のアルキル基を表すか、あるいは R^3 及び R^4 の2個の基は窒素原子と一緒にあって、OまたはNをさらに別のヘテロ原子として含有していてもよく、および場合によりメチル基により置換されていてもよい飽和5または6員環を形成しているか、またはこれらの基はイミダゾール環を形成しており、そしてこのアミノアルキル基は4 - または5 - 位に存在する。〕

その他、モノアミノオキシダーゼ - B 阻害剤として式VIIの化合物が、Silverman他(Journal of Medicinal Chemistry, 36, 3606 - 3610 (1993))によって研究されている。

【0012】

【化14】



$R^1 = \text{CH}_3, \text{H}$

$R^2 = \text{CH}_3$

(VIII)

しかし、上記のいずれの化合物においても、シグマ受容体に高い親和性を有し、抗精神病作用を示すという記載はない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、錐体外路性副作用を生じることなく抗精神病作用を有する化合物を提供することを目的とするものである。

【0014】

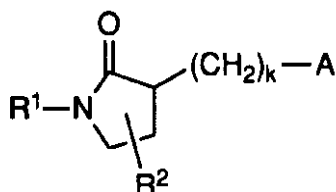
【課題を解決するための手段】

本発明者らはこれらの課題を解決するためにピロリジノン骨格を有する化合物について鋭意検討した結果、シグマ受容体に特異的かつ高い親和性を持つ新規のピロリジノン誘導体を見だし、本発明を完成させた。

即ち、本発明は、下記一般式(1)または(2)

【0015】

【化15】



(1)

【0016】

10

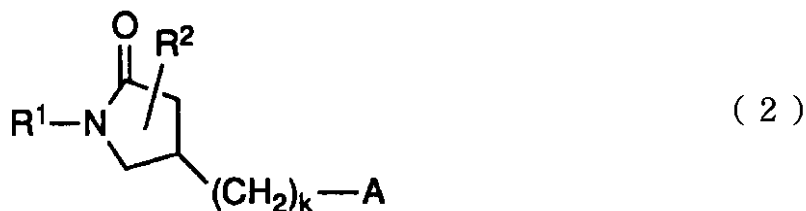
20

30

40

50

【化 1 6】



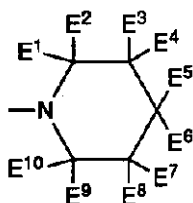
〔式 (1) または (2) 中、 R^1 は炭素数 1 から 12 のアルキル基、炭素数 9 から 15 の水素化縮合多環炭化水素基、置換もしくは無置換のフェニル基を表し、 R^2 は水素原子、

10

あるいは炭素数 1 から 12 のアルキル基を表す。 k は 1 から 3 の整数を表す。 A は以下の

【 0 0 1 7 】

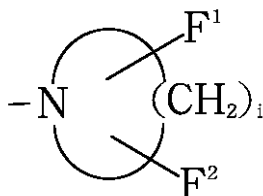
【化 1 7】



20

【 0 0 1 8 】

【化 1 8】



30

ここで、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 、 E^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、アセチル基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1 から 3 のパーフルオロアルキルオキシ基、炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル基、炭素数 1 から 3 のアルコキシ基の置換した炭素数 1 から 3 のアルキル基、ベンジルオキシ基、あるいはハロゲン置換ベンジルオキシ基を表し、 F^1 、 F^2 はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキル基、あるいは炭素数 1 から 3 のパーフルオロアルキルオキシ基を表し、 i は 4、または 6 から 9 の整数を表す。 i が 6 の場合、 F^1 、 F^2 は互いに結合してエチレン基を形成していてもよい。〕で示されるピロリジノ

40

【 0 0 1 9 】

好ましくは、式 (1) または (2) において、 R^1 が炭素数 1 から 12 の直鎖アルキル基、炭素数 3 から 12 の分岐アルキル基、炭素数 3 から 12 の環状構造を有するアルキル基、炭素数 9 から 15 の水素化縮合多環炭化水素基、フェニル基または置換フェニル基であり、 R^2 が水素原子、炭素数 1 から 12 の直鎖アルキル基あるいは炭素数 3 から 12 の分岐アルキル基である。

【 0 0 2 0 】

また、 R^1 における置換フェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、シクロア

50

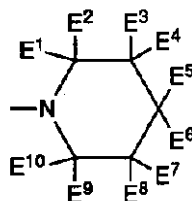
ルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アミノアルキル基、低級アルキルチオ基、低級アシル基、低級アシルアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、低級パーフルオロアルキル基、低級パーフルオロアルキルオキシ基、フェニル基、ベンジルオキシ基からなる群より選ばれた 1 から 3 個の基が好ましい。

【0021】

さらに一般式 (1) または (2) において、 R^1 は炭素数 1 から 5 の直鎖アルキル基、炭素数 3 から 7 の分岐アルキル基、炭素数 3 から 10 の環状構造を有するアルキル基、炭素数 9 から 15 の水素化縮合多環炭化水素基の水素化物、フェニル基、あるいは置換フェニル基 (その置換基としてハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数 1 から 4 の直鎖または分岐のアルキル基、炭素数 3 から 6 のシクロアルキル基、炭素数 1 から 4 のアルコキシ基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキルオキシ基、あるいはフェニル基からなる群より選ばれた基を 1 から 3 個有する) を表し、 R^2 は水素原子、あるいは炭素数 1 から 6 のアルキル基を表し、A が以下のいずれかの構造であるピロリジノン誘導体あるいはその塩が好ましい。

【0022】

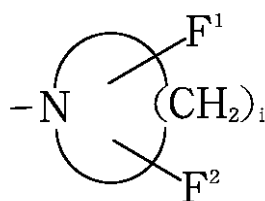
【化19】



[ここで、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 、 E^{10} はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルバモイル基、アセチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1 から 3 のパーフルオロアルキルオキシ基、ベンジルオキシ基、あるいはハロゲン置換ベンジルオキシ基を表す。]

【0023】

【化20】



[ここで、 F^1 、 F^2 はそれぞれ独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 4 のパーフルオロアルキル基、あるいは炭素数 1 から 3 のパーフルオロアルキルオキシ基を表し、 i は 4、または 6 から 9 の整数を表す。 i が 6 の場合、 F^1 、 F^2 は互いに結合してエチレン基を形成していてもよい。]

さらに、本発明は上記いずれかの化合物を有効成分として含有してなる抗精神病薬または虚血性脳疾患治療薬を提供する。

以下、本発明を詳細に説明する。

【0024】

本発明において、 R^1 、 R^2 の炭素数 1 から 12 の直鎖アルキル基とはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、 n -オクチル基、 n -ドデシル基等である。 R^1 、 R^2 の炭素数 3 から 12 の分岐アルキル基とは、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、イソヘキシ

ル基、3 - メチルペンチル基、1 - メチルヘキシル基、1 - エチルペンチル基、2 , 3 - ジメチルブチル基、1 , 5 - ジメチルヘキシル基、2 - エチルヘキシル基、1 - メチルヘプチル基、t - オクチル基等である。R¹、R²の炭素数3から12の環状構造を有するアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、2 - メチルシクロヘキシル基、3 - メチルシクロヘキシル基、4 - メチルシクロヘキシル基、シクロオクチル基、1 - アダマンチル基、2 - アダマンチル基、シクロドデシル基等である。

【0025】

R¹の水素化縮合多環炭化水素基とは1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ)ナフチル基、5 - インダニル基、4 - (1, 2 - シクロペンタ - 1', 3' - ジエノ)シクロオクテニル基、7 - アセナフテニル基等である。

10

【0026】

R¹の置換フェニル基の置換基について詳しく述べる。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。低級アルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ペンチル基、イソペンチル基等を示す。シクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を示す。低級アルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、2 - メチルエトキシ基、ブトキシ基、2 - メチルプロポキシ基、ペントキシ基、2 - メチルブトキシ基、2 - エチルプロポキシ基等を示す。低級アルキルアミノ基とは、例えばN - メチルアミノ基、N, N - ジメチルアミノ基、N, N - ジエチルアミノ基、N - メチル - N - エチルアミノ基、N, N - ジイソプロピルアミノ基等を示す。低級アミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1 - アミノエチル基、2 - アミノプロピル基、2 - アミノブチル基等を示す。低級アルキルチオ基とは、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、2 - メチルエチルチオ基、ブチルチオ基等を示す。低級アシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基等を示す。低級アシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基等を示す。低級アルキレンジオキシ基とは、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等を示す。低級パーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等を示す。低級パーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等を示す。

20

30

【0027】

E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、E⁶、E⁷、E⁸、E⁹、E¹⁰について、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から4のパーフルオロアルキル基、炭素数1から3のパーフルオロアルキルオキシ基についても前記と同様である。炭素数1から3のヒドロキシアルキル基とは、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等を示す。炭素数1から3のアルコキシ基の置換した炭素数1から3のアルキル基とは、例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等を示す。

【0028】

F¹、F²について、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から4のパーフルオロアルキル基、炭素数1から3のパーフルオロアルキルオキシ基についても前記と同様である。

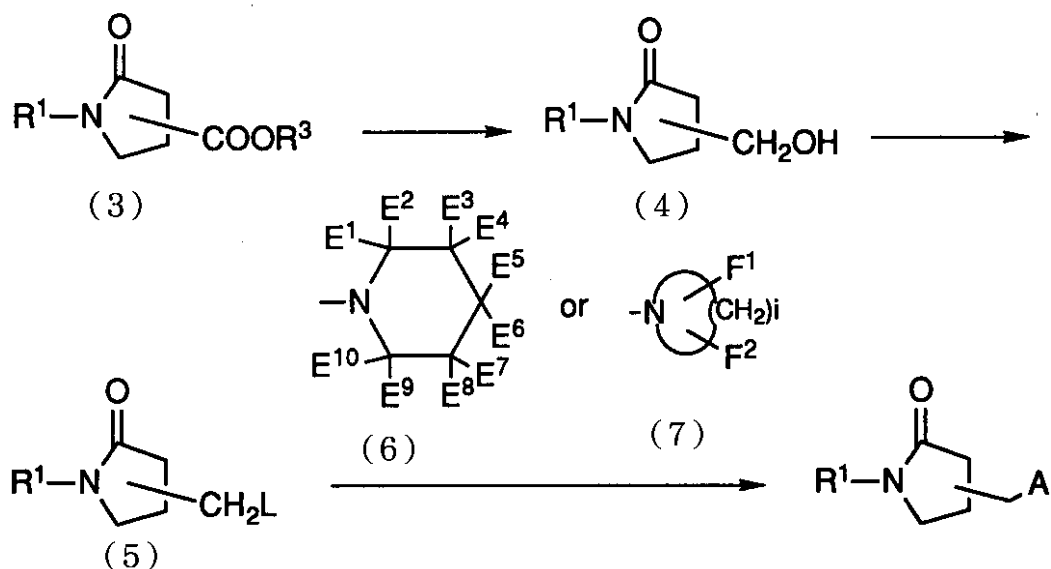
40

本発明の化合物は、例えば下記反応式 - 1 に示す方法により製造できる。

【0029】

【化21】

反応式 - 1



10

[式中 R^1 、 A 、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、 E^6 、 E^7 、 E^8 、 E^9 、 E^{10} 、 F^1 及び F^2 は前記に同じ。 R^3 はメチル基あるいはエチル基を表し、 L はハロゲン原子、トシルオキシ基あるいはメシルオキシ基を表す。]

化合物(3)を不活性溶媒中、還元することによって化合物(4)を得る。反応温度は $-75 \sim 200$ 、好ましくは $0 \sim 100$ で $1 \sim 20$ 時間、好ましくは $5 \sim 15$ 時間反応させる。用いられる不活性溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類を単独で、もしくは混合して使用できる。還元の反応試剤としては例えば、水素化アルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムと塩化アルミニウムの組み合わせ、水素化ホウ素ナトリウムと塩化カルシウムの組み合わせ、水素化ホウ素ナトリウムと塩化アルミニウムの組み合わせ等を使用できる。

20

30

【0030】

化合物(4)をチオニルまたはリンハライドにより相当するハロメチル化合物に、あるいはトシルまたはメシルハライドにより相当するトシルまたはメシルエステルに変換する。この反応はクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドのような不活性有機溶剤を使用して、室温から使用溶剤の沸点の間で行うのが好ましい。中間体として生成されるハロメチル化合物あるいはトシルまたはメシルエステルは単離してもよく、またはそのままさらに反応させることもできる。

【0031】

これらの生成物を一般式(6)または(7)で表されるアミンと反応させると一般式(1)または(2)の相当する目的化合物が得られる。この反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中で実施できる。反応温度は $50 \sim 150$ であり、個別の条件はアミンの塩基度および沸点によって変わる。この反応はまたアミンの過剰中で溶剤を使用することなく実施することもできる。用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム等の無機塩基の他、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)等の有機塩基等を使用できる。また上記反応は、必要に応じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属化合物を添加することができる。上記反応における一般式(5)で表される化合物と一般式(6)または(7)で表される化合物との使用割合は、特に限定されないが、通常前者に対し後者を等モル～過剰量、好ま

40

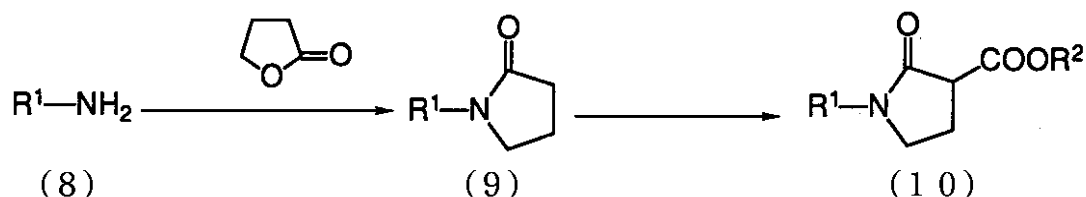
50

しくは等モル～5倍モルとすればよい。ここで一般式(3)で表される化合物は例えば以下のように合成される。

【0032】

【化22】

反応式 - 2

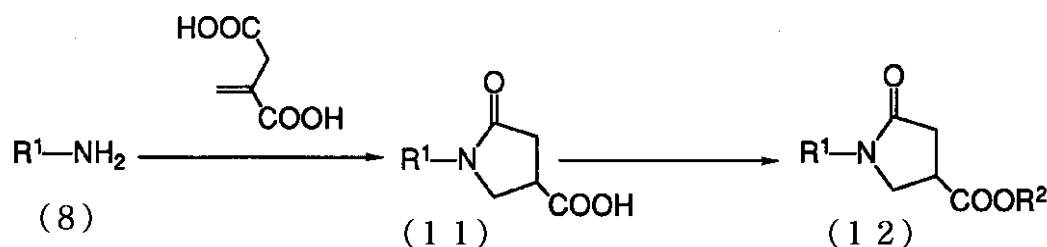


10

【0033】

【化23】

反応式 - 3



20

化合物(9)は、一般式(8)で表されるアミン誘導体と γ -ブチロラクトンを脱水縮合して製造される。この反応は無溶媒で、50～250℃、好ましくは150～200℃の温度条件下5時間～20時間、好ましくは10～15時間反応させる。この時必要に応じて塩酸のような酸触媒を加えてもよい。得られた化合物(9)を不活性溶媒中、塩基存在下アルコキシカルボニル基導入によりピロリジノンの3位置換体(10)を得る。反応温度は30～200℃、好ましくは70～150℃で3～20時間、好ましくは5～15時間反応させる。用いられる不活性溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が挙げられる。アルコキシカルボニル基導入の反応試剤としては例えば、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ホスホノギ酸エチル、シュウ酸エチル等のエステル類が挙げられる。塩基としては例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム等の無機塩基の他、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、カリウムtert-ブトキシド等の有機塩基等を使用できる。

30

【0034】

化合物(11)は、化合物(8)とイタコン酸とを脱水縮合させることによって製造される。この反応は無溶媒で、50～250℃、好ましくは150～200℃の温度条件下5時間～20時間、好ましくは10～15時間反応させる。この時必要に応じて塩酸のような酸触媒を加えてもよい。得られた化合物(11)を、メタノールあるいはエタノールのようなアルコール溶媒中、硫酸のような触媒存在下で還流することによりピロリジノン4位置換体(12)が得られる。

【0035】

本発明の一般式(1)または(2)の化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。その酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、メタ

40

50

ンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。これらの塩もまたフリー体の一般式(1)または(2)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。

【0036】

なお、上記一般式で表される本発明の誘導体は、ひとつ以上の不斉炭素を有している。したがって、該誘導体は異なった立体異性形態、またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。かくして、本発明はこの様に規定したような種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0037】

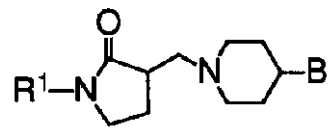
上記各反応式に示される目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、さらに精製することができる。この分離および精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、及び溶媒抽出法等を活用できる。

以下に、本発明の化合物を具体的に(表-1)[表1~表19]に列挙する。なお、本発明はこれらの例に何ら限定されるものではない。

【0038】

【表1】

表-1

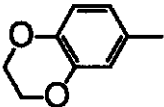
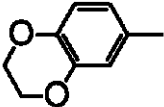
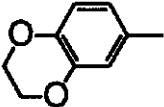
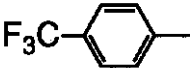
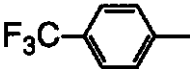
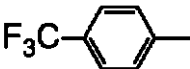
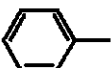
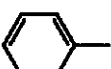
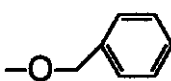
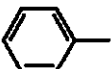


No	R ¹	B	
1		$-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	10
2		$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
3		$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	20
4		$-\text{O}-\text{CH}_3$	
5		$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	
6		$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	30
7			
8		$-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	40

【 0 0 3 9 】

【 表 2 】

表 - 1 の 続 き 1

No	R ¹	B
9		-O-CH ₃
10		-O-CH ₂ CH ₃
11		-O-CH ₂ CH ₂ CH ₃
12		-O-CH ₃
13		-O-CH(CH ₃) ₂
14		-O-CH ₂ CH ₂ CH ₃
15		-O-CH ₃
16		
17		-O-CH(CH ₃) ₂

10

20



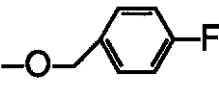

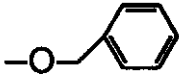
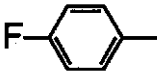
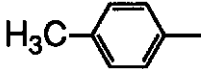
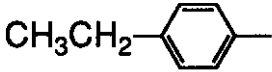
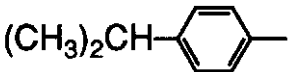
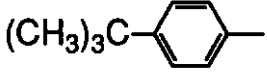
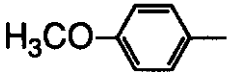
30

40

【 0 0 4 0 】

【 表 3 】

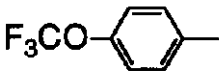
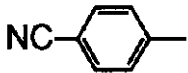
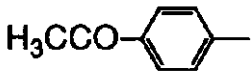
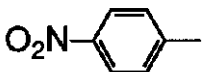
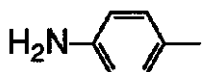
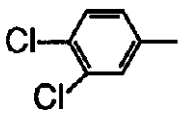
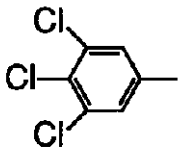
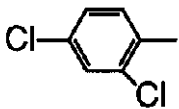
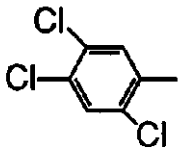
表 - 1 の 続 き 2

No	R ¹	B	
18		-O-CH ₃	
19			10
20			
21		-O-CH ₃	20
22		-O-CH ₃	
23		-O-CH ₃	
24		-O-CH ₃	30
25		-O-CH ₃	
26		-O-CH ₃	40

【 0 0 4 1 】

【 表 4 】

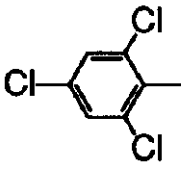
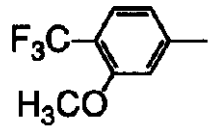
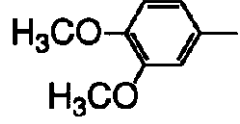
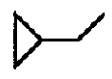
表 - 1 の 続 き 3

No	R ¹	B	
27		-O-CH ₃	
28		-O-CH ₃	10
29		-O-CH ₃	
30		-O-CH ₃	20
31		-O-CH ₃	
32		-O-CH ₃	
33		-O-CH ₃	30
34		-O-CH ₃	
35		-O-CH ₃	40

【 0 0 4 2 】

【 表 5 】

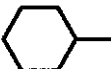
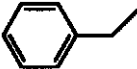
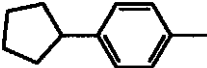
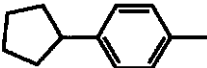
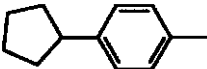
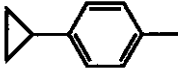
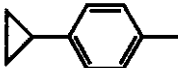
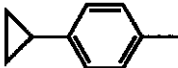
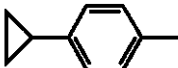

表 - 1 の 続 き 4

No	R ¹	B	
36		-O-CH ₃	
37		-O-CH ₃	10
38		-O-CH ₃	
39	H ₃ C-	-O-CH ₃	20
40	H ₃ CCH ₂ -	-O-CH ₃	
41	(CH ₃) ₂ CH-	-O-CH ₃	
42		-O-CH ₃	30
43	H ₃ CCH ₂ CH ₂ -	-O-CH ₃	
44	H ₃ C(CH ₂) ₇ CH ₂ -	-O-CH ₃	40

【 0 0 4 3 】

【 表 6 】

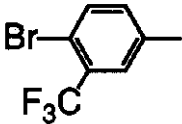
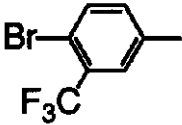
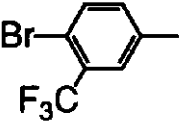
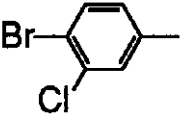
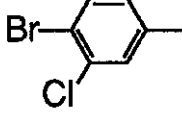
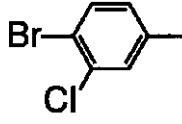

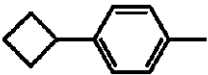
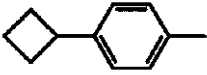

表 - 1 の続き 5

No	R ¹	B	
45		-O-CH ₃	
46		-O-CH ₃	10
47		-O-CH ₃	
48		-O-CH ₂ CH ₃	20
49		-O-CH(CH ₃) ₂	
50		-O-CH ₃	
51		-O-CH ₂ CH ₃	30
52		-O-CH(CH ₃) ₂	
53			40

【 0 0 4 4 】

【 表 7 】

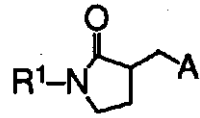
表 - 1 の 続 き 6

No	R ¹	B	
54		-O-CH ₃	
55		-O-CH ₂ CH ₃	10
56		-O-CH(CH ₃) ₂	
57		-O-CH ₂ CH ₃	20
58		-O-CH(CH ₃) ₂	
59		-O-CH ₃	
60		-O-CH ₂ CH ₃	30
61		-O-CH(CH ₃) ₂	
62			40

【 0 0 4 5 】

【 表 8 】

表 - 1 の 続 き 7

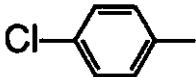
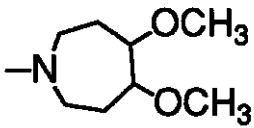
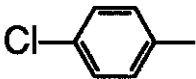
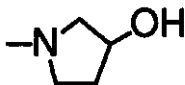
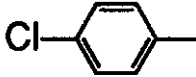
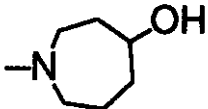
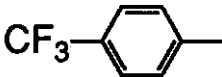
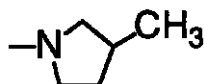
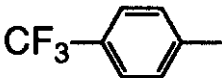
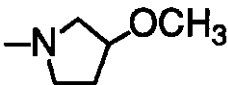
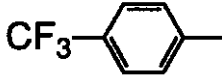
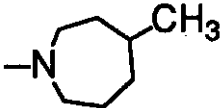
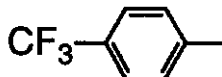
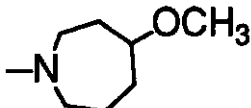
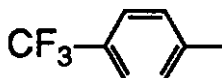
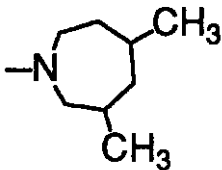


No	R ¹	A	
63			10
64			
65			20
66			
67			
68			30
69			
70			40

【 0 0 4 6 】

【 表 9 】

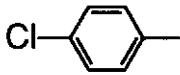
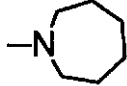
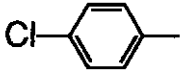
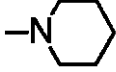
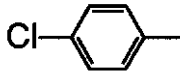
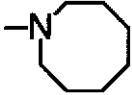
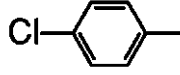

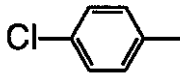

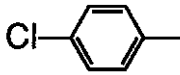
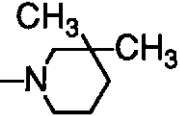
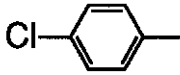
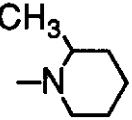
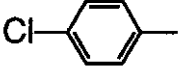

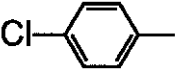
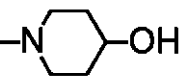
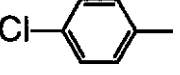
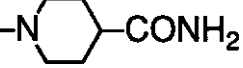
表 - 1 の 続 き 8

No	R ¹	A	
71			
72			10
73			
74			20
75			
76			30
77			
78			40

【 0 0 4 7 】

【 表 1 0 】

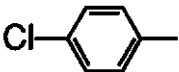
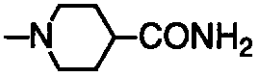
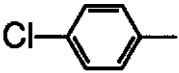
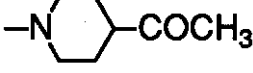
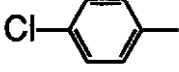
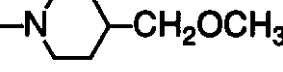
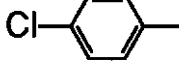
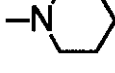
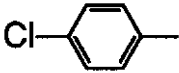
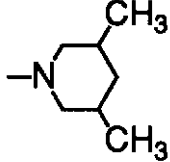
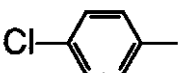
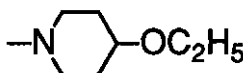
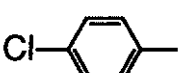
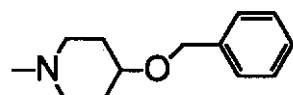
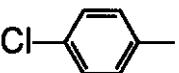
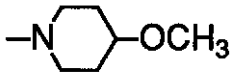
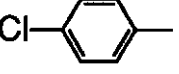
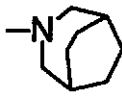
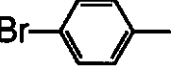
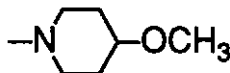
表 - 1 の 続 き 9

No	R ¹	A	
79			
80			10
81			
82			
83			20
84			
85			30
86			
87			
88			40

【 0 0 4 8 】

【 表 1 1 】

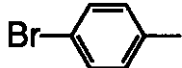
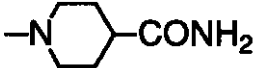
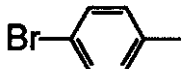
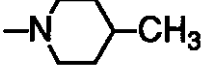
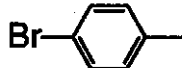
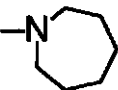
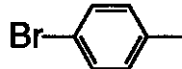
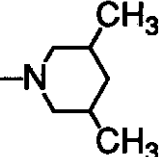
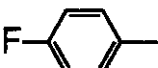
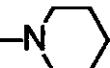

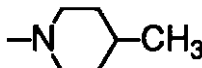

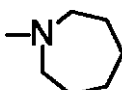
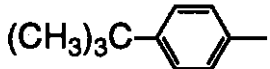
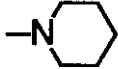
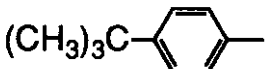
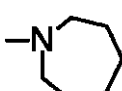
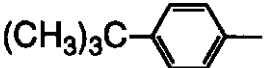
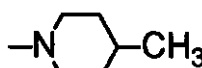
表 - 1 の 続 き 1 0

No	R ¹	A	
89			
90			10
91			
92			
93			20
94			
95			30
96			
97			
98			40

【 0 0 4 9 】

【 表 1 2 】

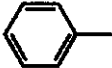
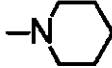
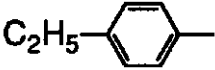
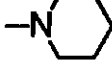
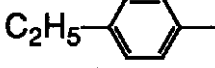

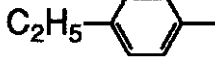
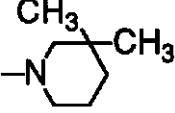
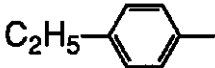
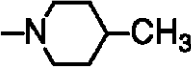
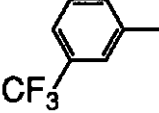

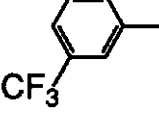
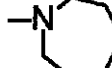
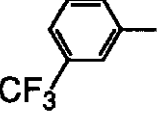
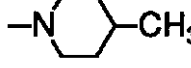
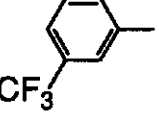
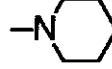
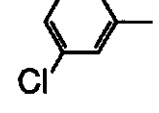
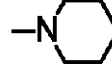
表 - 1 の 続 き 1 1

No	R ¹	A	
99			
100			10
101			
102			
103			20
104			
105			30
106			
107			
108			40

【 0 0 5 0 】

【 表 1 3 】

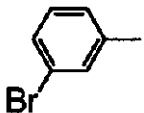
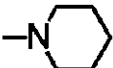
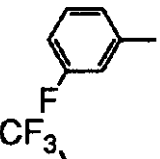
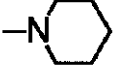
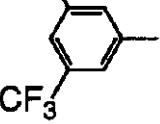
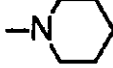
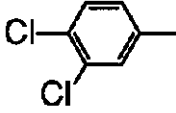
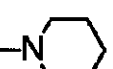
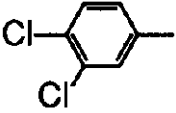
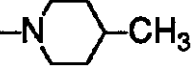
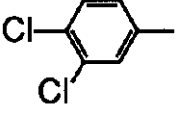
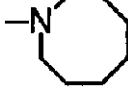
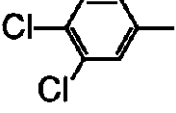
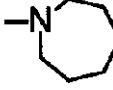
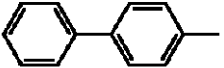
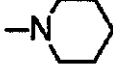
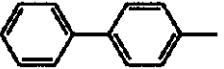
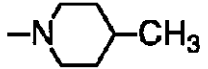
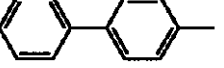
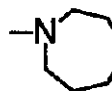
表 - 1 の 続 き 1 2

No	R ¹	A	
109			
110			10
111			
112			
113			20
114			
115			30
116			
117			
118			40

【 0 0 5 1 】

【 表 1 4 】

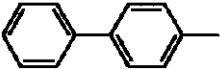
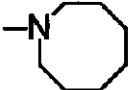
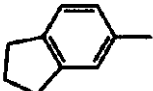
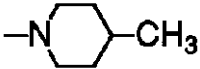
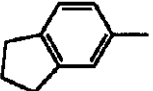
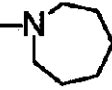
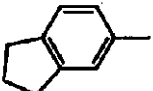
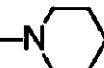
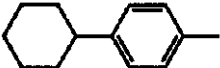
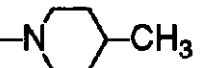
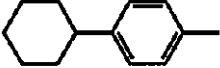

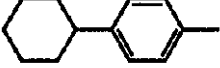
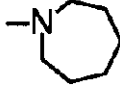
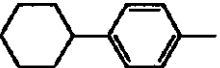
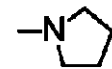
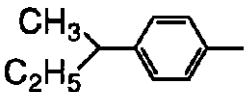
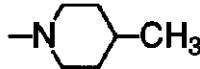
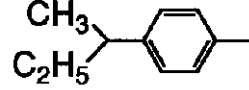
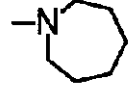
表 - 1 の 続 き 1 3

No	R ¹	A	
119			
120			10
121			
122			
123			20
124			
125			30
126			
127			
128			40

【 0 0 5 2 】

【 表 1 5 】

表 - 1 の 続 き 1 4

No	R ¹	A	
129			
130			10
131			
132			
133			20
134			
135			30
136			
137			
138			40

【 0 0 5 3 】

【 表 1 6 】

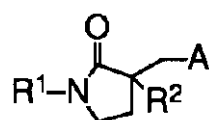
表 - 1 の 続 き 1 5

No	R ¹	A	
139			
140			10
141			
142			
143			20
144			
145			30
146			
147			
148			40

【 0 0 5 4 】

【 表 1 7 】

表 - 1 の 続 き 1 6



No	R ¹	R ²	A
149		CH ₃	
150		CH ₃	
151		CH ₃	
152		C ₂ H ₅	
153		CH ₃	
154		CH ₃	
155		CH ₃	
156		CH ₃	

【 0 0 5 5 】

【 表 1 8 】

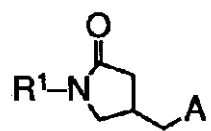
表 - 1 の 続 き 1 7

10

20

30

40

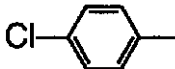
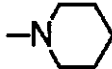
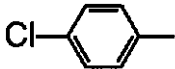
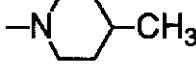
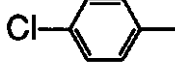
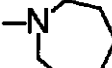
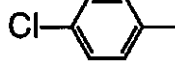
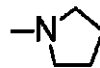
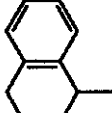
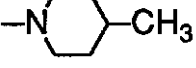
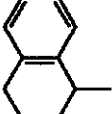
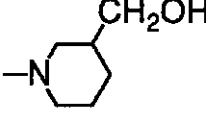
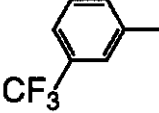
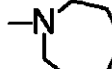
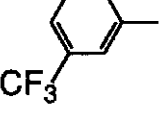
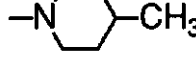
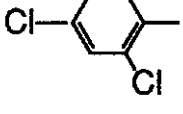
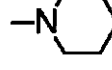
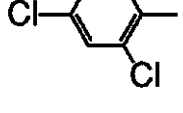
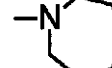


No	R ¹	A	
157			10
158			
159			20
160			
161			
162			30
163			
164			40

【 0 0 5 6 】

【 表 1 9 】

表 - 1 の 続 き 1 8

No	R ¹	A	
165			
166			10
167			
168			
169			20
170			
171			30
172			
173			
174			40

こうして得られる有効成分化合物は、シグマ受容体作動薬として有効であり、これらは一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤及び注射剤（液剤、懸濁剤等）が挙げられる。

【 0 0 5 7 】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウ

ム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

10

【0058】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤を使用できる。

【0059】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

20

【0060】

カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0061】

注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

30

【0062】

さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0063】

本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

40

【0064】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が一日当たり体重1kg当たり、約0.0001～50mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

50

【 0 0 6 5 】

【実施例】

以下に本発明の実施例として、化合物の製造例、医薬製剤の製剤例、さらに試験例を挙げて詳細に説明する。なお、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではない。

【 0 0 6 6 】

実施例 1

[1 - 1] 372 g (2 . 9 1 6 m o l) の p - クロロアニリンと 251 g (2 . 9 1 6 m o l) の - ブチロラク톤を混合した。吸熱し、内温が 5 になった。次いで、75 ml (0 . 9 m o l) の塩酸を加えた。内温は 5 から 30 に発熱した。徐々に加温すると、内温 114 で還流した。9 時間還流下に反応を続けた。さらに、還流液を除きつつ内温を徐々に上げ、140 で 8 時間反応した。留出液は約 80 ml に達した。内温 70 に冷却後、酢酸エチル 2 l に溶かし、水、炭酸ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、約 1 l に濃縮、析出晶を濾取、濾液を約 200 ml に濃縮し、析出晶を先の物と合わせ酢酸エチルで洗浄して、1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ピロリジノン (1 - 1) 347 g を得た。

10

【 0 0 6 7 】

[1 - 2] 25 g (0 . 6 2 5 m o l) の水素化ナトリウム (6 0 % o i l) を 100 ml の THF と混合し、34.0 g (0 . 2 8 8 m o l) の炭酸ジエチルを加えた。次いで、還流下に 52.0 g (0 . 2 6 6 m o l) の化合物 (1 - 1) を 150 ml の THF に溶かした溶液を約 1.5 時間かけて滴下した。4.5 時間還流した後、冷却し、氷水中に注意深くあけた。希塩酸で弱アルカリ性とし、酢酸エチル 300 ml で抽出、水、重曹水、水の順に洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して油状物を得た。ヘキサン 200 ml を加えて結晶化、濾取、ヘキサンで洗浄して、1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 2 - ピロリジノン (1 - 2) 60 g を得た。

20

【 0 0 6 8 】

[1 - 3] 30.0 g (0 . 1 1 2 m o l) の化合物 (1 - 2) を 150 ml のメタノールに溶かし 15 g の無水塩化カルシウムを加えて溶解させた。次いで、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 3.9 g (0 . 1 0 3 m o l) を少しずつ加えた。原料の消失を確認後、濃縮し、水と酢酸エチルを加え、希塩酸で酸性としよくかき混ぜた。有機層を取り、水洗、乾燥、濃縮後、ヘキサン - エーテルで結晶化、濾取、ヘキサン - エーテルで洗浄して、1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - ピロリジノン (1 - 3) 23.3 g を得た。

30

【 0 0 6 9 】

[1 - 4] 23.2 g (0 . 1 0 3 m o l) の化合物 (1 - 3) を 200 ml のジクロロメタンに溶かし、12.5 g (0 . 1 2 4 m o l) のトリエチルアミンを加えた。次いで、氷冷下に 14.2 g (0 . 1 2 4 m o l) のメタンスルホニルクロリドを滴下した。2 時間反応後、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると結晶化した。エーテルを加えてスラッジ、濾取、エーテルで洗浄して、1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (メシロキシメチル) - 2 - ピロリジノン (1 - 4) 29.8 g を得た。

40

【 0 0 7 0 】

[1 - 5] 20.0 g (65.8 m m o l) の化合物 (1 - 4) を 80 ml のジメチルセロソルブに溶かし、18.0 g (0 . 1 8 1 m o l) のヘキサヒドロ - 1 H - アゼピンを加え、還流下に 3.5 時間反応した。濃縮後、氷水を加えて結晶化、濾取、水洗した。次いで、酢酸エチルに溶かし、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮中に多量の結晶が析出した。ヘキサンでスラッジ、濾取、酢酸エチル - ヘキサンで洗浄して、1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン (1 - 5) 16.5 g を得た。

mp 98 - 101

¹H - NMR (C D C l ₃ , p p m) ; 1.64 (8 H , b r) 、 2.13 (1 H , m) 、 2.33 (1 H , m) 、 2.70 (6 H , m) 、 3.08 (1 H , m) 、 3.77 (2

50

H, m)、7.31 (2H, d)、7.59 (2H, d)

【0071】

実施例 2

【2-1】 3,4-ジクロロアニリン 40.0 g (0.247 mol) と - ブチロラクトン 22 ml を混合し、塩酸 7 ml を加えて、5 時間還流した。さらにバス温 190 - 200 で 6 時間反応した。冷却後酢酸エチルに溶かし、水、重曹水、水の順で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭処理後、濃縮し、析出晶にエーテルを加えて、スラッジ、エーテルで洗浄して、1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ピロリジノン(2-1) 43.7 g を得た。

【0072】

【2-2】 水素化ナトリウム (60% oil) 3.0 g (75.0 mmol) をベンゼン 20 ml と混合し、炭酸ジエチル 8.4 g (71.2 mmol) を加え、次いで還流下で化合物 (2-1) 6.0 g (26.2 mmol) を含むベンゼン溶液 40 ml を滴下した。7 時間還流した後、冷却し、氷水中に排出し、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後エーテルを加えて結晶化、濾取、次いで酢酸エチル-エーテルより再結晶して、1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸エチル(2-2) 3.6 g を得た。

【0073】

【2-3】 化合物 (2-2) 3.4 g (11.3 mmol) をエタノール 50 ml に溶かし、無水塩化カルシウム 1.6 g を加えて溶解させた。次いで水素化ホウ素ナトリウム 0.8 g を分割装入し、原料の消失を確認後、濃縮し、水と酢酸エチルを加え、希塩酸で酸性にし、よくかき混ぜ有機層を分液し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、ヘキサン-エーテルで洗浄して、1-(3,4-ジクロロフェニル)-ヒドロキシメチル-2-ピロリジノン(2-3) 2.5 g を得た。

【0074】

【2-4】 化合物 (2-3) 2.0 g (7.69 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶かし、トリエチルアミン 1.3 ml、次いでメタンスルホニルクロリド 0.7 ml を滴下して 1 時間反応した。水洗、乾燥、濃縮してメシル体を得た。メシル体にピペリジン 7 ml を加え、1 時間還流し、水および酢酸エチルを加えてよくかき混ぜた後、有機層を分液し水洗、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 10/1)で精製して、1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピペリジノメチル-2-ピロリジノン(フリー体)を得た。フリー体をメタノールに溶かし塩酸/ジオキサンで酸性にし、析出した結晶にメタノールを加えて溶解させ濃縮し析出晶を濾取、エタノールで洗浄して 1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピペリジノメチル-2-ピロリジノン塩酸塩(2-4) 2.4 g を得た。

mp 238 - 240

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) (フリー体); 1.55 - 1.7 (2H, m)、1.85 - 2.05 (4H, m)、2.1 - 2.2 (1H, m)、2.7 - 3.1 (6H, m)、3.2 - 3.3 (2H, m)、3.75 - 3.9 (2H, m)、7.4 - 7.5 (2H, m)、7.80 (1H, d)

【0075】

実施例 3

m-アミノベンゾトリフルオライドを出発物質として実施例 2 の工程 (2-1、2-2、2-3) と同様に、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-ヒドロキシメチル-2-ピロリジノン(3-1) を合成した。この化合物 (3-1) 1.5 g (5.79 mmol) とヘキサヒドロ-1H-アゼピン 5 ml を使用して、実施例 2 の工程 (2-4) と同様に操作して、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イルメチル)-2-ピロリジノン塩酸塩 1.5 g を得た。

mp 162 - 163

^1H -NMR (CDCl_3 , ppm) (フリー体); 1.55 - 1.7 (8H, m)、2.05 - 2.4 (2H, m)、2.6 - 2.85 (6H, m)、3.0 - 3.1 (1H, m)、3.8 - 3.9 (2H, m)、7.35 - 7.5 (2H, m)、7.75 - 8.0 (2H, m)

【0076】

実施例 4

【4-1】 イタコン酸 36.5 g (280 mmol) と 4-エチルアニリン 35.0 ml (280 mmol) を混合し、150 で 2 時間反応させた。冷却後得られた固体をエーテルで洗浄し、1-(4-エチルフェニル)-2-オキソ-4-ピロリジンカルボン酸 (4-1) 55.6 g を得た。

10

【0077】

【4-2】 化合物 (4-1) 54.3 g (243 mmol) をエタノール 500 ml に懸濁し、濃硫酸 1.0 ml を加えて 3 時間還流した。溶媒を溜去し、残渣を酢酸エチルに溶かして飽和重曹水で洗浄した。溶液を乾燥して再び溶媒を溜去し、1-(4-エチルフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-ピロリジノン (4-2) 60.8 g を得た。

【0078】

【4-3】 化合物 (4-2) 60.5 g (232 mmol) を THF 400 ml に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム 8.7 g (232 mmol) を加え、還流しながらメタノール 20 ml を THF 100 ml に溶かして 4 時間かけて滴下した。水を加えて反応を停止し酢酸エチルで抽出後、乾燥して溶媒を溜去した。その後酢酸エチル-2-プロパノールから再結晶し、1-(4-エチルフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-ピロリジノン (4-3) 30.9 g を得た。

20

【0079】

【4-4】 化合物 (4-3) 27.3 g (124 mmol) をジクロロメタン 300 ml に溶かし、氷冷下メタンスルホニルクロリド 60 ml、次いでトリエチルアミン 120 ml を加え、室温で 5 時間反応させた。飽和重曹水を加えて 6 時間攪拌し、有機層を分離して乾燥後溶媒を溜去した。シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム = 0/1 - 1/40 および酢酸エチル/ヘキサン = 1/4 - 1/0) で 2 回精製し、1-(4-エチルフェニル)-4-メシロキシメチル-2-ピロリジノン (4-4) 24.6 g を得た。

30

【0080】

【4-5】 化合物 (4-4) 1.17 g (3.9 mmol) を 4-ピペコリン 5 ml に加え 3 時間還流した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を溜去した。シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製した。これをメタノール中塩酸/ジオキサンを用い塩酸塩とし、1-(4-エチルフェニル)-4-(4-メチルピペリジン-1-イルメチル)-2-ピロリジノン塩酸塩 1.27 g を得た。

mp 160 - 161

40

^1H -NMR (CDCl_3 , ppm) (塩酸塩); 1.06 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$)、1.29 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$)、1.78 (8H, m)、2.7 - 4.3 (8H, m)、7.38 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$)、7.63 (2H

【0081】 , d, $J = 9\text{ Hz}$)

実施例 5

実施例 4 の化合物 (4-4) 0.54 g (1.8 mmol) をヘキサヒドロ-1H-アゼピン 5 ml に加え 3 時間還流した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を溜去した。シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1) で精製した。これをメタノール中塩酸/ジオキサンを用いて塩酸塩とし、1-(4-エチルフェニル)-4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イルメチル)-2-ピ

50

ロリジノン塩酸塩 0.23 g を得た。

mp 192 - 193

^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm); 1.13 (3H, t)、1.60 (4H, m)、1.84 (4H, m)、2.45 (6H, m)、2.70 (1H, m)、2.96 (1H, m)、3.08 (1H, m)、3.24 (1H, m)、3.39 (1H, m)、3.76 (1H, m)、3.98 (1H, m)、7.21 (2H, d)、7.52 (2H, m)

【0082】

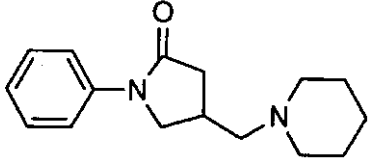
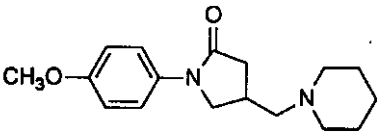
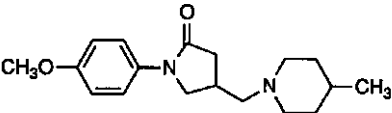
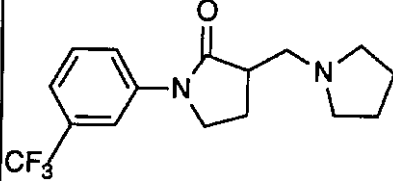
実施例 6 ~ 9 2

実施例 1 ないし 4 と同様にして製造し、それぞれの化合物の融点 (mp) および NMR で 10
同定し、その結果を (表 - 2) [表 20 ~ 表 41] に示す。

【0083】

【表 20】

表 - 2

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
6		油状物	(CDCl ₃) 1.4-1.7(6H, m) 2.3-2.55(7H, m) 2.65-2.8(2H, m) 3.65-4.0(2H, m) 7.35-7.55(2H, m) 7.8-7.95(2H, m)
7		106-107	(CDCl ₃) 1.4-1.7(6H, m) 2.25-2.5(7H, m) 2.6-2.75(2H, m) 3.80(3H, s) 3.6-3.95(2H, m) 6.85-6.95(2H, m) 7.45-7.55(2H, m)
8		211-213	(CDCl ₃) 1.07(3H, d) 1.79-1.88(2H, m) 2.03-2.21(2H, m) 2.35-2.44(1H, m) 2.62-2.98(4H, m) 3.15-3.28(2H, m) 3.52-3.68(2H, m) 3.80(3H, s) 3.97-4.20(2H, m) 6.88-6.91(2H, m) 7.46-7.51(2H, m)
9		196-197 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.75-2.2(5H, m) 2.35-3.0(8H, m) 3.8-3.9(2H, m) 7.35-7.5(2H, m) 7.75-8.05(2H, m)

【 0 0 8 4 】

【 表 2 1 】

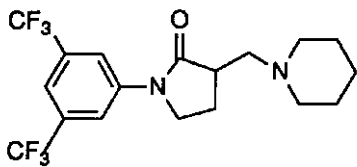
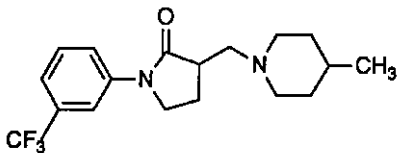
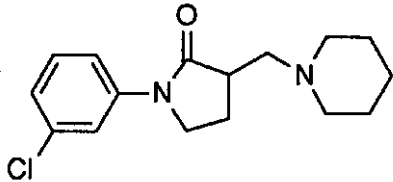
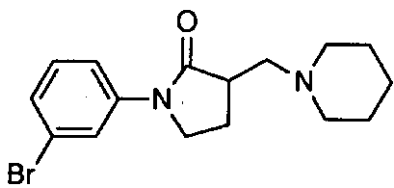
表 - 2 の続き 1

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H - NMR (δ ppm)
10		236- 238 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.4-1.5 (2H, m) 1.5-1.65 (4H, m) 2.1-2.2 (1H, m) 2.35-2.6 (6H, m) 2.8-2.95 (2H, m) 3.8-3.9 (2H, m) 7.63 (1H, s) 8.17 (2H, s)
11		207- 208 塩酸塩	(CDCl ₃) 0.92 (3H, d) 1.2-1.7 (5H, m) 1.95-2.2 (3H, m) 2.35-2.6 (2H, m) 2.8-3.0 (4H, m) 3.8-3.9 (2H, m) 7.35-7.95 (4H, m)
12		78-79	(CDCl ₃) 1.35-1.65 (6H, m) 2.0-2.1 (1H, m) 2.3-2.6 (6H, m) 2.8-2.9 (2H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 7.1-7.8 (4H, m)
13		78-79	(CDCl ₃) 1.35-1.65 (6H, m) 2.0-2.1 (1H, m) 2.3-2.6 (6H, m) 2.8-2.9 (2H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 7.2-7.3 (2H, m) 7.6-7.9 (2H, m)

【 0 0 8 5 】

【 表 2 2 】

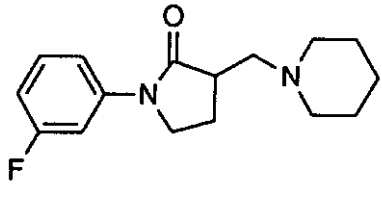
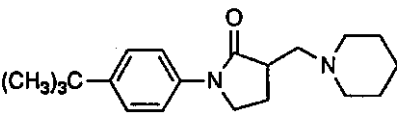
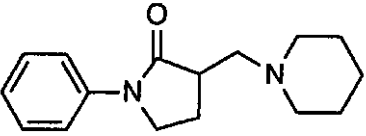
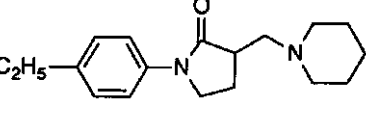
表 - 2 の続き 2

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
14		86-87	(CDCl ₃) 1.35-1.65 (6H, m) 2.0-2.1 (1H, m) 2.3-2.6 (6H, m) 2.8-2.9 (2H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 6.8-6.9 (1H, m) 7.25-7.4 (2H, m) 7.5-7.6 (1H, m)
15		117-118	(CDCl ₃) 1.31 (9H, m) 1.4-1.7 (7H, m) 2.0-2.1 (1H, m) 2.3-2.6 (5H, m) 2.8-2.9 (2H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 7.35-7.6 (4H, m)
16		108-109	(CDCl ₃) 1.2-1.8 (6H, m) 1.8-3.0 (9H, m) 3.8-4.0 (2H, m) 7.0-7.8 (5H, m)
17		105-108	(CDCl ₃) 1.14-1.82 (3H, t, J=8 Hz) 1.38-1.82 (6H, m) 1.82-3.05 (11H, m) 3.83 (2H, dd, J=9, 6 Hz) 7.22-7.78 (4H, m)

【 0 0 8 6 】

【 表 2 3 】

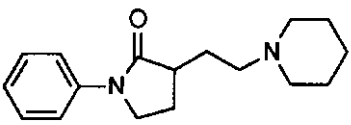
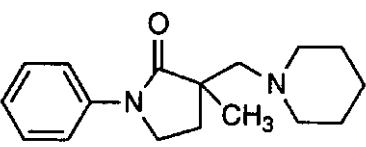
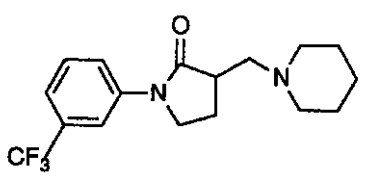
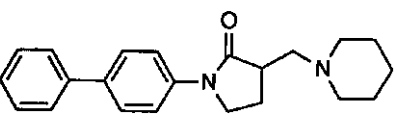
表 - 2 の続き 3

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H-NMR (δ ppm)
18		61-62	(CDCl ₃) 1.2-3.0 (17H, m) 3.6-4.0 (2H, m) 7.0-8.0 (5H, m)
19		213-215 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.08 (3H, s) 1.10-1.58 (6H, m) 1.60-1.90 (1H, m) 2.08-2.68 (7H, m) 3.38-3.84 (2H, m) 6.64-7.08 (3H, m) 7.20-7.38 (2H, m)
20		油状物	(CDCl ₃) 1.2-1.8 (6H, m) 1.8-3.2 (2H, m) 3.6-3.9 (2H, m) 7.2-7.6 (2H, m) 7.7-7.8 (2H, m)
21		175-177	(CDCl ₃) 1.20-1.80 (6H, m) 1.80-3.00 (9H, m) 3.68-3.90 (2H, m) 7.10-7.70 (9H, m)

【 0 0 8 7 】

【 表 2 4 】

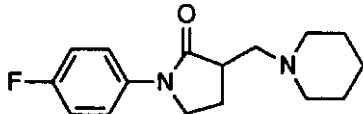
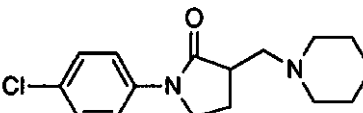
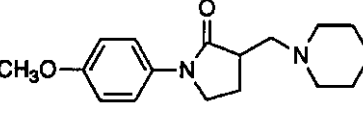
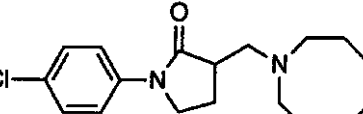
表 - 2 の続き 4

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
22		97-99	(CDCl ₃) 1.90-3.04 (9H, m) 3.60-3.90 (6H, m) 6.88-7.14 (2H, m) 7.40-7.62 (2H, m)
23		213- 214 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.30-1.76 (6H, m) 1.92-3.08 (9H, m) 3.64-3.90 (2H, m) 7.20-7.40 (2H, m) 7.40-7.70 (2H, m)
24		104- 106	(CDCl ₃) 1.30-1.78 (6H, m) 2.18-3.00 (9H, m) 3.62-3.92 (2H, m) 3.78 (3H, s) 6.74-7. 00 (2H, m) 7.36-7.62 (2H, m)
25		174- 175 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.56 (10H, m) 2.23 (1 H, m) 2.35 (1H, m) 2.59 (5H, m) 2.76 (1H, m) 3.02 (1H, m) 3 .78 (2H, m) 7.32 (2H, d, J=9Hz) 7.59 (2H, d, J=9Hz)

【 0 0 8 8 】

【 表 2 5 】

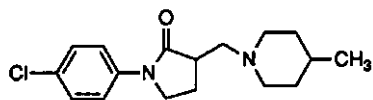
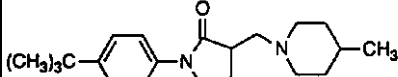
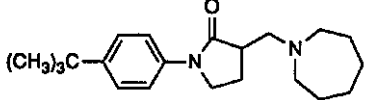
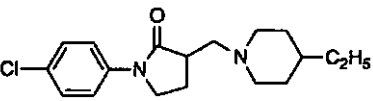
表 - 2 の続き 5

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
26		223 塩酸塩	(CDCl ₃) 0.91(3H, d, J=7Hz) 1.26(3H, m) 1.59(2H, m) 2.04(3H, m) 2.35(1H, m) 2.54(1H, m) 2.86(4H, m) 3.76(2H, m) 7.32(2H, d, J=9Hz) 7.58(2H, d, J=9Hz)
27		252-254 塩酸塩	(CDCl ₃) 0.91(3H, d) 1.31(9H, s) 1.2-1.8(5H, m) 1.95-2.2(3H, m) 2.3-2.6(2H, m) 2.8-2.95(4H, m) 3.75-3.85(2H, m) 7.35-7.6(4H, m)
28		250 (dec.) 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.31(9H, s) 1.55-1.7(8H, m) 2.0-2.4(2H, m) 2.6-2.8(6H, m) 3.05-3.15(1H, m) 3.75-3.85(2H, m) 7.35-7.6(4H, m)
29		129-130	(CDCl ₃) 0.88(3H, t) 1.1-1.3(5H, m) 1.65-1.75(2H, m) 1.9-2.2(3H, m) 2.3-2.6(2H, m) 2.8-3.0(4H, m) 3.75-3.85(2H, m) 7.25-7.35(2H, m) 7.55-7.65(2H, m)

【 0 0 8 9 】

【 表 2 6 】

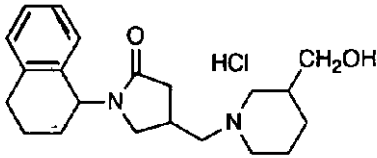
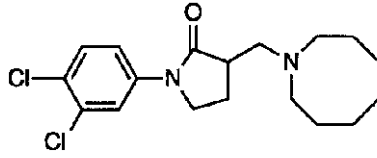
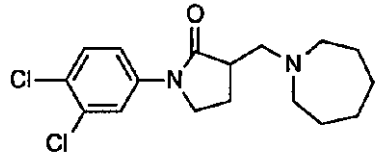
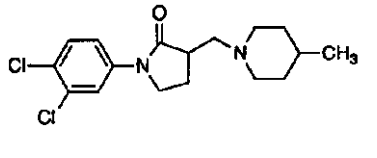
表 - 2 の続き 6

10

20

30

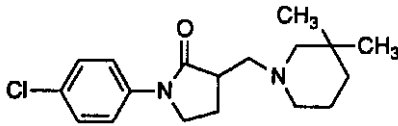
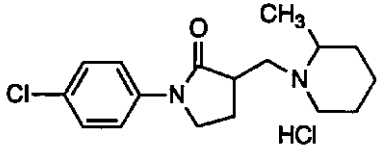
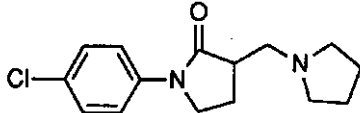
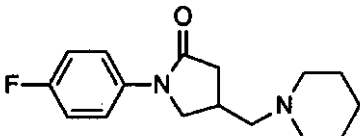
40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
30		208 (dec.)	(DMSO-d ₆) 1.10 (1H, m) 1.64-2.04 (8H, m) 2.30-2.90 (6H, m) 3.05-3.40 (11H, m) 5.17 (1H, m) 6.93-7.19 (4H, m)
31		128-129	(CDCl ₃) 1.575 (10H, s) 2.10 (1H, m) 2.52-2.67 (4H, m) 2.80 (1H, m) 3.01 (1H, dd, J=4, 12 Hz) 3.75 (2H, m) 7.41 (1H, d, J=9 Hz) 7.56 (1H, dd, J=2, 9 Hz) 7.80 (1H, d, J=3 Hz)
32		124-125	(CDCl ₃) 1.65 (8H, m) 2.10 (1H, m) 2.41 (1H, m) 2.66-2.90 (6H, m) 3.10 (1H, dd, J=4, 12 Hz) 3.77 (2H, m) 7.40 (1H, d, J=9 Hz) 7.55 (1H, dd, J=3, 9 Hz) 7.81 (1H, d, J=3 Hz)
33		126	(CDCl ₃) 0.92 (3H, d, J=7 Hz) 1.17-1.38 (2H, m) 1.63 (3H, m) 1.94-2.16 (3H, m) 2.41 (1H, m) 2.54 (1H, dd, J=4, 12 Hz) 2.78-2.93 (4H, m) 7.33 (1H, d, J=9 Hz) 7.55 (1H, dd, J=3, 9 Hz) 7.81 (1H, d, J=2 Hz)

【 0 0 9 0 】

【 表 2 7 】

表 - 2 の続き 7

実施例	構造	m p °C	¹ H - NMR (δ ppm)
34		116	(CDCl ₃) 0.92 (6H, d, J=2Hz) 1.21 (2H, t, J=6Hz) 1.57 (2H, m) 1.94-2.53 (7H, m) 2.70-2.89 (2H, m) 3.77 (2H, m) 7.32 (2H, m) 7.60 (2H, m)
35		225	
36		216 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.81 (4H, br) 2.09 (1H, m) 2.41 (1H, m) 2.5-2.9 (6H, m) 3.00 (1H, m) 3.78 (2H, m) 7.32 (2H, d) 7.59 (2H, d)
37		195-196 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.56 (6H, m) 2.39 (7H, m) 2.69 (2H, m) 3.64 (1H, m) 3.89 (1H, m) 7.05 (2H, m) 7.58 (2H, m)

【 0 0 9 1 】

【 表 2 8 】

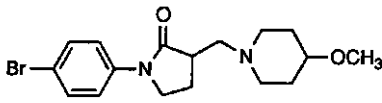
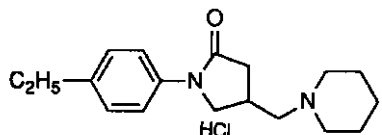
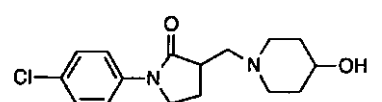
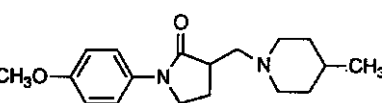
表 - 2 の続き 8

10

20

30

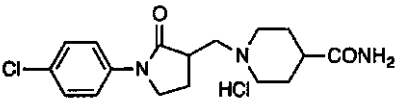
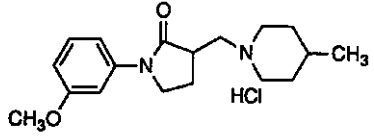
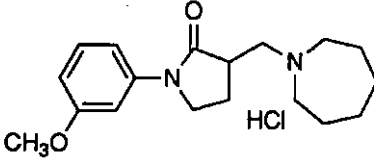
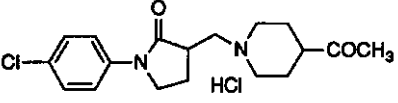
40

実施例	構 造	m p °C	$^1\text{H} - \text{NMR}$ (δ ppm)
38		127-128 塩酸塩： 180-181	(CDCl_3) 1.89-2.89 (1H, m) 3.17-3.24 (1H, m) 3.340 (3H, s) 3.74-3.80 (2H, m) 7.46-7.56 (4H, m)
39		205-206	(CD_3OD) 1.22 (3H, t) 1.56 (1H, m) 1.90 (5H, m) 2.58 (3H, m) 2.86 (1H, m) 3.04 (4H, m) 3.31 (3H, m) 3.58 (2H, m) 3.75 (1H, m) 4.10 (1H, m) 7.23 (2H, d) 7.47 (2H, d)
40		119-121	(CDCl_3) 1.45-1.8 (3H, m) 1.8-2.45 (6H, m) 2.5-2.65 (1H, m) 2.7-2.95 (4H, m) 3.65-3.85 (3H, m) 7.25-7.4 (2H, m) 7.55-7.75 (2H, m)
41		101-103 塩酸塩： 212-214	(CDCl_3) 0.91 (3H, d) 1.1-1.4 (3H, m) 1.55-1.65 (2H, m) 1.9-2.2 (3H, m) 2.3-2.6 (2H, m) 2.75-3.0 (4H, m) 3.75-3.85 (5H, m) 6.85-6.95 (2H, m) 7.5-7.6 (2H, m)

【 0 0 9 2 】

【 表 2 9 】

表 - 2 の続き 9

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
42		247-248 79-体 : 208-209	(DMSO-d ₆) 1.45-1.7 (4H, m) 1.8-2.3 (5H, m) 2.4-2.5 (1H, m) 2.6-3.0 (4H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 6.72 (1H, s) 7.22 (1H, s) 7.4-7.45 (2H, m) 7.7-7.75 (2H, m)
43		208-209	(DMSO-d ₆) 0.92 (3H, d) 1.5-2.1 (6H, m) 2.85-3.6 (8H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 6.7-6.8 (1H, m) 7.2-7.4 (3H, m)
44		196-198	(DMSO-d ₆) 1.55-2.1 (9H, m) 3.1-3.6 (8H, m) 3.76 (3H, s) 3.75-3.85 (2H, m) 6.7-6.8 (1H, m) 7.15-7.4 (3H, m)
45		221-222	(CDCl ₃) 1.55-1.7 (3H, m) 1.8-1.9 (2H, m) 2.0-2.1 (2H, m) 2.15 (3H, s) 2.25-2.4 (2H, m) 2.55-2.65 (1H, m) 2.8-3.05 (4H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 7.3-7.35 (2H, m) 7.55-7.65 (2H, m)

【 0 0 9 3 】

【 表 3 0 】

表 - 2 の 続 き 1 0

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
46		126- 127	(CDCl ₃) 1.2-1.35 (2H, m) 1.55-2.8 (3H, m) 1.95-2.2 (3H, m) 2.3-2.4 (1H, m) 2.5-2.6 (1H, m) 2.5-2.6 (1H, m) 2.8-3.0 (4H, m) 3.22 (2H, d) 3.33 (3H, s) 3.75-3.85 (2H, m) 7.25-7.35 (2H, m) 7.55-7.65 (2H, m)
47		138- 139	(CDCl ₃) 1.35-1.65 (6H, m) 2.0-2.1 (1H, m) 2.3-2.6 (6H, m) 2.8-2.9 (2H, m) 3.7-3.85 (2H, m) 7.3-7.4 (2H, m) 7.55-7.65 (2H, m)
48		165- 166	(CDCl ₃) 1.35-1.65 (6H, m) 1.85-2.0 (1H, m) 2.25-2.35 (1H, m) 2.5-2.75 (5H, m) 2.8-3.0 (2H, m) 3.75-3.85 (2H, m) 6.85 (2H, s) 7.4-7.5 (2H, m) 7.65-7.75 (2H, m)
49		201- 203	(DMSO-d ₆) 0.90 (3H, d) 1.26 (3H, s) 1.5-1.8 (5H, m) 2.4-2.5 (1H, m) 2.9-3.6 (6H, m) 3.8-3.95 (2H, m) 7.4-7.5 (2H, m) 7.7-7.8 (2H, m) 9.88 (1H, s)

【 0 0 9 4 】

【 表 3 1 】

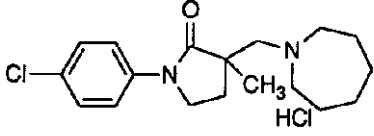
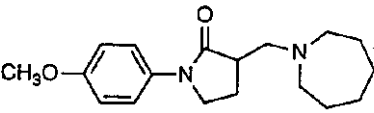
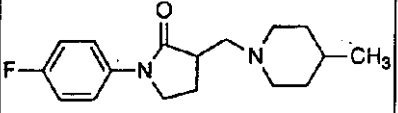
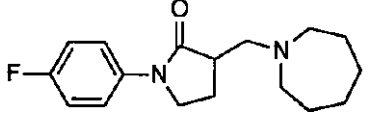
表 - 2 の 続 き 1 1

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
50		229 (dec.)	(DMSO-d ₆) 1.28(3H, s) 1.5-1.65(3H, m) 1.7-2.0(3H, m) 2.05-2.15(1H, m) 2.4-2.5(1H, m) 3.05-3.55(8H, m) 3.75-4.0(2H, m) 7.4-7.5(2H, m) 7.65-7.75(2H, m) 10.38(1H, s)
51		72-73	(CDCl ₃) 1.55-1.7(8H, m) 2.05-2.15(1H, m) 2.3-2.4(1H, m) 2.65-2.8(6H, m) 3.05-3.15(1H, m) 3.80(3H, s) 3.75-3.85(2H, m) 6.85-6.95(2H, m) 7.45-7.55(2H, m)
52		106-107 塩酸塩: 212-213	(CDCl ₃) 0.92(3H, d) 1.13-1.39(3H, m) 1.58-1.66(2H, m) 1.93-2.16(3H, m) 2.32-2.38(1H, m) 2.51-2.58(1H, m) 2.78-2.93(4H, m) 3.75-3.80(2H, m) 7.05(2H, m) 7.56-7.61(2H, m)
53		80-81 塩酸塩: 212-213	(CDCl ₃) 1.60(8H, s) 2.03-2.16(1H, m) 2.28-2.37(1H, m) 2.62-2.83(6H, m) 3.08(1H, dd, J=4.12Hz) 3.76-3.81(2H, m) 7.02-7.1(2H, m) 7.54-7.62(2H, m)

【 0 0 9 5 】

【 表 3 2 】

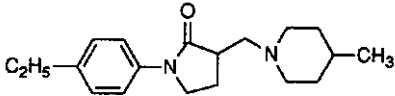
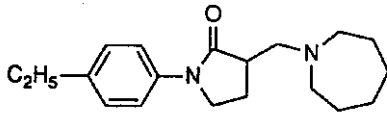
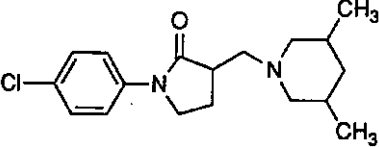
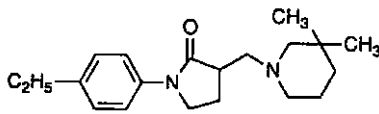
表 - 2 の続き 1 2

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H-NMR (δ ppm)
54		102-103 塩酸塩: 224-225	(CDCl ₃) 0.92 (2H, d, J=6Hz) 1.12-1.38 (4H, m) 1.58-1.65 (2H, m) 1.92-2.15 (3H, m) 2.30-2.40 (1H, m) 2.50-2.66 (3H, m) 2.78-2.94 (4H, m) 3.75-3.80 (2H, m) 7.19 (2H, d) 7.52 (2H, d)
55		56-57 塩酸塩: 211-212	(CDCl ₃) 1.22 (3H, t, J=7Hz) 1.59 (8H, s) 2.01-2.15 (1H, m) 2.24-2.38 (1H, m) 2.58-2.87 (8H, m) 3.09 (1H, dd, J=4, 12) 3.76-3.81 (2H, m) 7.19 (2H, d, J=9) 7.50-7.54 (2H, m)
56		119-121 塩酸塩: 204-206	(CDCl ₃) 0.82-0.95 (6H, m) 1.46-1.71 (4H, m) 1.98-2.91 (8H, m) 3.71-3.80 (2H, m) 7.29-7.35 (2H, m) 7.57-7.61 (2H, m)
57		73-74 塩酸塩: 204-205	(CDCl ₃) 0.918 (3H, s) 0.923 (3H, s) 1.19-1.25 (3H, m) 1.51-1.64 (3H, m) 1.94-2.87 (10H, m) 3.72-3.83 (2H, m) 7.19 (2H, d, J=9Hz) 7.51-7.54 (2H, m)

【 0 0 9 6 】

【 表 3 3 】

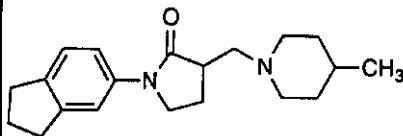
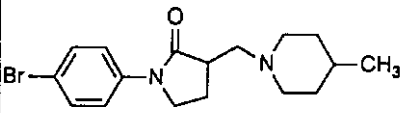
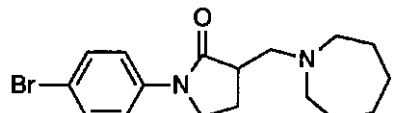
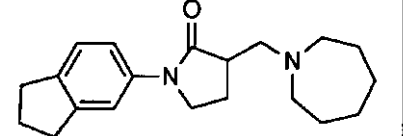
表 - 2 の続き 1 3

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
58		98-100 塩酸塩： 234-235	(CDCl ₃) 0.93(3H, d, J=7Hz) 1.26-1.33(2H, m) 1.62-1.63(2H, m) 1.97-2.13(4H, m) 2.35-2.60(2H, m) 2.85-2.94(8H, m) 3.74-3.84(2H, m) 7.18-7.30(2H, m) 7.51(1H, s)
59		132-133	(CDCl ₃) 0.92(3H, d, J=6Hz) 1.14-1.38(3H, m) 1.65-1.66(2H, m) 1.93-2.15(3H, m) 2.3-2.58(2H, m) 2.77-2.92(4H, m) 3.7-3.81(2H, m) 7.45-7.57(4H, m)
60		101-103	(CDCl ₃) 1.58(10H, d, J=5Hz) 2.02-2.16(1H, m) 2.28-2.37(1H, m) 2.62-2.84(6H, m) 3.07(1H, dd, J=4, 12Hz) 3.71-3.82(2H, m) 7.44-7.58(4H, m)
61		67-68 塩酸塩： 232-233	(CDCl ₃) 1.60(8H, s) 2.00-2.15(3H, m) 2.34-2.35(1H, m) 2.54-2.94(10H, m) 3.11(1H, dd, J=4, 12Hz) 3.76-3.85(2H, m) 7.18-7.30(2H, m) 7.51(1H, s)

【 0 0 9 7 】

【 表 3 4 】

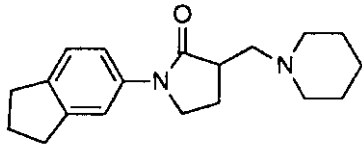
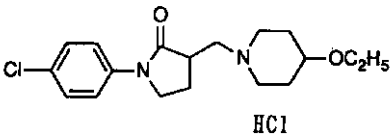
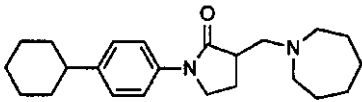
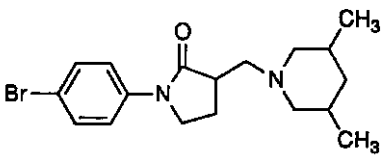
表 - 2 の続き 1 4

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
62		79-80 塩酸塩: 242-243	(CDCl ₃) 1.41-1.71(8H, m) 1.97-2.12(3H, m) 2.28-2.57(6H, m) 2.77-2.94(6H, m) 3.77(2H, dd, J=3, 8Hz) 7.21-7.30(2H, m) 7.51(1H, s)
63		122-123	
64		124-125 塩酸塩: 243-244	(CDCl ₃) 1.15-2.14(20H, m) 2.25-2.80(9H, m) 3.08(1H, dd, J=4, 12Hz) 3.76-3.82(2H, m) 7.14-7.21(2H, m) 7.51-7.54(2H, m)
65		128-129 塩酸塩: 218-219	(CDCl ₃) 0.80-0.87(3H, m) 0.91-0.95(3H, m) 1.46-1.71(6H, m) 2.01-2.18(1H, m) 2.25-2.88(5H, m) 3.73-3.79(2H, m) 7.43-7.56(4H, m)

【 0 0 9 8 】

【 表 3 5 】

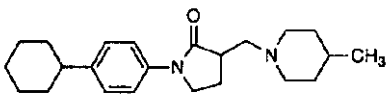
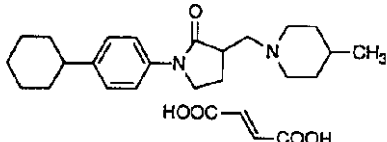
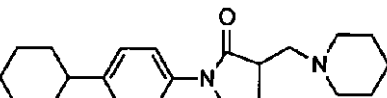
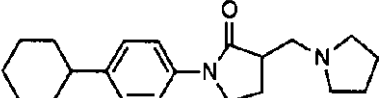
表 - 2 の続き 1 5

10

20

30

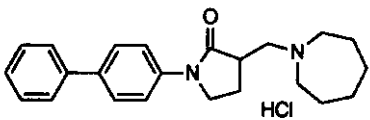
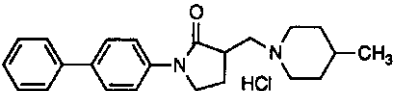
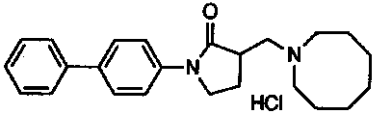
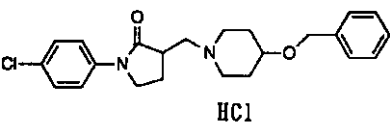
40

実施例	構 造	m p °C	¹ H-NMR (δ ppm)
66		242- 243 塩酸塩	(CDCl ₃) 0.91 (3H, d, J = 7 Hz) 1.14-1.46 (8H, m) 1.58-2.57 (13H, m) 2.75-2.93 (4H, m) 3.75-3.82 (2H, m) 7.18-7.20 (2H, m) 7.51-7.54 (2H, m)
67		185- 186	
68		148- 149	(CDCl ₃) 1.18-1.56 (12H, m) 1.72-1.83 (4H, m) 1.95-2.11 (1H, m) 2.27-2.56 (7H, m) 2.76-2.89 (2H, m) 3.71-3.82 (2H, m) 7.18-7.21 (2H, m) 7.50-7.54 (2H, m)
69		>250 塩酸塩	(CDCl ₃) 1.13-1.46 (5H, m) 1.67-1.86 (9H, m) 2.03-2.14 (8H, m) 2.31-2.86 (8H, m) 2.98 (1H, dd, J=4, 11 Hz) 3.76-3.81 (2H, m) 7.15-7.22 (2H, m) 7.50-7.55 (2H, m)

【 0 0 9 9 】

【 表 3 6 】

表 - 2 の続き 1 6

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
70		246	(CDCl ₃) 1.61(8H, m) 2.12(1H, m) 2.34(1H, m) 2.69(6H, m) 3.13(1H, m) 3.83(2H, m) 7.33(1H, m) 7.43(2H, m) 7.59(4H, m) 7.72(2H, m)
71		250	(CDCl ₃) 0.92(3H, d) 1.25(2H, m) 1.60(3H, m) 1.9-2.2(3H, m) 2.36(1H, m) 2.57(1H, m) 2.92(4H, m) 3.83(2H, m) 7.33(1H, m) 7.43(2H, m) 7.59(4H, m) 7.71(2H, m)
72		156- 157	(CDCl ₃) 1.73(10H, m) 2.18(1H, m) 2.55(1H, m) 2.80(6H, m) 3.02(1H, m) 3.88(2H, m) 7.32(1H, m) 7.44(2H, m) 7.60(4H, m) 7.70(2H, m)
73		200	(CDCl ₃) 1.67(4H, m) 1.92(1H, m) 2.2-2.4(2H, m) 2.55(1H, m) 2.7-3.0(3H, m) 3.41(1H, m) 3.78(2H, m) 4.55(2H, s) 7.30(7H, m) 7.58(2H, m)

【 0 1 0 0 】

【 表 3 7 】

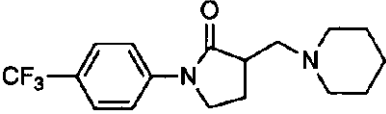
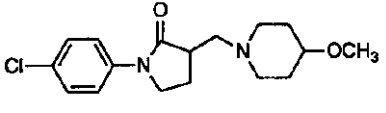
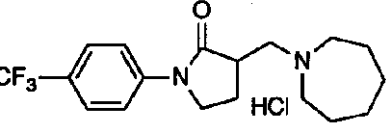
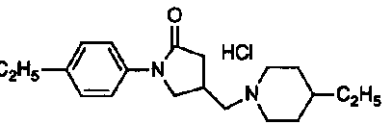
表 - 2 の続き 1 7

10

20

30

40

実施例	構造	m p °C	¹ H - NMR (δ ppm)
74		115- 124	(CDCl ₃) 0.85(2H, m) 1.58(2H, m) 2.09(1H, m) 2.54(6H, m) 2.85(2H, m) 3.82(2H, m) 7.61(2H, d) 7.77(2H, d)
75		103	(CDCl ₃) 0.88(2H, m) 1.61(2H, m) 1.9-2.1(4H, m) 2.2-2.5(2H, m) 2.62(1H, m) 2.7-3.0(3H, m) 3.26(1H, m) 3.32(3H, s) 3.78(2H, m) 7.32(2H, d) 7.60(2H, d)
76		非晶質	
77		207	(CDCl ₃) 0.88(3H, t) 1.20(7H, m) 1.67(3H, m) 1.94(2H, m) 2.34(3H, m) 2.6-3.0(4H, m) 3.65(2H, m) 3.90(1H, m) 7.17(2H, d) 7.52(2H, d)

【 0 1 0 1 】

【 表 3 8 】

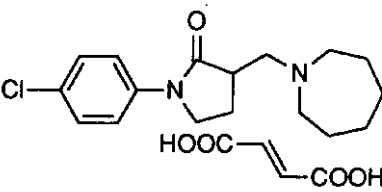
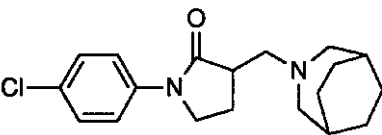
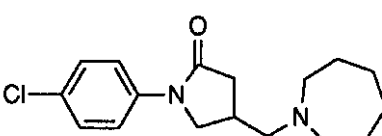
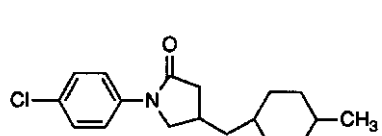
表 - 2 の続き 1 8

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
78		147- 148	(DMSO-d ₆) 1.53 (8H, m) 1.95 (1H, m) 2.24 (1H, m) 2.72 (6H, m) 2.94 (1H, m) 3.77 (2H, m) 6.58 (2H, s) 7.43 (2H, d) 7.71 (2H, d)
79		153- 156	(CDCl ₃) 1.50 (10H, m) 1.90 (2H, m) 2.14 (1H, m) 2.5-2.7 (4H, m) 2.88 (2H, m) 3.76 (2H, m) 7.30 (2H, d) 7.61 (2H, d)
80		80-81	(CDCl ₃) 1.59 (8H, m) 2.34-2.76 (9H, m) 3.65 (1H, dd, J=5, 10 Hz) 3.89 (1H, dd, J=7, 10 Hz) 7.29-7.35 (2H, m) 7.57-7.63 (2H, m)
81		100- 101	(CDCl ₃) 1.59 (8H, m) 2.34-2.76 (9H, m) 3.66 (1H, dd, J=4, 10 Hz) 3.89 (1H, dd, J=7, 10 Hz) 7.29-7.35 (2H, m) 7.57-7.63 (2H, m)

【 0 1 0 2 】

【 表 3 9 】

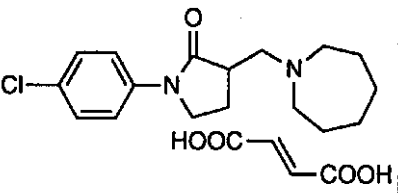
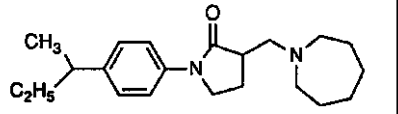
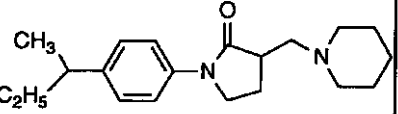
表 - 2 の続き 1 9

10

20

30

40

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
82		145- 147	(CDCl ₃) 1.56-3.02 (17H, m) 3 .75-3.80 (2H, m) 6.58 (2H, s) 7.41-7.44 (2H, m) 7.67-7.72 (2H, m)
83		51-53 塩酸塩: 180-181	(CDCl ₃) 0.81 (3H, t, J=7Hz) 1 .22 (3H, d, J=7Hz) 1.52-1.63 (10H, m) 2.04-2.15 (1H, m) 2 .26-2.38 (1H, m) 2.54-2.81 (7H, m) 3.09 (1H, dd, J=4, 12Hz) 3.76-3.82 (2H, m) 7.15-7.1 9 (2H, m) 7.52-7.55 (2H, m)
84		84-85 塩酸塩: 225-227	(CDCl ₃) 0.81 (3H, t, J=7Hz) 1. 22 (3H, d, J=7Hz) 1.41-1.67 (8H, m) 2.00-2.12 (1H, m) 2.3 1-2.64 (6H, m) 2.78-2.90 (2H , m) 3.72-3.83 (2H, m) 7.13- 7.18 (2H, m) 7.52-7.55 (2H, m)

10

20

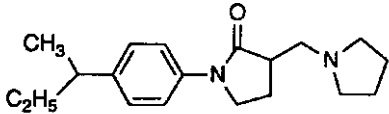
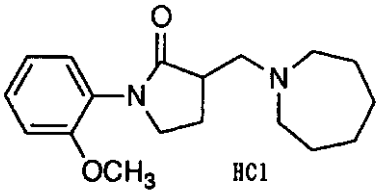
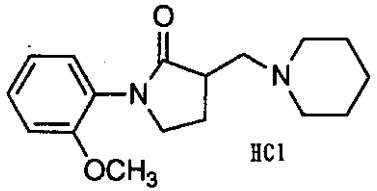
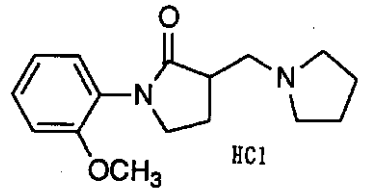
30

40

【 0 1 0 3 】

【 表 4 0 】

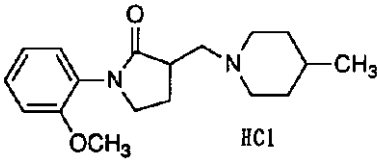
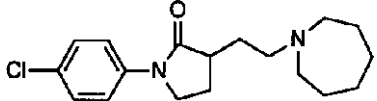
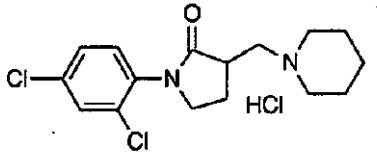
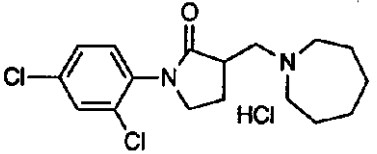
表 - 2 の 続 き 2 0

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
85	 <p>塩酸塩: 244-245</p>	79-80	(CDCl ₃) 0.81 (3H, t, J=7Hz) 1.22 (3H, d, J=7Hz) 1.52-1.63 (3H, m) 1.79 (4H, br) 2.00-2.14 (1H, m) 2.32-2.86 (8H, m) 2.99 (1H, dd, J=4, 12Hz) 3.77-3.82 (2H, m) 7.16-7.19 (2H, m) 7.52-7.55 (2H, m)
86	 <p>HCl</p>	193-194	(DMSO-d ₆) 1.61-2.12 (9H, m) 3.16-3.75 (10H, m) 3.79 (3H, s) 6.96-7.36 (4H, m) 10.33 (1H, s, br)
87	 <p>HCl</p>	220-222	(DMSO-d ₆) 1.36-2.14 (7H, m) 2.83-3.71 (10H, m) 3.79 (3H, s) 6.95-7.36 (4H, m) 10.34 (1H, s, br)
88	 <p>HCl</p>	178-180	(DMSO-d ₆) 1.87-2.14 (5H, m) 3.03-3.75 (10H, m) 3.79 (3H, s) 6.95-7.35 (4H, m) 10.60 (1H, s, br)

【 0 1 0 4 】

【 表 4 1 】

表 - 2 の続き 2 1

実施例	構 造	m p °C	¹ H - N M R (δ ppm)
89		216- 219	(DMSO-d ₆) 0.94 (3H, d, J=5Hz) 1.36-2.16 (6H, m) 2.57-3.77 (10H, m) 3.79 (3H, s) 6.96-7 .36 (4H, m) 10.42 (1H, s, br)
90		125- 127	(CDCl ₃) 1.51-1.90 (11H, m) 2 .11-2.23 (1H, m) 2.30-2.43 (1H, m) 2.80-2.75 (6H, m) 3.7 6 (2H, dd, J=5, 9Hz) 7.26-7.3 3 (2H, m) 7.57-7.62 (2H, m)
91		>230	(DMSO-d ₆) 1.31-1.44 (1H, m) 1 .68-1.95 (5H, m) 2.07-2.22 (1 H, m) 2.63-2.76 (1H, m) 2.83-3 .03 (1H, m) 3.16-3.55 (6H, m) 3 .58-3.72 (5H, m) 7.50 (1H, d, J =9Hz) 7.55 (1H, dd, J=2, 8) 7.7 9 (1H, d, J=2) 10.47 (1H, brS)
92		180- 183	(DMSO-d ₆) 1.61-1.65 (4H, m) 1.85 (4H, m) 2.06-2.21 (1H, m) 2.58-2.63 (1H, m) 3.13-3.52 (7H, m) 3.59-3.76 (2H, m) 7. 49 (1H, d, J=9Hz) 7.55 (1H, dd , J=2, 9) 7.79 (1H, d, J=2) 10 .42 (1H, brS)

【 0 1 0 5 】

実施例 9 3

実施例 1 で製造したラセミ体の 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン 3 . 0 g を高速液体クロマトグラフィーを用いて分割分取し、光学純度 99 % の (-) 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン 1 . 4 g 、 (+) 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン 1 . 4 g を得た。

(-) 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメ

10

20

30

40

50

チル) - 2 - ピロリジノン

mp 218

[α]_D = -39.4° (0.005 g/ml, H₂O, 25°)

(+) 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン

mp 219

[α]_D = -32.8° (0.005 g/ml, H₂O, 25°)

分取条件は以下の通りである。

【0106】

高速液クロ LC - 10Aシステム (島津製作所)

カラム キラルセル OD 25 × 2 cm (ダイセル化学)

流量 25 ml/min

移動相 ヘキサン/エタノール = 100/1

【0107】

実施例 94

製剤例 1

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ヘキサヒドロ - 1 H -

アゼピン - 1 - イルメチル) - 2 - ピロリジノン塩酸塩 130 g

クエン酸 1 g

ラクトース 35 g

リン酸ニカルシウム 72 g

プルロニック F - 68 30 g

ラウリル硫酸ナトリウム 20 g

ポリビニルピロリドン 14 g

ポリエチレングリコール (カルボワックス 1500) 5 g

ポリエチレングリコール (カルボワックス 6000) 45 g

コーンスターチ 33 g

乾燥ステアリン酸ナトリウム 3 g

乾燥ステアリン酸マグネシウム 3 g

エタノール 適量

【0108】

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、プルロニック F - 68 およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。これを No. 60 スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス 1500 および同 6000 を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物を No. 10 スクリーンを通して、トレイに入れ、100 のオーブンで 12 ~ 15 時間乾燥する。乾燥粒子を No. 16 スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

これをワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。この芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ平滑にするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の被覆が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0109】

実施例 95

製剤例 2

1 - (4 - エチルフェニル) - 4 - (4 - メチルピペリジノ

メチル) - 2 - ピペリジノン塩酸塩 5 g

ポリエチレングリコール (分子量: 4000) 0.3 g

塩化ナトリウム 1.0 g

ポリオキシエチレン - ソルビタンモノオレエート	0 . 5 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0 . 1 g
メチル - パラベン	0 . 2 g
注射用蒸留水	1 0 . 0 m l

上記メチル - パラベン、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら 80 で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を 40 まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記の溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

10

【0110】

薬理試験 1

Vilnerらの方法(B. J. Vilner and W. D. Bowen, in Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands: Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection?, NPP Books: pp 341 (1992))を変更して、 μ 受容体に対するラジオレセプターアッセイを行った。小脳、延髄を除いたラット全脳ホモジネート(10 mg/ml)を被験薬および ^3H -ligand (5 nM ^3H -(+)pentazocine (NEN))とともに室温で2時間インキュベートした。脳組織をセル・ハーベスター(Brandel社、LL-12)にてグラスファイバー濾紙(Whatman, GF/B)に吸引濾過し、bufferで3 ml、2回洗浄した。グラスファイバー濾紙をバイアルに入れ、シンチレーター(Amersham, ACSSII)を3.5 ml加えて10時間放置した後、液体シンチレーションカウンターにて受容体に結合した ^3H -ligandの量を測定した。なお、blankの測定には(+)-pentazocine (10 μM)を使用した。

20

【0111】

各被験薬濃度における ^3H -ligandの受容体に対する結合率を、被験薬無添加の時を100%、blank物質の時を0%としてグラフを作成し、結合率が50%になる被験薬濃度を求めてIC₅₀値とした。これよりK_i値を次式より求めた。

IC₅₀

30

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[^3H-ligand]}{K_D}}$$

K_Dは ^3H -ligandと受容体との解離定数であり、 ^3H -ligand濃度を变化させた時の受容体に対する結合をScatchard plotすることにより求めた。結果を(表-3)に示す。

40

【0112】

(表-3)

被験薬	K _i (nM)	
実施例1の化合物	2.7	
実施例2の化合物	2.8	
実施例3の化合物	3.2	10
実施例11の化合物	2.1	
実施例12の化合物	4.7	
実施例13の化合物	1.3	
実施例20の化合物	3.5	
実施例27の化合物	2.3	
実施例29の化合物	3.8	
実施例31の化合物	1.2	20
実施例33の化合物	7.0	
実施例43の化合物	3.6	
実施例44の化合物	5.9	
実施例49の化合物	3.0	
実施例74の化合物	4.4	
実施例75の化合物	8.0	
実施例81の化合物	9.4	30
実施例82の化合物	2.0	
実施例93の化合物 [(−)体]	1.5	

【0113】

薬理試験2

抗精神病活性をマウスを使用してmethamphetamine誘発運動亢進により調べた。実験には5週齢のddy系雄性マウス(日本slc)を1群10匹使用した。被験薬(すべて10mg/kg)腹腔内投与後直ちに測定用photocellケージにマウスを入れ、30分間運動量を測定した(これを被験薬の自発運動に与える作用とした)。その後一度ケージから出し、methamphetamine 1.5mg/kgを皮下投与して、元のケージに戻し30分間運動量を測定した。methamphetamineの運動亢進抑制%は、次式より算出した。

【0114】

抑制% = $100 - \left[\left\{ \frac{(\text{被験薬投与群} - \text{正常群})}{(\text{コントロール群} - \text{正常群})} \right\} \times 100 \right]$

被験薬投与群 : サンプル + methamphetamine

コントロール群 : ベヒクル + methamphetamine

正常群 : ベヒクル + saline

結果を（表 - 4）に示す。

（表 - 4）

被験薬	mAMP運動亢進 抑制 (%)	
実施例1の化合物	55	
実施例23の化合物	54	10
実施例26の化合物	56	
実施例33の化合物	53	
実施例36の化合物	56	
実施例37の化合物	62	
実施例39の化合物	54	
実施例40の化合物	73	
実施例41の化合物	53	20
実施例45の化合物	51	
実施例53の化合物	62	
実施例56の化合物	76	
実施例64の化合物	57	
実施例70の化合物	66	
実施例75の化合物	66	
実施例81の化合物	53	30

【0115】

薬理試験3

抗脳虚血作用を小泉ら（小泉仁一：虚血性脳浮腫の実験的検討（第1報）ラットを用いた血流再開可能な脳梗塞モデル，脳卒中，8，1 - 8（1986））の方法（小泉法MCAo）に準じて測定した。

【0116】

0.8号ナイロン糸（直径0.148mm，ゴーセン（株））の先端を半田ごてに近づけ直径0.2～0.3mmの球とし、塞栓挿入時のストッパーとした。球と反対側のナイロン糸の先端を防水充填剤（パスコーク，セメダイン（株））で被覆し直径0.2～0.3mm、長さ約5mmの糸つき塞栓（全長16mm）を作成した。

【0117】

SD系雄性ラット（日本エスエルシー（株））10～12週齢、体重330g前後を1.5%ハロセン麻酔下に頸部正中切開を加え、迷走神経の保存に留意しつつ左頸動脈分岐部に達した。左頸動脈分岐部を中心に総頸動脈および外頸動脈を周囲結合組織より剥離し、それぞれ系にて結紮した。さらに、内頸動脈起始部に糸をかけ塞栓挿入後の結紮・固定に備えた。続いて、総頸動脈を切開し同部より塞栓を内頸動脈に向けて約15～16mm挿入、塞栓のナイロン糸近位端（球状部分）を糸で内頸動脈に結紮・固定した。以上の操作により、塞栓の先端は中大脳動脈分岐部を超えて前大脳動脈に入り塞栓の体部で中大脳動

10

20

30

40

50

脈の入口を閉塞した。中大脳動脈閉塞により、反対側の前肢の片麻痺が出現するので、これを指標として片麻痺が出現しない個体は除外した。

薬物は、0.5% CMC / saline に溶解または懸濁し、中大脳動脈閉塞直後に腹腔内投与した。対照群には、中大脳動脈閉塞直後に0.5% CMC / saline を腹腔内投与した。

【0118】

脳浮腫は、虚血側の大脳半球水分含有量の増加から求めた。中大脳動脈閉塞2時間後に動物を麻酔下に断頭し、脳（嗅脳および小脳にて切断）を素早く採取し、左右大脳半球の湿重量を測定した。この各半球を110℃の熱風乾燥機中で48～72時間乾燥後、乾燥重量を測定した。各大脳半球の水分含有量を下記に示す式により算出した。

$$\text{脱水分含有量 (\%)} = [(\text{湿重量}) - (\text{乾燥重量})] / (\text{湿重量}) \times 100$$

脱水分含有量の増加率 (%)

$$= [(\text{左大脳半球水分含有量}) - (\text{右大脳半球水分含有量})] / (\text{右大脳半球水分含有量}) \times 100$$

結果を（表-5）に示す。

【0119】

（表-5）

被験薬	小泉法MCAo抗脳浮腫作用 (%)
実施例2の化合物	16.4
実施例3の化合物	16.1
実施例9の化合物	15.2
実施例11の化合物	23.6
実施例12の化合物	10.8
実施例13の化合物	15.8
実施例14の化合物	13.6
実施例20の化合物	22.2
実施例21の化合物	22.0
実施例54の化合物	33.3

【0120】

本発明の化合物のうち、薬理試験で高い有効性を示したものについて、予備的な急性毒性試験を行った。すなわち1群3頭のマウスを用い、100mg/kgを腹腔内に投与したが、死亡例は観察されなかった。

【0121】

【発明の効果】

本発明により、従来問題であった錐体外路系症状の副作用を誘発することのない、抗精神病薬を提供することが期待できる。

また、本発明化合物には虚血性脳疾患治療薬の効果も期待される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 207/27 (2006.01)	C 0 7 D 207/27 Z
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14

- (72)発明者 飯塚 肇
千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 小口 貴久
千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 青木 要治
千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 大戸 範雄
千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 堀込 和利
千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 三輪 高市
千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 神岡 健
千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井東圧化学株式会社内
- (72)発明者 川島 章治
千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井東圧化学株式会社内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特開昭 6 0 - 0 9 4 9 5 9 (J P , A)
特開平 0 4 - 2 6 1 1 5 2 (J P , A)
特開昭 6 3 - 0 9 6 1 2 5 (J P , A)
特開昭 6 3 - 2 3 8 0 1 9 (J P , A)
仏国特許出願公開第 0 2 6 9 6 7 4 4 (F R , A 1)
特開昭 6 1 - 1 7 1 4 6 6 (J P , A)
C.Z.Ding, "Transformation of Heterocyclic Reversible Monoamine Oxidase-B Inactivators into Irreversible Inacti , J. of Medicinal Chemistry , 1 9 9 3 年 , Vol.36 , pp.3606-3610

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D207/267
C07D207/27
C07D405/14
C07D409/14
C07D401/06
C07D401/14
A61K31/40
A61K31/4439
A61K31/4525
CA(STN)

CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)