

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

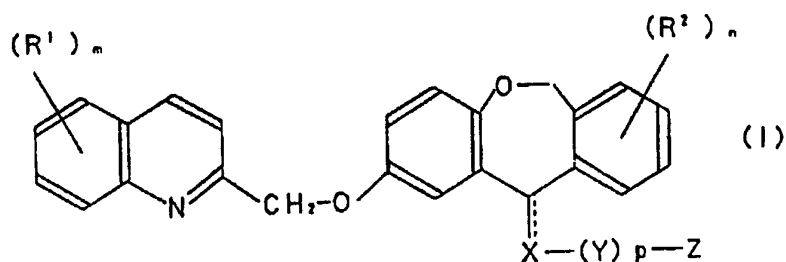


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 405/12, 405/14, A61K 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/19345 (43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00234 (22) 国際出願日 1994年2月16日(16. 02. 94) (30) 優先権データ 特願平5/26935 1993年2月16日(16. 02. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 宇部興産株式会社(UBE INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒755 山口県宇部市西本町1丁目12番32号 Yamaguchi, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 木村富美夫(KIMURA, Tomio)(JP/JP) 賀来美夫(KAKU, Yoshio)(JP/JP) 幾田 孝(IKUTA, Takashi)(JP/JP) 藤原 寛(FUJIWARA, Hiroshi)(JP/JP) 上野 均(UENO, Hitoshi)(JP/JP) 岡成栄治(OKANARI, Eiji)(JP/JP) 〒755 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi, (JP) (74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号SVAX TSビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 キノリン誘導体

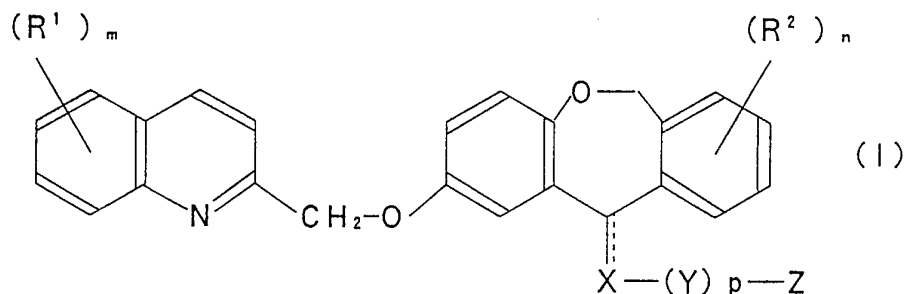


(57) Abstract

A compound (quinoline derivative) represented by general formula (I) and having such a potent leucotriene antagonism that it is significantly useful as an antiallergic and an anti-inflammatory.

(57) 要約

この発明は、一般式 (I)



で示される化合物（キノリン誘導体）に関する。この発明のキノリン誘導体は強力なロイコトリエン拮抗作用を有し、抗アレルギー薬および抗炎症薬として極めて有用である。

情報としての用途のみ

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

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

明細書

キノリン誘導体

技術分野

本発明はロイコトリエンD₄拮抗作用のほかにトロンボキサンA₂拮抗作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用などを有し、抗アレルギー薬および抗炎症薬として有用なキノリン誘導体およびその塩に関する。

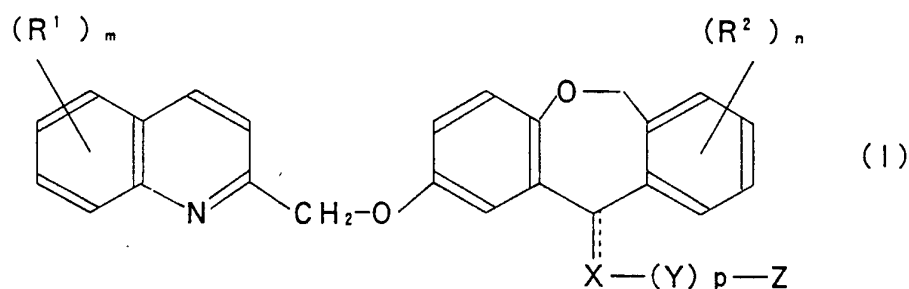
背景従来

本発明と同じくロイコトリエンD₄拮抗作用を有し、本発明の化合物と部分的に類似した構造を有する化合物として、例えば、5-[3-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]プロピル]-1H-テトラゾール(RG7152; J. Med. Chem. 1990, 33, 1186)や、5-[[2-[[4-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]メチル]フェニル]メチル]-1H-テトラゾール(RG12525; J. Med. Chem. 1990, 33, 1194)などが知られている。

発明の開示

本発明者は強力なロイコトリエンD₄拮抗作用を有することにより、またロイコトリエンD₄拮抗作用のほかにトロンボキサンA₂拮抗作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用などを有することによって、臨床上有用な抗アレルギー薬および抗炎症薬になり得る化合物を開発すべく長年に亘り研究し、分子内にジヒドロジベンズオキセピン骨格を有する新規なキノリン誘導体がこの目的に合致することを見い出し、本発明を完成した。

本発明は一般式(I)



〔式中、R¹は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、

低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、およびハロゲノ低級アルキルチオ基から選ばれる基を示し、 m は0または1～4の整数を示し、 m が2～4のとき R^1 は相異なっているもよい。 R^2 は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、カルボキシもしくはテトラゾール-5-イルが置換しているもよい低級アルキル基または低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基およびアルカノイル低級アルキル基から選ばれる基を示し、 n は0または1～4の整数を示し、 n が2～4のとき R^2 は相異なっているもよい。 X は酸素原子、硫黄原子、メチレン基、式 $=CH-$ または式 $=N-O-$ を示す。 Y は直鎖状または分枝鎖状のアルキレン基を示す。 Z はカルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、(テトラゾール-5-イル)アミノカルボニル基、(テトラゾール-5-イル)カルボニルアミノ基、式 $-NH-CO-R^3$ 、式 $-NH-SO_2-R^3$ または式 $-CO-NH-SO_2-R^3$ (式中、 R^3 はハロゲンが置換しているもよい低級アルキル基、またはハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシもしくはテトラゾール-5-イルが置換しているもよいフェニル基を示す)を示す。 p は0または1を示す。 $==$ は単結合または二重結合を示す)で表わされるキノリン誘導体およびその塩。

前記一般式(I)で示される化合物において、式中の置換基 R^1 は、a)ハロゲン原子、b)低級アルキル基、c)ハロゲノ低級アルキル基、d)低級アルコキシ基、e)ハロゲノ低級アルコキシ基、f)低級アルキルチオ基、およびg)ハロゲノ低級アルキルチオ基から選ばれる基である。

R^1 において、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ；低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルのような $C_1 \sim C_4$ アルキル基；ハロゲノ低級アルキル基としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-フルオロプロピル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル、3-ヨードプロ

ロピル、4-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-ブロモブチル、4-ヨードブチルのようなハロゲノ-C₁~C₄アルキル基；低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシのようなC₁~C₄アルコキシ基；ハロゲノ低級アルコキシ基としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、3-クロロプロポキシ、3-ブロモプロポキシ、3-ヨードプロポキシ、4-フルオロブトキシ、4-クロロブトキシ、4-ブロモブトキシ、4-ヨードブトキシのようなハロゲノ-C₁~C₄アルコキシ基；低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオのようなC₁~C₄アルキルチオ基；そして、ハロゲノ低級アルキルチオ基としてはフルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2-クロロエチルチオ、2-ブロモエチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、3-クロロプロピルチオ、3-ブロモプロピルチオ、3-ヨードプロピルチオ、4-フルオロブチルチオ、4-クロロブチルチオ、4-ブロモブチルチオ、4-ヨードブチルチオのようなハロゲノ-C₁~C₄アルキルチオ基を挙げることができる。

特に、一般式(I)におけるR¹としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、フルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、およびトリフルオロメチルチオが好ましく、さらに、この発明では、フッ素、塩素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシが最も好

ましい。mは0、1または2が好ましく、特に1または2が好ましい。

前記一般式 (I) において、置換基 R^2 は a) ハロゲン原子、b) 水酸基、c) ニトロ基、d) シアノ基、e) カルバモイル基、f) カルボキシ基、g) テトラゾール-5-イル基、h) カルボキシまたはテトラゾール-5-イルが置換していてもよい低級アルキル基または低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基、および i) アルカノイル低級アルキル基から選ばれる基である。

R^2 において、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができ；また、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルのような $C_1 \sim C_4$ アルキル基；低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシのような $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基；そして、低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオのような $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基を挙げることができる。

R^2 において、カルボキシが置換した低級アルキル基としては、カルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、2-カルボキシプロピル、2-カルボキシイソプロピル、4-カルボキシブチル、3-カルボキシブチルのようなカルボキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基；カルボキシが置換した低級アルコキシ基としては、カルボキシメトキシ、1-カルボキシエトキシ、2-カルボキシエトキシ、3-カルボキシプロポキシ、2-カルボキシプロポキシ、2-カルボキシイソプロポキシ、4-カルボキシブトキシ、3-カルボキシブトキシのようなカルボキシ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基；そして、カルボキシが置換した低級アルキルチオ基としては、カルボキシメチルチオ、1-カルボキシエチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、3-カルボキシプロピルチオ、2-カルボキシプロピルチオ、2-カルボキシイソプロピルチオ、4-カルボキシブチルチオ、3-カルボキシブチルチオのようなカルボキシ $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基を挙げることができる。

R^2 において、テトラゾール-5-イルが置換した低級アルキル基としては、

(テトラゾール-5-イル) メチル、1-(テトラゾール-5-イル) エチル、2-(テトラゾール-5-イル) エチル、3-(テトラゾール-5-イル) プロピル、2-(テトラゾール-5-イル) プロピル、2-(テトラゾール-5-イル) イソプロピル、4-(テトラゾール-5-イル) ブチル、3-(テトラゾール-5-イル) ブチルのようなテトラゾール-5-イル $C_1 \sim C_4$ アルキル基；テトラゾール-5-イルが置換した低級アルコキシ基としては、(テトラゾール-5-イル) メトキシ、1-(テトラゾール-5-イル) エトキシ、2-(テトラゾール-5-イル) エトキシ、3-(テトラゾール-5-イル) プロポキシ、2-(テトラゾール-5-イル) プロポキシ、2-(テトラゾール-5-イル) イソプロポキシ、4-(テトラゾール-5-イル) ブトキシ、3-(テトラゾール-5-イル) ブトキシのようなテトラゾール-5-イル $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基；そして、テトラゾール-5-イルが置換した低級アルキルチオ基としては、(テトラゾール-5-イル) メチルチオ、1-(テトラゾール-5-イル) エチルチオ、2-(テトラゾール-5-イル) エチルチオ、3-(テトラゾール-5-イル) プロピルチオ、2-(テトラゾール-5-イル) プロピルチオ、2-(テトラゾール-5-イル) イソプロピルチオ、4-(テトラゾール-5-イル) ブチルチオ、3-(テトラゾール-5-イル) ブチルチオのようなテトラゾール-5-イル $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基を挙げることができる。

さらに、 R^2 において、例えばアルカノイル低級アルキル基としては、ホルミルメチル、アセチルメチル、プロパノイルメチル、ブタノイルメチル、ペンタノイルメチル、ヘキサノイルメチル、ヘプタノイルメチル、オクタノイルメチル、ノナノイルメチル、デカノイルメチル、2-ホルミルエチル、2-アセチルエチル、2-プロパノイルエチル、2-ブタノイルエチル、2-ペンタノイルエチル、2-ヘキサノイルエチル、2-ヘプタノイルエチル、2-オクタノイルエチル、2-ノナノイルエチル、2-デカノイルエチル、3-アセチルプロピル、4-アセチルブチルのような $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル $C_1 \sim C_4$ アルキル基を挙げることができる。

特に、一般式 (I) における R^2 としては、ニトロ、シアノ、カルバモイル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ

、プロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、カルボキシ、テトラゾール-5-イル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、3-カルボキシプロポキシ、4-カルボキシブトキシ、カルボキシメチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、3-カルボキシプロピルチオ、4-カルボキシブチルチオ、(テトラゾール-5-イル)メチル、2-(テトラゾール-5-イル)エチル、3-(テトラゾール-5-イル)プロピル、4-(テトラゾール-5-イル)ブチル、(テトラゾール-5-イル)メトキシ、2-(テトラゾール-5-イル)エトキシ、3-(テトラゾール-5-イル)プロポキシ、4-(テトラゾール-5-イル)ブトキシ、(テトラゾール-5-イル)メチルチオ、2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ、3-(テトラゾール-5-イル)プロピルチオ、4-(テトラゾール-5-イル)ブチルチオ、アセチルメチル、プロパノイルメチル、2-アセチルエチル、2-プロパノイルエチル、3-アセチルプロピルが好ましい。

さらに、この発明では、一般式(I)における R^2 として、シアノ、カルバモイル、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、カルボキシ、テトラゾール-5-イル、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、カルボキシメチルチオ、2-カルボキシエチルチオ、(テトラゾール-5-イル)メチル、2-(テトラゾール-5-イル)エチル、(テトラゾール-5-イル)メトキシ、2-(テトラゾール-5-イル)エトキシ、(テトラゾール-5-イル)メチルチオ、2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ、2-アセチルエチル、2-プロパノイルエチルが最も好ましい。 n は0、1または2が好ましく、特に0または1が好ましい。

さらに最も好ましくは、 R^1 が塩素またはフッ素であり、 m が1または2であり、 n が0または1の組合せである。

前記一般式(I)において、 X は酸素原子、硫黄原子、メチレン基、式 $=CH-$ または式 $=N-O-$ であり、この発明では、 X として酸素原子、硫黄原子、メチレン基または式 $=CH-$ が好ましく、さらに、酸素原子または硫黄原子が最も

好ましい。

なお、一般式 (I) において、主骨格であるジヒドロジベンズオキセピン骨格 (1,1 位) と X との間の結合は、単結合または二重結合のいずれであってもよいが、好ましくは単結合である。

前記一般式 (I) における Y の直鎖状アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンのような $C_1 \sim C_{10}$ 直鎖状アルキレン基；また、分枝鎖状アルキレン基としては、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレンのような $C_1 \sim C_{10}$ 分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

特に、一般式 (I) における Y としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどの $C_1 \sim C_4$ 直鎖状アルキレン基、また、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンなどの $C_1 \sim C_4$ 分枝鎖状アルキレン基が好ましく、さらに、この発明では、メチレン、エチレン、トリメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレンなどの $C_1 \sim C_3$ 直鎖状または分枝鎖状アルキレン基が最も好ましい。

前記一般式 (I) において、Z は、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、(テトラゾール-5-イル) アミノカルボニル基、(テトラゾール-5-イル) カルボニルアミノ基、式 $-NH-CO-R^3$ 、式 $-NH-SO_2-R^3$ または式 $-CO-NH-SO_2-R^3$ で示される基である。

前記一般式 (I) において、 R^3 は、置換基としてハロゲンが置換していてもよい低級アルキル基、または、置換基としてハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシもしくはテトラゾール-5-イルが置換していてもよいフェニル基を示す。

特に、前記の R^3 の低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブ

チルのような $C_1 \sim C_4$ アルキル基；ハロゲン低級アルキル基としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、3-ブロモプロピル、3-ヨードプロピル、4-フルオロブチル、4-クロロブチル、4-ブロモブチル、4-ヨードブチルのようなハロゲン $C_1 \sim C_4$ アルキル基を挙げることができ、そして、フェニル基、また、 R^1 において述べたと同様のハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロゲン $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシまたはテトラゾール-5-イルが置換したフェニル基が挙げられる。

一般式 (I) における、Z としては、a) カルボキシ基、b) テトラゾール-5-イル基、c) (テトラゾール-5-イル) アミノカルボニル基、d) (テトラゾール-5-イル) カルボニルアミノ基が好ましく、また、e) 式 $-NH-CO-R^3$ で示される基としては、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、トリクロロアセチルアミノ等のハロゲンが置換していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニルアミノ基、f) 式 $-NH-SO_2-R^3$ で示される基としては、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ、トリクロロメタンスルホニルアミノ等のハロゲンが置換していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノ基；フェニルスルホニルアミノ、2, 3 もしくは 4-メチルフェニルスルホニルアミノ、2, 3 もしくは 4-クロロフェニルスルホニルアミノ、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノ、4-(テトラゾール-5-イル) フェニルスルホニルアミノ等の置換基として $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、カルボキシ、(テトラゾール-5-イル) が置換していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、および、g) 式 $-CONH-SO_2-R^3$ で示される基としては、メタンスルホニルアミノカルボニル、トリフルオロメタンスルホニルアミノカルボニル、トリクロロメタンスルホニルアミノカルボニル等のハロゲンが置換していてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニルアミノカルボニル基；フェニルスルホニルアミノカルボニル、2, 3 もしくは 4-メチルフェニルスルホニルアミノカルボニル、2, 3 もしくは 4-

クロロフェニルスルホニルアミノカルボニル、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノカルボニル、4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノカルボニル等の置換基として $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、カルボキシ、(テトラゾール-5-イル)が置換していてもよいフェニルスルホニルアミノカルボニル基が好ましい。

特に、一般式(I)におけるZとしては、カルボキシ、テトラゾール-5-イル、トリフルオロアセチルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、2-メチルフェニルスルホニルアミノ、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノ、4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、2-メチルフェニルスルホニルアミノカルボニル、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノカルボニル、4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノカルボニル基が好適である。

前記一般式(I)においては、pは、0または1であり、特に1が好ましい。

さらにもっとも好ましくは、Xが酸素原子または硫黄原子であり、Yが $C_1 \sim C_3$ のアルキレンであり、pが1であり、Zがカルボキシまたはテトラゾール-5-イルの組合せである。

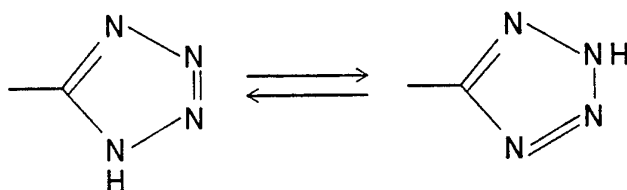
なお、前記一般式(I)を有する化合物において、 R^2 およびZの少なくともいずれか一方がカルボキシ基を含む基である場合、それらのカルボキシ基($-COOH$)の水素が、保護基(例えば、置換または非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル基)で保護されていてもよい。そのような保護基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルのような $C_1 \sim C_4$ アルキル基；ベンジル、フェニルエチルのようなアリール $C_1 \sim C_4$ アルキル基；アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルのような $C_1 \sim C_4$ アルカノイルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基；1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルのような $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニルオキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基；N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基のようなN,N-ジ置換アミノカルボニル $C_1 \sim C_4$ アルキル基；N,N-ジメチルアミノエチル基のようなN,N-ジ置換アミノ $C_1 \sim C_4$ アルキル基または(5-メチル-

2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチル基などの生体内で容易にカルボキシ基に変換し得る基が挙げられる。

また本発明の化合物(I)は、必要に応じて薬理上許容される塩にすることができる。そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩；またはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、アルミニウム塩のようなカルボン酸の金属塩が挙げられる。

なお、本発明の化合物(I)は、水和物としても存在することができる。

以下に本発明の化合物を表1～表18に例示する。前記表中に記載されている化学式において、 R^1 、 R^2 、X、Y、Z、m、nおよびpは前記と同じ意味を有する。該表中、 $(R^1)_m$ または $(R^2)_n$ の記載欄に、例えばHと記載されている場合は、mまたはnが0であることを表し、7-C1と記載されている場合は、mまたはnが1であって7位が塩素原子で置換されていることを表す。また、該表中に記載されている「Tet」はテトラゾール-5-イル基の略記である。なお、本明細書において「テトラゾール-5-イル基」は下記に示す互変異性体の両方を示すものとする。



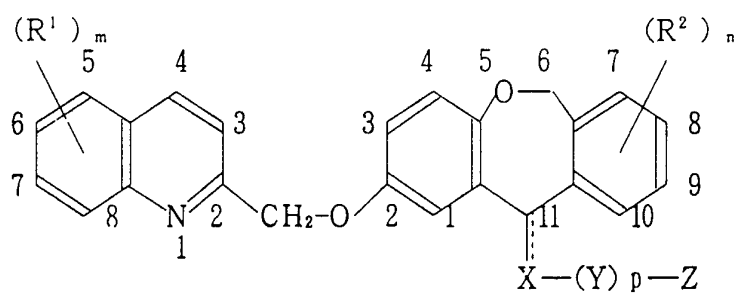


表1

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
1	H	H	-O-CH ₂ -COOH	11	H	H	-O-CH ₂ -Tet
2	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -COOH	12	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -Tet
3	H	H	-O-(CH ₂) ₃ -COOH	13	H	H	-O-(CH ₂) ₃ -Tet
4	H	H	-O-(CH ₂) ₄ -COOH	14	H	H	-O-(CH ₂) ₄ -Tet
5	H	H	-O-(CH ₂) ₅ -COOH	15	H	H	-O-(CH ₂) ₅ -Tet
6	H	H	-O-(CH ₂) ₇ -COOH	16	H	H	-O-(CH ₂) ₈ -Tet
7	H	H	-O-(CH ₂) ₉ -COOH	17	H	H	-O-(CH ₂) ₁₀ -Tet
8	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	18	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$
9	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	19	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Tet} \end{array}$
10	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	20	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$

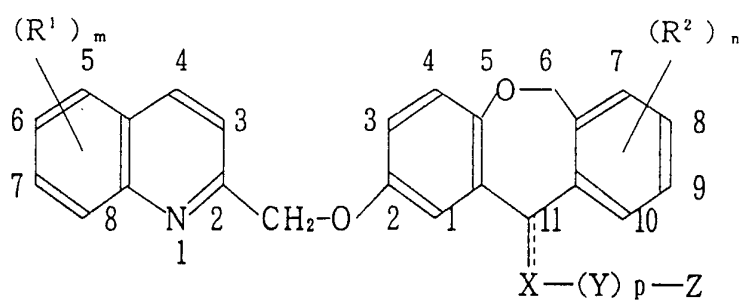


表2

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
21	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_3$	31	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
22	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	32	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
23	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	33	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
24	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$	34	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$
25	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$	35	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Tet}$
26	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	36	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-Tet}$
27	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	37	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
28	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	38	H	H	$\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-CH}_3$
29	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	39	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-CF}_3$
30	H	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	40	H	H	$\text{-O-CH}_2\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

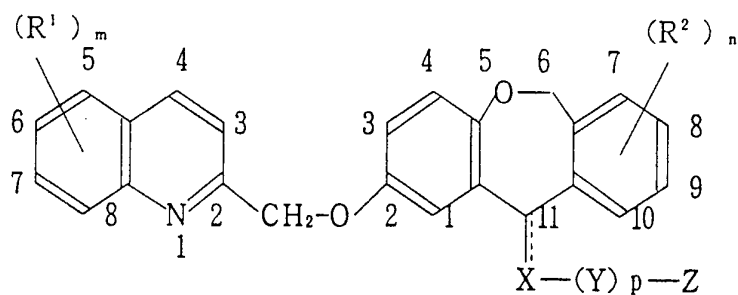


表3

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
41	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_5$	51	H	H	$-CH_2-CH_2-COOH$
42	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$	52	H	H	$-CH_2-(CH_2)_2-COOH$
43	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$	53	H	H	$=N-O-CH_2-COOH$
44	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$	54	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_6-COOH$
45	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-COOH$	55	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_8-COOH$
46	H	H	$-O-(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{-Tet}$	56	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_{10}-COOH$
47	H	H	$=CH-COOH$	57	7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_6-COOH$
48	H	H	$=CH-CH_2-COOH$	58	7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_8-COOH$
49	H	H	$=CH-(CH_2)_2-COOH$	59	7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_{10}-COOH$
50	H	H	$-CH_2-COOH$	60	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -S-CH_2-C-COOH \\ \\ CH_3 \end{array}$

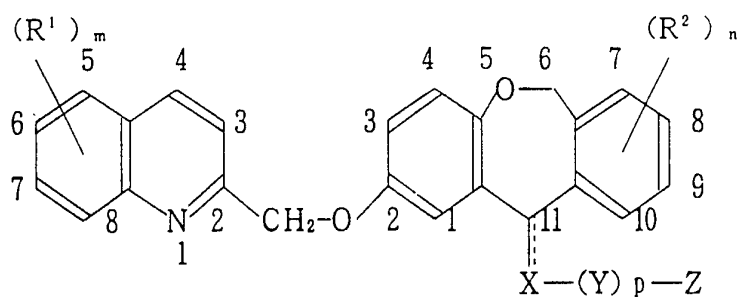


表4

No.	$(R^1)_m$	$(R^2)_n$	$-X-(Y)_p-Z$	No.	$(R^1)_m$	$(R^2)_n$	$-X-(Y)_p-Z$
61	7 -Cl	H	$-O-CH_2-COOH$	71	7 -Cl	H	$-O-CH_2-Tet$
62	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_2-COOH$	72	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_2-Tet$
63	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_3-COOH$	73	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_3-Tet$
64	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_4-COOH$	74	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_4-Tet$
65	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_5-COOH$	75	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_5-Tet$
66	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_6-COOH$	76	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_6-Tet$
67	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_7-COOH$	77	7 -Cl	H	$-O-(CH_2)_7-Tet$
68	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH-COOH \end{array}$	78	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH-Tet \end{array}$
69	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH-CH_2-COOH \end{array}$	79	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH-CH_2-Tet \end{array}$
70	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH_2-CH-COOH \end{array}$	80	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -O-CH_2-CH-Tet \end{array}$

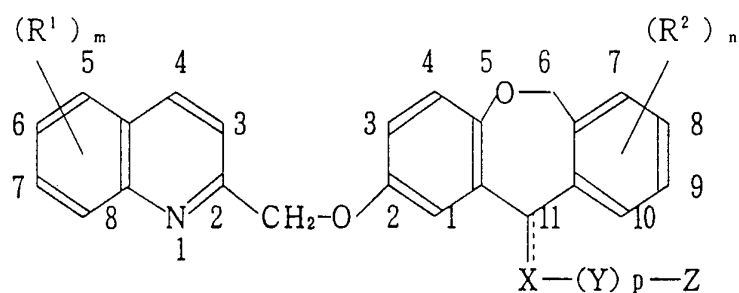


表5

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	—X—(Y) _p —Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	—X—(Y) _p —Z
81	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-(CH ₂) ₂ -NH-C-CH ₃	91	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
82	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-(CH ₂) ₂ -NH-C-CF ₃	92	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
83	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-(CH ₂) ₃ -NH-C-CF ₃	93	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl
84	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CH ₃	94	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -COOH
85	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -C ₂ H ₅	95	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -Tet
86	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CF ₃	96	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NH-Tet
87	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CF ₃	97	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄
88	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄	98	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-CH ₂ -C-NH-SO ₂ -CH ₃
89	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	99	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-(CH ₂) ₂ -C-NH-SO ₂ -CF ₃
90	7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	100	7 -Cl	H	$\text{O} \parallel$ -O-CH ₂ -C-NHSO ₂ -C ₆ H ₄

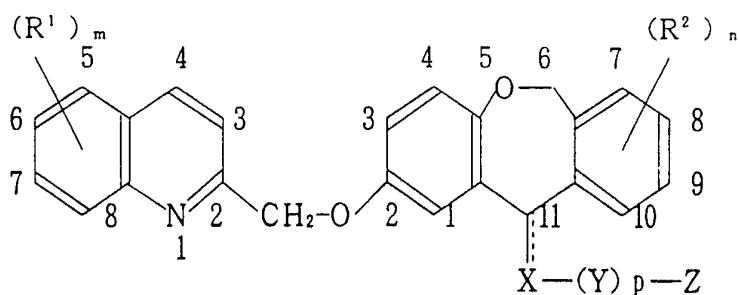


表6

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
101	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	111	7 -Cl	H	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
102	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{CNHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	112	7 -Cl	H	$\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}$
103	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	113	7 -Cl	H	$\text{=N-O-CH}_2\text{-COOH}$
104	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{CNHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	114	6 -C ₂ H ₅	H	$\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$
105	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{CNHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$	115	6 -Cl	H	$\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$
106	7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{CNHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Tet}$	116	6 -F 7 -Cl	H	$\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$
107	7 -Cl	H	=CH-COOH	117	6 -F 7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}$
108	7 -Cl	H	$\text{=CH-CH}_2\text{-COOH}$	118	6 -F 7 -Cl	H	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH}$
109	7 -Cl	H	$\text{=CH-(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}$	119	6 -F 7 -Cl	H	$\text{CH}_3\text{-CH-COOH}$
110	7 -Cl	H	$\text{-CH}_2\text{-COOH}$	120	6 -F 7 -Cl	H	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$

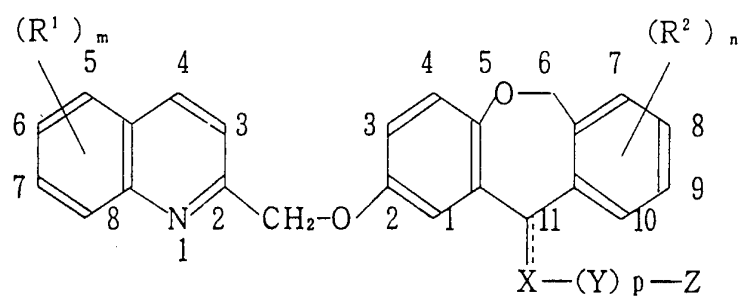


表7

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
121	H	H	-S-CH ₂ -COOH	131	H	H	-S-CH ₂ -Tet
122	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	132	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -Tet
123	H	H	-S-(CH ₂) ₃ -COOH	133	H	H	-S-(CH ₂) ₃ -Tet
124	H	H	-S-(CH ₂) ₄ -COOH	134	H	H	-S-(CH ₂) ₄ -Tet
125	H	H	-S-(CH ₂) ₅ -COOH	135	H	H	-S-(CH ₂) ₆ -Tet
126	H	H	-S-(CH ₂) ₇ -COOH	136	H	H	-S-(CH ₂) ₈ -Tet
127	H	H	-S-(CH ₂) ₉ -COOH	137	H	H	-S-(CH ₂) ₁₀ -Tet
128	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	138	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$
129	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	139	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Tet} \end{array}$
130	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	140	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$

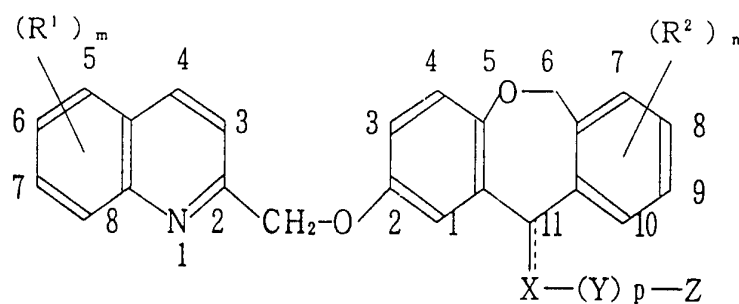


表8

No.	(R¹) _m	(R²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R¹) _m	(R²) _n	-X-(Y) _p -Z
141	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_3$	151	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
142	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	152	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
143	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	153	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
144	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$	154	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$
145	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$	155	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Tet}$
146	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	156	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-Tet}$
147	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	157	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
148	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	158	H	H	$\text{-S-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CO}_2\text{-CH}_3$
149	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	159	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-CF}_3$
150	H	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	160	H	H	$\text{-S-CH}_2\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$

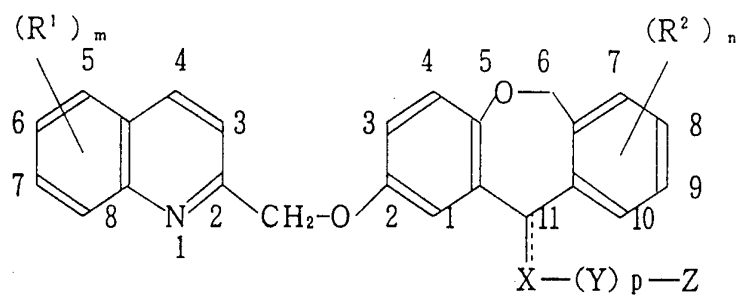


表9

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
161	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -CN	170	6 -F 7 -Cl	H	-O-CH ₂ -Tet
162	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -	171	6 -F 7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -Tet
163	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	172	6 -F 7 -Cl	H	-O-(CH ₂) ₃ -Tet
164	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	173	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₆ -COOH
165	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	174	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₈ -COOH
166	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -COOH	175	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₁₀ -COOH
167	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NH-Tet	176	6 -F 7 -Cl	H	-S-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -COOH
168	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NH-Tet	177	6 -F 7 -Cl	H	=CH-COOH
169	H	H	-S-(CH ₂) ₂ -C(=O)-NH-Tet	178	6 -F 7 -Cl	H	-CH ₂ -COOH
				179	6 -F 7 -Cl	H	=N-O-CH ₂ -COOH
				180	H	8 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

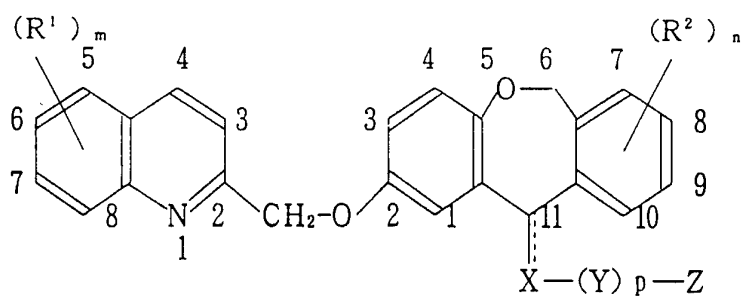


表10

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
181	7 -Cl	H	-S-CH ₂ -COOH	191	7 -Cl	H	-S-CH ₂ -Tet
182	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	192	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -Tet
183	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₃ -COOH	193	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₃ -Tet
184	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₄ -COOH	194	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₄ -Tet
185	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₅ -COOH	195	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₅ -Tet
186	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₇ -COOH	196	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₈ -Tet
187	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₉ -COOH	197	7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₁₀ -Tet
188	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	198	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$
189	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	199	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Tet} \end{array}$
190	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	200	7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$

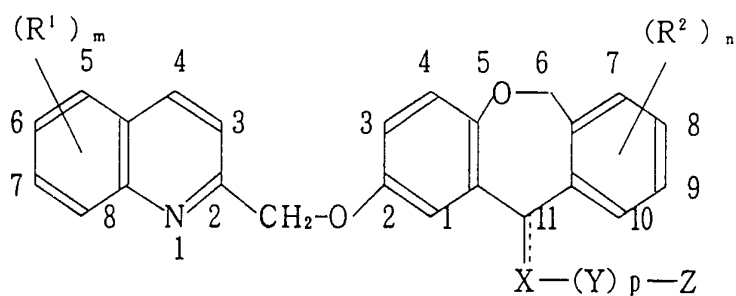


表 11

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
201	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CH}_3$	211	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
202	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	212	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{(Cl)-}$
203	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-C(=O)-CF}_3$	213	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$
204	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$	214	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$
205	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$	215	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Tet}$
206	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	216	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C(=O)-Tet}$
207	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-SO}_2\text{-CF}_3$	217	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_3\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
208	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	218	7 -Cl	H	$\text{-S-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CO}_2\text{-CH}_3$
209	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	219	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-C(=O)-NH-SO}_2\text{-CF}_3$
210	7 -Cl	H	$\text{-S-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	220	7 -Cl	H	$\text{-S-CH}_2\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

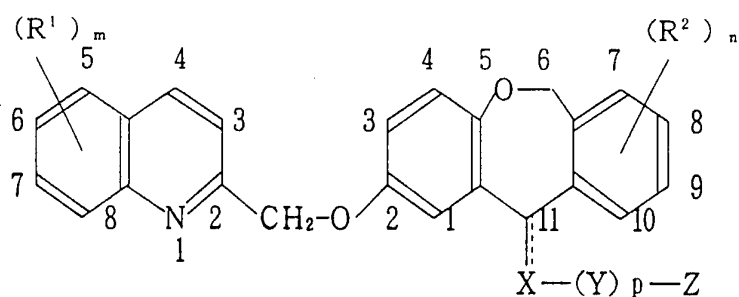


表 12

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
221	7 -Cl	H		230	6 -F	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
222	7 -Cl	H		231	6 -C ₂ H ₅	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
223	7 -Cl	H		232	6 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
224	7 -Cl	H		233	7 -F	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
225	7 -Cl	H		234	8 -F	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
226	7 -Cl	H		235	5 -Cl 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
227	7 -Cl	H		236	7 -OCHF ₂	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
228	7 -Cl	H		237	7 -Cl	8 -OCH ₃	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
229	6 -OCH ₃	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	238	7 -Cl	8 -Br	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
				239	7 -Cl	10 -CH ₃	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
				240	7 -Cl	7 -CN	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

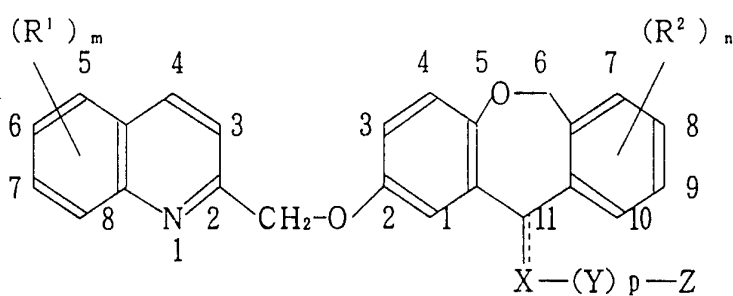


表 13

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
241	7 -Cl	7 -CO-NH ₂	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	251	7 -Cl	9 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
242	7 -Cl	7 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	252	7 -Cl	10 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
243	7 -Cl	8 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	253	7 -Cl	7 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
244	7 -Cl	9 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	254	7 -Cl	8 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
245	7 -Cl	10 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	255	7 -Cl	9 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
246	7 -Cl	7 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	256	7 -Cl	10 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
247	7 -Cl	8 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	257	7 -Cl	7 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
248	7 -Cl	9 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	258	7 -Cl	8 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
249	7 -Cl	7 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	259	7 -Cl	9 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
250	7 -Cl	8 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	260	7 -Cl	8 -S-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

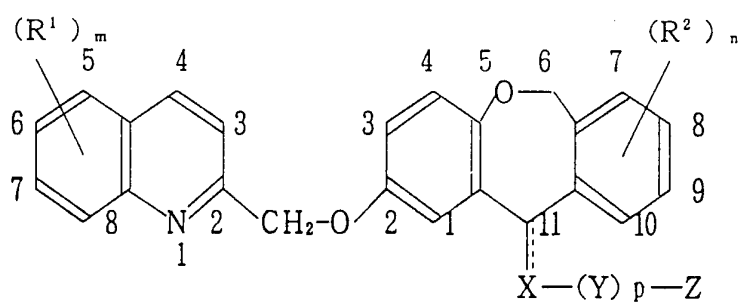


表 1 4

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
261	6 -F 7 -Cl	H	-S-CH ₂ -COOH	271	6 -F 7 -Cl	H	-S-CH ₂ -Tet
262	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	272	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -Tet
263	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₃ -COOH	273	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₃ -Tet
264	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₄ -COOH	274	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₄ -Tet
265	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₅ -COOH	275	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₅ -Tet
266	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₇ -COOH	276	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₈ -Tet
267	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₉ -COOH	277	6 -F 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₁₀ -Tet
268	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	278	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$
269	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	279	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Tet} \end{array}$
270	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	280	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Tet} \end{array}$

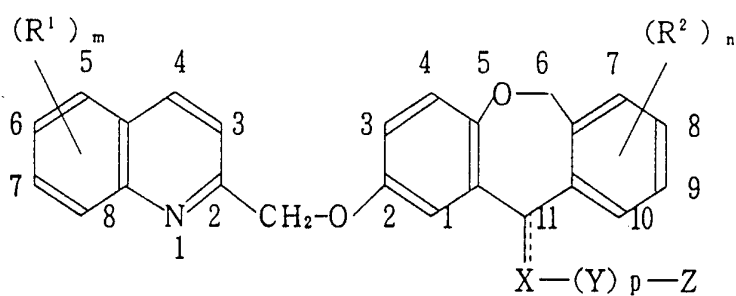


表15

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
281	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-(CH_2)_2-NH-C-CH_3 \end{array}$	291	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$
282	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-(CH_2)_2-NH-C-CF_3 \end{array}$	292	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$
283	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-(CH_2)_3-NH-C-CF_3 \end{array}$	293	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$
284	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NH-SO_2-CH_3$	294	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-COOH$
285	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NH-SO_2-C_2H_5$	295	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-Tet$
286	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NH-SO_2-CF_3$	296	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-(CH_2)_2-NH-C-Tet \end{array}$
287	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_3-NH-SO_2-CF_3$	297	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_3-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_5$
288	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_5$	298	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-CH_2-C-NH-SO_2-CH_3 \end{array}$
289	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$	299	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-(CH_2)_2-C-NH-SO_2-CF_3 \end{array}$
290	6 -F 7 -Cl	H	$-S-(CH_2)_2-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$	300	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -S-CH_2-C-NHSO_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$

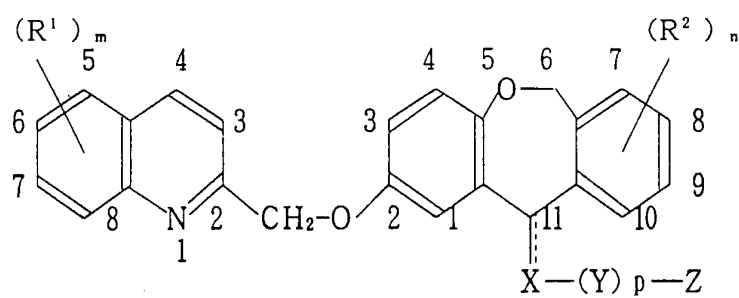


表16

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
301	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
302	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{CNHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$
303	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3 \end{array}$
304	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{CNHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \end{array}$
305	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{CNHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \end{array}$
306	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{CNHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Tet} \end{array}$
307	6 -F 7 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{Tet} \end{array}$
308	7 -F 6 -Cl	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}-\text{NH}-\text{Tet} \end{array}$

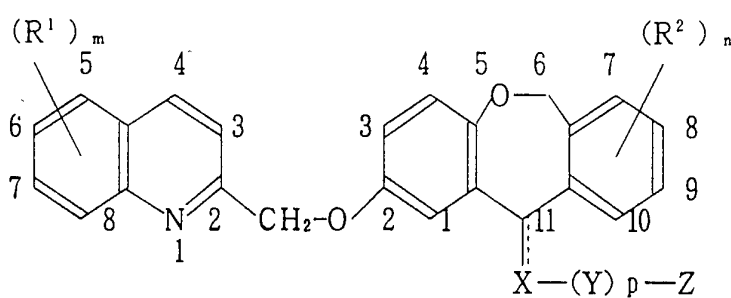


表 17

No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z	No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	-X-(Y) _p -Z
309	6 -F 7 -Cl	7 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	319	6 -F 7 -Cl	9 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
310	6 -F 7 -Cl	8 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	320	6 -F 7 -Cl	10 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
311	6 -F 7 -Cl	9 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	321	6 -F 7 -Cl	7 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
312	6 -F 7 -Cl	10 -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	322	6 -F 7 -Cl	8 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
313	6 -F 7 -Cl	7 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	323	6 -F 7 -Cl	9 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
314	6 -F 7 -Cl	8 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	324	6 -F 7 -Cl	10 -CH ₂ -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
315	6 -F 7 -Cl	9 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	325	6 -F 7 -Cl	7 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
316	6 -F 7 -Cl	10 -CH ₂ -Tet	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	326	6 -F 7 -Cl	8 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
317	6 -F 7 -Cl	7 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	327	6 -F 7 -Cl	8 -S-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
318	6 -F 7 -Cl	8 -COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH	328	6 -F 7 -Cl	10 -O-CH ₂ COOH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

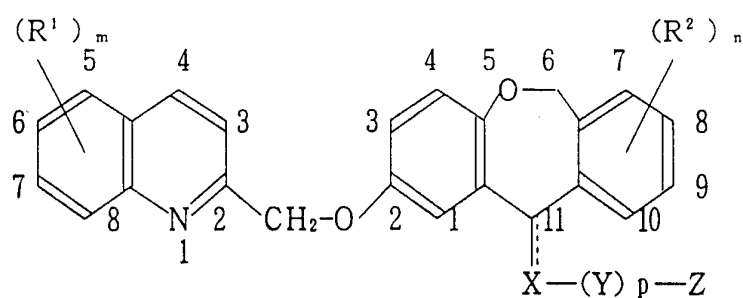
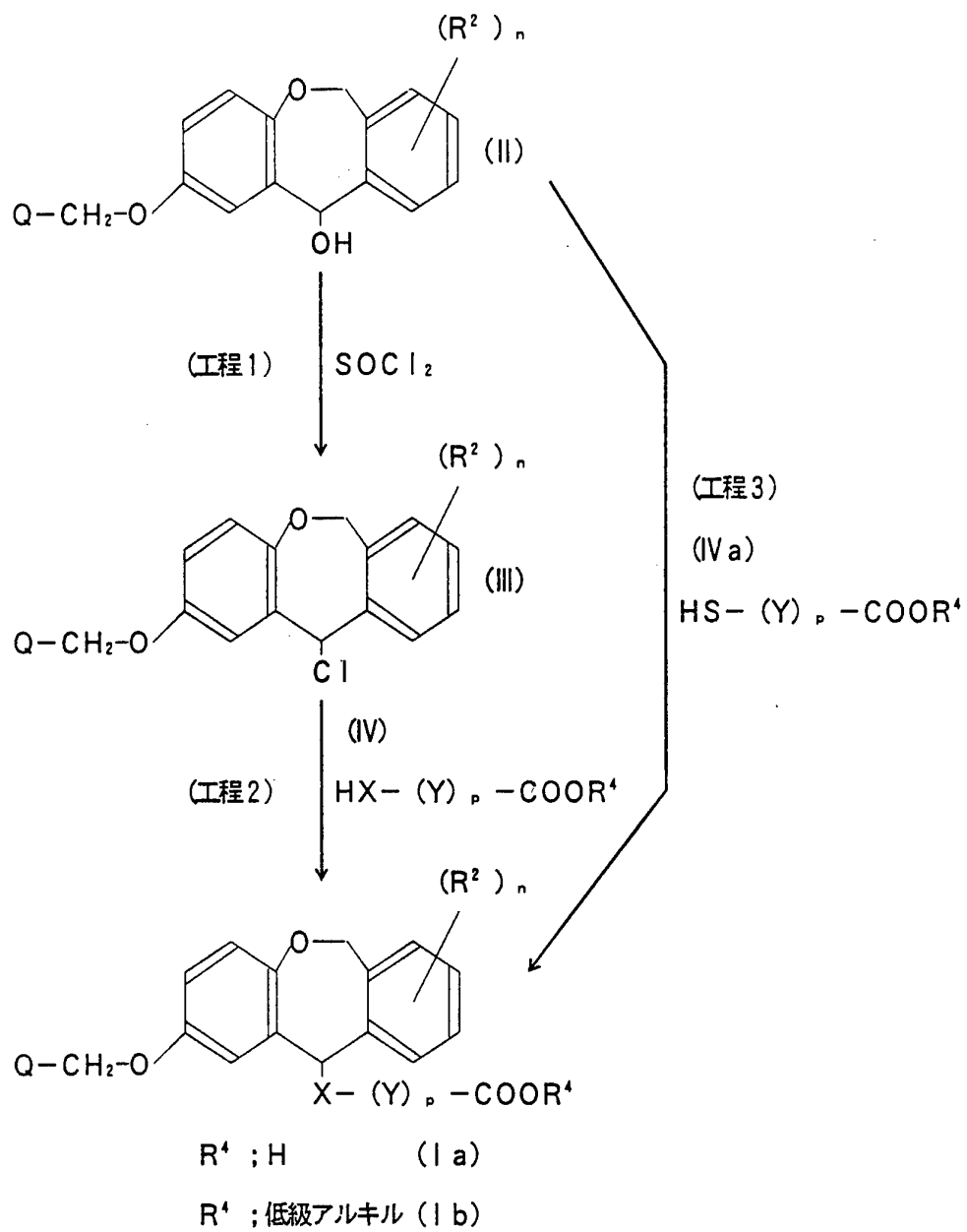


表18

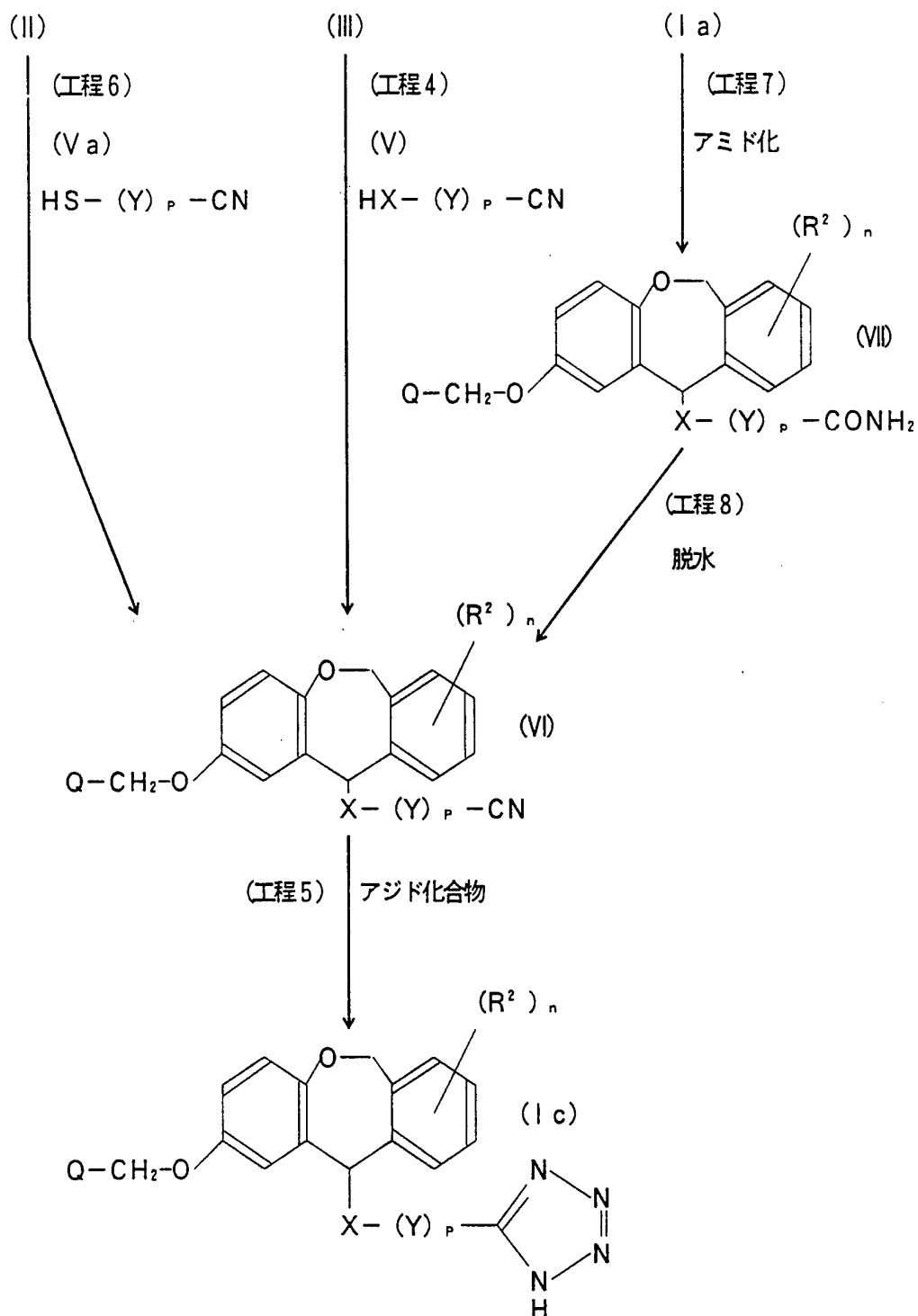
No.	(R ¹) _m	(R ²) _n	—X—(Y) _p —Z
329	5 -Cl 6 -F	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
330	6 -F 7 -Cl	7 -CN	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
331	6 -F 7 -Cl	8 -(CH ₂) ₂ -COCH ₃	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
332	6 -F 7 -Cl	8 -CH ₂ COCH ₃	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
333	6 -F 7 -Cl	8 -CH ₂ COC ₂ H ₅	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
334	6 -F 7 -Cl	8 -(CH ₂) ₂ -COC ₂ H ₅	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
335	6 -F 7 -Cl	8 -(CH ₂) ₃ -COCH ₃	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
336	6 -SCH ₃ 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
337	6 -SC ₂ H ₅ 7 -Cl	H	-S-(CH ₂) ₂ -COOH
338	6 -F 7 -Cl	8 -OH	-S-(CH ₂) ₂ -COOH

この発明の一般式 (I) で示される化合物は、例えば、以下に示す反応経路 A、B、C、D、E、F または G によって合成することができる。

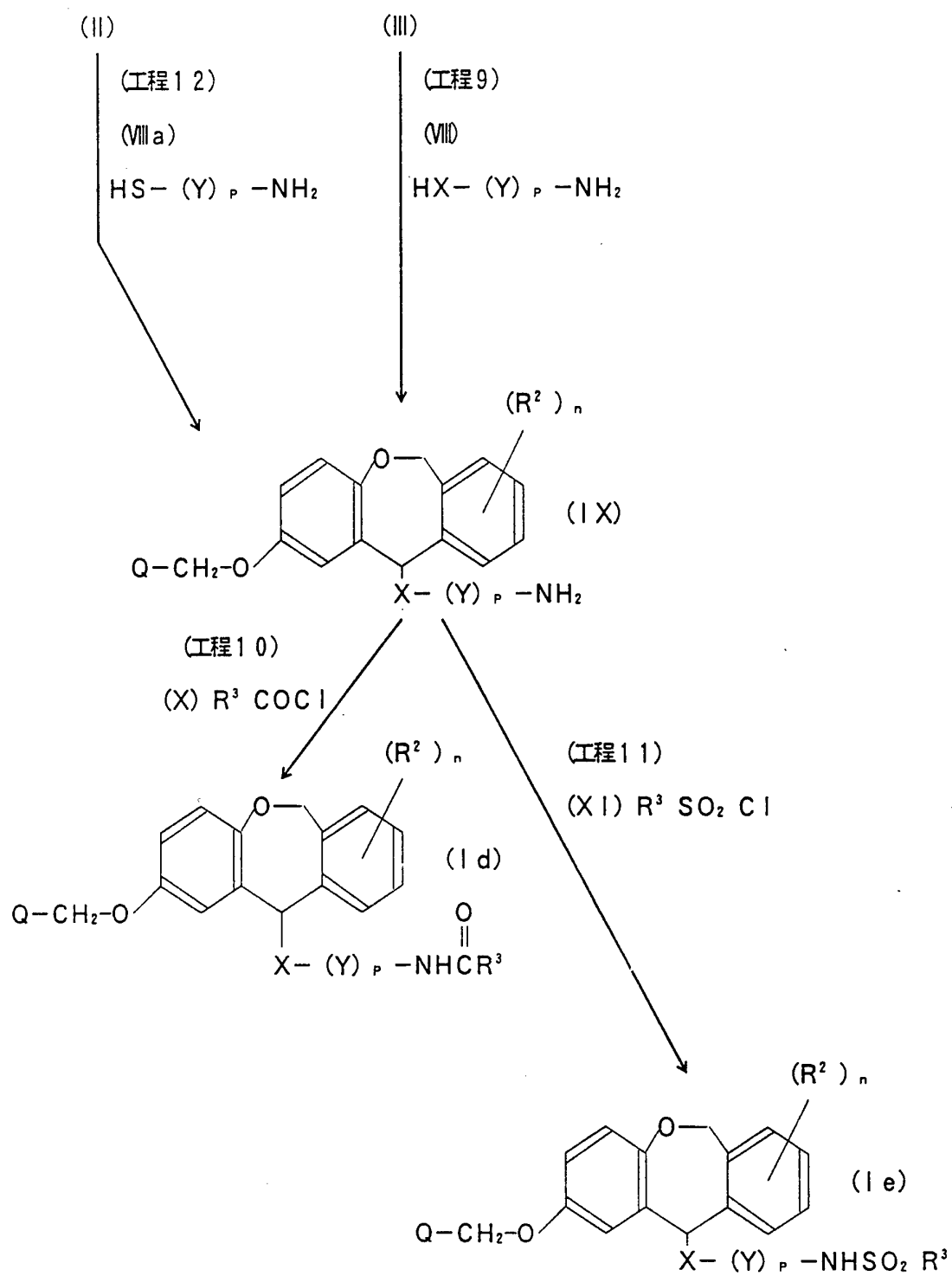
〔反応経路A〕



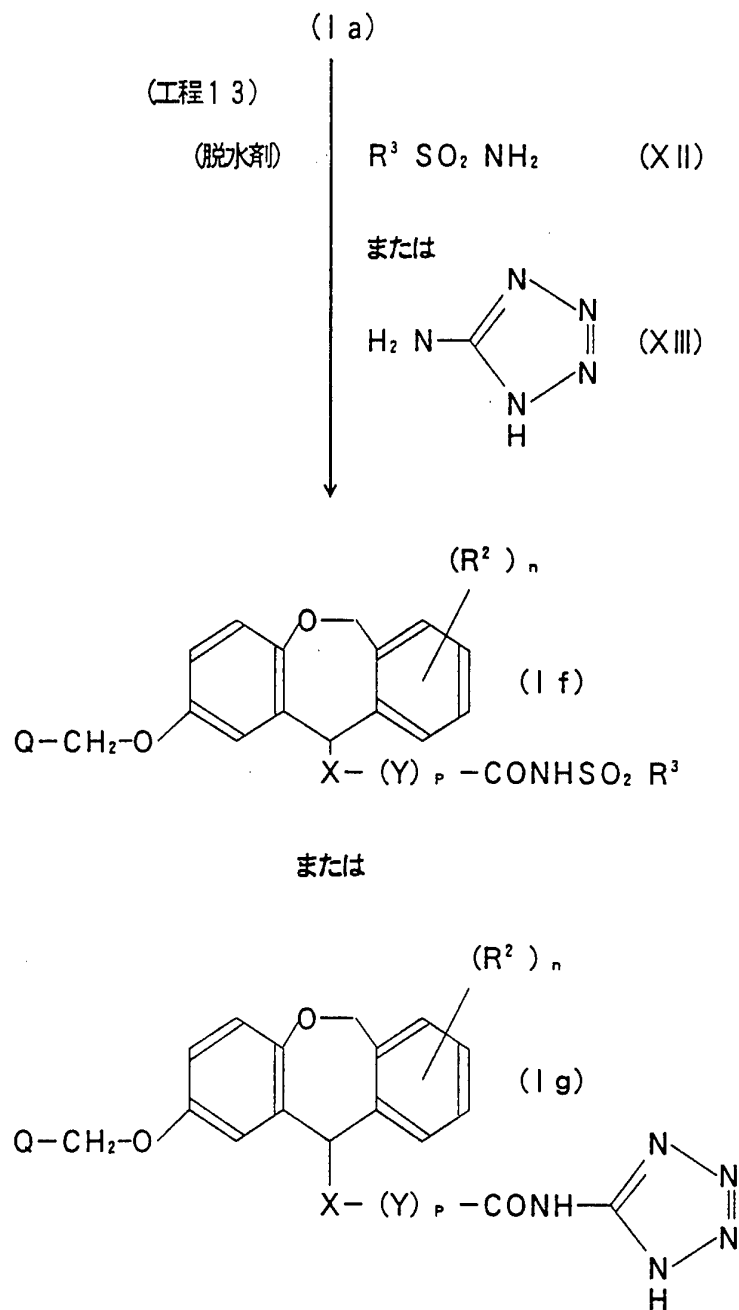
【反応経路B】



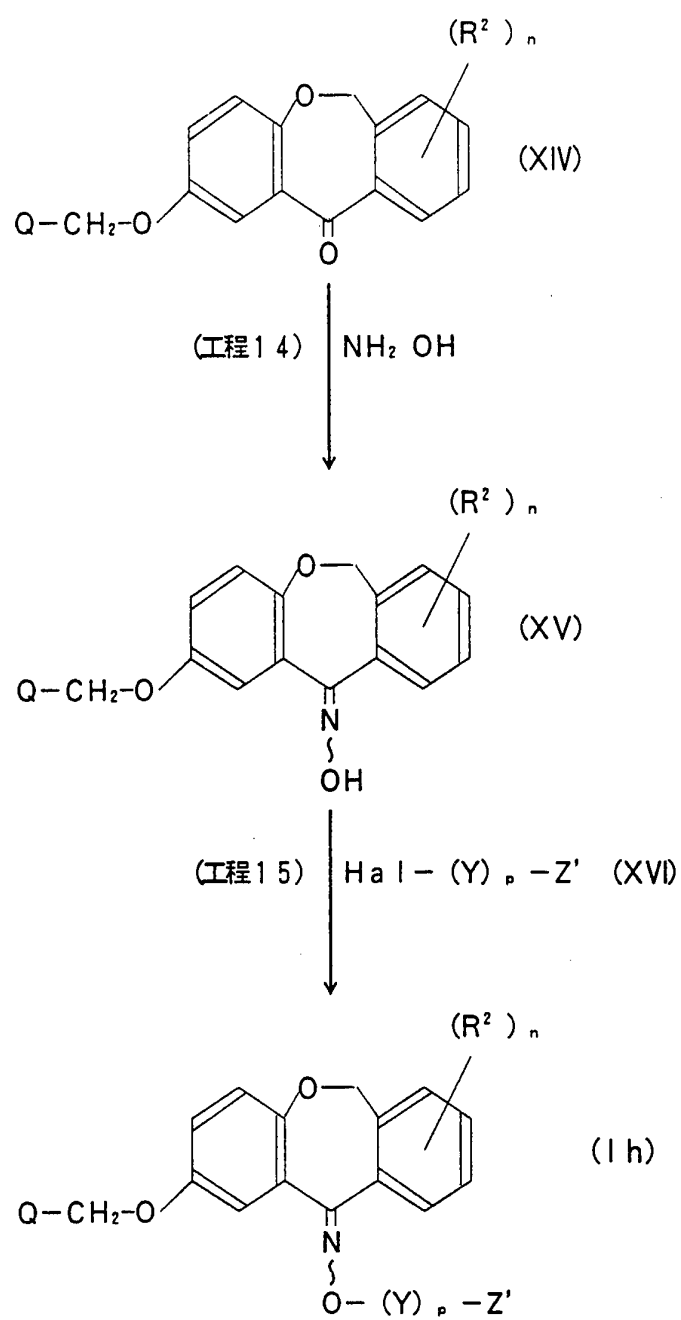
[反応経路 C]



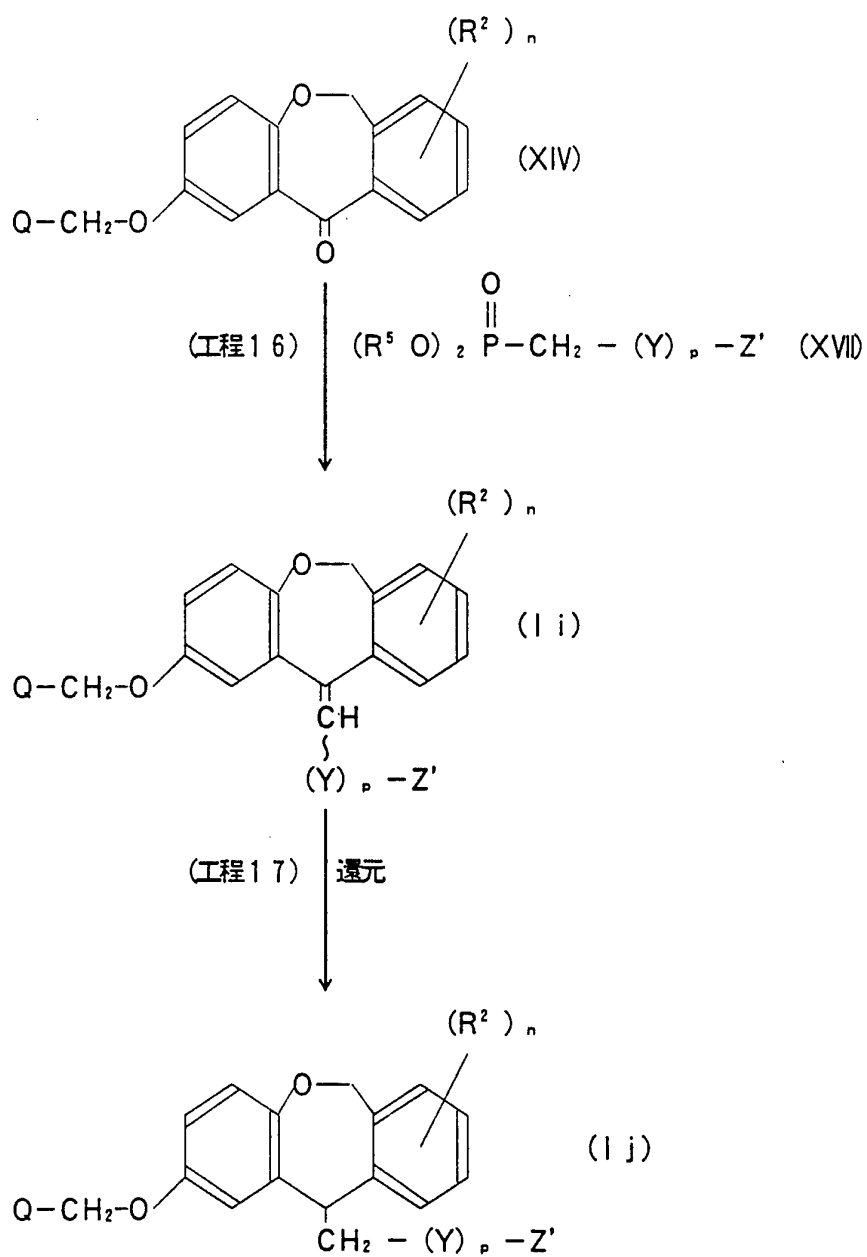
【反応経路D】



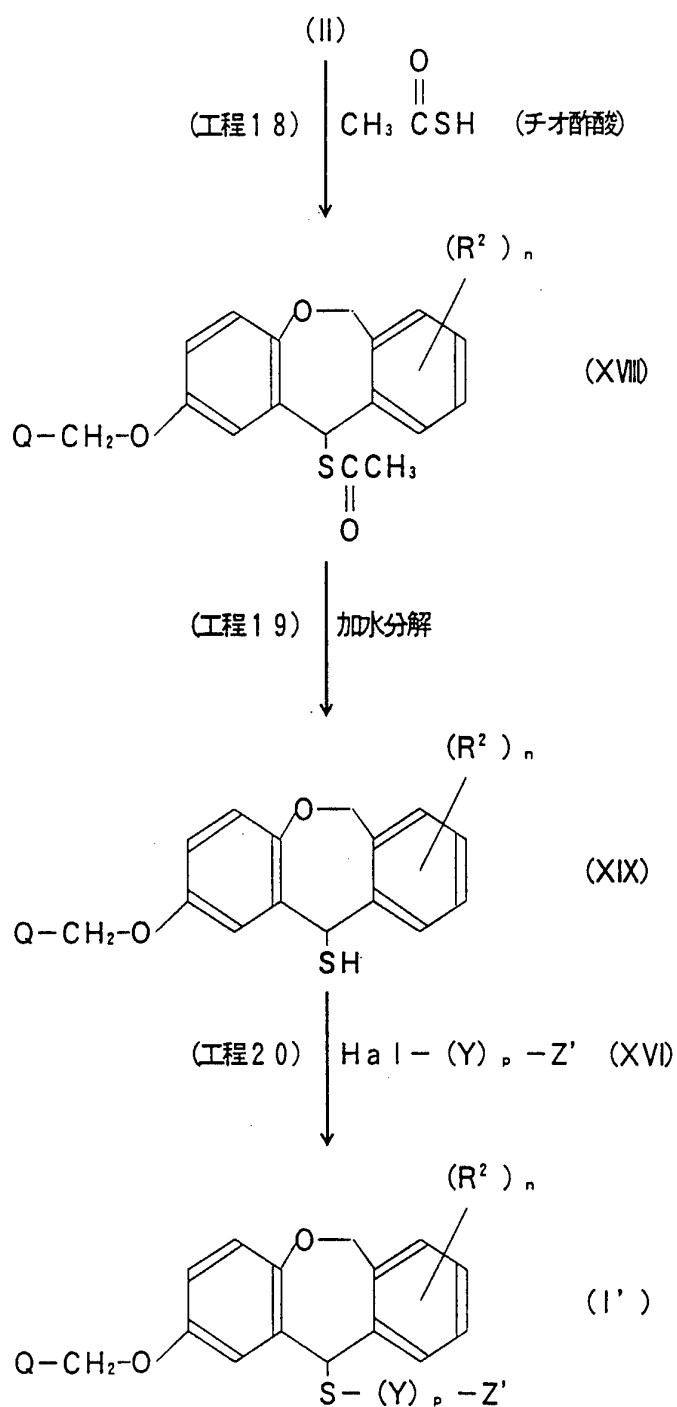
〔反応経路 E〕



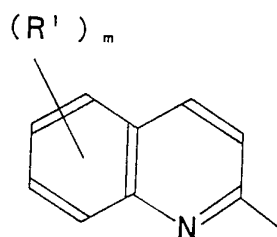
[反应経路 F]



〔反応経路 G〕



上記の反応経路において記載されている化学式中、 R^2 、 R^3 、X、Y、n および p は前記と同じ意味を有し、Q は、式



(R' および m は前記と同じ意味を有する) で示される基を表わし、 R^4 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、 R^5 は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を示し、 Hal は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を略記するものであり、さらに、 Z' は Z について前記したものと同一カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、(テトラゾール-5-イル) アミノカルボニル基、(テトラゾール-5-イル) カルボニルアミノ基、式 $-NH-CO-R^3$ 、式 $-NH-SO_2-R^3$ 、式 $-CO-NH-SO_2-R^3$ (R^3 は前記と同じ意味を有する) または式 $-CO-OR^6$ (R^6 は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す) を示す。

反応経路 A の工程 1 において、化合物 (I I) と 1 乃至 10 倍モル量、好ましくは 1 乃至 2 倍モル量の塩化チオニルとを、溶媒中あるいは無溶媒で反応させることにより、化合物 (I I I) が合成される。

使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類が挙げられる。

反応温度は、0 乃至 100℃、好ましくは 0 乃至 30℃ の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5 分乃至 10 時間、好ましくは 30 分乃至 5 時間である。

工程 2 において、化合物 (I I I) と 1 乃至 10 倍モル量、好ましくは 1 乃至

5 倍モル量の化合物 (I V) とを、溶媒中で、塩基の存在下に反応させることにより、化合物 (I a) または化合物 (I b) が合成される。

上記の反応に使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；酢酸エチルなどのエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が挙げられる。前記の溶媒としてはハロゲン化炭化水素類、ケトン類またはエーテル類が好ましい。

上記工程 2 において使用される塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。前記の塩基としては前記アミン類が好ましい。その塩基の使用量は、通常、化合物 (I I I) に対して 1 乃至 20 倍モル量、好ましくは 1 乃至 10 倍モル量である。

反応温度は、0 乃至 150℃、好ましくは 0 乃至 100℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5 分乃至 10 時間、好ましくは 30 分乃至 5 時間である。

化合物 (I a) は化合物 (I b) を酸性またはアルカリ性条件下、常法により加水分解することによっても合成される。

工程 3 において、化合物 (I I) と 1 乃至 5 倍モル量、好ましくは 1 乃至 2 倍モル量の化合物 (I V a) とを、溶媒中で、触媒（脱水剤）の存在下に反応させることにより、化合物 (I a) または化合物 (I b) が合成される。

工程 3 において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲ

ン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類が挙げられる。上記の溶媒としては前記ハロゲン化炭化水素類が好ましい。

工程 3 において使用される触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸類；メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸類；三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル複合体、塩化アルミニウムなどのルイス酸類が挙げられる。その触媒の使用量は、通常、化合物（I I）に対して 1 乃至 1 0 0 倍モル量、好ましくは 1 乃至 5 0 倍モル量である。

反応温度は、0 乃至 1 0 0 °C、好ましくは 0 乃至 3 0 °C の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5 分乃至 1 0 時間、好ましくは 3 0 分乃至 5 時間である。

反応経路 B の工程 4 において、化合物（I I I）と化合物（V）とから化合物（V I）を得る反応は、反応経路 A の工程 2 において記述したのと同様の反応条件によって行われる。

工程 5 において、化合物（V I）と 1 乃至 1 0 倍モル量、好ましくは 1 乃至 5 倍モル量のアジド化合物とを溶媒中で反応させることにより化合物（I c）が合成される。

工程 5 において使用されるアジド化合物として、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化リチウムなどのアルカリ金属アジド類；アジ化カルシウム、アジ化マグネシウムなどのアルカリ土類金属アジド類；トリ（ブチル）錫アジド、トリフェニル錫アジドなどの有機錫アジド類が挙げられる。該反応において、アジド化合物は、単独で用いるほか、例えば、塩化アルミニウム、塩化第二錫、塩化亜鉛、塩化チタン、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル複合体などのルイス酸類；塩化アンモニウム、塩化テトラメチルアンモニウムなどのアンモニウム塩類；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などのスルホン酸類；塩化リチウムなどのアルカリ金属塩化物類；トリエチルアミン塩酸塩などのアミン塩類と併

用してもよい。

工程5において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミドなどの非プロトン性極性溶媒；テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、石油エーテルなどの脂肪族炭化水素類が挙げられる。

反応温度は、0乃至200℃、好ましくは0乃至150℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、1乃至72時間、好ましくは3乃至48時間である。

工程6において、化合物(II)と化合物(Va)とから化合物(VI)を得る反応は、反応経路Aの工程3において記述したと同様の反応条件によって行われる。

工程7において一般式(I)におけるZがカルボキシ基である化合物(Ia)の反応性誘導体とアンモニアとを、溶媒中でアミド化反応させることにより、化合物(VII)が合成される。

化合物(Ia)の反応性誘導体としては、例えば、化合物(Ia)の酸ブロマイド化物、酸クロライド化物のような化合物(Ia)の酸ハライド化物；化合物(Ia)とイミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールなどから得られる化合物(Ia)の活性化アミド化物；化合物(Ia)とN-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド、2, 4, 5-トリクロロフェノール、2-ヒドロキシキノリンなどから得られる化合物(Ia)の活性エステル化物が挙げられる。

化合物(Ia)の反応性誘導体である化合物(Ia)の酸ハライド化物は常法に従って製造することができ、例えば、前記の化合物(Ia)を、不活性溶媒中で、塩化チオニル、臭化チオニル、五塩化リンなどのハロゲン化合物と反応させることにより合成することができる。

また、化合物(Ia)の反応性誘導体である化合物(Ia)の活性化アミド化物も常法に従って製造することができ、例えば、化合物(Ia)のトリアゾール

アミド化物の場合は、前記の化合物（I a）を、不活性溶媒中、1，1'－カルボニルジイミダゾールと反応させて合成することができる。

さらに、化合物（I a）の反応性誘導体である化合物（I a）の活性エステル化物も常法に従って製造することができ、例えば、前記の化合物（I a）で表わされるカルボン酸誘導体とN－ヒドロキシコハク酸イミド、N－ヒドロキシフタルイミド、2，4，5－トリクロロフェノール、2－ヒドロキシキノリンなどのヒドロキシ化合物類を、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの縮合剤の存在下に、不活性溶媒中で縮合させることにより合成できる。

工程7における化合物（I a）の反応性誘導体とアンモニアとのアミド化反応において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；水が挙げられる。

反応温度は、－80乃至150℃、好ましくは－50乃至100℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5分乃至20時間、好ましくは30分乃至10時間である。

工程8において、化合物（V I I）を脱水剤を用いて溶媒中あるいは無溶媒下で脱水することにより、化合物（V I）が合成される。

使用される脱水剤としては、五酸化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル、無水酢酸、ホスゲン、クロロギ酸エチルエステル、トリフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどが挙げられる。

工程8において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ピリジン、コリジン、ルチジンなどのアミン類が挙げられる。

反応温度は、0乃至250℃、好ましくは0乃至100℃の範囲で行われる。

反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5分乃至10時間、好ましくは30分乃至5時間である。

反応経路Cの工程9において、化合物(III)と化合物(VIII)とから化合物(IX)を得る反応は、反応経路Aの工程2において記述したと同様の反応条件によって行われる。

工程10において、化合物(IX)と1乃至10倍モル量、好ましくは1乃至5倍モル量の化合物(X)とを、溶媒中で、塩基の存在下に反応させることにより、化合物(Id)が合成される。

工程10において使用される溶媒としては、反応経路Aの工程2において記述したと同様の溶媒が挙げられるが、好ましくはハロゲン化炭化水素類、非プロトン性極性溶媒である。

工程10において使用される塩基としては、反応経路Aの工程2において記述したと同様の塩基が挙げられる。その塩基の使用量は、通常、化合物(IX)に対して1乃至10倍モル量、好ましくは1乃至5倍モル量である。また、この工程10の反応においては、塩基としてアミン類を用いる場合には、無溶媒下に反応を行うこともできる。

反応温度は、0乃至100℃、好ましくは0乃至50℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、5分乃至10時間、好ましくは30分乃至5時間で行われる。

工程11において、化合物(IX)と化合物(XI)とから化合物(Ie)を得る反応は、反応温度-50乃至100℃、好ましくは-20乃至50℃の範囲で行われる以外は、反応経路Cの工程10において記述したと同様の反応条件によって行われる。

工程12において、化合物(II)と化合物(VIIIa)とから、化合物(IX)を得る反応は、反応経路Aの工程3において記述したと同様の反応条件によって行われる。

反応経路Dの工程13において、化合物(Ia)と、1乃至10倍モル量、好ましくは1乃至5倍モル量の化合物(XII)または化合物(XIII)とを、溶媒中で、縮合剤の存在下に反応させることにより、化合物(I f)または化合

物 (I g) が合成される。

工程 13 において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルなどのニトリル類；酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられる。前記の溶媒としては、前記ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性極性溶媒が好ましい。

工程 13 において使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、オキシ塩化リン、三塩化リン、ジフェニルアジ化ホスホリル、ジフェニルホスフィン酸クロライドなどが挙げられる。

工程 13 における反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、その塩基の例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどのアミン類が挙げられる。

反応温度は、0 乃至 150℃、好ましくは 0 乃至 100℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、10 分乃至 72 時間、好ましくは 30 分乃至 48 時間である。

反応経路 E の工程 14 において、化合物 (XIV) と 1 乃至 20 倍モル量、好ましくは 1 乃至 15 倍モル量のヒドロキシルアミン塩酸塩とを、溶媒中、塩基の存在下に反応させることにより、化合物 (XV) が合成される。

工程 14 において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのア

ルコール類などが挙げられる。

工程 1 4 において使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ピリジン、コリジン、ルチジンなどのアミン類などが挙げられる。前記の塩基としては、前記アミン類が好ましい。

反応温度は、20乃至300℃、好ましくは50乃至200℃の範囲で行われる。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、15分乃至72時間、好ましくは1乃至48時間である。

工程 1 5 において、化合物 (X V) と 1 乃至 10 倍モル量、好ましくは 1 乃至 5 倍モル量の化合物 (X V I) とを、溶媒中で、塩基の存在下に縮合反応させることにより、化合物 (I h) が合成される。

使用される溶媒は、反応経路 A の工程 2 において記述したものと同様の溶媒が挙げられるが、特にケトン類、非プロトン性極性溶媒が好ましい。

工程 1 5 において使用される塩基は、反応経路 A の工程 2 において記述したものと同様の塩基が挙げられるが、特にアルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩が好ましい。

前記の塩基の使用量、反応温度、反応時間などの反応条件は、反応経路 A の工程 2 において記述したと同様である。

反応経路 F の工程 1 6 において、化合物 (X I V) と 1 乃至 10 倍モル量、好ましくは 1 乃至 5 倍モル量の化合物 (X V I I) のアニオンとを、溶媒中で反応させることにより、化合物 (I i) が合成される。

化合物 (X V I I) のアニオンは、化合物 (X V I I) を塩基で処理することにより生成する。前記のアニオン生成反応で使用される塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化リチウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、メチルリチウム、ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの金属アミド類を挙げることができ、特にアルカリ金属水素化物が好ましい。

工程 16 において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタンなどのエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒が挙げられる。前記の溶媒としては、エーテル類が好ましい。

化合物 (X V I I) のアニオンの生成反応は、 -50 乃至 100°C 、特に -10 乃至 50°C の範囲で行われることが好ましい。また、前記の反応で生成した化合物 (X V I I) のアニオンと化合物 (X I V) との反応は 0 乃至 300°C 、特に 50 乃至 200°C の範囲で行われることが好ましい。反応時間は、化合物 (X V I I) のアニオンの生成反応では、 30 分乃至 3 時間であり、化合物 (X I V) と化合物 (X V I I) のアニオンとの反応では、 30 分乃至 48 時間であることが好ましい。

工程 17 において、化合物 (I i) を溶媒中、触媒の存在下に、水素によって接触還元することにより、化合物 (I j) が合成される。

工程 17 において使用される溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類が挙げられる。前記の溶媒としては前記アルコール類が好ましい。

工程 17 において使用される触媒は、例えば、パラジウム-炭素、白金黒、ロジウム-炭素が挙げられる。工程 17 の反応において水素分圧は、 1 乃至 10 気圧、特に 1 乃至 3 気圧であることが好ましい。

反応温度は、 0 乃至 100°C 、特に 20 乃至 80°C の範囲で行われることが好ましい。反応時間は、前記の他の条件によって異なるが、通常、 15 分乃至 10 時間、特に 30 分乃至 5 時間であることが好ましい。

反応経路 G の工程 18 において、化合物 (I I) とチオ酢酸とから化合物 (X V I I I) を得る反応は、反応経路 A の工程 3 において記述したと同様の反応条件によって行われる。

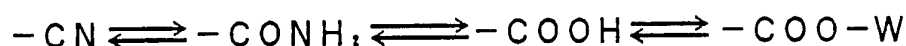
工程 19 において化合物 (X V I I I) をアルカリ性条件下、常法により加水

分解することにより、化合物 (X I X) が合成される。

工程 20 において化合物 (X I X) と化合物 (X V I) とから化合物 (I') を得る反応は、反応経路 E の工程 15 おいて記述したと同様の反応条件によって行われる。

一般式 (I) で表わされる化合物のうち R^2 または Z がテトラゾール-5-イル基を含む基である化合物は、相当するシアノ化合物から反応経路 B の工程 5 において記述したと同様の反応条件によって合成される。

また、化合物 (I) の分子中に含まれるシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基および保護されたカルボキシ基は、下記の式の如く常法によって相互に変換される。

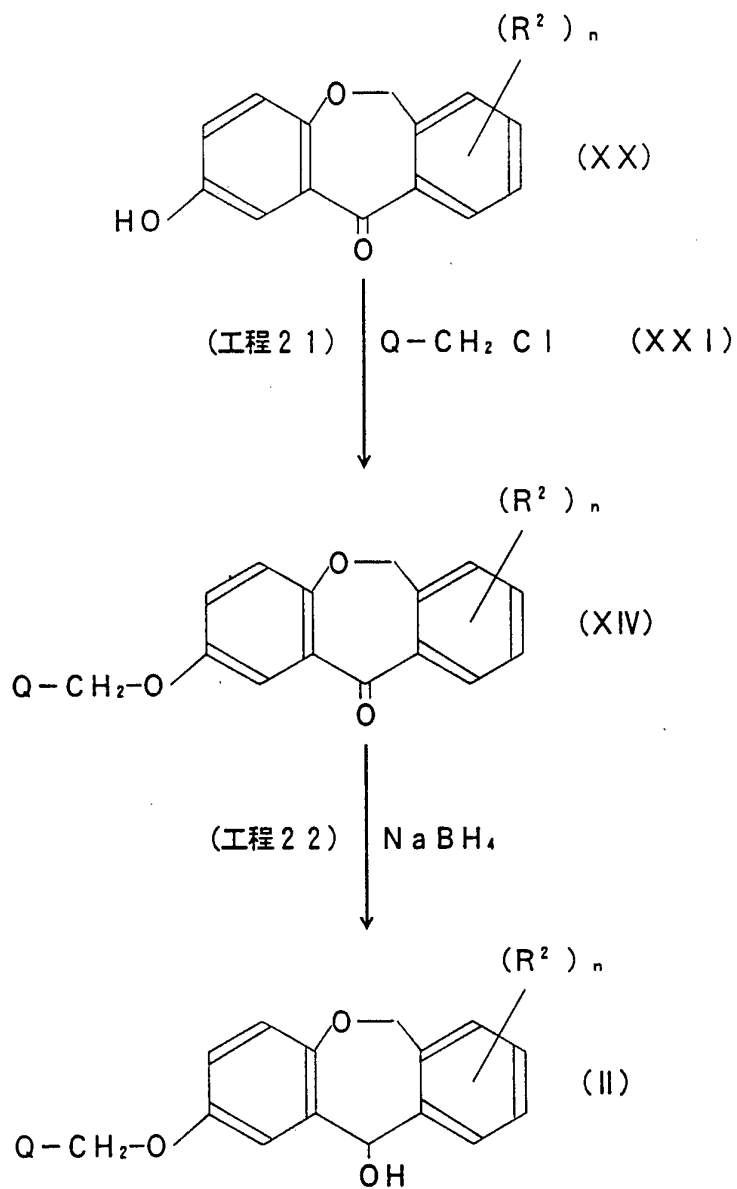


(W は前記した保護基を示す)

なお、この相互交換反応においてカルボン酸体 ($-\text{COOH}$) からアミド体 ($-\text{CONH}_2$) への変換およびアミド体からシアノ体 ($-\text{CN}$) への変換は、それぞれ反応経路 B の工程 7 および工程 8 について述べたと同様にして行われる。

上記の反応経路 A、B、C、D、E、F および G において使用される化合物 (I V)、(V)、(V I I I)、(X)、(X I)、(X I I)、(X I I I)、(X V I)、(X V I I) およびその他の副原料はいずれも公知化合物である。また、化合物 (I I) および (X I V) は以下に示す反応経路 H に従って容易に製造される。

〔反応経路H〕



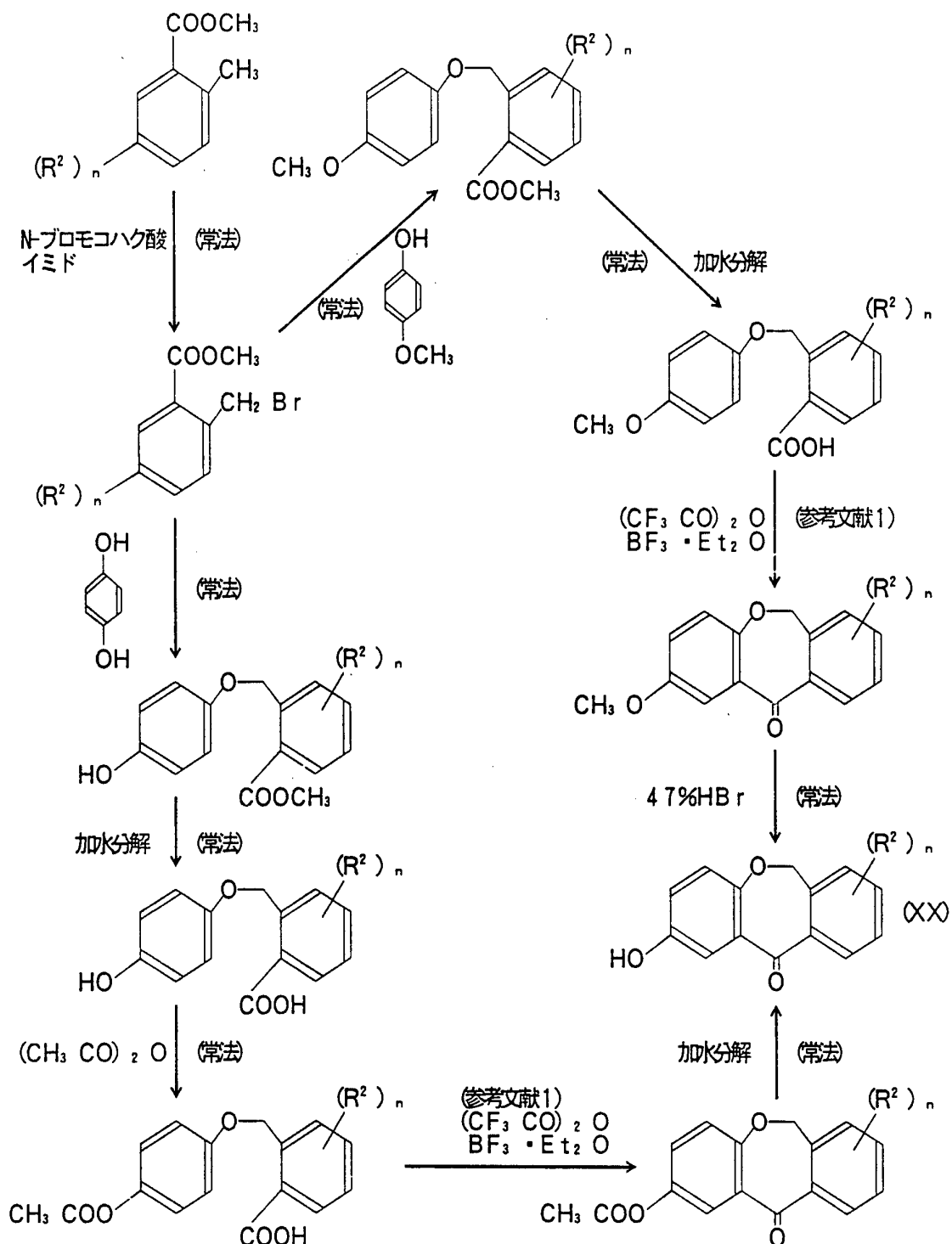
(上記反応経路における化学式中、 R^2 、 n および Q は前記と同じ意味を有する)

反応経路Hの工程21において、化合物(X X)と化合物(X X I)とから化合物(X I V)を得る反応は、反応経路Eの工程15において記述したと同様の反応条件によって行われる。

工程22における、化合物(X I V)から化合物(I I)への還元反応は、公知の方法、例えば、エタノールあるいはメタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法などにより行われる。

なお、反応経路Hにおいて出発物質として使用される化合物(X X)および化合物(X X I)は、常法および文献既知の方法の組合せにより、例えばそれぞれ以下に示す反応経路IおよびJに従って製造される。

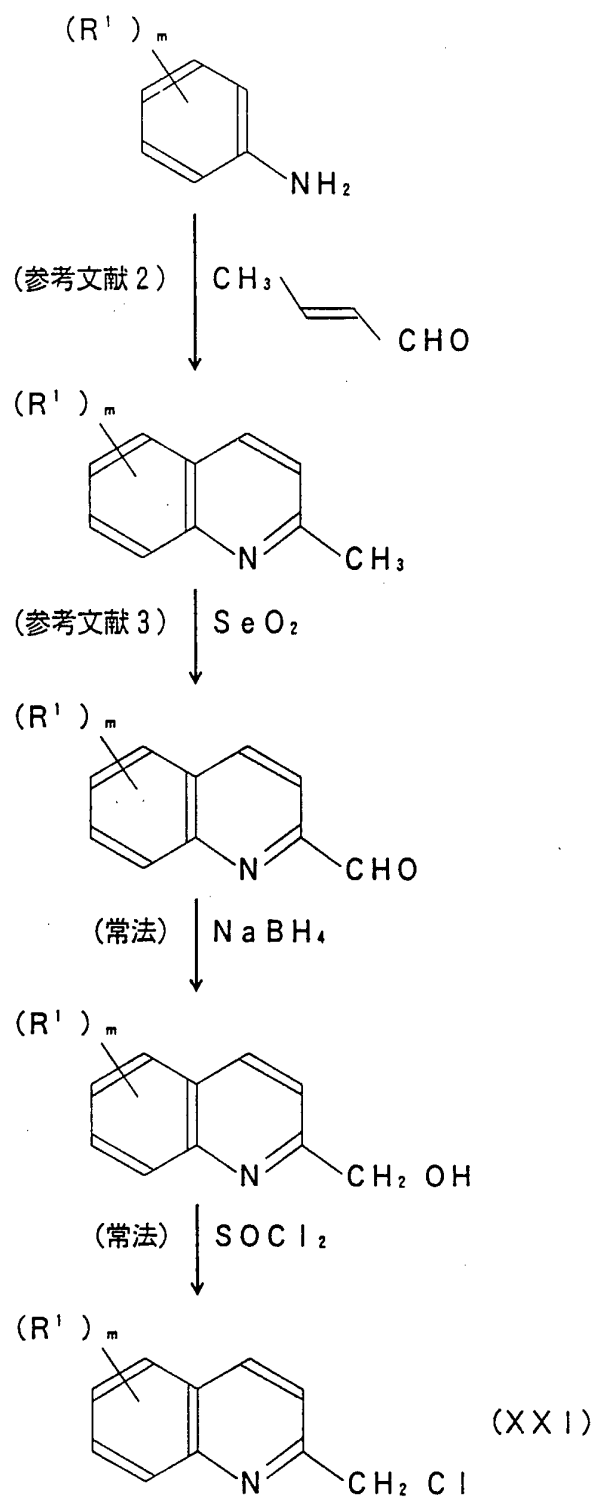
[反応経路各1]



(上記反応経路における化学式中、 R^2 および n は前記と同じ意味を有し、「 Et 」はエチル基の略である。)

(参考文献1) Chem. Pharm. Bull., 39, 2564 (1991)

〔反応経路 J〕



(上記反応経路における化学式中、R' および m は前記と同じ意味を有する。

)

(参考文献 2) J. Org. Chem., 42, 911 (1977)

(参考文献 3) Chem. Pharm. Bull., 32, 4914 (19

84)

反応終了後、各反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物を処理することによって得られ、さらに必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また、本発明の一般式（I）の化合物は、必要に応じて常法に従って所望の塩に変換される。

このようにして製造される一般式（I）の化合物には、光学異性体または幾何（シス、トランスまたはE、Z）異性体が存在する場合がある。そのような場合には、所望により光学分割または分離された原料化合物を用いて上記の反応を行うことによって、対応する目的化合物の光学異性体または幾何異性体を得ることができる。また、光学異性体または幾何異性体混合物を、通常の光学分割法または分離法に従って処理し、それぞれの異性体を得ることも可能である。

一般式（I）においては、光学異性体、幾何異性体のそれぞれおよび混合物が全て単一の式で示されているが、本発明がそれらの各異性体およびその混合物を含むものであることは言うまでもない。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

11-（2-カルボキシエチルチオ）-2-（7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル）メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン
：（例示化合物 262）

2-（7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル）メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1 g を、氷冷下撹拌しつつ、トリフルオロ酢酸 8 ml と塩化メチレン 6 ml との混合液へ添加し、次いで、溶液に 3-メルカプトプロピオン酸 0.25 g を加え、2 時間氷冷下撹拌した。反応終了後、氷水 180 ml を加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 3 に調整した後、水層を塩化メチレン 200 ml で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して、標題化合物 0.63 g を白色粉末として得た。

m. p. 180~183℃

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 2. 42 (2H, t), 2. 55-2. 75 (2H, m), 4. 83 (1H, d), 5. 00 (1H, s), 5. 28 (2H, s), 6. 06 (1H, d), 6. 77 (1H, d), 6. 83 (1H, dd), 6. 95 (1H, d), 7. 25-7. 35 (4H, m), 7. 67 (1H, d), 7. 70 (1H, d), 8. 14 (1H, d), 8. 23 (1H, d), 11. 80-12. 20 (1H, br. s)

実施例 2

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン: (例示化合物 182)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

帯黄白色粉末

m. p. 169~172°C (分解)

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 2. 43 (2H, t), 2. 55-2. 70 (2H, m), 4. 84 (1H, d), 4. 99 (1H, s), 5. 31 (2H, s), 6. 07 (1H, d), 6. 78 (1H, d), 6. 84 (1H, dd), 6. 95 (1H, d), 7. 25-7. 35 (4H, m), 7. 52 (1H, dd), 7. 69 (1H, d), 7. 85 (1H, d), 8. 05 (1H, s), 8. 25 (1H, d)

実施例 3

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン: (例示化合物 230)

2-(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 167~171°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.42 (2H, t), 2.59-2.71 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.02 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.27-7.35 (4H, m), 7.32-7.51 (4H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 8.24 (1H, d)

実施例 4

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 233)

2-(7-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと 3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 161~163°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.46 (2H, t), 2.62-2.74 (2H, m), 4.88 (1H, d), 5.06 (1H, s), 5.34 (2H, s), 6.10 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.30-7.34 (3H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 8.32 (1H, d)

実施例 5

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 232)

2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと 3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

帯橙白色粉末

m. p. 178~180°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 2.43 (2H, t), 2.61-2.72 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.01 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.15-7.34 (4H, m), 7.67 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.21 (1H, d)

実施例 6

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-ジフルオロメトキシキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 236)

2-(7-ジフルオロメトキシキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 180~184°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 2.41 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 4.83 (1H, d), 5.02 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.25-7.35 (4H, m), 7.39 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.27 (1H, d), 11.80-12.20 (1H, br. s)

実施例 7

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(8-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 234)

2-(8-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6,

11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(3/4 H₂O付加物として)

帯黄白色粉末

m. p. 185~188°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.43 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.02 (1H, s), 5.35 (2H, s), 6.07 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.25-7.35 (H, m), 7.40-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 11.80-12.20 (1H, br. s)

実施例8

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(5,7-ジクロロキノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン : (例示化合物235)

2-(5,7-ジクロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

帯橙白色粉末

m. p. 183~185°C (分解)

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.43 (2H, t), 2.60-2.73 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.02 (1H, s), 5.32 (2H, s), 6.07 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.27-7.32 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.57 (1H, d)

実施例9

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-エチルキノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン : (例示化合物2

31)

2-(6-エチルキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(H₂O付加物として)

白色粉末

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.34 (3H, t), 2.42 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 4.85 (2H, q), 4.83 (1H, d), 5.01 (1H, s), 5.29 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.25-7.35 (4H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.96 (1H, d), 8.18 (1H, d)

実施例10

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-メトキシキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物229)

11-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 174~175°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.43 (2H, t), 2.59-2.72 (2H, m), 4.83 (1H, d), 4.99 (1H, s), 5.28 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.24-7.33 (4H, m), 7.38 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, d)

実施例11

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ

－ 6, 11－ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：（例示化合物 122）

（1／4 H₂O 付加物として）

11－ヒドロキシ－2－（キノリン－2－イル）メトキシ－6, 11－ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと 3－メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

帯橙白色粉末

m. p. 186～190℃

¹H NMR (δ, CDCl₃－DMSO－d₆) ; 2.41 (2H, t), 2.57－2.66 (2H, m), 4.84 (1H, d), 5.09 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.04 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.32 (4H, m), 7.58 (1H, d), 7.65－7.74 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.29 (1H, d)

実施例 12

11－（2－カルボキシエチルチオ）－2－（7－クロロキノリン－2－イル）メトキシ－10－メチル－6, 11－ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：（例示化合物 239）

2－（7－クロロキノリン－2－イル）メトキシ－11－ヒドロキシ－10－メチル－6, 11－ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと 3－メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

（1／4 H₂O 付加物として）

白色粉末

m. p. 184～185℃（分解）

¹H NMR (δ, CDCl₃－DMSO－d₆) ; 2.44 (2H, t), 2.47 (3H, s), 2.69 (2H, t), 4.77 (1H, d), 5.31 (1H, d), 5.32 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.12 (2H, m), 7.53 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.28 (1H, d)

実施例 13

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)
メトキシ-8-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン:
 (例示化合物 237)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

微黄色針状晶

m. p. 177~179°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.44 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.78 (1H, d), 4.96 (1H, s), 5.31 (2H, s), 6.03 (1H, d), 6.75-6.85 (4H, m), 6.92 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.50-7.55 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, d), 11.80-12.10 (1H, br. s)

実施例 14

8-ブロモ-11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)
メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン:
 (例示化合物 238)

8-ブロモ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色針状晶

m. p. 181~182.5°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.47 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 4.80 (1H, d), 4.98 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.98 (1H, d), 6.75-6.90 (2H, m), 6.94 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.35-7.45 (

2 H, m), 7. 50 – 7. 55 (1 H, m), 7. 68 (1 H, d), 7. 83 (1 H, d), 7. 05 (1 H, d), 8. 24 (1 H, d), 11. 90 – 12. 20 (1 H, br. s)

実施例 15

11 – (2 – カルボキシエチルチオ) – 2 – (7 – クロロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 7 – シアノ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン: (例示化合物 240)

2 – (7 – クロロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 7 – シアノ – 11 – ヒドロキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3 – メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

微黄色粉末

m. p. 193 ~ 195 °C

¹H NMR (δ, CDCl₃ – DMSO – d₆) ; 2. 50 (2 H, t), 2. 55 – 2. 80 (2 H, m), 5. 06 (1 H, s), 5. 25 (1 H, d), 5. 38 (2 H, s), 6. 05 (1 H, d), 6. 89 (2 H, s), 6. 96 (1 H, s), 7. 41 (1 H, t), 7. 55 (1 H, dd), 7. 63 (1 H, d), 7. 73 (1 H, d), 7. 85 (1 H, d), 8. 14 (1 H, s), 8. 30 (1 H, d)

実施例 16

11 – (2 – カルボキシエチルチオ) – 8 – カルボキシメチルチオ – 2 – (7 – クロロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン: (例示化合物 260)

8 – カルボキシメチルチオ – 2 – (7 – クロロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 11 – ヒドロキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3 – メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

褐色粉末

m. p. 165 ~ 167 °C

¹H NMR (δ, CDCl₃ – DMSO – d₆) ; 2. 47 (2 H, t),

2. 55-2. 75 (2H, m), 3. 66 (2H, s), 4. 80 (1H, d), 4. 94 (1H, s), 5. 32 (2H, s), 5. 99 (1H, d), 6. 75-6. 90 (2H, m), 6. 92 (1H, d), 7. 18 (1H, d), 7. 25-7. 35 (2H, m), 7. 52 (1H, dd), 7. 69 (1H, d), 7. 82 (1H, d), 8. 07 (1H, s), 8. 23 (1H, d)

実施例 17

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 180)

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/2 H₂O 付加物として)

淡褐色粉末

m. p. 151~153°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆): 2. 48 (2H, t), 2. 55-2. 80 (2H, m), 4. 94 (1H, d), 5. 07 (1H, s), 5. 35 (2H, s), 6. 07 (1H, d), 6. 83 (1H, d), 6. 88 (1H, dd), 6. 99 (1H, d), 7. 43 (1H, d), 7. 58 (1H, t), 7. 69 (1H, d), 7. 76 (1H, td), 7. 87 (1H, d), 8. 02 (1H, d), 8. 03 (1H, s), 8. 08 (1H, d), 8. 26 (1H, d)

実施例 18

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 243)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと

3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

褐色粉末

m. p. 170~172°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.49 (2H, t), 2.55-2.95 (2H, m), 4.94 (1H, d), 5.06 (1H, s), 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.00-8.10 (3H, m), 8.23 (1H, d)

実施例19

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-7-(テトラゾール-5-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン: (例示化合物242)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-7-(テトラゾール-5-イル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピンと3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

微黄色粉末

m. p. 122~125°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.53 (2H, t), 2.60-2.80 (2H, m), 5.11 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.67 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.75-6.90 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.40-7.45 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.66 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, d)

実施例20

7-カルバモイル-11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセ

ピン：(例示化合物 241)

実施例 15 で得られた化合物 11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-7-シアノ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 0.85 g のエタノール 10 ml 溶液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣に水を加えた後、1N-塩酸で pH を約 3 に調整し折出した結晶を酢酸エチルに溶かした。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.25 g を微黄色粉末として得た。

(1/4 H₂O 付加物として)

m. p. 187~189°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.47 (2H, t), 2.55-2.75 (2H, m), 5.07 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.39 (1H, d), 6.02 (1H, d), 6.75-6.90 (3H, m), 6.97 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.40-7.50 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.35 (1H, d)

実施例 21

11-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：(例示化合物 181)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.88 g の塩化メチレン 21 ml 溶液に、氷冷下攪拌しつつ塩化チオニル 0.34 ml を加え、同温度で 30 分間攪拌して 11-クロロ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンを生成させた。反応液から溶媒を留去後、残渣を塩化メチレン 20 ml に溶かし、氷冷下攪拌しつつ、トリエチルアミン 1.25 ml およびチオグリコール酸メチル 1.69 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。その反応液から溶媒を留去した後、エタノール 60 ml および 1N-水酸化ナトリウム水溶液 45 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を

留去後、残渣に氷水 150 ml を加え、1 N-塩酸で pH を約 2 に調整した後、水層を塩化メチレン 150 ml で抽出した。有機層を水洗した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し標題化合物 0.54 g を白色粉末として得た。

m. p. 179~181°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 3.03 (2H, s), 4.85 (1H, d), 5.26 (1H, d), 5.30 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.86 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.27-7.34 (4H, m), 7.52 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.26 (1H, d)

実施例 22

11-カルボキシメチルチオ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 121)

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンおよびチオグリコール酸とを用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/2 H_2O 付加物として)

白色粉末

m. p. 174~179°C

^1H NMR (δ , CDCl_3) ; 3.15 (1H, d), 3.24 (1H, d), 4.85 (1H, d), 5.18 (1H, s), 5.35-5.50 (2H, m), 5.94 (1H, d), 6.80-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.20-7.30 (4H, m), 7.59 (1H, t), 7.70-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, d), 8.15-8.20 (1H, d), 8.28 (1H, d)

実施例 23

11-(1-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 128)

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒド

ロジベンズ〔b, e〕オキセピンおよび2-メルカプトプロピオン酸とを用いて、実施例1と同様に反応させて、標題化合物を得た。

黄色粉末

m. p. 179.5~181°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 1.22-1.31 (3 H, m), 3.15-3.30 (1 H, m), 4.84-4.88 (1 H, m), 5.24-5.34 (3 H, m), 5.93-6.06 (1 H, m), 6.76-8.24 (13 H, m)

実施例24

11-(3-カルボキシプロピルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン : (例示化合物183)

(1) 2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-メルカプト-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン1gおよび4-ブロモブタン酸エチル0.56gのアセトン25ml溶液に、炭酸カリウム0.43gを加え、3時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(3-エトキシカルボニルプロピルチオ)-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン0.86gを褐色油状物として得た。

^1H NMR (δ , CDCl_3) ; 1.24 (3 H, t), 1.77-1.86 (2 H, m), 2.27-2.50 (4 H, m), 4.12 (2 H, q), 4.84 (1 H, d), 4.86 (1 H, s), 5.32 (2 H, s), 6.11 (1 H, d), 6.58 (2 H, m), 6.89 (1 H, d), 7.18 (1 H, m), 7.23-7.29 (3 H, m), 7.50 (1 H, dd), 7.67 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 8.08 (1 H, d), 8.16 (1 H, d)

(2) 上記の(1)で得られた2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(3-エトキシカルボニルプロピルチオ)-6,11-ジヒドロジベン

ズ〔b, e〕オキセピン 0.84 g のエタノール 20 ml 溶液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液 1.9 ml を加え、1.5 時間加熱還流して加水分解反応を行った。その反応液から溶媒を留去後、残渣に氷水 300 ml を加え、1 N-塩酸で pH を約 4 に調整した。折出した結晶を塩化メチレンに溶解し、有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をアセトン-ヘキサン混液で洗浄し、標題化合物 0.68 g を白色粉末として得た。

m. p. 148~153°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.78-1.86 (2 H, m), 2.32-2.41 (2 H, m), 2.45-2.59 (2 H, m), 4.83 (1 H, d), 4.89 (1 H, s), 5.31 (2 H, s), 6.09 (1 H, d), 6.78-6.85 (2 H, m), 6.91 (1 H, d), 7.20-7.29 (4 H, m), 7.50 (1 H, d), 7.68 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 8.22 (1 H, d)

実施例 25

11-(5-カルボキシペンチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン : (例示化合物 185)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-メルカプト-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと 6-ブロモヘキサン酸エチルを用いて、実施例 24 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 160~166°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 1.26-1.59 (6 H, m), 2.21-2.58 (4 H, m), 4.83 (1 H, d), 4.88 (1 H, s), 5.32 (2 H, s), 6.11 (1 H, d), 6.78 (1 H, d), 6.84 (1 H, dd), 6.90 (1 H, d), 7.19 (1 H, d), 7.22-7.32 (3 H, m), 7.52 (1 H, dd), 7.70 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 8.05 (1 H, d), 8.25 (1 H, d)

実施例 26

11-カルボキシメトキシ-2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：(例示化合物 115)

(1) 2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2.5 g の塩化メチレン 60 ml 懸濁液に、氷冷下撹拌しつつ、塩化チオニル 0.45 ml を加え、同温度で、30 分間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン 40 ml に溶かし、氷冷下撹拌しつつ、グリコール酸メチル 4.8 ml およびトリエチルアミン 1.7 ml を加え、室温で 4.5 時間撹拌した。反応終了後、反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-メトキシカルボニルメチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 0.91 g を白色粉末として得た。

m. p. 144~147°C

¹H NMR (CDCl₃) ; 3.70 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.31 (1H, d), 5.33 (1H, s), 5.96 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.28-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.10 (1H, d)

(2) 上記の (1) で得られた 2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-メトキシカルボニルメチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 0.89 g のエタノール 50 ml 溶液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液 2.3 ml を加え、室温で 2 日間撹拌して加水分解した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣に、氷水 200 ml を加えた後、1N-塩酸で pH を約 4 に調整した。析出した結晶を濾取して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.19 g を帯橙白色粉末として得た。

m. p. 179~180°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 3.97 (3H, s), 4.86 (1H, d), 5.30 (2H, s), 5.35 (1H, s), 5.9

3 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.34 (4H, m), 7.67 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, d)

実施例 27

11-カルボキシメトキシ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 61)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとグリコール酸メチルを用いて、実施例 26 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(3/4 H₂O 付加物として)

白色粉末

m. p. 129~130°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆): 3.99 (2H, s), 4.85 (1H, d), 5.30 (2H, s), 5.35 (1H, s), 5.95 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 7.29-7.38 (4H, m), 7.51 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.24 (1H, d)

実施例 28

11-カルボキシメトキシ-2-(6-エチルキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 114)

(H₂O 付加物として)

2-(6-エチルキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとグリコール酸メチルを用いて、実施例 26 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 153~154°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆): 1.34 (3H, t), 2.85 (2H, q), 3.98 (2H, s), 4.86 (1H, d), 5.29 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.93 (1H, d), 6.76 (1

H, d), 6.92 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.25-7.65 (3H, m), 7.95 (1H, d), 8.19 (1H, d)

実施例 29

11-カルボキシメトキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物1)

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとグリコール酸メチルを用いて、実施例26と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/4 H₂O付加物として)

淡黄色粉末

m. p. 80~83°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆); 4.01 (3H, s), 4.86 (1H, d), 5.33 (2H, s), 5.36 (1H, s), 5.97 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.27-7.36 (4H, m), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.22 (1H, d)

実施例 30

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物192)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(2-シアノエチルチオ)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン1.4gのキシレン40ml溶液に、アジ化トリメチル錫1.25gを加え、8.5時間加熱還流した。冷却後、濃塩酸1.5mlを加え、室温で15分間攪拌後、1N-水酸化ナトリウム水溶液でpHを約4に調整した。析出した結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物70mgを淡橙色粉末として得た。

m. p. 142~147°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆); 2.77-2.90 (2

H, m), 3.08 (2H, t), 4.84 (1H, d), 4.93 (1H, s), 5.31 (2H, s), 6.03 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.23-7.33 (4H, m), 7.52 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.23 (1H, d)

実施例 3 1

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-(テトラゾール-5-イル)エトキシ]-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 7 2)

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(2-シアノエトキシ)-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとアゾ化トリメチル錫を用いて、実施例 3 0 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/4 H₂O 付加物として)

帯黄白色粉末

m. p. 90~93°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 3.14 (2H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 4.79 (1H, d), 5.18 (1H, s), 5.29 (2H, s), 5.63 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.25-7.34 (4H, m), 7.52 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.24 (1H, d)

実施例 3 2

2-(キノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物 1 3 2)

11-(2-シアノエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン 1.32 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、塩化アンモニウム 0.6 g およびナトリウムアジド 0.6 g を加え、120°C で 10 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を水

洗した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.3 g を微褐色粉末として得た。

m. p. 144 ~ 145. 5°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) ; 2.75 - 2.90 (2H, m), 3.00 - 3.10 (2H, m), 4.84 (1H, d), 4.89 (1H, s), 5.34 (2H, s), 6.02 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.20 - 7.35 (4H, m), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.40 (1H, td), 7.86 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.23 (1H, d)

実施例 33

2 - (キノリン-2-イル) メトキシ-11 - (テトラゾール-5-イル) メチルチオ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン : (例示化合物 131)

11-シアノメチルチオ-2 - (キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと塩化アンモニウムおよびナトリウムアジドを用いて、実施例 32 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/4 H_2O 付加物として)

白色粉末

m. p. 193 ~ 194°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) ; 3.79 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.88 (1H, d), 5.12 (1H, s), 5.29 (2H, s), 5.97 (1H, d), 6.80 - 6.90 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.20 - 8.35 (4H, m), 7.57 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.73 (1H, td), 7.84 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.22 (1H, d)

実施例 34

11 - {2 - (4-シアノフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ} - 2 - (キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ

ピン : (例示化合物 161)

11-(2-アミノエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン 4.65 g、4-シアノフェニルスルホニルクロライド 2.0 g およびトリエチルアミン 2.1 ml のアセトン 30 ml 溶液を、1.5 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、反応混合物を氷水中に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、得られた固体を塩化メチレン-ヘキサンで再結晶して、標題化合物 2 g を淡黄色結晶として得た。

m. p. 158~160°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.45-2.60 (2 H, m), 2.90-3.00 (2 H, m), 4.82 (1 H, d), 4.89 (1 H, s), 5.33 (2 H, s), 6.00 (1 H, d), 6.80 (1 H, d), 6.86 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 7.15-7.30 (4 H, m), 7.56 (1 H, t), 7.63 (1 H, t), 7.68 (1 H, d), 7.74 (1 H, td), 7.79 (2 H, dd), 7.85 (1 H, d), 7.96 (2 H, dd), 8.05 (1 H, d), 8.23 (1 H, d)

実施例 35

11-(2-フェニルスルホニルアミノエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン
: (例示化合物 208)

11-(2-アミノエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとフェニルスルホニルクロライドを用いて、実施例 34 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/4 H₂O 付加物として)

淡褐色粉末

m. p. 67~70°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.45-2.55 (2

H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 4.81 (1H, d), 4.93 (1H, d), 5.31 (2H, s), 6.02 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.20-7.30 (4H, m), 7.44-7.46 (1H, dd), 7.50-7.60 (4H, m), 7.69 (1H, d), 7.82-7.85 (3H, m), 7.03 (1H, d), 8.24 (1H, d)

実施例 36

11-[2-(4-カルボキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン: (例示化合物154)

実施例34で得られた11-[2-(4-シアノフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン0.4gのエタノール5ml懸濁液に1N-水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、6時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、不溶物を濾去した後、1N-塩酸でpHを約3に調整した。析出した結晶を濾取して、酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をヘキサンで再結晶して、標題化合物0.33gを黄白色粉末として得た。

m. p. 113~115°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆); 2.40-2.60 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.80 (1H, d), 4.91 (1H, s), 5.33 (2H, s), 6.01 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.15-7.30 (4H, m), 7.50 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.73 (1H, t), 7.86 (1H, d), 7.88 (2H, d), 8.05 (1H, d), 8.15 (2H, d), 8.23 (1H, d)

実施例 37

2-(キノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-[4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノ]エチルチオ]-6,11-ジヒドロジベ

ンズ〔b, e〕オキセピン：（例示化合物 155）

実施例 34 で得られた 11-〔2-（4-シアノフェニルスルホニルアミノ）エチルチオ〕-2-（キノリン-2-イル）メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 0.89 g、ナトリウムアジド 0.29 g および塩化アンモニウム 0.24 g のジメチルホルムアミド 5 ml 懸濁液を 120℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に加え、1N-塩酸で pH を約 3 に調整した。析出した結晶を濾取し、乾燥後、塩化メチレンで洗浄し、標題化合物 0.69 g を微黄色粉末として得た。

（1/2 H₂O 付加物として）

m. p. 199~200.5℃

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.40-2.60 (2 H, m), 2.85-3.00 (2 H, m), 4.80 (1 H, d), 4.89 (1 H, s), 5.33 (1 H, d), 6.00 (1 H, d), 6.78 (1 H, d), 6.83 (1 H, dd), 6.92 (1 H, d), 7.15-7.30 (5 H, m), 7.56 (1 H, t), 7.67 (1 H, d), 7.73 (1 H, td), 7.85 (1 H, d), 7.97 (2 H, dd), 8.05 (1 H, d), 8.23 (1 H, d), 8.27 (2 H, dd)

実施例 38

2-（キノリン-2-イル）メトキシ-11-〔2-（テトラゾール-5-イル）カルボニルアミノエチルチオ〕-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：（例示化合物 156）

ジメチルホルムアミド 1 ml とアセトニトリル 2 ml との混合液に、オキサリクロライド 0.31 ml のアセトニトリル 0.4 ml 溶液を -20℃ で滴下して、同温度で 15 分間攪拌し、次いで、ジボタシウムテトラゾール-5-カルボキシレート 0.57 g を加え、20 分間攪拌して、（テトラゾール-5-イル）カルボニルクロライドを生成させた後、この反応液に 11-（2-アミノエチルチオ）-2-（キノリン-2-イル）メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.29 g およびピリジン 1.2 ml のアセトニトリル 1.5 ml 溶液を滴下し、30 分間加熱還流した。その反応液を冷却した後、反応混

合物を氷水中に加え、濃塩酸でpHを約1に調整し、析出した結晶を濾取し、水-ジメチルホルムアミドの混合液で再結晶して、標題化合物0.57gを白色粉末として得た。

m. p. 213.5~215°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.63 (2H, br. s), 3.55 (2H, br. s), 4.84 (1H, d), 5.11 (1H, s), 5.32 (2H, s), 6.04 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.20-7.45 (4H, m), 7.57 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.74 (1H, t), 7.91 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.30 (1H, d), 9.27 (1H, s)

実施例39

11-[(フェニルスルホニル)アミノカルボニル]メチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン : (例示化合物220)

実施例21で得た11-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン0.27g、ベンゼンスルホンアミド0.9g及び4-ジメチルアミノピリジン0.14gと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.11gとの塩化メチレン10ml溶液を、室温で7日間攪拌した。その反応液に水10mlおよび1N-塩酸1.13mlを加えた後有機層を分液し、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物0.1gを淡褐色粉末として得た。

m. p. 130~135°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.91 (2H, d), 3.04 (1H, d), 4.82 (1H, d), 5.04 (1H, s), 5.27 (2H, s), 5.92 (1H, d), 6.78-6.86 (4H, m), 6.95 (1H, d), 7.20-7.30 (2H, m), 7.47-7.71 (

4 H, m), 7. 8 3 (1 H, d), 7. 9 1-7. 9 3 (2 H, m), 8. 0 1-8. 1 0 (2 H, m), 8. 2 4 (1 H, d)

実施例 4 0

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-[(2-メチルフェニルスルホニル)アミノカルボニル]エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 2 2 3)

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンと2-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 3 9と同様に反応させて、標題化合物を得た。

(1/2 H₂O付加物として)

淡黄色粉末

m. p. 87~90°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆); 2. 53-2. 60 (4 H, m), 2. 66 (3 H, s), 4. 80 (1 H, d), 4. 95 (1 H, s), 5. 30 (1 H, s), 6. 01 (1 H, d), 6. 78-6. 85 (2 H, m), 6. 95 (1 H, d), 7. 18-7. 35 (6 H, m), 7. 44-7. 52 (2 H, m), 7. 68 (1 H, d), 7. 80 (1 H, d), 8. 05 (1 H, d), 8. 16 (1 H, dd)

実施例 4 1

11-[(フェニルスルホニル)アミノカルボニル]メチルチオ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 1 6 0)

11-カルボキシメチルチオ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピンとベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 3 9と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 148~152°C

¹H NMR (δ, CDCl₃); 3. 03 (1 H, d), 3. 10 (1 H,

d), 4.78 (1H, s), 4.87 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.42 (1H, d), 5.81 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.86 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.20-7.35 (2H, m), 7.36 (3H, t), 7.60-7.55 (3H, m), 7.85 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.12 (2H, d), 8.23 (1H, d)

実施例 4 2

2-(キノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-[(テトラゾール-5-イル)アミノカルボニル]エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン: (例示化合物 169)

実施例 11 で得られた 11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ[b, e]オキセピン 0.92 g、5-アミノテトラゾール 0.21 g、および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.5 g および 4-ジメチルアミノピリジン 0.25 g との塩化メチレン 20 ml 溶液を室温で 2 日間攪拌した。この反応液を 1N-塩酸および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた固体をメタノールから再結晶して、標題化合物 0.5 g を微褐色粉末として得た。

(1/4 H₂O 付加物として)

m. p. 206~207. 5°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.74 (4H, br. s), 4.84 (1H, dd), 5.08 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.04 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.29 (4H, s), 7.58 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.10 (1H, s)

実施例 4 3

2-(キノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-[(テトラゾール-5-イル)

アミノカルボニル〕メチルチオ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：(例示化合物168)

11-カルボキシメチルチオ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンと5-アミノテトラゾールを用いて、実施例42と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 220~221. 5°C

¹H NMR (δ, CDCl₃-DMSO-d₆) ; 3.20-3.40 (2 H, m), 4.87 (1H, d), 5.28 (2H, s), 5.33 (1H, s), 5.98 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.25-7.35 (4H, m), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, d), 7.71 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.08 (1H, s), 15.77 (1H, br. s)

実施例44

11-カルボキシメトキシイミノ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン：(例示化合物53)

(1) 11-ヒドロキシイミノ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン0.6g及びブromo酢酸t-ブチルエステル0.37gのアセトン12ml溶液に、炭酸カリウム0.28gを加え、4時間加熱還流した。反応終了後反応液を濾過して、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、11-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)イミノ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン0.62gを帯黄白色粉末として得た。Mass (CI) ; m/z = 497 (M⁺ + 1)

(2) 上記の(1)で得られた11-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)イミノ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン0.62gの塩化メチレン15ml溶液にトリフルオロ酢酸3mlを加え、室温で30分間攪拌して加水分解した。反応液から溶媒を留去後、

残渣に氷水を加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液でpHを約4に調整し、折出した結晶を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物0.2 gを白色粉末として得た。

m. p. 207~209°C (分解)

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 4.62, 4.69 (合計1H, 各々s), 5.09, 5.16 (合計1H, 各々s), 5.32 (1H, s), 6.77-8.27 (13H, m)

実施例45

11-カルボキシメチレン-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン : (例示化合物47)

(1) 11-オキソ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン1.84 g及び64重量%水素化ナトリウム0.3 gのジメトキシエタン20 ml懸濁液に、ジエチルホスホノ酢酸メチル1.1 mlのジメトキシエタン10 ml溶液を加え、5時間加熱還流した。反応液から溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、11-メトキシカルボニルメチレン-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン2.3 gを褐色油状物として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 424 (M^+ + 1)$

(2) 前記の(1)で得られた11-メトキシカルボニルメチレン-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン2.4 gのエタノール50 ml溶液に1 N-水酸化ナトリウム水溶液6.6 mlを加え、室温で2時間攪拌して加水分解した。反応液から溶媒を留去した後、残渣に氷水を加え、1 N-塩酸でpHを約3に調整した。折出した結晶を水洗して、標題化合物1.68 gを微緑色粉末として得た。

m. p. 195~197°C

^1H NMR (δ , CDCl_3 -DMSO- d_6) ; 5.19 (2H, br. s), 5.26-5.33 (2H, m), 6.07-6.34 (1H, m), 6.

7.0 – 8.25 (13H, m)

実施例 46

11 – (2 – カルボキシエチルチオ) – 2 – (5 – クロロ – 6 – フルオロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン
: (例示化合物 329)

2 – (5 – クロロ – 6 – フルオロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 11 – ヒドロキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3 – メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色結晶

m. p. 135 ~ 139°C

¹H NMR (δ, CDCl₃) ; 2.60 – 2.75 (3H, m), 2.80 – 2.95 (1H, m), 4.84 (1H, d), 5.00 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.90 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.15 – 7.35 (4H, m), 7.64 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.15 – 8.25 (1H, m), 8.66 (1H, d)

実施例 47

11 – (2 – カルボキシエチルチオ) – 2 – (7 – クロロ – 6 – フルオロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 7 – シアノ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン : (例示化合物 330)

2 – (7 – クロロ – 6 – フルオロキノリン – 2 – イル) メトキシ – 7 – シアノ – 11 – ヒドロキシ – 6, 11 – ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3 – メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

帯黄白色粉末

m. p. 125 ~ 128°C

¹H NMR (δ, CDCl₃) ; 2.60 – 2.70 (1H, m), 2.70 – 2.85 (2H, m), 2.85 – 2.95 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.31 (1H, d), 5.36 (2H, s), 5.79 (1H, d)

, 6. 80-6. 90 (3H, m), 7. 33 (1H, t), 7. 45 (1H, d), 7. 57 (2H, t), 7. 73 (1H, d), 8. 18 (1H, d), 8. 29 (1H, d)

実施例 48

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-(2-アセチルエチル)-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン: (例示化合物 331)

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-(2-アセチルエチル)-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 115~118°C

¹H NMR (δ, CDCl₃); 2. 13 (3H, s), 2. 60-2. 70 (3H, m), 2. 70-2. 75 (2H, m), 2. 80-2. 90 (3H, m), 4. 79 (2H, d), 4. 97 (1H, s), 5. 34 (2H, s), 5. 86 (1H, d), 6. 77 (1H, d), 6. 82 (1H, dd), 6. 89 (1H, d), 7. 05 (2H, d), 7. 12 (1H, d), 7. 54 (1H, d), 7. 71 (1H, d), 8. 15 (1H, d), 8. 27 (1H, d)

実施例 49

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-エチルチオキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン: (例示化合物 337)

2-(7-クロロ-6-エチルチオキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンと 3-メルカプトプロピオン酸を用いて、実施例 1 と同様に反応させて、標題化合物を得た。

白色粉末

m. p. 177~179°C (分解)

^1H NMR (δ , CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) ; 1. 3 6 (3H, t), 2. 3 5-2. 4 5 (2H, m), 2. 5 0-2. 6 5 (2H, m), 3. 1 5 (2H, q), 4. 8 8 (1H, d), 5. 2 1 (1H, s), 5. 2 7 (2H, s), 5. 9 2 (1H, d), 6. 7 6 (1H, d), 6. 8 9 (1H, dd), 7. 0 4 (1H, d), 7. 3 0-7. 3 5 (4H, m), 7. 6 7 (1H, d), 7. 9 2 (1H, s), 8. 1 1 (1H, s), 8. 3 8 (1H, d), 11. 8 0-12. 2 0 (1H, br. s)

実施例 5 0

(+)-11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン : (例示化合物 2 6 2 の光学活性体)

実施例 1 で得られた、11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン 6. 1 2 g のジメチルホルムアミド 1 1 0 m l およびアセトニトリル 4 4 0 m l の混合溶液に、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸一水和物 1. 5 0 g を加え、3. 5 時間室温で攪拌した。一夜放置後、析出結晶を濾去し、母液に(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸一水和物 1. 5 g を加え、4 時間室温で攪拌した。一夜放置後、析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドとアセトニトリルとの混合液、次いでジエチルエーテルで洗浄して黄色結晶 3. 5 1 g を得た。

この結晶をジメチルスルホキシド 3 1. 6 m l と水 6 1. 8 m l との混合液に懸濁し、室温攪拌下、炭酸水素ナトリウム 3 9 7. 4 m g を加え、5 分間攪拌した。

生じた白色結晶を濾取し、精製水で洗浄し乾燥した。この結晶 2. 4 g をジメチルホルムアミドとメタノールとの混合液から再結晶して、標題化合物 3. 0 2 g を白色針状結晶として得た。

m. p. 1 8 0 ~ 1 8 1 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (δ , CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$) ; 2. 4 2 (2H, t), 2. 5 5-2. 7 5 (2H, m), 4. 8 3 (1H, d), 5. 0 0 (1H, s

), 5.28 (2H, s), 6.06 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.25-7.35 (4H, m), 7.67 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.23 (1H, d), 11.80-12.20 (1H, br. s)

$[\alpha]_D^{20} + 89.82^\circ$ (c=0.10, ジオキサン)

HPLC分析; 保持時間 11.5分、光学純度 100% ee.

分析条件

カラム: ULTRON ES-OVM, 4.6 X 150 mm

溶出液: 20 mM リン酸二水素ナトリウム溶液 (0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 5.5 に調整) / アセトニトリル / メタノール
= 40 / 13 / 8

流速: 0.8 ml / 分

検出: UV 254 nm

実施例 51

(-) - 11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン: (例示化合物 262 の光学活性体)

実施例 1 で得られた、11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン 6.12 g のジメチルホルムアミド 110 ml およびアセトニトリル 440 ml の混合溶液に、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸一水和物 1.50 g を加え、3.5 時間室温で攪拌した。一夜放置後、析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドとアセトニトリルとの混合液、次いでジエチルエーテルで洗浄して黄色結晶 3.50 g を得た。

この結晶をジメチルスルホキシド 31.6 ml と水 61.8 ml との混合液に懸濁し、室温攪拌下、炭酸水素ナトリウム 396.5 mg を加え、5 分間攪拌した。生じた白色結晶を濾取し、精製水で洗浄し、乾燥した。この結晶 2.34 g をジメチルホルムアミドとメタノールとの混合液から再結晶して、標題化合物 1.89 g を白色針状結晶として得た。

m. p. 182 ~ 184 °C

¹H NMR ; 実施例 50 と同じ。

$[\alpha]_D^{20}$ - 89.82° (c = 0.10, ジオキサン)

HPLC 分析 ; 保持時間 8.2 分、光学純度 100% ee.

分析条件 : 実施例 50 と同じ。

実施例 52

(+) - 11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン : (例示化合物 182 の光学活性体)

実施例 2 で得られた 11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンから実施例 50 と同様の操作により標題化合物を得た。

白色針状結晶

m. p. 182 ~ 184 °C

¹H NMR (δ , CDCl₃-DMSO-d₆) ; 2.43 (2H, t), 2.55 - 2.70 (2H, m), 4.84 (1H, d), 4.99 (1H, s), 5.31 (2H, s), 6.07 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.25 - 7.35 (4H, m), 7.52 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d)

$[\alpha]_D^{20}$ + 92.81° (c = 0.10, ジオキサン)

HPLC 分析 ; 保持時間 14.9 分、光学純度 100% ee.

分析条件 : 実施例 50 と同じ。

実施例 53

(-) - 11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン : (例示化合物 182 の光学活性体)

実施例 2 で得られた 11 - (2-カルボキシエチルチオ) - 2 - (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセ

ピンから実施例 5 1 と同様の操作により標題化合物を得た。

白色針状結晶

m. p. 181~182°C

^1H NMR ; 実施例 5 2 と同じ。

$[\alpha]_D^{20}$ -90.15° (c=0.10, ジオキサン)

HPLC 分析 ; 保持時間 7.8 分、光学純度 100% ee.

分析条件 : 実施例 5 0 と同じ。

参考例 1

7-クロロ-6-フルオロキナルジン

3-クロロ-4-フルオロアニリン 29.1 g の、水 40 ml と濃塩酸 62 ml との混合溶液に加熱還流下、クロトンアルデヒド 17.2 ml および水 2.6 ml の混合溶液を 35 分間で加え、2 時間加熱還流した。冷却後、反応液をジエチルエーテルで洗浄し、次いで水層に塩化亜鉛 27.2 g を加えて析出した結晶を濾取し 3 N-塩酸、イソプロピルアルコール次いでジエチルエーテルで洗浄した。結晶を氷水に加え、濃アンモニア水で pH を約 9 に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して標題化合物 10.7 g を得た。

Mass (CI) ; m/z = 196 ($M^+ + 1$)

参考例 2

7-クロロ-6-フルオロ-2-ホルミルキノリン

参考例 1 で得た 7-クロロ-6-フルオロキナルジン 10.73 g および二酸化セレン 12.17 g をジオキサン 210 ml と水 5.7 ml との混合液に懸濁し 130°C で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を塩化メチレンに溶かし、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標題化合物 11.19 g を得た。

Mass (CI) ; m/z = 210 ($M^+ + 1$)

参考例 3

7-クロロ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

参考例 2 で得た 7-クロロ-6-フルオロ-2-ホルミルキノリン 11.19

g のメタノール 250 ml 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム 3 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、氷水-塩化メチレンに分液し、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 7.84 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 212 (M^+ + 1)$

参考例 1、参考例 2 および参考例 3 に記したと同様の操作手順により参考例 4 ~ 12 の各標題化合物を得た。

参考例 4

7-クロロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 194 (M^+ + 1)$

参考例 5

6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 178 (M^+ + 1)$

参考例 6

7-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 178 (M^+ + 1)$

参考例 7

6-クロロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 194 (M^+ + 1)$

参考例 8

8-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 178 (M^+ + 1)$

参考例 9

5, 7-ジクロロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 228 (M^+ + 1)$

参考例 10

6-エチル-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 188 (M^+ + 1)$

参考例 11

5-クロロ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 212$ ($M^+ + 1$)

参考例 1 2

6-メトキシ-2-ヒドロキシメチルキノリン

Mass (CI) ; $m/z = 190$ ($M^+ + 1$)

参考例 1 3

7-ヒドロキシキナルジン

参考例 1 と同様の方法により得た 7-メトキシキナルジン 7.46 g の 47% 臭化水素酸溶液を 150°C で 14 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、濃アンモニア水で pH を約 8 に調整し析出した結晶を酢酸エチルに溶かし、有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標題化合物 4.8 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 160$ ($M^+ + 1$)

参考例 1 4

7-ジフルオロメトキシキナルジン

水酸化カリウム 8.4 g の水 25 ml 溶液に、氷冷攪拌下、参考例 1 3 で得られた 7-ヒドロキシキナルジン 4.83 g の塩化メチレン 40 ml 溶液を加えた。次いで反応液にテトラブチルアンモニウムブロマイド 0.97 g を加えた後、クロロジフルオロメタンを吹込み、同温度で 1 時間攪拌した。その反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物 5.28 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 210$ ($M^+ + 1$)

参考例 1 5

7-ジフルオロメトキシ-2-ヒドロキシメチルキノリン

参考例 1 4 で得られた 7-ジフルオロメトキシキナルジンから、参考例 2 および参考例 3 と同様にして標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 226$ ($M^+ + 1$)

参考例 1 6

3-シアノーオートルイル酸

3-アミノオートルイル酸 3 g の酢酸 8 m l、硫酸 8. 3 g および水 6. 5 m l 混合溶液に、氷冷撹拌下、亜硝酸ナトリウム 1. 5 g の水 2 m l 溶液を 1. 5 時間で滴下した。次いで、酢酸 3. 2 m l、硫酸 0. 4 g および水 5. 6 m l を追加した後、反応混合液を濾過し、反応濾液を調整した。一方、硫酸銅・5 水和物 5. 9 g の水 12. 7 m l 溶液に、室温撹拌下、シアン化カリウム 6. 5 g の水 12. 7 m l 溶液を滴下し、次いで炭酸水素ナトリウム 21. 5 g およびトルエン 70 m l を加えた。この反応溶液に上記の反応濾液を氷冷撹拌下、1 時間で滴下した後、80℃で30分間撹拌した。反応終了後1N-塩酸でpHを約3に調整し折出した結晶を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標題化合物 3. 8 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 162 (M^+ + 1)$

参考例 17

3-シアノーオートルイル酸メチル

参考例 16 で得られた 3-シアノーオートルイル酸 3. 2 g および濃硫酸 0. 5 m l のメタノール 25 m l 溶液を 2 日間、加熱還流した。この間、メタノール 5 m l および濃硫酸 0. 5 m l を 2 回追加した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 2. 62 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 176 (M^+ + 1)$

参考例 18

4-ブロモオートルイル酸メチル

4-ブロモトルイル酸から参考例 17 と同様にして、標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 229 (M^+ + 1)$

参考例 19

4-メトキシオートルイル酸メチル

4-ブロモオートルイル酸メチル 5 g のジメチルホルムアミド 20 m l 溶液に、28%ナトリウムメチラートメタノール溶液 12. 6 g およびヨウ化銅 4.

2 gを加え2時間加熱還流した。反応混合物に1 N-塩酸を加えて、pHを約2に調整し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物2.47 gを得た。

Mass (CI) ; $m/z = 181$ ($M^+ + 1$)

参考例 20

4-シアノ-オ-トルイル酸メチル

参考例18で得た4-ブロモ-オ-トルイル酸メチル1 gのジメチルホルムアミド0.7 ml溶液に、シアン化第一銅0.5 gを加え、6時間加熱還流した。次いで、反応混合物に水2.6 ml、濃塩酸0.5 mlおよび塩化第二鉄1.75 gを加え、60~70℃で、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去して、標題化合物0.76 gを得た。

Mass (CI) ; $m/z = 176$ ($M^+ + 1$)

参考例 21

2-ブロモメチル-4-シアノ安息香酸メチル

参考例20で得た4-シアノ-オ-トルイル酸メチル7.5 gの四塩化炭素50 ml溶液に過酸化ベンゾイル1.0 gおよびN-ブロモコハク酸イミド8.0 gを加え、8時間加熱還流した。この間に、N-ブロモコハク酸イミド3 gを追加した。得られた反応混合液を濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去して、標題化合物の粗製物20 gを得た。

Mass (CI) ; $m/z = 254$ ($M^+ + 1$)

参考例 22

4-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル安息香酸メチル

参考例21で得た2-ブロモメチル-4-シアノ安息香酸メチル20 gおよびハイドロキノン14.2 gのジメチルホルムアミド60 ml溶液に炭酸カリウム5.9 gおよび触媒量のヨウ化カリウムを加えて、90℃で3時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層

を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去して、標題化合物 9.5 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 284 (M^+ + 1)$

参考例 23

4-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル安息香酸

参考例 22 で得た 4-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル安息香酸メチル 9.5 g のメタノール 80 ml 溶液に 3 N-水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、濃硫酸で pH を約 2 に調整した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去して、標題化合物 5.2 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 270 (M^+ + 1)$

参考例 24

2-(4-アセトキシフェノキシ)メチル-4-シアノ安息香酸

参考例 23 で得た 4-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル安息香酸 5.2 g のピリジン 15.6 ml 溶液に、氷冷攪拌下、無水酢酸 5.5 ml を加えて、同温度で、1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、濃塩酸で pH を約 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を飽和食塩水、1 N-塩酸、更に、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標題化合物の粗製物 5.36 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 312 (M^+ + 1)$

参考例 25

2-アセトキシ-8-シアノ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンズ [b, e] オキセピン

参考例 24 で得た 2-(4-アセトキシフェノキシ)メチル-4-シアノ安息香酸 5.36 g の塩化メチレン 80 ml 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 3 ml およびトリフルオロボラン-ジエチルエーテル複合体 0.48 g を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液で中和し

、折出した結晶をクロロホルムで抽出した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物 2. 8 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 294 (M^+ + 1)$

参考例 26

8-シアノ-2-ヒドロキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 25 で得た 2-アセトキシ-8-シアノ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2. 8 g のメタノール 30 ml 溶液に、3 N-水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で pH を約 2 に調整した。折出した結晶を濾取し、酢酸エチルに溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液から溶媒を留去して、標題化合物 2. 35 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 252 (M^+ + 1)$

参考例 21 から参考例 26 に記したと同様の操作手順により参考例 27 ~ 29 の各標題化合物を得た。

参考例 27

8-ブロモ-2-ヒドロキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 305 (M^+ + 1)$

参考例 28

2-ヒドロキシ-8-メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 257 (M^+ + 1)$

参考例 29

7-シアノ-2-ヒドロキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 252 (M^+ + 1)$

参考例 30

2-メトキシ-10-メチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 21 から参考例 23、および参考例 25 に記したと同様の操作手順により、標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 255 (M^+ + 1)$

参考例 31

2-ヒドロキシ-10-メチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 30 で得た 2-メトキシ-10-メチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 3.39 g の 47% 臭化水素酸 17 ml 懸濁液を 4 時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に加え、析出した結晶を濾取した。結晶を 3% 水酸化ナトリウム水溶液 180 ml に溶かし、不溶物を濾去した。濾液の pH を 1N-塩酸で約 6 に調整し、析出した結晶を濾取後、結晶を酢酸エチルに溶かし、有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物 1.22 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 241 (M^+ + 1)$

参考例 32

2-ヒドロキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 25 および 31 に記したと同様の操作手順により標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 227 (M^+ + 1)$

参考例 33

2-ヒドロキシ-8-ヨード-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 27 で得た 8-ブロモ-2-ヒドロキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 3.3 g のヘキサメチルリン酸トリアミド 33 ml 溶液に、ヨウ化銅 (I) 10.35 g およびヨウ化カリウム 26.9 g

を加え、窒素気流下、160℃で4時間攪拌した。その反応液に水300mlおよび酢酸エチル400mlを加えた後、有機層を分液し水洗して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をクロロホルムで洗浄して標題化合物1.42gを得た。

Mass (CI) ; $m/z = 353$ ($M^+ + 1$)

参考例34

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例3で得た7-クロロ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルキノリン3gの塩化メチレン70ml懸濁液に、氷冷攪拌下、塩化チオニル2mlを加え、室温で2.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。

次いで、得られた濃縮残渣に、2-ヒドロキシ-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン3.21gおよび炭酸カリウム3.94gのジメチルホルムアミド28ml懸濁液を加え、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、1N-水酸化ナトリウム水溶液、更に水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物2.58gを得た。

Mass (CI) ; $m/z = 420$ ($M^+ + 1$)

参考例35

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例34で得た2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6,11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン2.58gのメタノール70ml懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム0.5gを加え、室温で11時間攪拌した。攪拌の間に、水素化ホウ素ナトリウム0.35gを2回追加した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。次いで有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた固体を塩化メチレン-ヘキサン混合液で洗浄して、標題化合物1.87

gを得た。 $\text{Mass (CI)}; m/z = 422 (M^+ + 1)$

参考例 3 4 及び参考例 3 5 に記したと同様の操作手順により、参考例 3 6 ～ 5
3 の各標題化合物を得た。

参考例 3 6

2 - (7 - クロロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ - 6, 1
1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 404 (M^+ + 1)$

参考例 3 7

2 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ - 6,
1 1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 388 (M^+ + 1)$

参考例 3 8

2 - (7 - フルオロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ - 6,
1 1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 388 (M^+ + 1)$

参考例 3 9

2 - (6 - クロロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ - 6, 1
1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 404 (M^+ + 1)$

参考例 4 0

2 - (7 - ジフルオロメトキシキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロ
キシ - 6, 1 1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 436 (M^+ + 1)$

参考例 4 1

2 - (8 - フルオロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ - 6,
1 1 - ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

$\text{Mass (CI)}; m/z = 388 (M^+ + 1)$

参考例 4 2

2 - (5, 7 - ジクロロキノリン - 2 - イル) メトキシ - 1 1 - ヒドロキシ -

6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 438 (M^+ + 1)$

参考例 4 3

2-(6-エチルキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 398 (M^+ + 1)$

参考例 4 4

11-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 400 (M^+ + 1)$

参考例 4 5

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 370 (M^+ + 1)$

参考例 4 6

2-(7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒドロキシ-10-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 418 (M^+ + 1)$

参考例 4 7

2-(7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒドロキシ-8-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 434 (M^+ + 1)$

参考例 4 8

8-ブロモ-2-(7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 482 (M^+ + 1)$

参考例 4 9

2-(7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-7-シアノ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 429$ ($M^+ + 1$)

参考例 50

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-8-シアノ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 429$ ($M^+ + 1$)

参考例 51

2-(5-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 422$ ($M^+ + 1$)

参考例 52

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-7-シアノ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 447$ ($M^+ + 1$)

参考例 53

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-ヨード-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 548$ ($M^+ + 1$)

参考例 54

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-8-メトキシカルボニルメチルチオ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 34 と同様にして得られた 8-ブロモ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2.27 g およびチオグリコール酸メチル 0.74 ml のアセトン 100 ml 溶液に炭酸カリウム 1.15 g を加え、窒素気流下、2 時間加熱還流した。反応中にチオグリコール酸メチル 0.74 g および炭酸カリウム 1.15 g を追加した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 N-塩酸で pH を約 8 にした。折出した結晶をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して標題化合物 2.41 g を得た。

Mass (FAB) ; $m/z = 507 (M^+ + 1)$

参考例 5 5

8-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 5 4 で得た 2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2.31 g のメタノール 60 ml 溶液に、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 5.7 ml を加え、6 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、1 N-塩酸で pH を約 4 に調整した。折出した結晶を濾取し、メタノールから再結晶して、標題化合物を得た。

Mass (FAB) ; $m/z = 492 (M^+ + 1)$

参考例 5 6

8-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 5 5 で得られた化合物から、参考例 3 5 と同様の方法によって標題化合物を得た。

Mass (FAB) ; $m/z = 494 (M^+ + 1)$

参考例 5 7

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 3 4 と同様の方法によって得られた 2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-8-シアノ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.07 g のキシレン 30 ml 懸濁液にアジ化トリメチル錫 1.03 g を加え、13 時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 1 ml を加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 4 に調整して折出した結晶を濾取した。結晶をクロロホルム-メタノール混合液に溶かし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物 1.25 g を得た。

Mass (EI) ; $m/z = 469 (M^+)$

参考例 5 8

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 5 7 の化合物から参考例 3 5 と同様の方法によって標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 472 (M^+ + 1)$

参考例 5 7 および参考例 3 5 に記したと同様の操作手順により、参考例 5 9 および 6 0 の各標題化合物を得た。

参考例 5 9

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-7-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (FAB) ; $m/z = 472 (M^+ + 1)$

参考例 6 0

11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

Mass (CI) ; $m/z = 438 (M^+ + 1)$

参考例 6 1

2-(7-クロロ-6-エチルチオキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2.0 g のジメチルホルムアミド溶液 80 ml にエチルメルカプタン 0.37 ml と炭酸カリウム 1.12 g を加え、90℃で4時間攪拌した。

冷却後析出する結晶を濾取し、水洗、次いでクロロホルム-ヘキサン(1:4)混液で洗浄し標題化合物 1.33 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 462 (M^+ + 1)$

参考例 6 2

2-(7-クロロ-6-エチルチオキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 6 1 で得た化合物から、参考例 3 5 と同様の方法によって標題化合物を

得た。

Mass (CI) ; $m/z = 464$ ($M^+ + 1$)

参考例 6 3

11-(2-カルバモイルエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

実施例 2 で得た 11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.99 g のテトラヒドロフラン 33 ml に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 0.98 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。次いで、濃アンモニア水 4 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えて、結晶を濾取し、結晶をクロロホルムに溶かした。このクロロホルム溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた固体をアセトン-ヘキサン混合液で洗浄して、標題化合物 1.99 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 491$ ($M^+ + 1$)

参考例 6 4

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(2-シアノエチルチオ)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 6 3 で得た 11-(2-カルバモイルエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.78 g のジメチルホルムアミド 14 ml 溶液に、氷冷攪拌下、オキシ塩化リン 1.35 ml を 40 分間で滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を 1% 水酸化ナトリウム水溶液 250 ml に加え、析出した結晶を濾取し、結晶をクロロホルムに溶かした。次いで、このクロロホルム溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、標題化合物 1.62 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 473$ ($M^+ + 1$)

参考例 6 5

11-(2-シアノエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

実施例 11 で得られた化合物から参考例 6 3 および参考例 6 4 に記したと同様

の操作手順により標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 439$ ($M^+ + 1$)

参考例 66

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-(2-シアノエトキシ)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 36 で得た 2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 1.5 g の塩化メチレン 30 ml 懸濁液に、氷冷攪拌下、塩化チオニル 0.27 ml を加え、同温度で 40 分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン 12 ml に溶かした後、氷冷攪拌下、エチレンジアンヒドリン 0.81 ml およびトリエチルアミン 0.94 ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をジエチルエーテル-ヘキサン混合液で洗浄して、標題化合物 1.31 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 457$ ($M^+ + 1$)

参考例 67

11-シアノメチルチオ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 45 で得た 11-ヒドロキシ-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン 2.22 g のトリフルオロ酢酸 20 ml および塩化メチレン 10 ml 混合溶液に、氷冷攪拌下メルカプトアセトニトリル 0.44 g を加え同温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得た残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粘稠残渣をジエチルエーテルで結晶化して、標題化合物 1.23 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 425$ ($M^+ + 1$)

参考例 68

2-(2-アミノエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例 36 で得た 2- (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン 1 g のトリフルオロ酢酸 7 ml および塩化メチレン 5.6 ml 混合溶液に、氷冷攪拌下、2-アミノエタンチオール 0.19 g を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、1 N-水酸化ナトリウム水溶液で中和して得られた結晶を濾取した後、この結晶を塩化メチレンに溶解し、有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに対して、標題化合物 0.58 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 463 (M^+ + 1)$

参考例 69

11- (2-アミノエチルチオ) -2- (キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

参考例 45 で得られた 11-ヒドロキシ-2- (キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピンから参考例 68 と同様の方法によって、標題化合物を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 429 (M^+ + 1)$

参考例 70

11-ヒドロキシイミノ-2- (キノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

参考例 34 と同様の方法によって得られた 2- (キノリン-2-イル) メトキシ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン 5 g および塩酸ヒドロキシルアミン 9.46 g のピリジン 150 ml 溶液を 20 時間加熱還流した。反応混合物を氷水 1.2 リットルに加え、析出した結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.96 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 383 (M^+ + 1)$

参考例 71

11-アセチルチオ-2- (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] オキセピン

参考例 36 で得た 2- (7-クロロキノリン-2-イル) メトキシ-11-ヒ

ドロキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン7. 03gのトリフルオロ酢酸58mlおよび塩化メチレン30mlの混合溶液に、氷冷搅拌下、チオ酢酸1.25mlを加え、同温度で3時間搅拌した。反応混合物に氷水300mlを加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和して折出した結晶を濾取し、この結晶を塩化メチレンに溶かした。次いでこの有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、標題化合物4.6gを白色粉末として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 462 (M^+ + 1)$

参考例72

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-メルカプト-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例71で得られた11-アセチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン3.49gのエタノール66ml溶液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液19mlを加え、室温で1時間搅拌した。反応混合物に水250mlを加え、1N-塩酸でpHを約4に調整した。折出した結晶を塩化メチレン300mlに溶かし、有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、標題化合物3.03gを粗製物として得た。

Mass (CI) ; $m/z = 420 (M^+ + 1)$

参考例73

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-ヨード-11-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン

参考例53で得た、2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-ヨード-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン1.56gの塩化メチレン50ml溶液に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン2.4gおよびp-トルエンスルホン酸ピリジニウム0.14gを加え、室温下、13.5時間搅拌した。

反応中に、3, 4-ジヒドロ-2-ピラン8ml、p-トルエンスルホン酸ピ

リジニウム 0.8 g および テトラヒドロフラン 100 ml を追加した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレン 100 ml に溶解した。次いで、この塩化メチレン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 1.37 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 632 (M^+ + 1)$

参考例 7.4

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-(2-アセチルエチル)-11-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン

参考例 7.3 で得られた 2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-ヨード-11-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン 1.36 g のアセトニトリル 2.5 ml 溶液に、(±)-3-ブテン-2-オール 0.2 g、酢酸パラジウム(II) 1.4 mg および トリエチルアミン 0.27 g を加え、5.5 時間加熱還流した。この反応液に、塩化メチレン 60 ml および 氷水 60 ml を加えた後、有機層を分液し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 0.76 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 576 (M^+ + 1)$

参考例 7.5

2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-11-ヒドロキシ-8-(2-アセチルエチル)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン

参考例 7.4 で得られた 2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-(2-アセチルエチル)-11-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン 0.73 g のジオキサン 5 ml および 水 2 ml の混合溶液にトリフルオロ酢酸 0.02 ml を加え、室温下 15 分攪拌し、次いで、酢酸 4 ml を加え、10 時間攪拌した。その反応液に水 80 ml を加え、不溶物を濾取した。残渣をクロロホルムに溶解し、その

有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をアセトンとエーテルとの混合液で洗浄し、標題化合物 0.41 g を得た。

Mass (CI) ; $m/z = 492 (M^+ + 1)$

試験例 1

ロイコトリエンD₄受容体結合試験

<受容体標品の調製>

受容体標品としてモルモットの肺細胞膜画分を使用した。膜画分の調製法は、Ahnらの方法(Ahn, H. S. & Barnett, A. (1986) Eur. J. Pharmacol., 127, 153.)に従った。ハートレイ系雄性モルモット(体重400~500g、日本エスエルシー社供給)を放血致死させた後、肺を摘出し、肺動脈より生理食塩水(大塚製薬)にて灌流した。摘出した肺は直ちに、あるいは-80℃で凍結保存した後、細かく切断し、これに10倍量の10mM PIPES、10mM MgCl₂、10mM CaCl₂、50mM NaCl (pH7.4)緩衝液を加え、ホモジナイザー(ヤマト社製、LP-41C型)で懸濁液とした。ガーゼで濾過した後、超遠心機(日立社製、70P-72型)にて50,000g、10分間遠心分離し、膜画分を沈殿させた。二度洗浄した後、同緩衝液で懸濁し、受容体標品とした。蛋白質濃度の測定は、牛血清アルブミンを標準蛋白質としてLowry法(Lowry, O. H. et al. (1951) J. Biol. Chem., 193, 265.)にて行った。調製した標品(蛋白質量10~25mg/ml)は、-80℃で凍結保存し、実験に使用した。

<ロイコトリエンD₄受容体結合試験>

ロイコトリエンD₄(LTD₄)受容体結合試験は、O'Sullivanらの方法(O'Sullivan, B. P. & Mong, S. (1989) Mol. Pharmacol., 35, 795.)に従って行った。受容体標品は10mM PIPES、10mM MgCl₂、10mM CaCl₂、50mM NaCl (pH7.4)緩衝液にて希釈し、蛋白質量として0.42mg/mlを使用した。ラベル化合物として、LTD₄受容体に特異的に結合する [³H]

ICI-198615 (Du Pont社製、60 Ci/mmol)を使用した。
 [^3H] ICI-198615および被験化合物はジメチルスルホキシド溶液とし、受容体希釈液中に1/50量(2容量%)ずつ添加した。反応液500 μ lを25℃で40分間インキュベートした後に、セルハーベスター (Brandel社製、M-30R型)を用い、ガラス繊維濾紙 (Whatman, GF/B型)にて濾過した。濾紙は氷冷した100 mM NaCl-50 mMリン酸緩衝液 (pH 7.5) 10 mlで洗浄し、液体シンチレーター (ナカライテスク社製、クリアゾル I) 9 ml 中で2分間超音波処理した後、液体シンチレーションカウンター (Packard社製、2000 CA型)にて放射活性を測定した。ICI-198615の解離定数を求める実験では、[^3H] ICI-198615は0.1~2 nM、非放射性ICI-198615は10 μ Mを使用した。各被験化合物の阻害定数を求める実験では、[^3H] ICI-198615を約0.2 nM、化合物を0.1 pM~0.1 mMの濃度で使用した。

<受容体結合試験のデータ解析>

ICI-198615の解離定数 (K_d) および各試験化合物の結合阻害定数 (K_i) は、次に示す数式 (A)、(B) 及び (C) により求めた。

$$B/F = (B_{\max} - B) / K_d \quad (A)$$

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d) \quad (B)$$

$$pK_i = -\log K_i \quad (C)$$

式中、B : 受容体に結合した標識体 [^3H] 濃度、 $B_{\max}$: 標識体 [^3H] の最大受容体結合濃度、F : 受容体に結合していない標識体 [^3H] の濃度、[L] : 標識体 [^3H] の濃度、 IC_{50} : 標識体 [^3H] の受容体結合を50%阻害する化合物の濃度、 pK_i : K_i の逆数の対数値を示す。

試験例 2

ロイコトリエンD₄誘発気道狭窄試験

〈実験動物〉

ハートレイ系雄性モルモット（体重400～600g、日本エスエルシー社供給）を使用し、すべて恒温（ $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）、恒湿（ $55 \pm 10^{\circ}\text{C}$ ）の条件で飼育した。動物は実験の24時間前に絶食したものを使用した。

〈使用薬物〉

LTD₄（フナコシ）は生理食塩水（大塚製薬）に溶解して使用した。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して使用した。

〈操作方法〉

Konzett and Rossler法（Konzett, H. and Rossler, R. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 195, 71.）に従った。モルモットをウレタン（1.5g/kg, i. p.）麻酔後、背位に固定した。気管を切開し、φ型カニューレを挿入して小動物用人工呼吸器（シナノ製作所, SN-480-7）に接続した。肺への負荷圧10cmH₂O、送気量5ml/stroke、60strokes/minで陽圧的に人工呼吸を行った。気道への送気量を気管カニューレに接続した差圧トランスデューサー（日本光電, TU-241TおよびTP-602T）で測定し、レクチグラフ（日本光電, WT-645G型）上に記録した。

LTD₄（0.5μg/kg/0.5ml）は総頸静脈に挿入したカニューレから静脈内投与（i. v.）し、気道収縮を惹起させた。この後、10分後に被験化合物を経口投与（p. o.）し、1時間後に再びLTD₄を静脈内投与（i. v.）して気道収縮を惹起させた。結果は被験化合物投与前の気道収縮反応に対する抑制率で示した。

試験例1の結果を表19に、試験例2の結果を表20に示す。

表19 ; ロイコトリエンD₄受容体結合試験結果

被験化合物	pK _i 値	被験化合物	pK _i 値
実施例1の化合物	9.5	実施例23の化合物	8.3
実施例2の化合物	9.1	実施例24の化合物	8.6
実施例3の化合物	8.5	実施例26の化合物	8.8
実施例4の化合物	8.8	実施例27の化合物	8.3
実施例5の化合物	8.5	実施例30の化合物	8.7
実施例12の化合物	8.3	実施例31の化合物	8.7
実施例13の化合物	9.1	実施例39の化合物	8.7
実施例14の化合物	8.5	実施例40の化合物	8.6
実施例15の化合物	9.2	実施例41の化合物	8.9
実施例16の化合物	9.2	実施例48の化合物	9.7
実施例17の化合物	8.8	実施例50の化合物	10.1
実施例18の化合物	9.7	実施例51の化合物	8.9
実施例19の化合物	9.3	実施例52の化合物	9.5
実施例20の化合物	9.2	実施例53の化合物	8.4
実施例21の化合物	9.1	化合物A	8.2

化合物A : 5 - { [2 - { [4 - (2 - キノリニルメトキシ) フェノキシ] メチル } フェニル] メチル } - 1H-テトラゾール (RG12525 ; J. Med. Chem. , 1990, 33, 1194)

表 20 ; ロイコトリエンD₄誘発気道狭窄試験結果

被験化合物	抑制率 (%) (投与量 1mg/kg)
実施例1の化合物	100
実施例2の化合物	100
実施例3の化合物	100
実施例4の化合物	93
実施例13の化合物	67
実施例21の化合物	71
実施例26の化合物	87
実施例50の化合物	100
化合物A	51

化合物A : 5 - { [2 - { [4 - (2 - キノリニルメトキシ) フェノキシ] メチル } フェニル] メチル } - 1H-テトラゾール (RG12525 ; J. Med. Chem. , 1990, 33, 1194)

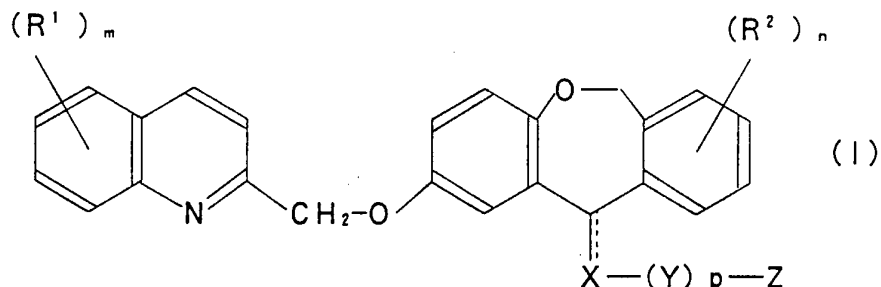
産業上の利用可能性

本発明の式 (I) で表わされる化合物は強力なロイコトリエン拮抗作用を有し、抗アレルギー薬および抗炎症薬として極めて有用である。

その目的のための投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与、あるいは、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤、(吸入剤、エアゾール剤) などによる非経口投与が挙げられる。その投与量は年齢、体重、症状ならびに投与形態および投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日約1乃至1,000mgを1回または数回に分けて投与する。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、およびハロゲノ低級アルキルチオ基から選ばれる基を示し、 m は 0 または 1～4 の整数を示し、 m が 2～4 のときは R^1 は相異なっているもよい。

R^2 はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、カルボキシもしくはテトラゾール-5-イルが置換しているもよい低級アルキル基または低級アルコキシ基または低級アルキルチオ基、およびアルカノイル低級アルキル基から選ばれる基を示し、 n は 0 または 1～4 の整数を示し、 n が 2～4 のときは R^2 は相異なっているもよい。

X は酸素原子、硫黄原子、メチレン基、式 $=CH-$ または式 $=N-O-$ を示す。

Y は直鎖状または分枝鎖状のアルキレン基を示す。

Z はカルボキシ基、テトラゾール-5-イル基、(テトラゾール-5-イル)アミノカルボニル基、(テトラゾール-5-イル)カルボニルアミノ基、式 $-NH-CO-R^3$ 、式 $-NH-SO_2-R^3$ または式 $-CO-NH-SO_2-R^3$ (式中、 R^3 はハロゲンが置換しているもよい低級アルキル基、またはハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシもしくはテトラゾール-5-イルが置換しているもよいフェニル基を示す) を示す。

p は 0 または 1 を示す。

== は単結合または二重結合を示す)

で表わされるキノリン誘導体およびその塩。

2. R^1 がフッ素、塩素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および 2, 2, 2-トリフルオロエトキシから選ばれる基であり、m は 0、1 または 2 であり、

R^2 がシアノ、カルバモイル、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、カルボキシ、テトラゾール-5-イル、カルボキメチル、2-カルボキエチル、カルボキメトキシ、2-カルボキエトキシ、カルボキシメチルチオ、2-カルボキエチルチオ、(テトラゾール-5-イル)メチル、2-(テトラゾール-5-イル)エチル、(テトラゾール-5-イル)メトキシ、2-(テトラゾール-5-イル)エトキシ、(テトラゾール-5-イル)メチルチオ、2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ、2-アセチルエチルおよび 2-プロパノイルエチルから選ばれる基であり、n は 0 または 1 である請求の範囲 1 項のキノリン誘導体およびその塩。

3. R^1 が塩素またはフッ素であり、m が 1 または 2 であり、n が 0 または 1 である請求の範囲 1 項のキノリン誘導体およびその塩。

4. X が酸素原子、硫黄原子、メチレン基または式 $=CH-$ であり、

Y が $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基であり、p が 1 であり、

Z がカルボキシ、テトラゾール-5-イル、トリフルオロアセチルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、2-メチルフェニルスルホニルアミノ、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノ、4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、2-メチルフェニルスルホニルアミノカルボニル、4-カルボキシフェニルスルホニルアミノカルボニル、または 4-(テトラゾール-5-イル)フェニルスルホニルアミノカルボニルである請求の範囲 1～3 項のいずれか 1 項のキノリン誘導体およびその塩。

5. Xが酸素原子または硫黄原子であり、YがC₁～C₃のアルキレン基であり、pが1であり、Zがカルボキシまたはテトラゾール-5-イルである、請求の範囲1～3項のいずれか1項のキノリン誘導体およびその塩。

6. 11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-10-メチル-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-8-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

8-ブromo-11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-7-シアノ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-8-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)

メトキシ-8-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-7-(テトラゾール-5-イル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

7-カルバモイル-11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-カルボキシメチルチオ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(1-カルボキシエチルチオ)-2-(キノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-(3-カルボキシプロピルチオ)-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-カルボキシメトキシ-2-(6-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

11-カルボキシメトキシ-2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-(テトラゾール-5-イル)エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

2-(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ-11-[2-(テトラゾール-5-イル)エトキシ]-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、または

11-(2-カルボキシエチルチオ)-2-(7-クロロ-6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ-8-(2-アセチルエチル)-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

である請求の範囲1項のキノリン誘導体およびその塩。

7. 11-[(フェニルスルホニル) アミノカルボニル] メチルチオ-2-(7

ークロロキノリンー2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、

2-(7-クロロキノリンー2-イル)メトキシ-11-[2-[(2-メチルフェニルスルホニル)アミノカルボニル]エチルチオ]-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピン、または

11-[(フェニルスルホニル)アミノカルボニル]メチルチオ-2-(キノリンー2-イル)メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕オキセピンである請求の範囲1項のキノリン誘導体およびその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁵ C07D405/12, 405/14, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07D405/12, 405/14, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1994

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1994

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 56-150082 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), November 20, 1981 (20. 11. 81), Claim & US, A, 4396550	1-7
A	JP, A, 2-250 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), January 5, 1990 (05. 01. 90), Claim & US, A, 5010087	1-7
A	JP, A, 2-91040 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), March 30, 1990 (30. 03. 90), Claim & US, A, 4999363	1-7
A	JP, A, 3-38569 (Pfizer Inc.), February 19, 1991 (19. 02. 91), Claim & EP, A2, 404440	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 26, 1994 (26. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 17, 1994 (17. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ C 07 D 4 0 5 / 1 2, 4 0 5 / 1 4, A 6 1 K 3 1 / 4 7		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ C 07 D 4 0 5 / 1 2, 4 0 5 / 1 4, A 6 1 K 3 1 / 4 7		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1994年 日本国公開実用新案公報 1971-1994年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 56-150082 (協和醸酵工業株式会社), 20.11月.1981 (20.11.81), 特許請求の範囲 & US, A, 4396550	1-7
A	JP, A, 2-250 (協和醸酵工業株式会社), 5.1月.1990 (05.01.90), 特許請求の範囲 & US, A, 5010087	1-7
A	JP, A, 2-91040 (協和醸酵工業株式会社),	1-7
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
26.04.94		17.05.94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 池田正人 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	30. 3月. 1990 (30. 03. 90), 特許請求の範囲 & US, A, 4 9 9 9 3 6 3 JP, A, 3-3 8 5 6 9 (ファイザー・インコーポレイテッド), 19. 2月. 1991 (19. 02. 91), 特許請求の範囲 & EP, A 2, 4 0 4 4 4 0	1-7