

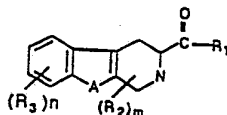


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 495/04	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/21189 (43) 国際公開日 1993年10月28日 (28.10.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00460 (22) 国際出願日 1992年4月10日 (10. 04. 92) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川久保弘 (KAWAKUBO, Hiromu) [JP/JP] 〒882 宮崎県延岡市緑ヶ丘二丁目4番1号301 Miyazaki, (JP) 長谷 忠 (NAGATANI, Tadashi) [JP/JP] 〒882 宮崎県延岡市緑ヶ丘二丁目4番2号101 Miyazaki, (JP) 植木昭和 (UEKI, Showa) [JP/JP] 〒814-01 福岡県福岡市城南区樋井川五丁目10番13号 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外 (HAGINO, Taira et al.) 〒100 東京都千代田区霞が関3丁目8番1号 虎の門三井ビル14階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.	添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : TETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVE HAVING SUBSTITUENTS ON THREE RINGS

(54) 発明の名称 三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体



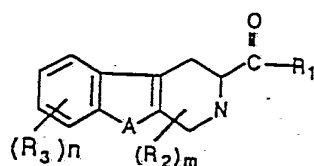
(1)

(57) Abstract

A tetrahydropyridine derivative having substituents on the three rings thereof, represented by general formula (1), and an acid addition salt thereof, useful as a psychotropic agent having an antianxiety action and an action of improving learning ability, wherein A represents sulfur, or a sulfoxide or sulfone group; R₁ represents an amino group having a specific substituent or a specific aliphatic oxy group; R₂ and R₃ represent each hydrogen or hydroxy; and m and n represent each an integer of 0 to 4, and when both m and n are 2 or above, R₂ and R₃ may be the same with or different from each other, provided that R₃ is hydroxy when A is sulfur, R₁ is cyclohexylamino and R₂ is hydrogen, that R₂ is hydrogen and R₃ is hydrogen or hydroxy when A is a sulfoxide group and R₁ is cyclohexylamino or 4-hydroxycyclohexylamino, and that R₂ and R₃ are both hydrogen when A is a sulfone group and R₁ is cyclohexylamino.

(57) 要約

一般式 (1)



(式中、Aは硫黄原子、スルホキシド基またはスルホン基である。
R₁は特異的な置換基で置換されたアミノ基もしくは特異的な脂肪族オキシ基である。R₂及びR₃は水素原子またはヒドロキシ基である。mおよびnは0～4の整数であり、mおよびnが2以上の場合、R₂およびR₃はそれぞれ同一でも異なってもよい。但し、Aが硫黄原子、R₁がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂が水素原子の時に、R₃はヒドロキシ基である。Aがスルホキシド基、R₁がシクロヘキシルアミノ基または4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂は水素原子であり、R₃は水素原子またはヒドロキシ基である。Aがスルホン基、R₁がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂及びR₃は水素原子である。)で示される三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩を提供し、抗不安作用及び学習改善作用を示す向精神薬として有用な化合物を提供する。

情報としての用途のみ

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

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

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

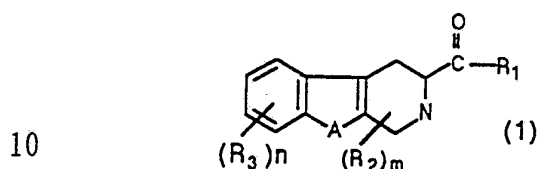
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ヴェトナム

明 細 書

三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体

技術分野

本発明は哺乳動物の中枢神経に影響し、抗不安効果、学習改善効果
 5 果を有する向精神薬として有用な下記の一般式（１）で示される三
 環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩
 に関するものである。

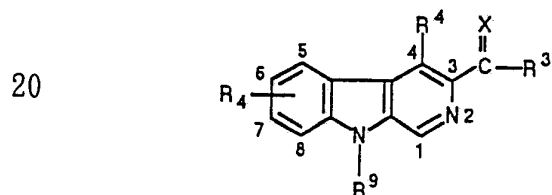


背景技術

下記の（１）、（２）、（３）、（４）、（５）、（６）、（７）
 15 で示される化合物は既知化合物であり、抗不安薬、向精神薬として
 有用であることが知られている。

（１）特開昭５６－４３２８３号公報

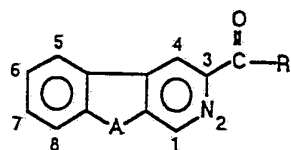
下記の一般式



で示されるβ-カルボリン-3-カルボン酸誘導体が抗攻撃作用を
 有する精神病医薬として有用である事は知られている。

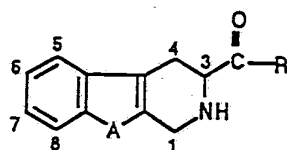
25 （２）特開昭６１－２３６７７９号公報

下記の一般式



5 (3) 特開昭 63-096188 号公報

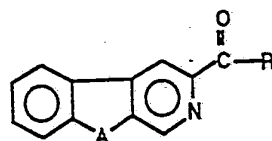
下記の一般式



10

(4) 特開昭 63-096189 号公報

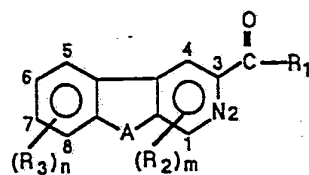
下記の一般式



15

(5) 特開平 1-100172 号公報

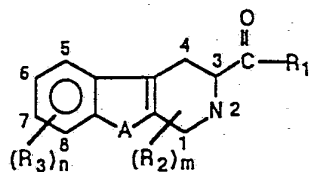
下記の一般式



20

(6) 特開平 2-149583 号公報

下記の一般式

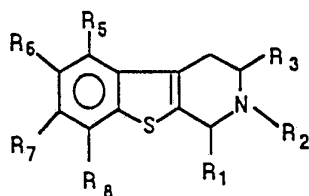


25

(7) WO 89-12447号公報

下記の一般式

5

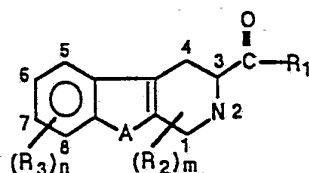


- (2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)で示されるテトラヒドロピリジン誘導体及びピリジン誘導体の化合物は向精神作用を有する事も知られている。また、1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジンまたはその誘導体の合成研究はゲルハルト ウォルフ, フェリックス チモールコブスキー, アーチブ. ベア. ファーマジィ (Gerhard Wolf and Felix Zymalkowski, Arch. Pharm.) 279, 309 (1976) 又は、脳に対する生化学的研究はクリネシュミット. ブラッドレイ. ブイ, レイス. デュアーネ. アール, ペチボーン. ドウグラス. ジェー, ロビンソン. ジャネット. エル, ジャーナル オブ ファマコロジー アンド エクスペリメンタル ゼラペウティクス (Brandley V Clineschmidt, Duane R. Reiss, Douglas J. Pettibone and Janet L. Robinson, J. Pharmacol Exp. Ther. ,) 696-708, 235 (3) (1985) などに示されるように多くなされているが、本発明のように三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体はいまだ知られていない。
- 25 本発明の課題は、抗不安作用及び学習改善作用を有する医薬として有用な新規な三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体を提供することを目的とするものである。

発明の開示

本発明者は、この種の三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体で、抗不安作用及び学習改善作用を有する化合物を開発するために鋭意研究を重ねた結果、3位に特異的な置換基を有する三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体が、その目的に適合しうることを見だし、この知見に基づいて本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体である。



(式中、Aは硫黄原子、スルホキシド基またはスルホン基である。)

R₁ は4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、4-メチルシクロヘキシルアミノ基、2-メチルシクロヘキシルアミノ基、4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ基、4-アミノシクロヘキシルアミノ基、ピペリジノアミノ基、1-(4-メチルピペラジニル)アミノ基、(2,6-ジメチルピペリジノ)アミノ基、(1-ピロリジニル)アミノ基、1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル]アミノ基、4-(1,2-ジエチルピラゾリジニル)アミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、4-ピリジルアミノ基、フェニルアミノ基、(1-ピロリニル)アミノ基、4-(1,2,4-トリアゾリル)アミノ基、シクロオクチルアミノ基、N-(4-ピペリジニル)メチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、ジエチルアミノ基、1-アダマンタンアミノ基、3-キヌクリジニルアミノ基、exo-2-ノルボルナンアミノ基、1-

- (3-クロロフェニル) ピペラジニル基、ピペロニルアミノ基、2-メトキシベンジルアミノ基、3-メトキシベンジルアミノ基、4-メトキシベンジルアミノ基、2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基、3, 4-ジメトキシベンジルアミノ基、3, 5-ジメトキシベンジルアミノ基、2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミノ基、 α -メチルベンジルアミノ基、4-メチルベンジルアミノ基、4-(トリフロロメチル)ベンジルアミノ基、4-(i s o-プロピル)ベンジルアミノ基、4-(t e r t-ブチル)ベンジルアミノ基、4-i s o-プロピルフェニルアミノ基、4-t e r t-ブチルフェニルアミノ基、t r a n s-2-フェニルシクロプロピルアミノ基、1-エチニルシクロヘキシルアミノ基、シクロノニルアミノ基、シクロデカニルアミノ基、2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノ基、t e r t-ブチルアミノ基、i s o-アミルアミノ基、(-)-c i s-ミルタニルアミノ基、e n d o-2-ノルボルナンアミノ基、シクロドデシルアミノ基、i s o-ブチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-ヘプチルアミノ基、4-ヘプチルアミノ基、2-オクチルアミノ基、s e c-ブチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、t e r t-アミルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、1, 5-ジメチルヘキシルアミノ基、2-エチルヘキシルアミノ基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ基、オクチルアミノ基、(S)-(-)-2-メチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルプロピルアミノ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロヘキシルアミノ基である。R₂ 及び R₃ は水素原子またはヒドロキシ基である。m および n は 0 ~ 4 の整数であり、m および n が 2 以上の場合、R₂ および R₃ はそれぞれ

れ同一でも異なってもよい。但し、Aが硫黄原子、R₁がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂が水素原子の時に、R₃はヒドロキシ基である。Aがスルホキシド基、R₁がシクロヘキシルアミノ基または4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂は水素原子であり、R₃は水素原子またはヒドロキシ基である。Aがスルホン基、R₁がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂及びR₃は水素原子である。)で示される三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩に関するものである。

R₁として好ましくは、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基及びピペロニルアミノ基である。

酸付加塩として薬理上許容されるものは、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、または、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、マレイン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

本発明の三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体を以下に示す。

- (1) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボアミド
- (2) N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボアミド
- (3) (+)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボアミド
- (4) (+)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボアミド

- (5) (ー) -N- (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 5 (6) (ー) -N- (cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (7) N- (2-ヒドロキシシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 10 (8) N- (4-メチルシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (9) N- (2-メチルシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 15 (10) N- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (11) N- (4-アミノシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 20 (12) N-ピペリジノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (13) N- {1- (4-メチルピペラジニル) } -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 25 (14) N- (2, 6-ジメチルピペリジノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ

ン-3-カルボアミド

- (15) N-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 5 (16) N-[1-{4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジニル}] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (17) N-[4-(1, 2-ジエチルピラゾリジニル)] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 10 (18) N-シクロヘキシル-N-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (19) N-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 15 (20) N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (21) N-(1-ピロリニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 20 (22) N-[4-(1, 2, 4-トリアゾリル)] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- (23) N-シクロオクチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 25 (24) N-(4-ピペリジニル) メチル-1, 2, 3, 4-テト

- ラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- (25) N-シクロヘキシルメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- 5 (26) N-(3-ペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- (27) N-ジェチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- 10 (28) N-(1-アダマンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- (29) N-(3-キヌクリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- 15 (30) N-(exo-2-ノルボルニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- (31) 1-(3-クロロフェニル)-4-{3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン)カルボニル}ピペラジン
- 20 (32) N-ピペロニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- (33) N-(2-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- 25 (34) N-(3-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラ

10

ヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド

(35) N-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラ
5 ヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-
カルボアミド

(36) N-(2, 3-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド

10 (37) N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド

(38) N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド

15 (39) N-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド

(40) N-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 2, 3,
4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
20 リジン-3-カルボアミド

(41) N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1, 2, 3,
4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド

25 (42) N-(α -メチルベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-
カルボアミド

(43) N-(4-メチルベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-

11

カルボアミド

- (44) N-〔4-(トリフロロメチル)ベンジル〕-1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピ
リジン-3-カルボアミド
- 5 (45) N-〔4-(i s o-プロピル)ベンジル〕-1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピ
リジン-3-カルボアミド
- (46) N-〔4-(t e r t-ブチル)ベンジル〕-1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピ
10 リジン-3-カルボアミド
- (47) N-〔4-(i s o-プロピル)フェニル〕-1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピ
リジン-3-カルボアミド
- (48) N-〔4-(t e r t-ブチル)フェニル〕-1, 2, 3,
15 4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピ
リジン-3-カルボアミド
- (49) N-〔t r a n s-2-(フェニルシクロプロピル)〕-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2,
3-c〕ピリジン-3-カルボアミド
- 20 (50) N-エチルシクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-
カルボアミド
- (51) N-シクロノニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベン
ゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミ
25 ド
- (52) N-シクロデカニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベ
ンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボア
ミド

1 2

- (5 3) N- (2, 3-ジメチルシクロヘキシル) -1, 2, 3,
4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド
- 5 (5 4) N- (tert-ブチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カ
ルボアミド
- (5 5) N- (iso-アミル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カル
ボアミド
- 10 (5 6) N- [(-) -cis-ミルタニル] -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド
- (5 7) N- (endo-2-ノルボルニル) -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド
- 15 (5 8) N-シクロドデシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベ
ンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボア
ミド
- (5 9) N- (iso-ブチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カル
ボアミド
- 20 (6 0) N-ジイソプロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベ
ンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボア
ミド
- 25 (6 1) N- (1, 3-ジメチルブチル) -1, 2, 3, 4-テト
ラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-
3-カルボアミド
- (6 2) N- (2-ヘプチル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-

13

ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド

5 (63) N-(4-ヘプチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド

(64) N-(2-オクチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド

10 (65) N-(sec-ブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カル
ボアミド

(66) N-(2-ペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド

15 (67) N-(tert-アミル)-1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カ
ルボアミド

20 (68) N-(1, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン
-3-カルボアミド

(69) N-(1, 5-ジメチルヘキシル)-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン
-3-カルボアミド

25 (70) N-(2-エチルヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-
カルボアミド

(71) N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c]

14

ピリジン-3-カルボアミド

- (72) N-オクチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
- 5 (73) N-[(S)-(-)-2-メチルブチル]-1, 2, 3,
4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド
- (74) N-(3, 3-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン
-3-カルボアミド
- 10 (75) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボン酸シクロヘキシルエステ
ル
- (76) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボン酸シクロペンチルエステ
ル
- 15 (77) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボン酸シクロヘプチルエステ
ル
- (78) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボン酸シクロオクチルエステ
ル
- 20 (79) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボン酸-シクロヘキシルメチ
ルエステル
- (80) N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド
- 25 (81) N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベ

15

ンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド

(82) N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド

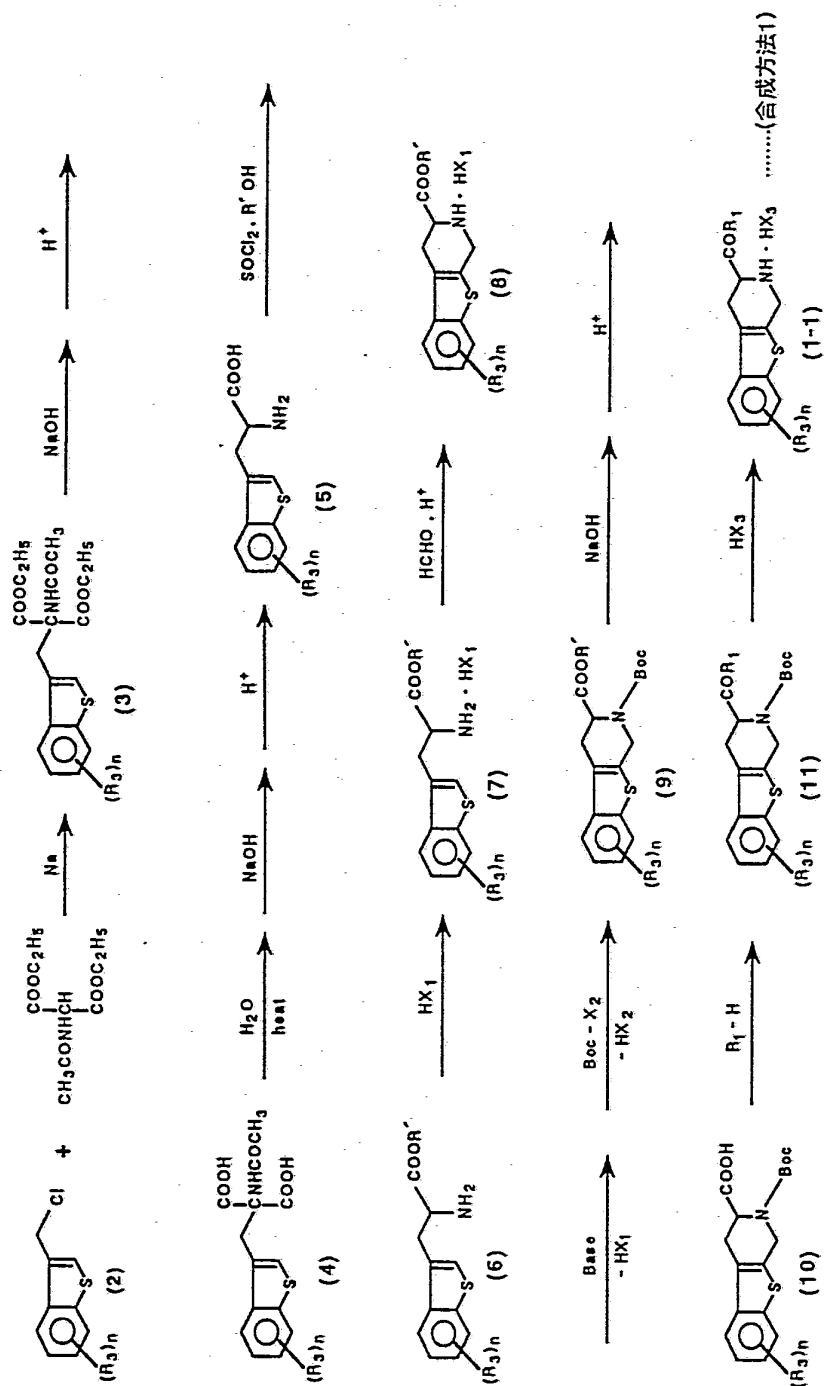
(83) N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド

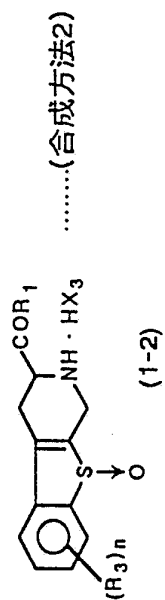
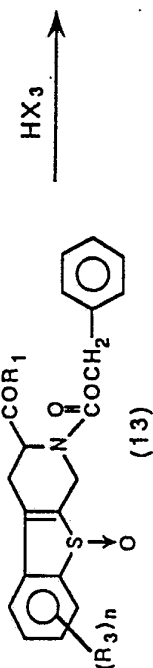
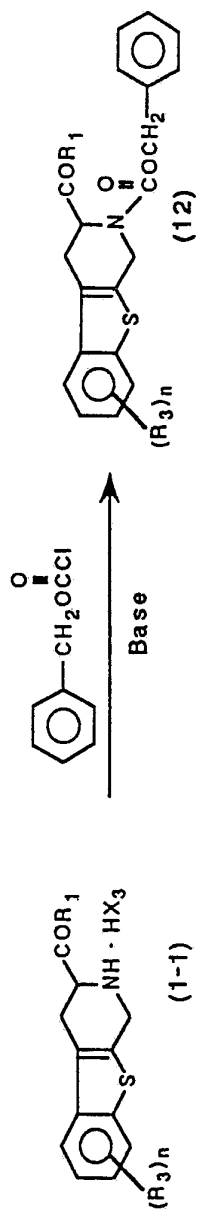
10 (84) N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド-9-ジオキシド

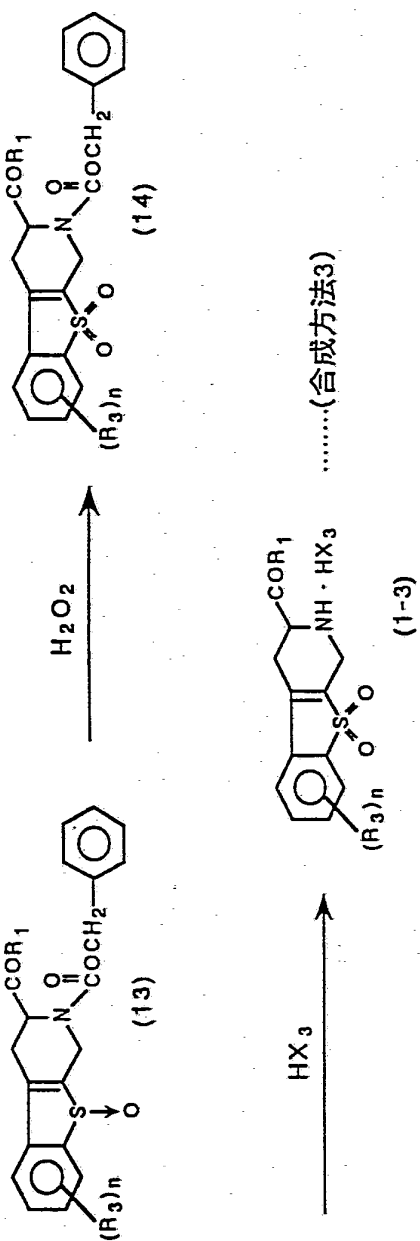
上記具体的化合物例のうち特に好ましくは、化合物(7)および化合物(32)である。

15 本発明の前記一般式(1)で示される化合物は、下記の(合成方法1)、(合成方法2)、(合成方法3)により得ることができる。

但し、下記式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は前記と同じ意味であり、 R' は6個までの炭素原子を有する低級アルキル基を表わす。また、 HX_1 の X_1 、 $Boc-X_2$ の X_2 、 HX_3 の X_3 はハロゲン原子、
20 メタンスルホン酸等の水素原子と結合して酸になるものか、4, 6-ジメチルピリミジニルメルカプト基等のような脱離基として優れたものを表わす。







(合成方法1)において化合物(2)から化合物(3)を得る方法は、ゲルハルト ウォルフ, フェリックス チモールコブスキー, アーチブ. ベア. ファーマジィ (Gerhard Wolf and Felix Zymalkowski, Arch. Pharm.) 279, 309 (1976)と同様にして合成した。

化合物(2)から化合物(3)を合成する方法において用いられる溶媒は、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類である。この反応は10~120℃で行われ、一般には1~30時間程度で終了する。アセトアミノマロン酸ジエチルエステルは1~3当量用い、また、金属ナトリウムの代わりにリチウム、カリウム等のアルカリ金属を用いても良い。

化合物(3)から化合物(4)および(5)を得る方法は、エッチ. アール. シナイダー, クルチュース ダブリュー スミス, ジャーナル オブ アメリカン ケミストリー ソサイアティ (H. R. Snyder and Curtis W. Smith, J. Am. Chem. Soc.,) 66, 350 (1944)を参考にした。

化合物(3)から化合物(4)を得るエステル加水分解反応において用いられる溶媒は、水またはメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールと水の混合溶媒である。また、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等が用いられる。この反応は10~100℃で行われ、一般には1~10時間程度で終了する。アルカリを中和する酸としてはクエン酸、酢酸が用いられる。

化合物(4)から化合物(5)を得る脱炭酸反応およびアミド加水分解反応において用いられる溶媒は水である。脱炭酸反応は60~100℃で行われ、一般には1~30時間程度で終了する。アミド加水分解反応は水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いてもよい。この反応は10~100℃で行われ、一般には1~3

20

0時間程度で終了する。

化合物(5)から化合物(6)を得る方法は、泉屋信夫、加藤哲夫、大野素徳、青柳東彦、合成化学シリーズ ペプチド合成(丸善) 66、実施例3・2を参考にした。この方法において用いられるアルコール(R'OH)としては、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ヘキシルアルコール等の低級アルコールであり、このアルコールは溶媒としても作用している。また、酸触媒として塩化チオニル、硫酸、塩酸ガス、p-トルエンスルホン酸等が用いられる。この反応温度は10~100℃で行われ、好ましくは、20~30℃で行われるのがよい。一般には1~48時間で終了する。

化合物(6)から化合物(7)を得る方法において用いられる溶媒は、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ヘキシルアルコール等の低級アルコール類又は酢酸エチルである。また、HX₁としては硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等を用いて酸付加塩とする。この反応温度は-10~30℃で行われ、好ましくは0~10℃で行われるのがよい。一般には1日以内に終了する。

化合物(7)から化合物(8)を合成する方法は、ディー・ゾーエレンズら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(D. Soerens et. al., J. Org. Chem.) 44(4), 535-545(1979)を参考にした。化合物(7)に対してホルマリンは、通常1~10当量、好ましくは1.5~2当量用いる。この方法において用いられる溶媒は、水およびメタノール、エタノール、プロピルアルコール、ヘキシルアルコール等の低級アルコール類溶媒の混合溶媒がよい。この反応温度は10~100℃で行われ、好ましくは50~70℃である。反応時間は、一般には1~30時間であり、好ましくは20~25時間である。

また、反応触媒として10～100当量の塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を用いる。

化合物(8)から化合物(9)を得る方法は、ティー、ナカガワ、ケー、クロイワ、ケー、ナリタ、ワイ、イソワ、ブルテン オブ
5 ザ ケミカル ソサイアティ オブ ジャパン (T. Nakagawa, K. Kuroiwa, K. Narita, Y. Isowa, Bull. Chem. Soc. Japan, 1269, 46 (1973)) を参考にした。

化合物(8)から化合物(9)を合成する方法において用いられる溶媒は、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒である。この反応は0～100℃
10 で行われ、一般には1～48時間で終了する。化合物(8)のHX₁を中和するために、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の三級アミンが用いられ、三級アミンは2～3当量使用される。また、
15 ターシャリーブトキシカルボニル基(Boc基)を導入する方法として、Boc-アジド等のBoc-化剤を用いてもよい。X₂はチオ-4, 6-ジメチルピリミジン等である。あるいはBoc基の代わりにベンジルオキシカルボニル等の他のアミノ基の保護基を用いても良い。

20 化合物(9)から化合物(10)を得る方法は、イー、ブランド、ビー、エフ、エルランガー、エッチ、サックス、ジェー、ポラスック、ジャーナル オブ アメリカン ケミストリー ソサイアティ
(E. Brand, B. F. Erlanger, H. Sacks, J. Polathick, J. Am. Chem. Soc.,) 73,
25 3510 (1951) を参考にした。

化合物(9)から化合物(10)を合成する方法は、水酸化ナトリウムで加水分解した後、酸で中和する。この反応において溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコールか水が用いられる。

2 2

この反応は0～80℃で行われ、一般には1～48時間で終了する。水酸化ナトリウムは1～3当量用いられる。また水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウム等を用いてもよい。アルカリを中和する酸としてはクエン酸、酢酸が用いられる。

- 5 化合物(10)から化合物(11)を得る方法において用いられる溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド等の非プロトン性極性溶媒である。縮合剤として、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)等が用いられる。この反応は10～100℃で行われ、好ましくは20～30℃で行われるのがよい。一般には、1～10時間で終了する。

- 10 化合物(11)から三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体の酸付加塩(1-1)を得る方法において用いられる溶媒は、酢酸エチル又はメチルアルコール、エチルアルコール等のアルコール系溶媒の有機溶媒である。また、HX₃としては硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等が用いられる。この反応は10～100℃で行われ、好ましくは40～60℃で行われるのがよい。一般には1～10時間で終了する。三環に置換基を有するテトラヒドロピリジン誘導体(1-1)は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等の塩基で中和することで得ることができる。

- 15 (合成方法2)において化合物(1-1)から化合物(12)を得る方法において用いられる溶媒は、クロロホルム、ジオキサン、エタノール等の有機溶媒であり、好ましくは、クロロホルムがよい。この反応温度は0～150℃で行われ、好ましくは、20～60℃がよい。ベンジルオキシカルボニルクロライドは通常は1～3当量用いられる。一般には1～24時間で終了する。HX₃及びHClを中和する為に、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン等の3級アミン
- 20
- 25

23

が用いられる。

化合物(12)から化合物(13)を得る方法において用いられる溶媒は、酢酸、塩酸等の酸性溶媒であり、10～50℃で行われ、好ましくは、10～30℃がよい。スルホン基への反応防止剤として、二酸化セレンを用いるとさらによい。過酸化水素は通常は1～2当量用いられる。好ましくは、1～1.5当量用いられるのがよい。

化合物(13)から化合物(1-2)を得る方法において用いられる溶媒は、メタンスルホン酸、塩酸等の酸性溶媒であり、10～50℃で行われ、好ましくは、10～30℃がよい。

(合成方法3)において化合物(13)から化合物(14)を得る方法において用いられる溶媒は、酢酸、塩酸等の酸性溶媒であり、10～50℃で行われ、好ましくは、10～30℃がよい。過酸化水素は通常は1～2当量用いられる。好ましくは、1～1.5当量用いられるのがよい。

化合物(14)から化合物(1-3)を得る方法において用いられる溶媒は、酢酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、塩酸等の酸性溶媒であり、10～50℃で行われ、好ましくは、10～30℃がよい。

一般式(1)に示される化合物またはその酸付加塩を向精神薬として用いる場合、単独または薬剤として許容されうる担体と複合して投与される。その組成は、投与経路や投与計画等によって決定される。

投与量は患者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。

治療量は一般に、非経口投与で0.01～20mg/Kg・日、経口投与で0.02～40mg/Kg・日である。

一般式(1)で示される化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また非経口投与の場合、液体の殺菌した状態の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体または液体の毒性のない製剤的担体が組成に含まれる。

固体担体の例としては、通常ゼラチンタイプのカプセルが用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、顆粒化、粉末包装される。これらの際に併用される賦形剤としては、水：ゼラチン：乳糖、グルコース等の糖類：コーン、小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類：ステアリン酸等の脂肪酸：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩：タルク：植物油：ステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール：ガム：ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

これらのカプセル、錠剤、顆粒、粉末は、一般的に1～80重量%、好ましくは1～60重量%の有効成分を含む。

液体担体としては、一般に、水、生理食塩水、デキストロースまたは類似の糖類溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液体担体として好ましい。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(1)で示される化合物は溶液を等張にするために、食塩またはグルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として使用される。

注射用の適当な溶剤としては、滅菌水、塩酸リンドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖、静脈内注射用液体、電解質溶液(静脈内注射用)等が挙げられる。これらの注射液の場合には、通常0.01～20重量%、好ましくは0.01～10重量%の有効成分を含むようにすることがよい。

経口投与の液剤の場合0.01～20重量%の有効成分を含む懸

25

濁液またはシロップがよい。この場合の担体としては香料、シロップ、製剤学的ミセル体等の水溶性賦形剤を用いる。

発明を実施するための最良の形態

- 5 以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。

実施例1

まず、2-アミノ-（ベンゾ〔b〕チオフェン-3-イル）-プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩の合成を示す。

- 10 エッチ. アール. シナイダー, クルチュース ダブリュウ スミス, ジャーナル オブ アメリカン ケミストリー ソサイアティ (H. R. Snyder & Curtis W. Smith, J. Am. Chem. Soc.,) 66, 350 (1944) を参考にして、下記の反応を行った。

- 15 なお、原料の3-クロロメチルベンゾ〔b〕チオフェンは、ゲルハルト ウォルフ, フェリックス チモールコブスキー, アーチブ. ベア. ファーマジィ (Gerhard Wolf & Felix Zymalkowski, Arch. Pharm.,) 279, 309 (1976) に記載された方法で合成した。

- 20 金属ナトリウム5.30gを小さく切って、乾燥ジオキサン700 mlに加え、室温でアセトアミノマロン酸ジエチルエステル50gをさらに加える。1日リフラックス攪拌し、3-クロルメチルベンゾ〔b〕チオフェン32.3gを加え、1.5日リフラックス攪拌した。反応液はろ過し、濾液を減圧濃縮した。濃縮物はシリカゲル
25 カラムで分離精製し、30.5gを得た。この生成物のNMR、IRデータは、以下に示すとおりであり、この生成物は、エチル- α -アセトアミノ- α -カルベトロキシ- β -(3-ベンゾ〔b〕チオフェン)-プロピオネートである事を確認した(収率47%)。

26

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

3275, 1740, 1640, 1510.

NMR (δ , CDCl_3):

1. 30 (t, $J=6\text{ Hz}$, 6H), 1. 95 (s, 3H),
5 3. 67 (s, 2H), 4. 17 (q, $J=6\text{ Hz}$, 4H),
6. 50~8. 00 (m, 5H).

エチル- α -アセトアミノ- α -カルベトロキシ- β -(3-ベン
ンゾ [b] チオフェン) -プロピオネート 30. 5 g をメタノール
250 ml に加え、水酸化ナトリウム 13. 45 g を水 500 ml に溶
10 解した液をメタノール溶液に加えた。2 時間リフラックス攪拌した。
メタノールを減圧留去した。水層をクロロホルム 300 ml で 2 回抽
出した。クロロホルム層は硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、
16. 75 g を得た。この生成物の NMR、IR データーは、以下
に示す通りであり、この生成物は、 α -アセトアミノ- α -カルボ
15 キシ- β -(3-ベンゾ [b] チオフェン) -プロピオン酸である
事を確認した (収率 65%)。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

1730, 1635, 1540.

NMR (δ , CDCl_3):

20 1. 87 (s, 3H), 3. 45 (s, 2H), 7. 17
~8. 00 (m, 5H), 9. 33 (s, 2H).

α -アセトアミノ- α -カルボキシ- β -(3-ベンゾ [b] チ
オフェン) -プロピオン酸 30 g を水 200 ml に加え、3 時間リフ
ラックス攪拌した。反応温度を室温に戻し、水酸化ナトリウム 15
25 . 6 g を少しずつ加えた。2. 5 日間リフラックス攪拌した。反応
終了後、室温に戻し、クロロホルム 100 ml で洗浄した。水層を濃
塩酸で pH 4. 0 にした。1 晩冷蔵庫で放置後、濾過し、16. 0
g を得た。この生成物の NMR、IR データーは、以下に示す通り

27

であり、この生成物は、2-アミノ-（ベンゾ〔b〕チオフェン-3-イル）-プロピオン酸である事を確認した（収率74％）。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

1590, 1420, 1020.

5 NMR (δ , D_2O , $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$):

3.00~4.00 (m, 3H), 7.20~8.00
(m, 5H).

泉屋信夫、加藤哲夫、大野素徳、青柳東彦、合成化学シリーズ
ペプチド合成（丸善）66、実施例3・2を参考にして、下記の反
10 応を行った。

乾燥エタノール920 mlを0℃に冷却し、塩化チオニル20.8
mlを徐々に加える。30分間、0℃で攪拌し、2-アミノ-（ベン
ゾ〔b〕チオフェン-3-イル）-プロピオン酸16.0 gを0℃
で加え、30分間攪拌した。室温で2日間攪拌し、エタノールを減
15 圧留去した。

残渣に塩化メチレン300 ml、5%炭酸水素ナトリウム水150
mlを加え抽出した。塩化メチレン層は硫酸マグネシウムで乾燥後、
減圧留去し、16.9 gを得た。この生成物のNMR、IRデータ
20 は、以下に示す通りであり、この生成物は2-アミノ-（ベンゾ
〔b〕チオフェン-3-イル）-プロピオン酸エチルエステルであ
る事を確認した（収率94％）。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

3060, 2950, 1760, 1590.

NMR (δ , CDCl_3):

25 1.44 (t, $J=5\text{ Hz}$, 3H), 3.0~3.36
(m, 3H), 4.45 (q, $J=5\text{ Hz}$, 2H),
7.18~8.01 (m, 5H).

2-アミノ-（ベンゾ〔b〕チオフェン-3-イル）プロピオン

28

酸エチルエステル16.9 gを酢酸エチル50 mlに溶解し、5 N-塩酸/酢酸エチル13.6 mlをこの溶液に加え、室温で12時間放置した。析出した結晶を濾取し、18.8 gを得た。この生成物のNMR、IRデーターは、以下に示す通りであり、この生成物は2-アミノ-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩である事を確認した(収率97%)。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

3070, 2950, 2810, 1760, 1595.

NMR (δ , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{S}=0$):

1.45 (t, $J=5\text{ Hz}$, 3H), 3.01~3.40 (m, 3H), 4.47 (q, $J=5\text{ Hz}$, 2H), 7.11~8.00 (m, 5H).

N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩は次の方法で得られた。

2-アミノ-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩23.24 gとホルマリン10.2 mlをエタノール200 mlと水200 mlの混合溶液に溶解し、攪拌しながら3時間還流した。反応液を約半分に濃縮し、炭酸水素ナトリウムでpHを9~10に調整した後、クロロホルム300 mlで3回抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水100 mlで2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧留去した。残渣をクロロホルム/エーテル(1:1)100 mlより再結晶し、14.84 gを得た。この生成物のNMR、IRデーターは、以下に示す通りであり、この生成物は、1,2,3,4-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステルである事を確認した(収率69%)。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

29

2970, 2900, 1720, 1430, 1195,
760, 740.

NMR (δ , CDCl_3) :

1. 35 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 2. 25 (s, 2H),
5 3. 10 (dd, 2H), 3. 70~4. 00 (m, 1H),
4. 30 (q, 2H), 7. 30~8. 00 (m, 4H).

1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-
c] ピリジン-カルボン酸エチルエステル 6 g と 2-(ターシャリー
ブトキシカルボニルチオ)-4, 6-ジメチルピリミジン 6. 6
10 3 g を乾燥クロロホルム 20 ml に溶解し、30 分間還流した。クロ
ロホルムを減圧留去した後、残渣を酢酸エチル 300 ml に溶解し、
5%炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml で3回、5%クエン酸水溶液
で2回、飽和食塩水で2回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。
15 酢酸エチルを減圧留去し、残渣をクロロホルム-石油エーテルで再
結晶し、6. 18 g を得た。この生成物のNMR、IR データーは、
以下に示す通りであり、この生成物は、2-tert-ブトキシカ
ルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ
[2, 3-c] ピリジン-カルボン酸エチルエステルである事を確
認した (収率 76%)。

20 IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) :

2970, 1720, 1695, 1400, 760,
740.

NMR (δ , CDCl_3) :

1. 10 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H), 1. 50 (s, 9H),
25 3. 40 (m, 2H), 4. 05 (q, $J=6\text{ Hz}$, 2H),
4. 70 (d, $J=9\text{ Hz}$, 2H), 5. 10~5. 50
(m, 1H), 7. 10~7. 70 (m, 4H).

2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒ

30

ドローベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-カルボン酸エ
チルエステル 6 g をメタノール 30 ml とクロロホルム 20 ml の混合
溶液に溶解し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 ml をいれ、5 時間
還流した。溶媒を減圧留去し、5 % クエン酸 300 ml とクロロホル
ム 300 ml を入れ、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ
トリウムで乾燥した。クロロホルム層を減圧留去し、残渣をクロロ
ホルム-ヘキサンで再結晶し、4.15 g を得た。この生成物の N
MR、IR データーは以下に示す通りであり、この生成物は、2-
tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロー
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-カルボン酸である事
を確認した (収率 75%)。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}):

2970, 2860, 1700, 1695, 1400,
760, 740.

15 NMR (δ , CDCl_3):

1.50 (s, 9H), 3.40 (s, 2H), 4.60
(d, $J=9\text{ Hz}$, 2H), 5.10~5.50 (m, 1
H), 7.10~7.70 (m, 4H).

2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドローベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-カルボン酸
2.0 g を乾燥ジメチルホルムアミド 12 ml に溶解し、trans-
4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン・塩酸塩 0.99 g と、ト
リエチルアミン 0.92 ml を 0°C にてさらに加え、30 分間攪拌し
た。ジフェニルホスホリルアジド 1.98 g / 乾燥ジメチルホルム
アミド 10 ml 溶液、トリエチルアミン 0.92 ml をさらに加え、1
日室温で攪拌した。反応液を酢酸エチル 500 ml に溶解し、5 % 炭
酸水素ナトリウム水溶液 25 ml で 3 回、5 % クエン酸水溶液 25 ml
で 2 回、飽和食塩水 25 ml で 2 回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾

31

燥した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣を薄層カラムクロマトグラフィー（展開溶媒クロロホルム／メタノール＝9／1）で確認したところ、1スポットの化合物を2.30 g取得し、この生成物2.30 gを1 N-塩酸／エタノール15 mlに溶解し、2日間室温にて、
5 攪拌した。白色結晶が析出し、濾取しN-（t r a n s - 4 -ヒドロキシシクロヘキシル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b] チエノ [2, 3 - c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩1 gを得た（収率46%）。この生成物のNMR、IRデータは、
以下に示す通りであり、この生成物はN-（t r a n s - 4 -ヒド
10 ロキシシクロヘキシル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b] チエノ [2, 3 - c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩
である事を確認した。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) :

3310, 2940, 2580, 1665, 1580,
15 760.

NMR (δ , d_4 -DMSO) :

0.77~2.14 (m, 10H), 2.86~4.71
(m, 5H), 7.10~7.95 (m, 4H).

Mass (m/z) :

20 331, 314, 188.

実施例2

実施例1の t r a n s - 4 -ヒドロキシシクロヘキシルアミン・塩酸塩0.99 gの代りに、c i s - 4 -ヒドロキシシクロヘキシルアミン・塩酸塩0.99 gを用いる以外は実施例1と全く同様にして、N-（c i s - 4 -ヒドロキシシクロヘキシル）-1, 2,
25 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3 - c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩は合成できた。結果を表1、分析結果を表2に示した。

表1

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-カルボン酸	反応 物質	反応 温度	反応 時間	収率	最終生成物
2.0g	cis-4-ヒドロ キシシクロヘキシルア ミン・塩酸塩 0.99g	室温	1日	1.20g (55%)	N-(cis-4-ヒドロキシシ クロヘキシル)-1,2,3,4-テ トラヒドロヘンゾ[b]チエ/ [2,3-c]ヒリジン-3-カ ルボアミド・塩酸塩

表2

IR (ν_{max} , cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass(m/z)
3350, 2925, 1660, 1548, 1430, 755.	1.00~2.12(m, 10H), 2.90~ 4.21(m, 5H), 6.89~7.97(m, 4H).	331, 314, 188.

3 3

実施例 3

(+) -N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -
1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c]
ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、 (+) -N-(cis-4-
5 -ヒドロキシシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・
塩酸塩、 (-) -N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、 (-) -N-(c
10 i s-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド・塩酸塩は実施例 1、2 の、2-アミノ-(ベンゾ [b] チ
オフェン-3-イル) -プロピオン酸 16. 0 g の代りに特願平 2
-1 2 2 2 号明細書に記載されている (+) 及び (-) -2-アミ
15 ノ-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -プロピオン酸 16.
0 g を用いる以外は実施例 1、2 と全く同様にして合成できた。結
果を表 3、分析結果を表 4 に示した。

20

25

表3

最終化合物	2-アミノ-(p-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-7-ヒドロキシ酸	最終収率
(+)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-p-ベンゾ[b]チオ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	(+)体 16 g	55%
(+)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-p-ベンゾ[b]チオ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	(+)体 16 g	51%
(-)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-p-ベンゾ[b]チオ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	(-)体 16 g	49%
(-)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-p-ベンゾ[b]チオ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	(-)体 16 g	50%

表4

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
(+)-N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロ ヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ン ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カ ルボ'アミド・塩酸塩	3345, 2935, 1660, 1550, 1425, 755.	0.98~2.22 (m, 10H), 2.94~4.18 (m, 5H), 6.78~7.95 (m, 4H).	331, 314, 188.
(+)-N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキ シル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ' アミド・塩酸塩	3340, 2940 1660, 1545, 1430, 755.	1.11~2.12 (m, 10H), 2.96~4.22 (m, 5H), 6.75~7.91 (m, 4H).	331, 314, 188.
(-)-N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロ ヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ' ンソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン- 3-カルボ'アミド・塩酸塩	3345, 2935, 1660, 1550, 1425, 755.	0.98~2.22 (m, 10H), 2.94~4.18 (m, 5H), 6.78~7.95 (m, 4H).	331, 314, 188.
(-)-N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキ シル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カル ボ'アミド・塩酸塩	3340, 2940 1660, 1545, 1430, 755.	1.11~2.12 (m, 10H), 2.96~4.22 (m, 5H), 6.75~7.91 (m, 4H).	331, 314, 188.

実施例 4

- N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-メチルシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-メチルシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-アミノシクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩、N-ピペリジノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩、N-{1-(4-メチルピペラジニル)}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩、N-(2, 6-ジメチルピペリジノ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩、N-(1-ピロリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩、N-[1-{4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル}] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩、N-{4-(1, 2-ジエチルピラゾリジニル)}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩、N-シクロヘキシル-N-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、

37

- N-(4-ピリジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
 [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、
 N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエ
 ノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(1
 5 -ピロリニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チ
 エノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-
 {4-(1, 2, 4-トリアゾリル)}-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
 アミド・塩酸塩、N-シクロオクチル-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 10 ドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボア
 ミド・塩酸塩、N-(4-ピペリジニル)メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-
 カルボアミド・2塩酸塩、N-シクロヘキシルメチル-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
 15 ン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3-ペンチル)-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-ジエチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-
 カルボアミド・塩酸塩、N-(1-アダマンチル)-1, 2, 3,
 20 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-
 3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3-キヌクリジニル)-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
 ン-3-カルボアミド・2塩酸塩、N-(exo-2-ノルボルニ
 ル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2,
 25 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、1-(3-クロロ
 フェニル)-4-{3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
 [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン)カルボニル}ピペラジン・
 2塩酸塩、N-ピペロニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベン

- ゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2, 3-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3, 5-ジメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(α -メチルベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-メチルベンジル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-[4-(トリフロロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-[4-(i s o-プロピ

- ル) ベンジル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チ
エノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-
[4-(tert-ブチル) ベンジル] - 1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド・塩酸塩、N-[4-(iso-プロピル) フェニル] - 1,
5 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-[4-(tert-ブチ
ル) フェニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チ
エノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-
10 [trans-2-(フェニルシクロプロピル)] - 1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-
3-カルボアミド・塩酸塩、N-エチルシクロヘキシル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジ
ン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-シクロノニル-1, 2, 3,
15 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-
3-カルボアミド・塩酸塩、N-シクロデカニル-1, 2, 3, 4
-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3
-カルボアミド・塩酸塩、N-(2, 3-ジメチルシクロヘキシル)
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-
20 c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(tert-ブチ
ル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(iso-ア
ミル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2,
3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-[(-) -
25 cis-ミルタニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ
[b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、
N-(endo-2-ノルボルニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボア

- ミド・塩酸塩、N-シクロデシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(i s o-ブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-ジイソプロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(1, 3-ジメチルブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-ヘプチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(4-ヘプチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-オクチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(s e c-ブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-ペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(t e r t-アミル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(1, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(1, 5-ジメチルヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(2-エチルヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-1, 2, 3, 4-テト

41

ラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-オクチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-〔(S)-(-)-2-メチルブチル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩、N-(3, 3-ジメチルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩は実施例1のtrans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン・塩酸塩0.99gの代わりに対応するアミノ化合物を当量用いる以外は、全く同様にして合成できた。

また、1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸シクロヘキシルエステル・塩酸塩、1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸シクロペンチルエステル・塩酸塩、1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸シクロヘプチルエステル・塩酸塩、1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸シクロオクチルエステル・塩酸塩、1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸-N-シクロヘキシルメチルエステル・塩酸塩の場合は、実施例1のtrans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン・塩酸塩0.99gの代わりに対応するアルコール化合物を用い、縮合剤として、ジフェニルホスホリルアジド1.98gの代わりに、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.48gを用いる。

N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドローベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボ

アミド・塩酸塩の場合は、3-クロルメチルベンゾ [b] チオフェン 32.3 g の代りに、6-ヒドロキシ-3-クロルメチルベンゾ [b] チオフェン 35.1 g を用いた。

結果を表 5 ~ 23、分析結果を表 24 ~ 39 に示した。

5

表 5

10

15

20

25

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ [b] チエノ [2,3-c] ヒ リジン-3-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	2-ヒドロキシ ロヘキシルアミン・ 塩酸塩 0.99g	室温	1 日	1.11g (51%)	N-(2-ヒドロキシ ロヘキシル)-1,2,3,4- テトラヒドロベン ゾ [b] チエノ [2,3- c] ヒリジン-3-カル ボニアミド・塩酸 塩
2.0g	4-メチルシクロヘキ シルアミン 0.74g	室温	1 日	1.28g (59%)	N-(4-メチルシクロ ヘキシル)-1,2,3,4- テトラヒドロベン ゾ [b] チエノ [2,3- c] ヒリジン-3-カル ボニアミド・塩酸 塩
2.0g	2-メチルシクロヘキ シルアミン 0.74g	室温	1 日	1.20g (58%)	N-(2-メチルシクロ ヘキシル)-1,2,3,4- テトラヒドロベン ゾ [b] チエノ [2,3- c] ヒリジン-3-カル ボニアミド・塩酸 塩
2.0g	4-tert-ブチ ルシクロヘキシルア ミン 1.0g	室温	1 日	1.48g (61%)	N-(4-tert-ブチル シクロヘキシル)-1,2,3,4- テトラヒドロベン ゾ [b] チエノ [2,3- c] ヒリジン-3-カル ボニアミド・塩酸 塩

表6

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジ ン-3-カルボキシル酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-アミノシクロヘキ シルアミン 0.75g	室温	1 日	1.17g (45%)	N-(4-アミノシクロヘキシル)- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゼンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミ ド・3塩酸塩
2.0g	1-アミノピペリ ジン 0.65g	室温	1 日	0.85g (37%)	N-ピペリジン-1,2,3, 4-テトラヒドロベンゼン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド・ 2塩酸塩
2.0g	1-アミノ-4-メチ ルピペリジン 0.75g	室温	1 日	0.89g (34%)	N-{1-(4-メチルピペ リジン)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゼン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミ ド・3塩酸塩
2.0g	1-アミノ-2,6- ジメチルピペ リジン 0.80g	室温	1 日	1.17g (48%)	N-(2,6-ジメチルピ ペリジン)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゼン ゾ[b]チエノ[2, 3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・2塩酸塩

表7

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジ ン-3-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	1-アミノピ リジン・ 塩酸塩 0.80g	室温	1 日	1.38g (62%)	N-(1-ピ リジン-2-イル)-1, 2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボ アミド・ 2塩酸塩
2.0g	1-アミノ-4- (2-ヒドロキシ エチル)ピ ラジン 0.95g	室温	1 日	0.22g (8%)	N-[1-{4-(2-ヒ ドロキシ エチル)ピ ラジン-2-イル}] -1, 2,3,4-テトラヒ ドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c] ピ リジン-3-カルボ アミド ・ 3塩酸塩
2.0g	4-アミノ-1,2 -ジエチル ピ ラジン 0.61g	室温	1 日	1.64g (59%)	N-{4-(1,2-ジ エチルピ ラジン-2-イル)} -1,2,3, 4-テトラヒ ドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピ リ ジン-3-カルボ アミド・ 3塩酸塩
2.0g	N-シクロヘキシル N-メチルア ミン 0.69g	室温	1 日	1.28g (59%)	N-シクロヘキシル-N-メチル-1, 2,3,4-テトラヒ ドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c] ピ リジン-3-カルボ アミド ・ 塩酸塩

表8

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリ ジノ-3-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-アミノヒリ ジノ 0.61g	室温	1日	1.04g (51%)	N-(4-ヒリジノル)-1,2, 3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリ ジノ-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	アニリン 0.61g	室温	1日	1.68g (82%)	N-フェニル-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエ ノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カ ルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	1-アミノピ ロール 0.54g	室温	1日	730mg (37%)	N-(1-ピロリル)-1,2, 3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリ ジノ-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	4-アミノ-1,2, 4-トリアゾリン 0.55g	室温	1日	695mg (35%)	N-{4-(1,2,4-トリアゾ リル)}-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カル ボアミド・ 塩酸塩

表9

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	シクロオクチル アミン 0.83g	室温	1日	1.33g (59%)	N-シクロオクチル-1,2,3,4- テトラヒドロヘンソゾ[b] チエノ[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	4-アミノメチル ヒンナリジン 0.76g	室温	1日	1.46g (61%)	N-(4-ヒンナリジンニル)メチ ル-1,2,3,4-テトラヒドロ ヘンソゾ[b]チエノ[2,3- c]ヒリジン-3-カルボアミ ド・2塩酸塩
2.0g	シクロヘキシルメチル アミン 0.75g	室温	1日	1.36g (63%)	N-シクロヘキシルメチル-1,2, 3,4-テトラヒドロヘンソ ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	3-ヘンチルアミン 0.58g	室温	1日	1.19g (59%)	N-(3-ヘンチル)-1,2,3, 4-テトラヒドロヘンソ ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩

表10

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	ジエチルアミン 0.49g	室温	1日	873mg (51%)	N-ジエチル-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエ /[2,3-c]ヒリジン-3- カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	1-7タマンツア ミン・塩酸塩 1.25g	室温	1日	1.99g (83%)	N-(1-7タマンチル)-1,2 ,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c] ヒリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩
2.0g	3-アミノキヌリ ジン・2塩酸 塩 1.33g	室温	1日	727mg (36%)	N-(3-キヌリジン)-1, 2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・ 2塩酸塩
2.0g	exo-2-アミノ ノルボルナン 0.74g	室温	1日	0.81g (34%)	N-(2-exo-ノルボルニル) -1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエ/[2,3- c]ヒリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩

表11

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	3-クロロフェニル ヒペラジン・ 塩酸塩 1.55g	室温	1日	2.45g (85%)	1-(3-クロロフェニル)-4-{ 3-(1,2,3,4-テトラヒド ロヘンソ [b]チエ/[2,3 -c]ヒリジン)-3-カルボ ニル}ヒペラジン・ 2塩酸塩
2.0g	ヒペロニルアミン 1.01g	室温	1日	1.66g (69%)	N-ヒペロニル-1,2,3,4 -テトラヒドロヘンソ [b] チエ/[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	2-メトキシベン ジルアミン 0.92g	室温	1日	1.62g (70%)	N-(2-メトキシベンジル)- 1,2,3,4-テトラヒドロ ヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩
2.0g	3-メトキシベン ジルアミン 0.92g	室温	1日	1.69g (73%)	N-(3-メトキシベンジル)- 1,2,3,4-テトラヒドロ ヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩

表 12

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-メトキシベン ジルアミン 0.92g	室温	1 日	1.53g (66%)	N-(4-メトキシベンジル)- 1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩
2.0g	2,3-ジメトキシ ベンジルアミン 1.12g	室温	1 日	1.73g (69%)	N-(2,3-ジメトキシベン ジル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾ[b]チエノ[2 ,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	2,4-ジメトキシ ベンジルアミン 1.12g	室温	1 日	1.80g (72%)	N-(2,4-ジメトキシベン ジル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾ[b]チエノ[2 ,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	3,4-ジメトキシ ベンジルアミン 1.12g	室温	1 日	1.63g (65%)	N-(3,4-ジメトキシベン ジル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾ[b]チエノ[2 ,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩

表13

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	3,5-ジメチル ベンジルアミン 1.12g	室温	1日	1.85g (69%)	N-(3,5-ジメチルベン ジル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロヘンソ [b]チエ/[2 ,3-c]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	2,4,6-トリメ チルベンジルアミ ン 1.32g	室温	1日	1.96g (73%)	N-(2,4,6-トリメチル ベンジル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	3,4,5-トリメ チルベンジルアミ ン 1.32g	室温	1日	1.76g (70%)	N-(3,4,5-トリメチル ベンジル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	α -メチルベン ジルアミン 0.89g	室温	1日	1.32g (60%)	N-(α -メチルベンジル)- 1,2,3,4-テトラヒドロヘ ンソ [b]チエ/[2,3-c] ヒリジノ-3-カルボアミド ・塩酸塩

表 1 4

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-メチルベンジル アミン 0.89g	室温	1 日	1.39g (63%)	N-(4-メチルベンジル)-1 ,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ [b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩
2.0g	4-(トリフロメチ ル)ベンジルアミ ン 1.28g	室温	1 日	1.42g (56%)	N-[4-(トリフロメチル)ベ ンジル]-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ [b]チエ ノ[2,3-c]ピリジン-3-カ ルボアミド・塩酸塩
2.0g	4-(iso-プロピ ル)ベンジル アミン 1.09g	室温	1 日	1.45g (63%)	N-[4-(iso-プロピル) ベンジル]-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ [b]チエ ノ[2,3-c]ピリジン-3- カルボアミド・塩酸塩
2.0g	4-(tert-ブ チル)ベンジル アミン 1.19g	室温	1 日	1.35g (55%)	N-[4-(tert-ブチル) ベンジル]-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ [b]チエ ノ[2,3-c]ピリジン-3- カルボアミド・塩酸塩

表15

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-iso-ブ ヒルアニリン 0.99g	室温	1日	1.37g (60%)	N-[4-(iso-ブヒル) フェニル]-1,2,3,4-テトラ ヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	4-tert-ブチ ルアニリン 1.09g	室温	1日	1.49g (63%)	N-[4-(tert-ブチル) フェニル]-1,2,3,4-テトラ ヒドロヘンソ [b]チエ/ [2,3-c]ヒリジノ-3- カルボアミド・塩酸塩
2.0g	trans-2-フェ ニルシクロブ ルアミン 0.97g	室温	1日	1.39g (61%)	N-[trans-2-(フェニルシ クロブヒル)]-1,2,3, 4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ -3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	1-エチルシクロヘ キシルアミン 0.90g	室温	1日	1.31g (59%)	N-エチルシクロヘキシル-1, 2,3,4-テトラヒドロヘン ソ [b]チエ/[2,3-c]ヒ リジノ-3-カルボアミド・ 塩酸塩

表16

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	シクロニルアミン 1.03g	室温	1日	1.51g (65%)	N-シクロニル-1,2,3,4- テトラヒドロベンゾ [b] チエノ[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	シクロデカニルアミ ン 1.14g	室温	1日	1.23g (51%)	N-シクロデカニル-1,2,3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	2,3-ジメチルシ クロヘキシルアミン 0.93g	室温	1日	1.26g (56%)	N-(2,3-ジメチルシクロヘキ シル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾ [b]チエノ[2 ,3-c]ヒリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	tert-ブチル アミン 0.54g	室温	1日	0.94g (49%)	N-(tert-ブチル)-1,2 ,3,4-テトラヒドロベン ゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩

表17

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエ/[2,3-c]ピリジノ ン-3-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	iso-7ミルアミン 0.64g	室温	1日	0.90g (45%)	N-(iso-7ミル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジノン-3-カルボアミド・塩酸塩
2.0g	(-)-cis-ミル タニルアミン 1.12g	室温	1日	1.05g (44%)	N-[(-)-cis-ミルタニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジノン-3-カルボアミド・塩酸塩
2.0g	endo-2-7ミ ノノルボルナ 1.08g	室温	1日	0.99g (46%)	N-(endo-2-ノルボル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジノン-3-カルボアミド・塩酸塩
2.0g	シクロデシル アミン 1.34g	室温	1日	1.44g	N-シクロデシル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジノン-3-カルボアミド・塩酸塩

表18

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	iso-ブチルアミ ン 0.49g	室温	1日	0.94g (49%)	N-(iso-ブチル)-1,2, 3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド ・塩酸塩
2.0g	ジイソプロピル アミン 0.67g	室温	1日	1.06g (51%)	N-ジイソプロピル-1,2, 3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	1,3-ジメチル ブチルアミン 0.67g	室温	1日	1.15g (55%)	N-(1,3-ジメチルブチル) -1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩
2.0g	2-ヘキシルアミン 0.77g	室温	1日	1.00g (46%)	N-(2-ヘキシル)-1,2,3 ,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩

表19

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	4-ヘブチルアミン 0.77g	室温	1日	0.89g (41%)	N-(4-ヘブチル)-1,2,3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	2-オクチルアミン 0.86g	室温	1日	1.01g (45%)	N-(2-オクチル)-1,2,3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	sec-7チルアミ ン 0.49g	室温	1日	0.84g (44%)	N-(sec-7チル)-1,2, 3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	2-ヘンチルアミン 0.58g	室温	1日	1.07g (52%)	N-(2-ヘンチル)-1,2,3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボアミド・ 塩酸塩

表 20

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	tert-ブチルア ミン 0.58g	室温	1 日	1.12g (56%)	N-(tert-ブチル)-1,2, 3,4-テトラヒドロヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリ ジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩
2.0g	1,2-ジメチル ブチルアミン 0.58g	室温	1 日	0.94g (47%)	N-(1,2-ジメチルブチ ル)-1,2,3,4-テトラヒド ロヘンソ [b]チエ/[2,3 -c]ヒリジン-3-カルボア ミド・塩酸塩
2.0g	1,5-ジメチルヘ キシルアミン 0.86g	室温	1 日	1.10g (49%)	N-(1,5-ジメチルヘキシル) -1,2,3,4-テトラヒドロヘ ンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩
2.0g	2-エチルヘキシルア ミン 0.86g	室温	1 日	1.06g (47%)	N-(2-エチルヘキシル)-1,2 ,3,4-テトラヒドロヘン ソ [b]チエ/[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド ・塩酸塩

表21

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン -カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	1,1,3,3-テトラメチル ピロリジン 0.86g	室温	1日	1.15g (51%)	N-(1,1,3,3-テトラメチル ピロリル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	オクチルアミン 0.86g	室温	1日	1.28g (57%)	N-オクチル-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ [b]チエノ [2,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	(S)-(-)-2- メチルピロリジン 0.58g	室温	1日	0.88g (44%)	N-[(S)-(-)-2-メチル ピロリル]-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩
2.0g	3,3-ジメチル ピロリジン 0.58g	室温	1日	1.04g (52%)	N-(3,3-ジメチルピロ リル)-1,2,3,4-テトラヒド ロベンゾ [b]チエノ[2,3 -c]ピリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩

表 2 2

2-tert-ブトキシカルボニル- -1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ ゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボン酸	アルコー ル化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	シクロヘキサノール 0.65g	室温	1 日	1.65g (77%)	1,2,3,4-テトラヒドロヘン ソゾ[b]チエノ[2,3-c]]ヒリジン-3-カルボン酸 シクロヘキシルエステル・ 塩酸塩
2.0g	シクロヘプタノール 0.56g	室温	1 日	1.24g (70%)	1,2,3,4-テトラヒドロヘン ソゾ[b]チエノ[2,3-c]]ヒリジン-3-カルボン酸 シクロヘプチルエステル・ 塩酸塩
2.0g	シクロオクタノール 0.74g	室温	1 日	1.41g (65%)	1,2,3,4-テトラヒドロヘン ソゾ[b]チエノ[2,3-c]]ヒリジン-3-カルボン酸 シクロオクチルエステル・ 塩酸塩
2.0g	シクロノナノール 0.83g	室温	1 日	1.37g (61%)	1,2,3,4-テトラヒドロヘン ソゾ[b]チエノ[2,3-c]]ヒリジン-3-カルボン酸 シクロノニルエステル・ 塩酸塩

表23

2-tert-ブトキシカルボニル- 1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジ ン-カルボン酸	アルコー ル化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.0g	シクロヘキシルメタノ ール 0.75g	室温	1日	1.06g (49%)	1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]]ピリジン-3-カルボン酸 シクロヘキシルメチルエステル・ 塩酸塩
2-tert-ブトキシカルボニル- 6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3 -c]ピリジン-カルボン酸	アミノ 化合物	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
2.09g	シクロヘキシルアミン 0.65g	室温	1日	480mg (22%)	N-シクロヘキシル-6-ヒドロキ シ-1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエ/[2,3- c]ピリジン-3-カルボアミ ド・塩酸塩

表 2 4

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2925, 1670, 1550, 1435, 755.	0.91~2.14(m, 10H), 3.10~4.63(m, 5H), 7.10~7.95(m, 4H).	331, 188.
N-(4-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3325, 2940, 1670, 1555, 1435, 760.	0.70~3.03(m, 13H), 2.77~4.07(m, 5H), 7.20~8.03(m, 4H).	329, 188.
N-(2-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2900, 1655, 1530, 1420, 750.	0.73~2.13(m, 13H), 2.47~3.67(m, 5H), 7.23~8.10(m, 4H).	329, 188.
N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	1655, 1560 1430, 755.	0.60~2.33(m, 10H), 0.85 (s, 9H), 2.67~3.87(m, 5H), 7.20~7.87(m, 4H).	371, 188.
N-(4-アミノシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	2920, 1680, 1550, 1438, 760.	1.10~2.52(m, 10H), 2.86~4.10(m, 5H), 7.48~8.33(m, 4H).	330, 312, 188.

表25

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-ヒパリジン-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	1715, 1370, 760.	1.50~2.37(m, 10H), 3.33~4.70(m, 5H), 7.37~8.10(m, 4H).	316, 231, 188.
N-{1-(4-メチルヒパリジン-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	1680, 1430, 760.	2.30 (s, 3H), 2.47~4.80(m, 13H), 7.17~7.87(m, 4H).	331, 188.
N-(2,6-ジメチルヒパリジン)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	2950, 1680, 1425, 755.	1.05 (d, J=6Hz, 6H), 2.45~4.20(m, 13H), 7.20~7.92(m, 4H).	336, 188.
N-(1-ヒロジン)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	1705, 1560, 1430, 760.	1.60~4.47(m, 13H), 7.20~8.00(m, 4H).	303, 231, 188.
N-[1-{4-(2-ヒドロキシエチル)ヒパリジン}-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	2900, 1660, 1420, 1260, 760.	2.93 (s, 3H), 3.13~4.30(m, 13H), 7.17~7.97(m, 4H).	316, 298, 188.

表 26

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N- {4-(1,2-ジエチルピラゾリニル)}-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩	3200, 1680, 1550, 1430, 760.	1.07 (t, J=6Hz, 6H), 2.67 (q=6Hz, 4H), 1.37~4.93 (m, 10H), 7.07~7.90 (m, 4H).	359.
N-シクロヘキシル-N-メチル-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2970, 1660, 1440, 760.	0.68~2.36 (m, 11H), 2.64~4.20 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 7.08~7.80 (m, 4H).	329, 188.
N-(4-ピリニル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2945, 1660, 1545, 1420, 760.	2.96~4.26 (m, 5H), 6.50~8.07 (m, 8H).	308, 188.
N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カ ルボアミド・塩酸塩	1680, 1600, 1440, 750.	2.38~4.05 (m, 5H), 6.98~8.05 (m, 9H),	309, 188.
N-(1-ピリニル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2950, 1670, 1440, 755.	2.31~4.01 (m, 5H), 7.01~8.00 (m, 4H).	296, 188.

表27

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-{4-(1,2,4-トリアゾリル)}-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2940, 1660, 1430, 750.	2.29~4.19(m, 5H), 7.00~7.98(m, 2H), 8.51 (s, 2H).	298, 188.
N-シクロオクチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2950, 1660, 1450, 760.	1.13~2.00(m, 15H), 2.43~4.30(m, 5H), 7.26~8.10(m, 4H).	344, 188.
N-(4-ヒペリジニル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	3225, 1660, 1430, 755.	1.03~3.97(m, 16H), 7.23~8.07(m, 4H).	330, 188.
N-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2900, 1660, 1540, 1420, 750.	0.50~2.00(m, 11H), 2.37~4.17(m, 7H), 6.67~7.83(m, 4H).	329, 188.
N-(3-ヘンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3200, 1660, 1545, 1430, 745.	0.63~1.87(m, 11H), 2.64~4.37(m, 5H), 7.20~8.00(m, 4H).	303, 188.

表 28

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-ジエチル-1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン -3-カルボアミド・塩酸塩	2975, 1640, 1440, 760.	1.47 (t, J=6Hz, 6H), 2.47~3.99 (m, 9H), 7.16~8.00 (m, 4H).	289, 188.
N-(1-アタマンチル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2900, 1655, 1560, 1440, 760.	1.57~2.19 (m, 15H), 3.00~4.02 (m, 5H), 7.24~8.00 (m, 4H).	367, 188.
N-(3-キヌクリジン)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	2940, 1670, 1430, 760.	1.60~4.12 (m, 18H), 7.24~7.98 (m, 4H).	340, 188.
N-(exo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4 -テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3240, 2960, 1680, 1540, 1430, 760.	0.87~4.67 (m, 16H), 7.23~8.00 (m, 4H).	325, 188.
1-(3-クロロフェニル)-4-{3-(1,2,3, 4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3- c]ピリジン)-3-カルボニル}ヒペラ ジン・2塩酸塩	3340, 2940, 1660, 1540, 1430, 750.	2.50~4.12 (m, 13H), 7.50~8.33 (m, 9H).	412, 188.

表 29

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-ヒパロニル-1,2,3,4-テトラヒドロ ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2900, 1685, 1435, 760.	2.33~4.12(m, 5H), 5.93 (s, 2H), 6.77~8.07(m, 9H).	367, 188.
N-(2-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3275, 2900, 1680, 1440, 760.	2.29~4.37(m, 5H), 3.65~4.11(m, 5H), 6.55~8.19(m, 8H).	353, 188.
N-(3-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3260, 2985, 1680, 1450, 760.	2.30~4.31(m, 5H), 3.69~4.15(m, 5H), 6.59~8.20(m, 8H).	353, 188.
N-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テ トラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c] ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3270, 2900, 1685, 1450, 760.	2.25~4.21(m, 5H), 3.66~4.16(m, 5H), 6.57~8.10(m, 8H).	353, 188.
N-(2,3-ジメトキシベンジル)-1,2,3 ,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3 -c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3250, 2910, 1680, 1440, 770.	2.27~4.33(m, 5H), 3.71~4.02(m, 8H), 6.49~8.20(m, 7H).	383, 188.

表30

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3240, 2900, 1685, 1450, 760.	2.25~4.29(m, 5H), 3.69~4.05(m, 8H), 6.51~8.19(m, 7H).	383, 188.
N-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3240, 2900, 1680, 1440, 770.	2.21~4.29(m, 5H), 3.70~4.05(m, 8H), 6.50~8.21(m, 7H).	383, 188.
N-(3,5-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3250, 2900, 1685, 1435, 760.	2.20~4.25(m, 5H), 3.69~4.05(m, 8H), 6.52~8.19(m, 7H).	383, 188.
N-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3200, 2920, 1685, 1450, 770.	2.20~4.31(m, 5H), 3.80~4.02(m, 11H), 6.57~8.20(m, 6H).	413, 188.

表31

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(3,4,5-トリメチルヘンソール)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソール [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2900, 1680, 1450, 770.	2.19~4.29(m, 5H), 3.81~4.04(m, 11H), 6.60~8.15(m, 6H).	413, 188.
N-(α -メチルヘンソール)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソール [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3300, 2930, 1680, 1540, 1420, 777.	1.49(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 2.41~4.09(m, 5H), 4.00(t, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.88~8.02(m, 9H).	334, 188.
N-(4-メチルヘンソール)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソール [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3280, 2950, 1685, 1550, 770.	2.31(s, 3H), 2.27~4.11(m, 5H), 3.81(s, 2H), 7.00~8.12(m, 8H).	334, 188.
N-[4-(トリフロメチル)ヘンソール]-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソール [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2930, 1680, 1540, 780.	2.43~4.22(m, 5H), 3.79(s, 2H), 7.01~8.09(m, 8H).	388, 188.
N-[4-(iso-プロピル)ヘンソール]-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソール [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3200, 2920, 1685, 1550, 770.	0.98~4.13(m, 12H), 3.75(s, 2H), 6.98~8.10(m, 8H).	364, 188.

表 3 2

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2940, 1680, 1540, 780.	1.32 (s, 9H), 2.42~4.20 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 7.00~8.10 (m, 8H).	378, 188.
N-[4-(iso-プロピル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2930, 1685, 1550, 770.	0.99~4.17 (m, 12H), 7.01~7.99 (m, 8H).	350, 188.
N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3230, 2940, 1680, 1540, 780.	1.30 (s, 9H), 2.41~4.21 (m, 5H), 7.01~8.09 (m, 8H).	364, 188.
N-[trans-2-(フェニルシクロプロピル)]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2950, 1670, 1530, 770.	0.72~4.20 (m, 9H), 6.81~8.01 (m, 9H).	348, 188.

表 3 3

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-エチルシクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2940, 1660, 1540, 780.	0.90~4.20(m, 15H), 2.38(s, 1H), 6.99~7.98(m, 4H).	348, 188.
N-シクロニル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	2975, 1645, 1560, 1440, 760.	1.37~4.23(m, 22H), 6.99~7.83(m, 4H).	355, 188.
N-シクロデカニル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3230, 1640, 1560, 1450, 770.	1.20~4.25(m, 22H), 7.01~8.01(m, 4H).	369, 188.
N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 1645, 1570, 1440, 770.	0.50~4.18(m, 19H), 7.02~7.99(m, 9H).	341, 188.
N-(tert-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3240, 2950, 1640, 1560, 780.	1.12(s, 9H), 1.18~4.22(m, 5H), 7.00~7.91(m, 4H).	287, 188.

表 3 4

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(iso-アミル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3230, 2940, 1645, 1550, 770.	0.59~4.25(m, 16H), 6.89~7.89(m, 4H).	329, 188.
N-[($-$)-cis-ミルケニル]-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2950, 1645, 1540, 780.	0.80~4.21(m, 22H), 6.89~7.91(m, 4H).	367, 188.
N-(endo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2950, 1670, 1545, 1425, 755.	0.90~4.18(m, 16H), 7.11~8.02(m, 4H).	325, 188.
N-シクロデセン-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3240, 2940, 1660, 1540, 1415, 760.	1.10~4.23(m, 28H), 7.01~7.99(m, 4H).	398, 188.
N-(iso-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3230, 2950, 1670, 1540, 1420, 770.	0.72~1.98(m, 6H), 2.43~3.68(m, 8H), 7.10~8.02(m, 4H).	287, 188.

表35

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(1-イソブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3240, 2940, 1665, 1540, 1415, 750.	1.04(d, J=6Hz, 12H), 2.31~4.01(m, 7H), 7.01~8.01(m, 4H).	315, 188.
N-(1,3-ジメチルチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3300, 2950, 1670, 1540, 1420, 740.	0.74~2.05(m, 13H), 2.29~3.78(m, 5H), 7.10~7.98(m, 4H).	315, 188.
N-(2-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2940, 1660, 1540, 1430, 760.	0.65~1.82(m, 15H), 2.28~3.70(m, 4H), 6.98~7.91(m, 4H).	329, 188.
N-(4-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3260, 2945, 1670, 1545, 1440, 770.	0.59~1.78(m, 15H), 2.40~3.68(m, 5H), 7.11~7.99(m, 4H).	329, 188.
N-(2-オクチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3240, 2945, 1665, 1540, 1435, 770.	0.65~1.75(m, 17H), 2.37~3.57(m, 5H), 7.13~7.99(m, 4H).	343, 188.

表 36

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(sec-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3245, 2940, 1670, 1540, 1435, 770.	0.70~1.60(m, 8H), 2.35~3.98(m, 5H), 7.20~8.09(m, 4H).	287, 188.
N-(2-ヘンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3200, 2945, 1660, 1545, 1425, 750.	0.65~1.82(m, 11H), 2.55~3.88(m, 5H), 7.27~8.10(m, 4H).	303, 188.
N-(tert-アミル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3225, 2940, 1665, 1540, 1435, 760.	0.70~1.55(m, 11H), 2.39~3.61(m, 5H), 7.13~7.99(m, 4H).	301, 188.
N-(1,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3220, 2945, 1670, 1535, 1430, 750.	0.68~1.59(m, 11H), 2.35~3.98(m, 5H), 7.20~8.09(m, 4H).	301, 188.
N-(1,5-ジメチルヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2940, 1660, 1540, 1440, 770.	0.75~2.00(m, 17H), 2.39~3.61(m, 5H), 7.13~7.99(m, 4H).	343, 188.

表37

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-(2-エチルヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3245, 2945, 1660, 1545, 1430, 760.	0.61~1.98(m, 17H), 2.35~3.98(m, 5H), 7.20~8.09(m, 4H).	343, 188.
N-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3250, 2945, 1665, 1545, 1430, 760.	1.02(s, 15H), 1.12(s, 2H), 2.48~3.59(m, 5H), 7.21~8.01(m, 4H).	343, 188.
N-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3260, 2940, 1660, 1540, 1425, 770.	0.59~1.81(m, 17H), 2.49~3.50(m, 5H), 7.27~8.10(m, 4H).	343, 188.
N-[(S)-(-)-2-メチルブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3245, 2950, 1665, 1540, 1420, 760.	0.68~1.82(m, 11H), 2.39~3.61(m, 5H), 7.13~7.99(m, 4H).	301, 188.
N-(3,3-ジメチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	3245, 2950, 1670, 1540, 1425, 770.	0.71~2.00(m, 13H), 2.35~3.98(m, 5H), 7.20~8.09(m, 4H).	301, 188.

表 38

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チ エノ[2,3- <i>c</i>]ヒリゾン-3-カルボ ン酸シクロヘキシルエステル・塩酸塩	1720, 1480, 1320, 760.	0.99~2.12(m, 11H), 2.49~3.50(m, 5H), 7.27~8.10(m, 4H).	316, 234, 188.
1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チ エノ[2,3- <i>c</i>]ヒリゾン-3-カルボ ン酸シクロヘキシルエステル・塩酸塩	1720, 1470, 1340, 770.	0.98~2.13(m, 9H), 2.39~3.61(m, 5H), 7.13~7.99(m, 4H).	302, 188.
1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チ エノ[2,3- <i>c</i>]ヒリゾン-3-カルボ ン酸シクロヘキシルエステル・塩酸塩	1725, 1480, 1350, 770.	0.96~2.22(m, 13H), 2.35~3.98(m, 5H), 7.20~8.09(m, 4H).	330, 188.
1,2,3,4-テトラヒドロヘンソ[<i>b</i>]チ エノ[2,3- <i>c</i>]ヒリゾン-3-カルボ ン酸シクロオクチルエステル・塩酸塩	1720, 1470, 1340, 780.	0.96~2.22(m, 15H), 2.32~3.87(m, 5H), 7.17~8.05(m, 4H).	344, 188.
1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ ヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリゾ ン-3-カルボ ン酸シクロヘキシルメチル エステル ・塩酸塩	1715, 1480, 1340, 775.	0.89~2.29(m, 18H), 7.08~8.05(m, 4H).	330, 188.

表39

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド ・塩酸塩	3480, 1645, 1475, 1345, 770.	0.80~2.29(m, 11H), 2.95~4.35(m, 5H), 7.15~8.35(m, 3H).	330, 188.

実施例 5

N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-オ
キシドは以下の合成方法に従い合成した。

- 5 N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
 [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミドメタンス
 ルホン酸塩 30 g を、クロロホルム 300 ml とトリエチルアミン
 16.23 g の溶液に加え、1 時間室温にて攪拌した。ベンジルオ
 キシカルボニルクロライド 41.5 ml を氷冷下に加え、3 時間室温
10 にて攪拌した。反応液を水 20 ml で 3 回洗浄し、硫酸マグネシウム
 で乾燥後、反応液を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー（溶媒クロロホルム）で分離したところ、N-シクロヘキ
 シル-2-（ベンジルオキシカルボニル）-1, 2, 3, 4-テト
 ラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カル
15 ボアミド 23.6 g を得た（収率 87%）。この生成物の NMR デ
 ーターは以下に示す通りであり、この生成物は、N-シクロヘキシ
 ル-2-（ベンジルオキシカルボニル）-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
 アミドである事を確認した。

- 20 NMR (δ , CDCl_3) :

0.63 ~ 2.10 (m, 11H), 2.90 ~ 5.10
(m, 5H), 5.20 (s, 2H),
7.00 ~ 7.90 (m, 9H).

- 25 2000 ml のナスフラスコに酢酸 200 ml を入れ、二酸化セレン
 100 mg を加えて、室温にて攪拌しながら 31% 過酸化水素水
 7.6 ml を添加し、更に N-シクロヘキシル-2-（ベンジルオキシ
 カルボニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チ
 エノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド 11.91 g を酢

78

酸 600 ml に溶かした物を加えて、室温にて攪拌した。4 時間後に、31% 過酸化水素水 3.4 ml を追添し、一夜攪拌を継続した。反応液を碎水中に注ぎ、6 N ~ 1 N の NaOH で pH 約 6 に調整した。これをクロロホルム 500 ml で 2 回抽出後水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。これをシリカゲルカラム（溶媒：クロロホルム）により精製し、N-シクロヘキシル-2-（ベンジルオキシカルボニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシドを 15.73 g、収率 51.4 g で得た。

Mass (m/z) :

465, 449, 405, 303, 188.

N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド 15.7 g を含む 1000 ml のナスフラスコに 1 M のトリフルオロメタンスルホン酸及び 1 M のアニソールのメタンスルホン酸溶液 100 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、6 N ~ 1 N の NaOH で pH 約 7 に調整した。これをクロロホルム 500 ml で 2 回抽出後水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。これをシリカゲルカラム（溶媒：クロロホルム）により精製し、更に薄層クロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）にて分離・精製し、N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド 154 mg、収率 1.4%（白色固体）を得た。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) :

3280, 2930, 1645, 1030, 760.

NMR (δ , CDCl_3) :

0.75 ~ 2.25 (m, 11H), 2.62 ~ 4.08

7 9

(m, 5 H), 6. 7 2 ~ 8. 0 0 (m, 4 H).

M a s s (m/z) :

3 3 1, 3 1 5, 3 1 3, 1 8 8.

実施例 6

- 5 N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボ
アミド-9-オキシド及びN-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)
-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b]
チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-オキシド
10 は実施例 5 のN-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド
メタンスルホン酸塩 3 0 g の代りに、N-シクロヘキシル-6-ヒ
ドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ
[2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミドメタンスルホン酸 3 1.
15 2 g 及びN-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-ヒドロキシ
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c]
ピリジン-3-カルボアミドメタンスルホン酸 3 2. 3 g を用
いる以外は、実施例 5 と全く同様にして合成できた。

結果を表 4 0、分析結果を表 4 1 に示した。

20

25

表 40

N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ- 1,2,3,4-テトラヒドロ-ベン ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-カルボアミドメタンスルホン酸	反応 物質	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
31.2g	ベンゾルオキシ カルボニルクロイ ド 41.5ml	室温	1日	241mg (2.1%)	N-シクロヘキシル-6-ヒドロキ シ-1,2,3,4-テトラヒドロ- ベンゾ[b]チエ/[2,3- c]ヒリジン-3-カルボアミ ド-9-オキシド
N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)- 6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-ベンゾ[b]チエ/[2,3- c]ヒリジン-カルボアミド メタンスルホン酸	反応 物質	反応 温度	反応 時間	最終 収率	最終生成物
32.3g	ベンゾルオキシ カルボニルクロイ ド 41.5ml	室温	1日	119mg (1.1%)	N-(4-ヒドロキシシクロヘキシ ル)-6-ヒドロキシ-1,2,3 ,4-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ン-3-カルボアミド-9-オキ シド

表 4 1

最終化合物	IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	NMR (δ , CD_3OD)	Mass (m/z)
N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド-9-オキシド	3345, 2935, 1650, 1030, 755.	0.98~2.22(m, 10H), 2.94~4.18(m, 5H), 6.78~7.95(m, 3H).	347, 331, 315, 188.
N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロヘンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド-9-オキシド	3350, 2925, 1640, 1040, 755.	0.99~2.12(m, 10H), 2.70~4.10(m, 5H), 6.85~7.98(m, 3H).	363, 347, 331, 188.

実施例7

N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ
[b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-ジ
オキシド・塩酸塩は以下の合成方法に従い合成した。

- 5 N-シクロヘキシル-2-(ベンジルオキシカルボニル)-1,
2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド 4.02 g を酢酸 40 ml に室温にて加え、
31% 過酸化水素 1.5 ml をさらに加え、30 分間リフラックス還
流した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で、反応液の pH を
10 7 に合せた。クロロホルム 100 ml で 2 回抽出し、クロロホルム層
を硫酸マグネシウムで乾燥後、クロロホルム層を減圧留去し、残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム) で
分離したところ、N-シクロヘキシル-2-(ベンジルオキシカル
ボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ
15 [2, 3-c] ピリジン-3-カルボアミド-9-ジオキシド 2.
22 g を得た (収率 52%)。この生成物の Mass スペクトルデ
ーターは、以下に示す通りであり、この生成物は、N-シクロヘキ
シル-2-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テト
ラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピリジン-3-カル
ボアミド-9-ジオキシドである事を確認した。
20

Mass (m/z) :

482, 465, 449, 405, 186.

- N-シクロヘキシル-2-(ベンジルオキシカルボニル)-1,
2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2, 3-c] ピ
リジン-3-カルボアミド-9-ジオキシド 8.0 g を酢酸 20 ml
25 に加え、さらに、25% 臭化水素/酢酸 30 ml を加え、室温にて 1
時間攪拌した。白色結晶が析出し、濾取したところ、N-シクロヘ
キシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ベンゾ [b] チエノ [2,

83

3-c) ピリジン-3-カルボアミド-9-ジオキシド臭化水素塩
5.6 gを得た(収率79.5%)。

N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ
[b] チエノ [2, 3-c) ピリジン-3-カルボアミド-9-ジ
5 オキシド臭化水素塩 3.08 gを水100 mlに溶解し、1 N水酸化
ナトリウム液 20 mlをさらに加えた。クロロホルム 50 mlで2回抽
出し、クロロホルム層を減圧留去し、残渣に10%塩酸/メタノー
ル 3 mlを加え、室温にて、2時間攪拌した。白色結晶が析出し。濾
取したところ、N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒド
10 ローベンゾ [b] チエノ [2, 3-c) ピリジン-3-カルボアミ
ド-9-ジオキシド・塩酸塩 1.4 gを得た(収率50.7%)。
この生成物のNMR、IR、Massスペクトルデータは、以下
に示す通りであり、この生成物はN-シクロヘキシル-1, 2, 3,
4-テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3-c) ピリジン-
15 3-カルボアミド-9-ジオキシド・塩酸塩である事を確認した。

IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}) :

3250, 2950, 1680, 1318, 1160,
780.

NMR (δ , CD_3Cl) :

20 1.00~2.10 (m, 11H), 1.47~4.30
(m, 6H), 7.02~8.10 (m, 4H).

Mass (m/z) :

347, 281, 220, 156.

発明の効果

本発明による化合物は、以下の特異的な抗不安作用、学習改善作用を示す。

ウィスター雄性ラット（6週令）を用い、フォーゲル、ジェー、
5 アール、ベア、ビー、クローディー、ディー、イー、サイコファル
マコロジア（Vogel J. R., Beer B., and
Clody D. E., Psychopharmacologia.）1～7, 21（1971）を参考にしたウォーターリック
コンフリクトテスト（Water lick conflict
10 test）を用い、本化合物の抗不安作用、学習改善作用を調べた。

本テストは絶水したラットを用い、ラットが水を飲む毎に電気ショックがかかるようにして、ラットを葛藤（不安）状態にして、それに対する薬物の作用を調べるものである。

15 （抗不安作用）

テスト前24時間絶水させたラットに飲水させる。4～5時間後に薬物を投与し、処置時間において試験を開始した。被ショック数とは、ラットが水を飲み始めてから5分間に受けた電気ショックの数であり、飲水すると電気ショックを被るという葛藤（不安）を抑
20 えるか否かを示すものである。すなわち、被ショック数が増加するということは、抗不安作用が增強されたことを意味する。

表42～表59に薬物無投与ラットを100とした時の値を示した（n=5）。

また、従来技術との比較のために、特開昭56-43283号公
25 報の代表化合物である β -カルボリン-3-エチルエステル（ β -CCEと略す）、特公昭50-2519号公報の代表化合物である6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン（C-1と略す）、特開昭61-236779号公

報の代表化合物であるベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (A-1 と略す)、特開昭 63-096188 号公報の代表化合物である 1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (A-2 と略す)、特開昭 63-096189 号公報の代表化合物であるヘキサヒドロ-1-(ベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボニル)-1H-1, 4-ジアゼピン (A-3 と略す)、特開平 1-100172 号公報の代表化合物である N-(2-アミノエチル-ベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド (A-4 と略す)、特開平 2-149583 号公報の代表化合物である N-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド (A-5 と略す)、特開平 2-149583 号公報の代表化合物である N-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩 (A-6 と略す) 等と本発明の化合物も付記した。

この結果より、本化合物は抗不安作用を有する事が明らかになった。

表42

抗不安作用

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
Control			100 ± 14.3
β-CC E	40	P.O.	82.9 ± 20.0
C-1	40	P.O.	104.3 ± 28.6
A-1	40	P.O.	117.1 ± 25.7
A-2	40	P.O.	126.5 ± 26.1
A-3	40	P.O.	123.8 ± 24.4
A-4	40	P.O.	127.9 ± 23.3
A-5	40	P.O.	127.1 ± 31.5
A-6	30	P.O.	389 ± 41**
N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1, 2,3,4-テトラヒド'ロ-ベンゾ' [b]チエノ[2, 3-c]ヒ'リジン-3-カルボ'アミド'・ 塩酸塩	20	P.O.	354 ± 39**
N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2, 3,4-テトラヒド'ロ-ベンゾ' [b]チエノ[2,3 -c]ヒ'リジン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	346 ± 35**

**P < 0.05 (t検定)

表 4 3

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
(+)-N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	396 ± 49**
(+)-N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 54**
(-)-N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	355 ± 55**
(-)-N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	336 ± 45**

**P < 0.05 (t検定)

表 4 4

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	355 ± 39**
N-(4-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	328 ± 31**
N-(2-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	347 ± 35**
N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	346 ± 54**
N-(4-アミノシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	20	P.O.	354 ± 55**

**P < 0.05 (t検定)

表 4 5

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-ヒ°ヘ°リジノ-1,2,3,4-テトラヒト°ロ- ヘ°ソ° [b]チエノ[2,3-c]ヒ°リジノ-3- カルボ°アミト°・2塩酸塩	20	P.O.	337 ±45**
N-{1-(4-メチルヒ°ヘ°ラジ°ニル)}-1,2, 3,4-テトラヒト°ロ-ヘ°ソ° [b]チエノ[2,3- -c]ヒ°リジノ-3-カルボ°アミト°・ 3塩酸塩	20	P.O.	333 ±23**
N-(2,6-ジ°メチルヒ°ヘ°リジノ)-1,2,3, 4-テトラヒト°ロ-ヘ°ソ° [b]チエノ[2,3-c] ヒ°リジノ-3-カルボ°アミト°・2塩酸塩	20	P.O.	327 ±43**
N-(1-ヒ°ロリジ°ニル)-1,2,3,4-テトラヒ ト°ロ-ヘ°ソ° [b]チエノ[2,3-c]ヒ°リジ ノ-3-カルボ°アミト°・2塩酸塩	20	P.O.	388 ±54**
N-[1-{4-(2-ヒト°ロキシエチル)ヒ°ヘ°ラジ° ニル}]-1,2,3,4-テトラヒト°ロ-ヘ°ソ° [b] チエノ[2,3-c]ヒ°リジノ-3-カルボ°アミ ト°・3塩酸塩	20	P.O.	339 ±45**

**P < 0.05 (t 検定)

表46

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-{4-(1,2-ジエチルピラゾリニル)} -1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ ノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・ 3塩酸塩	20	P.O.	347 ±45**
N-シクロヘキシル-N-メチル-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン -3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	360 ±49**
N-(4-ピリニル)-1,2,3,4-テトラヒド ロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	346 ±54**
N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩	20	P.O.	356 ±55**
N-(1-ピロリニル)-1,2,3,4-テトラヒド ロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	337 ±45**

**P < 0.05 (t検定)

表 4 7

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(4-(1,2,4-トリアゾリル))-1,2,3,4-テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	335 ± 23**
N-シクロオクチル-1,2,3,4-テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	357 ± 43**
N-(4-ヒヘリジニル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	358 ± 54**
N-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	338 ± 46**
N-(3-ヘンチル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	348 ± 46**

**P < 0. 05 (t 検定)

表48

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-ジエチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ ゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボ アミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 32**
N-(1-アタマンチル)-1,2,3,4-テトラヒ ドロベンゾゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	339 ± 41**
N-(3-キヌクリニル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロベンゾゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジ ノ-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	358 ± 46**
N-(exo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4- テトラヒドロベンゾゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒ リジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	360 ± 54**
1-(3-クロロフェニル)-4-{3-(1,2,3,4 -テトラヒドロベンゾゾ[b]チエ/[2,3-c] ヒリジノ)カルボニル}ヒペラジン・ 2塩酸塩	20	P.O.	335 ± 25**

**P < 0.05 (t検定)

表 4 9

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-ヒ'ヘ'ロニル-1,2,3,4-テトラヒト'ロ-ヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	356 ±44**
N-(2-メトキシヘ'ソ'ル)-1,2,3,4-テトラヒト'ロ-ヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	338 ±54**
N-(3-メトキシヘ'ソ'ル)-1,2,3,4-テトラヒト'ロ-ヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	349 ±45**
N-(4-メトキシヘ'ソ'ル)-1,2,3,4-テトラヒト'ロ-ヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	355 ±40**
N-(2,3-ジ'メトキシヘ'ソ'ル)-1,2,3,4-テトラヒト'ロ-ヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	353 ±41**

**P < 0. 05 (t 検定)

表50

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(2,4-ジメチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	337 ± 53**
N-(3,4-ジメチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	358 ± 42**
N-(3,5-ジメチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	355 ± 39**
N-(2,4,6-トリメチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	357 ± 45**
N-(3,4,5-トリメチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 54**

**P < 0.05 (t検定)

表5 1

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(α -メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	339 $\pm$ 55**
N-(4-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	359 $\pm$ 41**
N-[4-(トリフロロメチル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	356 $\pm$ 39**
N-[4-(iso-プロピル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	348 $\pm$ 35**
N-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	359 $\pm$ 49**

**P < 0. 05 (t 検定)

表52

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-[4-(iso-7 ^o ピテル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	360 ± 54**
N-[4-(tert-7 ^o チル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	355 ± 57**
N-[trans-2-(フェニルシクロ7 ^o ピテル)]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	337 ± 45**
N-エチルシクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	336 ± 25**
N-シクロニル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエ/[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	326 ± 44**

**P < 0.05 (t検定)

表53

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-シクロデカニル-1,2,3,4-テトラヒドロー ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	358 ± 54**
N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-1,2,3, 4-テトラヒドローベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	339 ± 45**
N-(tert-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒド ローベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	358 ± 45**
N-(iso-アミル)-1,2,3,4-テトラヒド ローベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	356 ± 31**
N-[-]-cis-ミルタニル-1,2,3,4-テ トラヒドローベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	328 ± 33**

**P < 0.05 (t検定)

表54

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(endo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4- -テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>] ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-シクロデシル-1,2,3,4-テトラヒド ローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**
N-(iso-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒド ローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**
N-シイソフピル-1,2,3,4-テトラヒド ローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-(1,3-ジメチルブチル)-1,2,3,4-テ トラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 39**

**P < 0.05 (t検定)

表55

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(2-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ -ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	329 ± 35**
N-(4-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ -ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	356 ± 49**
N-(2-オクチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ -ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 54**
N-(sec-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ -ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-(2-ヘンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ -ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**

**P < 0.05 (t検定)

1 0 0

表 5 6

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(tert-アミル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒ リジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**
N-(1,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4 -テトラヒド ロ-ヘンソ [b]チエ/[2,3-c] ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-(1,5-ジメチルヘキシル)-1,2,3,4-テ トラヒド ロ-ヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒ リジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-(2-エチルヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンソ [b]チエ/[2,3-c]ヒリジノ 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**
N-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-1,2, 3,4-テトラヒド ロ-ヘンソ [b]チエ/[2, 3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・ 塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**

**P < 0. 05 (t 検定)

1 0 1

表 5 7

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-オクチル-1,2,3,4-テトラヒトローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-[(S)-(-)-2-メチルブチル]-1,2,3, 4-テトラヒトローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-(3,3-ジメチルブチル)-1,2,3,4 -テトラヒトローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c] ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**
1,2,3,4-テトラヒトローヘンゾ [b]チエノ [2,3-c]ヒリジン-3-カルボ酸シクロヘ キシルエステル・塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**
1,2,3,4-テトラヒトローヘンゾ [b]チエノ [2,3-c]ヒリジン-3-カルボ酸シクロヘ ンチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**

**P < 0. 05 (t 検定)

表58

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ [2,3-c]ピリジン-3-カルボキシ酸シクロヘ キシルエステル・塩酸塩	20	P.O.	378 ± 38**
1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ [2,3-c]ピリジン-3-カルボキシ酸シクロヘ キシルエステル・塩酸塩	20	P.O.	375 ± 45**
1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ [2,3-c]ピリジン-3-カルボキシ酸シクロヘ キシルメチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	379 ± 35**
N-シクロヘキシル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4- テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	336 ± 45**
N-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドローヘ ンゾ [b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カル ボアミド-9-オキシド・塩酸塩	20	P.O.	358 ± 53**

**P < 0.05 (t検定)

1 0 3

表 5 9

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-シクロヘキシル-6-ヒド'ロキシ-1,2,3,4- テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ' リジ'ン-3-カルボ'アミド'-9-オキシト'・ 塩酸塩	20	P.O.	338 ± 46**
N-(4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-6-ヒド'ロキ シ-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ'ンゾ' [b]チ エ/[2,3-c]ヒ' リジ'ン-3-カルボ'アミド'- 9-オキシト'・塩酸塩	20	P.O.	347 ± 45**
N-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒド'ロ-ヘ' ンゾ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ' リジ'ン-3-カル ボ'アミド'-9-ジ'オキシト'・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 39**

**P < 0. 05 (t 検定)

104

(学習改善作用)

この試験にはマウスを使用する。ステップスルータイプの明暗ボックスの明室に、マウスを入れると数秒で暗室に移動するが、その際暗室でマウスは電気ショックを被る(獲得試行)。翌日、再びマウスを明室に入れると、前日のショックを覚えていてマウスは暗室になかなか入らない(再生試行)。この翌日の明室から暗室に入るまでの時間(潜時)を、学習記憶の指標として試験を実施する。この潜時が長い程、学習記憶能力が高まっていると考える。薬物は1日目の獲得試行前に投与する。

表60～表76に薬物無投与マウスの平均値を100とした時の値を示した($n=8$)。

この結果より、本化合物は、有意に潜時時間を延長し、学習改善作用を有することが示された。このことは、本化合物が抗不安薬、抗痴呆薬となり得ることを示唆した。

15

20

25

1 0 5

表 6 0 学習改善作用

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
Control			100 ±16.9
N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1, 2,3,4-テトラヒド'ロヘ'ンゾ' [b]チエノ[2, 3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・ 塩酸塩	20	P.O.	332 ±23**
N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1, 2,3,4-テトラヒド'ロヘ'ンゾ' [b]チエノ[2, 3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・ 塩酸塩	20	P.O.	326 ±43**
(+)-N-(trans-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロヘ'ンゾ' [b]チエノ[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	388 ±34**
(+)-N-(cis-4-ヒド'ロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒド'ロヘ'ンゾ' [b]チエノ[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミド'・塩酸塩	20	P.O.	338 ±45**

**P < 0. 05 (t 検定)

106

表61

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
(-)-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	347 ± 45**
(-)-N-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	346 ± 31**
N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	389 ± 42**
N-(4-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	355 ± 39**
N-(2-メチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	347 ± 35**

**P < 0.05 (t検定)

表 6 2

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	386 ± 49**
N-(4-アミノシクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	20	P.O.	345 ± 50**
N-ヒペリジン-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	356 ± 45**
N-{1-(4-メチルヒペリジン-1-イル)}-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	20	P.O.	344 ± 41**
N-(2,6-ジメチルヒペリジン)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	335 ± 23**

**P < 0.05 (t検定)

表 6 3

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(1-ヒモリジン-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒモリジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	326 ± 54**
N-[1-{4-(2-ヒドロキシエチル)ヒモラジン-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒモリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	20	P.O.	388 ± 49**
N-{4-(1,2-ジエチルヒモラジン-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒモリジン-3-カルボアミド・3塩酸塩	20	P.O.	339 ± 45**
N-シクロヘキシル-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒモリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	339 ± 42**
N-(4-ヒモリジン)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒモリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	329 ± 42**

**P < 0.05 (t検定)

表 6 4

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩	20	P.O.	364 ± 35**
N-(1-ヒロリニル)-1,2,3,4-テトラヒド ローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	361 ± 45**
N-{4-(1,2,4-トリアゾリル)}-1,2, 3,4-テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ[2,3 -c]ヒリジン-3-カルボアミド・ 塩酸塩	20	P.O.	339 ± 43**
N-シクロオクチル-1,2,3,4-テトラヒドローヘ ンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カル ボアミド・塩酸塩	20	P.O.	329 ± 23**
N-(4-ヒヘリジニル)メチル-1,2,3,4- テトラヒドローヘンゾ [b]チエノ[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	354 ± 50**

**P < 0. 05 (t検定)

1 1 0

表 6 5

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ- ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	357 ± 45**
N-(3-ヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3- カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	363 ± 43**
N-ジエチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ベン ゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボ アミド・塩酸塩	20	P.O.	321 ± 33**
N-(1-アタマンチル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	364 ± 35**
N-(3-キヌクリジン-ニル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-ベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリ ジン-3-カルボアミド・2塩酸塩	20	P.O.	387 ± 49**

**P < 0.05 (t検定)

表 6 6

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(exo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4- テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒ リジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	373 ± 33**
1-(3-クロロフェニル)-4-{3-(1,2,3,4- テトラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>] ヒリジノ)カルボニル}ヒヘラジノ・ 2塩酸塩	20	P.O.	387 ± 43**
N-ヒヘロニル-1,2,3,4-テトラヒドローヘ ンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩	20	P.O.	384 ± 45**
N-(2-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テト ラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリ ジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	346 ± 33**
N-(3-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テト ラヒドローヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリ ジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	365 ± 35**

**P < 0.05 (t検定)

1 1 2

表 6 7

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	362 ± 46**
N-(2,3-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	389 ± 46**
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	358 ± 39**
N-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	364 ± 35**
N-(3,5-ジメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	367 ± 48**

**P < 0. 0 5 (t 検定)

表 6 8

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	378 ± 44**
N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	367 ± 38**
N-(α -メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	357 ± 35**
N-(4-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	363 ± 33**
N-[4-(トリフロメチル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	363 ± 43**

**P < 0. 05 (t 検定)

表69

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-[4-(iso-7 ^o ロビ ^ル)ベンジ ^ル]-1,2,3,4-テトラヒド ^ロ -ベンゾ ^リ [b]チエ ^ニ /[2,3-c]ヒ ^ド リジ ^ン -3-カルボ ^キ アミド [・] 塩酸塩	20	P.O.	384 ± 35**
N-[4-(tert-7 ^o チル)ベンジ ^ル]-1,2,3,4-テトラヒド ^ロ -ベンゾ ^リ [b]チエ ^ニ /[2,3-c]ヒ ^ド リジ ^ン -3-カルボ ^キ アミド [・] 塩酸塩	20	P.O.	367 ± 42**
N-[4-(iso-7 ^o ロビ ^ル)フェニ ^ル]-1,2,3,4-テトラヒド ^ロ -ベンゾ ^リ [b]チエ ^ニ /[2,3-c]ヒ ^ド リジ ^ン -3-カルボ ^キ アミド [・] 塩酸塩	20	P.O.	354 ± 43**
N-[4-(tert-7 ^o チル)フェニ ^ル]-1,2,3,4-テトラヒド ^ロ -ベンゾ ^リ [b]チエ ^ニ /[2,3-c]ヒ ^ド リジ ^ン -3-カルボ ^キ アミド [・] 塩酸塩	20	P.O.	377 ± 39**
N-[trans-2-(フェニルシクロ7 ^o ロビ ^ル)]-1,2,3,4-テトラヒド ^ロ -ベンゾ ^リ [b]チエ ^ニ /[2,3-c]ヒ ^ド リジ ^ン -3-カルボ ^キ アミド [・] 塩酸塩	20	P.O.	384 ± 35**

**P < 0.05 (t検定)

表 70

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-エチルシクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	367 ± 46**
N-シクロニル-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘ ンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ-3-カル ボアミド・塩酸塩	20	P.O.	387 ± 44**
N-シクロデカニル-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘ ンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	381 ± 38**
N-(2,3-ジメチルシクロヘキシル)-1,2,3, 4-テトラヒド ロ-ヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	369 ± 47**
N-(tert-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンソ[<i>b</i>]チエノ[2,3- <i>c</i>]ヒリジノ- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	377 ± 49**

**P < 0.05 (t検定)

表71

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(iso-アミル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	369 ±41**
N-[-]-cis-ミルタニル]-1,2,3,4-テ トラヒド ロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	390 ±47**
N-(endo-2-ノルボルニル)-1,2,3,4 -テトラヒド ロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c] ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	384 ±46**
N-シクロデシル-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン-3 -カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	367 ±45**
N-(iso-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒド ロ-ヘンゾ[b]チエ/[2,3-c]ヒリジン- 3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	334 ±32**

**P < 0.05 (t検定)

表 7 2

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(1,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド)・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-(1,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド)・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 39**
N-(2-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	329 ± 35**
N-(4-ヘプチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	356 ± 49**
N-(2-オクチル)-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-c]ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	345 ± 54**

**P < 0. 05 (t検定)

表73

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(sec-ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- ヘンソグ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3- カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-(2-ヘンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- ヘンソグ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3- カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**
N-(tert-アミル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- ヘンソグ [b]チエノ[2,3-c]ヒリジン-3- カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**
N-(1,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,4- テトラヒドロ-ヘンソグ [b]チエノ[2,3-c] ヒリジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-(1,5-ジメチルヘキシル)-1,2,3,4-テ トラヒドロ-ヘンソグ [b]チエノ[2,3-c]ヒ リジン-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**

**P < 0.05 (t検定)

表 7 4

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-(2-エチルヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンソノ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**
N-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンソノ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	334 ± 32**
N-オクチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンソノ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	352 ± 36**
N-[(S)-(-)-2-メチルブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンソノ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	349 ± 46**
N-(3,3-ジメチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ヘンソノ[b]チエノ[2,3-c]ヒリジノ-3-カルボアミド・塩酸塩	20	P.O.	351 ± 29**

**P < 0. 05 (t 検定)

1 2 0

表 7 5

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-c]ヒリゾノ-3-カルボキシクロヘ キシルエステル・塩酸塩	20	P.O.	377 ± 47**
1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-c]ヒリゾノ-3-カルボキシクロヘ ンチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	367 ± 43**
1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-c]ヒリゾノ-3-カルボキシクロヘ プチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	388 ± 39**
1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-c]ヒリゾノ-3-カルボキシクロ クチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	371 ± 49**
1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-c]ヒリゾノ-3-カルボキシクロ ヘキシルメチルエステル・塩酸塩	20	P.O.	376 ± 29**

**P < 0.05 (t検定)

1 2 1

表 7 6

化 合 物	用 量 (mg/kg)	投与 経路	被ショック数 数/5分
N-シクロヘキシル-6-ヒト'ロキシ-1,2,3,4- テトラヒト'ロヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ' リジ'ン-3-カルボ'アミト'・塩酸塩	20	P.O.	356 ± 35**
N-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒト'ロヘ' ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カル ボ'アミト'-9-オキシト'・塩酸塩	20	P.O.	388 ± 50**
N-シクロヘキシル-6-ヒト'ロキシ-1,2,3,4- テトラヒト'ロヘ'ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ' リジ'ン-3-カルボ'アミト'-9-オキシト'・ 塩酸塩	20	P.O.	348 ± 47**
N-(4-ヒト'ロキシシクロヘキシル)-6-ヒト'ロキ シ-1,2,3,4-テトラヒト'ロヘ'ソ' [b]チ エ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カルボ'アミト'- 9-オキシト'・塩酸塩	20	P.O.	367 ± 49**
N-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒト'ロヘ' ソ' [b]チエ/[2,3-c]ヒ'リジ'ン-3-カル ボ'アミト'-9-ジ'オキシト'・塩酸塩	20	P.O.	365 ± 49**

**P < 0. 05 (t 検定)

1 2 2

〔本発明の有用性〕

I. 有用性－1

(抗不安作用)の項目で記載した様に、抗不安作用の用量で比較すると表42から明らかな様に、特開昭56-43283号公報の代表化合物である β -カルボリン-3-エチルエステル(β -CCEと略す)、特公昭50-2519号公報の代表化合物である6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン(C-1と略す)、特開昭61-236779号公報の代表化合物であるベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(A-1と略す)、他に特開昭63-096188号公報の代表化合物である1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(A-2と略す)、特開昭63-096189号公報の代表化合物であるヘキサヒドロ-1-(ベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボニル)-1H-1, 4-ジアゼピン(A-3と略す)、特開平1-100172号公報の代表化合物であるN-(2-アミノエチル)-ベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド(A-4と略す)、特開平2-149583号公報の代表化合物であるN-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾチエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド(A-5と略す)までの化合物群とは、本発明化合物はt検定より、有意に差がある事は明白である。特開平2-149583号公報の代表化合物であるN-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ〔b〕チエノ〔2, 3-c〕ピリジン-3-カルボアミド・塩酸塩(A-6と略す)とは、用量(mg/kg)の比較において、A-6は30mg/kgで効果を示しているのに対して、本発明化合物群は2/3倍の20mg/kgで効果を示している。従って、本発明化合物は公開されている化合物に対して有意に有用性がある。

1 2 3

I. 有用性－2

(明暗探索試験)

(実験方法)

動物は、ddY系雄性マウス(6週令)を用いてクロウレイ ジ
5 エイ., グッドウィン エフ. ケイ., ファーマコロジー バイ
オケミストリー ビヘイビア (Crawley J. and
Goodwin F. K., Pharmacol. Biochem.
Behav.) (1980) 13, 167~170を参考にして、
試験を実施した。

10 生理食塩水投与群は10匹、その他の投与群は一群各20匹のマ
ウスを使用した。マウスに生理食塩水または各薬物を経口投与し、
その一時間後アクリル製明暗探索試験装置(明室: 20×20×
10 cm、暗室: 10×20×10 cm)の暗室にいた。その後
10分間観察し、マウスの明室における滞在時間を測定し結果を表
15 77に示した。

20

25

1 2 4

表 7 7 明室滞在時間

群	匹数	投与量 (mg/kg)	明室滞在時間 (Sec)
Control	10	—	73.2 ± 6.2
A-7	20	3	121.4 ± 14.9
	20	10	141.3 ± 18.4
	20	30	191.1 ± 23.1
A-6	20	3	79.2 ± 11.1
	20	10	98.4 ± 20.2
	20	30	152.4 ± 15.2

1 2 5

結果および考察

特開平 2 - 1 4 9 5 8 3 号公報の N - シクロヘキシル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - カルボアミド・塩酸塩 (A - 6 と略す) 投与によって用量依存的に明室での滞在時間を延長した。その作用は 3 0 m g / k g で有意なものであった。一方、本願特許の代表化合物である N - ピペロニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゾ [b] チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - カルボアミド・塩酸塩 (A - 7 と略す) の投与によっても、表 7 7 に示すように用量依存的な明室滞在時間延長作用が認められた。その作用は A - 6 に比較してより低用量で認められ、3 m g / k g から有意な効果が認められた。また、A - 7 3 m g / k g による延長作用は、A - 6 3 m g / k g によって認められる延長作用に比較して、有意に強力なものであった。

今回用いた探索試験は、明室と暗室の 2 つのコンパートメントから成る装置である。マウスにとっては明らかに、暗室内が好ましい環境であり、透明アクリルで作製され蛍光灯照明下にある明室は、暗室と比較して不慣れな環境と考えられる。従って明室に滞在することはマウスにとって明らかにストレスであり、ある種の不安を伴うものと考えられる。実際、抗不安作用を発揮する薬物によって、この明室における滞在時間は延長されることが エム カーリー, シー プロンテラ, アール サマニン, ブリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー (M. Carli, C. Prontera and R. Samanin, Br. J. Pharmacol.) (1986) 96, 829~836、ビー. コストール, エイ. エム. ドメニール, ピー. エイ. ジェラード, エム. イー. ケリー, アール. ジー. ネイラー, ジャーナル オブ ファーマシィ アンド ファーマコロジー (B. Costall, A. M. Domeney, P. A. Gerard, M. E. Ke-

1 2 6

lly, R. J. Naylor, J. Pharm. Pharmacol.) 40, 302~305 (1988) によって報告されている。従って、A-6、A-7は共に抗不安作用を発揮した結果、この明室滞在時間を延長したものと考えられる。特にA-7の効果は、すでに抗不安作用が報告されているA-6の効果に比較し、有意に強いものであり、A-7の抗不安作用がA-6の作用に比べ有意に強いことを示唆するものである。

また、前臨床レベルで抗不安作用を評価する方法としては、コンフリクト試験法が良く用いられる。この方法は、スキナー箱を用い、ラットに餌や水報酬と罰（電流ショック）を組み合わせた実験的葛藤（コンフリクト）状況を設定して行うものである。この系は、ベンゾジアゼピン系薬物の評価に適しており、広く用いられている。しかしながら、最近セロトニンの各種受容体に作用する抗不安薬が、この系において必ずしも強い抗コンフリクト作用を示さない事が知られている。実際、この系においては不安というよりも電流ショックという罰を直接身体に被ることに対する恐怖が反映される一種のストレス環境であると考えられる。従って最近では、このような直接身体に刺激を与えない、より自然に近い状況での不安評価方法が検討されている。本試験に用いた明暗探索方法は、ラットやマウスが本来暗い所に比較して新規な明るい環境を嫌う自然の性質を利用したもので、身体には刺激を与えないことが特徴である。この系を用いると、ベンゾジアゼピン系のみならず、セロトニン受容体に作用する抗不安薬も同様に評価できることが知られている。明るいコンパートメントでの滞在時間の延長は、この明るい環境に対する不安が解消された結果と考えられる。A-7は、コンフリクト系ではA-6と同等の抗コンフリクト作用を示しているが、この明暗探索系では明らかに強い作用を示している。従って、本願発明の代表化合物であるA-7はこのように非ストレス環境下における抗不安作用

1 2 7

が、特開平 2 - 1 4 9 5 8 3 号公報の代表化合物 A - 6 に比較し有意に強いことが示唆された。

また、本願発明の代表化合物である A - 7 が抗不安作用において公知文献よりも優れている事は、（抗不安作用）の表 4 2 のところで述べている。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、遊離状又はその塩の形で人や動物に投与した場合、強力な抗不安および学習改善作用を示し、しかも低い毒性を有するので、抗不安薬および学習改善作用薬として好適である。

15

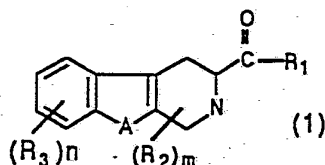
20

25

1 2 8

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



5

(式中、Aは硫黄原子、スルホキシド基またはスルホン基である。

R₁ は4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基、4-メチルシクロヘキシルアミノ基、2-メチルシクロヘキシルアミノ基、4-tert-ブチルシクロヘキシルアミノ基、4-アミノシクロヘキシルアミノ基、ピペリジノアミノ基、1-(4-メチルピペラジニル)アミノ基、(2, 6-ジメチルピペリジノ)アミノ基、(1-ピロリジニル)アミノ基、1-{4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル}アミノ基、4-(1, 2-ジエチルピラゾリジニル)アミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、4-ピリジルアミノ基、フェニルアミノ基、(1-ピロリニル)アミノ基、4-(1, 2, 4-トリアゾリル)アミノ基、シクロオクチルアミノ基、N-(4-ピペリジニル)メチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、ジエチルアミノ基、1-アダマンタンアミノ基、3-キヌクリジニルアミノ基、exo-2-ノルボルナンアミノ基、1-(3-クロロフェニル)ピペラジニル基、ピペロニルアミノ基、2-メトキシベンジルアミノ基、3-メトキシベンジルアミノ基、4-メトキシベンジルアミノ基、2, 3-ジメトキシベンジルアミノ基、2, 4-ジメトキシベンジルアミノ基、3, 4-ジメトキシベンジルアミノ基、3, 5-ジメトキシベンジルアミノ基、2, 4, 6-トリメトキシベンジルアミノ基、3, 4, 5-トリメトキシベ

25

1 2 9

- ンジルアミノ基、 α -メチルベンジルアミノ基、4-メチルベンジルアミノ基、4-(トリフロロメチル)ベンジルアミノ基、4-(i s o-プロピル)ベンジルアミノ基、4-(t e r t-ブチル)ベンジルアミノ基、4-i s o-プロピルフェニルアミノ基、4-t e r t-ブチルフェニルアミノ基、t r a n s-2-フェニルシクロプロピルアミノ基、1-エチニルシクロヘキシルアミノ基、シクロノニルアミノ基、シクロデカニルアミノ基、2, 3-ジメチルシクロヘキシルアミノ基、t e r t-ブチルアミノ基、i s o-アミルアミノ基、(-)-c i s-ミルタニルアミノ基、e n d o-2-ノルボルナンアミノ基、シクロドデシルアミノ基、i s o-ブチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-ヘプチルアミノ基、4-ヘプチルアミノ基、2-オクチルアミノ基、s e c-ブチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、t e r t-アミルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、1, 5-ジメチルヘキシルアミノ基、2-エチルヘキシルアミノ基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチルアミノ基、オクチルアミノ基、(S)-(-)-2-メチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルプロピルアミノ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロヘキシルアミノ基である。R₂ 及び R₃ は水素原子またはヒドロキシ基である。m および n は 0 ~ 4 の整数であり、m および n が 2 以上の場合、R₂ および R₃ はそれぞれ同一でも異なってもよい。但し、A が硫黄原子、R₁ がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂ が水素原子の時に、R₃ はヒドロキシ基である。A がスルホキシド基、R₁ がシクロヘキシルアミノ基または 4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂ は水素原子であり、R₃ は水素原子またはヒドロキシ基である。A がスルホン基、R₁ がシクロヘキシルアミノ基の場合は、R₂ 及び

1 3 0

R₃ は水素原子である。) で示される三環に置換基を有するテトラ
ヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩。

5

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00460

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D495/04		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D495/04	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	JP, A, 63-96188 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), April 27, 1988 (27. 04. 88), & EP, A, 285671	1
Y	JP, A, 2-149583 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), June 8, 1990 (08. 06. 90), & EP, A, 386258 & WO, A, 9001483	1
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
June 30, 1992 (30. 06. 92)	July 21, 1992 (21. 07. 92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/00460

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. C07D495/04		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPO	C07D495/04	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 63-96188 (旭化成工業株式会社), 27. 4月. 1988 (27. 04. 88), &EP, A, 285671	1
Y	JP, A, 2-149583 (旭化成工業株式会社), 8. 6月. 1990 (08. 06. 90), &EP, A, 386258&WO, A, 9001483	1
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	30. 06. 92	国際調査報告の発送日
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	21.07.92 権限のある職員 特許庁審査官 後 藤 圭 次 4 0 7 3 2 9 Ⓢ