

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年4月26日 (26.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/29038 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 471/04, 487/04, 498/04, 513/04, A61K 31/4745, 31/5383, 31/542, 31/407, 31/4188, A61P 43/00, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/07201
- (22) 国際出願日: 2000年10月18日 (18.10.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平 11/295214
1999年10月18日 (18.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA) [JP/JP]; 〒105-8660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 八重樫隆 (YAE-GASHI, Takashi) [JP/JP]. 西山裕之 (NISHIYAMA, Hiroyuki) [JP/JP]. 逸見利幸 (HENMI, Toshiyuki) [JP/JP].
- (54) Title: TRICYCLIC FUSED-IMIDAZOLE DERIVATIVES
- (54) 発明の名称: 三環性縮合イミダゾール誘導体
- (57) Abstract: Tricyclic fused-imidazole derivatives of general formula (1), which exhibit an inhibitory activity against cyclooxygenase 2 and little cause adverse reaction. In said formula, R¹ is lower alkylthio, lower alkylsulfonyl, halogeno, or the like; R² is hydrogen, lower alkoxy, halogeno, or the like; X-A is -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -SCH₂-, or the like; and Y-Z is =C-N=, =N-C=, or =C-C= with the proviso that lower alky or other substituent may be bonded to each carbon atom.

沢田誠吾 (SAWADA, Seigo) [JP/JP]; 〒105-8660 東京都港区東新橋1-1-19 株式会社 ヤクルト本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士 葛和清司 (KUZUWA, Kiyoshi); 〒160-0003 東京都新宿区本塩町19番地 AOIビル 葛和国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, KR, US.

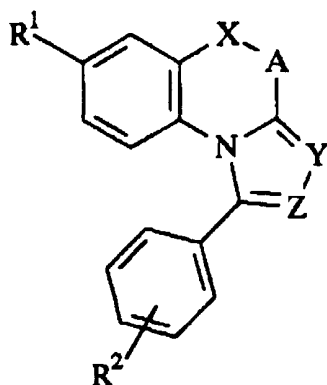
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 01/29038 A1



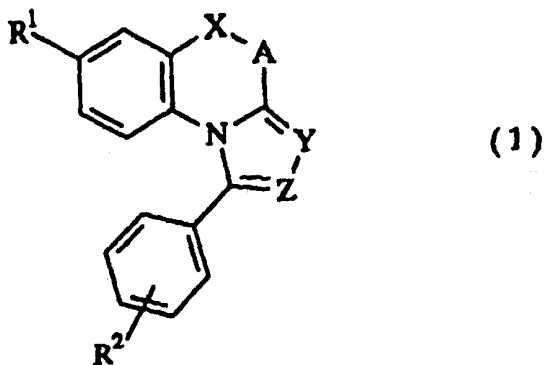
(1)



(57) 要約:

本発明は、シクロオキシゲナーゼ-2に対する阻害作用を有し、副作用の少ない一般式(1)で表される三環性縮合イミダゾール誘導体に関する。

一般式(1)



[式中、 R^1 は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子等を示し、 R^2 は水素原子、低級アルコキシル基、ハロゲン原子等を示し、 $X-A$ は $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 等を示し、 $Y-Z$ は炭素原子に低級アルキル基等が結合していてもよい $=C-N=$ 、 $=N-C=$ 、または $=C-C=$ であることを示す。]

明 細 書

三環性縮合イミダゾール誘導体

技術分野

本発明は抗炎症作用を有する新規な三環性縮合イミダゾール誘導体に関する。

背景技術

アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、汎用されている薬剤の一つであるが、消化管粘膜障害などの副作用が問題となっている。NSAIDsの副作用は、その主作用であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害によるプロスタグランジン (PG) の生合成の低下によるものと考えられている。最近、COXには二つのアイソフォーム、COX-1とCOX-2が存在することが明らかにされた。COX-1は全組織に広く存在し、その生理機能の恒常性維持に寄与し、COX-2は主に炎症部位に誘導されると考えられている。従って、選択的なCOX-2阻害薬は消化管粘膜障害などのない抗炎症薬として期待されることから、従来のNSAIDsよりも有用である。

そのような抗炎症薬は、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem) 37、3878 (1994)、J. Med. Chem., 38、4570 (1995)、J. Med. Chem., 40、1347 (1997)、J. Med. Chem., 40、1619 (1997)、J. Med. Chem., 40、1634 (1997)、バイオオーガニック & メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) 6、87 (1996) 及びBioorganic & Medicinal Chemistry Letters., 6、2827 (1996) などに様々な化合物が開示されている。しかしながら、消化管粘膜障害等の副作用の少ない炎症の治療に有効な化合物を得るためには、更に効果的にPGE₂などの炎症のメディエーターの産生を抑制する化合物の創製が待望されている。

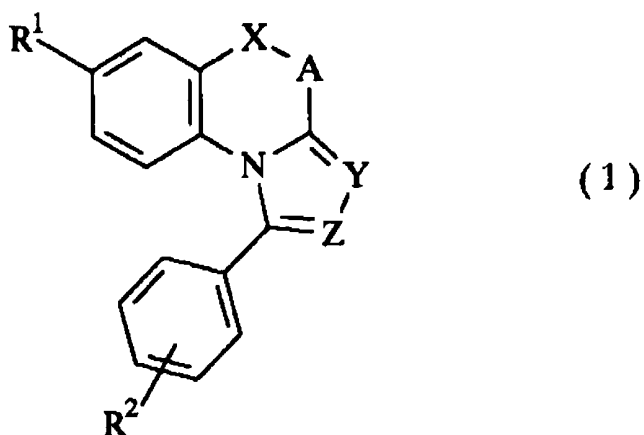
発明の開示

従って、本発明の課題は、シクロオキシゲナーゼ-2に対する阻害作用を有する副作用の少ない物質を提供することにある。

本発明者らは、ある種の三環性縮合イミダゾール誘導体が選択的にCOX-2を阻害することにより、PGE₂の産生を著しく抑制することを見出し、本発明を

完成した。

即ち、本発明は、一般式 (1)



(式中、R¹は、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、またはハロゲン原子、

R²は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、トリハロゲノメチル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、モノまたはジハロゲン原子、

X-Aは、-(CH₂)_n-、-OCH₂-、-SCH₂-、または-C(R³)=C(R⁴)-であって、この場合、nは1-3の整数、R³、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子であり、

Y-Zは、=C(R⁵)-N=、=N-C(R⁶)=、または=C(R⁵)-C(R⁶)=であって、この場合、

R⁵、R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシメチル基、モノハロゲノメチル基、ジハロゲノメチル基、トリハロゲノメチル基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシメチル基、置換または非置換のアラルキルオキシメチル基、またはアリールオキシメチル基であることを示す)

で表される三環性縮合イミダゾール誘導体に関する。

また、本発明は、上記三環性縮合イミダゾール誘導体を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤に関する。

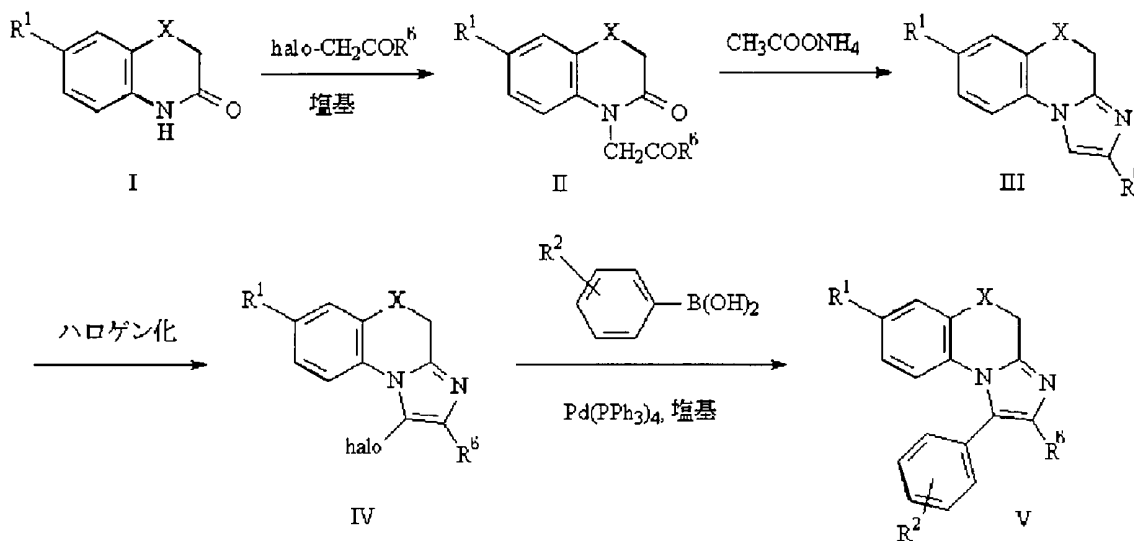
さらに本発明は、上記三環性縮合イミダゾール誘導体を有効成分とする医薬に関する。

発明の実施の形態

以下、本発明の実施の形態を説明する。

本発明の三環性縮合イミダゾール誘導体は新規化合物であり、下記の方法で製造することができるが、これらは本発明を制限するものではない。

例えば、式1-1の方法でR⁶が低級アルキル基でYが窒素原子(N)である三環性縮合イミダゾール誘導体を製造することができる。



式1-1

(式中、R¹、R²、R⁶は、先の定義に同じ。)

化合物Iを塩基の存在下R⁶が、低級アルキル基であるハロゲン化カルボニル化合物(halo-CH₂COR⁶)と反応させてN-アルキル体(化合物II)を得る。例えば、R⁶がメチル基の場合、クロロアセトンが例示される。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属塩、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、トリエチルアミン、ジイソブチルアミン等の有機塩基類が挙げられる。

溶媒としてはアセトン、テトラヒドロフラン(THF)、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等を用いることができるが、乾燥アセトン中無水炭酸カリウムの存在下加熱還流することが好ましい。

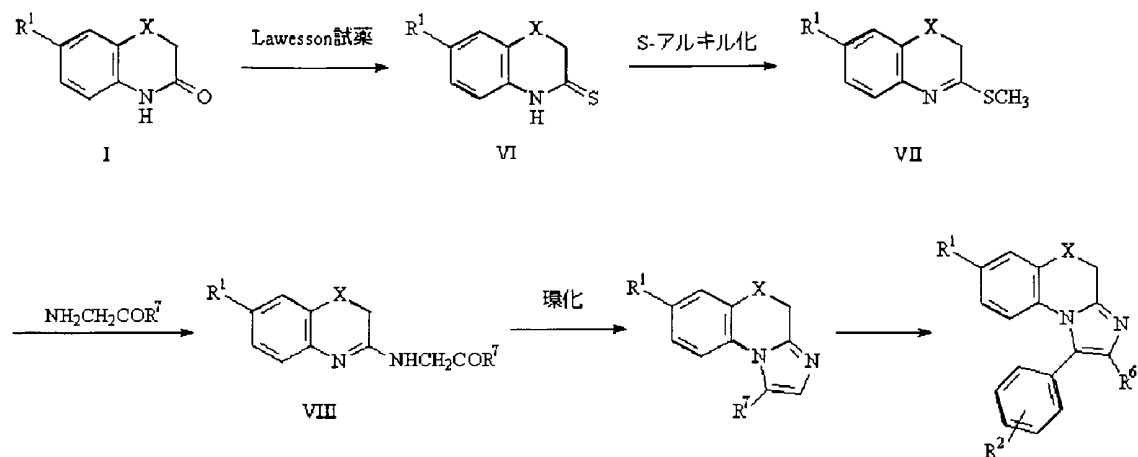
。アルカリ金属塩を使用する場合、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩などの4級アンモニウム塩を添加するのが好ましい。化合物 I I を酢酸アンモニウムと酢酸中加熱還流することによりイミダゾール体（化合物 I I I）とし、次いで、化合物 I I I をハロゲン化することにより、1-位ハロゲン体（化合物 I V）が得られる。ハロゲン化は、臭素（Br₂）、N-ブロモこはく酸イミド（NBS）、一塩化よう素（ICl）、N-ヨードこはく酸イミド（NCI）を用いることによりブロム体、ヨード体を得られる。溶媒としては酢酸またはアセトニトリルなどが用いられるが、酢酸が好ましい。また、反応は遮光下行うことが望ましい。

最後に、化合物 I V とアミノスルホニル基を除く上記で定義した R² を有するアリールほう酸類との Suzuki カップリング反応によりアリール基を導入して本発明化合物 V を製造することができる。Suzuki カップリング反応の触媒としてはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（Pd[PPh₃]₄）が好ましく、塩基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、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ及びこれらの水溶液が挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン等及びこれらの混合溶媒を用い、アルゴンガス雰囲気下で加熱還流することが望ましい。例えば、塩基として 2 M 炭酸ナトリウム水溶液を用い、エタノール-トルエンの混合溶媒中でアルゴンガス雰囲気下加熱還流する方法が例示される。

X-A が -(CH₂)_n- や -O-CH₂- で、R¹ が低級アルキルチオ基の化合物 V の場合、m-クロロ過安息香酸（mCPBA）や過酸化水素等の酸化剤を用いて酸化することにより、低級アルキルスルフィニル体及び低級アルキルスルホニル体を製造することができる。例えば、メチルチオ体を塩化メチレン中 1 当量の mCPBA で処理してメチルスルフィニル体を、2.2 当量用いることによりメチルスルホニル体を製造することができる。

また、X-A がイオウ原子を含み R¹ が低級アルキルスルホニル基の化合物 V の場合、R¹ が低級アルキルスルホニル基の化合物 I を出発物質に用いることが望ましい。

式 1 - 2 の方法で R^6 が低級アルキル基を除く上記の定義で表され、 Y が窒素原子 (N) の場合の三環性縮合イミダゾール誘導体を製造することができる。



式 1 - 2

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 は、先の定義と同じであり、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 R^2 基を有するアリール基、 X は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、酸素原子、またはイオウ原子を表す。)

化合物 I を Lawesson 試薬で処理してチオアミド体 (化合物 VI) へと変換し、次いで、塩基の存在下ハロゲン化メチルとの反応でメチルチオ体 (化合物 VII) を得る。Lawesson 試薬との反応の溶媒としては、THF、塩化メチレン、クロロホルム等が使用できる。S-メチル化反応は、ハロゲン化メチルとしてよう化メチルや臭化メチルなどを用い、THF、塩化メチレン、クロロホルム、DMF等を溶媒として行うことができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブトキシカリウムまたはトリエチルアミンなどの 3 級アミンが例示できる。

化合物 VII とアミン ($NH_2CH_2COR^7$) との反応でアミジン体 (化合物 VIII) を得る。アミジノ化反応は、溶媒としてアセトニトリル、THF、塩化メチレン、クロロホルム、DMF等を用いて行うことができる。好ましくは、乾燥したアセトニトリル中加熱還流することが望ましい。アミンとしては、 R^7 が、上記で定義した R^2 を有するアリール基で表されるアリールカルボニルメチルアミン類、またはそれらの塩を用いる。塩酸塩などの塩を用いる場合、トリエチルアミ

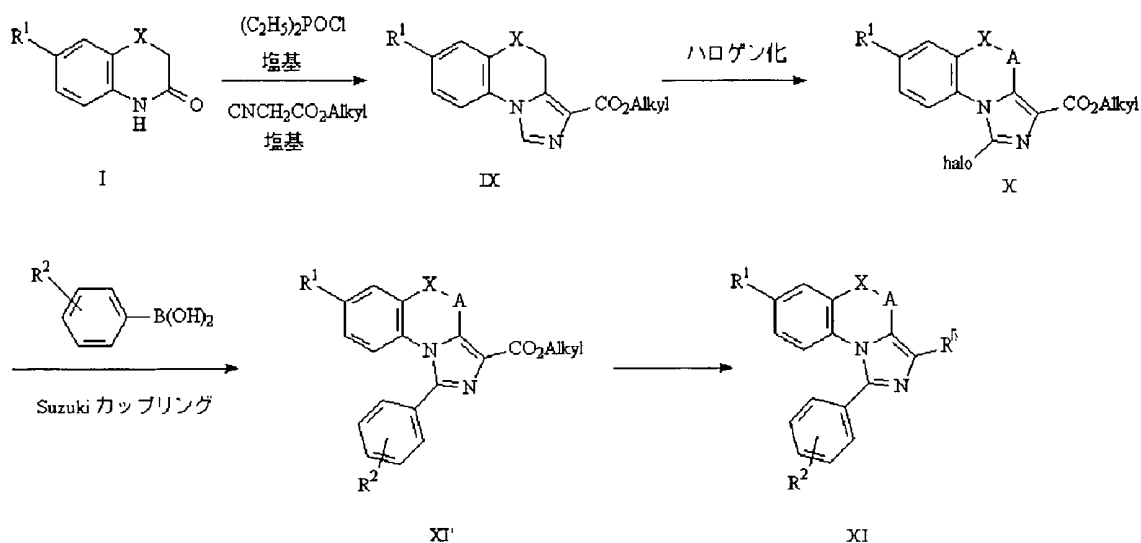
ン等の塩基を共存させることが望ましい。また、 R^6 が、水素原子すなわちアルデヒド化合物の場合、カルボニル基が通常用いられる保護基で保護されたアルキルアセタール類 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{Oアルキル}]_2$) が用いられる。例えば、アミノアセトアルデヒドジメチルアセタールが例示される。

R^7 が、上記で定義した R^2 を有するアリール基である化合物V I I Iを酸で処理することにより環化し、 R^6 が水素原子である三環性縮合イミダゾール誘導体 (化合物V) を製造することができる。環化反応は、無水p-トルエンスルホン酸の存在下に溶媒として乾燥したベンゼン、トルエン、キシレン等を用い、加熱還流下に行われる。また、 R^7 が、水素原子である化合物V I I I (アルキルアセタール体) を塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸やp-トルエンスルホン酸等で処理することにより、例えば、1N塩酸中加熱還流することで環化し、 R^6 が水素原子である三環性縮合イミダゾール誘導体 (化合物I I I) を得る。このものを式1-1に示した方法と同様に、1位の選択的ハロゲン化、次いで、アミノスルホン基を除く上記で定義した R^2 を有するアリールほう酸類とのSuzukiカップリング反応により R^6 が水素原子である三環性縮合イミダゾール誘導体類 (化合物V) を製造することができる。 R^1 が低級アルキルチオ基の場合、適当な酸化剤、例えばmCPBAで酸化することによりメチルスルフィニル体及びメチルスルホニル体を製造することができる。

R^6 が、低級アルキル基を除く上記で定義した置換基、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基を有する三環性縮合イミダゾール誘導体 (化合物V) は、 R^6 が、水素原子またはそれから誘導されるハロゲン原子、好ましくはブrom原子の化合物Vの置換反応で製造することができる。例えば、 R^6 が水素原子の化合物を反応の溶媒としてアセトニトリルまたは酢酸を用い、NCSまたはNBSと処理することでクロロ体及びブrom体を、無水酢酸中硝酸と加熱することでニトロ体を製造できる。また、ブrom体をDMF中シアン化第一銅と加熱 (170°C) することでシアノ体を、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) 中よう化銅の存在下トリフルオロ酢酸ナトリウムと煮沸還流することでトリフルオロメチル体を製造できる。

式2-1の方法でZが窒素原子 (N) である三環性縮合イミダゾール誘導体を

製造することができる。



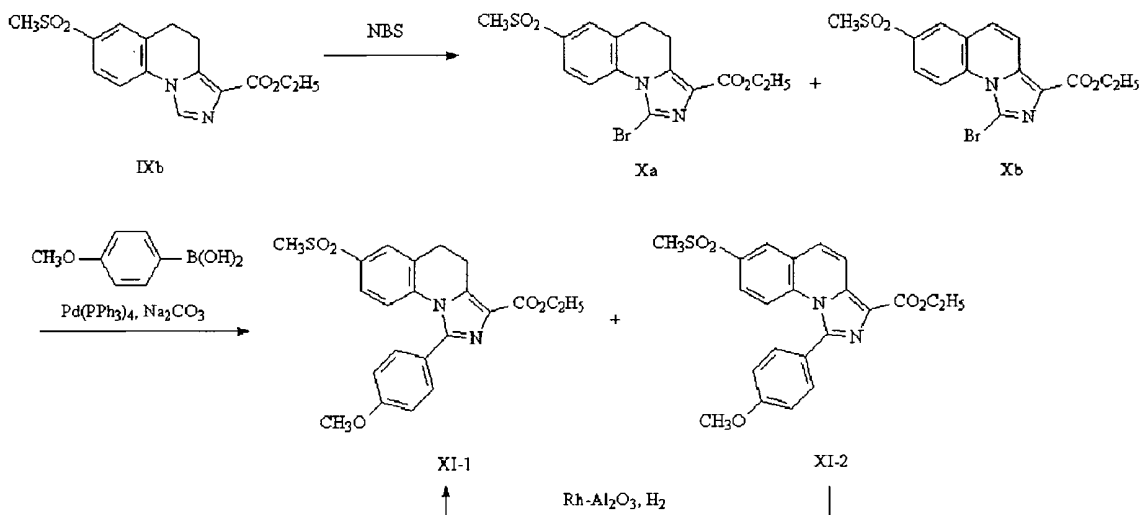
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 は、先の定義に同じ。)

化合物 IX は、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.), 20、1605 (1983) 及び J. Heterocyclic Chem., 26、205 (1989). に開示された方法を参考に製造することができる。すなわち、化合物 I を DMF を溶媒として用い、カリウム tert-ブトキシドの存在下クロロりん酸ジエチルで処理し、活性なイミダート体とし、この反応液にカリウム tert-ブトキシドの存在下イソシアノ酢酸アルキルエステルを作用させ、 R^5 が、低級アルコキシカルボニル基である三環性縮合イミダゾール類 (化合物 IX) を得る。 R^1 が、低級アルキルチオ基の場合は、前述のように酸化して低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基へと変換することができる。X がイオウ原子の場合、 R^1 が、低級アルキルスルホニル基の化合物 I を用いることが望ましい。

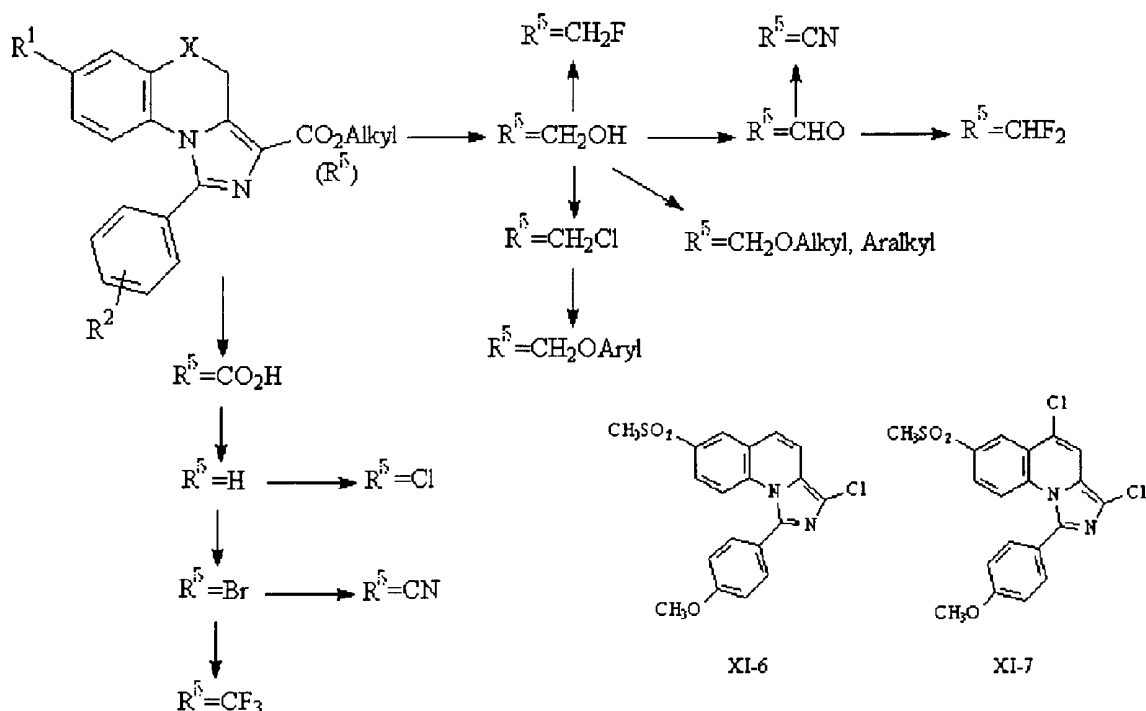
次いで、化合物 IX をハロゲン化することにより、1-位ハロゲン体 (化合物 X) を得る。ハロゲン化反応の条件は、化合物 III のハロゲン化の場合と同様である。この場合、溶媒としてはアセトニトリルが好ましい。ハロゲン化反応において、X が、 $-CH_2-$ の場合、デヒドロ体 (X-A が $-CH=CH-$) が得られる。例えば、式 2-2 (製造例 22) に示す様に、化合物 IXb の NBS によるブロ

ム化で、テトラヒドロ体（化合物X a）とデヒドロ体（化合物X b）が得られる。反応を遮光下行うことにより化合物X aの生成比は増加する。

最後に、化合物Xとアミノスルホニル基を除く上記で定義したR²を有するアリールほう酸類との前述のSuzukiカップリング反応によりアリール基を導入して本発明化合物X Iを製造することができる。Suzukiカップリング反応の条件は、上記式1-1の場合と同様である。反応に依存して、はじめに、R⁵が低級アルコキシカルボニル基の化合物、例えば、X I'が得られる。また、化合物X aと化合物X bは分離が困難であるため、混合物としてSuzukiカップリング反応を行った後分離することにより化合物X I-1及び化合物X I-2を得ることができる。化合物X I-2は、ロジウムを触媒として用い、酢酸を溶媒として還元することにより化合物X I-1へ変換することができる。



次いで、式3に示す様に低級アルコキシカルボニル基を通常用いられる反応により変換することで、上記で定義したR⁵を有するZが窒素原子（N）である三環性縮合イミダゾール類（化合物X I）を製造できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 は、先の定義に同じ。)

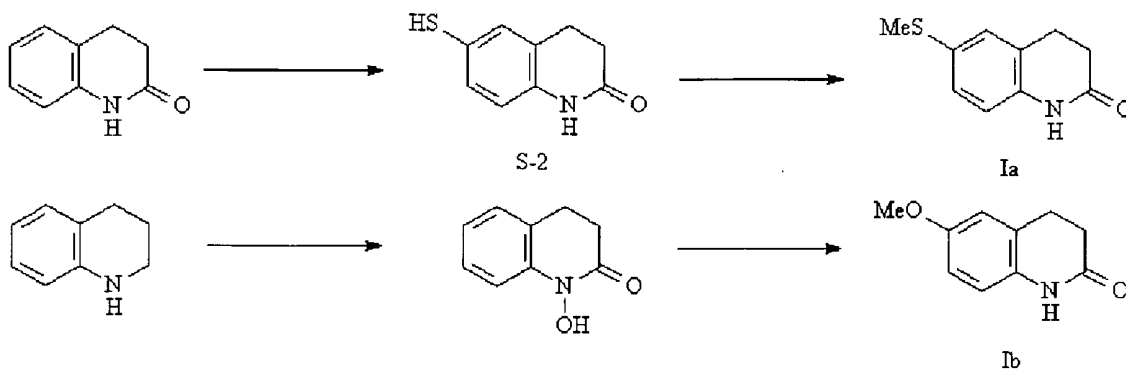
R^5 が、低級アルコキシカルボニル基である化合物X Iを、通常用いられる条件で加水分解してカルボキシ体を得る。例えば、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水溶液を用い、メタノール、エタノール等のアルコール類を溶媒として加熱還流することで得られる。カルボキシ体をキノリン中銅粉末と220-225°Cで加熱し、脱炭酸することにより R^5 が、水素原子の化合物を製造できる。 R^5 が、水素原子の化合物をハロゲン化することにより R^5 にクロル及びブロム原子の導入された化合物を製造できる。ハロゲン化反応は、溶媒としてアセトニトリルまたは酢酸を用い、臭素、塩素、NCSやNBS等のN-ハロゲン化こはく酸イミドを用いて行うことができる。Xが、 $-\text{CH}_2-$ の場合、例えば実施例41及び実施例42で示す様に、化合物X I-4をアセトニトリル中NCSで処理することにより化合物X I-5 (ジヒドロクロル体)、X I-6 (デヒドロクロル体) 及びX I-7 (デヒドロジクロル体) が得られる。

ブロム体をDMF中シアン化第一銅と加熱(170-180°C)することで、また、DMA中よう化第一銅存在下トリフルオロ酢酸ナトリウムと加熱還流することで、シアノ体及びトリフルオロメチル体を製造できる。

また、低級アルコキシカルボニル体をTHF中水素化リチウムアルミニウムを用いて還元することでヒドロキシメチル体に変換できる。このものを乾燥塩化メチレン中サルファー トリフルオリド ジエチルアミン コンプレクス (DAST) で処理することでモノフルオロメチル体を、また、乾燥クロロホルム中チオニルクロリドで処理することによりクロロメチル体を製造できる。クロロメチル体をDMF中ナトリウムアリアルオキシドと反応することでアリアルオキシメチル体を製造できる。また、ヒドロキシメチル体をTHFまたはDMF中塩基の存在下低級ハロゲン化アルキル及びハロゲン化アラルキルで処理して低級アルコキシメチル体及びアラルキルオキシメチル体を製造できる。この場合、塩基としては、水素化ナトリウム (NaH) やブチルリチウムなどのアルカリ金属塩が例示される。また、ヒドロキシメチル体は、塩化メチレン中Dess-Martin試薬で処理してホルミル体に変換できる。更に、ホルミル体を無水のメタノール中ピリジン存在下ヒドロキシアミン-O-スルホン酸と煮沸還流することでシアノ体を、また、塩化メチレン中DASTで処理してジフルオロメチル体を製造できる。

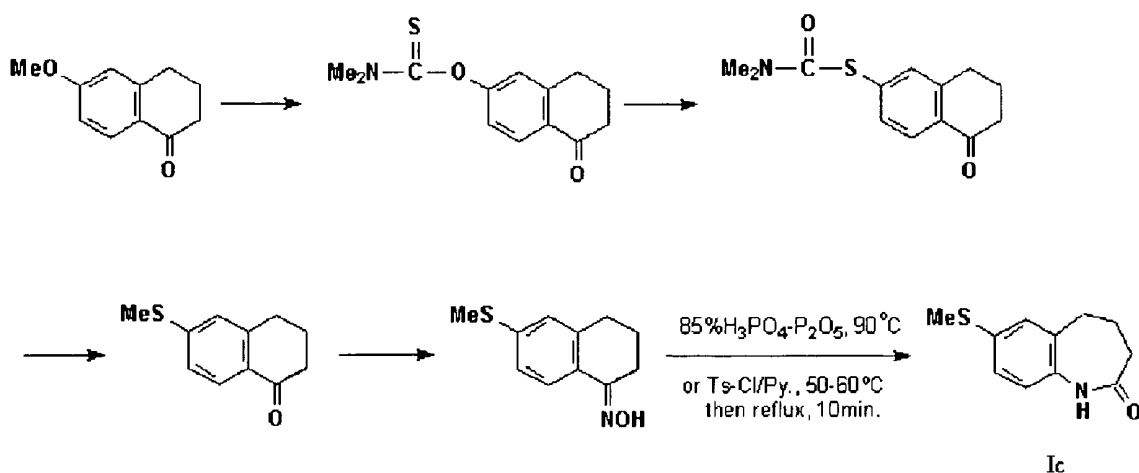
R^1 または R^2 がアミノスルホニル基である化合物Vあるいは化合物XIは、対応するメチルスルホニル体よりテトラヘドロン レターズ、35、7201 (1994) に記載された方法を参考にして製造することができる。例えば、実施例84で示す様に、メチルスルホン体 (化合物V-65) をTHF中塩化プロピルマグネシウム、トリエチルほう素と反応させた後、酢酸ナトリウム及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と処理することでアミノスルホニル体 (化合物V-68) を製造できる。

上記の反応の出発物出である環状ラクタム化合物 (化合物I) は、例えば、下記の式 に示した方法で製造することができる。

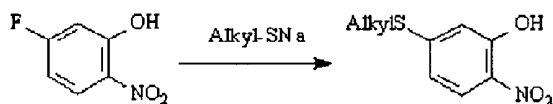
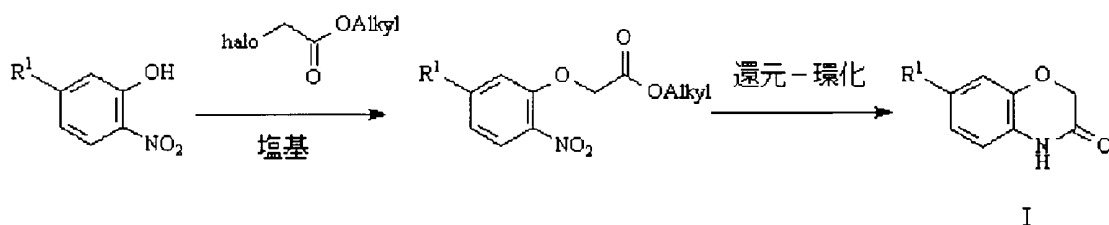


X-Aが $-(CH_2)_2-$ のジヒドロキノリン類の場合、例えば、メチルチオ体（化合物Ia）は、文献記載（Chem, Pharm, Bull., 31、798（1983））のチオール体（S-2）を塩基の存在下メチル化することで得られる。メチル化剤としてよう化メチル、臭化メチル等を用い、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン（THF）等を使用し、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、炭酸水素ナトリウムや炭酸水素カリウム等のアルカリ金属塩またはトリエチルアミンなどの有機塩基を用いることができる。例えば、溶媒としてDMFを使用し、塩基としてトリエチルアミンを用いる方法が例示される。S-2の製造に際して、文献に記載されたクロルスルホン体の還元工程は、理由は分からないが文献記載の条件では良好な結果が得られず、酢酸中活性化亜鉛を用いることで中程度の収率で得ることができる（参考例2）。

また、化合物Ibは、ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー（J, Org, Chem.,）55、1744（1990）及びJ. Heterocyclic Chem., 25、1279（1988）に記載された方法に従い、市販のテトラヒドロキノリンをタングステン酸ナトリウムで酸化、ヒドロキシルアミン-O-メチル体とし、酸触媒での転移反応により製造できる。



Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ の出発原料である化合物Icは、米国特許PCT/US92/02271及びEPO325963A1に開示されている方法で得られる。しかしながら、理由は分からないが、最初の工程のベンゼン中塩化アルミニウムによる脱メチル化反応及び最終工程のメタンスルホン酸-無水りん酸中のオキシム体のベックマン転移反応の収率は低いものであった。そこで、脱メチル化反応は47%臭化水素酸中加熱還流することにより、高収率でヒドロキシ体を得られた。また、ベックマン転移反応は、85%りん酸-無水りん酸中90°Cで加熱するかもしくは、オキシム体をピリジン中塩化トシルで処理し、次いで加熱還流することでIcが中程度の収率で得られた。

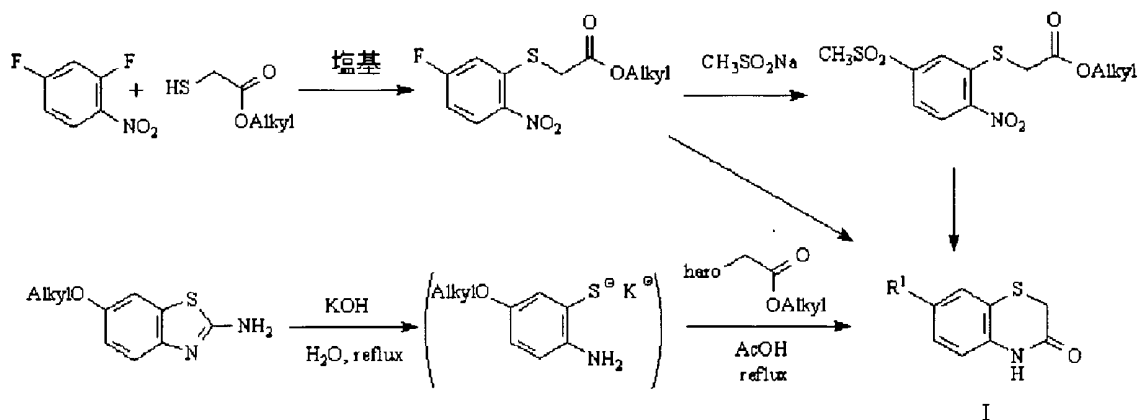


(式中R'は、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホン基、またはハロゲン原子を表す。)

X-Aが $-\text{O}-\text{CH}_2-$ のベンゾオキサジノン類の場合、5位にR'基を有する2-ニトロフェノール類を塩基の存在下ハロゲン化酢酸アルキルエステルを用いてO-アルキル化し、次いで、ニトロ基を還元すると同時に環化して製造することが

できる。O-アルキル化反応は、溶媒としてアセトン、THF、DMF等が使用でき、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が挙げられる。

R'が、低級アルキルチオ基である化合物Iの場合、5-フルオロ-2-ニトロフェノールを出発原料に用い、溶媒としてDMF、THF等を使用し、塩基の存在下低級チオアルキコキシドナトリウムを作用させることでフッ素原子をイオウで置換し、次いで前記と同様にして製造できる。例えば、製造例23に示す様に、DMFを溶媒として用い、1N水酸化ナトリウムの存在下、チオメトキシドナトリウムとの反応でメチルチオ体(化合物I d)が製造できる。また、R'が、低級アルキルチオ基の場合、適当な酸化剤、例えばmCPBAで酸化することによりメチルスルフィニル体及びメチルスルホニル体を製造できる。還元-環化反応は、例えば、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコールを用い、鉄-塩酸、錫-塩酸、及び塩化錫-塩酸等と加熱還流することで行うことができる。



(式中R'は、低級アルコキシル基、低級アルキルスルホニル基、またはハロゲン原子を表す。)

X-Aが-S-CH₂-のベンゾチアジノン類の場合、上記の式に従って製造することができる。例えば、R'基が、ハロゲン原子の化合物は、4位にハロゲン原子を有する2-フルオロニトロベンゼン類を塩基の存在下チオグリコール酸アルキルエステルを用いてフッ素原子をイオウ原子で置換し、次いで、ニトロ基を還元すると同時に環化して製造することができる。チオグリコール酸アルキルエステルの置換反応は、溶媒として、THF、DMF等が使用でき、塩基としては、炭酸

カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が挙げられる。また、還元-環化反応の条件は、Xが酸素の場合と同様である。例えば、R'がフッ素原子の化合物 I g の場合、2,4-ジフルオロニトロベンゼンをDMF中炭酸カリウムの存在下、チオグリコール酸メチルと80°Cで加熱することで5-フルオロ-2-ニトロチオエーテル体へ変換し、次いでエタノール中鉄-塩酸と加熱還流することで製造できる（製造例51及び製造例54）。また、R'が、低級アルキルスルホニル基の場合は、前記の5-フルオロ-2-ニトロチオエーテル体と低級アルキルスルフィン酸ナトリウムをDMFを溶媒として用い、加熱することで低級アルキルスルホニル体へ変換し、次いで前記したように還元と同時に閉環して製造できる。例えば、メチルスルフィン酸ナトリウムを用いることで、化合物 I f (R'がCH₃SO₂)を製造できる（製造例52及び製造例53）。

R'が、低級アルコキシ基の化合物は、2-アミノ-6-アルコキシベンゾチアゾールをアルカリ加水分解し、生成するチオフェノキシド体をハロゲン化酢酸アルキルエステルによりS-アルキル化し、次いで酢酸などを添加し酸性条件下で加熱還流し、環化することで製造できる。加水分解反応は、水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液等の水酸化アルカリ中加熱還流する方法が挙げられる。また、ハロゲン化酢酸アルキルエステルとしては塩化酢酸メチル、臭化酢酸エチル、臭化酢酸メチル、よう化酢酸エチル等が例示できる。

本発明に係る三環性縮合イミダゾール誘導体は、シクロオキシゲナーゼ-2に対する強い阻害活性を有しており、選択性の高い抗炎症剤として有用である。また、使用上問題となるような生理作用は確認されていない。

本発明は、三環性縮合イミダゾール誘導体を有効成分とし薬学的、製剤的に許容される医薬品添加物を含有する薬剤組成物を提供する。有効成分の三環性縮合イミダゾール誘導体は、1日当たり約0.001ng~約100mgの範囲で投与することが可能であるが、もちろん症状、年齢、疾患の程度、併用する薬剤などに応じ、副作用などを生じないようにその投与量を選択することができるし、投与回数も1日当たり1回からそれ以上の複数回といったように適宜選択することができる。有効成分の三環性縮合イミダゾール誘導体は、製剤に0.0001

%～50%の範囲で配合することができるが、必要に応じその量は適宜選択することは可能である。

本発明の薬剤組成物は混合などによって調製され、適宜必要に応じて安定化剤、pH調節剤、界面活性剤、緩衝剤、香料、防腐剤、基剤、溶剤、希釈剤、充填剤、増量剤、溶解補助剤、可溶化剤、等張化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、増粘剤、ゲル化剤、硬化剤、吸収剤、粘着剤、弾性剤、可塑剤、結合剤、崩壊剤、噴射剤、保存剤、抗酸化剤、遮光剤、保湿剤、緩和剤、帯電防止剤、無痛化剤などを単独もしくは組合わせて含有させることができる。安定化剤としては、グリシンなどのアミノ酸あるいはその塩、ブドウ糖、ショ糖などの糖、マンニトール、ソルビトールなどの糖アルコール、オリゴ糖、多糖、アルブミン、ゼラチン、グロブリン、プロタミンなどのタンパク質、ペプチドなどが挙げられる。pH調節剤としては、塩酸、硫酸、リン酸、炭酸などの無機酸、クエン酸などの有機酸、あるいはそれらの塩が挙げられる。その他、医薬品に配合されて用いることが知られているものから適宜必要に応じ選択して用いることが出来る。本発明の医薬組成物は、好ましくは塩類（塩化ナトリウム、リン酸塩など）、賦形剤（乳糖、トウモロコシデンプンなど）、軟膏基剤（白色ワセリン、パラフィン、オリーブ油、マクロゴール400、マクロゴール軟膏など）、溶解剤（注射用蒸留水、アセトン、エーテル、プロピレングリコールなど）、矯味・矯臭・着色剤（単シロップ、1-メントール、ハッカ油、クエン酸など）を配合することができる。

本発明の医薬組成物は、もちろん他の抗炎症剤などの薬剤と併用することも可能である。

本発明の医薬組成物は、経口、局所、経皮、静脈内、筋肉内、皮下、皮内もしくは腹腔内投与に適用し得るが、腫瘍患部への直接投与も可能であり、またある場合には好適でもある。また好ましくはヒトを含む哺乳動物に経口的に、あるいは非経口的（例、腫瘍内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、腹腔内、胸腔内、脊髓腔内、点滴静脈内、注腸、経直腸、点眼や点鼻、皮膚や粘膜への塗布など）に投与することができる。本発明の医薬組成物は、散剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、マイクロカプセル剤、軟膏製剤、硬膏製剤、溶液剤、水剤、油剤、クリーム剤、パスタ剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、エアゾ

ール剤、スプレー剤、点鼻剤、懸濁剤、乳濁剤、チンキ剤、皮膚用水剤、点眼剤、埋込剤、直腸坐剤、灌注剤、貼付剤、輸液剤、注射剤、注射用液剤などのための粉末剤、凍結乾燥製剤等を任意に選択することができる。

錠剤、カプセル剤などの固体の単位投与形態では、慣用の形態のものでよいが、例えば本発明の三環性縮合イミダゾール誘導体と、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース (CMC)、ゼラチンなどの崩壊剤、デキストリン、アラビアゴム、トラガント、トウモロコシデンプン、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) などの結合剤、ステアリン酸塩 (Al、K、Na、Ca、Mg) などの滑沢剤、乳糖、結晶セルロース、微結晶セルロース、セラックなどの担体と混合され、製剤化されて錠剤、カプセル剤などの固体製剤にされる。非経口投与には、界面活性剤及びその他の薬学的に許容される助剤を加えるか、あるいは加えずに、水、エタノール又は油のような無菌の薬学的に許容される液体中に溶液あるいは懸濁液の形態に製剤化される。製剤に使用される油としては、天然、半合成あるいは合成の油脂類が挙げられ、例えばピーナツ油、トウモロコシ油、大豆油、ごま油などの植物油が挙げられる。一般的には、水、食塩水、デキストロース水溶液、その他関連した糖の溶液、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのグリコール類が好ましい注射剤用液体担体としてあげられる。

COX-2を選択的に阻害することにより炎症に関与するメディエーターであるPGE₂の産生抑制活性を有し、消化管粘膜等の副作用のない抗炎症作用が期待される。

実施例

次に、実施例により、本発明を更に詳細に説明するが、これによって本発明の範囲は限定されるものではない。実施例で用いられる略語は、以下に示す意味を表す。

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド、 DMA : N,N-ジメチルアセトアミド、 NBS : N-ブロモこはく酸イミド、 NCS : N-クロロこはく酸イミド、 NIS : N-ヨードこはく酸イミド、 TEBAC : 塩化 ベンジルトリエチルアンモニウム、 THF : テトラヒドロフラン、 mCPBA : m-クロロ過安息香酸、 Pd(PPh₃)₄ : テトラ

キストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、DAST：サルファー トリフルオリド ジエチルアミン コンプレクス、NaH：水素化ナトリウム、DMSO：ジメチルスルフォキシド。

参考例1：6-クロロスルホニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(化合物S-1)の製造：(Chem. Pharm. Bull., 31, 798(1983))

3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(40.0 g, 0.27 mol)の四塩化炭素(190 ml)溶液に、氷冷化クロロスルホン酸(126 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ析出物を吸引ろ過後、水、エーテルで洗浄、次いで乾燥し、結晶性固体として表題化合物(49.7g, 収率 74%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)：2.43 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.86(2H, t, J=7Hz, CH₂), 6.76~7.40(3H, m, aromatic-H), 10.05(1H, br, NH). IR(KBr): 3178, 3059, 2908, 1686, 1582, 1484, 1374, 1168, 853 cm⁻¹. EI-MS m/z：245(M⁺), 247(M⁺+2).

参考例2：3,4-ジヒドロ-6-メルカプト-2(1H)-キノリノン(化合物S-2)の製造：(Chem. Pharm. Bull., 31, 798(1983))

化合物S-1(10.0 g, 40.7 mmol)の酢酸(50 ml)溶液に、室温で活性化亜鉛(10.0 g)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液に水を加え、氷浴で冷却後、析出物を吸引ろ取した。このものを0.5 N水酸化ナトリウム水溶液(98 ml, 48.9 mmol)に溶解し、不溶物をろ去し、ろ液に6 N塩酸(9.5 ml, 57.0 mmol)を加え、析出する固形物をろ取した。ろ取物を水で洗浄後乾燥し、結晶性固体として表題化合物(2.81 g, 収率 39%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm)：2.40(2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.81(2H, t, J=7Hz, CH₂), 5.01 (1H, s, SH), 6.73~7.10(3H, m, aromatic-H), 9.96 (1H, br, NH). IR(KBr): 3177, 3053, 2935, 2526, 1685, 1491, 1372, 1197, 815 cm⁻¹. EI-MS m/z：179(M⁺).

製造例1：3,4-ジヒドロ-6-メチルチオ-2(1H)-キノリノン(化合物I a)の製造：

化合物S-2(5.20 g, 29.1 mmol)及びトリエチルアミン(3.09 g, 30.5 mmol)のDMF(50 ml)溶液に、氷冷アルゴン気流下、よう化メチル(4.33 g, 30.5 mmol)のDMF(40 ml)溶液を滴下し、2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、結晶性固体として

表題化合物(4.86 g, 収率 87%) を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.46(3 H, s, CH₃), 2.63(2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.95 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 6.71~7.12(3H, m, aromatic-H), 8.20 (1H, br, NH). IR(KBr): 3177, 3047, 2909, 1711, 1494, 1375, 1198, 812 cm⁻¹. EI-MS m/z : 193(M⁺).

製造例 2 : 3,4-ジヒドロ-6-メチルチオ-1-(2-オキソプロピル)-2-キノリノン(化合物 I I a)の製造 :

化合物 I a(6.66 g, 34.5 mmol)、クロロアセトン(12.8 g, 138 mmol)、炭酸カリウム(14.3 g, 104 mmol)、TEBAC (3.93 g, 17.3 mmol)、よう化カリウム(2.86 g, 17.3 mmol)をアセトン(100ml)に加えアルゴン気流下、16時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(ジクロロメタン→クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(4.57 g, 収率 53%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.22(3H, s, CH₃), 2.46(3H, s, CH₃), 2.71(2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.94(2H, t, J=7Hz, CH₂), 4.67(2H, s, CH₂), 6.55~7.12(3H, m, aromatic-H). IR(KBr): 3059, 2919, 1724, 1661, 1494, 1369, 1186, 797 cm⁻¹. EI-MS m/z : 249(M⁺)

製造例 3 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I I I a)の製造 :

化合物 I I a(5.89 g, 23.7 mmol)及び酢酸アンモニウム(18.2 g, 237 mmol)を酢酸(60 ml)に加え、3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮後、濃縮液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH8~9に調製し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール-クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(3.58 g, 収率 66%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.32(3H, d, J=1Hz, CH₃), 2.50(3H, s, CH₃), 3.00(2H, t, J=7Hz, CH₂), 3.14 (2H, t, J=7Hz, CH₂), 7.07~7.23(4H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2965, 2948, 1527, 1496, 1423, 1310, 1188, 822, 744 cm⁻¹. EI-MS m/z : 230(M⁺).

製造例 4 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I I I b)の製造 :

化合物 I I I a(0.94 g, 4.09 mmol)の塩化メチレン(15 ml)溶液に、氷冷下 mC PBA(純度70%, 2.42 g, 9.82 mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液を滴下し、その後、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 8~9 に調製し、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム→1%メタノール-クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(0.54 g, 収率 51%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.31(3H, d, J=1Hz, CH₃), 3.08(3H, s, CH₃), 3.09~3.18 (4H, m, CH₂ × 2), 7.12 ~7.91 (4H, m, aromatic-H). IR(neat): 2951, 1496, 1399, 1317, 1143, 957 cm⁻¹. EI-MS m/z : 262(M⁺).

製造例 5 : 1-ブロモ-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I V a)の製造 :

化合物 I I I a(3.58 g, 15.6 mmol)の酢酸(30ml)溶液に、NBS(3.05 g, 17.1 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(2.57 g, 収率 53%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.27(3H, s, CH₃), 2.51(3H, s, CH₃), 2.92~3.04(4H, m, CH₂ × 2), 7.20~8.03(3H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2964, 2901, 1527, 1491, 1410, 1382, 1194, 806 cm⁻¹. EI-MS m/z : 308(M⁺), 310(M⁺+2).

製造例 6 : 1-ブロモ-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I V b)の製造 :

製造例 5 と同様の実験操作により、化合物 I I I b(0.29 g, 1.11 mmol)、NBS (0.29 g, 1.62 mmol)及び酢酸(5 ml)から、結晶性固体として表題化合物(0.16 g, 収率 42%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.30(3H, s, CH₃), 3.07~3.14(7H, m, CH₃ & CH₂ × 2), 7.92~8.32(3H, m, aromatic-H). IR(KBr): 3002, 29

10, 1581, 1533, 1488, 1379, 1294, 1143, 971, 784 cm^{-1} . EI-MS m/z : 340(M^+), 342(M^++2).

製造例 7 : 4,5-ジヒドロ-1-ヨード-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I Vc)の製造 :

製造例 5 と同様の実験操作により、化合物 I I I a(1.00 g, 4.35 mmol)、NIS(1.08 g, 4.78 mmol)及び酢酸(10 ml)から、結晶性固体として表題化合物(1.06 g, 収率 68%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm): 2.35(3H, s, CH_3), 2.52 (3H, s, CH_3), 2.94~3.09(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 7.21~8.12(3H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2974, 2901, 1539, 1488, 1412, 1380, 1186, 827 cm^{-1} . EI-MS m/z : 356(M^+).

1-アリール-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン類の一般合成法 :

化合物 I Va または化合物 I Vc(100-400 mg, 0.32-1.12 mmol)及び各種置換基を有するフェニルほう酸類(1.2当量)をトルエン(3-10 ml)–エタノール(3-10 ml)混液に溶解または懸濁し、2 M炭酸ナトリウム水溶液(4.0当量)とPd(PPh_3)₄(5モル%)を加え、アルゴンガス雰囲気下激しく攪拌しながら3.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水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。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して表題化合物類を得た。

実施例 1 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオ-1-フェニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 V-1) :

化合物 I Va 及びフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 88%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm): 2.23(3H, s, CH_3), 2.43(3H, s, CH_3), 2.99~3.03(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 6.48~7.43(8H, m, aromatic-H). IR(neat): 2951, 1489, 147, 816 cm^{-1} . EI-MS m/z : 306(M^+).

実施例 2 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 V-2) :

化合物 I Va 及び3-フルオロフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 86%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm): 2.24(3H, s, CH_3), 2.44(3H, s, CH_3), 2.99~3.03(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 6.48~7.40(7H, m, aromatic-H). IR

(neat): 2948, 1488, 1432, 1264, 868 cm^{-1} . EI-MS m/z : 324(M^+).

実施例 3 : 1-(3-ブロモフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ
[1,2-a]キノリン(化合物V-3) :

化合物 I Vc及び3-ブロモフェニルほう酸を用い、結晶性固体として表題化合物(収率 56%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm) : 2.26(3H, s, CH_3), 2.46(3H, s, CH_3), 3.00~3.11(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 6.49~7.55(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2910, 1488, 1413, 1377, 810, 781 cm^{-1} . EI-MS m/z : 384(M^+), 386($M^+ + 2$).

実施例 4 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルチオイミダ
ゾ [1,2-a]キノリン(化合物V-4) :

化合物 I Va及び3-メトキシフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 89%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm) : 2.24(3H, s, CH_3), 2.44(3H, s, CH_3S), 2.99~3.03(4H, m, CH_2CH_2), 3.80(3H, s, CH_3O), 6.54(1H, d, $J=9\text{Hz}$, 9-H), 6.83~6.86(3H, m, 8-H & aromatic-H), 6.91(1H, m, aromatic-H), 7.16(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 6-H), 7.32(1H, t, $J=8\text{Hz}$, aromatic-H). EI-MS(m/z) : 336(M^+)

実施例 5 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオイミダ
ゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-5) :

化合物 I Va及び4-フルオロフェニルほう酸を用い、結晶性固体として表題化合物(収率 70%)を得た。mp.101~102 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm): 2.13(3H, s, CH_3), 2.36(3H, s, CH_3), 2.90~2.98(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 6.38~7.20(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2942, 1501, 1412, 1382, 1290, 839, 811 cm^{-1} . EI-MS m/z : 324(M^+).

実施例 6 : 1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ
[1,2-a]キノリン(化合物V-6) :

化合物 I Va及び4-クロロフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 100%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$ (ppm) : 2.22(3H, s, CH_3), 2.45(3H, s, CH_3), 2.97~3.03(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), 6.48~7.40(7H, m, aromatic-H). IR (neat): 2950, 1488, 1417, 1091, 834 cm^{-1} . EI-MS m/z : 340(M^+), 342($M^+ + 2$).

実施例 7 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルチオイミダゾ]

1,2-a]キノリン(化合物V-7) :

化合物 I Va及び4-メチルフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 98%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.22 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.43 (3H, s, CH₃), 2.96~3.04 (4H, m, CH₂×2), 6.52~7.23 (7H, m, aromatic-H). IR(neat): 2922, 1492, 1434, 825 cm⁻¹. EI-MS m/z : 320(M⁺).

実施例 8 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]キノリン(化合物V-8) :

化合物 I Va及び4-トリフルオロメチルフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 96%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.26 (3H, s, CH₃), 2.45 (3H, s, CH₃), 3.01~3.05 (4H, m, CH₂×2), 6.44~7.68 (7H, m, aromatic-H). IR(neat): 2950, 1490, 1323, 1127, 846 cm⁻¹. EI-MS m/z : 374(M⁺).

実施例 9 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ [1,2-a]キノリン(化合物V-9) :

化合物 I Va及び4-メトキシフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 100%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.20 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 2.96~3.02 (4H, m, CH₂×2), 3.84 (3H, s, CH₃), 6.53~7.20 (7H, m, aromatic-H). IR(neat): 2982, 1507, 1488, 1244, 835 cm⁻¹. EI-MS m/z : 336(M⁺).

実施例 10 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオ-1-(4-メチルチオフェニル)イミダゾ [1,2-a]キノリン(化合物V-10) :

化合物 I Va及び4-メチルチオフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 81%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.24 (3H, s, CH₃), 2.45 (3H, s, CH₃), 2.54 (3H, s, CH₃), 3.00~3.07 (4H, m, CH₂×2), 6.55~7.30 (7H, m, aromatic-H). IR(neat): 2983, 1489, 1417, 1093, 826 cm⁻¹. EI-MS m/z : 352(M⁺).

実施例 11 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ [1,2-a]キノリン(化合物V-11) :

化合物 I Va及び3-クロロ-4-フルオロフェニルほう酸を用い、タール状物質として表題化合物(収率 83%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.21 (3H, s,

CH₃), 2.45(3H, s, CH₃), 2.99~3.03 (4H, m, CH₂ × 2), 6.47~7.36(6H, m, aromatic-H). IR(neat): 2947, 1490, 1429, 1258, 824 cm⁻¹. EI-MS m/z : 358(M⁺), 360(M⁺+2).

1-アリール-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン類の一般合成法 :

メチルチオ体(化合物V-2-4、8、9、11)を塩化メチレン(10-50 mg/ml)に溶解し、氷冷下mCPBA (1.0モル)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して表題化合物類を得た。

実施例 1 2 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-12) :

化合物V-2を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率80%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.25(3H, s, CH₃), 2.73(3H, s, CH₃), 3.09~3.13(4H, m, CH₂ × 2), 6.69~7.65(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2906, 1582, 1485, 1417, 1378, 1048, 866 cm⁻¹. EI-MS m/z : 340(M⁺).

実施例 1 3 : 1-(3-ブロモフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン (化合物V-13) :

化合物V-3を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率86%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.29 (3H, s, CH₃), 2.73(3H, s, CH₃), 3.14~3.16(4H, m, CH₂ × 2), 6.71~7.67(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2908, 1487, 1417, 1376, 1049, 824 cm⁻¹. EI-MS m/z : 401(M⁺), 403(M⁺+2).

実施例 1 4 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-14) :

化合物V-4を用いて、タール状物質として表題化合物(収率72%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.25(3H, s, CH₃), 2.72(3H, s, CH₃SO), 3.06~3.12 (4H, m, CH₂CH₂), 3.81(3H, s, CH₃O), 6.75(1H, d, J=8Hz, 9-H), 6.82~6.86(2H, m, aromatic-H), 6.95(1H, m, aromatic-H), 7.21(1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 7.35(

1H, t, J=8Hz, aromatic-H), 7.63(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 352[M⁺]

実施例 15 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルフィニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-15) :

化合物V-8を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率68%)を得た。 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.34(3H, s, CH₃), 2.74(3H, s, CH₃), 3.15~3.26(4H, m, CH₂ × 2), 6.68~7.75(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2946, 1504, 1379, 1324, 1119, 845 cm⁻¹. EI-MS m/z : 390(M⁺).

実施例 16 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-16) :

化合物V-9を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率 64%)を得た。 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.22(3H, s, CH₃), 2.71(3H, s, CH₃SO), 3.07~3.11(4H, m, CH₂CH₂), 3.88(3H, s, CH₃O), 6.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.97(2H, d, J=8Hz, aromatic-H), 7.18~7.22(3H, m, 8-H & aromatic-H), 7.62(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 352[M⁺]

実施例 17 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-17) :

化合物V-11を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率68%)を得た。 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.23(3H, s, CH₃), 2.73(3H, s, CH₃), 3.07~3.13(4H, m, CH₂ × 2), 6.67~7.67(6H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2909, 1489, 1416, 1362, 1255, 1052, 824 cm⁻¹. EI-MS m/z : 374(M⁺), 376(M⁺+2).

1-アリール-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン類の一般合成法 :

化合物 I Vb及び各種置換基を有するフェニルほう酸類を用いて、1-アリール-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン類の一般合成法と同様に反応、後処理して表題化合物を得た。

また、別法としてメチルチオ体 (化合物V-2-6、8、9、11) を塩化メチレン(10-50 mg/ml)に溶解し、氷冷下mCPBA (2.2モル)を加え、1-アリール-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルフィニルイミダゾ[1,2-a]キノリン類の一般合成法と同様に反応、後処理して表題化合物を得た。

実施例 18 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニル-1-フェニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-18) :

化合物 I Vb及びフェニルほう酸を用いて、アモルファス粉末として表題化合物(収率 92%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.26(3H, s, CH₃), 3.04(3H, s, CH₃), 3.12~3.16(4H, m, CH₂ × 2), 6.71~7.88(8H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2951, 1489, 1378, 1307, 1143, 758 cm⁻¹. EI-MS m/z : 338(M⁺).

実施例 19 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-19) :

化合物V-2を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率80%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.25(3H, s, CH₃), 3.05(3H, s, CH₃), 3.09~3.13(4H, m, CH₂ × 2), 6.73~7.89(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2914, 1487, 1424, 1378, 1309, 1143, 758 cm⁻¹. EI-MS m/z : 356(M⁺).

実施例 20 : 1-(3-ブロモフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン (化合物V-20) :

化合物V-3を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率94%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.28(3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH₃), 3.14~3.18(4H, m, CH₂ × 2), 6.74~7.91(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2913, 1488, 1420, 1376, 1309, 1145, 758 cm⁻¹. EI-MS m/z : 417(M⁺), 419(M⁺+2).

実施例 21 : 4,5-ジヒドロ-1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-21) :

化合物V-4を用いて、タール状物質として表題化合物(収率 86%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.25(3H, d, J=1Hz, CH₃), 3.04(3H, s, CH₃SO₂), 2.99~3.13(4H, m, CH₂CH₂), 3.82(3H, s, CH₃O), 6.77(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.83(2H, m, aromatic-H), 6.96(1H, m, aromatic-H), 7.36(1H, t, J=8Hz, aromatic-H), 7.54(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.86(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 368[M⁺]

実施例 22 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-22) :

化合物V-5を用いて、結晶固体として表題化合物(収率 56%)を得た。mp .112~115°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.25(3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH

3), 3.12~3.19(4H, m, CH₂ × 2), 6.71~7.90(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2915, 1526, 1454, 1379, 1313, 1145, 840, 758 cm⁻¹. EI-MS m/z : 356(M⁺).

実施例 23 : 1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-23) :

化合物V-6を用い、結晶性固体として表題化合物(収率65%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.29(3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH₃), 3.21~3.25(4H, m, CH₂ × 2), 6.76~7.92(7H, m aromatic-H). IR(KBr): 2989, 1488, 1377, 1309, 1145, 759 cm⁻¹. EI-MS m/z : 372(M⁺), 374(M⁺+2).

実施例 24 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-24) :

化合物IVb及び4-メチルフェニルほう酸を用いて、結晶性固体として表題化合物(収率 100%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.24(3H, s, CH₃), 2.44(3H, s, CH₃), 3.04(3H, s, CH₃), 3.10~3.14(4H, m, CH₂ × 2), 6.75~7.87(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2910, 1489, 1377, 1309, 1144, 759 cm⁻¹. EI-MS m/z : 352(M⁺).

実施例 25 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-25) :

化合物V-8を用い、結晶性固体として表題化合物(収率78%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.31(3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH₃), 3.16~3.20(4H, m, CH₂ × 2), 6.69~7.93(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2915, 1504, 1324, 1146, 1115, 846 cm⁻¹. EI-MS m/z : 406(M⁺).

実施例 26 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-26) :

化合物V-9を用い、アモルファス粉末として表題化合物(収率 47%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.22(3H, s, CH₃), 3.04(3H, s, CH₃), 3.09~3.11(4H, m, CH₂ × 2), 3.88(3H, s, CH₃), 6.76~7.86(7H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2909, 1532, 1506, 1378, 1309, 1246, 1145, 835 cm⁻¹. EI-MS m/z : 368(M⁺).

実施例 27 : 4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニル-1-(4-メチルチオフェニル)イミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-27) :

化合物 I Vb及び4-メチルチオフェニルほう酸を用い、結晶性固体として表題化合物(収率 93%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.31(3H, s, CH₃), 2.55(3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH₃), 3.14~3.29(4H, m, CH₂×2), 6.84~7.91(7 H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2912, 1489, 1376, 1308, 1144, 759 cm⁻¹. EI-MS m/z : 384(M⁺).

実施例 28 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-メチル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-28) :

化合物V-11を用い、結晶性固体として表題化合物(収率82%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.22 (3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, CH₃), 3.07~3.12(4H, m, CH₂×2), 6.71~7.90(6H, m, aromatic-H). IR(KBr): 2911, 1490, 1361, 1309, 1145, 759 cm⁻¹. EI-MS m/z : 390(M⁺), 392(M⁺+2).

製造例 8 : 3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-1-(2-オキソプロピル)-2-キノリノン(化合物 I I b)の製造 :

3,4-ジヒドロ-6-メトキシ-2(1H)-キノリノン I b(4.77 g, 26.95 mmol)のアセトン溶液(100 ml)にTEBAC(2.06 g, 10.79 mmol)、炭酸カリウム(5.75 g, 41.60 mmol)、クロロアセトン(3.15 g, 34.04 mmol)を加え、48時間煮沸還流した。製造例 2 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : クロロホルム)により精製して表題化合物(0.37 g, 収率 6%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm): 2.21(3H, s, Me), 2.71(2H, t, J=7Hz, CH₂), 2.93(2H, t, J=7 Hz, CH₂), 3.78(3H, s, OMe), 4.66(2H, s, CH₂), 6.56(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 6.76(1H, m, aromatic-H), 7.62(1H, m, aromatic-H). EI-MS(m/z):233(M⁺).

製造例 9 : 4,5-ジヒドロ-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I I c)の製造 :

化合物 I I b(110 mg, 0.48 mmol)の酢酸溶液(10 ml)に酢酸アンモニウム(520 mg, 6.75 mmol)を加え、20時間煮沸還流した。製造例 3 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : 酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)により精製して表題化合物(90 mg, 収率 88%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):2.26(3H, d, J=1Hz, Me), 2.94~3.04(4H, m, CH₂CH₂), 3.81(3H, s, OMe), 6.79~6.82(2H, m, aromatic-H), 7.02(1H, d, J=1Hz, 1-H), 7.12~7.17(1H, m, a

romatic-H). EI-MS(m/z):214(M⁺).

製造例 10 : 1-ブロモ-4,5-ジヒドロ-7-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 I V d)の製造 :

化合物 I I I c(90 mg, 0.42 mmol)の酢酸溶液(10 ml)に、NBS(188 mg, 1.06 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。製造例 5 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相;酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)により精製して表題化合物(50 mg, 収率 41%)を得た。 EI-MS(m/z):292(M⁺), 294(M+2).

実施例 29 : 4,5-ジヒドロ-7-メトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 V-29)の合成 :

Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.016 mmol)存在下、化合物 I V d (50 mg, 0.17 mmol)のエタノール(5 ml)、トルエン(5 ml)混合溶液に2M炭酸ナトリウム水溶液(0.35 ml)及び4-メチルスルホニルフェニルほう酸(41 mg, 0.20 mmol)を加え、激しく攪拌しながら21時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相;酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)により精製し、表題化合物(20 mg, 収率 32%)を得た。 ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):2.29(3H, s, Me), 3.02(4H, s, CH₂CH₂), 3.14(3H, s, SO₂Me), 3.77(3H, s, OMe), 6.42~6.54(2H, m, aromatic-H), 6.86(1H, d, J=3Hz, aromatic-H), 7.46~7.49(2H, m, aromatic-H), 7.96~7.98(2H, m, aromatic-H). EI-MS(m/z):368(M⁺).

参考例 3 : 6-ヒドロキシ-1-テトラロン(化合物 S-3)の製造 : (EP 0325963 A参照)

6-メトキシ-1-テトラロン(50 g, 0.28 mol)を47%臭化水素酸(500ml)に懸濁し、1.5時間煮沸還流した。反応混合物を冷却し、水(500 ml)を加え酢酸エチル(500 ml)で3回抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をn-ヘキサン-アセトンから再結晶して淡黄褐色粉末の表題化合物(38.52 g)を得た。ろ液部を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1% メタノール-クロロホルム)により精製して表題化合物(5.20 g、総収量43.72 g、収率 95 %)を得た。 ¹H-NMR(CD

Cl₃): 2.09(2H, m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 2.88(2H, t, J=6Hz), 6.70(1H, d, J=2Hz), 6.78(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.01(1H, s), 7.97(1H, d, J=9Hz).

参考例 4 : 6-ジメチルチオカルバモイルオキシ-1-テトラロン(化合物S-4)の製造
: (EP 0325963 A参照)

化合物S-3(56.06 g, 0.35 mol)を1 N水酸化カリウム水溶液(346 ml, 0.35 mol)に溶解し、この溶液に氷冷下攪拌しながら塩化ジメチルチオカルバモイル(55.55 g, 0.45 mol)のTHF(200 ml)溶液を1時間で滴下した。滴下後反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、酢酸エチル(1.5 リットル)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(1.0 リットル)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1% メタノール-クロロホルム)により精製して黄橙色粘性油状物を得た。この油状物にエーテル(200 ml)を加え、種晶を添加して結晶化し、更にn-ヘキサン(300 ml)を加えてろ取、減圧下に乾燥して無色固体として表題化合物(77.04 g, 収率 89 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.13(2H, m), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.32(3H, s), 3.43(3H, s), 6.94(1H, d, J=2Hz), 6.99(1H, dd, J=2, 9Hz), 8.05(1H, d, J=9Hz).

参考例 5 : 6-ジメチルカルバモイルチオ-1-テトラロン(化合物S-5)の製造 : (EP 0325963 A参照)

化合物S-4(10.0 g, 0.04 mol)をミネラルオイル(60 ml)に懸濁し、徐々に昇温して約270°Cで3時間加熱した。また、同様に11.0 g(0.04 mol)を処理し、合して以下の後処理を行った。反応混合物を徐々に室温に冷却すると茶褐色固体と無色針状晶を含むミネラルオイルの2層に分離した。無色針状晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄後減圧下に乾燥して表題化合物(1.68 g)を得た。茶褐色固体はクロロホルムに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製した。n-ヘキサン-エーテルから再結晶して淡黄色固体として表題化合物(16.87g : 総収量18.55 g, 収率 88 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.12(2H, m), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.02(3H, br-s), 3.07(3H, br-s), 7.37~7.43(2H, m), 7.99(1H, d, J=8Hz).

参考例 6 : 6-メチルチオ-1-テトラロン(化合物S-6)の製造 : (EP 0325963 A参照)

化合物S-5(19.36g, 0.08 mol)をメタノール(230 ml)に懸濁し、この溶液に水酸化ナトリウム(13.67 g, 0.34 mol)を加え2時間煮沸還流した。反応混合物を氷冷し、攪拌しながらよう化メチル(13.23 g, 0.09 mol)を加え2時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加えクロロホルムで2回抽出した。有機層を合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をクロロホルムに溶解し、活性炭処理した後減圧下に濃縮乾固し、油状の粗生成物を得た。粗生成物をn-ヘキサン-クロロホルムから結晶化し、淡褐色プリズム晶の表題化合物(11.79 g)を得た。ろ液部を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製して表題化合物(1.37 g: 総収量13.16 g, 収率 88%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.10(2H, m), 2.49(3H, s), 2.60(2H, m), 2.90(2H, t, J=6Hz), 7.02(1H, d, J=2Hz), 7.11(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz).

参考例7 : 6-メチルチオ-1-テトラロンオキシム(化合物S-7)の製造 : (PCT/US92/02271参照)

水(32 ml)に室温で攪拌しながら酢酸ナトリウム(11.23 g, 0.14 mol)及び塩酸ヒドロキシルアミン(9.51 g, 0.14 mol)を溶解し、この溶液にエタノール(70 ml)及び化合物S-6(13.16 g, 0.07 mol)を加えた。反応混合物を内温75°Cまで徐々に昇温し(約40~50分)、75~80°Cで75分間攪拌した。反応混合物を内温32°C以下に冷却し、氷水(500 ml)中に注ぎ、氷片が溶解後沈殿物をろ取り、吸引乾燥した。ろ取物をエーテルで洗浄、減圧下に乾燥し、淡黄色粉末として表題化合物(14.09 g, 収率 99 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 1.85(2H, m), 2.47(3H, s), 2.71(2H, t, J=6Hz), 2.78(2H, t, J=7Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, br-s). EI-MS m/z: 207(M⁺).

製造例11 : 7-メチルチオ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン(化合物I c)の製造 :

85 %りん酸(60 ml)に攪拌しながら無水りん酸(100 g)を加え90°Cに加熱した。その混合物に化合物S-7(8.58 g, 0.04 mol)を分割して(約30~40分)加え、4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、攪拌しながら氷水中に加え、析出する沈殿物を酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥、活性炭処理後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール-クロロホルム)により精製し、淡桃色固体として表題化合物(2.76 g, 収率 32%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(2H, m), 2.33(2H, m), 2.47(3H, s), 2.76(2H, t, J=7Hz), 6.88(1H, d, J=9Hz), 7.07~7.13(2H, m), 7.58(1H, br-s). EI-MS m/z: 207(M⁺).

化合物 I c の別途製造 :

化合物S-7(1.56 g, 7.53 mmol)をピリジン(15 ml)に溶解し、この溶液に塩化p-トルエンスルホン(1.58 g, 8.28 mmol)を加え、50~60°Cで1時間攪拌した。次いで、反応混合物を10分間煮沸還流し、減圧下に濃縮乾固した。残留物に氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を合し、1 N塩酸及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭で処理し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール-クロロホルム)により精製し、淡黄色固体として表題化合物(648 mg, 収率 42%)を得た。

製造例 1 2 : 7-メチルチオ-1-(2-オキソプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-2-オン(化合物 I I c)の製造 :

乾燥アセトン(25 ml)に化合物 I c(960 mg, 4.63 mmol)、無水炭酸カリウム(960 mg, 6.95 mmol)及びTEBAC(369 mg, 1.62 mmol)を加え、この混合物にクロロアセトン(1.54 g, 16.67 mmol)を3回に分割して加え、激しく攪拌しながら24時間煮沸還流した。反応混合物から不溶物を濾去し、クロロホルムで洗浄、濾洗液を合し、減圧下に乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール-クロロホルム)により精製し、黄色粘性油状物として表題化合物(1.10 g, 収率 90%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.15(4H, s), 2.17(3H, s), 2.31(2H, t, J=7Hz), 2.45(3H, s), 4.50(2H, s), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, d, J=2Hz), 7.09(1H, dd, J=2, 8Hz). EI-MS m/z: 263(M⁺).

製造例 1 3 : 2-メチル-8-メチルチオ-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物 I I I d)の製造 :

化合物 I I c(1.10 g, 4.18 mmol)を酢酸(20 ml)に溶解し、この溶液に酢酸アンモニウム(3.22 g, 41.80 mmol)を加え、3時間煮沸還流した。製造例 3 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール-クロ

ロホルム)により精製して淡黄褐色固体として表題化合物(730 mg, 収率 72 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.29(2H, quintet, J=7Hz), 2.31(3H, d, J=1Hz), 2.57(3H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 2.76(2H, t, J=7Hz), 6.86(1H, d, J=1Hz), 7.20-7.33(3H, m). EI-MS m/z: 244(M⁺)

製造例 14 : 1-ブロモ-2-メチル-8-メチルチオ-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物 I V e)の製造 :

化合物 I I I d(300 mg, 1.23 mmol)を酢酸(6 ml)に溶解し、この溶液にNBS(240 mg, 1.35 mmol)を加え、遮光して室温で1時間攪拌した。製造例 5 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製して淡黄色固体として表題化合物(250 mg, 収率 63 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.05~2.13(1H, m), 2.22~2.61(4H, m), 2.23(3H, s), 2.51(3H, s), 2.85~2.93(1H, m), 7.17(1H, d, J=2Hz), 7.21(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.30 (1H, d, J=9Hz). EI-MS m/z: 322(M⁺).

製造例 15 : 2-メチル-8-メチルスルホニル-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物 I I I e)の製造 :

化合物 I I I d(240 mg, 0.98 mmol)を塩化メチレン(5 ml)に溶解し、この溶液にmCPBA(373 mg[90 %], 2.16 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、7 %炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5 %メタノール-クロロホルム)により精製し、無色固体として表題化合物(200 mg, 収率 74 %)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.25(3H, d, J=1Hz), 2.30(2H, m), 2.66~2.74(4H, m), 3.09(3H, s), 6.86(1H, d, J=1Hz), 7.41(1H, d, J=9Hz), 7.85~7.95(2H, m). EI-MS m/z: 276(M⁺).

製造例 16 : 1-ブロモ-2-メチル-8-メチルスルホニル-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物 I V f)の製造 :

化合物 I I I e(180 mg, 0.65 mmol)を酢酸(5 ml)に溶解し、この溶液にNBS(128 mg, 0.72 mmol)を加え、遮光して室温で1時間攪拌した。製造例 5 と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5 %メタノール-クロロホルム)により精製し、無色固体として表題化合物(220 mg, 収率 95 %)を得た

。¹H-NMR(CDCl₃): 2.11~2.20(1H, m), 2.24(3H, s), 2.29~2.43(2H, m), 2.53~2.64(1H, m), 2.71~2.80(1H, m), 2.91~3.02(1H, m), 3.12(3H, s), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=2Hz), 7.95 (1H, dd, J=2, 8Hz),). EI-MS m/z: 354(M⁺).

実施例 30 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-8-メチルチオ-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物V-30)の合成 :

化合物 I Ve(150 mg, 0.46 mmol)及びp-メトキシフェニルほう酸(85 mg, 0.56 mmol)をトルエン(2 ml)–エタノール(2 ml)混液に溶解し、この溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(2 ml)及びPd(PPh₃)₄(37 mg, 0.03 mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下激しく攪拌しながら22時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール–クロロホルム)により精製し、淡黄色粘性油成物として表題化合物(155 mg, 収率 95%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.22(2H, m), 2.26(3H, s), 2.45(3H, s), 2.56(2H, t, J=7Hz), 2.69(2H, t, J=7Hz), 3.78(3H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 6.80(2H, d, J=9Hz), 6.87(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.16(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 350(M⁺).

実施例 31 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-8-メチルスルホニル-4,5,6-トリヒドロイミダゾ[1,2-a]ベンズアゼピン(化合物V-31)の合成 :

化合物V-30(155 mg, 0.44 mmol)を塩化メチレン(10 ml)に溶解し、この溶液にmCPBA(196 mg[90%], 1.02 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール–クロロホルム)により精製し、無色アモルファス粉末として表題化合物(170 mg, 収率 96%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.10~2.48(3H, br), 2.27(3H, s), 2.78~2.87(2H, br-m), 2.90~3.08(1H, br), 3.07(3H, s), 3.79(3H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 6.82(2H, d, J=9Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.58(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.91(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 382(M⁺).

化合物V-31別途合成法 : 化合物 I Vf(210 mg, 0.59 mmol)及びp-メトキシフェニルほう酸(108 mg, 0.71 mmol)をトルエン(3 ml)–エタノール(3 ml)混液

に溶解し、この溶液に2 M炭酸ナトリウム水溶液(3 ml)及びPd(PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下激しく攪拌しながら3時間煮沸還流した。実施例30と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール-クロロホルム)により精製して表題化合物(78 mg, 収率 35%)を得た。

製造例17: 3,4-ジヒドロ-6-メチルチオ-2(1H)-キノリンチオン(化合物V I a)の製造:

化合物I a(3.07 g, 15.9 mmol)のTHF溶液(150 ml)にLawesson試薬(3.29 g, 81.4 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にエタノールを加え不溶物を濾過、乾燥することにより表題化合物(3.0 g, 収率90%)を得た。EI-MS(m/z):209(M⁺).

製造例18: 3,4-ジヒドロ-2,6-ジメチルチオキノリン(化合物V I I a)の製造:

氷冷下、化合物V I a(3.0 g, 14.5 mmol)のTHF溶液(150 mmol)に水素化ナトリウム(0.41 g, 17.1 mmol)を加え、15分間攪拌した。次いで、よう化メチル(2.5 g, 17.7 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相:クロロホルム)により精製し、表題化合物(1.84 g, 収率57%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):2.47(2H, t, J=8Hz, CH₂), 2.48(3H, s, Me), 2.51(3H, s, Me), 2.75(2H, t, J=8Hz, CH₂), 7.00(1H, m, aromatic-H), 7.12(1H, dd, J=2, 8Hz, aromatic-H), 7.18(1H, d, J=8Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):233(M⁺).

製造例19: 3,4-ジヒドロ-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチルアミノ]-6-メチルチオキノリン(化合物V I I I a)の製造:

トリエチルアミン(0.36 g, 3.56 mmol)存在下、化合物V I I a(0.76 g, 3.41 mmol)のアセトニトリル溶液(30 ml)に2-アミノ-4'-メトキシアセトフェノン塩酸塩(0.70 g, 3.48 mmol)を加え、24時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物に少量の酢酸エチル

ルを加え、不溶物をろ過、乾燥することで表題化合物(0.88 g, 収率 76%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):2.47(3H, s, SMe), 2.92~3.04(4H, m, CH₂CH₂), 3.89(3H, s, OMe), 5.21(2H, s, CH₂), 7.10~7.22(5H, m, aromatic-H), 8.04~8.07(2H, m, aromatic-H), 11.38(1H, br-s, NH). EI-MS(m/z):340(M⁺).

実施例 3 2 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルチオイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-32)の合成 :

化合物V I I I a(1.71 g, 5.0 mmol)のトルエン溶液(300 ml)に無水p-トルエンスルホン酸(0.44 g, 2.56 mmol)を加え、18時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、表題化合物(1.38 g, 収率 86%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):2.46(3H, s, SMe), 2.97~3.09(4H, m, CH₂CH₂), 3.86(3H, s, OMe), 6.72(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 6.88~6.97(4H, m, aromatic-H), 7.19(1H, d, J=2Hz), 7.26~7.29(2H, m, aromatic-H). EI-MS(m/z):322(M⁺).

実施例 3 3 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-33)の合成 :

化合物V-32(0.59 g, 1.83 mmol)の塩化メチレン溶液(30 ml)にmCPBA(0.79 g, 4.60 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、表題化合物(0.56 g, 収率 86%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):3.06(3H, s, SMe), 3.10~3.14(4H, m, CH₂CH₂), 3.87(3H, s, OMe), 6.95~6.97(2H, m, aromatic-H), 7.02(1H, s, 2-H), 7.24~7.27(3H, m, aromatic-H), 7.59(1H, dd, J=2, 8Hz, aromatic-H), 7.89(1H, d, J=2Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):354(M⁺).

実施例 3 4 : 2-クロロ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-34)の合成 :

化合物V-33(100 mg, 0.29 mmol)の酢酸溶液(5 ml)にNCS(55 mg, 0.41 mmol)

l)を加え、24時間煮沸還流した。反応混合物を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)により精製し、アモルファス粉末として表題化合物(40 mg, 収率 36%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):3.05(3H, s, SO₂Me), 3.07~3.15(4H, m, CH₂C H₂), 3.89(3H, s, OMe), 6.84(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 6.99~7.01(2H, m, aromatic-H), 7.27~7.29(2H, m, aromatic-H), 7.58(1H, dd, J=2, 8Hz, aromatic-H), 7.88(1H, d, J=2Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):388(M⁺).

実施例 35 : 2-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-35)の合成 :

化合物V-33(0.56 g, 1.58 mmol)の酢酸溶液(20 ml)にNBS(0.31 g, 1.75 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、表題化合物(0.48 g, 収率 70%)を得た。mp.114~116°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):3.05(3H, s, SO₂Me), 3.08~3.15(4H, m, CH₂CH₂), 3.89(3H, s, OMe), 6.80(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 6.98~7.01(2H, m, aromatic-H), 7.26~7.29(2H, m, aromatic-H), 7.57(1H, dd, J=2,8Hz, aromatic-H), 7.88(1H, d, J=2Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):432(M⁺), 434(M+2).

実施例 36 : 2-シアノ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-36)の合成 :

化合物V-35(0.60 g, 1.40 mmol)のDMF溶液(1 ml)にシアニ化銅(I)(0.15 g, 1.67 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下170°Cで19時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトパッドを用いてろ去した。ろ液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(5%メタノール/クロロホルム)により精製し、表題化合物(40 mg, 収率 8%)を得た。mp.208~209.5°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):3.07(3H, s, SO₂Me), 3.13~3.16(4H, m, CH₂CH₂), 3.90(3H, s, OMe), 6.96(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 7.01~7.05(2H, m, aromatic-H),

7.34~7.37(2H, m, aromatic-H), 7.64(1H, dd, J=2, 8Hz, aromatic-H), 7.94(1H, d, J=2Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):379(M⁺).

実施例 37 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-2-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物V-37)の合成 :

化合物V-35(0.48 g, 1.11 mmol)のDMA溶液(15 ml)にトリフルオロ酢酸ナトリウム(0.61 g, 4.51 mmol)及びヨウ化銅(I)(0.42 g, 2.22 mmol)を加え、18時間煮沸還流した。反応混合物にクロロホルム及び1.5 N塩酸を加えて分液し、水層は再度クロロホルムで抽出した。有機層を合し、不溶物をセライトパッドを用いてろ去した。ろ液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1)により精製し、表題化合物(0.1 g, 収率21%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm):3.05(3H, s, SO₂Me), 3.15(4H, s, CH₂CH₂), 3.89(3H, s, OMe), 6.71(1H, d, J=8Hz, aromatic-H), 6.98~7.12(2H, m, aromatic-H), 7.25~7.29(2H, m, aromatic-H), 7.55(1H, dd, J=2, 8Hz, aromatic-H), 7.90(1H, d, J=2Hz, aromatic-H). EI-MS(m/z):422(M⁺).

製造例 20 : 4,5-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-7-メチルチオイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物IXa)の製造 :

化合物Ia(7.89g, 40.88mmol)の乾燥DMF(116ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下で氷冷しながらカリウム tert-ブトキシド(5.05g, 44.97mmol)を加え10分間攪拌した。この反応液にクロロりん酸ジエチル(14.11g, 81.76mmol)を加え5分間攪拌後、イソシアノ酢酸エチル(6.94g, 61.32mmol)の乾燥DMF(64ml)溶液及びカリウム tert-ブトキシド(6.88g, 61.32mmol)を加え、17時間反応させた。この間、温度は室温まで上昇させた。氷水に反応混合液を注ぎ析出物をろ取し、クロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮し粗表題化合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフ法(n-ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1→2 : 3→3 : 7→1 : 4)により精製し、結晶性固体として表題化合物(3.01g, 収率 26%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.42(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂), 2.51(3H, s, CH₃S), 2.93(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 3.34(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 4.40(2H, 8, J=7Hz, CH₃CH₂), 7.21(2H,

m, 6-H & 8-H), 7.39(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.98(1H, s, 1-H). EI-MS(m/z) : 288 [M⁺]

製造例 2 1 : 4,5-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 I Xb)の製造 :

化合物 I Xa(3.01g, 10.45mmol)の塩化メチレン(75ml)溶液に、氷冷下mCPBA(4.51g, 26.13mmol)の塩化メチレン(75ml)溶液を滴下した。氷冷下2.5時間攪拌した後、反応液を塩化メチレンで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール含有クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(3.28g, 収率 98%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.43(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂), 3.07(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 3.10(3H, s, CH₃SO₂), 3.41(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 4.42(2H, 8, J=7Hz, CH₃CH₂), 7.66(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.95(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.96(1H, d, J=2Hz, 6-H), 8.09(1H, s, 1-H) EI-MS(m/z) : 320[M⁺]

製造例 2 2 : 1-ブromo-4,5-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 Xa)及び 1-ブromo-3-エトキシカルボニル-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 Xb)の製造 :

遮光容器中、化合物 I Xb(1.98g, 6.19mmol)のアセトニトリル(190ml)溶液に、室温でNBS(1.82g, 13.61mmol)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、結晶性固体として化合物 Xaと Xbの混合物(2.18g, ¹H-NMR比 Xa: Xb=6 : 1)を得た。これらは分離困難のため、そのまま次の反応に使用した。化合物 Xa : ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.42(3H, t, J=7Hz, CH₃H₂), 3.02(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 3.11(3H, s, CH₃SO₂), 3.36(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 4.42(2H, 8, J=7Hz, CH₃CH₂), 7.97(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.99(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 8.41(1H, d, J=9Hz, 9-H) EI-MS(m/z) : 398[M⁺], 400[M⁺+2]

化合物 Xb : ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.48(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂),

3.16(3H, s, CH₃SO₂), 4.50(2H, 8, J=7Hz, CH₃CH₂), 7.47(1H, d, J=10Hz), 8.19(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 8.28(1H, d, J=10Hz), 8.39(1H, d, J=2Hz, 6-H), 9.61(1H, d, J=9Hz, 9-H) EI-MS(m/z) : 396[M⁺], 398[M⁺+2]

実施例 38 : 4,5-ジヒドロ-3-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I -1)及び 3-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I -2)の合成 :

製造例 22 で製造した化合物 X a と X b の混合物(2.18g)のトルエン(200ml)-エタノール(100ml)溶液に、室温で4-メトキシフェニルほう酸(1.25g, 8.20mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.63g, 0.55mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(10.9ml, 21.86mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下2.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(5%酢酸エチル含有ジクロロメタン→10%酢酸エチル含有ジクロロメタン)により精製し、結晶性固体として表題化合物 X I -1(2.13g, 収率 81%(2工程))と化合物 X I -2(0.34g, 収率13%(2工程))を各々単離した。化合物 X I -1 : mp.196~198°C, ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.42(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂), 3.07(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 3.08(3H, s, CH₃SO₂), 3.38(2H, t, J=7Hz, CH₂CH₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 4.44(2H, 8, J=7Hz, CH₃CH₂), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.08(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.94(1H, d, J=2Hz, 6-H) EI-MS(m/z) : 426[M⁺]. 化合物 X I -2 : mp.244~246°C, ¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.47(3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂), 3.09(3H, s, CH₃SO₂), 3.93(3H, s, CH₃O), 7.07(2H, d, J=9Hz), 7.43(1H, d, J=10Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.79(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 8.32(1H, d, J=10Hz), 8.33(1H, d, J=2Hz, 6-H) EI-MS(m/z) : 424[M⁺].

化合物 X I -1の別途合成 (化合物 X I -2の接触還元) :

化合物 X I -2(0.61 g, 1.44 mmol)の酢酸(60 ml)溶液中に、10% Rh-Al₂O₃(100 mg)を加え、水素ガス雰囲気下、80°Cで2日間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロ

ロホルム層を分取し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3)により精製し、結晶性固体として表題化合物(0.54 g, 収率 89%)を得た。

実施例 39：3-カルボキシ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-3)の合成：

化合物X I-1(1.20 g, 2.82 mmol)のメタノール(250 ml)溶液に、室温で1 N 水酸化ナトリウム(14.1 ml, 14.1 mmol)を加え、20時間加熱還流した。反応液を1 N 塩酸でpH 5~6に調製し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固し、結晶性固体として表題化合物(1.02 g, 収率91%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.07~3.11(5H, m, CH₃SO₂ & CH₂), 3.39(2H, t, J=7Hz, CH₂), 3.89(3H, s, CH₃O), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.12(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.65(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.96(1H, d, J=2Hz, 6-H) EI-MS(m/z) : 399[M⁺]

実施例 40：4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-4)の合成：

化合物X I-3(0.96 g, 2.41 mmol)のキノリン(3.5 ml)溶液に、室温で銅粉末(168 mg, 2.65 mmol)を加え、220~225°Cで1時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、不溶物をろ去し、ろ液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(30% 酢酸エチル含有ジクロロメタン)により精製し、アモルファス粉末として表題化合物(0.39 g, 収率 46%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.90~3.05(4 H, m, CH₂×2), 3.21(3H, s, CH₃SO₂), 3.82(3H, s, CH₃O), 6.95(1H, s, 3-H), 7.00(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.03(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.64(1H, d, J=2, 9Hz, 8-H), 8.00(1H, d, J=2Hz, 6-H) EI-MS(m/z) : 354[M⁺]

実施例 41：3-クロロ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-5)及び3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-6)の合成：

化合物X I -4(240 mg, 0.86 mmol)をアセトニトリル(12 ml)に溶解し、NCS(90 mg, 0.68 mmol)を加えて、遮光下45°Cで4日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、先に溶出する画分を減圧下に濃縮乾固し、*n*-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色針状晶として化合物X I -6(41 mg, 収率16%)を得た。次いで溶出する画分を減圧下に濃縮乾固し、*n*-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して淡黄色固体として化合物X I -5(110 mg, 収率42%)を得た。化合物X I -5：¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) : 2.89~2.95(2H, m, CH₂), 3.01~3.08(2H, m, CH₂), 3.05(3H, s, CH₃SO₂), 3.85(3H, s, CH₃O), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.10(1H, d, J=9 Hz, 9-H), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.59(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.90(1H, d, J=2 Hz, 6-H). EI-DI m/z : 388[M⁺]. 化合物X I -6：¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.24(3H, s, CH₃SO₂), 3.88(3H, s, CH₃O), 7.15(2H, d, J=9Hz), 7.46(1H, d, J=10 Hz, C₄ or C₅-H), 7.52-7.63(4H, m), 7.84(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 8.44(1H, d, J=2 Hz, 6-H). EI-DI m/z : 386[M⁺].

実施例42：3,5-ジクロロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I -7)の合成：

化合物X I -4(0.13 g, 0.37 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液に、室温でNCS(86 mg, 0.66 mmol)を加え50°Cで7時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(30%*n*-ヘキサン含有酢酸エチル)により精製し、黄色固体として表題化合物(34mg, 収率 22%)及び化合物X I -6 (17mg, 収率 12%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.11(3H, s, C H₃SO₂), 3.93(3H, s, CH₃O), 7.07(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.53(2H, d, J=9 Hz, aromatic-H), 7.58(1H, s, 4-H), 7.78(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.82(1H, dd, J=2, 9 Hz, 8-H), 8.65(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 420[M⁺], 422[M⁺+2], 424[M⁺+4].

実施例43：3-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I -8)の合成：

化合物 X I - 4 (0.37 g, 1.05 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、室温で NBS (205 mg, 1.15 mmol) を加え 50°C で 15 分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (5% 酢酸エチル含有ジクロロメタン → 10% 酢酸エチル含有ジクロロメタン) により精製し、結晶性固体として表題化合物 (0.30 g, 収率 67%) を得た。mp. 250.5 ~ 252°C。¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.91 ~ 3.09 (7H, m, CH₃SO₂ & CH₂ × 2), 3.87 (3H, s, CH₃O), 6.95 (2H, d, J = 9Hz), 7.11 (1H, d, J = 9Hz, 9-H), 7.45 (2H, d, J = 9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 2, 9Hz, 8-H), 7.92 (1H, d, J = 2Hz, 6-H) EI-MS (m/z) : 432 [M⁺], 434 [M⁺ + 2].

実施例 4 4 : 3-シアノ-4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I - 9)の合成 :

化合物 X I - 8 (108 mg, 0.25 mmol) の乾燥 DMF (3 ml) 溶液に、室温でシアン化銅 (I) (27 mg, 0.30 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下 170°C で 18 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却しエチレンジアミン (0.5 ml) 水 (3 ml) 溶液を加え、よく振り混ぜ銅イオンを除去した。この混液にクロロホルムを加え、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにより乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (5% 酢酸エチル含有ジクロロメタン → 10% 酢酸エチル含有ジクロロメタン) により精製し、結晶性固体として表題化合物 (33 mg, 収率 35%) を得た。mp. 256.2 ~ 259.5°C。¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.08 (3H, s, C H₃SO₂), 3.11 ~ 3.15 (4H, m, CH₂CH₂), 3.89 (3H, s, CH₃O), 6.98 (2H, d, J = 9Hz), 7.14 (1H, d, J = 9Hz, 9-H), 7.45 (2H, d, J = 9Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2, 9Hz, 8-H), 7.96 (1H, d, J = 2Hz, 6-H). EI-MS (m/z) : 379 [M⁺].

実施例 4 5 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-3-トリフルオロメチルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I - 10)の合成 :

化合物 X I - 8 (0.15 g, 0.35 mmol) の DMA (5 ml) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸ナトリウム (189 mg, 1.39 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (132 mg, 0.69 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下 5.5 時間加熱還流した。反応液にクロロホルムを加え、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、

結晶性固体として表題化合物(13 mg, 収率 9%)を得た。mp.278.5~280°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.08(3H, s, CH₃SO₂), 3.08~3.13(4H, m, CH₂×2), 3.88(3H, s, CH₃O), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.12(1H, d, J=8.5Hz, 9-H), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.64(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.94(1H, d, J=2Hz, 6-H) EI-MS(m/z) : 422[M⁺].

実施例 4 6 : 4,5-ジヒドロ-3-ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I - 11)の合成 :

化合物 X I - 1(0.26 g, 0.61 mmol)の乾燥THF(7 ml)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(53 mg, 1.40 mmol)を加え、20分間攪拌した。反応液に過剰の酢酸エチルを加え数分間攪拌した後、不溶物をろ去した。ろ液にクロロホルムを加え、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1% メタノール含有クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(0.13 g, 収率 57%)を得た。mp.188.5~189.5°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.99(2H, t, J=4Hz, CH₂CH₂), 3.04(2H, t, J=4Hz, CH₂CH₂), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 4.68(2H, s, CH₂OH), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.07(1H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.60(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.90(1H, d, J=2.2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 384[M⁺].

実施例 4 7 : 4,5-ジヒドロ-3-フルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I - 12)の合成 :

化合物 X I - 11(60 mg, 0.16 mmol)の乾燥塩化メチレン(12 ml)溶液に、氷冷下DAST(31 μl, 0.23 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下90分間攪拌した。反応液を塩化メチレンにより希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶し、結晶性固体として表題化合物(19 mg, 収率 32%)を得た。mp.180~181°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.04~3.08(4H, m, CH₂CH₂), 3.08(3H, s, CH₃SO₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 5.43(2H, d, J=50Hz, CH₂F), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.62(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.92(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 386[M⁺].

実施例 4 8 : 4,5-ジヒドロ-3-メトキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチル

スルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-13)の合成：

化合物X I-11(0.10 g, 0.26 mmol)の乾燥THF(10 ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下室温でNaH(9 mg, 0.39 mmol)、よう化メチル(74 mg, 0.52 mmol)を加え、室温で1.5日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水により洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(63 mg, 収率 61%)を得た。mp.182~186°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.98~3.06(4H, m, CH₂ × 2), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.48(3H, s, C H₃O), 3.86(3H, s, CH₃O), 4.48(2H, s, CH₂O), 6.94(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.08(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.45(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.59(1H, d, J=2, 9 Hz, 8-H), 7.90(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 398[M⁺].

実施例49：4,5-ジヒドロ-3-エトキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-14)の合成：

化合物X I-11(0.10 g, 0.26 mmol)の乾燥DMF(5 ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下室温でNaH(12 mg, 0.52 mmol)、よう化エチル(122 mg, 0.78 mmol)を加え、室温で1日間攪拌した。実施例48と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製して結晶性固体として表題化合物(81 mg, 収率 76%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.27(3H, t, J=7Hz, OCH₂CH₃), 3.00~3.04(4H, m, CH₂CH₂), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.66(2H, s, J=7Hz, OCH₂CH₃), 3.86(3H, s, CH₃O), 4.53(2H, s, CH₂O), 6.93(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.06(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.44(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.59(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.90(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS(m/z) : 412[M⁺].

実施例50：4,5-ジヒドロ3-ベンジルオキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-15)の合成：

化合物X I-11(0.10 g, 0.26 mmol)の乾燥THF(10 ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下室温でNaH(8 mg, 0.31 mmol)、臭化ベンジル(67 mg, 0.39 mmol)を加え3時間加熱還流した。実施例48と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製して結晶性固体としてで

ある表題化合物(38 mg, 収率 31%)を得た。mp.140~142°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.94~3.02(4H, m, CH₂×2), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 4.59(2H, s, CH₂OCH₂), 4.67(2H, s, CH₂OCH₂), 6.94(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.07(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.34(5H, m, Ph), 7.45(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.59(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.89(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 474[M⁺].

実施例 5 1 : 4,5-ジヒドロ-3-(4-メトキシベンジルオキシメチル)-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物 X I -16)の合成
:

化合物 X I -11(50 mg, 0.13 mmol)の乾燥DMF(5 ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下室温でNaH(6 mg, 0.26 mmol)、塩化4-メトキシベンジル(41 mg, 0.26 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。実施例 4 8と同様に後処理し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : n-ヘキサン : 酢酸エチル=3 : 7)により精製して結晶性固体として表題化合物(43 mg, 収率 65%)を得た。mp.154~156°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.93~3.03(4H, m, CH₂×2), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.80(3H, s, CH₃O), 3.87(3H, s, CH₃O), 4.55(2H, s, CH₂OCH₂), 4.60(2H, s, CH₂OCH₂), 6.88(2H, d, J=8.5Hz, aromatic-H), 6.94(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.07(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.32(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.45(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.59(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.89(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 505[M⁺+H].

実施例 5 2 : 4,5-ジヒドロ-3-クロロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニルイミダゾ[1,2-a]キノリン(化合物 X I -17)の合成 :

化合物 X I -11(0.14 g, 0.37 mmol)のクロロホルム(5 ml)溶液に、室温で塩化チオニル(52 μl, 0.73 mmol)を加え1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固して表題化合物(0.12 g, 収率 80%)を得た。このものは粗製のまま次の反応に使用した。¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.99-3.07(4H, m, CH₂×2), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 4.69(2H, s, CH₂Cl), 6.95(2H, d, J=9Hz, aromatic-H),

7.10(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.46(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.61(1H, dd, J=2, 9 Hz, 8-H), 7.92(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 366[M⁺-36].

実施例 5 3 : 4,5-ジヒドロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-3-フェノキシメチルイミダゾ[1,5-a]キノリン(化合物X I-18)の合成 :

粗製の化合物X I-17(0.10 g, 0.25 mmol)の乾燥DMF(5 ml)溶液に、アルゴンガス雰囲気下室温でNaH(15 mg, 0.63 mmol)及びフェノール(94 mg, 1.00 mmol)を加え、室温で1晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : 1回目,クロロホルム、2回目,n-ヘキサン : 酢酸エチル=3 : 7)で2回精製し、結晶性固体として表題化合物(47 mg, 収率 41%)を得た。mp.206~209°C。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.01~3.05(4H, m, CH₂CH₂), 3.07(3H, s, CH₃SO₂), 3.87(3H, s, CH₃O), 5.11(2H, s, CH₂O), 6.95(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 6.97(1H, m, aromatic-H), 7.05(2H, m, aromatic-H), 7.10(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.31(2H, m, aromatic-H), 7.47(2H, d, J=9Hz, aromatic-H), 7.60(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.90(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-DI(m/z) : 460[M⁺]

製造例 2 3 : 5-メチルチオ-2-ニトロフェノール(化合物S-8)の製造 :

5-フルオロ-2-ニトロフェノール(25.0 g, 0.16mol)をDMF(600 ml)に溶解し、室温で攪拌しながら1 N水酸化ナトリウム(190 ml, 0.19 mol)及びナトリウムチオメトキシド(15% 水溶液、123g, 0.26mol)を加え、9時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(1000 ml)を加え、1 N塩酸(300 ml)次いで飽和食塩水で洗浄後、酢酸エチル層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製後n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して黄色結晶性固体として表題化合物(28.6 g, 収率 97%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.51(3H, s, SCH₃), 6.77(1H, dd, J=2, 9Hz, 4-H), 6.84(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.95(1H, d, J=9Hz, 3-H), 10.86(1H, s, OH). MS(EI-DI) m/z: 185[M⁺].

製造例 2 4 : (5-メチルチオ-2-ニトロ)フェノキシ酢酸エチル(化合物S-9)の製造 :

化合物 S-8(57.16 g, 0.31 mol)をアセトン(800 ml)に溶解し、炭酸カリウム(51.14 g, 0.37 mol)及びブromo酢酸エチル(61.85 g, 0.37 mol)を加え、6時間煮沸還流した。反応混合物から不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮乾固して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して黄色粘性油状の表題化合物を定量的に得た。¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.47(3H, s, SCH₃), 4.23(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.72(2H, s, OCH₂), 6.74(1H, d, J=2Hz, 6-H), 6.84(1H, dd, J=2, 9Hz, 4-H), 7.85(1H, d, J=9Hz, 3-H). MS (EI-DI) m/z: 271[M⁺].

製造例 25 : (5-フルオロ-2-ニトロ)フェノキシ酢酸エチル(化合物 S-10)の製造
:

5-フルオロ-2-ニトロフェノール(25.0 g, 0.16 mol)をアセトン(500 ml)に溶解し、炭酸カリウム(26.4 g, 0.19 mol)及びブromo酢酸エチル(31.9 g, 0.19 mol)を加え、15時間煮沸還流した。反応混合物から不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮乾固して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して黄色固体の表題化合物を定量的に得た。¹H-NMR(CDCl₃): 1.27(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.25(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.74(2H, s, OCH₂), 6.66(1H, dd, J=2, 10Hz, 6-H), 6.77(1H, ddd, J=2, 7, 9Hz, 4-H), 7.95(1H, dd, J=6, 9Hz, 3-H). MS(EI-DI) m/z: 198[M⁺-45].

製造例 26 : 7-メチルチオ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(化合物 I d)の製造
:

化合物S-9(83.73 g, 0.31 mol)をエタノール(1500 ml)に溶解し、鉄粉(53.19 g, 0.96 mol)及び濃塩酸(207 ml)を加え、5時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、析出する黄色固体をろ取、ろ取物を水及びエーテルで洗浄し、無色結晶性固体として表題化合物(48.01 g, 収率 80%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.41(3H, s, SCH₃), 4.54(2H, s, CH₂), 6.80~6.89(3H, m, 5, 6, 8-H), 10.67(1H, s, NH). MS(EI-DI) m/z: 195[M⁺].

製造例 27 : 7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(化合物 I e)の製造
:

化合物S-10(37.0 g, 0.15 mol)をエタノール(820 ml)に溶解し、鉄粉(27.5 g)及

び濃塩酸(106 ml)を加え、15時間煮沸還流した。反応混合物を冷却後不溶物をろ去し、ろ取物をメタノール-クロロホルム混液で洗浄し、ろ洗液を合して減圧下に濃縮乾固した。残留物を水及びエーテルで洗浄し、無色結晶性固体として表題化合物(22.7 g, 収率 89%)を得た。クロロホルムから再結晶して無色針状晶。¹H-NMR(DMSO-d₆): 4.57(2H, s, CH₂), 6.75~6.91(3H, m, 5, 6, 8-H), 10.70(1H, s, NH). MS(EI-DI) m/z: 167[M⁺].

製造例 28 : 7-メチルチオ-4-(2-オキソプロピル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物 I I d)の製造 :

化合物 I d(19.50 g, 0.10 mol)をアセトン(500ml)に懸濁し、炭酸カリウム(20.70 g, 0.15 mol)、TEBAC(8.00 g, 35.0 mmol)及びクロロアセトン(12.0 g, 0.13 mol)を加え、24時間煮沸還流した。反応混合物から不溶物をろ去し、ろ取物をクロロホルムで洗浄し、ろ洗液を合して減圧下に濃縮乾固した。粘性油状残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色針状晶として表題化合物(22.6 g, 収率 90%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.23(3H, s, CH₃), 2.43(3H, s, SCH₃), 4.25(2H, s, CH₂), 4.65(2H, s, CH₂), 6.51(1H, d, J=8Hz, 5-H), 6.86(1H, dd, J=2, 8Hz, 6-H), 6.92(1H, d, J=2 Hz, 8-H). MS(EI-DI) m/z: 251[M⁺].

製造例 29 : 7-フルオロ-4-(2-オキソプロピル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン(化合物 I I e)の製造 :

化合物 I e(10.20 g, 61.0 mmol)をアセトン(200 ml)に懸濁し、炭酸カリウム(12.81 g, 92.7 mmol)、TEBAC(4.88 g, 21.4 mmol)及びクロロアセトン(6.78 g, 73.2 mmol)を加え、17時間煮沸還流した。反応混合物から不溶物をろ去し、ろ取物をクロロホルムで洗浄し、ろ洗液を合して減圧下に濃縮乾固した。粘性油状残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、エーテルから再結晶して無色針状晶として表題化合物(11.06 g, 収率 81%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.24(3H, s, CH₃), 4.65(2H, s, CH₂), 4.66(2H, s, CH₂), 6.52(1H, dd, J=5, 9Hz, 5-H), 6.68(1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 6-H), 6.75(1H, dd, J=3, 9Hz, 8-H). MS(EI-DI) m/z: 223[M⁺].

製造例 30 : 7-メチルチオ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(

化合物 I I I f)の製造：

化合物 I I d(25.0 g, 0.10 mol)を酢酸(430 ml)に溶解し、酢酸アンモニウム(77.10 g, 1.00 mol)を加え、26時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にクロロホルムを加え、水、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製、n-ヘキサン-エタノールから再結晶して淡黄色固体として表題化合物(17.72 g, 収率 76%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.30(3H, d, J=1Hz, CH₃), 2.47(3H, s, SCH₃), 5.25(2H, s, CH₂), 6.93(1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 6.96(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.04(1H, d, J=1Hz, 1-H), 7.12(1H, d, J=8Hz, 9-H). MS(EI-DI) m/z: 232[M⁺].

製造例 3 1： 7-フルオロ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I I I g)の製造：

化合物 I I e(6.70 g, 30.0 mmol)を酢酸(100 ml)に溶解し、酢酸アンモニウム(23.1 g, 0.30 mol)を加え、43時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、1 N水酸化ナトリウム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。減圧下に濃縮乾固した後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色プリズム晶として表題化合物(5.34 g, 収率 85%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.28(3H, d, J=1Hz, CH₃), 5.24(2H, s, CH₂), 6.75(1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 8-H), 6.80(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.03(1H, d, J=1Hz, 1-H), 7.15(1H, dd, J=5, 9Hz, 9-H). MS(EI-DI) m/z: 204[M⁺].

製造例 3 2： 1-ブロモ-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I V g)の製造：

化合物 I I I f(6.00 g, 25.8 mmol)を酢酸(120 ml)に溶解し、NBS(4.83 g, 27.1 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、水、7%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。減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製後n-ヘキサンを用いて結晶化し、黄色粉末として表題化合物(5.76 g, 収率 72%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.26(3H, s, CH₃), 2.48(3H, s, SCH₃), 5.12

(2H, s, CH₂), 6.97(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.00(1H, d, J=2Hz, 6-H), 8.08(1H, d, J=9Hz, 9-H). MS(EI-DI) m/z: 310[M⁺], 312[M⁺+2].

製造例 3 3 : 1-ブromo-7-フルオロ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I Vh)の製造 :

化合物 I I I g(3.06 g, 15.0 mmol)を酢酸(30ml)に溶解し、NBS(2.93 g, 16.5 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、水、7%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。減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製後n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶し、淡黄色結晶性固体として表題化合物(3.69 g, 収率 87%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.24(3H, s, CH₃), 5.12(2H, s, CH₂), 6.82(1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 8-H), 6.86(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 8.14(1H, dd, J=5, 9Hz, 9-H). MS(EI-DI) m/z: 282[M⁺], 284[M⁺+2].

1-アリール-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法 :

化合物 I V g(500 mg, 1.6 mmol)及び各種置換基を有するフェニルほう酸類(1.9 mmol)をトルエン(5 ml)-エタノール(5 ml)混液に溶解し、2 M炭酸ナトリウム水溶液(5 ml)とPd(PPh₃)₄(0.1 mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下激しく攪拌しながら3時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水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。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して表題化合物を得た。

実施例 5 4 : 2-メチル-7-メチルチオ-1-フェニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 V-38)の合成 :

フェニルほう酸を用い、淡黄褐色固体 (収率89%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.23(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 5.26(2H, s, CH₂), 6.50(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.61(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.98(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.28~7.34(2H, m, aromatic), 7.43~7.49(3H, m, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 308[M⁺].

実施例 5 5 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 V-39)の合成 :

3-フルオロフェニルほう酸を用い、黄橙色固体（収率78%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 5.18(2H, s, CH₂), 6.51(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.64(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.98(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.00~7.16(3H, m, aromatic), 7.38~7.45(1H, m, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 326[M⁺].

実施例56: 1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-40)の合成:

4-フルオロフェニルほう酸を用い、淡黄色個体（収率88%）mp.74~76°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.18(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 5.21(2H, s, CH₂), 6.47(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.63(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.98(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.15(2H, dd, J=9, 9Hz, aromatic), 7.29(2H, dd, J=5, 9Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 326[M⁺].

実施例57: 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-41)の合成:

4-クロロフェニルほう酸を用い、淡黄色固体（収率87%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.19(3H, s, CH₃), 2.43(3H, s, SCH₃), 5.18(2H, s, CH₂), 6.51(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.65(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.98(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.24(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.42(2H, d, J=9Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 342[M⁺].

実施例58: 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-42)の合成:

4-メチルフェニルほう酸を用い、淡褐色固体（収率99%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 2.43(3H, s, CH₃), 5.25(2H, s, CH₂), 6.55(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.62(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.98(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.19(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.26(2H, d, J=8Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 322[M⁺].

実施例59: 2-メチル-7-メチルチオ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-43)の合成:

4-トリフルオロメチルフェニルほう酸を用い、淡黄色固体（収率78%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.22(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 5.20(2H, s, CH₂), 6.47(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.66(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.00(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.44(2

H, d, J=8Hz, aromatic), 7.70(2H, d, J=8Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 376[M⁺].

実施例 60 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-44)の合成 :

3-メトキシフェニルほう酸を用い、淡黄褐粘性油成物 (収率94%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SCH₃), 3.79(3H, s, OCH₃), 5.20(2H, s, CH₂), 6.55(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.63(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.82~6.99(4H, m, aromatic), 7.35(1H, dd, J=8, 8Hz, aromatic 5-H). MS(EI-DI) m/z: 338[M⁺].

実施例 61 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-45)の合成 :

4-メトキシフェニルほう酸を用い、黄橙色固体 (収率86%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.16(3H, s, CH₃), 2.41(3H, s, SCH₃), 3.86(3H, s, OCH₃), 5.13(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.19(1H, J=14Hz, 4-H), 6.54(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.62(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.96(2H, d, J=9Hz, aromatic), 6.97(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.22(2H, d, J=9Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 338[M⁺].

実施例 62 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-46)の合成 :

3-クロロ-4-フルオロフェニルほう酸を用い、淡黄色固体 (収率79%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.18(3H, s, CH₃), 2.43(3H, s, SCH₃), 5.18(2H, s, CH₂), 6.48(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.66(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 6.99(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.17(1H, ddd, J=2, 5, 8Hz, aromatic 6-H), 7.22(1H, dd, J=9, 9Hz, aromatic 5-H), 7.38(1H, dd, J=2, 7Hz, aromatic 2-H). MS(EI-DI) m/z: 360[M⁺].

実施例 63 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-47)の合成 :

3,5-ジクロロフェニルほう酸を用い、無色~淡黄色固体 (収率73%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.22(3H, s, CH₃), 2.44(3H, s, SCH₃), 5.21(2H, s, CH₂), 6.52(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.70(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.01(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.20(2H, d, J=2Hz, aromatic 2, 6-H), 7.44(1H, dd, J=2, 2Hz, aromatic 4-H). MS(EI-DI) m/z: 376[M⁺].

1-アリール-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法：

メチルチオ体(化合物V-38-47)を塩化メチレン(50 mg/ml)に溶解し、mCPBA(1.0当量)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して表題化合物を得た。

実施例64：2-メチル-7-メチルスルフィニル-1-フェニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-48)の合成：

化合物V-38を用い、無色固体(収率88%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, C H₃), 2.68(3H, s, SOCH₃), 5.26(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.30(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.72(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.28~7.34(2H, m, aromatic), 7.39(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.44~7.50(3H, m, aromatic). MS(EI-DI) m/z : 324[M⁺].

実施例65：1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-49)の合成：

化合物V-39を用い、無色固体(収率88%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(3H, s, C H₃), 2.70(3H, s, SOCH₃), 5.22(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.26(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.73(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01~7.13(4H, m, aromatic), 7.40~7.47(2H, m, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 342[M⁺].

実施例66：1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-50)の合成：

化合物V-40を用い、無色固体(収率87%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.16(3H, s, C H₃), 2.69(3H, s, SOCH₃), 5.20(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.24(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.70(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.16(2H, dd, J=9, 10Hz), 7.29(2H, dd, J=5, 9Hz), 7.40(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 342[M⁺].

実施例67：1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-51)の合成：

化合物V-41を用い、無色固体（収率96%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.18(3H, s, C H₃), 2.69(3H, s, SOCH₃), 5.22(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.25(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.73(1H, d, J=8Hz, 9-H), 7.03(1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 7.24(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.41(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.44(2H, d, J=9Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 358[M⁺].

実施例68: 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-52)の合成:

化合物V-42を用い、淡黄色粉末（収率89%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.17(3H, s, CH₃), 2.42(3H, s, SOCH₃), 2.68(3H, s, CH₃), 5.22(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.26(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.76(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.18(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.25(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.37(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 338[M⁺].

実施例69: 2-メチル-7-メチルスルフィニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-53)の合成:

化合物V-43を用い、無色アモルファス粉末（収率85%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(3H, s, CH₃), 2.69(3H, s, SOCH₃), 5.20(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.24(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.67(1H, d, J=8Hz, 9-H), 7.03(1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 7.40~7.45(3H, m, aromatic), 7.71(2H, d, J=8Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 392[M⁺].

実施例70: 1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-54)の合成:

化合物V-44を用い、無色アモルファス粉末（収率83%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.16(3H, s, CH₃), 2.66(3H, s, SOCH₃), 3.77(3H, s, OCH₃), 5.20(2H, s, CH₂), 6.75(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.79~6.88(2H, m), 6.94(1H, m), 6.99(1H, dd, J=2, 9 Hz, 8-H), 7.31~7.38(2H, m). MS(EI-DI) m/z: 354[M⁺].

実施例71: 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-55)の合成:

化合物V-45を用い、淡黄色アモルファス粉末（収率79%）。¹H-NMR(CDCl₃): 2.51(3H, s, CH₃), 2.67(3H, s, SOCH₃), 3.85(3H, s, OCH₃), 5.19(1H, d, J=14 Hz, 4-H), 5.23(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.75(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.96(2H, d, J=9

Hz, aromatic), 6.99(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.20(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.36(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 354[M⁺].

実施例 7 2 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-56)の合成 :

化合物V-46を用い、無色アモルファス粉末 (収率96%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.16(3H, s, CH₃), 2.68(3H, s, SOCH₃), 5.21(1H, d, J=14Hz, 4-H), 5.22(1H, d, J=14Hz, 4-H), 6.70(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.03(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.16(1H, ddd, J=2, 5, 9Hz, aromatic 6-H), 7.23(1H, dd, J=9, 9Hz, aromatic 5-H), 7.37(1H, dd, J=2, 7Hz, aromatic 2-H), 7.40(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 376[M⁺].

実施例 7 3 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-57)の合成 :

化合物V-47を用い、無色固体 (収率78%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.20(3H, s, CH₃), 2.71(3H, s, SOCH₃), 5.23(2H, s, CH₂), 6.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.08(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.20(2H, d, J=2Hz, aromatic 2, 6-H), 7.43(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.44(1H, dd, J=2, 2Hz, aromatic 4-H). MS(EI-DI) m/z: 392[M⁺].

1-アリール-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法 :

メチルチオ体(化合物V-38-47)を塩化メチレン(50 mg/ml)に溶解し、2.4当量のmCPBAを加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物を酢酸エチルに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して表題化合物を得た。

実施例 7 4 : 2-メチル-7-メチルスルホニル-1-フェニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-58)の合成 :

化合物V-38を用い、淡黄色固体 (収率79%)。mp.176~177°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, CH₃), 3.01(3H, s, SO₂CH₃), 5.29(2H, s, CH₂), 6.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.26~7.34(3H, m, aromatic), 7.44~7.52(3H, m, aromatic), 7.65(1

H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 340[M⁺].

実施例 75 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-59)の合成 :

化合物V-39を用い、淡黄色固体 (収率86%)。mp.201~202°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, CH₃), 3.02(3H, s, SO₂CH₃), 5.27(2H, s, CH₂), 6.75(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.00~7.21(3H, m, aromatic), 7.42~7.49(1H, m, aromatic), 7.35(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.67(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 358[M⁺].

実施例 76 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-60)の合成 :

化合物V-44を用い、無色針状晶 (収率 76%)。¹H-NMR(CDCl₃): 2.19(3H, s, CH₃), 3.01(3H, s, SO₂CH₃), 3.80(3H, s, OCH₃), 5.26(2H, s, CH₂), 6.78(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.80~6.90(2H, m, aromatic), 6.97~7.03(1H, m, aromatic), 7.30~7.42(2H, m, aromatic), 7.64(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 370[M⁺].

実施例 77 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-61)の合成 :

化合物V-40を用い、無色~淡黄色固体 (収率81%)。mp.224~226°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, CH₃), 3.02(3H, s, SO₂CH₃), 5.33(2H, s, CH₂), 6.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.20(2H, dd, J=9, 9Hz, aromatic 3, 5-H), 7.30(2H, dd, J=5, 9Hz, aromatic 2, 6-H), 7.35(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.68(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 358[M⁺].

実施例 78 : 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-62)の合成 :

化合物V-41を用い、淡黄色固体 (収率73%)。mp.229~232°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.18(3H, s, CH₃), 3.02(3H, s, SO₂CH₃), 5.25(2H, s, CH₂), 6.75(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.24(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.35(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.45(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.66(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 374[M⁺].

実施例 79 : 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-63)の合成 :

化合物V-42を用い、淡黄色固体 (収率55%)。mp.180~182°C。¹H-NMR(C

DCI₃): 2.17(3H, s, CH₃), 2.43(3H, s, CH₃), 3.01(3H, s, SO₂CH₃), 5.25(2H, s, CH₂), 6.77(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.17(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.26(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.31(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.63(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 354[M⁺].

実施例 80 : 2-メチル-7-メチルスルホニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-64)の合成 :

化合物V-43を用い、淡黄色固体 (収率98%)。mp.225~228°C。¹H-NMR(CDCI₃): 2.23(3H, s, CH₃), 3.03(3H, s, SO₂CH₃), 5.28(2H, s, CH₂), 6.71(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.37(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.44(2H, d, J=8Hz, aromatic), 7.69(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.74(2H, d, J=8Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 408[M⁺].

実施例 81 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-65)の合成 :

化合物V-45を用い、淡黄色固体 (収率82%)。mp.225~227.5°C。¹H-NMR(CDCI₃): 2.18(3H, s, CH₃), 3.01(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.27(2H, s, CH₂), 6.79(1H, d, J=9Hz, 9-H), 6.99(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.22(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.32(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.64(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 370[M⁺].

実施例 82 : 1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-66)の合成 :

化合物V-46を用い、無色~淡黄色固体 (収率96%)。¹H-NMR(CDCI₃): 2.19(3H, s, CH₃), 3.03(3H, s, SO₂CH₃), 5.26(2H, s, CH₂), 6.74(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.18(1H, ddd, J=2, 5, 9Hz, aromatic 6-H), 7.26(1H, dd, J=9, 9Hz, aromatic 5-H), 7.36~7.41(2H, m, aromatic), 7.67(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 392[M⁺].

実施例 83 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-67)の合成 :

化合物V-47を用い、無色~淡黄色固体 (収率98%)。¹H-NMR(CDCI₃): 2.22(3H, s, CH₃), 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 5.27(2H, s, CH₂), 6.77(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.20(2H, d, J=2Hz, aromatic 2, 6-H), 7.42(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.43(1H,

dd, J=2, 2Hz, aromatic 4-H), 7.69(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 408[M⁺].

実施例 84 : 7-アミノスルホニル-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-68)の合成 :

化合物V-65(1.00 g, 2.70 mmol)を無水THF(25 ml)に懸濁し、アルゴンガス雰囲気下に氷冷、攪拌しながら塩化n-プロピルマグネシウム(1.5 ml, 2.97 mmol: 2.0Mエーテル溶液)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、トリエチルホウ素(4.1 ml, 4.05 mmol: 1.0Mテトラヒドロピラン溶液)を加え、45時間煮沸還流した。反応混合物を氷冷し、攪拌下に酢酸ナトリウム水溶液(2.06 g, 25.10 mmol/3.5 ml)及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(2.46 g, 21.79 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後酢酸エチル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム次いで2%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して微黄色粉末として表題化合物(40 mg, 4%)を得た。 mp.202~205°C(dec.). ¹H-NMR(DMSO-d₆): 2.07(3H, s, 2-CH₃), 3.83(3H, s, OCH₃), 5.29(2H, s, OCH₂), 6.68(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.08(2H, d, J=9Hz), 7.27(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.28(2H, d, J=9Hz), 7.38(2H, s, SO₂NH₂), 7.54(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 371[M⁺].

実施例 85 : 7-フルオロ-2-メチル-1-(4-メチルチオフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-69)の合成 :

化合物 I Vh(500 mg, 1.6 mmol)及び4-メチルチオフェニルほう酸(1.9 mmol)を用い、1-アリール-2-メチル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法に従って反応、後処理して淡褐色固体として表題化合物を得た。収率86%。 mp.126~128°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 2.16(3H, s, CH₃), 2.52(3H, s, SCH₃), 5.17(2H, s, CH₂), 6.47(1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 8-H), 6.61(1H, dd, J=6, 9Hz, 9-H), 6.81(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.20(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9 Hz). MS(EI-DI) m/z: 326[M⁺].

実施例 86 : 7-フルオロ-2-メチル-1-(4-メチルスルフィニルフェニル)-4H-イミ

ダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-70)の合成:

化合物V-69を用い、1-アリール-2-メチル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法に従って反応、後処理して黄橙色固体として表題化合物を得た。収率85%。¹H-NMR(CDCl₃): 2.21(3H, s, CH₃), 2.81(3H, s, SOCH₃), 5.18(2H, s, CH₂), 6.45~6.54(2H, m, 8,9-H), 6.86(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.47(2H, d, J=9Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz). MS(EI-DI) m/z: 342[M⁺].

実施例87: 7-フルオロ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-71)の合成:

化合物V-69を用い、1-アリール-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジンの一般合成法に従って反応、後処理して淡黄色固体として表題化合物を得た。収率89%。mp.171~173°C。¹H-NMR(CDCl₃): 2.27(3H, s, CH₃), 3.14(3H, s, SO₂CH₃), 5.29(2H, s, CH₂), 6.48~6.60(2H, m, 8, 9-H), 6.90(1H, dd, J=2, 9Hz, 6-H), 7.53(2H, d, J=8Hz, aromatic), 8.04(2H, d, J=8Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 358[M⁺].

実施例88: 1-(4-アミノスルホニルフェニル)-7-フルオロ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-72)の合成:

化合物V-71(990 mg, 2.8 mmol)を無水THF(15 ml)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下に氷冷、攪拌しながら塩化n-プロピルマグネシウム(1.5 ml, 3.0 mmol: 2.0 Mエーテル溶液)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を再び氷冷し、トリエチルホウ素(4.2 ml, 4.2 mmol: 1.0 Mテトラヒドロピラン溶液)を加え、45時間煮沸還流した。反応混合物を氷冷し、攪拌下に酢酸ナトリウム水溶液(2.10 g/3.5 ml)およびヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(2.52 g, 22.3 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。実施例84と同様に後処理、精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色固体として表題化合物(80 mg, 収率 8%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.11(3H, s, CH₃), 5.26(2H, s, CH₂), 6.56(1H, dd, J=5, 9Hz, 9-H), 6.79(1H, ddd, J=3, 9, 9Hz, 8-H), 7.17(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.47(2H, s, NH₂), 7.55(2H, d, J=9Hz, aromatic), 7.91(2H, d, J=9Hz, aromatic). MS(EI-DI) m/z: 359[M⁺].

製造例 3 4 : 7-メチルチオ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-チオン(化合物 V I b)の製造 :

化合物 I d(15.6 g, 80.0 mmol)を乾燥THF(900 ml)に溶解し、Lawesson試薬(16.20 g, 40.0 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、エタノールから再結晶して無色針状晶として表題化合物(5.22 g, 収率 95%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.45(3H, s, SCH₃), 4.85(2H, s, CH₂), 6.78(1H, d, J=8Hz, 5-H), 6.84(1H, dd, J=2, 8Hz, 6-H), 6.87(1H, d, J=2Hz, 8-H), 9.76(1H, br-s, NH). MS(EI-DI) m/z: 211[M⁺].

製造例 3 5 : 7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-チオン(化合物 V I c)の製造 :

化合物 I e(5.01 g, 30.0 mmol)を乾燥THF(350 ml)に溶解し、Lawesson試薬(6.06 g, 15.0 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製し、エタノールから再結晶して黄色針状晶として表題化合物(14.98 g, 収率 89%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 4.86(2H, s, CH₂), 6.65~6.76(2H, m, 6, 8-H), 6.83(1H, dd, J=5, 9 Hz, 5-H), 9.90(1H, br, NH). MS(EI-DI) m/z: 183[M⁺].

製造例 3 6 : 3,7-ジメチルチオ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(化合物 V I I b)の製造 :

化合物 V I b(15.6 g, 73.8 mmol)を乾燥THF(160 ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながらNaH(2.13 g, 88.6 mmol)を加え0.5時間攪拌し、次いで室温で0.25時間攪拌した後よう化メチル(21.0 g, 147.7 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して淡黄色固体として表題化合物(15.03 g, 収率 90%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.45(3H, s, SCH₃), 2.55(3H, s, SCH₃), 4.47(2H, s, CH₂), 6.75(1H, d, J=2Hz, 8-H), 6.85(1H, dd, J=2, 8 Hz, 6-H), 7.20(1H, d, J=8Hz, 5-H). MS(EI-DI) m/z: 225[M⁺].

製造例 3 7 : 7-フルオロ-3-メチルチオ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(化合物 V I

I c)の製造:

化合物V I c(4.58 g, 25.0 mmol)を乾燥THF(60 ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながらNaH(0.72 g, 30.0 mmol)を加え、0.5時間攪拌した。ついで室温で0.25時間攪拌後よう化メチル(7.10 g, 50.0 mmol)を加え、1.5時間攪拌した。製造例36と同様に後処理、精製して黄色固体として表題化合物(4.62 g, 収率 94%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.52(3H, s, SCH₃), 4.47(2H, s, CH₂), 6.59(1H, dd, J=3, 9 Hz, 8-H), 6.67(1H, ddd, J=3, 9, 9Hz, 6-H), 7.21(1H, dd, J=6, 9Hz, 5-H). MS(EI-DI) m/z: 197[M⁺].

製造例38: 3-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-7-メチルチオ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(化合物V I I I b)の製造:

化合物VIIb(14.0 g, 62.1 mmol)を乾燥アセトニトリル(70 ml)に溶解し、アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール(13.06 g, 105.1 mmol)を加え、5日間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して定量的に黄褐色粘性油状物として表題化合物を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.40(3H, s, SCH₃), 3.38(6H, s, OCH₃×2), 3.57(2H, d, J=5Hz, CH₂), 4.35(2H, s, CH₂), 4.49(1H, t, J=5Hz, CH), 6.76(1H, d, J=2Hz, 8-H), 6.83(1H, dd, J=2, 8Hz, 6-H), 6.99(1H, d, J=8Hz, 5-H). MS(EI-DI) m/z: 282[M⁺].

製造例39: 3-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(化合物 V I I I c)の製造:

化合物V I I c(1.97 g, 10.0 mmol)を乾燥アセトニトリル(10 ml)に溶解し、アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール(2.10 g, 20.0 mmol)を加え、3日間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して定量的に黄色粘性油状物として表題化合物を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 3.42(6H, s, OCH₃×2), 3.60(2H, d, J=5Hz, CH₂), 4.39(2H, s, CH₂), 4.52(1H, t, J=5Hz, CH), 6.58(1H, dd, J=3, 9Hz, 8-H), 6.63(1H, ddd, J=3, 9, 9Hz, 6-H), 7.02(1H, dd, J=6, 9Hz, 5-H). MS(EI-DI) m/z: 254[M⁺].

製造例40: 7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I I I h)の製造:

化合物 V I I I b (17.0 g, 60.2 mmol) を 1 N 塩酸 (900 ml) に加え、1.5 時間煮沸還流した。反応混合物に氷冷下攪拌しながら 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (500 ml) を加え、クロロホルムで二回抽出した。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、減圧下に濃縮乾固し、残留物を n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色固体として表題化合物 (12.4 g, 収率 94%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s, SCH₃), 5.25 (2H, s, CH₂), 6.93 (1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 6.97 (1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.16 (1H, d, J=2Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz, 9-H), 7.32 (1H, d, J=2Hz). MS (EI-DI) m/z: 218 [M⁺].

製造例 4 1 : 7-フルオロ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I I I i)の製造 :

化合物 V I I I c (2.30 g, 9.1 mmol) を 1 N 塩酸 (120 ml) に加え、1.5 時間煮沸還流した。反応混合物に氷冷下攪拌しながら 2 N 水酸化ナトリウム (65 ml) を加え、クロロホルムで二回抽出した。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、減圧下に濃縮乾固し、残留物を n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色固体として表題化合物 (1.54 g, 収率 90%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) : 5.35 (2H, s, CH₂), 6.81 (1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 8-H), 6.86 (1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.26 (1H, dd, J=5, 9Hz, 9-H), 7.32 (1H, d, J=2Hz), 7.36 (1H, d, J=2Hz). MS (EI-DI) m/z: 190 [M⁺].

製造例 4 2 : 1-ブromo-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I V i)の製造 :

化合物 I I I h (1.00 g, 4.6 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶解し、水浴中で攪拌しながら NBS (856 mg, 4.8 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、7% 炭酸水素ナトリウム水溶液次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して黄色固体として表題化合物 (170 mg, 収率 13%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃): 2.48 (3H, s, SCH₃), 5.12 (2H, s, CH₂), 6.97 (1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.00 (1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.10 (1H, s, 2-H), 8.09 (1H, d, J=9Hz, 9-H). MS (EI-DI) m/z: 296 [M⁺], 298 [M⁺+2].

製造例 4 3 : 1-ブromo-7-フルオロ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化

化合物 I Vj)の製造:

化合物 I I I i(860 mg, 4.5 mmol)を酢酸(10 ml)に溶解し、水浴中で攪拌しながらNBS(845 mg, 4.8 mmol)を加え、1時間攪拌した。製造例 4 2 と同様に後処理、精製して黄色固体として表題化合物(260 mg, 収率 21%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 5.12(2H, s, CH₂), 6.81(1H, ddd, J=3, 8, 9Hz, 8-H), 6.86(1H, dd, J=3, 9Hz, 6-H), 7.09(1H, s, 2-H), 8.15(1H, dd, J=5, 9Hz, 9-H). ¹³C-NMR(CDCl₃): 64.63, 98.53, 106.29(d, J=26Hz), 109.44(d, J=23Hz), 118.30(d, J=9Hz), 121.90, 131.30, 141.43, 148.28(d, J=13Hz), 160.81(d, J=246Hz). MS(EI-DI) m/z: 268 [M⁺], 270[M⁺+2].

実施例 8 9 : 1-(4-フルオロフェニル)-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 V-73)の合成:

化合物 I Vi(140 mg, 0.5 mmol)及び4-フルオロフェニルほう酸(79 mg, 0.6 mmol)をトルエン(1.5 ml)–エタノール(1.5 ml)混液に溶解し、2 M炭酸ナトリウム水溶液(1.5 ml)とPd(PPh₃)₄(37 mg, 0.03 mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下激しく攪拌しながら3時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水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。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法により精製して淡黄色固体として表題化合物(130 mg, 収率 90%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 2.43(3H, s, CH₃), 5.18(2H, s, CH₂), 6.65~6.69(2H, m), 7.00(1H, m), 7.03(1H, s, 2-H), 7.11(2H, dd, J=9, 9Hz, aromatic 3, 5-H), 7.35(2H, dd, J=5, 9Hz, aromatic 2, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 312[M⁺].

参考例 8 : 4-メチルスルホニルフェニルほう酸の製造:

4-メチルチオフェニルほう酸(1.50 g, 8.93 mmol)の水酸化ナトリウム(0.75 g, 18.8 mmol)水溶液(50 ml)に、氷冷下、過マンガン酸カリウム(2.96 g, 18.8 mmol)水溶液(50 ml)を滴下し、室温で1時間攪拌した。エタノール(5~10 ml)を加え未反応の過マンガン酸塩を分解した後、吸引ろ過により二酸化マンガンの沈殿をろ別した。ろ液に濃塩酸を加え、析出する結晶を吸引ろ過による集め、水から再結晶して表題化合物(1.56 g, 収率 87%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.18(3H, s, CH₃), 7.86~7.88(2H, d, J=8Hz), 7.99~8.01(2H, d, J=8Hz), 8.30(2H

, s, OH×2). EI-MS(m/z) : 200(M⁺).

製造例 44 : 7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I I I j)の製造 :

化合物 I I I h(5.00 g, 22.9 mmol)を塩化メチレン(50 ml)に溶解し、mCPBA(9.50 g, 55.1 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をn-ヘキサン-塩化メチレンから結晶化して無色固体として表題化合物(5.40g, 収率 94%)を得た。mp.223~226°C(dec.). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.06(3H, s, SO₂CH₃), 5.35(2H, s, OCH₂), 7.23(1H, s,), 7.40(1H, s), 7.44(1H, d, J=9Hz, 8-H), 7.64-7.69(2H, m). MS(EI-DI) m/z : 250[M⁺].

製造例 45 : 1-ブロモ-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I V k)の製造 :

化合物 I I I j(5.20 g, 20.78 mmol)をアセトニトリル(520 ml)に懸濁し、NBS(4.07 g, 22.87 mmol)を加えて50°Cで2時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にクロロホルムを加え、不溶物をろ去し、クロロホルムで洗浄した。ろ洗液を合し、水で洗浄、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、微黄色固体として表題化合物(3.95 g, 収率 58%)を得た。mp.167~169°C(dec.). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.07(3H, s, SO₂CH₃), 5.21(2H, s, OCH₂), 7.16(1H, s, 2-H), 7.68~7.74(2H, m), 8.40(1H, d, J=9 Hz, 8-H). MS(EI-DI) m/z: 328[M⁺], 330[M⁺+2].

実施例 90 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 V-74)の合成 :

化合物 I V k(3.95 g, 12.00 mmol)、4-メトキシフェニルほう酸(2.19 g, 14.40 mmol)及びPd(PPh₃)₄(947 mg, 0.82 mmol)の混合物にトルエン(40 ml)、エタノール(40 ml)及び2 M炭酸ナトリウム水溶液(40 ml)を加え、アルゴンガス雰囲気下で3時間激しく攪拌しながら煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液(3:1)次いで0.5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、表題化合物(4.16 g, 収率 97%)を得た(エタノールから再結晶して無色針状結晶)。mp.193~195°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 3.03(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.27(2H, s, OCH₂), 6.97(2H, d, J=9Hz), 6.98(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.05(1H, s, 2-H), 7.28(2H, d, J=9Hz), 7.37(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.67(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 356[M⁺].

実施例 9 1 : 2-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-75)の合成 :

化合物V-74(100 mg, 0.28 mmol)を酢酸(4 ml)に溶解し、NCS(39 mg, 0.29 mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液(4:1)次いで2%メタノール含有クロロホルム)により精製し、無色固体として表題化合物(60 mg, 収率 55%)を得た。mp.217~219°C(dec.). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.02(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.23(2H, s, OCH₂), 6.86(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9Hz), 7.36(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.66(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 390[M⁺].

実施例 9 2 : 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-76)の合成 :

化合物V-74(600 mg, 1.68 mmol)を酢酸(18 ml)に溶解し、NBS(315 mg, 1.77 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、1 N水酸化ナトリウム水溶液(310 ml)及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をn-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して、淡黄色固体として表題化合物(705 mg, 収率 96%)を得た。mp.243~244°C(dec.). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.02(3H, s, SO₂CH₃), 3.88(3H, s, OCH₃), 5.24(2H, s, OCH₂), 6.83(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9Hz), 7.35(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.66(1H, d, J=2Hz, 6-H). IR(KBr): 1495, 1420, 1315, 1300cm⁻¹. MS(EI-DI) m/z: 434[M⁺], 436 [M⁺+2].

実施例 9 3 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-2-トリフルオロメチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-77)の合成 :

化合物V-76(700 mg, 1.61 mmol)をDMA(14 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸ナトリウム(876 mg, 6.44 mmol)及びよう化銅(I)(590 mg, 3.10 mmol)を加え、5.5時間煮沸還流した。反応混合物にクロロホルム(20 ml)及び1.5 N塩酸(20 ml)を加えて分液し、水層は更にクロロホルムで抽出した。有機層を合し、不溶物をセライトパッドを用いてろ去し、ろ液部を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液(3:2)次いで2%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して無色固体として表題化合物(200 mg, 収率 29%)を得た。 mp.188~190°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 3.01(3H, s, SO₂CH₃), 3.89(3H, s, OCH₃), 5.29(2H, s, OCH₂), 6.70(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.01(2H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9Hz), 7.33(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.68(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 424[M⁺].

実施例 9 4 : 2-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-78)の合成 :

化合物V-76(210 mg, 0.48 mmol)をDMF(0.5 ml)に溶解し、シアン化銅(I)(52 mg, 0.58 mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下170°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトパッドを用いてろ去した。ろ液部を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液[3:1])により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して無色固体として表題化合物(50 mg, 収率 27%)を得た。 mp.226~228°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 3.89(3H, s, OCH₃), 5.26(2H, s, OCH₂), 7.00(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.05(2H, d, J=9Hz), 7.37(2H, d, J=9Hz), 7.42(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.73(1H, d, J=2Hz, 6-H). IR(KBr): 2220, 1500, 1400, 1315, 1300cm⁻¹.MS(EI-DI) m/z : 381[M⁺].

実施例 9 5 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-2-ニトロ-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物V-79)の合成 :

化合物V-74(200 mg, 0.56 mmol)を無水酢酸(4 ml)に溶解し、硝酸($d=1.52$, $48 \mu\text{l}$, 1.16 mmol)を加え、 50°C で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液(7:3)次いで5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して淡黄色固体として表題化合物(60 mg, 収率 27%)を得た。mp. $250\sim 252^\circ\text{C}$ (dec.). $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.02(3H, s, SO_2CH_3), 3.90(3H, s, OCH_3), 5.29(2H, s, OCH_2), 6.72(1H, d, $J=9\text{Hz}$, 9-H), 7.06(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.36(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$, 8-H), 7.72(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 6-H). IR(KBr): 1515, 1395, 1315, 1300cm^{-1} . MS(EI-DI) m/z: 401[M⁺].

製造例 46 : 3-エトキシカルボニル-7-メチルチオ-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾキサジン(化合物 I Xc)の製造 :

化合物 I d(5.50 g, 28.17 mmol)を乾燥DMF(80 ml)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下で氷冷しながらカリウムtert-ブトキシド(3.35 g, 29.86 mmol)を加え15分間攪拌した。この反応混合物にクロロりん酸ジエチル(8.75 g, 50.71 mmol)を加え10分間攪拌後、イソシアノ酢酸エチル(4.56 g, 40.28 mmol)の乾燥DMF溶液(40 ml)及びカリウムtert-ブトキシド(4.43 g, 39.45 mmol)を加え15分間攪拌し、次いで室温で22時間攪拌した。氷冷下攪拌しながら反応混合物に酢酸(5.5 ml)を滴下し、これを氷水(1000 ml)に加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固し、茶褐色固体として粗表題化合物を得た。このものは精製することなく次の反応に使用した。

一部をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-エタノールから結晶化して淡黄色粉末として表題化合物を得た。mp. $162\sim 164^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48(3H, s, SCH_3), 4.39(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.50(2H, s, OCH_2), 6.95(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$, 8-H), 6.98(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 6-H), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 9-H), 8.01(1H, s, 1-H). IR(KBr): 1715, 1595, 1515, 1285, 1165cm^{-1} . MS(EI-DI) m/z: 290[M⁺].

製造例 47 : 7-メチルスルホニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(化合物 I f)の製造 :

化合物 I d(6.00 g, 30.73 mmol)を塩化メチレン(150 ml)に懸濁し、mCPBA(1.67 g, 67.61 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。析出物を濾取し、塩化メチレンで洗浄後水に懸濁し、攪拌しながら7%炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡しなくなるまで加え、不溶物をろ取、水及びエーテルで洗浄、乾燥して無色固体として表題化合物(6.77 g, 収率 97%)を得た。 mp.273~276°C(dec.). ¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.16(3H, s, SO₂CH₃), 4.68(2H, s, OCH₂), 7.06(1H, d, J=8Hz, 5-H), 7.43(1H, d, J=2Hz, 8-H), 7.49(1H, dd, J=2, 8Hz, 6-H), 11.13(1H, br-s). MS(EI-DI) m/z: 227[M⁺].

製造例 48 : 3-エトキシカルボニル-7-メチルスルフィニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I Xd)の製造 :

化合物 I Xc(100 mg, 0.34 mmol)を酢酸(3 ml)に溶解し、NBS(67 mg, 0.38 mmol)を加え、室温で分30間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(2→5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、無色固体として表題化合物(100 mg, 収率 85%)を得た。 mp.157~166°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.40(3H, t, J=7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 2.74(3H, s, SOCH₃), 4.39(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.57(2H, s, OCH₂), 7.37(1H, dd, J=2, 8Hz, 8-H), 7.41(1H, d, J=2Hz, 6-H), 7.63(1H, d, J=8Hz, 9-H), 8.06(1H, s, 1-H). MS(EI-DI) m/z: 306[M⁺].

製造例 49 : 3-エトキシカルボニル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 I Xe)の製造 :

[A法]粗生の化合物 I Xc (製造例46) (28.17 mmol)を塩化メチレン(100 ml)に溶解し、氷冷下攪拌しながらmCPBA(10.69 g, 61.95 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。析出物をろ去し(化合物If: 2.20 g)、塩化メチレンで洗浄し、ろ洗液を合して7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(2%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-エタノールから結晶化して淡黄色固体として表題化合物(4.02 g, 収率 44.3%)を得た。 mp.198~201°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.41(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.07(3H, s,

SO₂CH₃), 4.40(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.60(2H, s, OCH₂), 7.61-7.72(3H, m), 8.06(1H, s, 1-H). MS(EI-DI) m/z: 322[M⁺].

[B法] 化合物 I f(5.00 g, 22.00 mmol)を乾燥DMF(100 ml)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下で氷冷しながらカリウムtert-ブトキシド(2.62 g, 23.32 mmol)を加え20分間攪拌した。この反応混合物にクロロりん酸ジエチル(6.83 g, 39.60 mmol)を加え5分間攪拌後、イソシアノ酢酸エチル(3.56 g, 31.46 mmol)の乾燥DMF溶液(50 ml)及びカリウムtert-ブトキシド(3.48 g, 31.02 mmol)を加え15分間攪拌し、次いで室温で20時間攪拌した。反応混合物に酢酸(5 ml)を滴下し、これを氷水(60 ml)に加え1.5時間攪拌した。析出物をセライトパッドを用いて濾取し、水洗後クロロホルム-メタノール混液で溶出した。溶出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。濾洗液部は酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムで洗浄し、減圧下に乾燥して原料If(720 mg, 14%)を回収した。クロロホルム洗浄液は先の濃縮乾固物と合してシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1→2%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して淡黄色粉末として表題化合物(1.63 g, 収率 23%)を得た。

[C法] 化合物 I Xd(80 mg, 0.26 mmol)を塩化メチレン(2 ml)に溶解し、mCPBA(50 mg, 0.29 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をn-ヘキサン-クロロホルムから結晶化して無色固体として表題化合物(59 mg, 収率 70%)を得た。

製造例 50 : 1-ブロモ-3-エトキシカルボニル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 Xc)の製造 :

化合物 I Xe(2.00 g, 6.20 mmol)をアセトニトリル(200 ml)に溶解し、NBS(2.43 g, 13.65 mmol)を加え、攪拌しながら2時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール含有クロロホ

ルム)により精製し、淡黄色固体として表題化合物(1.32 g, 収率 53%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 1.40(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.08(3H, s, SO₂CH₃), 4.41(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.49(2H, s, OCH₂), 7.70~7.77(2H, m), 8.50(1H, d, J=9Hz, 9-H). MS(EI-DI) m/z: 400, 402[M⁺].

実施例 96 : 3-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I -19)の合成 :

化合物 Xc(1.32 g, 3.29 mmol)、4-メトキシフェニルほう酸(0.60 g, 3.95 mmol)及びPd(PPh₃)₄(260 mg, 0.22 mmol)の混合物にトルエン(15 ml)、エタノール(15 ml)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、アルゴンガス雰囲気下で3時間激しく攪拌しながら煮沸還流した。反応混合物を冷却し、これにクロロホルム及び水を加えて分液した。クロロホルム層を分取し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン混液(3:1)次いで1%メタノール含有クロロホルム)により精製し、表題化合物(842 mg, 収率 60%)を得た(エタノールから再結晶して無色針状結晶)。 mp.204.5~206.5°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.40(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.05(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 4.42(2H, q, J=7 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.54(2H, s, OCH₂), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.10(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.39(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.71(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 428[M⁺].

実施例 97 : 3-カルボキシ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I -20)の合成 :

化合物 X I -19(300 mg, 0.70 mmol)をメタノール(5 ml)に懸濁し、1 N水酸化ナトリウム(5 ml, 5.0 mmol)を加え、攪拌しながら1時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水と酢酸を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固し、残留物をn-ヘキサン-クロロホルムより再結晶して無色固体として表題化合物(266 mg, 収率 95%)を得た。 mp.251~252°C(dec.). ¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.24(3H, s, SO₂CH₃), 3.84(3H, s, OCH₃), 5.55(2H, s, OCH₂), 7.40~7.12(3H, m), 7.47(1H, d, J=2, 9Hz, 8-H), 7.51(2H, d, J=9Hz), 7.73(1H, d, J=2Hz, 6-H), 12.91(1H, br,

CO₂H). MS(EI-DI) m/z: 400[M⁺].

実施例 98 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 21)の合成 :

化合物 X I - 20(250 mg, 0.62 mmol)と銅粉末(44 mg, 0.69 mmol)の混合物にキノリン(2.5 ml)を加え、220~225°Cで1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、濾液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物を留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム次いで0.5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、エーテル-クロロホルムより結晶化して淡黄色固体として表題化合物(112 mg, 収率 50%)を得た。 mp.137~144°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.21(2H, s, OCH₂), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.08(1H, s, 3-H), 7.17(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.39(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 356[M⁺].

実施例 99 : 3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 22)の合成 :

化合物 X I - 21(70 mg, 0.20 mmol)のアセトニトリル(7 ml)溶液にNCS(29 mg, 0.22 mmol)を加え、煮沸還流下に19時間攪拌した。反応混合物を減圧下に乾固し、残留物をクロロホルムに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1%メタノール含有クロロホルム)により精製し、n-ヘキサン-クロロホルムより結晶化して無色粉末として表題化合物(28 mg, 収率 36%)を得た。 mp.212~214°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.17(2H, s, OCH₂), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.15(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.39(1H, dd, J=2, 9 Hz, 8-H), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS m/z: 390(M⁺).

実施例 100 : 3-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 23)の合成 :

化合物 X I - 21(40 mg, 0.11 mmol)をアセトニトリル(4 ml)に溶解し、NBS(30 mg, 0.17 mmol)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム-n-ヘキサン

混液[2:1])により精製し、淡黄色粉末として表題化合物(25 mg, 収率 51%)を得た。
mp.198~200°C(dec.). ¹H-NMR(CDCl₃): 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 3.86(3H, s, OCH₃), 5.41(2H, s, OCH₂), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.14(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.39(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 434, 436[M⁺].

実施例 101 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-3-トリフルオロメチル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I -24)の合成 :

化合物 X I -23(300 mg, 0.69 mmol)、トリフルオロ酢酸ナトリウム(362 mg, 2.66 mmol)及びよう化銅(I)(240 mg, 1.26 mmol)をDMA(6 ml)に加え、煮沸還流下に6時間攪拌した。反応混合物を減圧下に乾固し、残留物にクロロホルムを加え、不溶物をセライトパッドを用いてろ去した。ろ液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1% メタノール含有クロロホルム)により精製し、粗精の表題化合物(96 mg)を得た。次いで粗生成物を逆相のHPLC法により精製し、目的の画分を合し減圧下に濃縮した。濃縮液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物を石油エーテル-クロロホルムから再結晶して無色針状晶として表題化合物(62 mg, 収率 21%)を得た。mp 224-226°C. [HPLC操作条件] 装置 : Waters Delta Prep 4000、移動相 : 0.01Mりん酸二水素カリウム-アセトニトリル(1:1)、流速 : 30 ml/min.、検出器 : UV(254 nm)。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.05(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.32(2H, d, J=1Hz, OCH₂), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.15(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.42(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.73(1H, d, J=2Hz, 6-H). EI-MS m/z: 424(M⁺).

実施例 102 : 3-ヒドロキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I -25)の合成 :

化合物 X I -19(100 mg, 0.23 mmol)をTHF(10 ml)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(20 mg, 0.53 mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、減圧下に濃縮乾固した。残留物に酢酸エチルと水を加え分液し、両層に不溶の固形物をセライトパッ

ドを用いてろ去し、酢酸エチル層を分取、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(3%メタノール含有クロロホルム)により精製し、*n*-ヘキサン-クロロホルムより結晶化して無色固体として表題化合物(61 mg, 収率 68%)を得た。mp.204~207°C(dec.).¹H-NMR(CDCl₃): 2.29(1H, br, OH), 3.04(3H, s, SO₂CH₃), 3.86(3H, s, OCH₃), 4.70(2H, s, CH₂OH), 5.26(2H, s, OCH₂), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.12(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.37(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.68(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 386[M⁺].

実施例 103 : 3-フルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I-26)の合成 :

化合物 X I-25(60 mg, 0.16 mmol)を乾燥塩化メチレン(12 ml)に懸濁し、DAST試薬(31 μl, 0.24 mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(0.5%メタノール含有クロロホルム)により精製し、*n*-ヘキサン-クロロホルムより結晶化して無色固体として表題化合物(40 mg, 収率 68%)を得た。mp.223~226°C(dec.).¹H-NMR(CDCl₃): 3.05(3H, s, SO₂CH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 5.27(2H, d, J=1Hz, OCH₂), 5.43(2H, d, J=49Hz, CH₂F), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.14(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.39(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 388[M⁺].

実施例 104 : 3-ホルミル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I-27)の合成 :

化合物 X I-25(350 mg, 0.91 mmol)の塩化メチレン(100 ml)懸濁溶液に、Desse-Martin Periodinan(580 mg, 1.37 mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物に1 N水酸化ナトリウムを加え分液し、有機層を分取、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、表題化合物(320 mg, 収率92%)を得た。*n*-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色固体。mp.248~250.5°C.¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.07(3H, s), 3.91(3H, s), 5.56(2H, s), 7.03(2H, d, J=9Hz

), 7.17(1H, d, J=9Hz), 7.43(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.74(1H, d, J=2Hz), 10.03(1H, s). EI-MS m/z: 384(M⁺).

実施例 105 : 3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物XI-28)の合成 :

化合物XI-27(160 mg, 0.42 mmol)の乾燥塩化メチレン(10 ml)懸濁溶液にDAST試薬(160 μ l, 1.25 mmol)を加え、室温で46時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(n-ヘキサン-クロロホルム, 3:2)により精製し、無色固体(n-ヘキサン-クロロホルム)として表題化合物(80 mg, 収率 47%)を得た。 mp.177~178°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.05(3H, s), 3.87(3H, s), 5.34(2H, t, J=2Hz), 6.76(1H, t, J=56Hz), 6.98(2H, d, J=9Hz), 7.14(1H, d, J=9Hz), 7.40(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.71(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 406(M⁺).

実施例 106 : 3-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物XI-29)の合成 :

化合物XI-27(200 mg, 0.52 mmol)及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(118 mg, 1.04 mmol)の無水メタノール(25 ml)懸濁溶液に無水ピリジン(2.3 ml)を加え、煮沸還流下に4時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物を塩化メチレンに溶解、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、表題化合物(151 mg, 収率 76%)を得た。 n-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色固体。 mp.230~231°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.06(3H, s), 3.88(3H, s), 5.33(2H, s), 7.00(2H, d, J=9Hz), 7.17(1H, d, J=9Hz), 7.41-7.46(3H, m), 7.75(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 381(M⁺).

実施例 107 : 3-メトキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物XI-30)の合成 :

化合物XI-25(100 mg, 0.26 mmol)の乾燥DMF(3 ml)溶液にNaH(13 mg, 0.52 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した後ヨウ化メチル(111 mg, 0.78 mmol)を

加えて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(1% メタノール含有クロロホルム)により精製し、*n*-ヘキサン-クロロホルムから再結晶して無色針状晶として表題化合物(44 mg, 収率 42%)を得た。mp.185~186°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.04(3H, s), 3.45(3H, s), 3.86(3H, s), 4.50(2H, s), 5.25(2H, s), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.12(1H, d, J=9Hz), 7.36(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.68(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 400(M⁺).

実施例 108 : 3-エトキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 31)の合成 :

実施例 107 の合成法に従って、化合物 X I - 25(100 mg, 0.26 mmol)とヨウ化エチル(122 mg, 0.78 mmol)より表題化合物(57 mg, 収率 53%)を得た。無色粉末(石油エーテル-クロロホルム)。mp.139~141°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25(3 H, t, J=7Hz), 3.04(3H, s), 3.62(2H, q, J=7Hz), 3.86(3H, s), 4.55(2H, s), 5.27(2 H, s), 6.95(2H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=9Hz), 7.36(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.42(2 H, d, J=9Hz), 7.67(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 414(M⁺).

実施例 109 : 3-ベンジルオキシメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 32)の合成 :

実施例 107 の合成法に従って、化合物 X I - 25(130 mg, 0.34 mmol)と臭化ベンジル(174 mg, 1.02 mmol)より表題化合物(62 mg, 収率40%)を得た。無色針状晶(石油エーテル-クロロホルム)。mp.175~177.5°C. ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.04(3H, s), 3.86(3H, s), 4.61(2H, s), 4.64(2H, s), 5.22(2H, s), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=9Hz), 7.21~7.40(6H, m), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.66(1H, d, J=2 Hz). EI-MS m/z: 476(M⁺).

実施例 110 : 3-(4-メトキシベンジルオキシメチル)-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 33)の合成 :

実施例 107 の合成法に従って、化合物 X I - 25(100 mg, 0.26 mmol)と塩化4-メトキシベンジル(122 mg, 0.78 mmol)より表題化合物(79 mg, 収率 60%)を得た。無色粉末(石油エーテル-クロロホルム)。mp.211~213°C. ¹H-NMR(CDCl

3) δ : 3.04(3H, s), 3.79(3H, s), 3.86(3H, s), 4.56(2H, s), 4.58(2H, s), 5.21(2H, s), 6.88(2H, d, J=9Hz), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.11(1H, d, J=9Hz), 7.29(2H, d, J=9 Hz), 7.36(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.43(2H, d, J=9Hz), 7.66(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 370(M^+ -136).

実施例 1 1 1 : 3-クロロメチル-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 34)及び1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-3-フェノキシメチル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 35)の合成 :

化合物 X I - 25(150 mg, 0.39 mmol)の乾燥クロロホルム(5 ml)懸濁溶液に、塩化チオニル(93 mg, 0.78 mmol)を加え、煮沸還流下に1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物を乾燥DMF(4 ml)に溶解し、このものをフェノール(73 mg, 0.78 mmol)の乾燥DMF(2 ml)溶液にNaH(14 mg, 0.59 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した混合物に加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、無色粉末として化合物 X I - 35(105 mg, 収率 58%, 石油エーテル-クロロホルムから再結晶)及び無色粉末として化合物 X I - 34(27 mg, 収率 17%, 石油エーテル-クロロホルムから再結晶)を得た。化合物 X I - 34 : mp.218~224°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.05(3H, s), 3.87(3H, s), 4.64(2H, s), 5.26(2H, s), 6.97(2H, d, J=9Hz), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.39(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.44(2H, d, J=9Hz), 7.70(1H, d, J=2Hz). 化合物 X I - 35 : mp.176~177°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.04(3H, s), 3.87(3H, s), 5.15(2H, s), 5.28(2H, s), 6.42~7.22(5H, m), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.27~7.34(2H, m), 7.37(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.45(2H, d, J=9Hz), 7.67(1H, d, J=2Hz). EI-MS m/z: 462(M^+).

実施例 1 1 2 : 3-エトキシカルボニル-1-(4-フルオロフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[5,1-c][1,4]ベンゾオキサジン(化合物 X I - 36)の合成 :

化合物 Xc(0.93 g, 2.32 mmol)、4-フルオロフェニルほう酸(0.49 g, 3.48 mmol)及びPd(PPh₃)₄(266 mg, 0.23 mmol)の混合物にトルエン(10 ml)、エタノール(10 ml)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、アルゴンガス雰囲気下で3時

間激しく攪拌しながら煮沸還流した。実施例96と同様に後処理及び精製し、表題化合物(798 mg, 収率 81%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃): 1.43(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.07(3H, s, SO₂CH₃), 4.45(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.57(2H, s, OCH₂), 7.06(1H, d, J=9Hz, 9-H), 7.19(2H, m), 7.42(1H, dd, J=2, 9Hz, 8-H), 7.57(2H, m), 7.75(1H, d, J=2Hz, 6-H). MS(EI-DI) m/z: 416[M⁺].

製造例 5 1 : (5-フルオロ-2-ニトロ)チオフェノキシ酢酸メチル(化合物S-11)の製造 :

炭酸カリウム(21.71 g, 0.16 mol)存在下、2,4-ジフルオロニトロベンゼン(25 g, 0.16 mol)のDMF溶液 (250 ml) にチオグリコール酸メチルエステル(16.68 g, 0.16 mol)を加え、80°Cで 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相: クロロホルム: ヘキサン= 1 : 1)により精製し、表題化合物(23.05 g, 収率 60%)を得た。¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 3.72(2H, s, CH₂), 3.77(3H, s, CH₃), 6.96~6.99 (1 H, m), 7.20(1H, dd, J=10, 3Hz), 8.30(1H, dd, J=10, 5Hz). EI-MS m/z :245(M⁺)

製造例 5 2 : (5-メチルスルホニル-2-ニトロ)チオフェノキシ酢酸メチル(化合物S-12)の製造 :

化合物S-11(11.94 g, 0.05 mol)のDMF溶液(100 ml)にメタンサルフィン酸ナトリウム(5.85 g, 0.06 mmol)を加え、100°Cで 60 分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相: クロロホルム)により精製し、表題化合物(8.81 g, 収率 60%)を得た。¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 3.11(3H, s, SO₂CH₃), 3.76(3H, s, CO₂CH₃), 3.83 (2H, s, CH₂), 7.82(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.15(1H, d, J=2Hz), 8.36(1H, d, J=9Hz). EI-MS m/z :305(M⁺).

製造例 5 3 : 7-メチルスルホニル-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物 I g)の製造 :

化合物S-12(8.81 g, 28.88 mmol)のエタノール溶液(850 ml)に鉄粉(4.87 g)及び

濃塩酸(20 ml)を加え、2時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮、析出した結晶を濾過し、クロロホルム-ヘキサン混液で洗浄、乾燥し、表題化合物(4.35 g, 収率 62%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.19(3H, s, SO₂CH₃), 3.57(2H, s, CH₂), 7.14 (1H, d, J=9Hz), 7.70(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 11.00(1H, br-s, NH). EI-MS m/z :243(M⁺).

製造例 5 4 : 7-フルオロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物 I h)の製造 :

化合物S-11を用い、製造例 5 3 に従って反応、後処理して表題化合物(収率74%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.48(2H, s, CH₂), 6.97 (1H, dd, J=9, 5Hz), 7.04(1H, ddd, J=9, 9, 3Hz), 7.25(1H, dd, J=9, 3Hz), 10.57(1H, br-s, NH). IR(KBr): 1683cm⁻¹. EI-MS m/z : 183(M⁺).

製造例 5 5 : 7-メチルスルホニル-4-(2-オキソプロピル)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3-オン(化合物 I I f)の製造 :

化合物 I g(1.08 g, 4.68 mmol)のアセトン溶液(100 ml)にTEBAC(0.37 g, 1.87 mmol)、炭酸カリウム(1.00 g, 7.24 mmol)、クロロアセトン(0.49 g, 5.30 mmol)を加え、14時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相:クロロホルム)により精製し、表題化合物(0.65 g, 収率 47%)を得た。mp. 167~168°C. ¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.32(3H, s, COCH₃), 3.05(3H, s, SO₂CH₃), 3.52(2H, s, SCH₂), 4.77 (2H, s, CH₂CO), 6.84(1H, d, J=9Hz), 7.74(1H, dd, J=9, 2Hz), 7.97(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1723, 1674, 1322, 1148cm⁻¹. EI-MS m/z : 299(M⁺).

製造例 5 6 : 7-フルオロ-4-(2-オキソプロピル)-1,4-ベンゾチアジン-3-オン(化合物 I I g)の製造 :

化合物 I hを用い、製造例 5 5 に従って反応、後処理して表題化合物(収率65%)を得た。mp.83~85°C. ¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.27(3H, s, COCH₃), 3.48(3H, s, CH₂), 4.69(2H, s, CH₂CO), 6.69(1H, dd, J=9, 5Hz), 6.88~6.93(1H, m), 7.12(1H, dd, J=8, 3Hz). IR(KBr): 1723, 1663cm⁻¹. EI-MS m/z : 239(M⁺).

製造例 57 : 2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I I I k)の製造 :

化合物 I I f(1.04 g, 3.48 mmol)の酢酸溶液(15 ml)に酢酸アンモニウム(2.68 g, 34.77 mmol)を加え、19時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : 酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1)により精製し、表題化合物(0.94 g, 収率 97%)を得た。mp. 158~159°C. ¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.31(3H, d, J=1Hz, CH₃), 3.09(3H, s, SO₂CH₃), 4.11(2H, s, CH₂), 7.12(1H, d, J=1Hz), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.84(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.03(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 3337, 1309, 1149cm⁻¹. EI-MS m/z : 280(M⁺).

製造例 58 : 7-フルオロ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I I I l)の製造 :

化合物 I I gを用い、製造例 57 に従って反応、後処理して表題化合物(収率 71%)を得た。mp. 149~150°C. ¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.29(3H, d, J=1Hz, CH₃), 4.05(2H, s, CH₂), 6.96~7.01(1H, m), 7.04(1H, d, J=1Hz), 7.17(1H, dd, J=8, 3Hz), 7.24(1H, dd, J=9, 5Hz). IR(KBr): 1491, 1438cm⁻¹. EI-MS m/z : 220(M⁺).

製造例 59 : 1-ブromo-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I V l)の製造 :

化合物 I I I k(0.53 g, 1.89 mmol)の酢酸溶液(10 ml)にNBS (0.34 g, 1.93 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : 酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1)により精製し、表題化合物(0.6 g, 収率 89%)を得た。¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.29 (3H, s, CH₃), 3.11(3H, s, SO₂CH₃), 4.01(2H, s, CH₂), 7.89(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.11(1H, d, J=2Hz), 8.19(1H, d, J=9Hz). IR(KBr): 2956, 1398, 1146cm⁻¹. EI-MS m/z : 358(M⁺), 360(M+2).

実施例 113 : 2-メチル-7-メチルスルホニル-1-フェニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 V-80)の合成 :

化合物 I VI(60 mg, 0.17 mmol)のエタノール(5 ml)、トルエン(5 ml)混合溶液に、2 M炭酸ナトリウム水溶液(0.35 ml)、フェニルほう酸(26 mg, 0.21 mmol)及びPd(PPh₃)₄(20 mg, 0.017 mmol)を加え、3時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：酢酸エチル：ヘキサン=4：1)により精製し、表題化合物(39 mg, 収率 65%)を得た。 mp.190~192°C. ¹H-NMR(TMS/CDCl₃):2.29 (3H, s, CH₃), 3.06(3H, s, SO₂CH₃), 4.14(2H, s, CH₂), 6.80(1H, d, J=9Hz), 7.19~7.22(2H, m), 7.44~7.49(4H, m), 8.09(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1307, 1151cm⁻¹. EI-MS m/z : 356(M⁺).

実施例 1 1 4 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-81)の合成 :

4-フルオロフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率 87%)を得た。 mp.211~213°C.¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.24(3H, s, CH₃), 3.07(3H, s, SO₂CH₃), 4.08(2H, s, CH₂), 6.78 (1H, d, J=9Hz), 7.12~7.21(3H, m), 7.49(2H, dd, J=9, 2Hz), 8.09(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1309, 1150cm⁻¹. EI-MS m/z : 374(M⁺).

実施例 1 1 5 : 1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-82)の合成 :

4-クロロフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率88%)を得た。 mp.240~242°C.¹H-NMR(TMS/CDCl₃): 2.25(3H, s, CH₃), 3.07(3H, s, SO₂CH₃), 4.07(2H, s, CH₂), 6.79(1H, d, J=9Hz), 7.13~7.15(2H, m), 7.41~7.43(2H, m), 7.52(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1311, 1151cm⁻¹. EI-MS m/z : 390(M⁺), 392(M+2).

実施例 1 1 6 : 2-メチル-1-(4-メチルフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-83)の合成 :

4-メチルフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率93%)を得た。 mp. 181~183°C.¹H-NMR(CDCl₃): 2.28(3H, s, CH₃), 2.43(3H, s, SCH₃), 3.06(3H, s, SO₂CH₃), 4.15(2H, s, CH₂), 6.84(1H, d, J=9Hz),

7.08(2H, d, J=8Hz), 7.25(2H, d, J=8Hz), 7.50(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.08(1H, d, J=2Hz). IR(KBr):1305,1149 cm^{-1} . EI-MS m/z :370(M^+).

実施例 1 1 7 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-84)の合成 :

4-メトキシフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率72%)を得た。 mp.138~140 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{TMS}/\text{CDCl}_3)$: 2.24(3H, s, CH_3), 3.06(3H, s, SO_2CH_3), 3.87(3H, s, OCH_3), 4.08 (2H, s, CH_2), 6.84(1H, d, J=9Hz), 6.96(2H, d, J=7Hz), 7.12 (2H, d, J=7Hz), 7.48(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.07(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1310, 1151 cm^{-1} . EI-MS m/z : 386(M^+).

実施例 1 1 8 : 2-メチル-7-メチルスルホニル-1-(4-メチルチオフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-85)の合成 :

4-メチルチオフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率93%)を得た。 mp. 135~137 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{TMS}/\text{CDCl}_3)$: 2.25(3H, s, CH_3), 2.54(3H, s, SCH_3), 3.07(3H, s, SO_2CH_3), 4.07(2H, s, CH_2), 6.85(1H, d, J=9Hz), 7.09~7.11(2H, m), 7.26~7.29(2H, m), 7.50(1H, d, J=9, 2Hz), 8.08(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1311,1151 cm^{-1} . EI-MS m/z : 402(M^+).

実施例 1 1 9 : 1-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-メチル-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-86)の合成 :

3,5-ジクロロフェニルほう酸を用い、実施例 1 1 3 と同様に反応、後処理して表題化合物(収率86%)を得た。 mp.226~228 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}(\text{TMS}/\text{CDCl}_3)$: 2.27(3H, s, CH_3), 3.08(3H, s, SO_2CH_3), 4.05(2H, s, CH_2), 6.79(1H, d, J=9Hz), 7.09(2H, d, J=2Hz), 7.42(1H, t, J=2Hz), 7.58(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.12(1H, d, J=2Hz). IR(KBr): 1310, 1149 cm^{-1} . EI-MS m/z: 424(M^+), 426($\text{M}+2$).

製造例 6 0 : 7-メチルスルホニル-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-チオン(化合物V I d)の製造 :

化合物 I g(4.00 g, 16.5 mmol)のTHF溶液(300 ml)にLawesson試薬(3.33 g, 8.23 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物にエタノールを加え、不溶物をろ過、乾燥することにより、表題化合物(3.96 g, 収率 93%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm) : 3.19(3H, s, CH_3SO_2),

3.99(2H, s, CH₂), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.90(1H, d, J=2Hz), 12.80(1H, br-s, NH). EI-MS(m/z) : 259(M⁺).

製造例 6 1 : 7-メチルスルホニル-3-メチルチオ-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物 V I I d)の製造 :

化合物 V I I d(3.85 g, 14.9 mmol)のTHF溶液 (300 ml) にNaH (0.43 g, 17.8 mmol) を加え、15分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(4.22 g, 29.7 mmol)を加え、5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : クロロホルム)により精製し、表題化合物(3.47 g, 収率 86%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.59(3H, s, CH₃S), 3.06(3H, s, CH₃SO₂), 3.28(2H, s, CH₂), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz). EI-MS(m/z) : 273(M⁺).

製造例 6 2 : 3-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)-7-メチルスルホニル-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物 V I I I d)の製造 :

化合物 V I I I d(3.37 g, 12.3 mmol)のアセトニトリル溶液(150 ml)にアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(3.37 g, 32.1 mmol)を加え、7日間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相 : クロロホルム)により精製し、表題化合物(3.46 g, 収率 85%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.06(3H, s, CH₃SO₂), 3.12(2H, s, SCH₂), 3.44(6H, s, CH₃×2), 3.71(2H, t, J=5Hz, CH₂), 4.57(1H, t, J=5Hz, CH), 5.09(1H, br-s, NH), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz). EI-MS(m/z) : 330(M⁺).

製造例 6 3 : 7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I I I m)の製造 :

化合物 V I I I d(3.03 g, 9.18 mmol)のトルエン溶液(150 ml)にp-トルエンサルホン酸(0.79 g, 4.59 mmol)を加え、2時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製し、表題化合物(2.07 g, 収率 85%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.09(3H, s, CH₃), 4.12(2H, s, CH₂), 7.19 (1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=2Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.86(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.05(1H, d, J=2Hz). EI-MS(m/z) : 266(M⁺).

製造例 6 4 : 1-ブromo-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I V m)の製造 :

化合物 I I I m(50 mg, 0.19 mmol)の酢酸溶液(1.5 ml)にNBS(33 mg, 0.19 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製し、表題化合物(12 mg, 収率 19%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.11(3H, s, CH₃), 4.02(2H, s, CH₂), 7.16(1H, s), 7.90(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.13(1H, d, J=2Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz). EI-MS(m/z) : 344(M⁺), 346(M⁺+2).

製造例 6 5 : 3-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチルアミノ]-7-メチルスルホニル-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物 V I I I e)の製造 :

トリエチルアミン(388 mg, 3.84 mmol)存在下、化合物 V I I d(1.00 g, 3.66 mmol)のアセトニトリル溶液(15 ml)に2-アミノ-(4-メトキシ)アセトフェノン塩酸塩(738 mg, 3.66 mmol)を加え、4時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物に少量の酢酸エチルを加え、不溶物をろ過、乾燥することにより、表題化合物(210 mg, 収率 61%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.08(3H, s, SO₂CH₃), 3.25(2H, s, S CH₂), 3.91(3H, s, OCH₃), 4.97(2H, d, COCH₂), 6.13(1H, br, NH), 7.01(2H, dd, J=2, 6Hz), 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.67(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.83(1H, d, J=2Hz), 8.05(2H, dd, J=2, 6Hz). EI-MS(m/z) : 390(M⁺).

実施例 1 2 0 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 V-87)の合成 :

化合物 V I I I e(360 mg, 0.92 mmol)のトルエン溶液(40 ml)に無水p-トルエ

ンスルホン酸(79 mg, 0.46 mmol)を加え、22時間煮沸還流した。反応混合物を減圧下に濃縮、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：クロロホルム)により精製し、表題化合物(4.35 g, 収率 62%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.08(3H, s, CH₃SO₂), 3.86(3H, s, CH₃O), 4.06(2H, s, CH₂), 6.93(2H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, s), 7.18(2H, d, J=8Hz), 7.53(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.1(1H, d, J=2Hz). EI-MS(m/z) : 372(M⁺).

実施例 1 2 1 : 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-7-メチルスルホニル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-88)の合成 :

化合物V-87(15 mg, 0.04 mmol)の酢酸溶液(4 ml)にNBS(8 mg, 0.04 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(移動相：酢酸エチル：ヘキサン=4 : 1)により精製し、表題化合物(0.6 g, 収率 88%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.06(3H, s, CH₃SO₂), 3.88(3H, s, CH₃O), 4.03(2H, s, CH₂), 6.87(1H, d, J=8Hz), 6.97(2H, d, J=8Hz), 7.21(2H, d, J=8Hz), 7.50(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.08(1H, d, J=2Hz). EI-MS(m/z) : 450(M⁺), 452(M⁺+2).

製造例 6 6 : 7-メトキシ-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン(化合物 I i)の製造 :

2-アミノ-6-メトキシベンゾチアゾール(10.0 g, 55.50 mmol)の水溶液(100 ml)に室温で水酸化カリウム(54.9 g, 0.83 mmol)を加え、2時間加熱還流した。この溶液を室温に冷却し、酢酸(43.3 g, 0.72 mol)及びブロモ酢酸エチル(13.9 g, 83.20 mmol)を加え1時間加熱還流後、更に酢酸(10.0 g, 0.17 mol)を加え1時間加熱還流した。室温に冷却後、析出物をろ取、エタノールから再結晶して表題化合物(5.20 g, 収率 48%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 3.42(2H, s, CH₂), 3.78(3H, s, CH₃O), 6.73(1H, dd, J=2, 9Hz), 6.76(1H, d, J=9Hz), 6.87(1H, d, J=2Hz), 7.93(1H, br-s, NH). EI-MS(m/z) : 195(M⁺).

製造例 6 7 : 7-メトキシ-4-(2-オキソプロピル)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3-オン(

化合物 I I h)の製造 :

化合物 I i(5.20 g, 26.7 mmol)、クロロアセトン(4.94 g, 53.3 mmol)、炭酸カリウム(5.53 g, 40.0 mmol)及びTEBAC(3.04 g, 13.3 mmol)のアセトン(100 ml)溶液をアルゴン気流下、一晚加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥次いで減圧下に濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(ジクロロメタン:クロロホルム=3:2→クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(4.80 g, 収率 72%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.23(3H, s, CH₃CO), 3.47(2H, s, CH₂), 3.78(3H, s, CH₃O), 4.67(2H, s, NCH₂), 6.66~6.92(3H, m, aromatic-H). EI-MS(m/z) : 251(M⁺).

製造例 6 8 : 7-メトキシ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I I I n)の製造 :

化合物 I I h(4.6 g, 18.30 mmol)及び酢酸アンモニウム(14.1 g, 0.18 mol)の酢酸(50 ml)溶液を3時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、7%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。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、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(クロロホルム)により精製し、結晶性固体として表題化合物(3.21 g, 収率 76%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.29(3H, s, CH₃), 3.82(3H, s, CH₃O), 4.05(2H, s, CH₂), 6.82(1H, dd, J=3, 9Hz), 6.96(1H, d, J=3Hz), 7.03(1H, s), 7.20(1H, d, J=9Hz). EI-MS(m/z) : 232(M⁺).

製造例 6 9 : 1-ブロモ-7-メトキシ-2-メチル-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物 I V n)の製造 :

化合物 I I I n(1.98 g, 8.53 mmol)の酢酸(20 ml)溶液に室温でNBS(1.67 g, 11.90 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を7%炭酸水素ナトリウム水溶液によりpH8~9に調製し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(ジクロロメタン:クロロホルム=3:2)により精製し、結晶性固体として表題化合物(0.68 g, 収率 26%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.27(3H, s, CH₃), 3.84(3H, s, CH₃O), 3.97(2H, s, CH₂), 6.87(1

H, dd, J=3, 9Hz), 7.04(1H, d, J=3Hz), 7.92(1H, d, J=9Hz). EI-MS(m/z) : 310(M⁺), 312(M⁺+2).

実施例 1 2 2 : 7-メトキシ-2-メチル-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-4H-イミダゾ[2,1-c][1,4]ベンゾチアジン(化合物V-89)の合成 :

化合物 I V n(150 mg, 0.48 mmol)、4-メチルスルホニルフェニルほう酸 (参考例 8) (116 mg, 0.58 mmol)、Pd(PPh₃)₄(56 mg, 0.05 mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液(0.96 ml, 1.93 mmol)のトルエン(5 ml)-エタノール(5 ml)溶液をアルゴン気流下、3.5時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法(ジクロロメタン : クロロホルム=3 : 2)により精製し、結晶性固体として表題化合物(159 mg, 収率 90%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 2.29(3H, s, CH₃), 3.12(3H, s, CH₃SO₂), 3.79(3H, s, CH₃O), 3.99(2H, s, CH₂), 6.47(1H, d, J=9Hz), 6.52(1H, dd, J=3, 9 Hz), 7.05(1H, d, J=3Hz), 7.40(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=9Hz). IR(KBr) cm⁻¹ : 2917, 1599, 1490, 1310, 1149, 773. EI-MS(m/z) : 386(M⁺).

以上の本発明の化合物例を一覧としてまとめたものを表 1 として示す。

上記実施例で製造した本発明化合物のヒツジ胎盤由来のCOX-2及びヒツジ精囊由来のCOX-1に対する阻害作用を試験した。なお、以下の試験例における対照化合物のDCF-Na及びSC58635は、ジクロフェナックナトリウム及び4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (セレコキシブ ; J. Med. Chem., 1997, 40, 1347) である。

試験例 1 : COX-2及びCOX-1阻害作用の測定並びに選択性

[酵素・試薬] COX-1(Sheep Seminal Ves., Cayman) 及びCOX-2(Sheep Placenta, Cayman)、アラキドン酸(約90%、Sigma)、エピネフリン(和光純薬)、グルタチオン(還元型、和光純薬)、ヘマチン(Sigma)、Prostaglandin E2 EIA Kit(Cayman)。

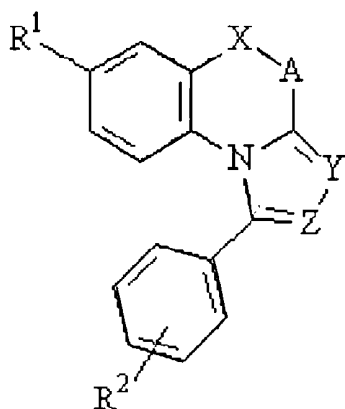
[COX-1及びCOX-2阻害活性の測定] 被験薬溶液の調製 : 被験薬の反応溶液中での濃度が100 μMになる10.7 mMの被験薬原液(DMSO)を調製し、反応溶液中

での被験薬の濃度が0.001~100 μ Mとなるように被験薬原液をDMSOで希釈する。酵素溶液の調製：購入後直ちに200 unitに分注し、凍結保存した。使用時には室温で融解し、分注した酵素に50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 8.0)を加えて溶かし、1 mlとし、酵素溶液とする。

反応溶液の調製：被験薬の2 μ lに5 mMグルタチオン、5 mMエピネフリン及び1 μ Mヘマチンを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 8.0)を200 μ l添加し、酵素溶液の10 μ l(2 unit)を添加し、反応溶液とする。

インキュベーション：反応溶液を37°C、30分間のプレインキュベーション後、アラキドン酸のエタノール溶液2 μ l(反応溶液中最終濃度6.6 μ M)を添加し、さらに37°Cで10分間インキュベーションする。0.2 N塩酸を50 μ l添加し、氷槽中で反応を停止後、7分間以上氷槽中に静置し、0.2 N水酸化ナトリウムを50 μ l添加して中和する。PGE₂産生量の測定：被験薬のCOX-1及びCOX-2阻害活性は、PGE₂ EIAキットを用いて反応溶液中のPGE₂を発色させ、414 nmでの吸光度を測定し、既知のPGE₂濃度を含む標準溶液を同様に発色させ、それらの吸光度より導いた検量線により算出する。各濃度の被験薬の反応を3回繰り返し、その平均値を用いる。被験薬を含まないDMSO溶液を用いて同様の処理を行い、ブランクとする。結果を表5に示す。

[表1] 本発明化合物の一覧



<表1>

化合物番号	X-A	Y	Z	R ¹	R ²
化合物 V-1	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	H
化合物 V-2	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-F
化合物 V-3	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-Br
化合物 V-4	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-OCH ₃
化合物 V-5	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-F
化合物 V-6	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-Cl
化合物 V-7	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-CH ₃
化合物 V-8	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-CF ₃
化合物 V-9	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-OCH ₃
化合物 V-10	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-SCH ₃
化合物 V-11	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-Cl, 4-F
化合物 V-12	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-F
化合物 V-13	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-Br
化合物 V-14	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-OCH ₃
化合物 V-15	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-CF ₃
化合物 V-16	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-OCH ₃
化合物 V-17	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-Cl, 4-F
化合物 V-18	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	H
化合物 V-19	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-F
化合物 V-20	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-Br
化合物 V-21	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-OCH ₃
化合物 22	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-F
化合物 V-23	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-Cl
化合物 V-24	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-CH ₃
化合物 V-25	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-CF ₃

〈表 2〉

化合物 V-26	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-27	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-SCH ₃
化合物 V-28	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-Cl, 4-F
化合物 V-29	CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ O	4-SO ₂ CH ₃
化合物 V-30	CH ₂ CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-OCH ₃
化合物 V-31	CH ₂ CH ₂ -CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-32	CH ₂ -CH ₂	N	C-H	CH ₃ S	4-OCH ₃
化合物 V-33	CH ₂ -CH ₂	N	C-H	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-34	CH ₂ -CH ₂	N	C-Cl	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-35	CH ₂ -CH ₂	N	C-Br	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-36	CH ₂ -CH ₂	N	C-CN	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-37	CH ₂ -CH ₂	N	C-CF ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-1	CH ₂ -CH ₂	C-CO ₂ C ₂ H ₅	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-2	CH=CH	C-CO ₂ C ₂ H ₅	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-3	CH ₂ -CH ₂	C-CO ₂ H	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-4	CH ₂ -CH ₂	C-H	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-5	CH ₂ -CH ₂	C-Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-6	CH=CH	C-Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-7	C(Cl)=CH	C-Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-8	CH ₂ -CH ₂	C-Br	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-9	CH ₂ -CH ₂	C-CN	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-10	CH ₂ -CH ₂	C-CF ₃	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-11	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OH	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-12	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ F	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-13	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OCH ₃	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-14	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OEt	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-15	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OBn	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-16	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OBn -OCH ₃ (p)	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-17	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-18	CH ₂ -CH ₂	C-CH ₂ OPh	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-38	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	H
化合物 V-39	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-F
化合物 V-40	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-F
化合物 V-41	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-Cl

〈表 3〉

化合物 V-42	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-CH ₃
化合物 V-43	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-CF ₃
化合物 V-44	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-OCH ₃
化合物 V-45	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	4-OCH ₃
化合物 V-46	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3-Cl, 4-F
化合物 V-47	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ S	3, 5-diCl
化合物 V-48	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	H
化合物 V-49	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-F
化合物 V-50	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-F
化合物 V-51	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-Cl
化合物 V-52	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-CH ₃
化合物 V-53	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-CF ₃
化合物 V-54	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-OCH ₃
化合物 V-55	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	4-OCH ₃
化合物 V-56	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3-Cl, 4-F
化合物 V-57	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO	3, 5-diCl
化合物 V-58	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	H
化合物 V-59	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-F
化合物 V-60	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-OCH ₃
化合物 V-61	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-F
化合物 V-62	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-Cl
化合物 V-63	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-CH ₃
化合物 V-64	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-CF ₃
化合物 V-65	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-66	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3-Cl, 4-F
化合物 V-67	O-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3, 5-diCl
化合物 V-68	O-CH ₂	N	C-CH ₃	H ₂ NSO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-69	O-CH ₂	N	C-CH ₃	F	4-SCH ₃
化合物 V-70	O-CH ₂	N	C-CH ₃	F	4-SOCH ₃
化合物 V-71	O-CH ₂	N	C-CH ₃	F	4-SO ₂ CH ₃
化合物 V-72	O-CH ₂	N	C-CH ₃	F	4-SO ₂ NH ₂
化合物 V-73	O-CH ₂	N	C-H	CH ₃ S	4-F
化合物 V-74	O-CH ₂	N	C-H	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-75	O-CH ₂	N	C-Cl	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-76	O-CH ₂	N	C-Br	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃

〈表 4〉

化合物 V-77	O-CH ₂	N	C-CF ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-78	O-CH ₂	N	C-CN	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-79	O-CH ₂	N	C-NO ₂	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-19	O-CH ₂	C-CO ₂ C ₂ H ₅	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-20	O-CH ₂	C-CO ₂ H	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-21	O-CH ₂	C-H	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-22	O-CH ₂	C-Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-23	O-CH ₂	C-Br	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-24	O-CH ₂	C-CF ₃	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-25	O-CH ₂	C-CH ₂ OH	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-26	O-CH ₂	C-CH ₂ F	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-27	O-CH ₂	C-CHO	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-28	O-CH ₂	C-CHF ₂	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-29	O-CH ₂	C-CN	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-30	O-CH ₂	C-CH ₂ OCH ₃	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-31	O-CH ₂	C- CH ₂ OC ₂ H ₅	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-32	O-CH ₂	C-CH ₂ OBn	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-33	O-CH ₂	C-CH ₂ OBn -OCH ₃ (p)	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-34	O-CH ₂	C-CH ₂ Cl	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-35	O-CH ₂	C-CH ₂ OPh	N	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 XI-36	O-CH ₂	C-CO ₂ C ₂ H ₅	N	CH ₃ SO ₂	4-F
化合物 V-80	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	H
化合物 V-81	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-F
化合物 V-82	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-Cl
化合物 V-83	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-CH ₃
化合物 V-84	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-85	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	4-SCH ₃
化合物 V-86	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ SO ₂	3, 5-diCl
化合物 V-87	S-CH ₂	N	C-II	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-88	S-CH ₂	N	C-Br	CH ₃ SO ₂	4-OCH ₃
化合物 V-89	S-CH ₂	N	C-CH ₃	CH ₃ O	4-SO ₂ CH ₃

〈表 5〉

〔表 2〕 代表的被験化合物の COX-2 阻害作用及び選択性

化合物番号	COX1 IC ₅₀ (μ M)	COX2 IC ₅₀ (μ M)	選択性
化合物 V-27	NT	(55%)	UD
化合物 V-26	>100	0.49	>204
化合物 V-34	>100	0.50	>200
化合物 V-35	>100	2.49	>40
化合物 V-36	>100	1.69	>59
化合物 X I-1	>100	1.80	>56
化合物 X I-2	>100	7.49	>13
化合物 X I-4	>100	7.18	>14
化合物 X I-5	NT	1.69	UD
化合物 X I-8	>100	0.17	>588
化合物 X I-9	>100	1.85	>54
化合物 X I-10	24.4	0.18	136
化合物 X I-11	NT	35.46	UD
化合物 X I-12	NT	11.11	UD
化合物 X I-13	>100	3.44	>29
化合物 X I-15	26.6	0.21	127
化合物 X I-16	>100	2.60	>38
化合物 X I-18	>100	0.16	>625
化合物 X I-19	>100	0.87	>115
化合物 X I-24	>100	0.23	>435
化合物 X I-32	>100	0.58	>172
SC-58635	12.18-27.17	1.56-8.21	1.0-17.4
DCF-Na	0.042	0.029-0.082	0.5-1.4

(%): 1 mM での阻害作用。NT: 未試験。UD: 未決定。

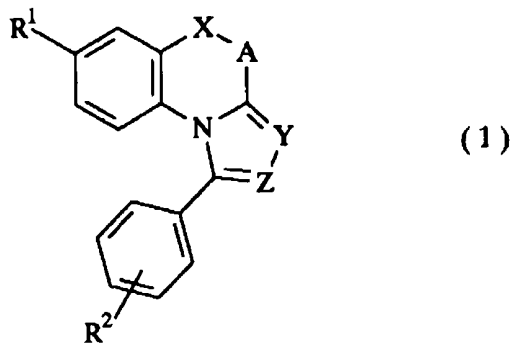
選択性: IC₅₀(COX-1)/IC₅₀(COX-2)。

産業上の利用可能性

本発明の三環性縮合イミダゾール化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2に対する阻害作用を有し、かつ副作用が少ないため、抗炎症薬として用いることができる。したがって、本発明は、医薬業界において、優れた技術的価値を有するものである。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(式中、 R^1 は、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、またはハロゲン原子、

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、トリハロゲノメチル基、低級アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、モノまたはジハロゲン原子、

$X-A$ は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、または $-C(R^3)=C(R^4)-$ であって、この場合、 n は1-3の整数、 R^3 、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子であり、

$Y-Z$ は、 $=C(R^5)-N=$ 、 $=N-C(R^6)=$ 、または $=C(R^5)-C(R^6)=$ であって、この場合、

R^5 、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシメチル基、モノハロゲノメチル基、ジハロゲノメチル基、トリハロゲノメチル基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシメチル基、置換または非置換のアラルキルオキシメチル基、またはアリールオキシメチル基であることを示す)

で表される三環性縮合イミダゾール誘導体。

2. 請求項1記載の三環性縮合イミダゾール誘導体を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤。

3. 請求項1記載の三環性縮合イミダゾール誘導体を有効成分とする医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, 102, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04, A61K31/4745,
5383, 542, 407, 4188, A61P43/00, 29/00

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.Cl⁷ C07D471/00-102, C07D487/00-04, C07D498/00-04, C07D513/00-04,
A61K31/395-542, A61P43/00, 29/00

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

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)
CYCLOOXYGENASE, INHIBIT, BLOCK, INFLAMMATORY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5547975, A (JOHN J. TALLEY), 20 August, 1996 (20.08.96) & WO, 96/009304, A1 & AU, 3548795, A	1-3
A	SHRISHAR, D. R., Synthesis & Biological Activity of Some Substituted 4H- [1,2,4]Triazolo[3,4-c] [1,4]benzoxazines & 4H- [1,2,4] Triazolo[3,4-c] [1,4]benzothiazines, Indian J. Chem., Sect. B, 23B(5), 1984, p.445-448	1-3
A	JP, 61-118386, A (MAY AND BAKER LTD.), 05 June, 1986 (05.06.86) & EP, 174833, A2 & GB, 8422918, A	1-3
A	GAROFALO, A., SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF CONFORMATIONALLY RESTRICTED ANALOGS OF TOLMETIN AND KETOROLAC, Med. Chem. Res., 4(6), 1994, p.385-395	1-3

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
30 November, 2000 (30.11.00)

Date of mailing of the international search report
16 January, 2001 (16.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D471/04, 102, C07D487/04, C07D498/04, C07D513/04, A61K31/4745, 5383, 542, 407, 4188, A61P43/00, 29/00

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.⁷ C07D471/00-102, C07D487/00-04, C07D498/00-04, C07D513/00-04, A61K31/395-542, A61P43/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)
CYCLOOXYGENASE, INHIBIT, BLOCK, INFLAMMATORY

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	US, 5547975, A, (JOHN J. TALLEY), 20. 8月. 1996 (20. 08. 96) &WO, 96/009304, A1 &AU, 3548795, A	1-3
A	SHRISHAR, D. R., Synthesis & Biological Activity of Some Substituted 4H-[1, 2, 4]Triazolo[3, 4-c][1, 4]benzoxazines & 4H-[1, 2, 4] Triazolo[3, 4-c][1, 4]benzothiazines, Indian J. Chem., Sect. B, 23B(5), 1984, p. 445-448	1-3

C欄の続きにも文献が列举されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願


の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30. 11. 00

国際調査報告の発送日 16.01.01

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

特許庁審査官 (権限のある職員)
齋藤 恵  4 P 3040
電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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	JP, 61-118386, A, (MAY AND BAKER LTD.), 5.6月.1986(05.06.86) &EP, 174833, A2 &GB, 8422918, A	1-3
A	GAROFALO, A., SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF CONFORMATIONALLY RESTRICTED ANALOGS OF TOLMETIN AND KETOROLAC, Med. Chem. Res., 4(6), 1994, p.385-395	1-3