

PCT

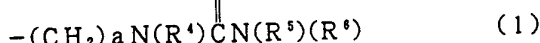
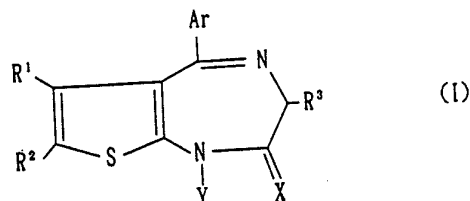
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5<br>C07D 495/04, 495/14<br>A61K 31/55                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | A1 | (11) 国際公開番号 WO 94/06802<br><br>(43) 国際公開日 1994年3月31日 (31.03.1994)                                                            |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP93/01329<br>(22) 国際出願日 1993年9月16日 (16. 09. 93)<br><br>(30) 優先権データ<br>PCT/JP92/01198 1992年9月18日 (18. 09. 92) JP<br><br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>吉富製薬株式会社<br>(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)<br>[JP/JP]<br>〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>森脇 稔 (MORIWAKI, Minoru) [JP/JP]<br>木谷裕之 (KITANI, Hiroyuki) [JP/JP]<br>江原秀二 (EHARA, Syuji) [JP/JP]<br>安松 浩 (YASUMATSU, Hiroshi) [JP/JP]<br>〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地<br>吉富製薬株式会社 中央研究所内 Fukuoka, (JP)<br>小松弘嗣 (KOMATSU, Hirotsugu) [JP/JP]<br>〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号<br>吉富製薬株式会社 東京研究所内 Saitama, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime)<br>〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル<br>Osaka, (JP) |    | (81) 指定国<br>CA, HU, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br>添付公開書類 国際調査報告書 |

(54) Title : THIENODIAZEPINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

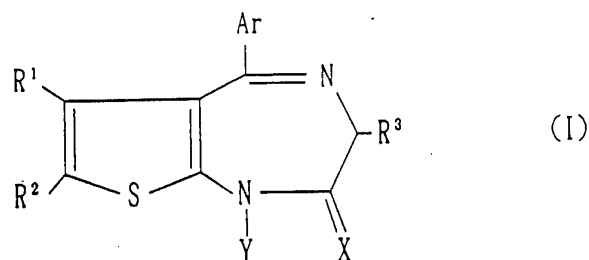
(54) 発明の名称 チエノジアゼピン化合物およびその医薬用途



## (57) Abstract

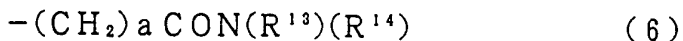
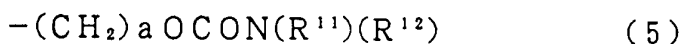
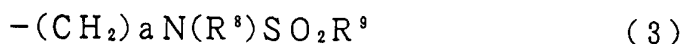
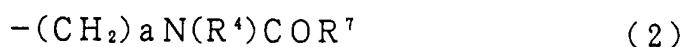
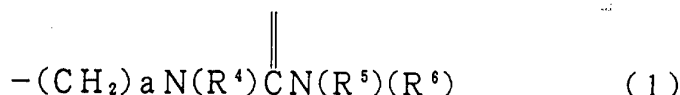
A thienodiazepine compound represented by general formula (I), a salt thereof, and a medicinal use thereof, wherein  $R^3$  represents a group represented by any of the following formulae: (1),  $-(CH_2)_a N(R^4)COR^7$  (2),  $-(CH_2)_a N(R^8)SO_2R^9$  (3),  $-(CH_2)_a N(R^8)COOR^{10}$  (4),  $-(CH_2)_a OCON(R^{11})(R^{12})$  (5),  $-(CH_2)_a CON(R^{13})(R^{14})$  (6),  $-(CH_2)_a OCOR^{15}$  (7),  $-(CH_2)_a O-SO_2R^{16}$  (8),  $-(CH_2)_a COR^{17}$  (9) and  $-(CH_2)_a S(O)_n R^{18}$  (10),  $a$  represents an integer of 0, 1 to 6;  $Z$  represents oxygen or sulfur; and  $X$  represents oxygen or sulfur, provided that  $X$  and  $Y$  may be combined together to represent  $=N-N=C(R^{20})-$  or  $=N-CH=C(R^{20})-$ . This compound has CCK antagonism, gastrin antagonism and cell fusion inhibitor activity, thus being useful as a medicine.

(57) 要約 一般式 (I) :



(式中、R<sup>3</sup> は式 :

Z



(式中、a は 0 または 1 ~ 6 の整数を、Z は酸素原子または硫黄原子を、X は酸素原子または硫黄原子を示す。また、X と Y は互いに結合して  
 $=N-N=C(R^{20})$  - または  $=N-CH=C(R^{20})$  - により表される基を示すこともある) により表されるチエノジアゼピン化合物またはその塩およびその医薬用途。上記化合物は、CCK 拮抗作用、ガストリン拮抗作用および細胞接着阻害作用を有し、医薬として有用である。

情報としての用途のみ

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

AT オーストリア  
 AU オーストラリア  
 BB バルバドス  
 BE ベルギー  
 BF ブルキナ・ファソ  
 BG ブルガリア  
 BJ ベナン  
 BR ブラジル  
 BY ベラルーシ  
 CA カナダ  
 CF 中央アフリカ共和国  
 CG コンゴ  
 CH スイス  
 CI コート・ジボアール  
 CM カメルーン  
 CN 中国

CS チェコスロヴァキア  
 CZ チェッコ共和国  
 DE ドイツ  
 DK デンマーク  
 ES スペイン  
 FI フィンランド  
 FR フランス  
 GA ガボン  
 GB イギリス  
 GN ギニア  
 GR ギリシャ  
 HU ハンガリー  
 IE アイルランド  
 IT イタリア  
 JP 日本  
 KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国  
 KZ カザフスタン  
 LI リヒテンシュタイン  
 LK スリランカ  
 LU ルクセンブルグ  
 LV ラトヴィア  
 MC モナコ  
 MG マダガスカル  
 ML マリ  
 MN モンゴル  
 MR モーリタニア  
 MW マラウイ  
 NE ニジェール  
 NL オランダ  
 NO ノルウェー  
 NZ ニュー・ジーランド

PL ポーランド  
 PT ポルトガル  
 RO ルーマニア  
 RU ロシア連邦  
 SD スーダン  
 SE スウェーデン  
 SI スロヴェニア  
 SK スロヴァキア共和国  
 SN セネガル  
 TD チャド  
 TG トーゴ  
 UA ウクライナ  
 US 米国  
 UZ ウズベキスタン共和国  
 VN ヴェトナム

## 明 細 書

## チエノジアゼピン化合物およびその医薬用途

## 「技術分野」

本発明はコレシストキニンおよびガストリンに対し優れた拮抗作用を有し、かつ優れた細胞接着阻害作用を有する新規なチエノジアゼピン化合物またはその塩およびその医薬用途に関する。

## 「背景技術」

コレシストキニン（以下、CCKとも言う）はアミノ酸33個からなるニューロペプチドであり、C末端側の8個のアミノ酸からなるCCK-8でも活性を有している。ガストリンはアミノ酸34個からなり、C末端側の5個のアミノ酸からなるペンタガストリンでも活性を示し、ペンタガストリンのアミノ酸配列はCCKのN末端と同一である。両者およびその受容体は共に胃腸組織や中枢神経系に存在し、膵臓酵素分泌や胃酸分泌の制御および不安等の情動にも関与していると考えられている。

これらCCKおよびガストリンに対し拮抗作用を有する化合物は、膵臓障害や胃腸系潰瘍などの疾患の予防または治療薬として、また抗不安薬としても有望視され、現在までに多数の拮抗性物質が研究されてきている。

CCK拮抗物質としては、ベンゾトリプト〔プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユー・エス・エー（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.）、第78巻、第6304頁（1981年）〕が、ガストリン拮抗物質としてはプログルミド〔ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）第27巻、第1597頁（1984年）〕が知られている。しかしながらこれらの作用は比較的弱く、更に高い活性を有し、安全性の優れた化合物が望まれている。

また、ペプチド系拮抗物質については、その作用の持続が短いこと、不安定であること、および吸収性が良くないことなどの面で必ずしも満足のいくものではない。

さらに、近年になって、いくつかの炎症性疾患およびアレルギー性疾患の発症・

進行に対し種々の細胞接着分子が深く関与していることが明らかになってきており、細胞接着阻害作用を有する化合物が優れた抗炎症薬または抗アレルギー薬となり得ることが期待されている。例えば、プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユー・エス・エー（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.）、第88巻（1991年）355～359頁には、N-（フルオレニル-9-メトキシカルボニル）アミノ酸類が白血球接着を阻害することにより種々の動物炎症モデルにおける反応を抑制することが、また、アメリカン・フェデレーション・フォー・クリニカル・リサーチ・アニュアル・ミーティング（American Federation for Clinical Research Annual Meeting. 1991年5月6日）の抄録には同系化合物が白血球上の接着分子（CD18など）発現を抑制することにより血管内皮細胞への白血球接着が阻害されることなどが記載されている。

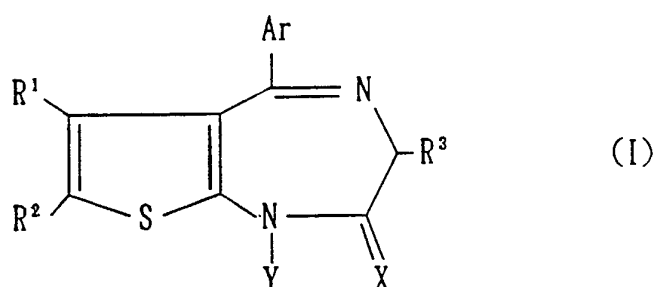
一方、国際出願公開WO 89/05812号公報および特開平3-223290号公報にはCCK拮抗作用またはガストリン拮抗作用を有するチエノジアゼピン化合物が開示されている。

上記したような、現在まで報告されているCCK拮抗薬およびガストリン拮抗薬は、その効果が決して満足できるものではなく、より優れた作用を有する化合物の開発が望まれている。また、血管内皮細胞への白血球接着阻害作用を有する優れた抗炎症薬、抗アレルギー薬の開発も望まれている。

#### 「発明の開示」

本発明者らは、より優れたCCK拮抗薬、ガストリン拮抗薬および／または細胞接着阻害薬を開発することを目的に鋭意探索した結果、ある種のチエノジアゼピン化合物が優れたCCK拮抗作用、ガストリン拮抗作用または血管内皮細胞への白血球接着を阻害する作用を有していることを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は一般式：



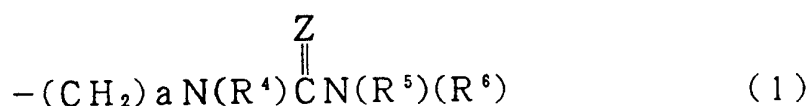
〔式中、Arは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールを示す。〕

R<sup>1</sup> は水素、ハロゲンまたは炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。

R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、炭素数1～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、炭素数2～20個のアルケニルまたは炭素数2～20個のアルキニルを示す。

あるいは、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> は互いに結合して5～7員環を形成してもよく、また、ヘテロ原子とともに5～7員環の複素環を形成してもよく、さらにこれらは置換基を有していてもよい。

R<sup>3</sup> は式：

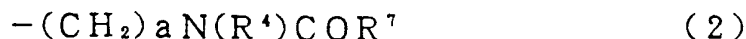


〔式中、aは0または1～6の整数を示す。Zは酸素原子または硫黄原子を示す。〕

R<sup>4</sup> は水素、炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> は同一または異なり、それぞれ水素、炭素数1～20個のアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。〕

により表される基、

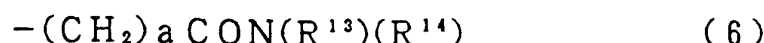
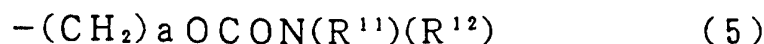
式：



(式中、aは0または1～6の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素、炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアルキルを示す。R<sup>7</sup>は炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。)

により表される基、あるいは

式：



(式中、aは0または1～6の整数を示す。R<sup>8</sup>は水素、炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアルキルを示す。R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>は同一または異なり、それぞれ水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有してい

てもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ はそれぞれ炭素数1～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。 $n$ は0、1または2を示す。)

から選ばれる基を示す。

$X$ は酸素原子または硫黄原子を示す。

$Y$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式： $-(CH_2)_bCOOR^{18}$

(ここで、 $R^{18}$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。 $b$ は1～6の整数を示す。)により表される基を示す。

または、 $X$ と $Y$ は互いに結合して $=N-N=C(R^{20})-$ または

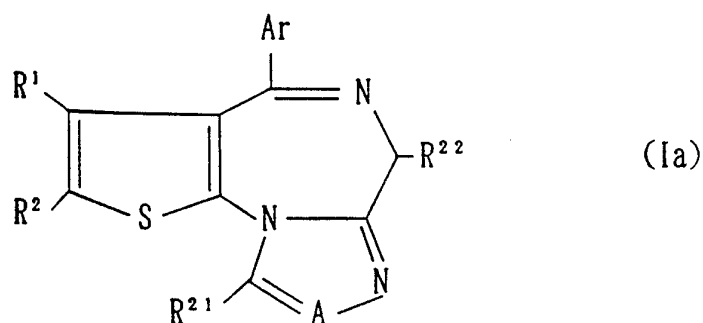
$=N-CH=C(R^{20})-$  (ここで、 $R^{20}$ は水素、ハロゲン、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式： $-(CH_2)_bCOOR^{20'}$  (ここで、 $R^{20'}$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。 $b$ は1～6の整数を示す。))により表される基を示す。))により表される基を示す。

ただし、 $R^3$ が前記(1)または(2)により表される基であるとき、 $X$ と $Y$ は互いに結合して $=N-N=C(R^{21})-$ または $=N-CH=C(R^{21})-$  (ここで、 $R^{21}$ は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリール

アルキルを示す。)により表される基を示す。また、 $R^3$  が前記(7)により表される基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$ が水素または炭素数1～4個のアルキル、 $X$ が酸素原子、 $Ar$ がハロゲン置換フェニル、かつ $a$ が0のとき、 $R^{15}$ は炭素数5～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。]

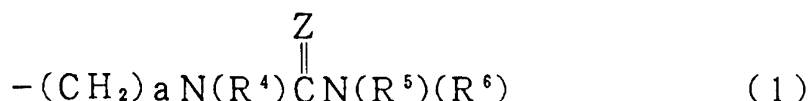
により表されるチエノジアゼピン化合物またはその塩に関する。

一般式(I)の化合物の具体例としては、一般式:



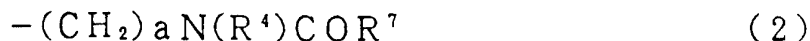
〔式中、 $Ar$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^{21}$  は前記に記載の通りである。 $A$  は窒素原子または $CH$ を示す。

$R^{22}$  は式:



(式中、各記号は前記に記載の通りである。)

により表される基、または式:

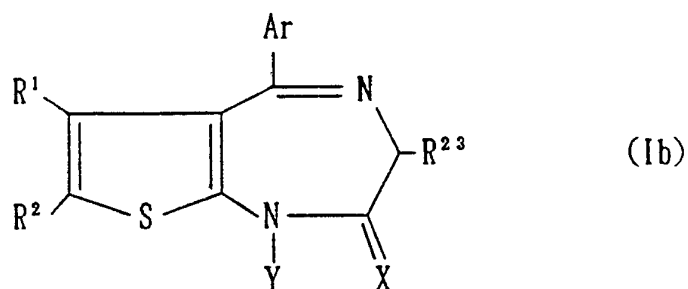


(式中、各記号は前記に記載の通りである。)

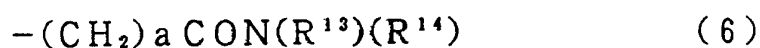
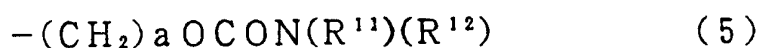
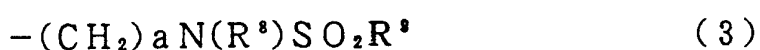
により表される基を示す。]

により表される化合物またはその塩、および

一般式:



〔式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびYは前記に記載の通りである。R<sup>23</sup>は式：



（式中、各記号は前記に記載の通りである。ただし、R<sup>23</sup>が前記（7）により表される基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Yが水素または炭素数1～4個のアルキル、Xが酸素原子、Arがハロゲン置換フェニル、かつaが0のとき、R<sup>15</sup>は炭素数5～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。）

から選ばれる基を示す。〕

により表される化合物またはその塩が挙げられる。

一般式（Ia）の好ましい化合物としては、

N-（4-（2-クロロフェニル）-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕

ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(2-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(フェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6 H-チ  
エノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼ  
ピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-  
シクロヘキシル-2-エチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(3-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-  
シクロヘキシル-2-エチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6 H-チ  
エノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼ  
ピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘプチル-2-エチル-6

H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチ  
ル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1,  
4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチ  
ル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1,  
4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-クロロフェニル)ウレア、および

(+)-N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-  
2-エチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-  
a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレ  
アから選ばれる化合物またはその塩が挙げられる。

また、一般式(I b)の好ましい化合物としては、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-  
6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(3-メチルフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル  
-9-メチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3  
-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(3-クロロフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル  
-9-メチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3  
-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチ  
ル-9-メチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4,  
3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(3-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチ  
ル-9-メチル-6 H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4,  
3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

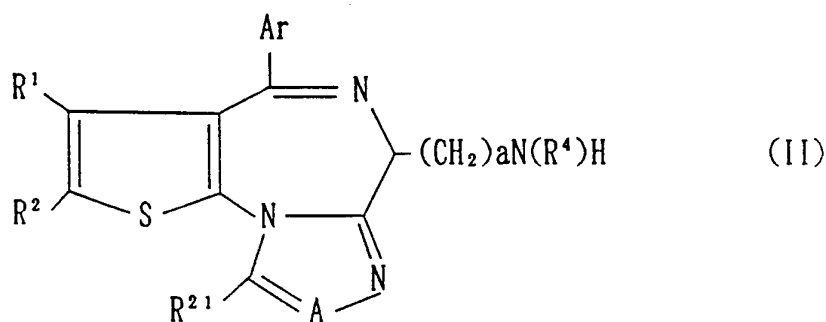
N-(4-(2-クロロフェニル)-2-(4-イソブチルフェニル)エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

(5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 4〕ジアゼピン-3-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメート、および

(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメート

から選ばれる化合物またはその塩が挙げられる。

また、本発明は一般式(I)、(Ia)または(Ib)の化合物の治療上有効量と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物、および一般式：



(式中、Aは窒素原子またはCHを示す。他の各記号は、前記に記載の通りである。)

により表されるチエノジアゼピン化合物またはその塩も提供する。

上記一般式(I)に関し、アリールとは、その芳香環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられ、特に、フェニルが好ましい。

ヘテロアリアルとは、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄等であり、その環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよく、たとえば、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、キノリル（2-キノリル、3-キノリルなど）、インドリル（2-インドリル、3-インドリルなど）、チエニル（2-チエニル、3-チエニル）、フリル（2-フリル、3-フリル）、ベンゾフラニル（2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニルなど）、1H-ベンゾイミダゾール-2-イル、2-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリルなどが挙げられ、特に、ピリジル、2-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリルが好ましい。

ハロゲンとは塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を示す。

炭素数1～20個のアルキルとは、直鎖または分枝状でもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、第3級ペンチル、ヘキシル、オクチル、2-エチルヘキシル、2, 2-ジエチルオクチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、オクタデシル、エイコシルなどが挙げられる。該アルキルの好ましい炭素数は1～6個であり、特に1～4個が望ましい。

置換基を有していてもよいアラルキルとは、アルキル部の炭素数が1～6個、好ましくは1～4個であって、その芳香環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよく、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、4-フェニル-3-メチルブチルなどが挙げられ、特にベンジル、2-フェニルエチルが好ましい。

炭素数2～20個のアルケニルとは、ビニル、プロペニル、2-メチル-1-

プロペニル、3-メチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-1-ブテニル、3, 4, 5-トリメチル-1-ブテニル、3-ブテニル、3-ヘキセニル、5-ドデセニル、6-エチル-3-デセニル、11, 11-ジメチル-7-テトラデセニル、14-オクタデセニル、8-エイコセニルなどが挙げられる。該アルケニルの好ましい炭素数は、2~8個であり、特に2~4個が望ましい。

炭素数2~20個のアルキニルとは、1-プロピニル、3-メチル-1-ブチニル、1, 4-ジメチル-1-ヘキシニル、エチニル、プロパギル、3-ヘキシニル、3, 4-ジエチル-1-オクチニル、5-ドデシニル、6-エチル-3-デシニル、11, 11-ジメチル-7-テトラデシニル、14-オクタデシニル、8-エイコシニルなどが挙げられる。該アルキニルの好ましい炭素数は、2~8個であり、特に2~4個が望ましい。

置換基を有していてもよいシクロアルキルとは、炭素数3~10個を有し、たとえば、シクロプロピル、2, 3-ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、3-メチルシクロブチル、シクロペンチル、3, 4-ジメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、4-第3級ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、1-アダマンチル、ビスクロ〔3. 3. 0〕オクタン-1-イル、ビスクロ〔3. 3. 1〕ノナン-9-イルなどが挙げられ、特にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-第3級ブチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、1-アダマンチルが好ましい。

置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルとは、シクロアルキル部が炭素数3~10個、アルキル部が炭素数1~6個、好ましくは1~3個であって、たとえばシクロプロピルメチル、2, 3-ジメチルシクロプロピル、シクロブチルメチル、3-メチルシクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、3, 4-ジメチルシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、ノルボルニルメチル、1-アダマンチルメチル、ビスクロ〔3. 3. 0〕オクタン-1-イルメチル、ビスクロ〔3. 3. 1〕ノナン-9-イルメチルなどが挙げられ、特にシクロヘキシルメチルが好ま

しい。

置換基を有していてもよいヘテロアリーラルキルとは、その環上にハロゲン、炭素数1～6個のアルキル、炭素数1～6個のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、シアノおよび水酸基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよく、アルキル部の炭素数が1～4個、好ましくは1～2個であって、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素あるいは硫黄等であるものである。たとえばピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)メチル、キノリル(2-キノリル、3-キノリルなど)メチル、インドリル(2-インドリル、3-インドリルなど)メチル、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)メチル、フリル(2-フリル、3-フリル)メチル、ベンゾフラニル(2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニルなど)メチル、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル、2-ベンゾチアゾリルメチル、2-(2-チエニル)エチル、2-(2-フリル)エチルなどが挙げられる。

$R^1$  と  $R^2$  が互いに結合して5～7員環を形成してもよく、またヘテロ原子とともに5～7員環の複素環を形成してもよく、さらにこれらは置換基を有していてもよい環とは、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、ベンゼン、ジヒドロピラン、ジヒドロチアピラン、テトラヒドロピリジンなどが挙げられ、置換基としては、メチル、エチルなどのアルキル、ベンジル、2-フェニルエチルなどのアラルキルなどが挙げられる。

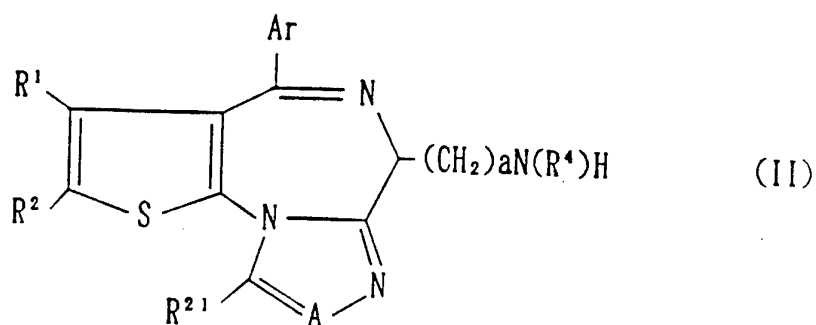
置換基におけるハロゲンとは、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を示し、炭素数1～6個のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、第3級ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数1～6個のアルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、第3級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられ、アルキル、アルコキシは特に炭素数1～4個のものが好ましい。

一般式(I)の化合物の塩としては無機酸または有機酸との酸付加塩、および

無機塩基、有機塩基またはアミノ酸との塩があげられ、本発明の目的からするとそれら塩は無毒性のものが好ましい。

また、一般式 (I)、(I a)、(I b) の化合物は少なくとも 1 個のキラルな炭素原子を有していることから、それに基づくラセミ体、光学活性体またはジアステレオマーなどはすべて本発明に包含されるものである。

一般式 (I) 中、(I a) の化合物は、たとえば一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式：



(式中、 $R^{24}$ は $R^5$  または $R^6$  を示し、 $R^5$ 、 $R^6$ および $Z$ は前記と同義である。により表されるイソシアネートまたはイソチオシアネートとを付加させるか、あるいは一般式：



[式中、 $R^7$  は前記と同義であり、 $W$ は脱離基(水酸基、ハロゲン、エステル基(ペンタクロロフェノキシ、 $p$ -ニトロフェノキシなど)またはチオエステル基(フェニルチオ、2, 6-ジメチルピリジン-4-チオなど)など)を示す。]により表される化合物とを縮合させることにより製造することができる。

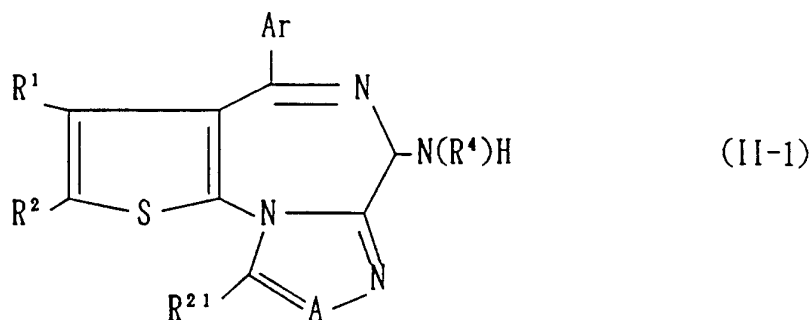
一般式 (II) の化合物と一般式 (III) の化合物との付加反応は、本反応を阻害

しない適当な溶媒中で行われる。溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒を用いる。本反応の温度は用いられる試薬や溶媒により異なるが、一般には $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点が好ましい。

一般式 (II) の化合物と一般式 (IV) の化合物との縮合反応は、適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒を用い、必要により塩基または脱水縮合剤の存在下に $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で行う。

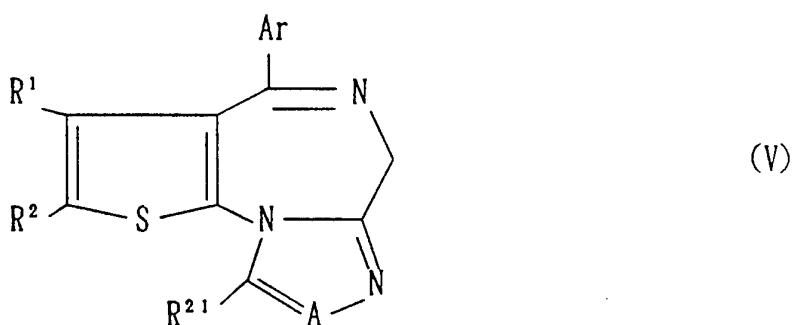
必要により用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウムなど）、または有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルモルホリンなど）が挙げられる。また、必要によりテトラブチルアンモニウムブロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムアイオダイドなどの相関移動触媒を用い、上記の有機溶媒と水との二相系にてアルカリ金属水酸化物を使用することもできる。脱水縮合剤としてはアミド合成に用いられるものがよく、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノメチル)カルボジイミドハイドロクロライド、ジフェニルホスホリルアジド、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイドなどが挙げられる。

一般式 (II) において、a が 0 である一般式：



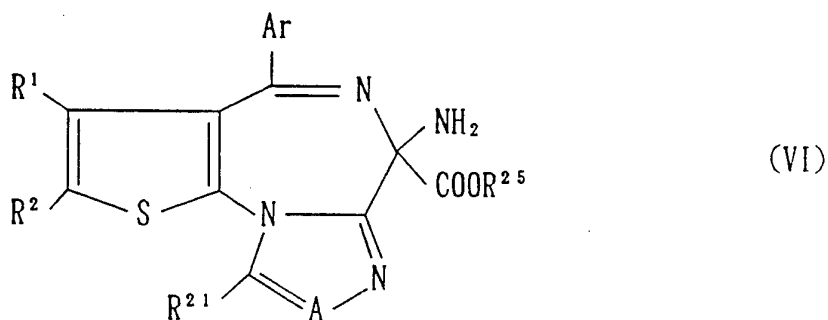
(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物は、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

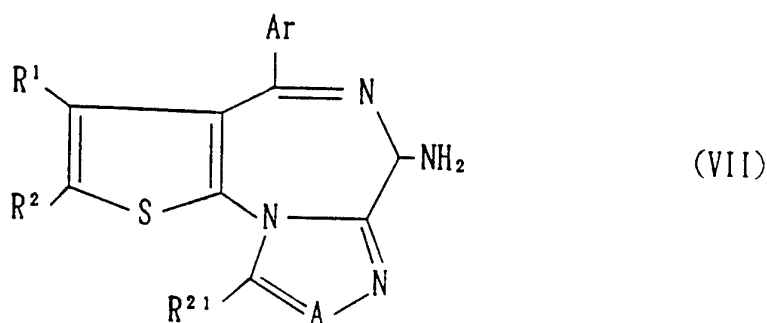
により表される化合物に塩基（水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど）の存在下、炭酸ジアルキル（炭酸ジエチルなど）を反応させて6位にアルコキシカルボニル基（エトキシカルボニルなど）を導入し、次いでO-（2, 4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミンと反応させて一般式：



(式中、R<sup>25</sup>はエチルなどのアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得、この一般式 (VI) の化合物を塩基（水酸化ナトリウム

ム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど)の存在下に水または水と有機溶媒(メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。)との混合溶媒中、約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にし脱炭酸することによって、一般式:



(式中、各記号は前記と同義である。)

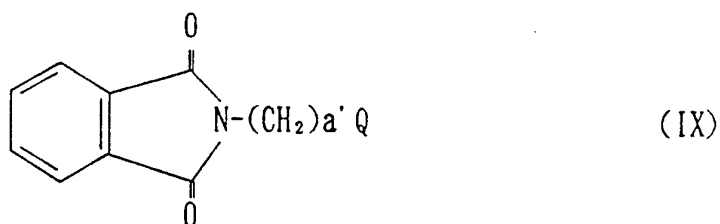
により表される化合物を得、さらに一般式:



(式中、Qはハロゲンを示し、R<sup>4</sup>は前記と同義である。)

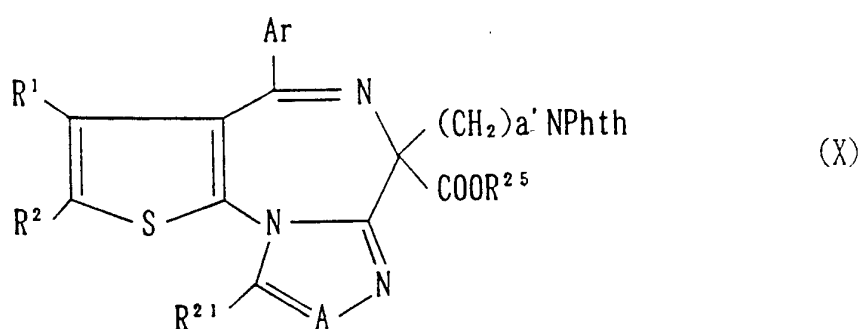
により表されるハロゲン化アルキルを適当な溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下に-20℃から用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下にアルデヒドと反応させることにより得られる。

一般式(II)において、aが1~6である化合物は、上記と同様にして6位にアルコキシカルボニルを導入した後、一般式:



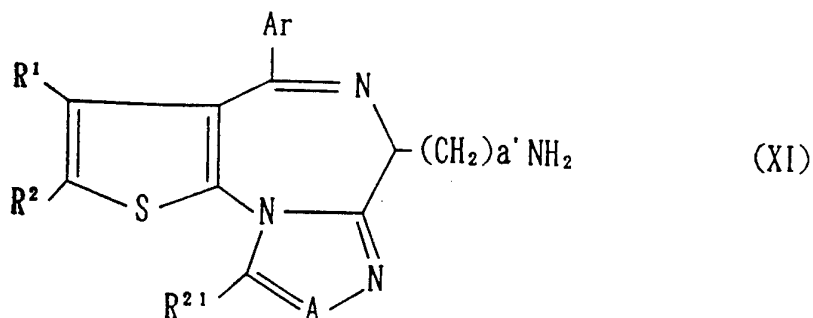
(式中、 $a'$  は 1 ～ 6 の整数、 $Q$  はハロゲンを示す。)

により表される化合物を反応させ、一般式：



(式中、 $Phth$  はフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

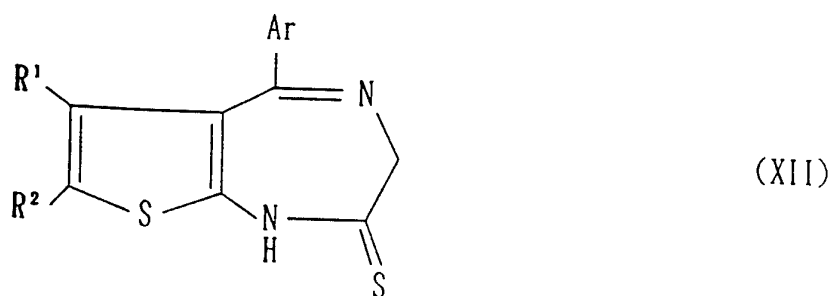
により表される化合物を得、この一般式 (X) の化合物を塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど) の存在下に水または水と有機溶媒 (メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。) との混合溶媒中、約  $0^{\circ}C$  から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にすることによって脱炭酸を行い、次いで適当な溶媒 (水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒など) 中、ヒドラジンを加え  $0^{\circ}C$  から用いる溶媒の沸点までの温度で脱保護することにより一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得、さらに一般式 (VIII) のハロゲン化アルキルを適当な溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基 (水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど) の存在下に  $-20^{\circ}\text{C}$  から用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、アルデヒドと反応させることにより得られる。

また、一般式 (V) において、A が窒素原子である化合物は、特開平 1-79185 号公報、特開平 1-156982 号公報などにより得られる一般式：



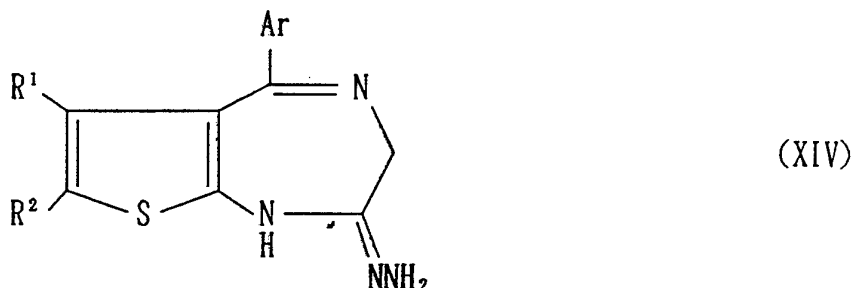
(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物と一般式：



(式中、 $R^{21}$ は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることによって製造されるか、または一般式 (XII) の化合物にヒドラジン水和物を反応させて得られる一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物に一般式：



(式中、 $R^{21}$ は前記と同義である。)

により表される化合物もしくはその反応性誘導体、または一般式：



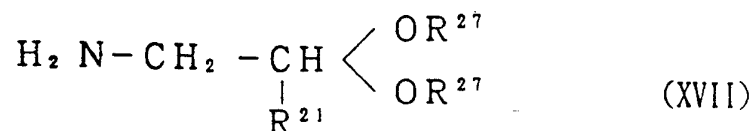
(式中、 $R^{26}$ はメチル、エチルなどのアルキルを示し、 $R^{21}$ は前記と同義である。)  
により表される化合物を反応させることにより製造される。

一般式(XII)の化合物と一般式(XIII)の化合物との反応は、通常、反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど、またはその混合溶媒)中、有機酸(酢酸、プロピオン酸など)、無機酸(塩酸、硫酸など)またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で30分から5時間で進行する。一般式(XII)の化合物とヒドラジン水和物との反応は、通常、反応に不活性な溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)中、0～40℃、5分から3時間程度

で進行する。

一般式(XIV)の化合物と、一般式(XV)の化合物もしくはその反応性誘導体または一般式(XVI)の化合物との反応は、反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど、またはその混合溶媒)中、有機酸(酢酸、プロピオン酸など)、無機酸(塩酸、硫酸など)またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で30分から6時間で進行する。

一般式(V)において、AがCHである化合物は、一般式(XII)の化合物に一般式:



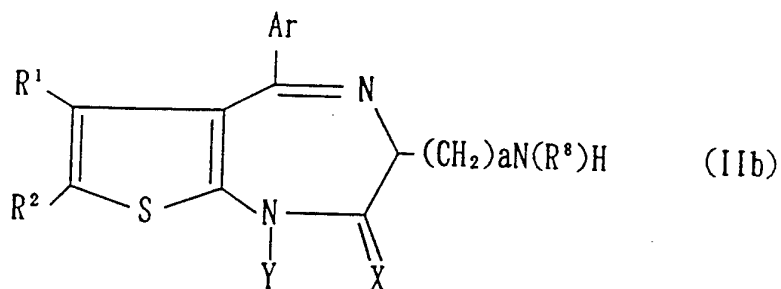
(式中、 $\text{R}^{27}$ はメチル、エチルなどのアルキルまたはベンジルなどのアラルキルを示し、 $\text{R}^{21}$ は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることにより製造される。

反応は、通常、反応に不活性な溶媒(メタノール、エタノール、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの混合溶媒など)中、酸触媒(塩酸、硫酸、ポリリン酸などの鉱酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの低級脂肪酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸など)の存在下に室温~150℃で、好ましくは溶媒の還流下に行われる。上記反応中、酸触媒それ自体が液状であるものを用いる場合は、これに溶媒を兼ねさせることもできる。なお無溶媒で反応を行う場合には、一般式(V)の化合物の融点よりもやや高い温度、通常150~220℃で溶媒反応させることにより行われる。

一般式(I)中、(Ib)の化合物の製造方法は次の通りである。

方法1: 一般式:

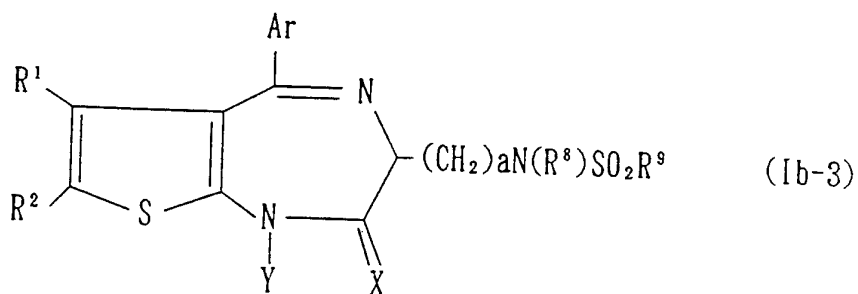


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの不活性溶媒中、必要により塩基（トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなど）の存在下、一般式：



(式中、Qは塩素などのハロゲンを示し、他の各記号は前記と同義である。)  
により表されるスルホン酸ハライドと反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

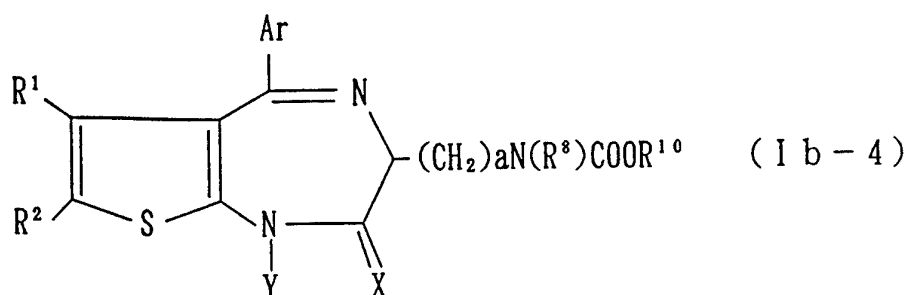
により表される化合物が得られる。

方法2： 一般式 (IIb) の化合物をクロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの不活性溶媒中、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

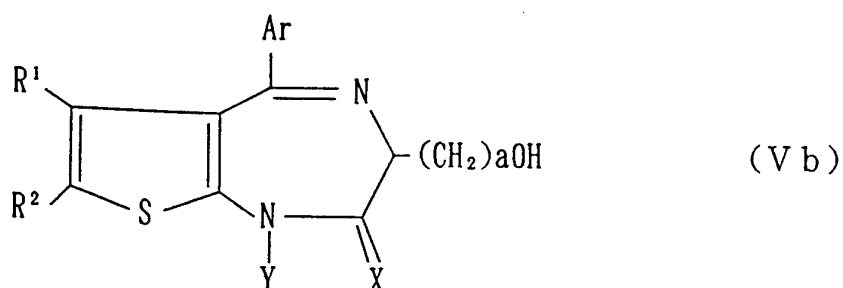
により表されるハロゲン化物と反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

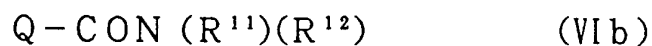
により表される化合物が得られる。

方法 3： 一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素などの不活性溶媒中、一般式：



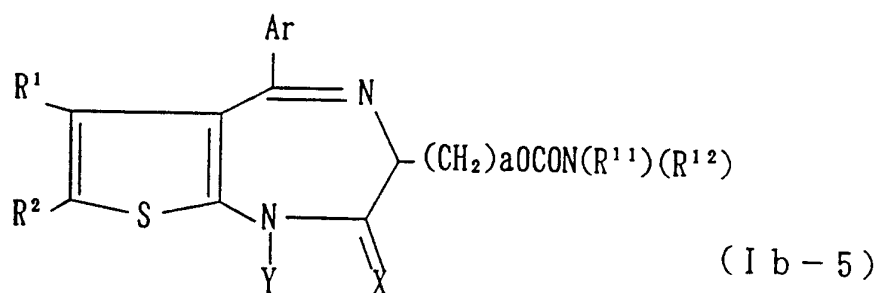
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるハロゲン化物と反応させるか、または一般式：



(式中、 $R^{2*}$ は $R^{11}$ または $R^{12}$ の一方を示す。)

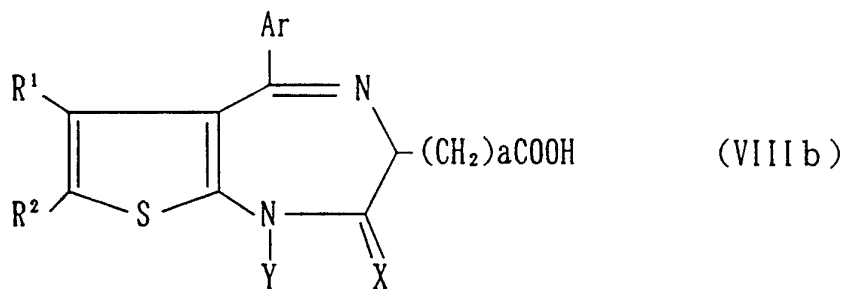
により表されるイソシアネートと反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法4： 一般式：



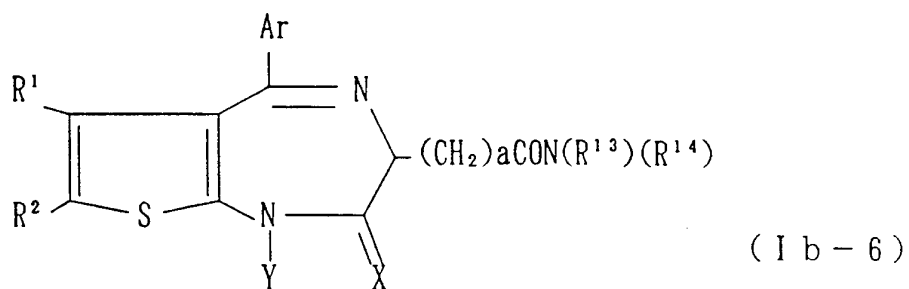
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

反応は、適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの有機溶媒)中、必要により塩基または脱水縮合剤の存在下に $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点までの温度で行う。必要により用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。脱水縮合剤としては、通常ペプチド合成に用いられているものがよく、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノメチル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジド、N-メチル-2-クロロピリジニウムアイオダイド、分子篩などが挙げられる。

方法5： 一般式(Vb)の化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素などの不活性溶媒中、一般式：



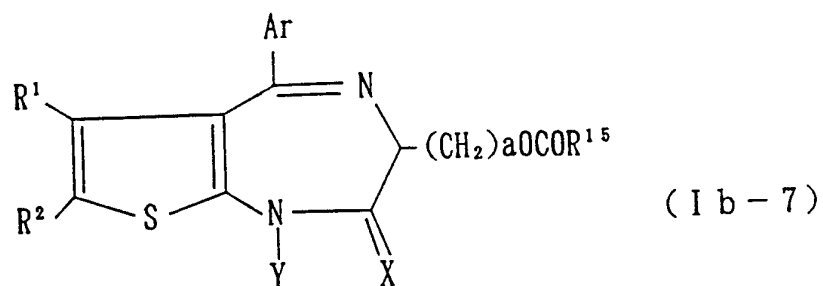
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される酸ハライドと反応させるか、あるいは一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される酸無水物と反応させることにより、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

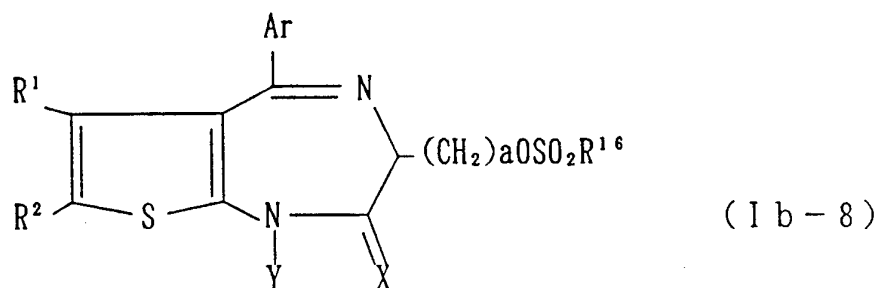
により表される化合物が得られる。

方法6： 一般式(Vb)の化合物と一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

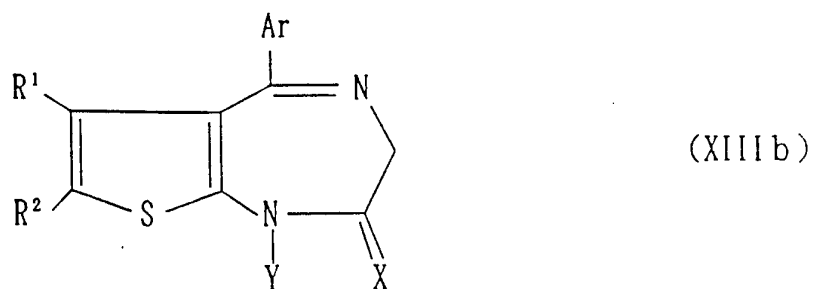
により表される化合物を反応させることによって、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

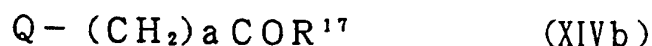
により表される化合物が得られる。

方法7： 一般式：



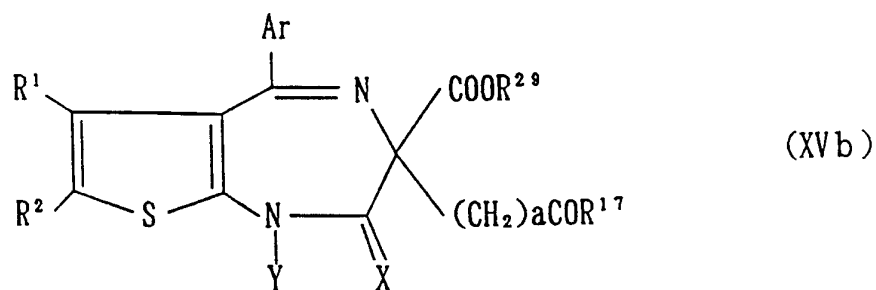
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキルと反応させて、3位にアルコキシカルボニル基を導入し、次いで一般式：



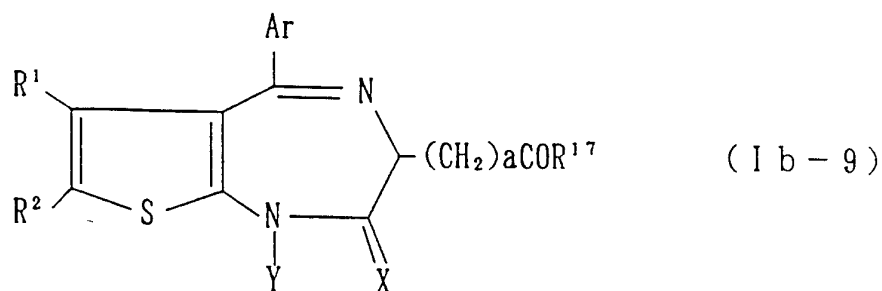
(式中、各記号は前記と同義である。)

のハロゲン化物を反応させ、得られる一般式：



(式中、R<sup>29</sup>はメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

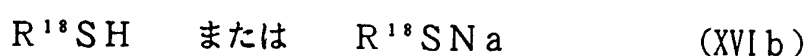
により表される化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウムなどの塩基の存在下に水または水と適当な溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）との混合溶媒中、0℃から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解を行い、さらに、酸（塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸など）を用いて脱炭酸反応を行うことによって、一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

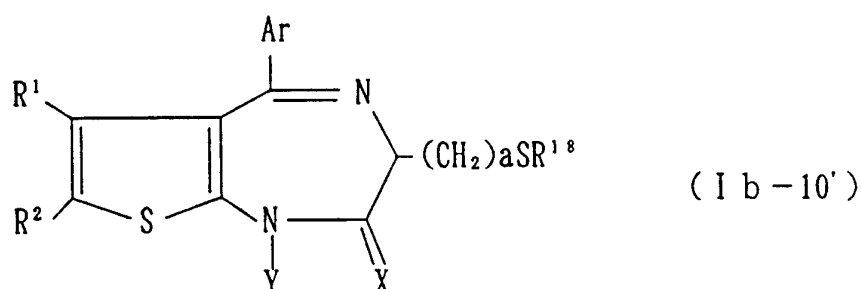
により表される化合物が得られる。

方法 8 : 一般式 (V b) の化合物をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、オキシ塩化リン、三臭化リン、塩素、臭素、N-ブロモコハク酸イミドなどのハロゲン化剤と反応させてハロゲン化し、これを適当な溶媒 (メタノール、エタノール、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドなど) 中で、一般式 :



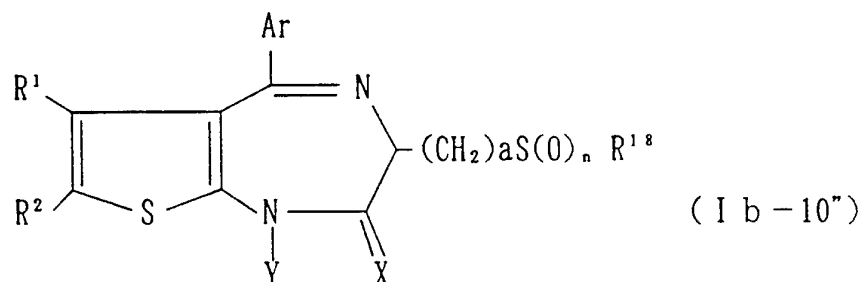
(式中、 $R^{18}$  は前記と同義である。)

により表されるチオールまたはチオラートを反応させることにより、一般式 :



(式中、各記号は前記と同義である。)

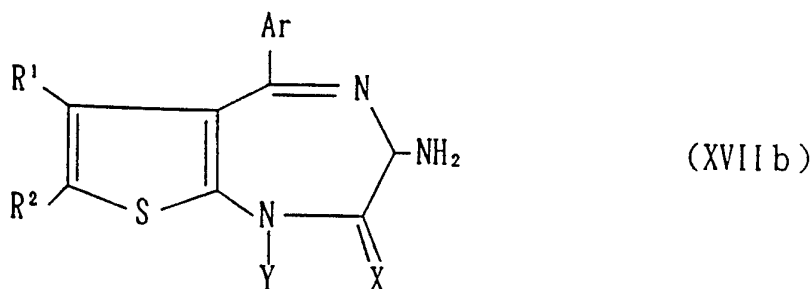
により表される化合物が得られる。この化合物をエタノール、メタノール、酢酸あるいは酢酸と水の混合溶媒中、酸化剤 (過酸化水素、過マンガン酸カリウム、次亜塩素酸ナトリウム、オゾン、酸化ルテニウムなど) で酸化すると、一般式 :



(式中、 $n'$  は1または2を示し、他の各記号は前記と同義である。)  
により表される化合物が得られる。

中間体の製造方法：

一般式 (IIb) において、 $a$  が0である化合物は、特開平2-28181号公報などに記載の方法によって得られる一般式：

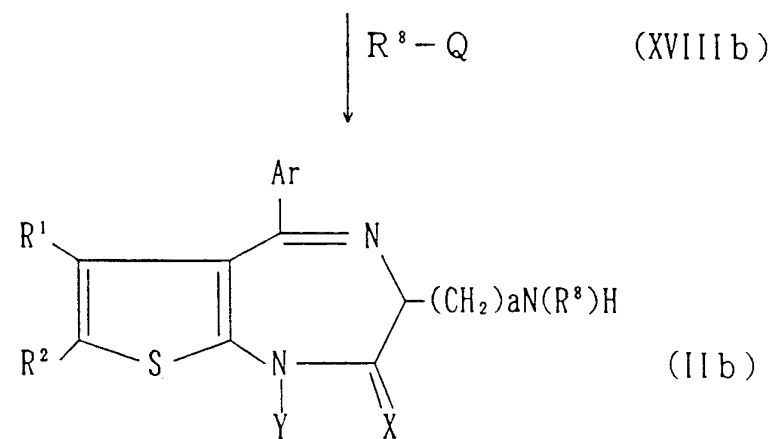
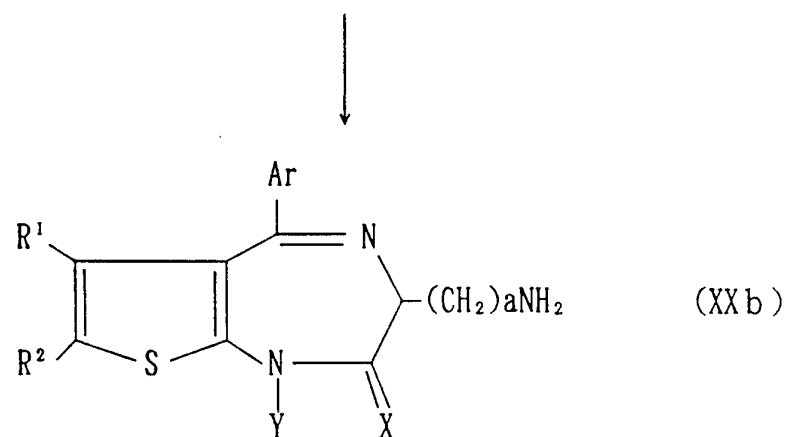
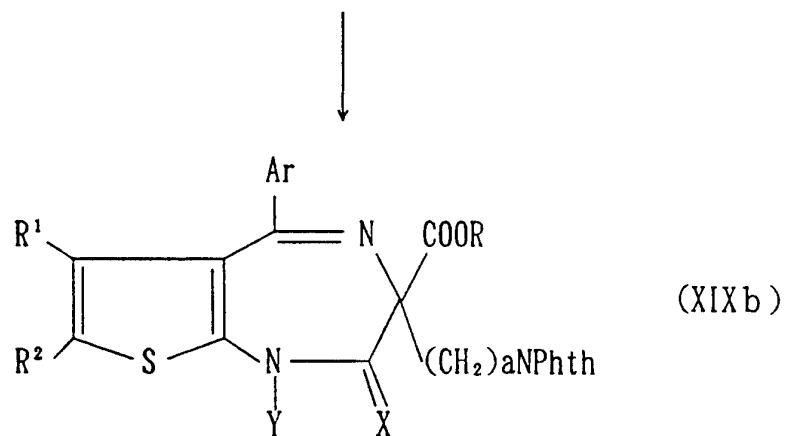
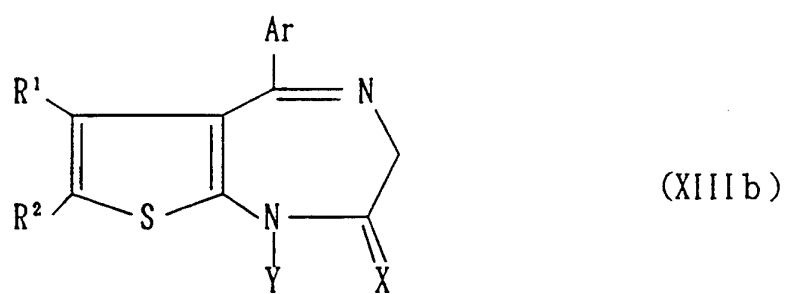


(式中、各記号は前記と同義である。)  
の化合物と一般式：



(式中、 $R^{8'}$  は水素以外の  $R^8$  を示し、 $Q$  は前記と同義である。)  
により表されるハロゲン化アルキルを適当な溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基 (水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど) の存在下に  $-20^{\circ}\text{C}$  から用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下にアルデヒドと反応させることにより得られる。

一般式 (IIb) において、 $a$  が1~6である化合物は、以下に示す合成経路によって合成することができる。

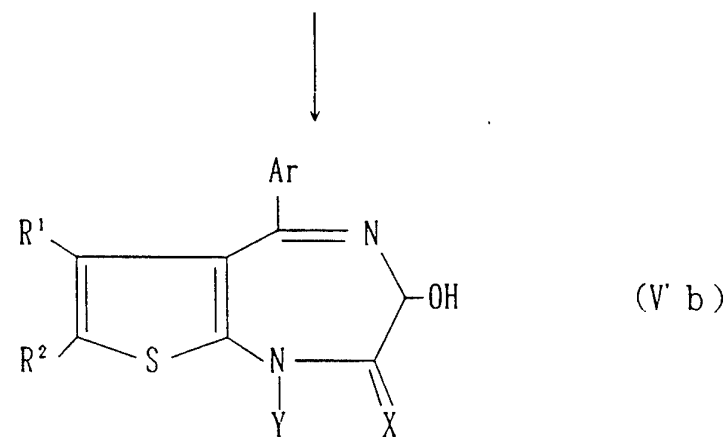
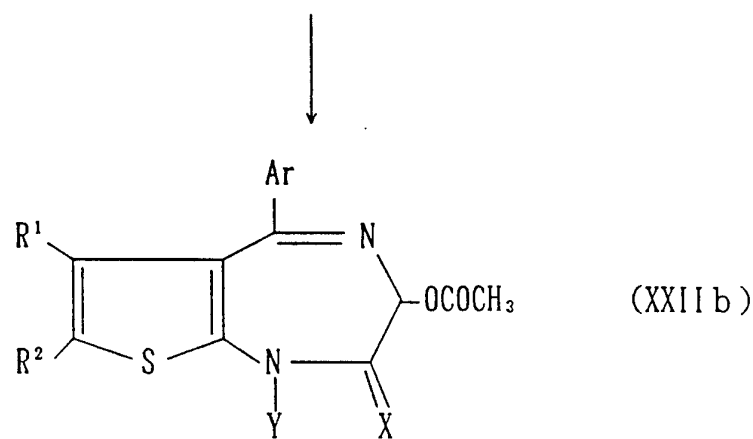
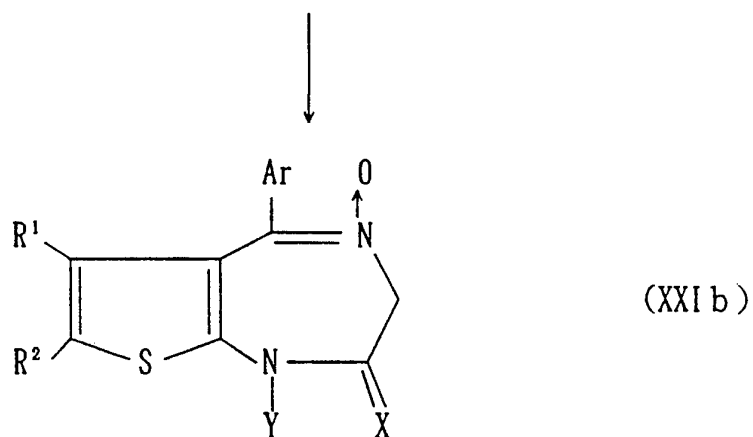
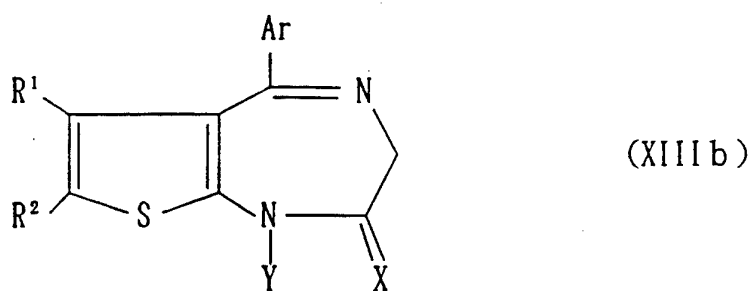


(式中、Rはメチル、エチルなどのアルキルを、Ph t hはフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義である。)

一般式(XIII b)の化合物に塩基(水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど)の存在下、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチルなど)を反応させて3位にアルコキシカルボニル基(エトキシカルボニルなど)を導入し、次いで式： $Q(CH_2)_a NPh t h$

(Ph t hはフタロイルを示し、他の各記号は前記と同義)で表されるハロゲン化物を反応させて一般式(XIX b)の化合物を得る。この一般式(XIX b)の化合物を塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなど)の存在下に水または水と有機溶媒(メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが好ましい。)との混合溶媒中、約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応に付し、得られた反応液を塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にすることによって脱炭酸を行い、次いで適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒など)中、ヒドラジンを加え0℃から用いる溶媒の沸点までの温度で脱保護することにより一般式(XX b)により表される化合物を得、さらに一般式(XVIII b)のハロゲン化アルキルを適当な溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドなど)中、塩基(水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下に-20℃から用いた溶媒の沸点までの温度で反応させるか、あるいは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、アルデヒドと反応させることにより一般式(II b)の化合物が得られる。

一般式(V b)において、aが0である化合物は、以下に示す合成経路によって合成することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

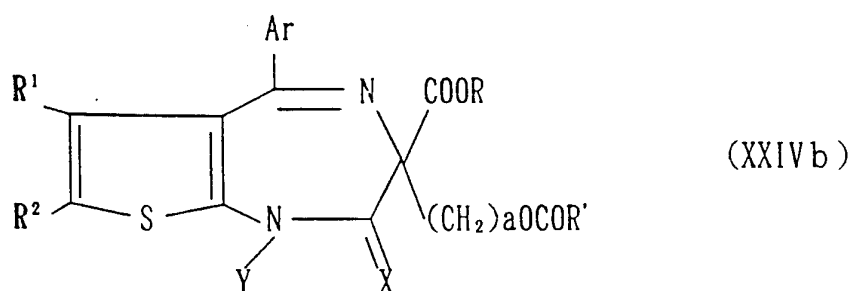
一般式 (XIII b) の化合物をクロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエンなどの不活性溶媒中、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸などの過酸でN-オキシド (XXI b) とし、これを無水酢酸中でポロノフスキー転位反応に付すことによって一般式 (XXII b) で表される化合物とした後、水と適当な有機溶媒 (メタノール、エタノール、イソプロパノールなど) との混合液中で、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウムなどの塩基と反応させて加水分解することにより、一般式 (V' b) の化合物を得る。

一般式 (V b) において、a が 1～6 である化合物は、前記と同様にして、一般式 (XIII b) の化合物の 3 位にアルコキシカルボニル基を導入した後に、一般式：



(式中、R' はメチル、エチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

により表されるハロゲン化物を反応させて得られる一般式：



(式中、各記号は前記と同義である。)

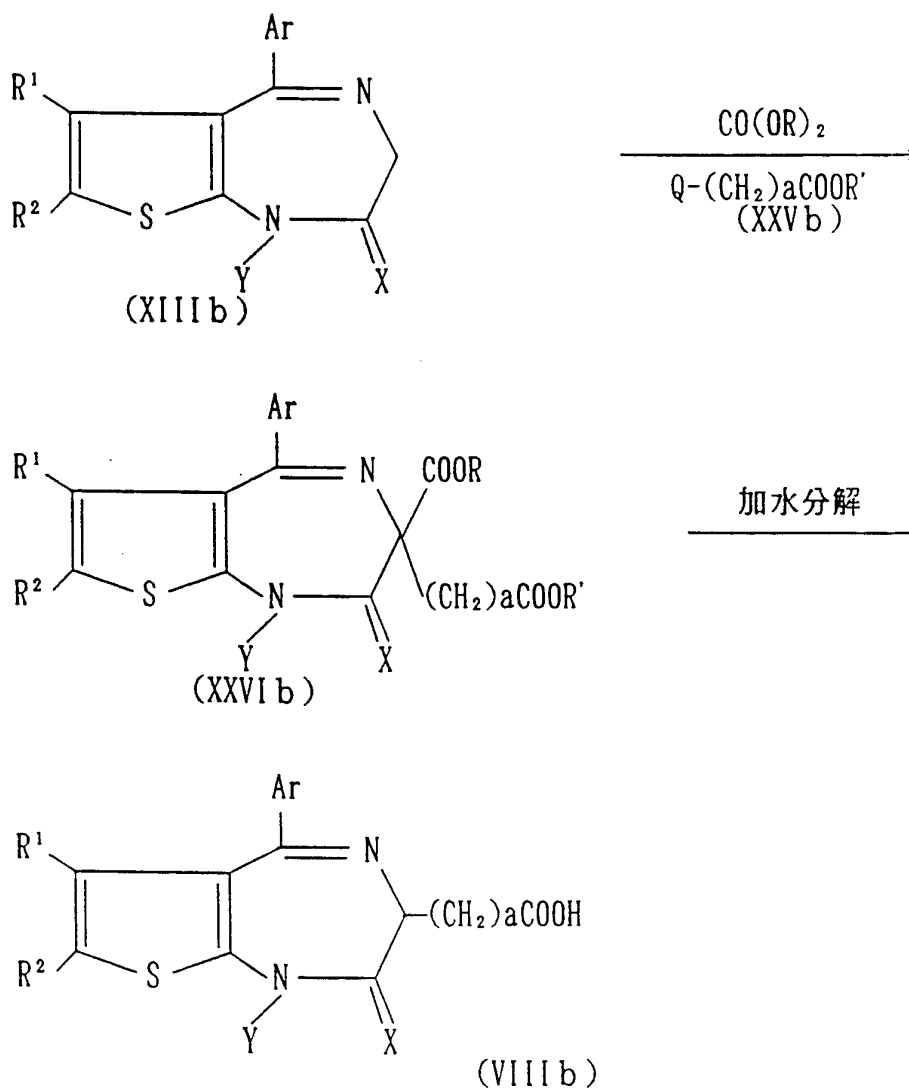
の化合物を前記と同様に脱炭酸および加水分解することによって合成される。

一般式 (II b) および (V b) において、a が 1～6 である化合物は、一般式 (XIII b) の化合物をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中、塩基 (水素化ナ

トリウム、カリウム第3級ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなど)の存在下、式： $Q-(CH_2)_a N P h t h$  あるいは式：

$Q-(CH_2)_a O C O R'$  (式中、各記号は前記と同義である。)と反応させて直接的に得ることもできる。この反応は普通  $0^\circ C$  以下  $-50^\circ C$  までで進行し、得られた化合物をそれぞれ脱保護、加水分解することによって一般式 (II b) あるいは (V b) の化合物を合成することができる。

一般式 (VIII b) の化合物は、以下に示す合成経路によって合成することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 (XIII b) の化合物を水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、

リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウムなどの塩基の存在下に、炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキルと反応させてジアゼピン環 3 位にエトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基を導入し、次に一般式：

$Q-(CH_2)_aCOOR'$ （ここで、 $R'$ 、 $Q$ 、 $a$  は前記と同義である）で表されるハロエステルを反応させると一般式 (XXVI b) の化合物を得る。一般式

(XXVI b) の化合物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウムなどの塩基の存在下に水または水と適当な溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）との混合溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$  から用いた溶媒の沸点までの温度で加水分解反応を行い、次いで、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などの酸を用いて酸性にして脱炭酸反応を行うことによって、一般式 (VIII b) の化合物を得る。

このようにして得られた一般式 (I) の化合物は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどのそれ自体公知の方法により、反応混合物から分離、精製することができる。

一般式 (I) の化合物は常法により無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）、有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸など）、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、水酸化アンモニウムなど）、有機塩基（メチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、キニーネ、グアニジン、シンコニンなど）またはアミノ酸（リジン、オルニチン、アルギニン、アラニンなど）と処理することにより塩とすることができる。また、水和物やその他の溶媒和物も含まれる。

本発明の化合物中、キラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのよう

な光学異性体は光学活性な出発物質を使用することによっても製造することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶またはクロマトグラフィーによって精製できる。

本発明の化合物およびその塩は優れたコレシストキニンおよびガストリン拮抗作用を有し、また強力かつ持続性のある膵臓酵素および胃酸分泌抑制作用を示すことから、中枢および末梢神経に作用する薬剤および膵臓障害や胃腸潰瘍の予防または治療薬として有用である。また、本発明の化合物はコレシストキニン拮抗作用にもとづく抗不安作用が期待でき、抗不安薬としても有用である。次に、本発明の化合物の薬理試験方法を示す。

#### 実験例1：コレシストキニン（CCK-B）受容体結合試験

ラット大脳皮質を20倍量の氷冷した0.32Mシュクロース液にホモゲナイズ（ポリトロン、15,000rpmで60秒間）し、1,000g、10分間遠心した。上清をさらに40,000g、15分間遠心した。得られたペレットを洗う目的で10mM HEPES緩衝液（pH7.4、130mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>を含む）にホモゲナイズ（ポリトロン、15,000rpmで10秒間）→遠心（40,000g、10分間）の操作を2回行った。最終的に得られたペレットを30倍量のアッセイ用緩衝液（130mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.02%バシトラシン、1mg/ℓフェニルメタンсульフォニルフルオリド含有5mM HEPES、pH6.5）にホモゲナイズ（ポリトロン、15,000rpmで20秒間）し、シナプス膜標本とした。シナプス膜標本0.9mlに<sup>3</sup>H-CCK<sub>8</sub>（終濃度0.5nM）50μℓおよび被験液あるいは溶媒50μℓを加え、22℃で40分間反応させ、ガラス繊維濾紙（ワットマンGF/B）吸引濾過後、直ちに氷冷した10mM HEPES緩衝液（pH7.4）3mlで3回洗浄し、濾紙上の放射能濃度を測定した。1μM CCK<sub>8</sub>存在下の結合量を非特異的結合量とした。

#### 実験例2：コレシストキニン（CCK-A）受容体結合試験

ラット膵臓を20倍量の氷冷した10mM HEPES緩衝液（pH7.4、130mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>を含む）にホモゲナイズ（ポリトロ

ン、15,000rpmで60秒間)し、40,000g、15分間遠心する。得られたペレットを洗う目的で10mM HEPES緩衝液にホモゲナイズ(ポリトロン、15,000rpmで10秒間)ー遠心(40,000g、10分間)の操作を2回行う。最終的に得られたペレットを60倍量のアッセイ用緩衝液(130mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、0.02%バシトラシン、1mg/ℓフェニルメタンсульホニルフルオリド含有10mM HEPES、pH 7.4)にホモゲナイズ(ポリトロン、15,000rpmで20秒間)し、シナプス膜標本とする。シナプス膜標本0.9mlに<sup>3</sup>H-CCK<sub>8</sub>(終濃度0.5nM)50μℓおよび被験液あるいは溶媒50μℓを加え、22℃で60分間反応させ、ガラス繊維濾紙(ワットマンGF/B)吸引濾過後、直ちに氷冷した10mM HEPES緩衝液(pH 7.4)3mlで3回洗浄し、濾紙上の放射能濃度を測定する。1μM CCK<sub>8</sub>存在下の結合量を非特異的結合量とする。

実験例1および実験例2におけるCCKレセプター結合試験における試験化合物の効果は次式により阻害率を求め、特異的結合を50%抑制する濃度(IC<sub>50</sub>)で評価する。実験例1の結果を次表に示した。

$$\text{阻害率} = \frac{\text{化合物添加時の結合} - \text{非特異的結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

| 試験化合物          | CCK-B受容体結合<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------------|-------------------------------------|
| 実施例1の化合物       | 26                                  |
| 実施例2の化合物       | 26                                  |
| 実施例3の化合物       | 51                                  |
| 実施例4の化合物       | 33                                  |
| Na12の化合物       | 62                                  |
| Na17の化合物       | 47                                  |
| Na20の化合物       | 43                                  |
| Na22の化合物       | 10                                  |
| Na82の化合物       | 65                                  |
| 実施例401の(+)体化合物 | 9.4                                 |

また本発明の一般式(I)の化合物は、白血球上のCD18発現を抑制することによって血管内皮細胞への白血球接着を阻害する作用を有しており、また *in vivo* における白血球浸潤をも抑制する。この作用により、本化合物が、細胞接着がその発症・進行に関与する種々の炎症性疾患、アレルギー性疾患等に対する治療薬または予防薬として有用であると期待され、また自己免疫性疾患ならびに臓器移植時の拒絶反応を予防または治療するために、さらに、腫瘍細胞の転移を予防するためにも使用できる。以下に薬理試験方法を示す。

実験例3：培養ヒト血管内皮細胞(HUVEC)へのU937細胞(ヒト組織球性白血病細胞)接着阻害作用

HUVECを牛胎児血清(20%)、牛脳由来血管内皮細胞増殖因子(20  $\mu$ g/ml)およびヘパリン(100  $\mu$ g/ml)を含む199培地に浮遊させ、コラーゲンでコートされた96ウェル組織培養用プレートに添加後、37℃、5

%CO<sub>2</sub> 存在下で培養する。細胞がコンフルエントに達した時点でインターロイキン1 (10 U/ml) を添加し、さらに24時間培養する。洗浄後、ロイコトリエンB4 (1 μM) および試験化合物と共にU937細胞 (3 × 10<sup>5</sup> 細胞/ウェル) を添加し、30分間インキュベートする。プレートを倒置することにより非接着細胞を除去した後、ローズベンガル溶液 (リン酸緩衝生理食塩水中0.25%) を加え、5分間放置する。199培地を用いて非接着細胞を2回洗浄・除去した後、リン酸緩衝生理食塩水で希釈した50%エタノールを添加し、20分間放置することにより細胞内に取り込まれたローズベンガル色素を漏出させる。96ウェルプレート用吸光度計を用いて570 nmの吸光度を測定し、HUVECのみのウェルの吸光度を差し引いた値をU937細胞接着の指標とする。

#### 実験例4：ヒト末梢血好中球のCD18発現に対する作用

ほとんどの白血球系細胞の表面に発現する接着分子のひとつであるLFA-1 (リンパ球ファンクション アソシエイテッド アンチゲン-1 (lymphocyte function associated antigen-1)) のβ鎖を構成するCD18抗原の発現に対する作用を検討する。デキストランを用いて調製したヒト末梢血好中球を牛胎児血清 (20%) を含むRPMI 1640培地に浮遊させ、ロイコトリエンB4 (1 μM) および試験化合物と共に96ウェル濾過用プレートに添加する (2 × 10<sup>5</sup> 細胞/ウェル)。37℃、5%CO<sub>2</sub> 存在下で90分間培養した後、RPMI 1640培地にて1回洗浄し、マウス抗ヒトCD18モノクローナル抗体 (4 μg/ml) を添加する。氷冷下で1時間放置した後、1回洗浄し、パーオキシダーゼ標識抗マウスイムノグロブリン抗体 (2.5 μg/ml) を添加する。氷冷下で1時間放置した後、2回洗浄し、パーオキシダーゼ用基質、〔2, 2'-アジノービス (3-エチルベンゾチアゾリン-6-スルホン酸)〕を添加する。室温で30分間放置した後、96ウェルプレート用吸光度計を用いて405 nmの吸光度を測定し、CD18抗原発現の指標とする。

#### 実験例5：オキサゾロン誘発マウス耳浮腫に対する作用

体毛を除去したマウス腹部にオキサゾロン溶液 (アセトン中50 mg/ml) 50 μlを塗布することによって感作した後、6日目にマウス右耳の表裏に5 μ

ℓずつオキサゾン溶液を塗布する。24時間後に左右の耳を直径6mmのパンチャーを用いてくり抜き、その重量を直示天秤にて測定する。処置耳（右耳）の重量から未処置（左耳）の重量を差し引いた値を浮腫の指標とする。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、感作後3～6日目に経口により投与する（0.1mℓ/体重10g）。

さらに、本発明における化合物の急性毒性を6匹の雄マウスを用いて検討した。試験化合物を経口投与して5日間観察したところ、1000mg/kgの投与量で何ら死亡例はみられなかった。

#### 「産業上の利用可能性」

本発明の化合物およびその製薬上許容される塩を医薬品として用いる場合には通常、担体、賦形剤、希釈剤、溶解補助剤などの製薬上許容しうる添加剤（乳糖、コーンスターチ、タルク、カオリン、生理食塩水、滅菌水など）を混合し、錠剤（糖衣錠、フィルムコート錠を含む。）、カプセル剤、散剤、注射剤、点滴剤、坐剤、ハップ剤などの形態で患者に安全に投与しうる。投与量は患者の性別、年齢、体重または症状により変わりうるが通常成人1日当り経口で約1～500mgの範囲が好ましい。

#### 「発明を実施するための最良の形態」

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されないことは言うまでもない。なお、以下の実施例、参考例、製剤例中、部あるいは%は特にことわらないかぎり、重量部あるいは重量%である。

##### 原料調製例1

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン-2-オン40gをクロロホルム600mℓに溶解し、五硫化二リン117gを攪拌下加え、3時間還流する。反応後、反応液を飽和重曹水で中和し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、析出する結晶をジイソプロピルエーテルにて濾取し、エタノール-クロロホルムにて再結晶することにより、融点198～199℃の5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2,3-e〕

-1, 4-ジアゼピン-2-チオン 4.2 g を得る。得られたチオン体 4.2 g をメ  
 タノール 300 ml に懸濁させ、冷却下、100%ヒドラジン・ヒドラート 1.9  
 ml を加え、室温にて2時間攪拌する。反応後、析出した結晶を濾取し、エタノ  
 ール-ジメチルホルムアミドから再結晶することにより、融点 214~216℃  
 の 5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ  
 [2, 3-e]-1, 4-ジアゼピン-2-ヒドラゾン 3.4 g を得る。ヒドラゾ  
 ン体 2.0 g をクロロホルム 200 ml に溶解し、シクロヘキシルカルボニルクロ  
 ライド 1.0 g を攪拌下加え、1時間室温で攪拌する。反応後、飽和重曹水、次い  
 で水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮する。得られた残渣  
 をトルエン 200 ml に溶解し、酢酸 5.4 ml を加え、3時間還流させる。反  
 応終了後、飽和重曹水、水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃  
 縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。目的画分を減圧濃縮  
 し、4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チ  
 エノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] [1, 4] ジアゼ  
 ピン 1.5 g を得る。融点 116~119℃

#### 原料調製例 2

炭酸ジエチル 50 ml に 4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-  
 2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-  
 a] [1, 4] ジアゼピン 3.4 g および水素化ナトリウム 0.56 g を加え、  
 加熱する。1時間還流した後、20℃に冷却し、O-(2, 4-ジニトロフェニ  
 ル)ヒドロキシルアミン 2.1 g を加え、2時間攪拌する。反応後、氷水にあげ、  
 炭酸ジエチル層を分取し、2回水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。炭  
 酸ジエチルを減圧下に留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析  
 出する結晶を濾取する。酢酸エチルから再結晶を行うと、融点 140~145℃  
 のエチル (6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-  
 2-エチル-6H-チエノ [3, 2-f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-  
 a] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート 2.1 g を得る。エタ  
 ノール 60 ml および水 20 ml の混合液にエチル (6-アミノ-4-(2-

クロロフェニル) - 9 - シクロヘキシル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピン - 6 - イル) カルボキシレート 1. 8 g を溶解し、水酸化バリウム 8 水和物 1. 14 g を加え、室温で 24 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去して、水 50 ml を加え、1 規定塩酸にて pH 2 に調整し 1 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて 2 回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。溶媒留去後得られた結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点 175 ~ 176 °C の 6 - アミノ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - シクロヘキシル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピン 1. 0 g を得る。

#### 原料調製例 3

原料調製例 2 と同様にして 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - フェニル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピンから 6 - アミノ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 9 - フェニル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピンを得る。

#### 原料調製例 4

原料調製例 2 と同様にして 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - シクロペンチル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピンから 6 - アミノ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - シクロペンチル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピンを得る。

#### 原料調製例 5

原料調製例 2 と同様にして 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - シクロプロピル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3 - a〕〔1, 4〕ジアゼピンから 6 - アミノ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - シクロプロピル - 2 - エチル - 6 H - チエノ〔3, 2 - f〕〔1, 2, 4〕ト

リアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンを得る。

#### 原料調製例 6

炭酸ジエチル 50 ml に 4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン 3.4 g および水素化ナトリウム 0.56 g を加え、加熱する。1 時間還流した後室温まで放冷し、3-ブロモ-N-フタロイルプロピルアミンを 2.3 g 加え、1 時間還流する。氷水にあげ、炭酸ジエチル層を分取し、2 回水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。炭酸ジエチルを減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、エチル (4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-シクロヘキシル-6-(N-フタリルプロピルアミノ)-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート 2.4 g を得る。エタノール 60 ml および水 20 ml の混合液にエチル (4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6-(N-フタリルプロピルアミノ)-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)カルボキシレート 2.4 g を溶解し、水酸化バリウム 8 水和物 1.14 g を加え、室温で 24 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去して、水 50 ml を加え、1 規定塩酸にて pH 2 に調整し 1 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、クロロホルムにて 2 回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去し残渣をエタノール 50 ml に溶解して、ヒドラジン水和物 1.25 g を加えて 3 時間還流する。反応後エタノールを減圧下に留去し、残渣にクロロホルムと水を加え析出する結晶を濾別した後、クロロホルム層を飽和重曹水で洗浄する。分取したクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧下に留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより、6-(3-アミノプロピル)-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン 1.2 g を得る。

なお、調製例 2 および調製例 6 と同様にして得られる化合物はいずれも新規化合物である。

#### 実施例 1

クロロホルム 15 ml に 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン 0.6 g を溶解し、4-メトキシフェニルイソシアネート 0.2 ml を加え、30 分間攪拌する。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた結晶をメタノールにて再結晶を行うと、融点 268~269℃の N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア 0.49 g を得る。

#### 実施例 2

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと (2-クロロフェニル)イソシアネートから融点 260℃の N-(2-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレアを得る。

#### 実施例 3

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと (3-メチルフェニル)イソシアネートから融点 259~260℃の N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレアを得る。

## 実施例 4

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと(2-メチルフェニル)イソシアネートから融点 265~266℃の N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メチルフェニル)ウレアを得る。

## 実施例 5

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと(3-メチルフェニル)イソシアネートから融点 246~247℃の N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレアを得る。

## 実施例 6

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと(4-メトキシフェニル)イソシアネートから融点 250~254℃の N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレアを得る。

## 実施例 7

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと(4-メトキシフェニル)イソシアネー

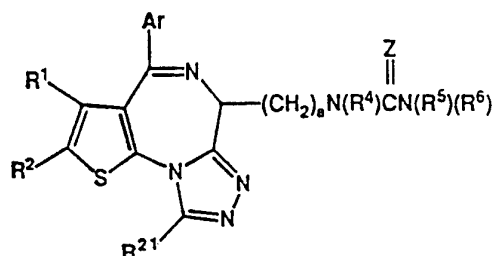
トから融点 249～251℃のN-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレアを得る。

#### 実施例 8

実施例 1 と同様にして 6-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピンと(3-メチルフェニル)イソシアネートから融点 270～272℃のN-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレアを得る。

上記実施例と同様にして以下の表に示す化合物が製造される。表中、Me はメチル、Et はエチル、Bu はブチル、i-Bu はイソブチル、Ph はフェニル、c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> はシクロプロピル、c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub> はシクロペンチル、c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> はシクロヘキシルを意味する。

表1



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>21</sup>                  | a | R <sup>4</sup> | Z | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | Ar     | m.p.(°C) |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------|---|----------------|---|----------------|----------------|--------|----------|
| 1   | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 268-269  |
| 2   | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 260      |
| 3   | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | Me-            | 2-ClPh | 259-260  |
| 4   | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 265-266  |
| 5   | H              | Et             | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>  | 0 | H              | O | H              | Me-            | 2-ClPh | 246-247  |
| 6   | H              | Et             | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>  | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 250-254  |
| 7   | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 249-251  |
| 8   | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | O | H              | Me-            | 2-ClPh | 270-272  |
| 9   | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 252-253  |
| 10  | H              | Et             | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>  | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 270-272  |
| 11  | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 273-276  |
| 12  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | Me-            | 2-ClPh | 262-263  |
| 13  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 232-235  |
| 14  | H              | Et             | Ph                               | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 268-270  |
| 15  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | Cl-            | 2-ClPh | 268-269  |
| 16  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | Cl-            | 2-ClPh | 251-253  |
| 17  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 233-236  |
| 18  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | O | H              |                | 2-ClPh | 269-271  |
| 19  | H              | Et             | Ph                               | 0 | H              | O | H              | MeO-           | 2-ClPh | 249-253  |

表2

(表1の続き)

| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>21</sup>                                                                                                      | a | R <sup>4</sup> | Z | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                                                                            | Ar        | m.p.(°C)                     |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|---|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|
| 20  | H              | Et             | c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    | 263-264(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 21  | H              | Et             | c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 22  | H              | Et             | 1-adamantyl                                                                                                          | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    | 251-252                      |
| 23  | H              | Et             |                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 24  | H              | Et             |                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 25  | H              | Et             |                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    | 260-264                      |
| 26  | H              | Et             | 1-adamantyl-<br>methyl                                                                                               | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 27  | H              | Et             |                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 28  | H              | Et             |                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-CIPh    |                              |
| 29  | H              | Et             |                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-   | 2-CIPh    |                              |
| 30  | H              | Et             |                                   | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-CIPh    |                              |
| 31  | H              | Et             |  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-CIPh    |                              |
| 32  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | Me             | O | Me             | MeO-  | 2-CIPh    |                              |
| 33  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-MePh    |                              |
| 34  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-MeOPh   |                              |
| 35  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-FPh     |                              |
| 36  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-BrPh    |                              |
| 37  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 4-CIPh    |                              |
| 38  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 4-MePh    |                              |
| 39  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 4-MeOPh   |                              |
| 40  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 3-CIPh    |                              |
| 41  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-pyridyl |                              |
| 42  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 3-pyridyl |                              |
| 43  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 4-pyridyl |                              |
| 44  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 3 | H              | O | H              | MeO-  | 2-CIPh    |                              |
| 45  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 4 | H              | O | H              | MeO-  | 2-CIPh    |                              |
| 46  | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                                                     | 6 | H              | O | H              | MeO-  | 2-CIPh    |                              |

表3

(表2の続き)

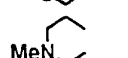
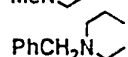
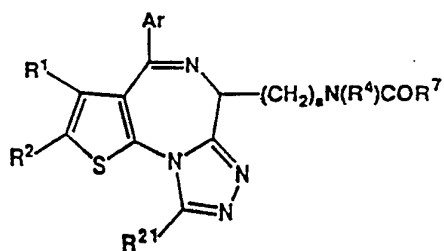
| No. | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                 | R <sup>21</sup>                                                                     | a | R <sup>4</sup> | Z | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                                                                       | Ar     | m.p.(°C)  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|---|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|
| 47  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | S | H              |    | 2-ClPh |           |
| 48  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 49  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 50  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | Me                                                                                   | 2-ClPh |           |
| 51  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                     | 2-ClPh | 257 - 260 |
| 52  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                     | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 53  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>                                                     | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 54  | H                                                                                   | Me                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 55  | H                                                                                   | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 56  | H                                                                                   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |    | 2-ClPh |           |
| 57  | H                                                                                   | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 58  | H                                                                                   | H                              | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 59  | H                                                                                   | Br                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 60  | Me                                                                                  | Me                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 61  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 62  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 63  |  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 64  |  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 65  |  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 66  |  |                                | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 67  | H                                                                                   | Et                             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 68  | H                                                                                   | Et                             | Ph                                                                                  | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 69  | H                                                                                   | Et                             |  | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 70  | H                                                                                   | Et                             |  | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |
| 71  | H                                                                                   | Et                             |  | 0 | H              | O | H              |  | 2-ClPh |           |

表4

(表3の続き)

| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                                                               | R <sup>21</sup>                                                                     | a | R <sup>4</sup> | Z | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>                                                                            | Ar     | m.p.(°C) |
|-----|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|---|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|
| 72  | H              | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -                                                                                          | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-   | 2-C1Ph |          |
| 73  | H              | Iso-Bu-  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-C1Ph |          |
| 74  | H              | Cl-  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -     | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-C1Ph |          |
| 75  | H              | Me-  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -     | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-C1Ph |          |
| 76  | H              | MeO-  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -    | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-C1Ph |          |
| 77  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | MeO-    | 2-C1Ph | 272-274  |
| 78  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              | Bu                                                                                        | 2-C1Ph | 196-199  |
| 79  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                     | 0 | H              | O | H              |         | 4-C1Ph | 263-267  |
| 80  | H              | Et                                                                                                                           |  | 0 | H              | O | H              | MeO-  | 2-C1Ph | 260-261  |
| 81  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                     | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 251-252  |
| 82  | H              | Et                                                                                                                           | 1-adamantyl                                                                         | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 261-262  |
| 83  | H              | Et                                                                                                                           |  | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 258-259  |
| 84  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>                                                     | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 266-267  |
| 85  | H              | Et                                                                                                                           | c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>                                                    | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 252-253  |
| 86  | H              | Et                                                                                                                           |  | 0 | H              | O | H              |       | 2-C1Ph | 263-265  |

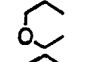
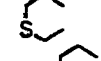
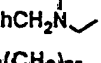
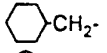
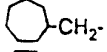
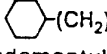
表5



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>21</sup>                  | a | R <sup>4</sup> | R <sup>7</sup> | Ar     | m.p.(°C) |
|-----|----------------|----------------|----------------------------------|---|----------------|----------------|--------|----------|
| 101 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 102 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 2 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 103 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 4 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 104 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 6 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 105 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | 2-Indolyl      | H      |          |
| 106 | H              | Et             | c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>  | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 107 | H              | Et             | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 108 | H              | Et             | c-C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 109 | H              | Et             | c-C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 110 | H              | Et             | 1-adamantyl                      | 0 | H              | 2-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 111 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | 3-Indolyl      | 2-ClPh |          |
| 112 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 113 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 114 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 115 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 116 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 117 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 118 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 119 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 120 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 121 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |
| 122 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              | 2-pyrrolyl     | 2-ClPh |          |
| 123 | H              | Et             | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  | 0 | H              |                | 2-ClPh |          |

表6

(表5の続き)

| No. | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                  | R <sup>21</sup>                                                                                                        | a | R <sup>4</sup> | R <sup>7</sup>                                                                      | Ar        | m.p.(°C) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| 124 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                                                      | 2-ClPh    |          |
| 125 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-                                                 | 2-ClPh    |          |
| 126 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | HC≡C-                                                                               | 2-ClPh    |          |
| 127 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              |  | 2-ClPh    |          |
| 128 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-FPh     |          |
| 129 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-BrPh    |          |
| 130 | H                                                                                   | H                               | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 131 | Me                                                                                  | Me                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 132 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                  |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 133 |    |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 134 |   |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 135 |  |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 136 |  |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 137 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -                                                  |                                 | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 138 | H                                                                                   | Me                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 139 | H                                                                                   | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 140 | H                                                                                   | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 141 | H                                                                                   | C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 142 | H                                                                                   | C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 143 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-MeOPh   |          |
| 144 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-MePh    |          |
| 145 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 4-ClPh    |          |
| 146 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 4-MePh    |          |
| 147 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 4-MeOPh   |          |
| 148 | H                                                                                   | Et                              | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>                                                                                        | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-pyridyl |          |
| 149 | H                                                                                   | Et                              |  -CH <sub>2</sub> -                 | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 150 | H                                                                                   | Et                              |  -CH <sub>2</sub> -                 | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 151 | H                                                                                   | Et                              |  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |
| 152 | H                                                                                   | Et                              | 1-adamantyl-methyl                                                                                                     | 0 | H              | 2-Indolyl                                                                           | 2-ClPh    |          |

## 参考例 1

窒素気流下、4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン 1 g を炭酸ジエチル 35 ml に溶解し、室温で攪拌下、60%水素化ナトリウムを加える。混合液を2時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ブromo酢酸エチル 0.32 ml を加える。室温で3時間攪拌した後、反応液を冷水にかけ、酢酸エチルで抽出する。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過さらに減圧濃縮を行い、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧濃縮し、濃縮残渣をエタノール 90 ml と水 30 ml の混合液に懸濁させる。室温で攪拌下、水酸化バリウム 8 水和物 0.65 g を加え、室温で10時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗う。水層を6規定塩酸でpH 2とし、室温で一晩放置する。反応液を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過する。濾液を減圧濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させると、淡褐色結晶として4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)酢酸 0.15 g を得る。融点 198~202℃

## 参考例 2

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2, 3-e〕-1, 4-ジアゼピン-2-オンを用いて参考例 1 と同様の反応および処理を行うことによって、融点 228~231℃の(5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2, 3-e〕-1, 4-ジアゼピン-3-イル)酢酸を得る。

## 実施例 201

参考例 1 で得た 4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)酢酸 2 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、室温で攪拌下、アニリン 0.59 ml、トリエチルアミン 1.4 ml さらに 1-ヒ

ドロキシベンズトリアゾール 0.75 g を加える。混合液を攪拌下に 0℃以下に冷却し、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノメチル)カルボジイミド塩酸塩 1.05 g を加え、室温に戻して一晩放置する。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出後、有機層を 1 規定塩酸さらに 1 規定水酸化ナトリウム、続いて水で洗って、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、減圧濃縮し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、融点 238~239℃の N-フェニル(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド 1.4 g を得る。

同様にして次の化合物が得られる。

#### 実施例 202

N-(3-メチルフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、融点 247~248℃

#### 実施例 203

N-(3-クロロフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、融点 217~218℃

#### 実施例 204

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、融点 198~200℃

#### 実施例 205

N-(3-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、融点 244℃

#### 実施例 206

6-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-

チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン1. 6 gをクロロホルム8 mℓに溶解し、攪拌下トリエチルアミン0. 6 9 mℓを加える。室温下に攪拌しながらパラトルエンスルホニルクロライド0. 9 4 gを加え、攪拌下、油浴で2時間加熱還流する。冷却後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、目的画分を減圧下に濃縮し、残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させると、融点2 3 9~2 4 2℃のN-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド1. 2 5 gを得る。

同様にして次の化合物が得られる。

#### 実施例207

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-(4-イソブチルフェニル)エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、融点1 5 8~1 6 2℃

#### 実施例208

5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 4〕ジアゼピン-2-オン3 gをクロロホルム6 0 mℓに溶解し、室温にて攪拌下にメタクロロ過安息香酸4. 3 gを加え、さらに8時間攪拌する。反応液を0. 5規定水酸化ナトリウムで洗浄し、続いて水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を無水酢酸3 0 mℓに溶解し、7 0℃にて加熱攪拌する。冷却後、反応液を水にあけ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、さらに水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過した後、濾液を減圧濃縮し、残渣を4 0 mℓのメタノールに溶解させる。室温で攪拌しながら、水酸化ナトリウム0. 6 gを水1 0 mℓに溶解した溶液を加えて室温で3時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水5 0 mℓを加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過、続いて減

圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、粗製の5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2,3-e〕〔1,4〕ジアゼピン-2-オン1.3gを得る。この化合物0.7gをトルエン20mlに溶解し、3-メチルフェニルイソシアネート0.31gを加え、90℃で2日間加熱攪拌する。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、融点181~182.5℃の(5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-2-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2,3-e〕〔1,4〕ジアゼピン-3-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメイト0.25gを得る。

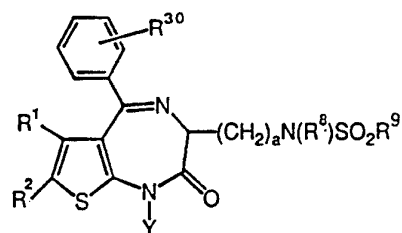
同様にして次の化合物が得られる。

#### 実施例209

4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3,2-f〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕ジアゼピン-6-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメイト、融点190~192℃

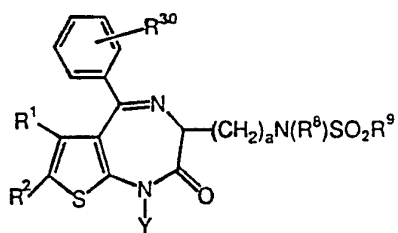
同様にして、以下の表に示す化合物が得られる。

表7



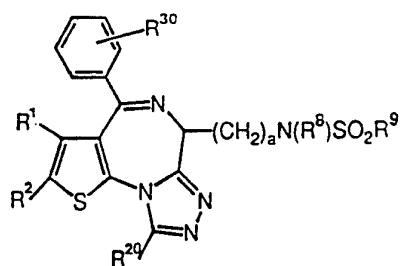
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                          | Y  | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|-----------------------------------------|----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 210 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              | Me             | 2-Cl            | 0 |
| 211 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 212 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 213 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 214 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 215 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 2 |
| 216 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 3 |
| 217 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 6 |
| 218 | H              | Me                                      | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 219 | Me             | Me                                      | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 220 |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -      | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 221 | H              | H                                       | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 222 | H              | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>           | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 223 | H              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>          | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 224 | H              | i-Bu--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 225 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              | camphoryl      | 2-Cl            | 0 |
| 226 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-F             | 0 |
| 227 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-Me            | 0 |
| 228 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me | H              |                | 2-OMe           | 0 |
| 229 | H              | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>          | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 230 | H              | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>         | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |

表8 (表7のつづき)



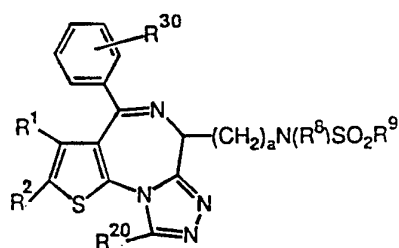
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Y  | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|----------------|----|----------------|----------------|-----------------|---|
| 231 | H              | C16H33         | Me | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 232 | H              | C2H5           | Me | H              |                | 4-Cl            | 0 |
| 233 | H              | C2H5           | Me | H              |                | 4-Me            | 0 |
| 234 | H              | C2H5           | Me | H              |                | 4-OMe           | 0 |
| 235 | H              | C2H5           | Me | H              |                | 3-Cl            | 0 |
| 236 | H              | C2H5           | Me | H              |                | 3-Me            | 0 |

表9



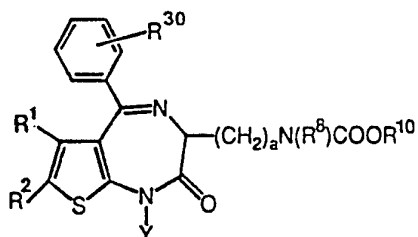
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>20</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|---|
| 237 | H              | C2H5           | Me              | H              | Me             | 2-Cl            | 0 |
| 238 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 239 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 240 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 241 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 242 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 2 |
| 243 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 3 |
| 244 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 4 |
| 245 | H              | C2H5           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 6 |
| 246 | H              | Me             | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 247 | Me             | Me             | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 248 |                | -(CH₂)₄-       | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 249 | H              | H              | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 250 | H              | C3H7           | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 251 | H              | C6H13          | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 252 | H              | C8H17          | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 253 | H              | C12H25         | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |
| 254 | H              | C16H33         | Me              | H              |                | 2-Cl            | 0 |

表10 (表9のつづき)



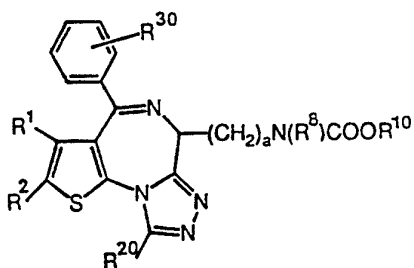
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                | R <sup>20</sup>                         | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup>                | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|-------------------------------|-----------------------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------|---|
| 255 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                                       | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 256 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>           | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 257 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>           | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 258 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>         | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 259 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>        | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 260 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                      | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl            | 0 |
| 261 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>           | H              |                               | 2-Cl            | 0 |
| 262 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | i-Bu--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | H              |                               | 2-Cl            | 0 |

表11



| No. | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup>                 | Y  | R <sup>8</sup> | R <sup>10</sup>                                   | R <sup>30</sup> | a |
|-----|------------------------------------|--------------------------------|----|----------------|---------------------------------------------------|-----------------|---|
| 263 | H                                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-Cl            | 0 |
| 264 | H                                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |
| 265 | H                                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |
| 266 | H                                  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | Me | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |
| 267 | H                                  | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | Me | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |
| 268 | Me                                 | Me                             | Me | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |
| 269 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                                | Me | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2-Cl            | 0 |

表12



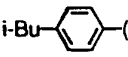
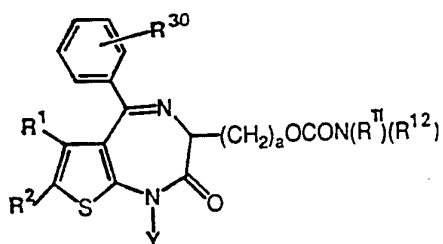
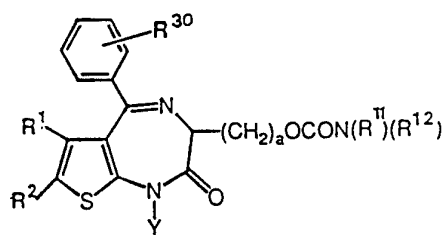
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                                                                                                               | R <sup>20</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>10</sup>                                   | R <sup>30</sup> | a | m.p.(°C) |
|-----|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------------------|-----------------|---|----------|
| 270 | H              | C2H5                                                                                                                         | Me              | H              | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-Cl            | 0 |          |
| 271 | H              | C2H5                                                                                                                         | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 272 | H              | C2H5                                                                                                                         | Me              | H              | C6H5                                              | 2-Cl            | 0 | 158-159  |
| 273 | H              | C3H7                                                                                                                         | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 274 | H              | C6H13                                                                                                                        | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 275 | Me             | Me                                                                                                                           | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 276 |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                                                                           | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 277 | H              | C2H5                                                                                                                         | C3H7            | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 278 | H              | C2H5                                                                                                                         | c-C6H11         | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 279 | H              | C2H5                                                                                                                         | C6H5            | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 280 | H              | i-Bu-  -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |
| 281 | H              | C10H21                                                                                                                       | Me              | H              | C2H5                                              | 2-Cl            | 0 |          |

表13



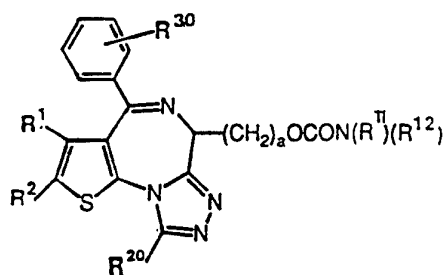
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                 | Y  | R <sup>11</sup> | R <sup>12</sup>               | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|--------------------------------|----|-----------------|-------------------------------|-----------------|---|
| 282 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               | Me                            | 2-Cl            | 0 |
| 283 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | 2-Cl            | 0 |
| 284 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2-Cl            | 0 |
| 285 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 286 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 287 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 288 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 289 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 290 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 291 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 292 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 293 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 294 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 2 |
| 295 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 4 |
| 296 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 6 |
| 297 | H              | Me                             | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 298 | Me             | Me                             | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 299 | H              | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |
| 300 | H              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | Me | H               |                               | 2-Cl            | 0 |

表14 (表13のつづき)



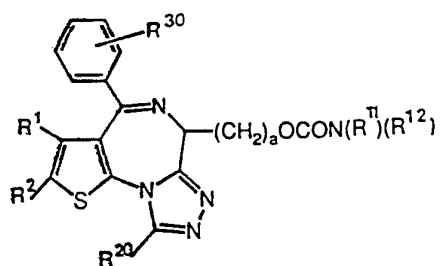
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                  | Y  | R <sup>11</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|---------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| 301 | H              | C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | Me | H               |                 | 2-Cl            | 0 |
| 302 | H              | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> | Me | H               |                 | 2-Cl            | 0 |
| 303 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Me | H               |                 | 2-F             | 0 |
| 304 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Me | H               |                 | 2-Me            | 0 |
| 305 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Me | H               |                 | 2-MeO           | 0 |
| 306 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Me | H               |                 | 4-Cl            | 0 |

表15



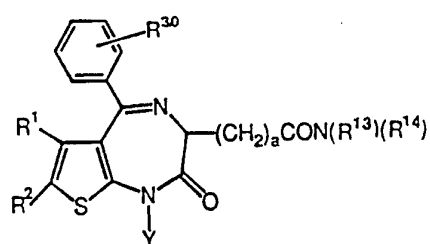
|     | $R^1$ | $R^2$        | $R^{20}$ | $R^{11}$ | $R^{12}$ | $R^{30}$ | a |
|-----|-------|--------------|----------|----------|----------|----------|---|
| 307 | H     | C2H5         | Me       | H        | Me       | 2-Cl     | 0 |
| 308 | H     | C2H5         | Me       | H        | C4H9     | 2-Cl     | 0 |
| 309 | H     | C2H5         | Me       | H        | C6H5     | 2-Cl     | 0 |
| 310 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 311 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 312 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 313 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 314 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 315 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 316 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 317 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 318 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 319 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 320 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 2 |
| 321 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 4 |
| 322 | H     | C2H5         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 6 |
| 323 | H     | Me           | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 324 | Me    | Me           | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 325 |       | $-(CH_2)_4-$ | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |
| 326 | H     | C3H7         | Me       | H        |          | 2-Cl     | 0 |

表16 (表15のつづき)



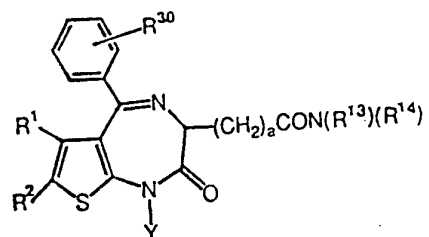
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>20</sup> | R <sup>11</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| 327 | H              | C6H13          | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 0 |
| 328 | H              | C12H25         | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 0 |
| 329 | H              | C16H33         | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 0 |
| 330 | H              | C2H5           | Me              | H               |                 | 2-F             | 0 |
| 331 | H              | C2H5           | Me              | H               |                 | 2-Me            | 0 |
| 332 | H              | C2H5           | Me              | H               |                 | 2-MeO           | 0 |
| 333 | H              | C2H5           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 0 |
| 334 | H              | C2H5           | c-C6H11         | H               |                 | 2-Cl            | 0 |

表 17



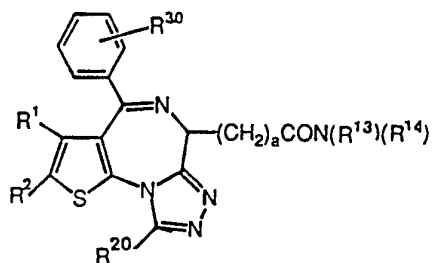
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | Y  | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|----------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| 335 | H              | C2H5           | Me | H               | Me              | 2-Cl            | 1 |
| 336 | H              | C2H5           | Me | H               | C4H9            | 2-Cl            | 1 |
| 337 | H              | C2H5           | Me | H               | C6H5            | 2-Cl            | 1 |
| 338 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 339 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 340 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 341 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 342 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 343 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 344 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 345 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 346 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 347 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 348 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 3 |
| 349 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 4 |
| 350 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 351 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 352 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 353 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 354 | H              | C2H5           | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |

表18 (表17のつづき)



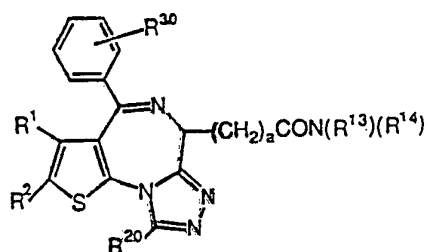
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                     | Y  | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | R <sup>30</sup> | a |
|-----|----------------|------------------------------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|---|
| 355 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 356 | Me             | Me                                 | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 357 |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 358 | H              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>     | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 359 | H              |                                    | Me | H               |                 | 2-Cl            | 1 |
| 360 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | Me | H               |                 | 2-F             | 1 |
| 361 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | Me | H               |                 | 2-Me            | 1 |
| 362 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | Me | H               |                 | 4-Cl            | 1 |

表19



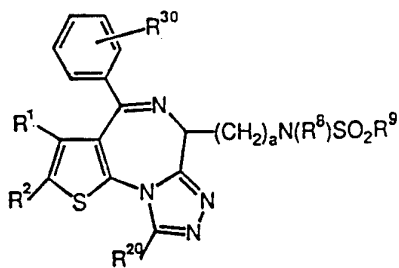
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                          | R <sup>20</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | R <sup>30</sup> | a | m.p.(°C)                     |
|-----|----------------|-----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|------------------------------|
| 363 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 | 244-245(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 364 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 365 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 366 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 367 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 | 255-257(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 368 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 | 287-289(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 369 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 | 303-305                      |
| 370 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 | 301-303                      |
| 371 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 |                              |
| 372 | H              | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>           | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 |                              |
| 373 | H              | C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>          | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 |                              |
| 374 | H              | C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>         | Me              | H               |                 | 4-Cl            | 1 |                              |
| 375 | H              | i-Bu--(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 376 | Me             | Me                                      | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 377 |                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -      | Me              | H               |                 | 2-Cl            | 1 |                              |

表20 (表19のつづき)



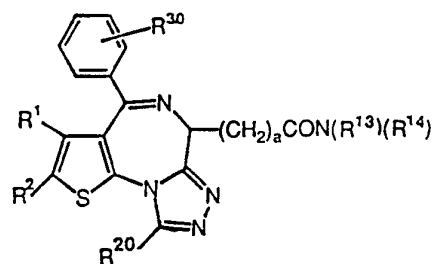
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                | R <sup>20</sup>                      | R <sup>13</sup>               | R <sup>14</sup> | R <sup>30</sup> | a | m.p.(°C)                     |
|-----|----------------|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|---|------------------------------|
| 378 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                   | H                             |                 | 2-Cl            | 3 |                              |
| 379 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                   | H                             |                 | 2-Cl            | 4 |                              |
| 380 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 381 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>     | H                             |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 382 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>        | H                             |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 383 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH | H                             |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 384 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                                      | H                             |                 | 2-Cl            | 1 |                              |
| 385 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                   | H                             |                 | 2-F             | 1 |                              |
| 386 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me                                   | H                             |                 | 4-Cl            | 1 | 306-308(1/4H <sub>2</sub> O) |

表 21



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                | R <sup>20</sup> | R <sup>8</sup> | R <sup>9</sup>                | R <sup>30</sup> | a | m.p.(°C) |
|-----|----------------|-------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|-----------------|---|----------|
| 387 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H              | Me                            | 4-C1            | 0 | 189-191  |
| 388 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-C1            | 0 | 163-165  |
| 389 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H              | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 4-C1            | 0 | 155-156  |

表 22



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                | R <sup>20</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | R <sup>30</sup>  | a | m.p.(°C)                     |
|-----|----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|---|------------------------------|
| 390 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 278-280(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 391 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 260-261                      |
| 392 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 315-317                      |
| 393 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 226-228                      |
| 394 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 243-245                      |
| 395 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 238-240                      |
| 396 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 250-252(1/4H <sub>2</sub> O) |
| 397 | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Me              | H               |                 | 4-C <sub>1</sub> | 1 | 230-232(1/4H <sub>2</sub> O) |

## 実施例 401

N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア 250 mg を光学異性体分離カラム (メルク社製、Chirasphar, 内径 25 mm、長さ 250 mm)、移動相として、n-ヘキサン：ジオキサン：イソプロピルアルコールを体積比で 1800：1200：45 の混液を用い、毎分 10 ml の流速で高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分取した。20 分後に溶出してくる画分を集めて減圧濃縮すると、白色アモルファス状粉末として、(+)-N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア 90 mg を得た。

$[\alpha]_D^{23} + 67.6^\circ$  (c=1, メタノール)

さらに 28 分後に溶出してくる画分を減圧濃縮すると、白色アモルファス状粉末として、(-)-N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア 96 mg を得た。

$[\alpha]_D^{24} - 65.2^\circ$  (c=1, メタノール)

## 製剤例

次に、本発明の医薬の製剤例をあげる。

## (1) 錠剤

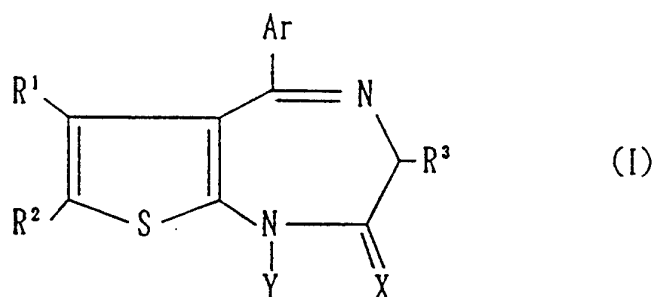
上記化合物 (I) 0.5 部、乳糖 25 部、結晶セルロース 35 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃ で乾燥後、24 メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 11 部およびタルク 9 部とをよく混合した後、圧搾打錠し、1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得る。

## (2) 1%散剤

上記の化合物 (I) 1部と乳糖90部とをよく混和し、適当量のメチルセルロースより製した結合剤とよく練合する。これを16メッシュで篩過し、オーブン中50℃で乾燥する。乾燥顆粒末を32メッシュで圧篩過し、適量のシリコンジオキシドとよく混和して、1%散剤を得る。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



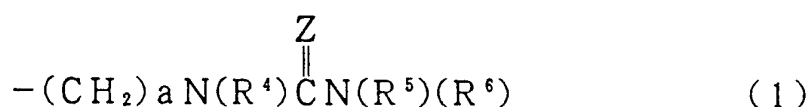
〔式中、Arは置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールを示す。〕

R¹ は水素、ハロゲンまたは炭素数 1～20 個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。

R² は水素、ハロゲン、炭素数 1～20 個のアルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、炭素数 2～20 個のアルケニルまたは炭素数 2～20 個のアルキニルを示す。

あるいは、R¹ と R² は互いに結合して 5～7 員環を形成してもよく、また、ヘテロ原子とともに 5～7 員環の複素環を形成してもよく、さらにこれらは置換基を有していてもよい。

R³ は式：

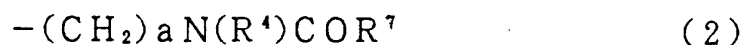


〔式中、aは0または1～6の整数を示す。Zは酸素原子または硫黄原子を示す。〕

R⁴ は水素、炭素数 1～20 個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。R⁵、R⁶ は同一または異なり、それぞれ水素、炭素数 1～20 個のアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。)

により表される基、

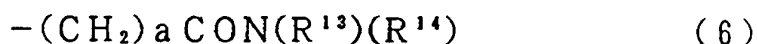
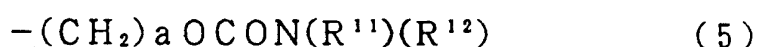
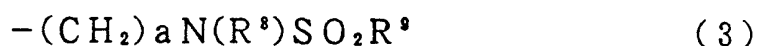
式：



(式中、aは0または1～6の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素、炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアルキルを示す。R<sup>7</sup>は炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。)

により表される基、あるいは

式：



(式中、aは0または1～6の整数を示す。R<sup>8</sup>は水素、炭素数1～20個のアルキルまたは置換基を有していてもよいアルキルを示す。R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>またはR<sup>13</sup>、

$R^{14}$ は同一または異なり、それぞれ水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ はそれぞれ炭素数1～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。 $n$ は0、1または2を示す。)

から選ばれる基を示す。

$X$ は酸素原子または硫黄原子を示す。

$Y$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式： $-(CH_2)_bCOOR^{19}$

(ここで、 $R^{19}$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。 $b$ は1～6の整数を示す。)により表される基を示す。

または、 $X$ と $Y$ は互いに結合して $=N-N=C(R^{20})-$ または

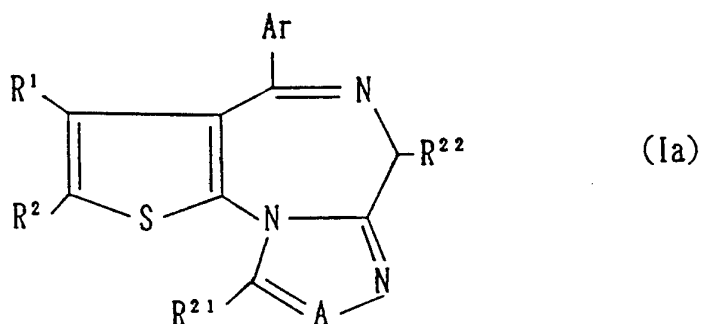
$=N-CH=C(R^{20})-$  (ここで、 $R^{20}$ は水素、ハロゲン、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニル、炭素数2～20個のアルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式： $-(CH_2)_bCOOR^{20'}$  (ここで、 $R^{20'}$ は水素、炭素数1～20個のアルキル、炭素数2～20個のアルケニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを示す。 $b$ は1～6の整数を示す。))により表される基を示す。)により表される基を示す。

ただし、 $R^3$ が前記(1)または(2)により表される基であるとき、 $X$ と $Y$ は互いに結合して $=N-N=C(R^{21})-$ または $=N-CH=C(R^{21})-$  (こ

ここで、 $R^{21}$ は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。)により表される基を示す。また、 $R^3$ が前記(7)により表される基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$ が水素または炭素数1～4個のアルキル、 $X$ が酸素原子、 $Ar$ がハロゲン置換フェニル、かつ $a$ が0のとき、 $R^{15}$ は炭素数5～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。]

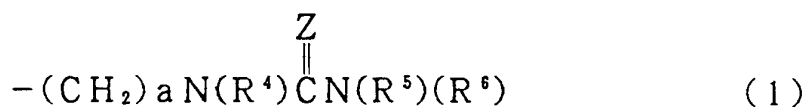
により表されるチエノジアゼピン化合物またはその塩。

2. 一般式(Ia) :



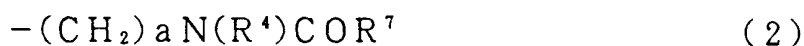
〔式中、 $Ar$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^{21}$ は請求の範囲第1項記載の通りである。 $A$ は窒素原子またはCHを示す。〕

$R^{22}$ は式 :



〔式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。〕

により表される基、または式 :

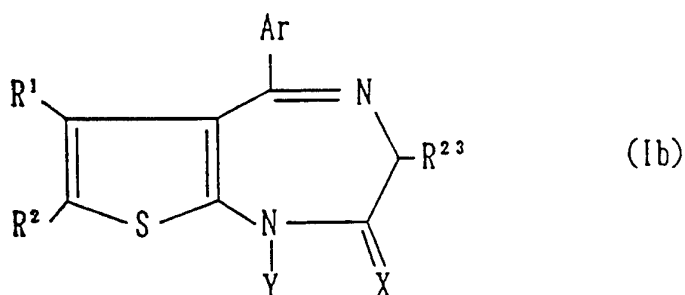


〔式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。〕

により表される基を示す。]

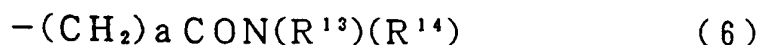
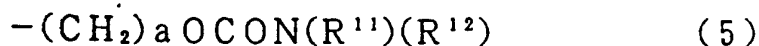
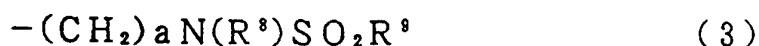
により表される化合物である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

3. 一般式 (Ib) :



〔式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびYは請求の範囲第1項に記載の通りである。

R<sup>23</sup>は式：



(式中、各記号は請求の範囲第1項に記載の通りである。ただし、R<sup>23</sup>が前記(7)により表される基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Yが水素または炭素数1～4個のアルキル、Xが酸素原子、Arがハロゲン置換フェニル、かつaが0のとき、R<sup>15</sup>は炭素数5～20個のアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示す。)

から選ばれる基を示す。]

により表される化合物である、請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

## 4. 一般式 (I) の化合物が、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(2-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-  
シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロペンチル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロプロピル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メチルフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(フェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6H-チ  
エノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼ  
ピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-  
シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(3-クロロフェニル)-N'-(4-(2-クロロフェニル)-9-  
シクロヘキシル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(3-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘキシル-2-エチル-6  
H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕  
ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-フェニル-6H-チ

エノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(4-(2-クロロフェニル)-9-シクロヘプチル-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、

N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(2-クロロフェニル)ウレア、および

(+)-N-(9-(1-アダマンチル)-4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア

から選ばれる化合物である請求の範囲第1または2項記載のチエノジアゼピン化合物またはその塩。

5. 一般式(I)の化合物が、

N-フェニル-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(3-メチルフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(3-クロロフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)アセトアミド、

N-(2-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル

ル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、

N-(3-メトキシフェニル)-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル) アセトアミド、

N-(4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

N-(4-(2-クロロフェニル)-2-(4-イソブチルフェニル)エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-p-トルエンスルホンアミド、

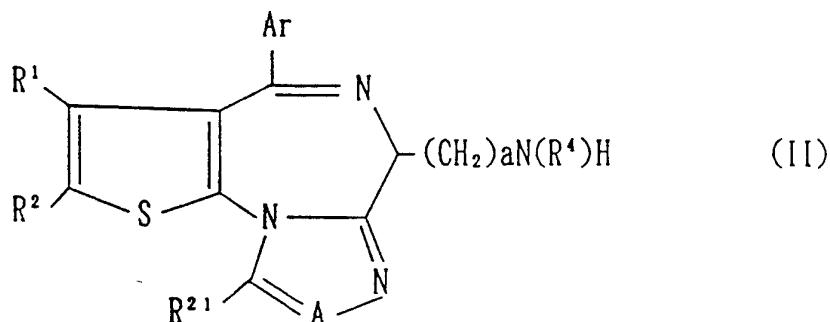
(5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 4〕ジアゼピン-3-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメート、および

(4-(2-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-N-(3-メチルフェニル)カーバメート

から選ばれる化合物である請求の範囲第1または3項記載のチエノジアゼピン化合物またはその塩。

6. 請求の範囲第1、2、3、4または5項のいずれかに記載の化合物の治療上有効量と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

7. 一般式 (II) :



(式中、Aは窒素原子またはCHを示す。他の各記号は、請求の範囲第1項記載の通りである。)

により表されるチエノジアゼピン化合物またはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01329

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D495/04, C07D495/14, A61K31/55

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. Cl<sup>5</sup> C07D495/04, C07D495/14, A61K31/55

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)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP, A, 3-223290 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>October 2, 1991 (02. 10. 91), (Family: none)                      | 1, 2, 4,<br>6, 7      |
| X         | JP, A, 2-28181 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>January 30, 1990 (30. 01. 90),<br>& EP, A, 348523 & US, A, 4992437 | 1, 2, 5-7             |
| X         | JP, B2, 57-45755 (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>September 29, 1982 (29. 09. 82), (Family: none)                  | 1, 3, 6               |
| X         | JP, A, 2-243691 (Beringer Ingerheim KG.),<br>September 27, 1990 (27. 09. 90),<br>& EP, A, 368175 & DE, A, 3936828          | 1, 3, 6               |
| A         | JP, A, 2-275883 (Beringer Ingerheim KG.),<br>November 9, 1990 (09. 11. 90),<br>& EP, A, 387613 & DE, A, 4006471            | 1-7                   |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 11, 1993 (11. 11. 93)

Date of mailing of the international search report

December 7, 1993 (07. 12. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01329

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP, A, 1-197484 (F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.),<br>August 9, 1989 (09. 08. 89),<br>& EP, A, 320992   | 1-7                   |
| EA        | JP, A, 4-297479 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>October 21, 1992 (21. 10. 92), (Family: none) | 1-7                   |

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl.<sup>5</sup> C07D495/04, C07D495/14, A61K31/55

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.<sup>5</sup> C07D495/04, C07D495/14, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP, A, 3-223290(吉富製薬株式会社),<br>2. 10月. 1991(02. 10. 91)(ファミリーなし)                         | 1, 2, 4,<br>6, 7 |
| X               | JP, A, 2-28181(吉富製薬株式会社),<br>30. 1月. 1990(30. 01. 90),<br>&EP, A, 348523&US, A, 4992437 | 1, 2,<br>5-7     |
| X               | JP, B2, 57-45755(吉富製薬株式会社),<br>29. 9月. 1982(29. 09. 82)(ファミリーなし)                        | 1, 3, 6          |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日

11. 11. 93

国際調査報告の発送日

07.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

内 藤 伸 一 印

4 C 9 1 6 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP, A, 2-243691 (ベーリンガー インゲルハイム コマン<br>デイトゲゼルシャフト),<br>27. 9月. 1990 (27. 09. 90),<br>&EP, A, 368175 &DE, A, 3936828 | 1, 3, 6          |
| A               | JP, A, 2-275883 (ベーリンガー インゲルハイム コマン<br>デイトゲゼルシャフト),<br>9. 11月. 1990 (09. 11. 90),<br>&EP, A, 387613 &DE, A, 4006471 | 1-7              |
| A               | JP, A, 1-197484 (エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・ウント・<br>コンパニー・アクチエンゲゼルシャフト),<br>9. 8月. 1989 (09. 08. 89),<br>&EP, A, 320992          | 1-7              |
| EA              | JP, A, 4-297479 (山之内製薬株式会社),<br>21. 10月. 1992 (21. 10. 92) (ファミリーなし)                                                | 1-7              |