世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 487/04, A61K 31/55	A1	(11) 国際公開番号	WO 93/03032
		(43) 国際公開日	1993年2月18日(18.02.1993)

(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01009
(22) 国際出願日 1992年8月6日(06. 08. 92)

(30) 優先権データ
特願平3/221192 1991年8月7日(07. 08. 91) JP

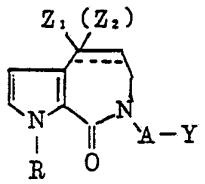
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)〔JP/JP〕
〒530 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目1番40号 Osaka, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
水野 章(MIZUNO, Akira)〔JP/JP〕
〒610-11 京都府京都市西京区大枝東新林町3丁目7-28-306 Kyoto, (JP)
味谷美樹子(MIYA, Mikiko)〔JP/JP〕
〒305 茨城県つくば市春日1丁目7-9-701 Ibaragi, (JP)
猪俣則夫(INOMATA, Norio)〔JP/JP〕
〒562 大阪府箕面市牧落5丁目8-1-508 Osaka, (JP)
立岡敏雄(TATSUOKA, Toshio)〔JP/JP〕
〒662 兵庫県西宮市上甲東園1丁目2-3-101 Hyogo, (JP)
石原高文(ISHIHARA, Takafumi)〔JP/JP〕
〒569 大阪府高槻市宮田町3丁目15-1-604 Osaka, (JP)
(74) 代理人
弁理士 小野信夫, 外(ONO, Nobuo et al.)
〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-15 藤井ビル7階 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.

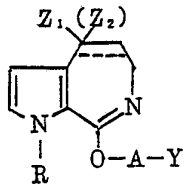
添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : PYRROLOAZEPINE COMPOUND

(54) 発明の名称 ピロロアゼピン化合物



(I)



(II)

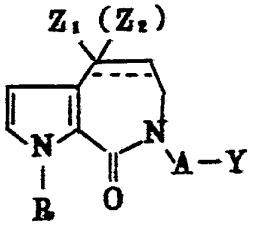


(α)

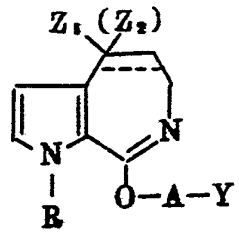
(57) Abstract

A pyrroloazepine compound represented by general formula (I) or (II), a salt thereof, a process for the production thereof, and a remedy for the diseases of circulatory organs containing the same as the active ingredient. In general formula (I) or (II) Z_1 represents H when there is a bond represented by the broken line, whereas when there is no such a bond, Z_1 represents H and Z_2 represents OH, or alternatively Z_1 and Z_2 are combined together to represent O or NOR_1 (wherein R_1 represents H, alkyl, aryl or aralkyl); R represents alkyl, cycloalkyl, cyclalkyl-alkyl, aryl or aralkyl; A represents alkylene, alkenylene or alkynylene; and Y represents optionally substituted heterocycle or (α) wherein R_2 and R_3 represent each H, alkyl, lower alkoxy, aryloxy-substituted alkyl, aryl or aralkyl.

(57) 要約　本発明は、次の一般式（Ⅰ）または（Ⅱ）

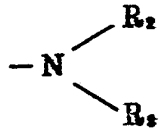


(Ⅰ)



(Ⅱ)

［点線結合が存在する場合、Z_1はHを、点線結合が存在しない場合、Z_1がHでZ_2がOHであるか、Z_1とZ_2が一緒になって、Oまたは基NOR_1（R_1はH、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す）を示し、Rはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルーアルキル、アリールもしくはアラルキルを示し、Aはアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを示し、Yは置換されていても良い複素環または基



（R_2、R_3は、H、アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ置換アルキル、アリールまたはアラルキルを示す）を示す］

で表されるピロロアゼピン化合物およびその塩、それらの製造法並びにそれらを有効成分とする循環器系疾患治療剤を提供するものである。

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 バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
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 イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

明　細　書

ピロロアゼピン化合物

技術分野

本発明は新規なピロロアゼピン化合物に関し、更に詳細には、虚血性心疾患や高血圧症などの循環器系疾患の治療薬として有用な新規ピロロアゼピン化合物およびその塩、それらの製造法並びにそれらを有効成分とする循環器系疾患治療剤に関する。

背景技術

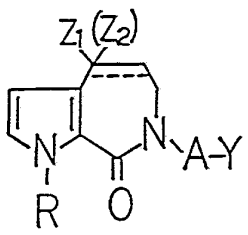
セロトニンは血液成分である血小板に多く含まれ、トロンボキサンA_2やＡＤＰ、コラーゲンなどの刺激に際して放出され、血小板および血管平滑筋細胞にあるセロトニン２受容体の活性化を介して種々の血小板凝集物質の放出やノルエピネフリンによるα_1受容体を介した血管収縮に相乗的に働き、強い血小板凝集や血管収縮を引き起こすことが知られている［P.M.Vanhoutte.Journal of Cardiovascular Pharmacology. Vol.17(Supple.5),S6-S12(1991)］。

現在このような点に注目し、セロトニン２受容体拮抗薬を、高血圧症や例えば狭心症、心筋梗塞、心不全、ＰＴＣＡ後の再狭窄の如き虚血性疾患用に対しての血栓形成や血管の収縮を抑制する循環器系疾患治療剤として開発することが望まれているが、未だ十分な拮抗作用および選択性を有する薬剤が得られていないのが現状であった。さらに、抗セロトニン作用以外にα_1遮断作用を併有する薬剤は、α_1遮断作用に基づく降圧作用が有する起立性低血圧、反射性頻脈などの副作用を軽減することが期待され、両作用を有する薬剤が開発されているが、未だ十分な降圧作用を有するものは提供されていない。

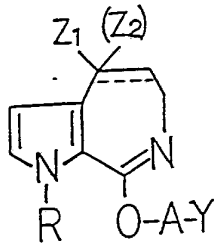
発明の開示

上記のような実情に鑑み、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、強力な抗セロトニン作用を有し、かつ副作用や毒性も低く、セロトニン受容体に対する拮抗作用に基づく虚血性心疾患治療剤として有用なピロロアゼピン化合物を見出した。また、本発明化合物のうちには、α_1遮断作用も併有する化合物があり、副作用の少ない降圧剤等として有用であり、広く循環器系疾患治療剤に用い得るものであることを見いだした。

本発明は、上記知見に基づくものであり、次の一般式（I）または（II）

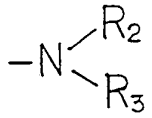


(I)



(II)

［式中、点線は結合の存在または不存在を示し、点線結合が存在する場合、Z_1は水素原子を、点線結合が存在しない場合、Z_1が水素原子でZ_2が水酸基であるか、Z_1とZ_2が一緒になって、酸素原子または基NOR$_1$（ここで、R_1は水素原子、アルキル基、置換されていても良いアリール基または置換されていても良いアラルキル基を示す）を示し、Rはアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル－アルキル基、置換されていても良いアリール基または置換されていても良いアラルキル基を示し、Aはアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を示し、Yは置換されていても良い複素環基または基



（ここで、R_2およびR_3は同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基もしくは置換されていても良いアリールオキシ基で置換されていても良いアルキル基、置換されていても良いアリール基または置換されていても良いアラルキル基を示す）］

で表されるピロロアゼピン化合物およびその塩、それらの製造法並びにそれらを有効成分とする循環器系疾患治療剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のピロロアゼピン化合物（I）および（II）において、基Rの好ましい例としては、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ペンチル基等の炭素数1～8の分岐していても良いアルキル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～8のシクロアルキル基、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等の炭素数3～8のシクロアルキル－アルキル基、フェニル基、1またはそれ以上のフッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、メチル基、エチル基等の炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたフェニル基、ナフチル基等のアリール基、ジフェニルメチル基、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基が挙げられ、この際芳香環部が1以上の上記ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基で置換されていても良い。これらの中で、メチル基、エチル基、ベンジル基が特に好ましい。

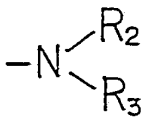
また、基Aの好ましい例としては、エチレン基、トリメチレン基、

テトラメチレン基、ペンタメチレン基、３，３－ジメチルペンタメチレン基、オクタメチレン基等の炭素数２～１０の分岐していても良いアルキレン基、２－ブテニレン基、３－ペンテニレン基等の炭素数４～１０の分岐していても良いアルケニレン基、２－ブチニレン基、３－ペンチニレン基等の炭素数４～１０の分岐していても良いアルキニレン基が挙げられ、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基が特に好ましい。

更に、基Z_1およびZ_2について、好ましい例としては、点線結合が存在せず、Z_1が水素原子でZ_2が水酸基であるものや、Z_1とZ_2が一緒になって酸素原子または $-NOR_1$を示すものが挙げられる。

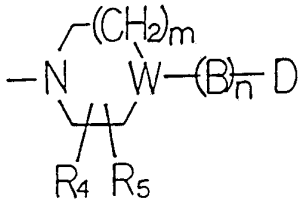
また、基 $-NOR_1$中のR_1の好ましい例としては、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基等の炭素数１～４の分岐していても良いアルキル基、フェニル基または１以上の上記ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基で置換されたフェニル基等のアリール基、ベンジル基、ジフェニルメチル基等のアラルキル基が挙げられ、この際、芳香環部が１以上の上記これら上記ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基で置換されていても良い。 これらの中で、水素原子およびメチル基が特に好ましい。

更にまた、基 $-Y$の好ましい例としては、基

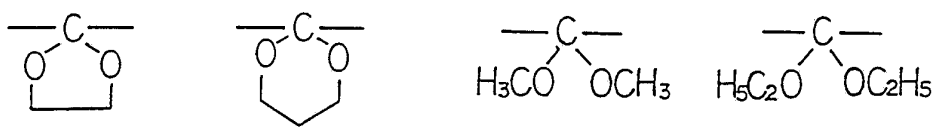


において、R_2R_3が同一または異なって、水素原子、メチル基、エチル基、n－プロピル基などの低級アルキル基、３－メトキシプロピル基、２－フェノキシエチル基、２－（２－メトキシフェニルオキシ）エチル基等の低級アルコキシ基もしくは置換されていても良いアリールオキシ基で置換されたアルキル基、フェニル基、２－メトキシフェニル基等の置換されていても良いアリール基または２－

（３，４－ジメトキシフェニル）エチル基等の置換されていても良いアラルキル基が挙げられ、または、ピペラジン、ホモピペラジン、ピペリジン、イミダゾール等から誘導される１価の基で代表される複素環基が挙げられ、これらは置換されていても良く、例えばより好ましいものとして次の複素環基が挙げられる。



［式中、R_4およびR_5は、水素原子または分岐していても良いアルキル基、好ましくは水素原子またはメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示し、WがC－R_6（R_6は、好ましくは水素原子またはメチル基、エチル基等の炭素数１～４のアルキル基であり、特に好ましくは水素原子である）である場合は、mは０、１または２、好ましくは１であり、Bは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基（好ましくはメチレン基）、アルケニレン基（好ましくは２－プロペニレン基）、置換されていても良いフェニルメチレン基、置換されていても良いヒドロキシメチレン基、置換されていても良い環状もしくは非環状アセタール基を示し、このうち、カルボニル基が特に好ましい。 置換していても良い環状もしくは非環状アセタールの例としては、



等が挙げられる。

Wが窒素原子である場合は、mは1または2、好ましくは1であり、Bはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基（好ましくはメチレン基）、アルケニレン基（好ましくは2－プロペニレン基）、置換されていても良いフェニルメチレン基である。

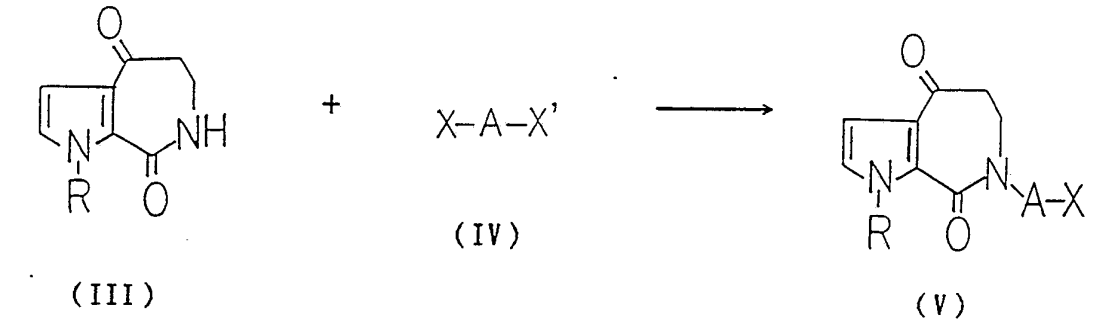
また、nは0または1であり、Dは置換されていても良いアリール基または置換されていても良い芳香族複素環基、好ましくは、フェニル基、1以上の上記ハロゲン原子、アルキル基もしくはアルコキシ基で置換されたフェニル基またはピリミジニル基、ピリジル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソキサゾリル基もしくはフリル基であり、好ましくは、フェニル基またはハロゲン原子もしくはアルコキシ基で置換されたフェニル基である］

本発明化合物（I）および（II）中には、異性体が存在するものも多く含まれるが、本発明においてはこれらの異性体すべてを含む。例えば、ピロロアゼピン環の4位にヒドロキシイミノ基またはO－置換ヒドロキシイミノ基を有する場合、（E）－異性体と（Z）－異性体が存在するが、本発明化合物にはこれら個々の異性体およびこれらの混合物を含む。

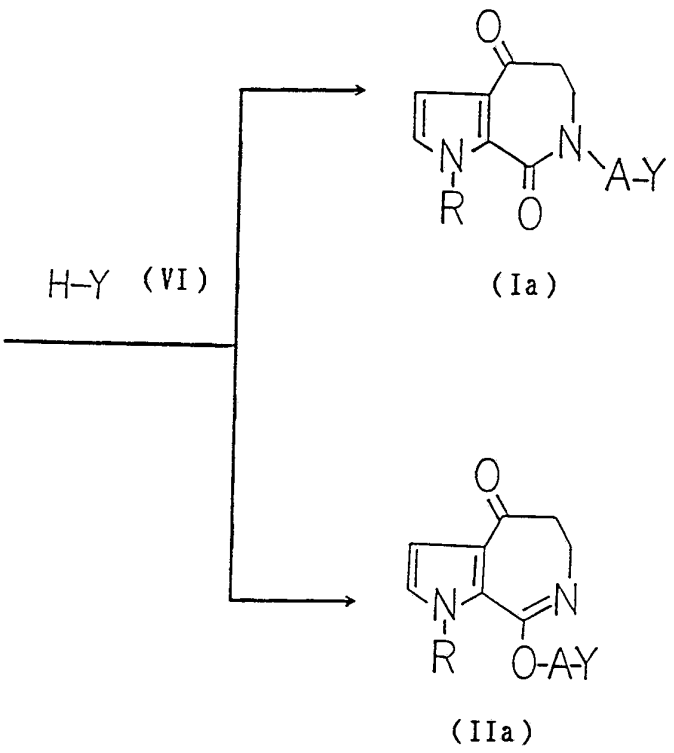
本発明のピロロアゼピン化合物（I）および（II）は、種々の方法により製造することができるが、例えば以下に示す方法の何れかにより製造することが好ましい。

方　法　1：

ピロロアゼピン化合物（I）および（II）のうち、Z_1とZ_2が一緒になって酸素原子を示す化合物（Ia）および（IIa）は、次の反応式に従い、一般式（III）で表される化合物を式（V）で表される化合物に変換し、次いでこの化合物（V）に式（VI）で表わされる含窒素化合物またはその塩を反応させることにより得られる。



(III) (IV) (V)



(Ia) (IIa)

（式中、A、RおよびYは前記した意味を有し、XおよびX'は同一または異なってアミノ基と容易に交換しうる基を示す）

化合物（III）から化合物（V）への変換は、化合物（III）を無機もしくは有機塩基で処理した後、化合物（IV）を反応させるか、またはこれら塩基の共存下、化合物（III）に化合物（IV）を作用させることにより行なわれる。

化合物（IV）の基XおよびX'における、アミノ基と容易に交換しうる基としては、塩素、臭素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基またはｐ－トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。また、無機もしくは有機塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ｎ－ブチルリチウム、カリウム ｔ－ブトキシド等が挙げられる。更にこの反応に使用される溶媒としては、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が例示され、反応は－２０℃～還流温度で行なわれる。

化合物（V）と含窒素化合物（VI）を反応させ、化合物（Ia）および（IIa）を製造するには、前記の溶媒またはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの溶媒中で、化合物（V）に含窒素化合物（VI）またはその有機酸もしくは無機酸塩を、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、コリジン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）、カリウム ｔ－ブトキシドなどの有機塩基や、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基と共に、また、必要に応じ、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどのヨウ化物を添加して、０℃～１５０℃で反応させれば良い。

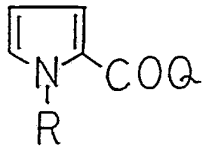
上記反応においては、反応条件の変更によって化合物（Ia）および（IIa）の生成割合を変化させることが可能である。一例を示せば、反応の際にヨウ化ナトリウムを添加することにより、化合物（Ia）の割合を著しく増加させることができる。

含窒素化合物（VI）の例としては、ジメチルアミン、イソプロピルアミン、ｔ－ブチルアミン、３－フェニルプロピルアミン、２－フェノキシエチルアミン、Ｎ－メチル－３，４－ジメトキシフェネチルアミン、Ｎ－プロピル－２－（８－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフチル）アミン、１－エトキシカルボニルピペラ

ジン、１－フェニルピペラジン、１－（２－メトキシフェニル）ピペラジン、１－（３－メトキシフェニル）ピペラジン、１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン、１－（２－クロロフェニル）ピペラジン、１－（３－クロロフェニル）ピペラジン、１－（４－クロロフェニル）ピペラジン、１－（４－フルオロフェニル）ピペラジン、１－（２－ピリジル）ピペラジン、１－（２－ピリミジル）ピペラジン、１－ベンジルピペラジン、１－ジフェニルメチルピペラジン、１－シンナミルピペラジン、１－（１，４－ベンゾジオキサン－２－イルメチル）ピペラジン、１－ベンゾイルピペラジン、１－（４－ベンジルオキシベンゾイル）ピペラジン、１－（４－ヒドロキシベンゾイル）ピペラジン、２－フロイルピペラジン、４－フェニルピペリジン、４－ベンジルピペリジン、α，α－ビス（４－フルオロフェニル）－４－ピペリジンメタノール、４－（ジフェニルメトキシ）ピペリジン、４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン、４－ベンゾイルピペリジン、４－（４－メトキシベンゾイル）ピペリジン、４－（４－クロロベンゾイル）ピペリジン、３－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン、３－ベンゾイルピロリジン、３－（４－フルオロベンゾイル）ピロリジン、４－（４－フルオロフェノキシ）ピペリジン、４－［（４－フルオロフェニル）チオ］ピペリジン、４－［（４－フルオロフェニル）スルフィニル］ピペリジン、４－［（４－フルオロフェニル）スルフォニル］ピペリジン、４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン エチレンアセタール、イミダゾール等が挙げられ、これらは何れも公知であるか、公知方法またはこれに準じた方法で容易に製造される化合物である。

なお、上記反応において出発原料として用いられる化合物（III）は新規化合物であるが、これらは、例えば、次式にしたがって式（X）で表される１位置換ピロール－２－カルボン酸またはその誘導体を一般式（XI）で表されるβ－アラニン若しくはその誘導体またはそれらの有機もしくは無機塩と反応させ、必要に応じて脱保護

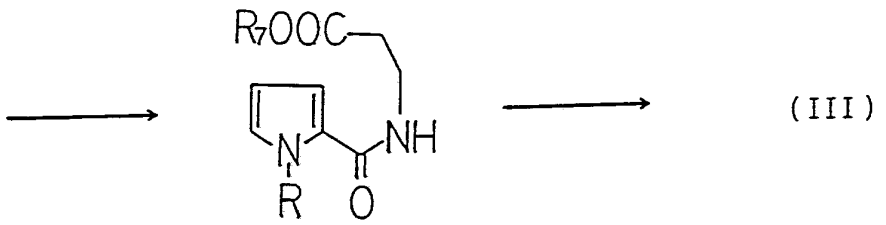
して一般式（XII）で表される化合物を得、この化合物を閉環せしめることにより製造することができる。



(X)

+ $NH_2CH_2CH_2COOR_7$

(XI)



(III)

(XII)

（式中、Rは前記した意味を有し、R_7は水素原子若しくはカルボキシル基の保護基を、Qは水酸基またはアミノ基と容易に交換しうる基を示す）

化合物（X）の基Qにおけるアミノ基と容易に交換しうる基としては、ハロゲン原子、カルボン酸残基等が挙げられる。また、化合物（XI）の基R_7において、カルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、t－ブチル基等の低級アルキル基；ベンジル基、9－アンスリルメチル基等のC_7～C_{20}アラルキル基のほか、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス

（Protective Groups in Organic Synthesis）」（T.W. Greene 著; JohnWiley & Sons社）等に記載の一般に使用されている保護基を利用することができる。

また、化合物（XII）の合成には、「コンペンディウム オブ オーガニック シンセチック メソッズ（Compendium of Organic Synthetic Methods）」（WILEY-INTERSCIENCE; A Division of John Wiley & Sons社）等に記載の多様な方法を利用することができる。

その一例としては、1位置換ピロール－2－カルボン酸（化合物（X）中、Q＝OH）と、化合物（XI）で表されるβ－アラニン若しくはその誘導体またはそれらの有機若しくは無機塩を必要に応じて有機または無機塩基の存在下、ジエチルリン酸シアニド（DEPC）、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、2－ヨード－1－メチルピリジニウムアイオダイド等の有機化合物または四塩化ケイ素、四塩化スズなどの無機化合物で処理する方法、1位置換ピロール－2－カルボン酸を常法により酸ハロゲン化物、対称酸無水物、混合酸無水物、p－ニトロフェニルエステル等の活性エステル等とした後、必要に応じて有機または無機塩基の存在下、化合物（XI）と反応させる方法等を挙げることができる。

得られた化合物（XII）は、必要に応じて酸若しくは塩基の作用によりまたは接触還元等の適当な手段によって保護基を除去した後、環化反応に付される。

この環化反応は、化合物（XII）をメタンスルフォン酸などの有機酸または硫酸、ポリリン酸などの無機酸と共に、又はこれらに五酸化リンを加えた混合物と共に室温～170℃、好ましくは80～120℃で処理することにより行なわれる。

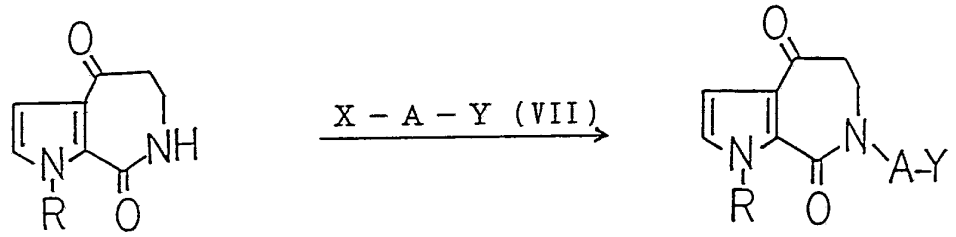
この場合、必要に応じて反応に関与しない溶媒を加えても良い。また、環化反応として、化合物（XII）に、必要に応じて触媒を添

加した後、塩化オキサリル、塩化チオニル、臭化チオニル、臭化オキサリル、ホスゲン、三塩化リン、三臭化リン、塩化ホスホリル、臭化ホスホリル等で処理して対応する酸ハロゲン化物とし、これをジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、ニトロメタンなどの溶媒中、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、三フッ化ホウ素・エーテル錯体、四塩化スズ等のルイス酸の存在下、－２０℃～還流温度で処理することによって、または酢酸中で加熱することによっても実施できる。

上記の方法により得られた化合物（III）は、そのまま本発明化合物（I）または（II）を製造するための原料とすることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーにより精製してから利用しても良い。

方　法　２：

ピロロアゼピン化合物（I）のうち、Z_1およびZ_2が一緒になって酸素原子を示す化合物（Ia）は、次の反応式に従い一般式（III）で表される化合物に一般式（VII）で表される含窒素化合物またはその塩を反応させることにより得られる。



(III)　　(Ia)

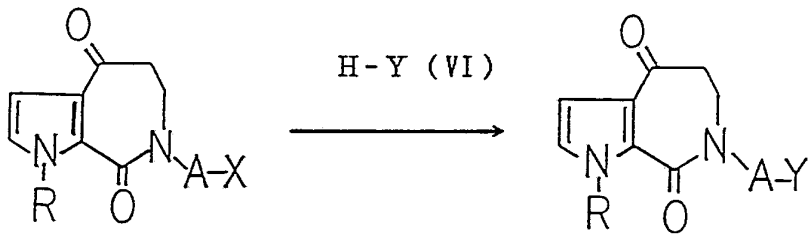
（式中、A、R、X、およびYは前記した意味を有する）

化合物（III）から化合物（Ia）への変換は、方法１に示した化合

物（III）から化合物（V）への変換と同様条件で実施できる。

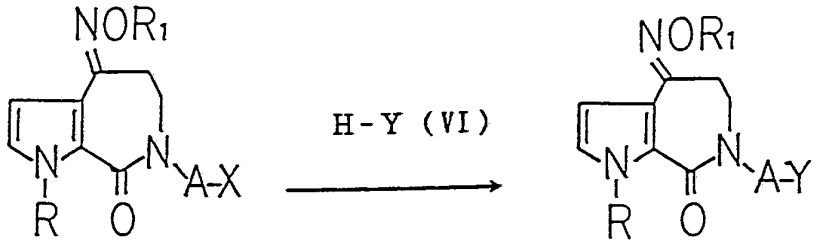
方　法　３：

ピロロアゼピン化合物（I）のうち、Z_1およびZ_2が一緒になってＮＯＲ$_1$を示す化合物（Ib）は、次に示す反応式に従い、① 前記の反応で得られる化合物（Ia）に式（VIII）で表されるヒドロキシルアミン若しくはその誘導体またはそれらの塩を作用させるか、② 同じく前記の化合物（V）に、ヒドロキシルアミン若しくはその誘導体（VIII）またはそれらの塩を作用させた後、含窒素化合物（VI）またはそれらの塩を作用させることにより製造される。



(V) (Ia)





(IX) (Ib)

（式中、Ａ、Ｒ、Ｒ₁、ＸおよびＹは前記した意味を有する）

上記の化合物（Ia）または（V）と、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体（VIII）との反応は、必要に応じて、ピリジン、トリエチルアミン、コリジン、ＤＢＵ、酢酸ナトリウムなどの有機塩基や、

炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基の存在下実施され、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体（VIII）としては、その有機酸塩若しくは無機酸塩も利用することができる。

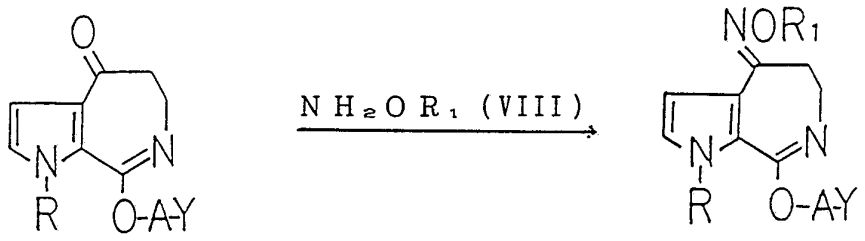
この反応は、必要に応じて適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを用い、0℃～還流温度、好ましくは0℃～100℃で行なわれる。

上記反応において、化合物（V）と化合物（VIII）を反応させた時に得られる化合物（IX）は、更に方法1に示した方法により含窒素化合物（VI）と反応させ、化合物（Ib）に導くことができる。

化合物（Ib）の製造に当り、化合物（V）にヒドロキシルアミンまたはその誘導体（VIII）を反応させるか、化合物（Ia）に反応させるかは、含窒素化合物（VI）の構造、性質によって定められる。

すなわち、含窒素化合物（VI）の中に、例えばカルボニル基のようなヒドロキシルアミンまたはその誘導体（VIII）と反応する基がある場合には、化合物（V）にヒドロキシルアミンまたはその誘導体（VIII）を反応させる方法を選択することが好ましい。

また、ピロロアゼピン化合物（II）中、Z_1およびZ_2が一緒になってNOR_1で表される化合物（IIb）は、次に示す反応式に従い、上記と全く同じ方法で製造することができる。

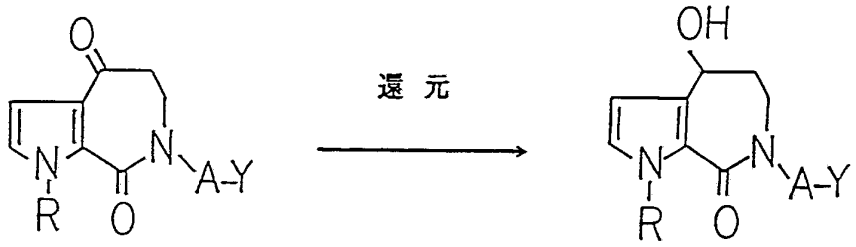


(IIa) (IIb)

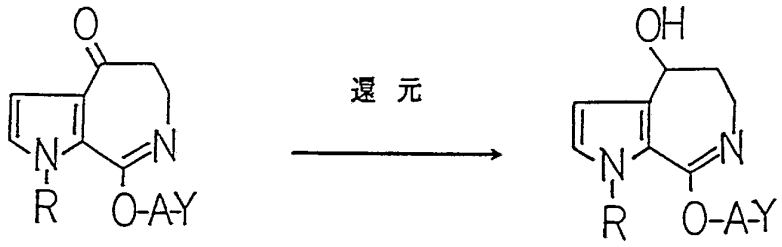
（式中、Ａ、Ｒ、R_1およびＹは前記した意味を有する）

方　法　４：

ピロロアゼピン化合物（Ｉ）および（ＩＩ）のうち、Z_1が水素原子で、Z_2が水酸基で表される化合物（Ｉｃ）および（ＩＩｃ）は、次式に従い、前述の反応式で得られる化合物（Ｉａ）または（ＩＩａ）を還元することにより得られる。



（Ｉａ）　　（Ｉｃ）



（ＩＩａ）　　（ＩＩｃ）

（式中、Ａ、ＲおよびＹは前記した意味を有する）

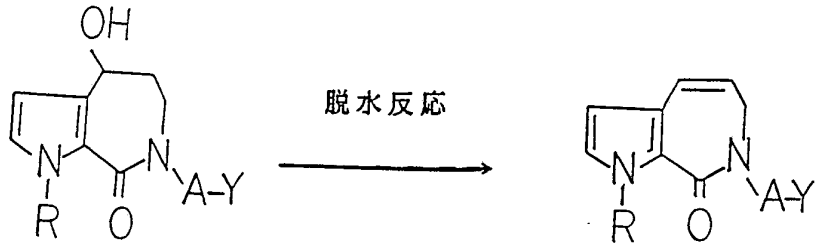
上記の反応は、一般式（Ｉａ）または（ＩＩａ）で表される化合物を水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリｎ－ブチルスズ等の還元剤を用い、通

常使用される溶媒中、－７８℃～還流温度、好ましくは、－２０℃～室温で処理することにより得られる。

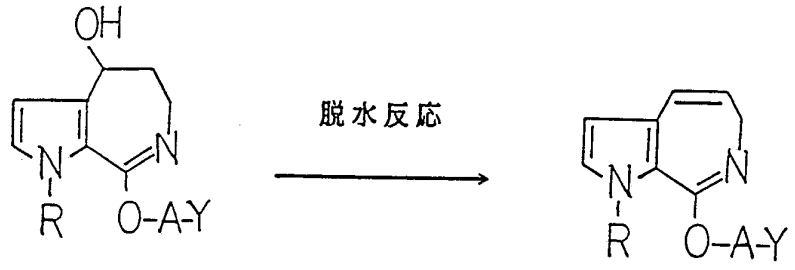
また、ラネーニッケル等を使用する接触還元によっても化合物（Ia）および（IIa）をそれぞれ化合物（Ic）および（IIc）へと変換することができる。

方　法　５：

ピロロアゼピン化合物（I）および（II）のうち、点線が存在して二重結合を示し、Z_1が水素原子である化合物（Id）および（IId）は、次式に従い、前述の反応で得られる化合物（Ic）および（IIc）を脱水処理することにより製造される。



（Ic）　　（Id）



（IIc）　　（IId）

（式中、A、RおよびYは前記した意味を有する）

上記反応は、一般式（Ic）または（IIc）で表される化合物を、必要に応じて水、メタノール、エタノール、クロロホルム、トルエン、酢酸エチル等の溶媒中、塩化水素、臭化水素、硫酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等の酸により、－２０℃～１００℃、好ましくは、－２０℃～室温の条件で処理することにより得られる。

また、一般式（Ic）または（IIc）で表される化合物に、必要に応じてジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、メタンスルホニルクロライド、p－トルエンスルホニルクロライド、三塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等とトリエチルアミン、コリジン、ピリジン等の塩基を作用させても化合物（Id）または（IId）へ変換することができる。

以上のようにして得られた本発明化合物（I）および（II）は、必要に応じて種々の酸を作用させてその塩とした後、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することもできる。

ピロロアゼピン化合物（I）および（II）をその塩とするために利用される酸としては、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸およびマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸を挙げることができる。

叙上の如くして得られる本発明のピロロアゼピン化合物（I）および（II）ならびにそれらの塩は、後記試験例で示す如く抗セロトニン作用および抗α_1作用を有し、また、毒性試験の結果、安全性の高いものであった。したがって本発明化合物は、虚血性心疾患や高血圧症などの循環器系疾患治療剤として利用することができる。

本発明のピロロアゼピン化合物（I）または（II）を医薬として用いる場合、それ自体で有効量を投与しても良いが、公知の製剤の手法を利用し、各種の剤形とし、投与することもできる。

医薬としての投与剤形の例としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口投与薬剤、注射剤、坐剤等の非経口投与薬剤を挙げることができ、何れの場合にも製剤上使用される公知の液体もしくは固体の希釈剤または担体を使用することができる。

このような希釈剤や担体の例としては、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、シクロデキストリン、トラガカント、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、シリカ、乳糖、結晶セルロース、砂糖、澱粉、リン酸カルシウム、植物油、カルボキシメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、水、エタノール、グリセリン、マンニトール、シロップ等が挙げられる。

本発明化合物を医薬として使用する場合の投与量は、投与の目的、投与対象者の年齢、体重、状態等により異なるが、経口投与の場合、一般に０．１～１０００ｍｇ／日程度とすれば良い。

次に実施例および試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はなんらこれら実施例等に制約されるものではない。

実施例　1

ベンジル　３－［２－（１－メチルピロール）カルボキサミド］プロピオネート（化合物１）の合成：

１－メチル－２－ピロールカルボン酸　３７．５４ｇ（３００ｍｍｏｌ）、β－アラニンベンジルエステル･トシル酸塩　１２６．５１ｇ（３６０ｍｍｏｌ）、ジエチルシアノホスホネート　５８．７６ｇ（３６０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４００ｍｌ）溶液中へ、冷却撹拌下にトリエチルアミン　７２．８６ｇ（７２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍｌ）溶液をゆっくり加え、室温で１５時間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチル－ベンゼン（３：１V/V）１ｌを加え、有機層を飽和炭酸カリウム水溶液、水、５％－塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥する。 溶媒を減圧濃縮し、得られる油状物をヘキサンで、処理すると結晶化する。 この結晶をヘキサンで洗浄後、酢酸エチル－イソプロピルエーテルから再結晶すると、標題化合物 ６８．６０ｇ（収率８０％）が得られる。

形 状 ： 無色針状晶

融 点 ： ６１．０－６２．０℃

実 施 例 ２

実施例１において、１－メチル－２－ピロールカルボン酸のかわりに１－エチル－２－ピロールカルボン酸、１－ベンジル－２－ピロールカルボン酸を使うと、それぞれ化合物２，３が得られる。

（ 化 合 物 ２ ）

ベンジル ３－［２－（１－エチルピロール）カルボキサミド］プロピオネート

（ 化 合 物 ３ ）

ベンジル ３－［２－（１－ベンジルピロール）カルボキサミド］プロピオネート

実 施 例 ３

３－［２－（１－メチルピロール）カルボキサミド］プロピオン酸（化合物４）の合成：

実施例１で得られる化合物１、２７．７８ｇ（９７ｍｍｏｌ）および５％－パラジウム炭素 ２．７８ｇのテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３５０ｍｌ）懸濁液を水素気流（常圧）中で、激しく撹拌する。 シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて原料の消失を確認後、反応混合物を濾過し、不溶物をＴＨＦで洗浄する。 濾液と洗液を合せて減圧濃縮すると、１８．９６ｇ（収率９９％）の標題化合物を得られる。

本品は十分に純粋であるが、必要に応じてクロロホルム－ヘキサンより再結晶できる。

形 状 ： 無色針状晶

融　点：１３５．０－１３７．０℃

実施例　４

実施例３で化合物１のかわりに化合物２，３を用いると、それぞれ化合物５，６が得られる。

（化合物　５）

３－［２－（１－エチルピロール）カルボキサミド］プロピオン酸

（化合物　６）

３－［２－（１－ベンジルピロール）カルボキサミド］プロピオン酸

実施例　５

１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物７）の合成：

実施例３で得られた化合物４、２８．０ｇ（１４３ｍｍｏｌ）とポリリン酸　（８０％）１０００ｇの混合物を１００℃で３０分間激しく撹拌する。反応混合物を氷水（２１）中にあけ、水層を塩化ナトリウムで飽和後、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。

得られる粗結晶を活性アルミナとしてメルク社のＡｒｔ．１０９７を使用するアルミナカラムクロマトグラフィー（３％ メタノール－クロロホルム）で精製すると１７．１ｇ（収率６７％）の標題化合物が得られる。

本品は十分に純粋であるが必要に応じてアセトニトリルより再結晶できる。

実施例　６

実施例５において、化合物４のかわりに、それぞれ化合物５、６を用いると、それぞれ化合物８、９が得られる。

（化合物　８）

１－エチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　９）

１－ベンジル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　７

７－（３－クロロプロピル）－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物１０）の合成：

水素化ナトリウム（６０％）　０．８０ｇ（２０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１０ｍｌ）に懸濁し、実施例５で得られた化合物７、３．５６ｇ（２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍｌ）溶液を窒素気流中、氷冷撹拌下に加えた後、６０℃で１０分間撹拌する。次いで、反応混合物を氷冷し、撹拌下に１，３－ジクロロプロパン　９．０４ｇ（８０ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間、室温で３０分間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮し、得られる油状物に酢酸エチル－ベンゼン（３：１Ｖ/Ｖ）５００ｍｌを加えて、１０％－クエン酸水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる油状物をシリカゲルとしてメルク社のＡｒｔ．９３８５（以下の実施例についても同一の物を使用）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝１：１）にて精製すると１．８４ｇ（収率３６％）の標題化合物が得られる。

本品は十分に純粋であるが、必要に応じて、イソプロピルエーテルより再結晶できる。

実施例　８

実施例７において、１，３－ジクロロプロパンにかえて、それぞれ１，４－ジブロモブタン、１，５－ジクロロペンタンを使用すると、それぞれ化合物１１、１２が得られる。

（化合物　１１）

７－（４－ブロモブチル）－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　１２）

７－（５－クロロペンチル）－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　９

実施例７において、化合物７にかえて、それぞれ化合物８、９を使用すると、それぞれ化合物１３、１４が得られる。

（化合物　１３）

７－（３－クロロプロピル）－１－エチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　１４）

１－ベンジル－７－（３－クロロプロピル）－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　１０

７－（３－クロロプロピル）－４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン（化合物１５）の合成：

実施例７で得られる化合物１０、３７１ｍｇ（１．４５ｍｍｏｌ）および塩酸ヒドロキシルアミン　１２１ｍｇ（１．７４ｍｍｏｌ）のピリジン（２５ｍｌ）溶液を７０℃で８時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、これを半飽和炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝１：１）で精製すると１９０ｍｇ（収率４９％）の標題化合物が得られる。

実施例　１１

実施例１０において、化合物１０にかえて化合物１３を使用する

と、化合物１６が得られる。

（化合物　１６）

７－（３－クロロプロピル）－１－エチル－４－ヒドロキシイミノ－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

実施例　１２

１－メチル－７－［４－（４－フェニルピペラジン－１－イル）ブチル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物１７）の合成：

実施例８で得られる化合物１１、１５７ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）、１－フェニルピペラジン　２４３ｍｇ（１．５ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム　７５ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍｌ）懸濁液を室温で３時間撹拌後、溶媒を減圧留去する。残渣に酢酸エチル－ベンゼン（３：１Ｖ/Ｖ）と水を加えて分液し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３％メタノール－クロロホルム）で精製すると１９０ｍｇ（収率９６％）の標題化合物が得られる。

本品は十分に純粋であるが、必要に応じて酢酸エチル－エチルエーテルより再結晶できる。

実施例　１３

実施例１２において、化合物１１にかえて、それぞれ化合物１０、１３および１４を用い、８０～１００℃で同様に反応を行うと、それぞれ化合物１８、１９および２０が得られる。

（化合物　１８）

１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　１９）

１－エチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　２０）

１－ベンジル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　１４

実施例１２において、１－フェニルピペラジンにかえて４－フェニルピペリジンを用い、同様に実施すると化合物２１が得られる。

（化合物　２１）

１－メチル－７－［４－（４－フェニルピペリジン－１－イル）ブチル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　１５

実施例１２において、化合物１１および１－フェニルピペラジンをそれぞれ化合物１０および１－（３－メトキシフェニル）ピペラジンにかえ、８０℃で同様に反応を行うと化合物２２が得られる。

（化合物　２２）

７－［３－［４－（３－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　１６

７－［３－［４－（４－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物２３）の合成：

実施例７で得られた化合物１０、２００ｍｇ（０．７９ｍｍｏｌ）、１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン･二塩酸塩　６２３ｍｇ

（２．３６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム ６５２ｍｇ（４．７２ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム １１８ｍｇ（０．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍｌ）懸濁液を、８０℃で６時間撹拌後、実施例１２と同様の処理を行うと１５５ｍｇ（収率４８％）の標題化合物が得られる。

実 施 例 １７

実施例１６において１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン・二塩酸塩にかえてそれぞれ １－（２－ピリミジニル）ピペラジン・二塩酸塩、４－（４－フルオロフェノキシ）ピペリジン 塩酸塩、４－（４－フルオロフェニルチオ）ピペリジン 塩酸塩、２－フェノキシエチルアミンを使用し、同様に反応を行うと、それぞれ化合物２４、２５、２６、２７が得られる。

（ 化 合 物 ２４ ）

１－メチル－７－［３－［４－（２－ピリミジニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（ 化 合 物 ２５ ）

７－［３－［４－（４－フルオロフェノキシ）ピペリジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（ 化 合 物 ２６ ）

７－［３－［４－（４－フルオロフェニルチオ）ピペリジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（ 化 合 物 ２７ ）

１－メチル－７－［３－（２－フェノキシエチルアミノ）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実 施 例 １８

実施例１６において、炭酸カリウムのかわりにトリエチルアミンを使用し、１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン･二塩酸塩にかえて、それぞれＮ－メチル－３，４－ジメトキシフェネチルアミン塩酸塩、４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン塩酸塩を使用し、同様に反応を行うと、それぞれ化合物２８、２９が得られる。

（化合物　２８）

１－メチル－７－［３－［Ｎ－メチル－Ｎ－［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］アミノ］プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　２９）

７－［３－［４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　１９

実施例１６において、化合物１０および１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン･二塩酸塩にかえて、化合物１３および４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン塩酸塩を用い、同様に反応を行うと、化合物３０が得られる。

（化合物　３０）

１－エチル－７－［３－［４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　２０

７－［３－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物３１）の合成：

６０％－水素化ナトリウム４８０ｍｇ（１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ

（６０ｍｌ）懸濁液へ、冷却撹拌下に実施例５で得られた化合物７、１．７８ｇ（１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍｌ）溶液をゆっくり加え、反応混合物を室温で１時間、４０℃で１０分間撹拌する。室温で反応混合物に１－（３－クロロプロピル）－４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン　３．８５ｇ（１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍｌ）溶液を加え、室温で１６時間撹拌する。

反応混合物に酢酸エチル－ベンゼン（２：１V/V）を加え、有機層を半飽和炭酸カリウム水溶液、水（３回）、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→５％メタノール－クロロホルム）で精製すると、１．７１ｇ（収率４３％）の標題化合物が得られる。

実施例　２１

実施例２０において、化合物７にかえて化合物８を用いて同様に反応を行うと化合物３２が得られる。

（化合物３２）

１－エチル－７－［３－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　２２

７－［５－（１－イミダゾリル）ペンチル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（化合物３３）の合成：

イミダゾール　６８ｍｇ（１ｍｍｏｌ）と水素化ナトリウム（６０％）４０ｍｇ（１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍｌ）懸濁液を窒素気流中、室温で１時間撹拌し、この中へ実施例８で得られた化合物１２、２８３ｍｇ（１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍｌ）溶液をゆっくり加えた後、８０℃で１６時間撹拌を続ける。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチ

ル→１０％メタノール-クロロホルム）で精製すると８４ｍｇ（収率２７％）の標題化合物が得られる。

実施例　２３

１－メチル－８－［３－（４－フェニルピペリジン－１－イル）プロポキシ］－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン（化合物３４）の合成：

実施例７で得られた化合物１０、３００ｍｇ（１．１８ｍｍｏｌ）、４－フェニルピペリジン　５７０ｍｇ（３．５３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム　４８８ｍｇ（３．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍｌ）懸濁液を８０℃で１５時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル－ベンゼン（３：１Ｖ/Ｖ）（４００ｍｌ）を加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝２：１）で精製すると、最初の分画より２７０ｍｇ（収率６０％）の標題化合物が得られる。

更に、次の分画より、化合物３５が得られる。

（化合物　３５）

１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペリジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　２４

実施例２３で、４－フェニルピペリジンにかえて、１－（２－メトキシフェニル）ピペラジン、１－フェニルピペラジンを用いると、それぞれ化合物３６、３７、および化合物３８、１８が順に得られる。

（化合物　３６）

８－［３－［４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－１－メチル－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン

（化合物　３７）

７－［３－［４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

（化合物　３８）

１－メチル－８－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロポキシ］－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン

（化合物　１８）

１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン

実施例　２５

４－ヒドロキシ－１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン（化合物３９）の合成：

実施例１３で得られた化合物１８、１５８ｍｇ（０．４１ｍｍｏｌ）をメタノール（１５ｍｌ）に溶解し、冷却撹拌下に水素化ホウ素ナトリウム　３１ｍｇ（０．８３ｍｍｏｌ）を徐々に加え、０℃で３０分間、室温で２時間撹拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムで３回抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール－クロロホルム）で精製すると１４０ｍｇ（収率８９％）の標題化合物が得られる。

本品は十分に純粋であるが、必要に応じて酢酸エチルより再結晶できる。

実施例　２６

実施例２５において、化合物１８にかえて、それぞれ化合物３１、

３６を用いて同様に反応を行うと、それぞれ化合物４０、４１が得られる。

（化合物４０）

７－［３－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物４１）

４－ヒドロキシ－１－メチル－８－［３－［４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン

実施例　２７

１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－６，７－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン（化合物４２）の合成：

実施例２５で得られた化合物３９、１００ｍｇ（０．２６ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１０ｍｌ）に溶解し、飽和塩化水素－クロロホルム溶液（６ｍｌ）を加えて、室温で１時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、飽和炭酸カリウム水溶液とクロロホルムを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール－クロロホルム）で精製すると５０ｍｇ（収率５３％）の標題化合物が得られる。

実施例　２８

実施例１６において、化合物１０および１－（４－メトキシフェニル）ピペラジン･二塩酸塩にかえて、化合物１５および４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン塩酸塩、化合物１６および４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン ｐ－トルエンスルホン酸塩を用いて同様に実施すると、それぞれ化合物４３および４４が得られる。

（化合物　４３）

７－［３－［４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　４４）

１－エチル－７－［３－［４－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

実施例　２９

４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン（化合物４５）の合成：

実施例１３で得られた化合物１８、１．０７３ｇ（２．８２ｍｍｏｌ）および塩酸ヒドロキシルアミン　０．２７５ｇ（３．３８ｍｍｏｌ）のピリジン（５０ｍｌ）溶液を７０℃で１４時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで３回抽出する。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製すると、１．０７４ｇ（収率９６％）の標題化合物が得られる。

本品は十分に純粋であるが、必要に応じてメタノール－イソプロピルエーテルより再結晶できる。

実施例　３０

実施例２９において、塩酸ヒドロキシルアミンにかえてＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いると化合物４６が得られる。

（化合物　４６）

４－メトキシイミノ－１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

実施例　３１

実施例２９において、化合物１８にかえて、それぞれ化合物１９、２０、３７、２２、２３、３５、２１および１７を使用すると、それぞれ化合物４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３および５４が得られる。

（化合物　４７）

１－エチル－４－ヒドロキシイミノ－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　４８）

１－ベンジル－４－ヒドロキシイミノ－７－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　４９）

４－ヒドロキシイミノ－７－［３－［４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　５０）

４－ヒドロキシイミノ－７－［３－［４－（３－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　５１）

４－ヒドロキシイミノ－７－［３－［４－（４－メトキシフェニ

ル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　５２）

４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－７－［３－（４－フェニルピペリジン－１－イル）プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　５３）

４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－７－［４－（４－フェニルピペリジン－１－イル）ブチル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物　５４）

４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－７－［４－（４－フェニルピペラジン－１－イル）ブチル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

実施例　３２

４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－７－［３－［４－（２－ピリミジニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン（化合物５５）の合成：

実施例１７で得られた化合物２４、１８０ｍｇ（０．４７ｍｍｏｌ）、塩酸ヒドロキシルアミン６５ｍｇ（０．９４ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム７７ｍｇ（０．９４ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍｌ）懸濁液を１９時間還流する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に半飽和炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルム（３回）で抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール－クロロホルム）で精製すると、１７９ｍｇ（収率９６％）の標題化合物が得られる。

実施例　３３

実施例３２において化合物２４にかえてそれぞれ化合物３１、３２、２５および２６を使用するとそれぞれ化合物５６、５７、５８および５９が得られる。

（化合物５６）

７－［３－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物５７）

１－エチル－７－［３－［４－（４－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物５８）

７－［３－［４－（４－フルオロフェノキシ）ピペリジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

（化合物５９）

７－［３－［４－（４－フルオロフェニルチオ）ピペリジン－１－イル］プロピル］－４－ヒドロキシイミノ－１－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－８（１Ｈ）－オン

実施例　３４

実施例２９において、化合物１８にかえて、それぞれ化合物３４、３６、３８を使用すると、それぞれ化合物６０、６１、６２が得られる。

（化合物　６０）

１－メチル－８－［３－（４－フェニルピペリジン－１－イル）プロポキシ］－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン オキシム

（化合物　６１）

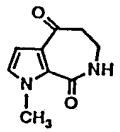
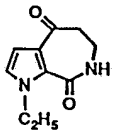
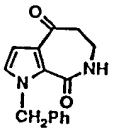
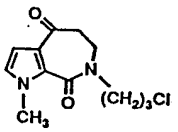
８－［３－［４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－１－メチル－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン オキシム

（化合物　６２）

１－メチル－８－［３－（４－フェニルピペラジン－１－イル）プロポキシ］－５，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４（１Ｈ）－オン オキシム

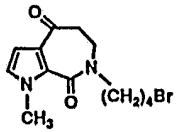
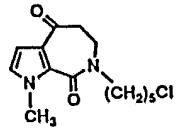
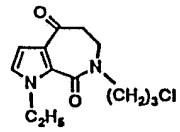
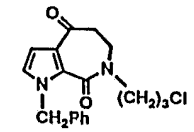
次に、上記の如くして得られた本発明化合物の物性を表１に示す。

表 1

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
7	無色プリズム晶 196.0-198.0℃ (アセトニトリル)	2.82(2H,m),3.52(2H,m),3.97(3H,s),6.72(1H,d,J=2.6Hz),6.79(1H,d,J=2.6Hz),6.96(1H,br.)	3410,1645,1485,1460,1355,1315,1100	67	
8	無色プリズム晶 157.0-158.5℃ (酢酸エチル)	1.45(3H,t,J=7.3Hz),2.83(2H,m),3.53(2H,m),4.41(2H,q,J=7.3Hz),6.35(1H,br.),6.74(1H,d,J=2.6Hz),6.86(1H,d,J=2.6Hz)	3420,1655,1485,1465,1375,1320,1120, 895	73	
9	無色針状晶 148.0-149.0℃ (酢酸エチル-ヘキサン)	2.80(2H,m),3.46(2H,m),5.63(2H,s),6.76(1H,d,J=2.6Hz),6.85(1H,d,J=2.6Hz),7.05(1H,br.t)7.13(2H,dd,J=7.3Hz,2.1Hz),7.21-7.39(3H,m)	3420,1655,1485,1470,1375,1320,1115, 895	60	
10	無色プリズム晶 80.0-81.0℃ (イソプロピルエーテル)	2.15(2H,m),2.79(2H,m),3.63(2H,t,J=6.3Hz),3.66-3.85(4H,m),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=3.0Hz),6.75(1H,d,J=3.0Hz)	2940,1655,1630,1485,1425,1375,1290,1105	36	

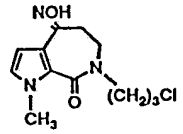
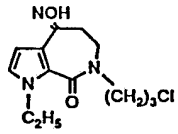
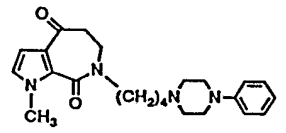
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
11	無色板状晶 77.0-78.0℃ (イソプロピルエーテル)	1.82(2H,m),1.92(2H,m),2.80(2H,m),3.48(2H,t,J=6.3Hz),3.56-3.77(4H,m),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=3.3Hz),6.74(1H,d,J=3.3Hz)	2950,1640,1480,1430,1380,1315,1220,1045	53	
12	無色油状物	1.53(2H,m),1.68(2H,m),1.83(2H,m),2.78(2H,m),3.48-3.63(4H,m),3.68(2H,m),3.93(3H,s),6.63(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz)	2930,1655,1630,1485,1475,1425,1375,1305,1105	43	
13	無色油状物	1.26(3H,t,J=7.3Hz),2.14(2H,m),2.79(2H,m),3.63(2H,t,J=6.3Hz),3.66-3.83(4H,m),4.35(2H,q,J=7.3Hz),6.66(1H,d,J=3.0Hz),6.83(1H,d,J=3.0Hz)	2950,1640,1480,1435,1380,1285,1050	72	
14	無色粉末状結晶	1.99(2H,m),2.79(2H,dd,J=5.9Hz,4.0Hz),3.40(2H,t,J=6.6Hz),3.52-3.80(4H,m),5.56(2H,s),6.67(1H,d,J=2.6Hz),6.86(1H,d,J=2.6Hz),7.12(2H,m),7.20-7.45(3H,m)	(KBr) 1663,1634,1482,1454,1431,1378,1309,1250,1186,1136,927	46	

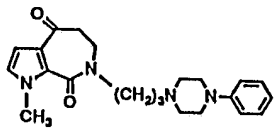
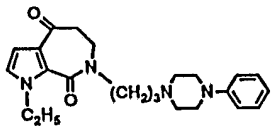
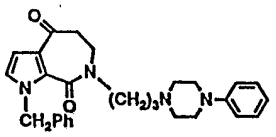
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
15	無色粉末状結晶	2.12(2H,m),3.01(2H,m),3.50-3.73(6H,m),3.88(3H,s),6.46(1H,d,J=2.7Hz),6.71(1H,d,J=2.7Hz),7.70(1H,br.s)	1625,1485,1420,1375,1100	49	
16	無色針状晶 142.0-145.0℃ (エタノール)	1.40(3H,t,J=7.3Hz),2.13(2H,m),2.97(2H,m),3.48-3.77(6H,m),4.29(2H,q,J=7.3Hz),6.39(1H,d,J=2.6Hz),6.79(1H,d,J=2.6Hz),7.41(1H,br.s)	(KBr) 2980,1626,1476,1437,1376,1303,1244,1019,914	41	
17	無色プリズム晶 126.0-127.0℃ (酢酸エチル-エチルエーテル)	1.55-1.80(4H,m),2.49(2H,t,J=7.2Hz),2.60-2.70(4H,m),2.79(2H,t,J=5.3Hz),3.15-3.30(4H,m),3.62(2H,t,J=7.2Hz),3.66(2H,m),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),6.86(1H,t,J=7.2Hz),6.93(2H,d,J=7.2Hz),7.26(2H,t,J=7.2Hz)	2950,2820,1660,1630,1600,1490,1480,1380,1300,990,905	96	

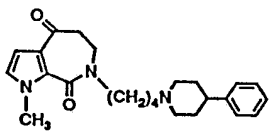
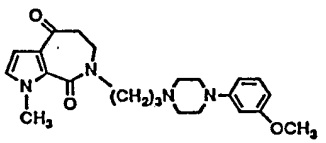
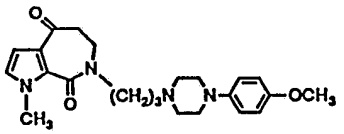
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
18	黄色油状物	1.90(2H,m),2.45(2H,t,J=7.3Hz),2.54-2.70(4H,m),2.79(2H,m),3.10-3.30(4H,m),3.58-3.78(4H,m),3.92(3H,s),6.63(1H,d,J=3.3Hz),6.73(1H,d,J=3.3Hz),6.84(1H,t,J=7.3Hz),6.92(2H,d,J=7.3Hz),7.25(2H,d,J=7.3Hz)	2940,2820,1660,1630,1595,1490,1380,1145,910	97	
19	無色油状物	1.44(3H,t,J=7.2Hz),1.91(2H,m),2.50(2H,t,J=7.2Hz),2.55-2.70(4H,m),2.78(2H,m),3.15-3.30(4H,m),3.65(2H,t,J=7.2Hz),3.69(2H,m),4.35(2H,q,J=7.2Hz),6.65(1H,d,J=3.0Hz),6.82(1H,d,J=3.0Hz),6.86(1H,t,J=7.3Hz),6.93(2H,d,J=7.3Hz),7.27(2H,t,J=7.3Hz)	2950,2830,1665,1640,1600,1490,1380,1150,995	88	
20	無色油状物	1.79(2H,m),2.36(2H,t,J=7.3Hz),2.56(4H,m),2.79(2H,m),3.19(4H,m),3.50-3.77(4H,m),5.58(2H,s),6.67(1H,d,J=2.7Hz),6.79-6.90(2H,m),6.92(2H,d,J=7.9Hz),7.13(2H,d,J=7.9Hz),7.20-7.39(5H,m)	2935,2810,1655,1630,1600,1485,1375,1140	quant	

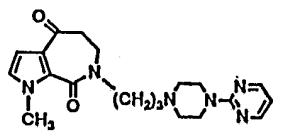
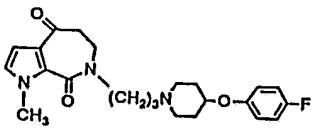
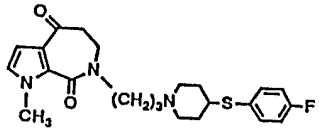
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
21	黄色油状物	1.55-1.80(4H,m),1.80-1.98(4H,m),2.12(2H,m),2.40-2.60(3H,m),2.79(2H,t,J=5.3Hz),3.10(2H,m),3.62(2H,t,J=7.2Hz),3.67(2H,m),3.93(3H,s),6.63(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),7.10-7.40(5H,m)	2950,2820,2780,1660,1635,1490,1440,1380,1310,1150,1120, 910	96	
22	無色油状物	1.90(2H,m),2.49(2H,t,J=7.3Hz),2.55-2.70(4H,m),2.79(2H,m),3.15-3.25(4H,m),3.65(2H,t,J=7.3Hz),3.70(2H,m),3.79(3H,s),3.93(3H,s),6.42(1H,dd,J=7.9Hz,1.9Hz),6.46(1H,t,J=1.9Hz),6.53(1H,dd,J=7.9Hz,1.9Hz),6.64(1H,d,J=2.7Hz),6.74(1H,d,J=2.7Hz),7.17(1H,t,J=7.9Hz)	2950,2830,1660,1635,1490,1380,1165, 995	84	
23	無色粉末状結晶	1.98(2H,m),2.59(2H,m),2.65-2.80(m),2.79(m)(計6H),3.10-3.25(4H,m),3.66(2H,t,J=7.3Hz),3.70(2H,m),3.77(3H,s),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),6.84(2H,d,J=9.2Hz),6.90(2H,d,J=9.2Hz)	2820,1660,1630,1600,1490,1370,1140	48	

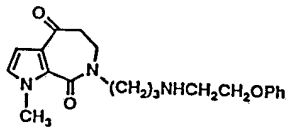
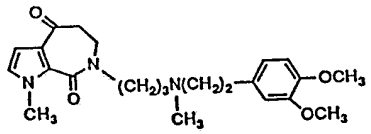
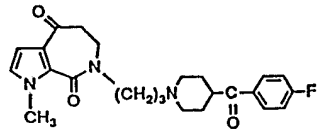
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm⁻¹)	収率 (%)	構造式
24	黄色油状物	1.90(2H,m),2.42−2.57(6H,m),2.80(2H,m),3.66(2H,t,J=7.3Hz),3.71(2H,m),3.83(4H,m)3.93(3H,s),6.48(1H,t,J=4.6Hz),6.63(1H,d,J=3.0Hz),6.75(1H,d,J=3.0Hz),8.30(2H,d,J=4.6Hz)	(film)1658,1629,1585,1546,1491,1444,1359,1308,1256,983,780	55	
25	黄色油状物	1.69−2.05(6H,m),2.28(2H,m),2.43(2H,t,,J=7.3Hz),2.65−2.84(4H,m),3.62(2H,t,J=7.3Hz),3.70(2H,m),3.92(3H,s),4.21(1H,m),6.61(1H,d,J=3.3Hz),6.74(1H,d,J=3.3Hz),6.78−6.90(2H,m),6.94(2H,t,J=8.6Hz)	(film)1661,1633,1504,1493,1246,1206,1045,778,764	66	
26	黄色油状物	1.53−1.98(6H,m),2.04(2H,m),2.38(2H,m),2.77(2H,dd,J=4.0Hz,6.6Hz),2.86(2H,m),2.95(1H,m),3.60(2H,t,J=7.3Hz),3.68(2H,m),3.92(3H,s),6.63(1H,d,J=3.3Hz),6.73(1H,d,J=3.3Hz),6.99(2H,t,J=8.6Hz),7.41(2H,m)	(film)2943,1662,1632,1490,1433,1377,1245,1220,779	85	

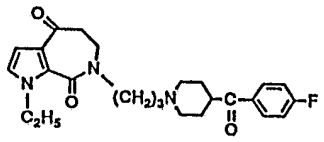
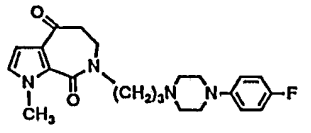
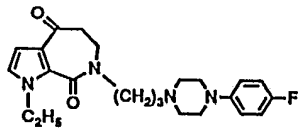
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
27	淡黄色油状物	1.89(2H,m), 2.27(1H,br.s), 2.72-2.82(4H,m), 3.03(2H,t,J=5.3Hz), 3.62−3.72(4H,m), 3.90(3H,s),4.09(2H,t, J=5.3Hz),6.63(1H,d, J=2.6Hz),6.72(1H,d, J=2.6Hz),6.86−6.99 (3H,m), 7.22−7.32 (2H,m)	(film) 1628,1491, 1245, 758	10	
28	褐色油状物	1.82(2H,m),2.31(3H,s), 2.47(2H,t,J=7.3Hz), 2.60(2H,m),2.66-2.82 (4H,m),3.58(2H,t,J=7.3 Hz),3.63(2H,m),3.85 (3H,s),3.87(3H,s),3.92 (3H,s),6.63(1H,d,J=2.7 Hz),6.67-6.85(4H,m)	2940,1660, 1635,1595, 1375,1230, 1140,1025	51	
29	淡褐色油状物 (塩酸塩) 無色針状晶 195.0-201.0℃ (メタノール− イソプロピルエーテル)	1.75-1.99(6H,m),2.11 (2H,m),2.44(2H,t,J=7.3 Hz),2.81(2H,m),3.03 (2H,m),3.21(1H,m),3.63 (2H,t,J=7.3Hz),3.70 (2H,m),3.93(3H,s), 6.64(1H,d,J=3.0Hz), 6.74(1H,d,J=3.0Hz), 7.14(2H,t,J=8.6Hz), 7.99(2H,m)	2930,1655, 1625,1595, 1485,1265, 1150, 970	77	

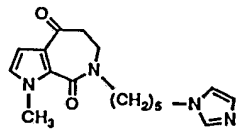
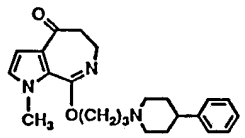
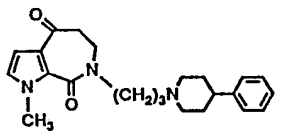
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR (δppm/270MHz)	IR (cm^{-1})	収率 (%)	構造式
30	淡褐色油状物	1.44(3H,t,J=7.3Hz), 1.50-2.50(8H,m),2.58 (2H,m),2.79(2H,m),3.07 (2H,m),3.30(1H,m),3.65 (2H,t,J=7.3Hz),3.72 (2H,m),4.34(2H,q,J=7.3 Hz),6.65(1H,d,J=3.0Hz) 6.82(1H,d,J=3.0Hz), 7.15(2H,t,J=8.6Hz), 7.96(2H,dd,J=8.6Hz, 5.3Hz)	2940,1660, 1635,1600, 1485,1380, 1280,1160, 975, 910	58	
31	黄色油状物 (－マレイン酸塩) 淡褐色プリズム晶 168.0-171.0℃ (分解) (エタノール)	1.87(2H,quint,J＝7.3Hz), 2.47(2H,t,J＝7.3Hz), 2.60(4H,m),2.78(2H,m), 3.11(4H,m),3.57－3.77 (4H,m), 3.92(3H,s), 6.62(1H,d,J＝3.3Hz), 6.73(1H,d,J＝3.3Hz), 6.80－7.00(4H,m)	(film) 1662,1631, 1509,1491, 1378,1244, 1149, 816, 779	43	
32	淡黄色油状物	1.44(3H,t,J＝7.3Hz), 1.89(2H,quint,J＝7.3Hz) 2.48(2H,t,J＝7.3Hz), 2.62(4H,m),2.79(2H, dd,J＝6.6Hz,4.0Hz), 3.13(4H,m),3.65(2H,t, J＝7.3Hz),3.71(2H,m), 4.36(2H,q,J＝7.3Hz), 6.65(1H,d,J＝2.6Hz), 6.81(1H,d,J＝2.6Hz) 6.83－7.01(4H,m)	(film) 2940,2820, 1660,1635, 1510,1485, 1375,1235, 1150, 925	25	

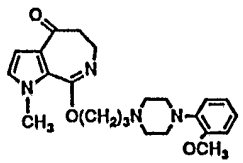
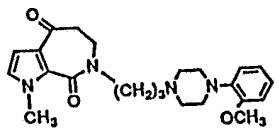
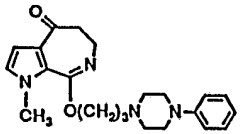
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR (δppm/270MHz)	IR (cm^{-1})	収率(%)	構造式
33	淡黄色油状物	1.36(2H,m),1.66(2H,m),1.88(2H,m),2.77(2H,dd,J=6.3Hz,4.3Hz),3.56(2H,t,J=7.3Hz),3.65(2H,m),3.92(s),3.95(m),(計5H),6.63(1H,d,J=3.0Hz),6.74(1H,d,J=3.0Hz)6.91(1H,s),7.06(1H,s),7.50(1H,s)	(film) 2938,1628,1493,1436,1378,1247,1149,1082,918	27	
34	無色油状物	1.55-1.90(4H,m),2.03(2H,m),2.66(1H,m),2.75-2.95(4H,m),3.60-3.80(4H,m),3.92(3H,s),4.20(2H,t,J=7.2Hz),4.20-4.35(2H,m),6.64(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),7.15-7.35(5H,m)	2940,2860,1680,1630,1480,1430,1380,1280,1120,1010,900	60	
35	無色油状物	1.75-2.00(6H,m),2.10(2H,m),2.48(2H,t,J=7.2Hz),2.65(1H,m),2.80(2H,m),3.00-3.15(2H,m),3.65(2H,t,J=7.2Hz),3.70(2H,m),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=2.7Hz),6.74(1H,d,J=2.7Hz),7.15-7.35(5H,m)	2930,2800,1650,1630,1485,1470,1430,1375,1140,1110	34	

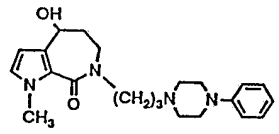
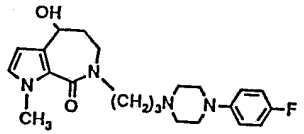
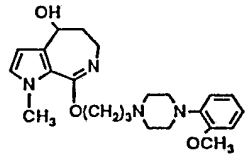
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
36	無色油状物	2.03(2H,m),2.81(2H,t,J=5.6Hz),2.90-3.15(4H,m),3.55-3.80(8H,m),3.88(3H,s),3.93(3H,s),4.21(2H,t,J=7.3Hz),6.64(1H,d,J=2.7Hz),6.74(1H,d,J=2.7Hz),6.80-7.10(4H,m)	2950,2830,1690,1640,1490,1430,1380,1150,1120,1020,910	50	
37	淡黄色油状物	1.92(2H,m),2.53(2H,t,J=7.2Hz),2.60-2.78(m),2.80(m),(計6H),3.00-3.20(4H,m),3.65(2H,t,J=7.2Hz),3.70(2H,m),3.86(3H,s),3.93(3H,s),6.64(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),6.80-7.05(4H,m)	2950,2830,1660,1630,1490,1380,1150,1110,1020, 910	29	
38	無色針状晶 107.0-110.0℃ (酢酸エチル)	2.03(2H,m),2.80(2H,m),3.05-3.25(4H,m),3.55-3.80(8H,m),3.92(3H,s),4.21(2H,t,J=6.6Hz),6.64(1H,d,J=2.7Hz),6.74(1H,d,J=2.7Hz),6.85-7.00(3H,m),7.29(2H,t,J=7.9Hz)	3650,2950,2820,1690,1630,1600,1480,1430,1380,1120,930	26	

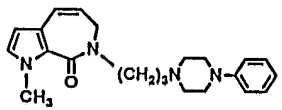
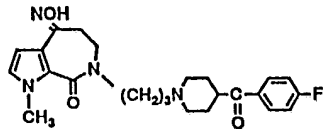
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率 (%)	構造式
39	無色プリズム晶 128.0-131.0℃ (酢酸エチル)	1.87(2H,m),2.05-2.30(3H,m),2.48(2H,t,J=7.3Hz),2.55-2.70(4H,m),3.15-3.25(4H,m),3.30-3.65(m),3.58(t,J=7.3Hz)(計4H),3.87(3H,s),4.91(1H,m),6.16(1H,d,J=2.6Hz),6.71(1H,d,J=2.6Hz),6.85(1H,t,J=7.3Hz),6.92(2H,d,J=7.3Hz),7.26(2H,t,J=7.3Hz)	3650,3580,3400,2930,2820,1600,1470,1420,1300, 970, 900	89	
40	無色針状晶 133.5-134.5℃ (酢酸エチル)	1.85(2H,quint,J=7.3Hz),2.03-2.31(3H,m),2.47(2H,dt,J=2.0Hz,7.3Hz),2.63(4H,m),3.12(4H,m), 3.35(1H,ddd,J=3.3Hz,7.3Hz,14.9Hz),3.48-3.63(3H,m),3.87 (3H,s),4.91(1H,t,J=5.3Hz),6.16 (1H,d,J=2.6Hz),6.71 (1H,d,J=2.6Hz),6.82-7.03 (4H,m)	(KBr) 3378,1601,1508,1443,1237,1132,1049,1002, 979, 822, 776	67	
41	無色油状物	1.99(2H,m),2.07-2.30(3H,m),3.00(4H,m),3.33(1H,ddd,J=3.3Hz,6.4Hz,14.8Hz), 3.47-3.75(7H,m),3.86(3H,s),3.87(3H,s),4.20(2H,t,J=6.3Hz), 4.91(1H,m),6.16(1H,d,J=2.6Hz),6.70(1H,d,J=2.6Hz),6.85-7.10(4H,m)	(film) 3448,1698,1616,1500,1435,1241	99	

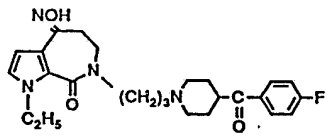
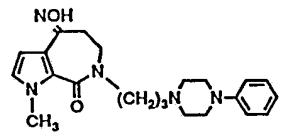
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
42	褐色油状物	1.84(2H,m),2.44(2H,t,J=7.3Hz),2.50-2.70(4H,m),3.15-3.30(4H,m),3.60(2H,t,J=7.3Hz),3.69(2H,d,J=6.6Hz),3.96(3H,s),5.96(1H,dt,J=9.3Hz,6.6Hz),6.09(1H,d,J=2.6Hz),6.74(1H,d,J=2.6Hz),6.75(1H,d,J=9.3Hz),6.85(1H,t,J=7.3Hz),6.92(2H,d,J=7.3Hz),7.26(2H,t,J=7.3Hz)	2930,2820,1595,1490,1460,1420,1370,1305,1100, 995	53	
43	淡黄色結晶 103.0-105.0℃ (メタノール-エチルエーテル)	1.80-2.60(10H,m),2.98(2H,t,J=5.6Hz),3.05-3.15(2H,m),3.29(1H,m),3.50-3.65(4H,m),3.60(3H,s),6.40(1H,d,J=2.6Hz),6.70(1H,d,J=2.6Hz),7.14(2H,t,J=8.6Hz),7.96(2H,dd,J=8.6Hz,5.3Hz),9.50(1H,br.s)	3560,2920,1680,1620,1600,1370,1100, 970	41	

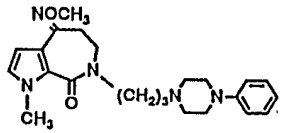
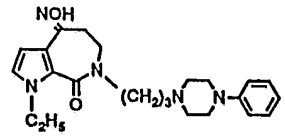
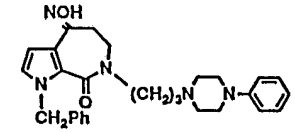
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
44	無色プリズム晶 86.0-89.0℃ (メタノール)	1.39(3H,t,J=7.3Hz), 1.80-2.35(8H,m),2.49 (2H,t,J=7.3Hz),2.97 (2H,t,J=5.3Hz),3.05 (2H,m),3.25(1H,m),3.45 -3.65(4H,m), 4.28(2H,q,J=7.3Hz), 6.41(1H,d,J=2.6Hz), 6.77(1H,d,J=2.6Hz), 7.13(2H,t,J=8.6Hz), 7.95(2H,dd,J=8.6Hz, 5.2Hz), 9.30(1H,br.s)	3580,2930, 2800,1685, 1630,1600, 1470,1375, 1160, 980	52	
45	無色針状晶 192.0-194.0℃ (メタノール-イソプロピルエーテル)	1.90(2H,m),2.48(2H,t, J=7.6Hz),2.57-2.76 (4H,m),2.97(2H,m),3.15 -3.33(4H,m),3.47-3.68 (4H,m),3.86(3H,s), 6.34(1H,d,J=3.0Hz), 6.67(1H,d,J=3.0Hz), 6.85(1H,t,J=7.3Hz), 6.93(2H,d,J=7.9Hz), 7.26(2H,t,J=7.9Hz), 9.51(1H,br.s)	(KBr) 2822,1636, 1599,1470, 1436,1240, 1156,1002, 952	96	

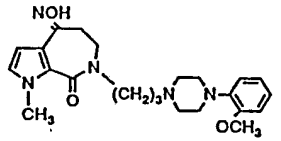
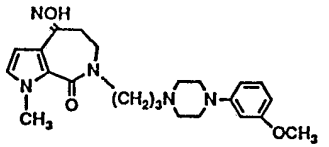
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
46	無色油状物	1.89(2H,m),2.49(2H,t,J=7.2Hz),2.55-2.75(4H,m),2.90(2H,t,J=5.3Hz),3.10-3.35(4H,m),3.45-3.65(4H,m),3.87(3H,s),3.94(3H,s),6.42(1H,d,J=2.6Hz),6.69(1H,d,J=2.6Hz),6.86(1H,t,J=7.3Hz),6.92(2H,d,J=7.3Hz),7.26(2H,t,J=7.3Hz)	2940,2810,1620,1600,1470,1430,1375,1100,1040	63	
47	無色針状晶 160.0-163.0℃ (メタノール)	1.37(3H,t,J=7.3Hz),1.90(2H,m),2.48(2H,t,J=7.3H),2.50-2.75(4H,m),2.93(2H,m),3.05-3.35(4H,m),3.40-3.60(4H,m),4.26(2H,q,J=7.3Hz),6.35(1H,d,J=2.6Hz),6.72(1H,d,J=2.6Hz),6.84(1H,t,J=7.3Hz),6.92(2H,d,J=7.3Hz),7.25(2H,m),10.50(1H,br.s)	3570,2940,2820,1625,1600,1470,1155,1000,900	96	
48	無色プリズム晶 180.0-181.0℃ (エタノール-イソプロピルエーテル)	1.80(2H,m),2.37(2H,m),2.50-2.68(4H,m),2.93(2H,m),3.15-3.30(4H,m),3.40-3.60(4H,m),5.51(2H,s),6.38(1H,d,J=3.0Hz),6.76(1H,d,J=3.0Hz),6.85(1H,t,J=7.3Hz),6.92(1H,d,J=7.9Hz),7.08(2H,m),7.17-7.35(6H,m),9.84(1H,br.s).	(Nujol) 1615,1600,1500,1470,1245,1230,1000	quant	

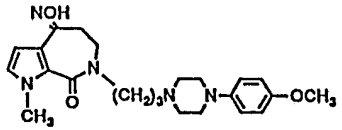
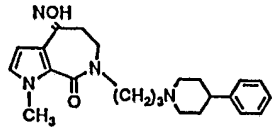
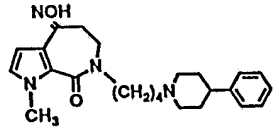
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
49	無色針状晶 119.0-121.0℃ (メタノール-エチルエーテル)	1.95(2H,m),2.57(2H,t,J=7.3Hz),2.65-2.85(4H,m),2.98(2H,t,J=5.3Hz),3.05-3.25(4H,m),3.50-3.65(4H,m),3.86(3H,s),3.87(3H,s),6.38(1H,d,J=2.6Hz),6.69(1H,d,J=2.6Hz),6.80-7.05(4H,m),8.65(1H,br.s)	3560,2930,2820,1620,1495,1465,1370,1105,1020,1000,900	99	
50	無色プリズム晶 150.0-152.0℃ (メタノール)	1.90(2H,m),2.48(2H,t,J=7.3Hz),2.55-2.70(4H,m),2.95(2H,t,J=5.3Hz),3.15-3.30(4H,m),3.45-3.65(4H,m),3.78(3H,s),3.85(3H,s),6.34(1H,d,J=2.6Hz),6.41(1H,dd,J=7.9Hz,1.9Hz),6.47(1H,t,J=1.9Hz),6.53(1H,dd,J=7.9Hz,1.9Hz),6.65(1H,d,J=2.6Hz),7.16(1H,t,J=7.9Hz),10.28(1H,br.s)	3580,2950,2840,1615,1480,1440,1380,1165,1000,965,910	96	

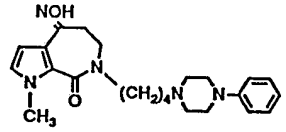
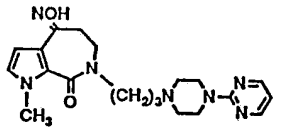
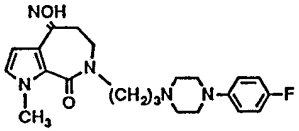
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm⁻¹)	収率(%)	構造式
51	無色針状晶 175.0-176.0℃ (メタノール)	1.91(2H,m),2.50(2H,t,J=7.3Hz),2.60-2.75(4H,m),2.96(2H,t,J=5.9Hz),3.05-3.20(4H,m),3.45-3.75(4H,m),3.76(3H,s),3.86(3H,s),6.35(1H,d,J=2.6Hz),6.66(1H,d,J=2.6Hz),6.83(2H,d,J=9.3Hz),6.91(2H,d,J=9.3Hz),10.10(1H,br.s)	3570,2940,2820,1620,1500,1470,1000, 905	94	
52	無色針状晶 108.0-112.0℃ (メタノール-エチルエーテル)	1.80-2.30(8H,m),2.45-2.65(3H,m),3.03(2H,t,J=5.3Hz),3.10-3.25(2H,m),3.50-3.65(4H,m),3.88(3H,s),6.42(1H,d,J=7.2Hz),6.70(1H,d,J=2.7Hz),7.15-7.30(5H,m),9.20(1H,br.s)	3570,2920,1620,1470,1425,1370,1100,1000, 960, 900	99	
53	無色プリズム晶 161.0-162.0℃ (メタノール)	1.50-2.10(8H,m),2.17(2H,m),2.40-2.65(3H,m),2.95(2H,t,J=5.3Hz),3.16(2H,m),3.45-3.65(4H,m),3.87(3H,s),6.38(1H,d,J=2.6Hz),6.69(1H,d,J=2.6Hz),7.10-7.40(5H,m),8.70(1H,br.s)	3570,2930,1620,1470,1430,1375,1105,995, 900	64	

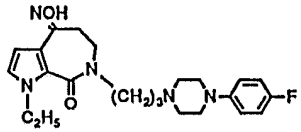
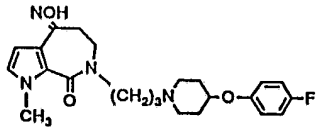
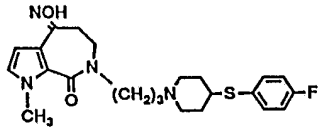
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
54	淡黄色プリズム晶 193.0-194.0℃ (メタノール)	1.50-1.80(4H,m),2.51 (2H,t,J=7.3Hz),2.50 -2.80(4H,m),2.94(2H, t,J=5.2Hz),3.10-3.35 (4H,m),3.40-3.65(4H,m), 3.87(3H,s), 6.36(1H,d,J=2.6Hz), 6.68(1H,d,J=2.6Hz), 6.86(1H,t,J=7.2Hz), 6.92(2H,d,J=7.2Hz), 7.26(2H,t,J=7.2Hz), 8.80(1H,br.s)	3570,2930, 2820,1620, 1600,1470, 1430,1370, 1120, 990, 900	73	
55	無色粉末状結晶 197.5-198.0℃ (エタノール)	1.89(2H,m), 2.38−2.57(6H,m), 2.98(2H,m),3.50−3.62 (4H,m),3.84(4H,m), 3.88(3H,s), 6.38(1H, d,J=3.3Hz),6.48(1H,m), 6.70(1H,d,J=3.3Hz), 7.72(1H,br.s), 8.30(2H,d,J=4.6Hz)	(KBr) 3240,1583, 1544,1503, 1488,1442, 1360,1312, 1267,1256, 982, 965, 916, 803, 784	96	
56	無色プリズム晶 167.5-169.5℃ (エタノール)	1.89(2H,quint,J=7.3Hz), 2.48(2H,t,J=7.3Hz), 2.65(4H,m),2.98(2H,m), 3.58(4H,m),3.87(3H,s), 6.33(1H,d,J=2.6Hz), 6.67(1H,d,J=2.6Hz), 6.82−7.03 (4H,m), 9.54(1H,br.s)	(KBr) 3248,1597, 1508,1472, 1433,1239, 1158, 928, 819, 783	98	

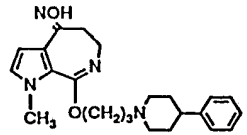
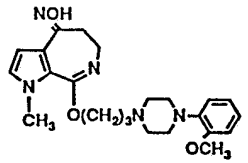
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率 (%)	構造式
57	無色プリズム晶 150.5-151.5℃ (エタノール)	1.39(3H,t,J=7.3Hz), 1.89(2H,m),2.48(2H,t, J=7.3Hz),2.64(4H,m), 2.97(2H,m),3.16(4H,m), 3.43-3.68(4H,m), 4.29(2H,t,J=7.3Hz), 6.35(1H,d,J=3.0Hz), 6.76(1H,d,J=3.0Hz), 6.81-7.04(4H,m), 9.13(1H,bs)	(KBr) 2940,2830, 1630,1510, 1475,1440, 1370,1235, 1160,1010, 970, 925,	91	
58	淡黄色油状物	1.87(4H,m),2.02(2H,m), 2.33(2H,m),2.44(2H,m), 2.76(2H,m),2.99(2H,m), 3.50-3.63(4H,m), 3.87(3H,s),4.24(1H,m), 6.39(1H,d,J=2.6Hz), 6.69(1H,d,J=2.6Hz), 6.84(2H,m),6.95(2H,m), 8.75(1H,br.s)	(film) 1624,1504, 1477,1434, 1372,1248, 1206,1044, 1004 963, 829, 763	98	
59	淡黄色油状物	1.49-1.98(6H,m), 2.06(2H,m),2.38(2H,m), 2.80-3.06(5H,m), 3.54(4H,m),3.86(3H,s), 6.42(1H,d,J=2.6Hz), 6.69(1H,d,J=2.6Hz), 6.99(2H,dt,J=2.0Hz, 9.2Hz), 7.40(1H,dd,J=2.6Hz, 9.2Hz),7.42 (1H,dd, J=2.6Hz,9.2Hz), 9.15(1H,br.s)	(film) 1624,1489, 1431,1374, 1248,1220, 1155,1003, 776, 754	99	

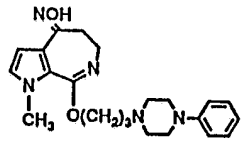
＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
60	無色プリズム晶 155.0-156.0℃ (メタノール-エチルエーテル)	1.53-1.90(4H,m),2.01(2H,m),2.66(1H,m),2.75-2.95(2H,m),2.97(2H,t,J=5.3Hz),3.56(2H,t,J=5.3Hz),3.61(2H,t,J=7.2Hz),3.87(3H,s),4.19(2H,t,J=7.2Hz),4.20-4.35(2H,m),6.38(1H,d,J=2.6Hz),6.68(1H,d,J=2.6Hz),7.10-7.35(5H,m),7.50(1H,br.s)	3570,2940,1690,1630,1470,1430,1280,1110	99	
61	無色油状物	2.01(2H,t,J=7.2Hz),2.98(2H,t,J=5.3Hz),3.00-3.15(4H,m),3.57(2H,t,J=5.3Hz),3.62(2H,t,J=7.2Hz),3.65-3.80(4H,m),3.87(3H,s),3.88(3H,s),4.20(2H,t,J=7.2Hz),6.38(1H,d,J=2.7Hz),6.70(1H,d,J=2.7Hz),6.85-7.10(4H,m),8.80(1H,br.s)	3560,2960,1690,1620,1500,1470,1420,1100	91	

＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

表　1（つづき）

化合物番号	性状 融点(再結晶溶媒)	NMR *1 (δppm/270MHz)	IR *2 (cm^{-1})	収率(%)	構造式
62	無色針状晶 176.0-176.5℃ (メタノール)	2.01(2H,tt,J=7.6Hz, 7.3Hz),2.98(2H,t,J=5.3Hz),3.10-3.25(4H,m),3.57(2H,t,J=5.3Hz), 3.60-3.80(m),3.63(t,J=7.3Hz),(計6H),3.87(3H,s), 4.20(2H,t,J=6.6Hz), 6.38(1H,d,J=2.7Hz), 6.70(1H,d,J=2.7Hz), 6.97(1H,t,J=7.3Hz), 7.06(2H,d,J=7.3Hz), 7.30(2H,t,J=7.3Hz), 9.30(1H,br.s)	3570,2930, 1690,1620, 1600,1470, 1420,1120, 990	96	

＊1：$CDCl_3$中、TMSを内部標準として測定
＊2：特に指定のない場合は$CHCl_3$溶液で測定

試 験 例

本発明化合物について、その抗α_1作用と抗セロトニン（５－ＨＴ）作用を以下に示す試験方法により調べた。代表的化合物についての結果を下表に示す。

（１） 抗 α_1 作 用 ：

ハートレー系雄性モルモット（体重３００～５００ｇ）の胸部大動脈を摘出し、螺旋状に切断した標本を９５％O_2＋５％CO_2の混合ガスで飽和した３７℃タイロード液の入ったマグヌス管内に１ｇの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー（日本光電製、ＴＢ－６１２Ｊ）および圧力用プリアンプ（日本光電製、ＡＰ－６２０Ｇ）を用いて張力変化を測定し、熱書きレコーダー（日本光電製、ＷＴ－６４７Ｇ）上に記録した。

10^{-5}Ｍのノルエピネフリン（ＮＥ）による持続的な収縮を１００％として、被験薬添加時（10^{-8}、10^{-7}Ｍ）の収縮率を求め、これを抗α_1作用とした。

（２） 抗セロトニン作用（抗５－ＨＴ作用）：

ハートレー系雄性モルモット（体重３００～５００ｇ）の上部腸間膜動脈を摘出し、螺旋状に切断した標本を９５％O_2＋５％CO_2の混合ガスで飽和した３７℃タイロード液の入ったマグヌス管内に０.３ｇの負荷をかけて懸垂し、等尺性トランスデューサー（シンコー製、ＵＬ－１０）および圧力用プリアンプ（シンコー製、ＤＳＡ－６０５Ａ）を用いて張力変化を測定し、ペン書きレコーダー（ナショナル製、ＶＰ－６５３７Ａ）上に記録した。 10^{-5}Ｍのセロトニン（５－ＨＴ）による収縮を１００％として、被験薬存在時（10^{-7}、10^{-6}Ｍ）の10^{-5}Ｍの５－ＨＴによる収縮率を求め、これを抗５－ＨＴ作用とした。

（結　果）

化合物番号	抗 α_1 作用（対照に対する％）		抗５－ＨＴ作用（対照に対する％）	
	10^{-6}M	10^{-7}M	10^{-7}M	10^{-6}M
18*	100.0	85.5	52.8	16.3
19*	100.0	90.1	60.3	12.4
39	99.3	80.5	34.3	8.7
40	100.0	94.5	24.2	12.5
43	73.3	37.9	43.1	8.7
45	79.8	23.8	11.2	－
46	78.7	28.0	59.5	12.8
47	100.0	81.9	5.2	－
48	98.9	60.5	52.8	5.1
50	57.6	38.8	60.0	18.4
52	97.2	62.6	39.1	9.9

＊　有機溶媒中、過剰量の塩化水素で塩酸塩とした後、必要に応じて再結晶を行い、試験化合物とした。

（３）抗血小板凝集作用

日本白色家兎（雄、３ｋｇ前後）の耳介動脈より採血し、多血板血漿標本（ＰＲＰ）を調製した。血小板凝集能は、血小板凝集測定装置（Mebanix/PAM-8C)を用いて測定した。

$CaCl_2$ １ｍＭ存在下に、10^{-6}M ＡＤＰ＋10^{-6}M ５－ＨＴで惹起される血小板凝集の最大反応（１００％）に対する被験薬物（10^{-7}M）の抑制作用を求めた。

（結　果）

化合物番号	血小板凝集阻害（%）
39	33
43	18
45*	30
47	34
Ketanserin tartrate	20

* 有機溶媒中、過剰量の塩化水素で塩酸塩とした後、再結晶を行ない、試験化合物とした。

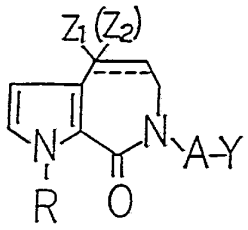
産業上の利用可能性

本発明のピロロアゼピン化合物は、優れた抗セロトニン作用を有する薬剤であり、また、安全性も高いため、新たな虚血性心疾患治療剤等として利用することができる。

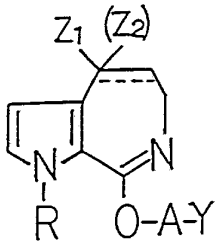
特に、本発明化合物中には、抗α_1作用も強力な化合物を含み、このような化合物は、降圧剤として有効であるため、本発明のピロロアゼピン化合物は、広く循環器系疾患治療剤として極めて有用なものである。

請 求 の 範 囲

1． 次の一般式（I）または（II）

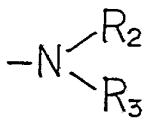


（I）



（II）

［式中、点線は結合の存在または不存在を示し、点線結合が存在する場合、Z_1は水素原子を、点線結合が存在しない場合、Z_1が水素原子でZ_2が水酸基であるか、Z_1とZ_2が一緒になって、酸素原子または基NOR_1（ここで、R_1は水素原子、アルキル基、置換されていても良いアリール基または置換されていても良いアラルキル基を示す）を示し、Rはアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルーアルキル基、置換されていても良いアリール基または置換されていても良いアラルキル基を示し、Aはアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を示し、Yは置換されていても良い複素環基または基

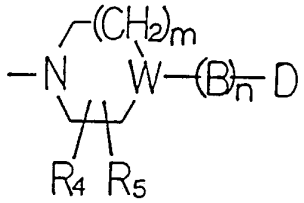


（ここで、R_2およびR_3は同一または異なって、水素原子、低級アルコキシ基もしくは置換されていても良いアリールオキシ基で置換されていても良いアルキル基、置換されていても良いアリール基ま

たは置換されていても良いアラルキル基を示す）］

で表されるピロロアゼピン化合物またはその塩。

２．　一般式（Ｉ）または（ＩＩ）中、Ｙが基



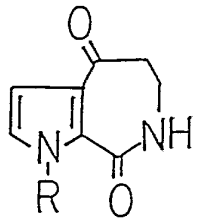
［式中、R_4およびR_5は同一または異なって、水素原子またはアルキル基を示し、ＷはＣ－R_6（ここで、R_6は水素原子またはアルキル基を示す）または窒素原子を示し、ＷがＣ－R_6を示す場合、ｍは０、１または２の数を、Ｂは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、置換されていても良いフェニルメチレン基、置換されていても良いヒドロキシメチレン基、置換されていても良い環状もしくは非環状アセタール基を示し、Ｗが窒素原子を示す場合、ｍは１または２の数を、Ｂはカルボニル基、スルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基または置換されていても良いフェニルメチレン基を示し、ｎは０または１の数を示し、およびＤは置換されていても良いアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す］

で表される複素環基である請求項第１項記載のピロロアゼピン化合物またはその塩。

３．　一般式（Ｉ）または（ＩＩ）中、Z_1およびZ_2が一緒になって酸素原子またはＮＯR_1（ここで、R_1は前記と同じ）を示す請求項第１項記載のピロロアゼピン化合物またはその塩。

4．　一般式（I）または（II）中、Yが置換されていても良いピペリジニル基またはピペラジニル基である請求項第1項記載のピロロアゼピン化合物またはその塩。

5．　一般式（III）



（III）

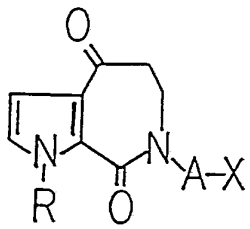
（式中、Rは前記した意味を有する）

で表される化合物に式（IV）

X－A－X'　（IV）

（式中、Aは前記した意味を有し、XおよびX'は同一または異なって、アミノ基と容易に交換しうる基を示す）

で表される化合物を反応させて、一般式（V）



（V）

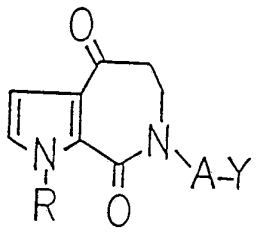
（式中、A、RおよびXは前記した意味を有する）

で表される化合物とし、次いで一般式（VI）

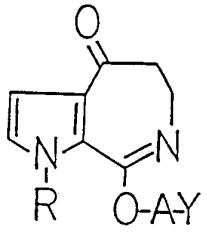
H-Y （VI）

（式中、Yは前記した意味を有する）

で表される含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式（Ia）または（IIa）



（Ia）

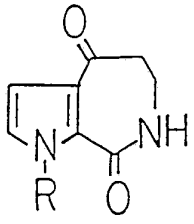


（IIa）

（式中、A、RおよびYは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

6． 一般式（III）

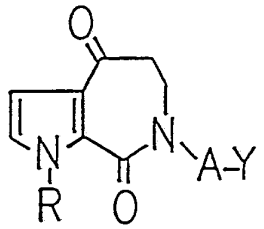


（III）

（式中、Rは前記した意味を有する）で表される化合物に一般式（VII）

X－AY （VII）

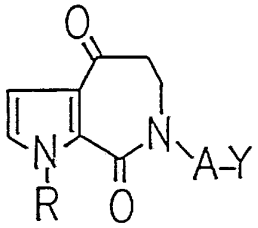
（式中、A、XおよびYは前記した意味を有する）で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式（Ia）



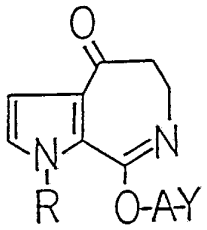
（Ia）

（式中、A、RおよびYは前記した意味を有する）で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

7．一般式（Ia）または（IIa）



（Ia）



（IIa）

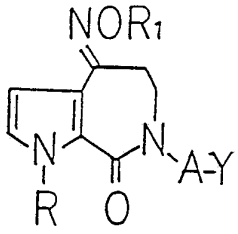
（式中、A、YおよびRは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物に一般式（VIII）

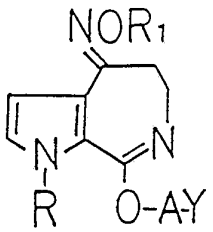
NH_2OR_1 （VIII）

（式中、R_1は前記した意味を有する）

で表されるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を反応させることを特徴とする一般式（Ib）または（IIb）



(Ib)

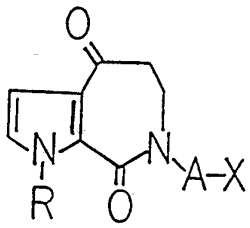


(IIb)

（式中、A、R、R_1およびYは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

8． 一般式（V）



(V)

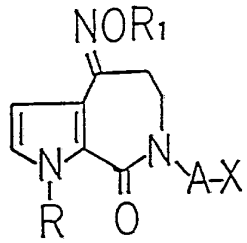
（式中、A、RおよびXは前記した意味を有する）

で表される化合物に一般式（VIII）

$$NH_2OR_1 \quad (VIII)$$

（式中、R_1は前記した意味を有する）

で表されるヒドロキシルアミンまたはその誘導体を作用させて一般式（IX）



(IX)

(式中、A、R、R_1およびXは前記した意味を有する)

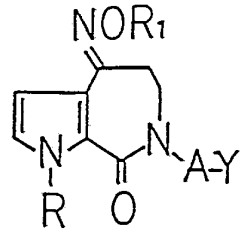
で表される化合物とし、次いで一般式(VI)

H-Y (VI)

(式中、Yは前記した意味を有する)

で表わされる含窒素化合物を反応させることを特徴とする一般式

(Ib)

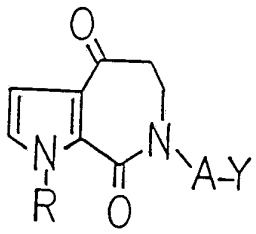


(Ib)

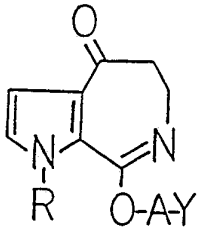
(式中、A、R、R_1およびYは前記した意味を有する)

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

9．次の一般式（Ia）または（IIa）



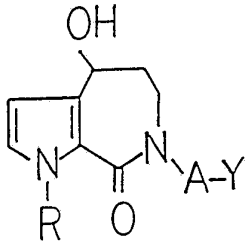
（Ia）



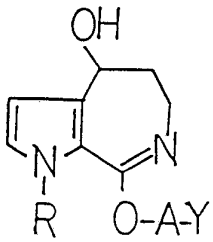
（IIa）

（式中、A、RおよびYは前記した意味を有する）

で表わされるピロロアゼピン化合物を還元することを特徴とする一般式（Ic）または（IIc）



（Ic）

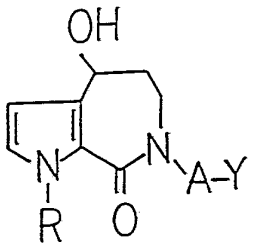


（IIc）

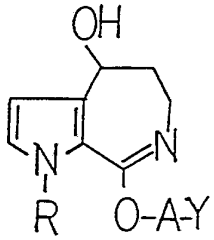
（式中、A、RおよびYは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

１０．　一般式（Ic）または（IIc）



(Ic)

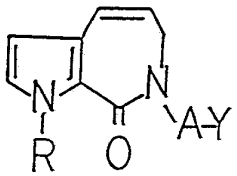


(IIc)

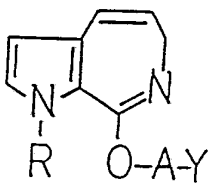
（式中、Ａ、ＲおよびＹは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物を脱水処理することを特徴とする

一般式（Id）または（IId）



(Id)

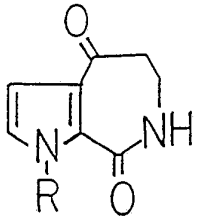


(IId)

（式中、Ａ、ＲおよびＹは前記した意味を有する）

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

11. 一般式（III）

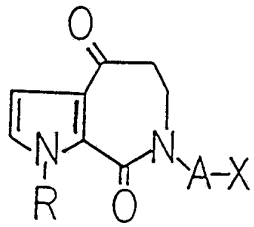


（III）

（式中、Rは前記した意味を有する）

で表される医薬品製造のための中間体。

12. 一般式（V）

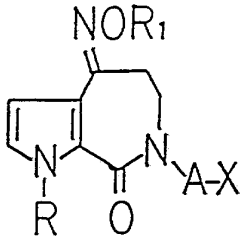


（V）

（式中、A、RおよびXは前記した意味を有する）

で表される医薬品製造のための中間体。

１３．一般式（IX）

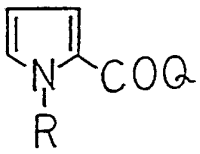


（IX）

（式中、A、R、R_1およびXは前記した意味を有する）

で表される医薬品製造のための中間体。

１４．一般式（X）



（X）

（式中、Rは前記した意味を有し、Qは水酸基、またはアミノ基と容易に交換しうる脱離基を示す）

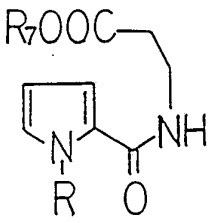
で表される１位置換ピロール－２－カルボン酸またはその誘導体に一般式（XI）

$$NH_2CH_2CH_2COOR_7 \quad (XI)$$

（式中、R_7は水素原子若しくはカルボキシル基の保護基を示す）

で表されるβ－アラニンまたはその誘導体を作用させて一般式

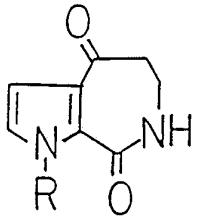
(XII)



(XII)

(式中、RおよびR₇は前記した意味を有する)

で表される化合物となし、ついでこの化合物を閉環せしめることを特徴とする一般式(III)



(III)

(式中、Rは前記した意味を有する)

で表されるピロロアゼピン化合物の製造法。

１５．請求項第１項記載のピロロアゼピン化合物(I)もしくは(II)またはその塩を有効成分として含有する循環器系疾患治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01009

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl[5] C07D487/04, A61K31/55

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D487/04, A61K31/55

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
Y	JP, A, 62-161786 (Mitsubishi Kasei Corp.), July 17, 1987 (17. 07. 87), (Family: none)	1, 3, 11-13, 15
Y	JP, T, 2-500738 (Haber Branch Oceanographic Institution, Inc.), March 15, 1990 (15. 03. 90), & WO, A, 8707274 & EP, A, 268652	1, 3, 11-13, 15
Y	Journal of Natural Products, Vol. 48, No. 1, p. 47-53 (1985)	1, 3, 11-13, 15

* Special categories of cited documents: [10]

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
October 7, 1992 (07. 10. 92)	October 27, 1992 (27. 10. 92)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
Japanese Patent Office	

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 92/01009

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類（IPC） Int. Cl[5]

C07D487/04, A61K31/55

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPC	C07D487/04, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献のカテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 62-161786（三菱化成工業株式会社）, 17. 7月. 1987（17. 07. 87）,（ファミリーなし）	1,3,11-13 15
Y	JP, T, 2-500738（ハーバー ブランチ ホーシャノグラフィックインスチチューション インコーポレイテッド）, 15. 3月. 1990（15. 03. 90）, &WO, A, 8707274&EP, A, 268652	1,3,11-13 15
Y	Jounal of Natural Products,vol48, NO.1 , p47-53（1985）	1,3,11-13 15

※引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認証

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
07. 10. 92	27.10.92
国際調査機関	権限のある職員
日本国特許庁（ISA/JP）	40 7019 特許庁審査官 佐野整博 ㊞