

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3630434号  
(P3630434)

(45) 発行日 平成17年3月16日(2005.3.16)

(24) 登録日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 471/04 1 0 5

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/55

請求項の数 19 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-533121  
 (86) (22) 出願日 平成9年3月11日(1997.3.11)  
 (65) 公表番号 特表2000-505477(P2000-505477A)  
 (43) 公表日 平成12年5月9日(2000.5.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/001264  
 (87) 国際公開番号 WO1997/034897  
 (87) 国際公開日 平成9年9月25日(1997.9.25)  
 審査請求日 平成11年4月6日(1999.4.6)  
 (31) 優先権主張番号 96200755.5  
 (32) 優先日 平成8年3月19日(1996.3.19)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 390033008  
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム  
 ローゼ・フエンノートシャツプ  
 JANSSEN PHARMACEUT I  
 CA NAAMLOZE VENNOOT  
 SCHAP  
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト  
 ウルンホウトセベーク30  
 (74) 代理人 100060782  
 弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 ジヤンセン, フラン・エドゥアール  
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・トウ  
 ルンホウトセベーク30・ジヤンセン・フ  
 アーマシューチカ・ナームローゼ・フエン  
 ノートシャツプ

最終頁に続く

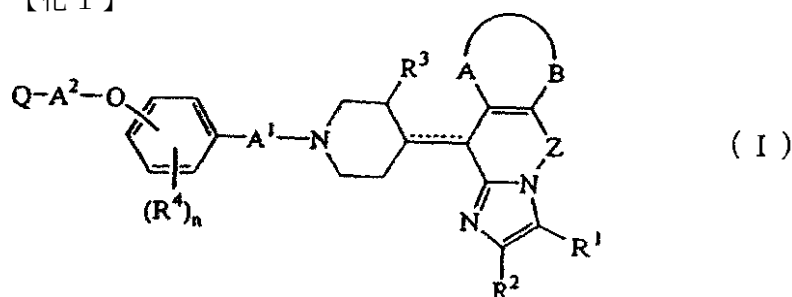
(54) 【発明の名称】 多剤耐性転形剤としての縮合イミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ⅰ)

【化1】



〔式中、

点線は場合により存在しうる結合であり；

nは1又は2であり；

R<sup>1</sup>は水素；ハロ；ホルミル；C<sub>1-4</sub>アルキル；ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ、イミダゾリル、チアゾリルもしくはオキサゾリルからそれぞれ独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル；又は式

—X—CO—OR<sup>5</sup> (a-1)；

—X—CO—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (a-2)；又は

$-X-CO-R^{10}$  (a-3) ;

の基であり、

ここで $-X-$ は直接結合、 $C_{1-4}$ アルカンジイル又は $C_{2-6}$ アルケンジイルであり；

$R^5$ は水素； $C_{1-12}$ アルキル；Ar；Het； $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキルオキシ、ArもしくはHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立して水素又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^{10}$ はイミダゾリル、チアゾリル又はオキサゾリルであり；

$R^2$ は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ホルミル又はフェニルであり；

$R^3$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシであり；

$R^4$ は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ又はハロ $C_{1-4}$ アルキルであり；

Zは $Z^1$ 又は $Z^2$ であり；

ここで $Z^1$ は式 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH=CH-$ の2価の基であり；但し点線が結合である場合、 $Z^1$ は $-CH_2-$ 以外であり；

$Z^2$ は式 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 又は $-C(=NOH)-CH_2-$ の2価の基であり；

$-A-B-$ は式

$-Y-CR^8=CH-$  (b-1) ;

$-CH=CR^8-Y-$  (b-2) ;

$-CH=CR^8-CH=CH-$  (b-3) ;

$-CH=CH-CR^8=CH-$  (b-4) ; 又は

$-CH=CH-CH=CR^8-$  (b-5) ;

の2価の基であり、

ここで各 $R^8$ は独立して水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、カルボキシル、カルボキシルで置換されたエテニル、又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルで置換されたエテニルであり；

各Yは独立して式 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^9-$ の2価の基であり；

ここで $R^9$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルカルボニルであり；

$-A^1-$ は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；

$-A^2-$ は直接結合又は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；

Qはフェニル；ハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシから選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたフェニル；ナフタレニル；ハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシから選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたナフタレニル；ピリジニル；ハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシから選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたピリジニル；キノリニル；又はハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシから選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたキノリニルであり；

Arはフェニル又は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキルもしくは $C_{1-4}$ アルキルオキシからそれぞれ独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されたフェニルであり；

Hetはフラニル； $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキルで置換されたフラニル；オキサゾリル； $C_{1-4}$ アルキルもしくは $C_{1-4}$ アルキルオキシで置換されたオキサゾリル；又はキノリニルである]

の化合物、その製薬学的に許容され得る付加塩又は立体化学的異性体。

#### 【請求項2】

$-A-B-$ が式(b-2)、(b-3)又は(b-4)の2価の基であり；Zが $Z^1$ であり、ここで $Z^1$ は式 $-CH_2-CH_2-$ の2価の基であるか、あるいはZが $Z^2$ であり、ここで $Z^2$ は式 $-C(=O)-CH_2-$ の2価の基であり； $-A^1-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイルであり； $-A^2-$ が直接結合又は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；Qがフェニル、ナフタレニル、ピリジニル、キノリニル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されたフェニル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されたナフタレニル、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル

10

20

30

40

50

もしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されたピリジニル、又はハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されたキノリニルであり; $R^1$ が水素、ハロ、ホルミル、ヒドロキシで置換された $C_{1-4}$ アルキル、又は式(a-1)の基であり、ここでXは直接結合又は $C_{1-4}$ アルカンジイルであり、 $R^5$ は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、Ar又はHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり; $R^2$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルであり; $R^3$ が水素であり; $R^4$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシであり、点線が結合である請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

Zが $-CH_2-CH_2-$ であり; $-A-B-$ が $-CH=CH-CH=CH-$ であり; $-A^1-$ が $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり; $-A^2-$ が $-CH_2-$ であり; $R^1$ が水素、ハロ、ホルミル又は式(a-1)の基であり、ここでXは直接結合であり、 $R^5$ は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、ArもしくはHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり; $R^2$ が水素、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルであり; $R^3$ が水素であり; $R^4$ が水素又は $C_{1-4}$ アルキルオキシであり、点線が結合である請求項1に又は2に記載の化合物。

10

### 【請求項4】

化合物が、

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

それらの立体異性体及び製薬学的に許容され得る付加塩である請求項1に記載の化合物。

20

### 【請求項5】

化合物が、

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-2,3-ジカルボン酸ジメチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸エチル;

11-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]メチル]-4-ピペリジニリデン]-6,11-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

30

6,11-ジヒドロ-11-[1-[3-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]プロピル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-ナフタレニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;及び

40

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(1-ナフタレニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

それらの立体異性体及び製薬学的に許容され得る付加塩である請求項1に記載の化合物。

### 【請求項6】

製薬学的に許容され得る担体、及び活性成分として治療的に有効な量の請求項1~5のいずれか1つに記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

### 【請求項7】

治療的に活性な量の請求項1~5項のいずれか1つに記載の化合物を製薬学的に許容され得る担体と緊密に混合することを特徴とする請求項6に記載の製薬学的組成物の調製法。

50

## 【請求項 8】

薬剤として用いるための請求項 1～5 項のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 9】

a) 製薬学的に有効な量の請求項 1～5 のいずれか 1 つに記載の化合物及び製薬学的に許容され得る担体を含んでなる組成物；ならびに

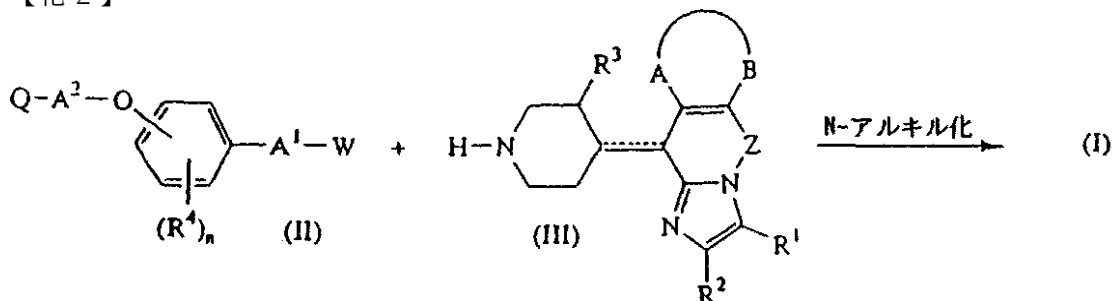
b) 製薬学的に有効な量の抗腫瘍薬及び製薬学的に許容され得る担体を含んでなる組成物を抗腫瘍治療において同時に、別々に又は順次に用いるための組み合わせ調剤として含む製品。

## 【請求項 10】

式 (III) の試薬を W が適した脱離基を示す式 (II) の中間体と反応させるか；

10

## 【化 2】



〔上記反応式中、点線、n、基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Z、 $-A-B-$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及び Q は請求項 1 で定義された通りであり、W は適した脱離基である〕

20

あるいは式 (I) の化合物を当該技術分野において既知の変換法に従って互いに転換させ；さらに必要に応じて、式 (I) の化合物を酸を用いる処理により酸付加塩に又は塩基を用いる処理により塩基付加塩に転換するか、あるいは逆に酸付加塩の形態をアルカリを用いる処理により遊離の塩基に又は塩基付加塩を酸を用いる処理により遊離の酸に転換し；そして必要に応じて、その立体化学的異性体を製造する

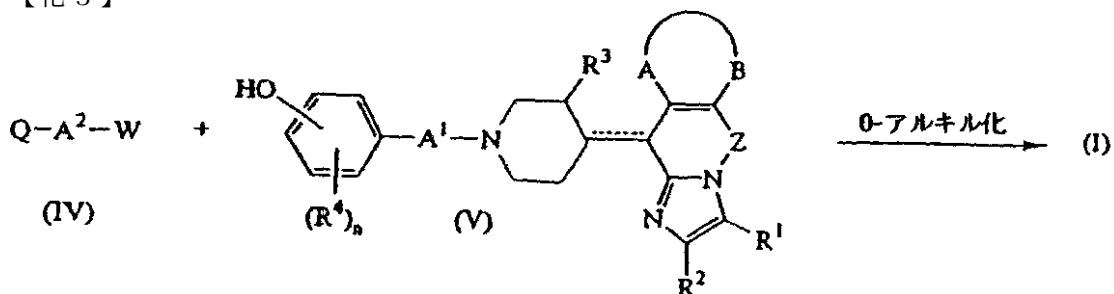
ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、その製薬学的に許容され得る付加塩又は立体化学的異性体の製造法。

## 【請求項 11】

W が適した脱離基を示す式 (IV) の中間体を式 (V) の試薬を用いて O-アルキル化する

30

## 【化 3】



〔上記反応式中、点線、n、基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Z、 $-A-B-$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及び Q は請求項 1 で定義された通りであり、W は適した脱離基である〕

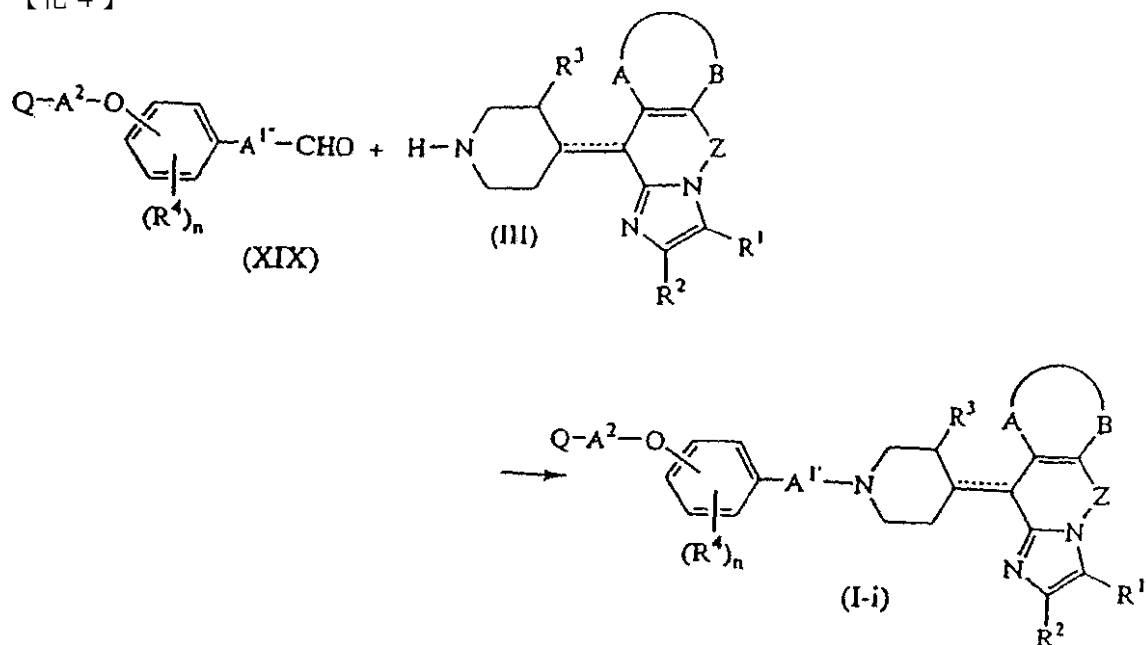
40

ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造法。

## 【請求項 12】

$A^{1'}$  が直接結合又は  $C_{1-5}$  アルカンジイルを示す式 (XIX) の中間体を用いて式 (III) の中間体を還元的に N-アルキル化し、それにより  $-A^{1'}$  が  $C_{1-6}$  アルカンジイルを示す式 (I-i) の化合物を得る

【化 4】



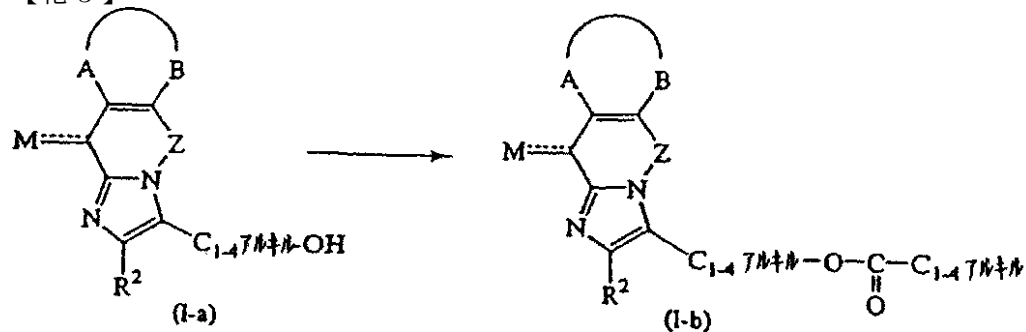
[上記反応式中、点線、n、基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Z、 $-A-B-$ 、 $A^2$ 及びQは請求項1で定義された通りである]

ことを特徴とする上記式 (I-i) の化合物の製造法。

【請求項 13】

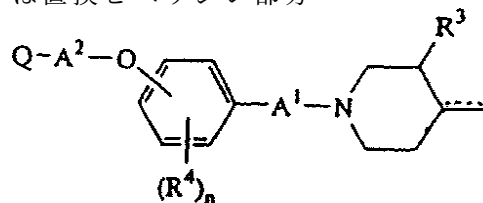
式 (I-a) の化合物を当該技術分野において既知のエステル化法に従って式 (I-b) の化合物に転換する

【化 5】



[上記反応式中、  
M

は置換ピペリジン部分



を示し、そして

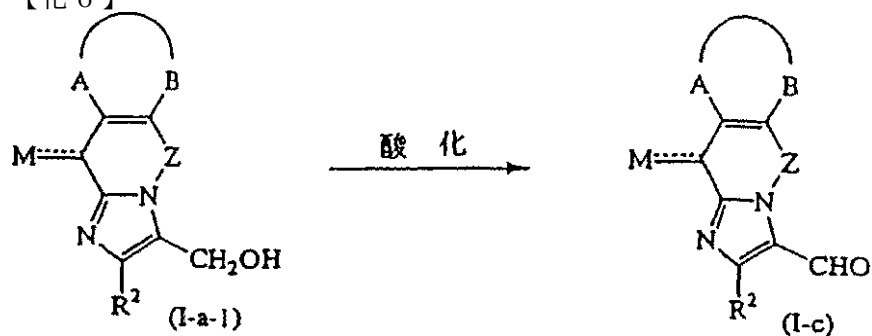
点線、n、基 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、Z、 $-A-B-$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 及びQは請求項1で定義された通りである]

ことを特徴とする上記式 (I-b) の化合物の製造法。

【請求項 14】

反応に不活性な溶媒中で式 (I-a-1) の化合物を酸化剤と反応させる

【化 6】

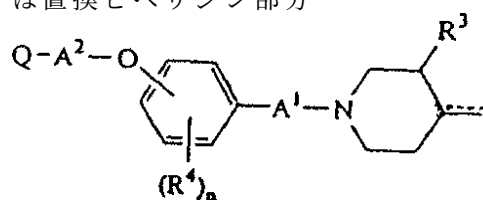


10

〔上記反応式中、

 $\text{M} \cdots$ 

は置換ピペリジン部分



を示し、そして

点線、n、基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Z、-A-B-、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びQは請求項1で定義された通りである

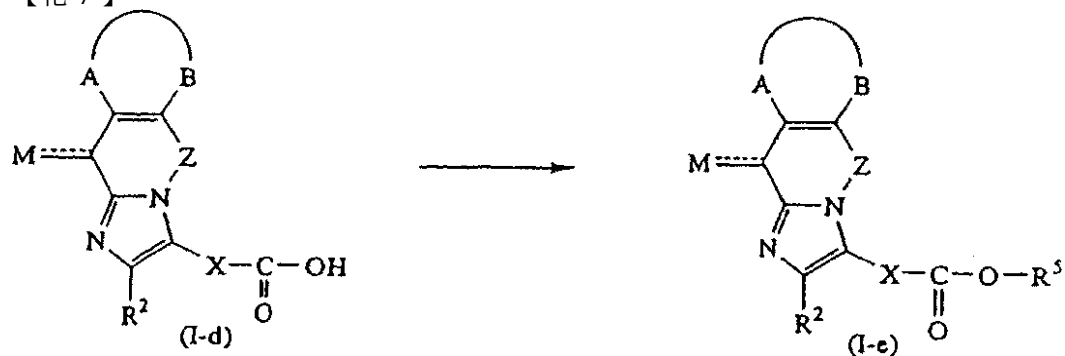
20

ことを特徴とする上記式 (I-c) の化合物の製造法。

【請求項15】

式 (I-d) の化合物を式 (I-e) の化合物にエステル化する

【化 7】

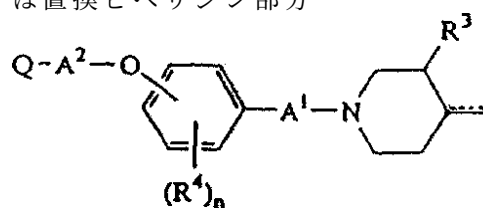


30

〔上記反応式中、

 $\text{M} \cdots$ 

は置換ピペリジン部分



を示し、そして

点線、n、基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X、Z、-A-B-、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びQは請求項1で定義された通りである

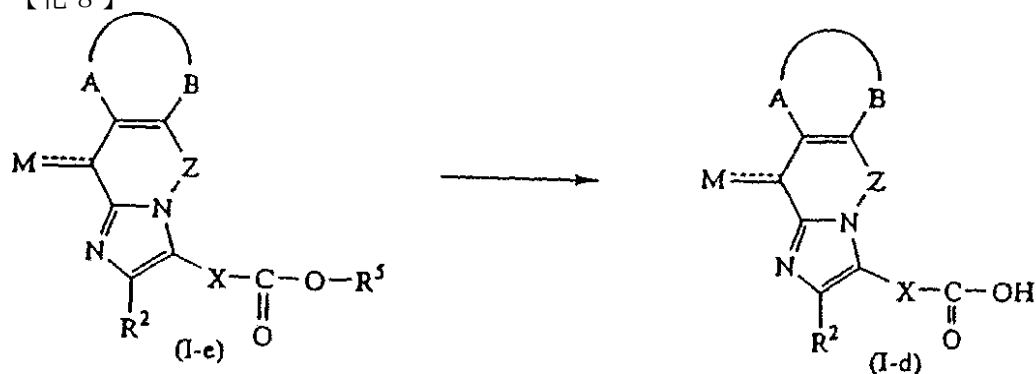
ことを特徴とする上記式 (I-e) の化合物の製造法。

【請求項16】

式 (I-e) の化合物を酸又は塩基の存在下で式 (I-d) の化合物に加水分解する

40

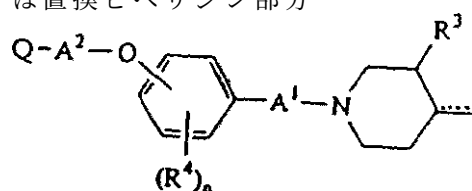
【化 8】



10

〔上記反応式中、  
 $M$

は置換ピペリジン部分



を示し、そして

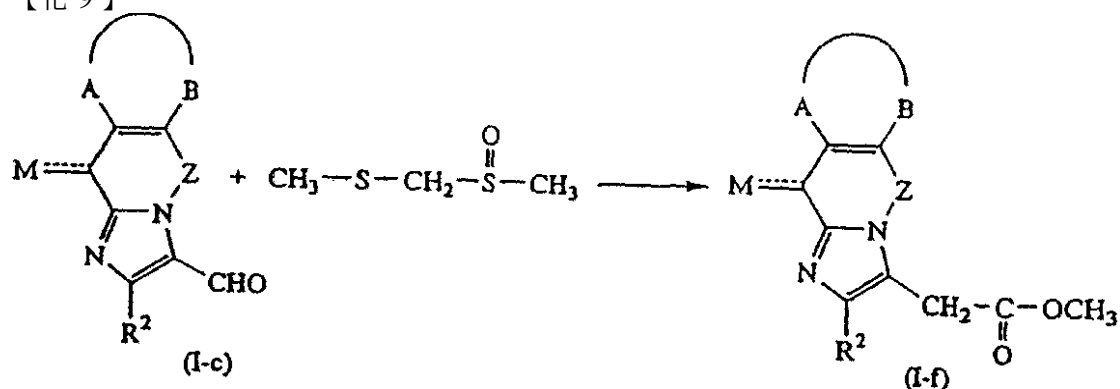
点線、n、基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X、Z、-A-B-、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びQは請求項1で定義された通りである〕

ことを特徴とする上記式 (I-d) の化合物の製造法。

【請求項 17】

式 (I-c) の化合物を適した溶媒中でメチルメチルチオメチルスルホキシドと反応させ、かくして式 (I-f) の化合物を得る

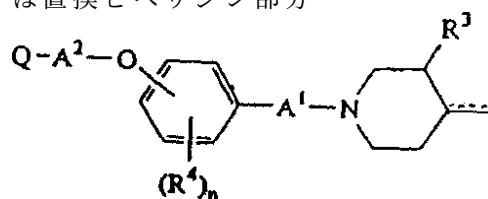
【化 9】



30

〔上記反応式中、  
 $M$

は置換ピペリジン部分



を示し、そして

点線、n、基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Z、-A-B-、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>及びQは請求項1で定義された通りである〕

ことを特徴とする上記式 (I-f) の化合物の製造法。

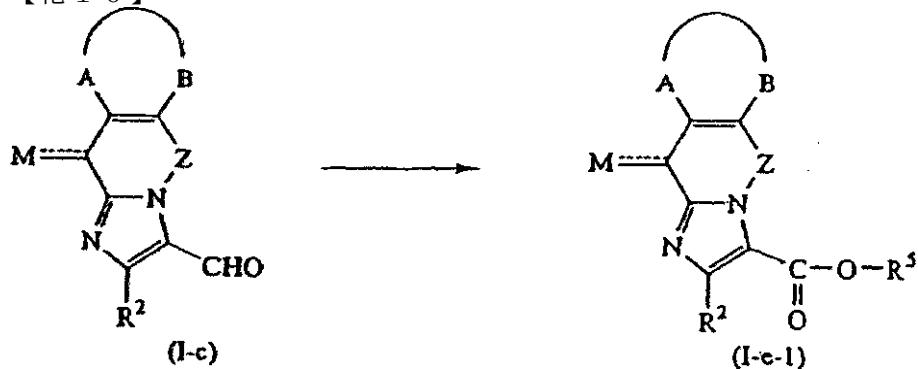
【請求項 18】

40

50

式 (I-c) の化合物を酢酸、 $MnO_2$  及び  $NaCN$  の存在下で式  $R^5OH$  のアルコールと反応させ、かくして式 (I-e-1) の化合物を得る

【化 10】

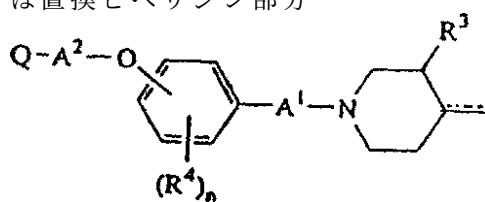


10

〔上記反応式中、



は置換ピペリジン部分



20

を示し、そして

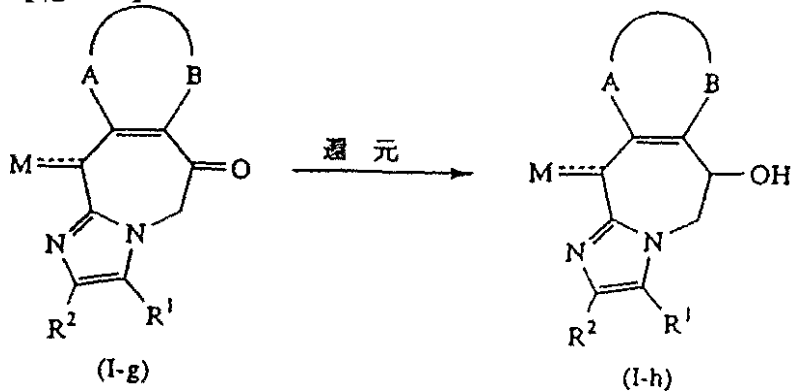
点線、 $n$ 、基  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Z$ 、 $-A-B-$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及び  $Q$  は請求項 1 で定義された通りである]

ことを特徴とする上記式 (I-e-1) の化合物の製造法。

【請求項 19】

式 (I-g) の化合物を反応に不活性な溶媒中で還元剤と反応させる

【化 11】

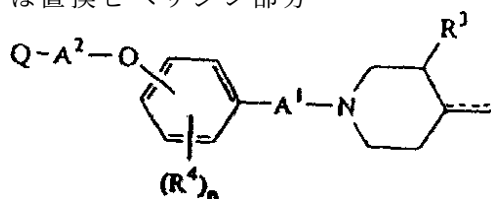


30

〔上記反応式中、



は置換ピペリジン部分



40

を示し、そして

点線、 $n$ 、基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $-A-B-$ 、 $A^1$ 、 $A^2$  及び  $Q$  は請求項 1 で定義された通りである]

ことを特徴とする上記式 (I-h) の化合物の製造法。

50

## 【発明の詳細な説明】

本発明は多剤耐性転形性 (multidrug resistance modulating properties) を有する縮合イミダゾール誘導体及びその製造法に関し；本発明はさらにそれを含む組成物及び薬剤としてのその利用に関する。

化学療法は癌の治療の最も頻繁に用いられる形態の1つであり、ほとんどすべての型の癌の処置に臨床的用途を見いだしている。癌の化学療法における主要な問題の1つは細胞毒性薬剤に対する耐性の発現である。化学療法の第1の経過に応答した患者は多くの場合に再発し、それは腫瘍細胞が化学療法薬に対する耐性を発現するように見えるか又は以前の処置において用いられた細胞毒性薬剤に対する耐性を獲得することができるからである。腫瘍は以前にそれが暴露されたことがなく、以前の腫瘍の処置において用いられたいずれの薬剤にも構造又は作用機構において関連していない細胞毒性薬剤に対する耐性も現し得る。これらの効果の例は、例えば血液学的腫瘍（白血病、リンパ腫）、腎癌及び乳癌において見ることができる。

同様にある種の病原体が、これらの病原体が起こした疾患又は障害の以前の処置に用いられた薬剤に対する耐性を獲得し得る。病原体はそれらが以前に暴露されたことがない薬剤に対しても耐性を現し得る。この効果の例には多剤耐性形態のマラリア、結核、リーシュマニア症及びアメーバ赤痢が含まれる。

癌細胞又は病原体がその構造又は作用機構においてほとんど類似性のない複数の薬剤に対して耐性となる上記の現象は集合的に多剤耐性 (MDR) と呼ばれる。

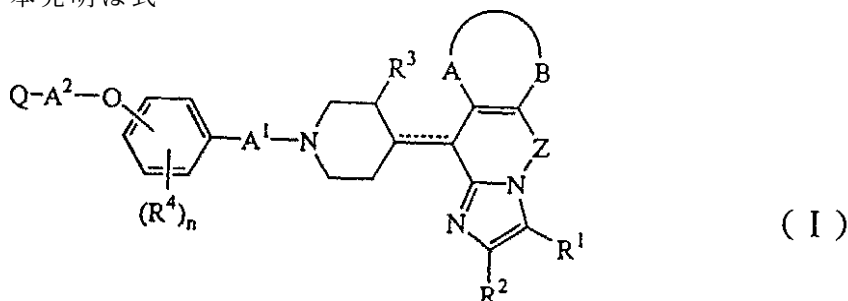
本明細書を通じて用いられる場合、MDR転形剤又はMDR転形性を有する化合物は、多剤耐性の効果を低下させるか避けるか取り除くか阻害するか又は逆転させることができる化合物として定義される。

MDRは上記の障害の化学療法的手段の場合の主要な問題であるので、多剤耐性の効果を阻害するか又は逆転させることができる化合物は非常に有用であろう。

1992年12月16日公開のEP-0.518.435及びEP-0.518.434は抗アレルギー活性を有する縮合イミダゾール化合物を開示している。1994年6月23日公開のW0-94/13680は抗アレルギー活性を有する置換イミダゾ [1,2-a] (ピロロ、チエノ及びフラノ) [2,3-d] アゼピン誘導体を開示している。1995年1月26日公開のW0 95/02600もやはり抗アレルギー活性を有する他のピペリジニルもしくはピペリジニリデン置換イミダゾアゼピン誘導体を開示している。

本発明の化合物は引用された当該技術分野における既知化合物と、ピペリジン部分の窒素上の置換基の性質により構造的に及び予期に反してこれらの化合物がMDR転形性を有するという事実により薬理的に異なっている。

本発明は式



[式中、

点線は場合により存在しうる結合であり；

nは1又は2であり；

R<sup>1</sup>は水素；ハロ；ホルミル；C<sub>1-4</sub>アルキル；ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ、イミダズリル、チアゾリルもしくはオキサゾリルからそれぞれ独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル；又は式

—X—CO—OR<sup>5</sup> (a-1)；

—X—CO—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (a-2)；又は

10

20

30

40

50

$-X-CO-R^{10}$  (a-3) ;

の基であり、

ここで $-X-$ は直接結合、 $C_{1-4}$ アルカンジイル又は $C_{2-6}$ アルケンジイルであり；

$R^5$ は水素； $C_{1-12}$ アルキル；Ar；Het； $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキルオキシ、ArもしくはHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立して水素又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^{10}$ はイミダゾリル、チアゾリル又はオキサゾリルであり；

$R^2$ は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ホルミル又はフェニルであり；

$R^3$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシであり；

$R^4$ は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ又はハロ $C_{1-4}$ アルキルであり；

Zは $Z^1$ 又は $Z^2$ であり；

ここで $Z^1$ は式 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH=CH-$ の2価の基であり；但し点線が結合の場合、 $Z^1$ は $-CH_2-$ 以外であり；

$Z^2$ は式 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-C(=O)-CH_2-$ 又は $-C(=NOH)-CH_2-$ の2価の基であり；

$-A-B-$ は式

$-Y-CR^8=CH-$  (b-1) ;

$-CH=CR^8-Y-$  (b-2) ;

$-CH=CR^8-CH=CH-$  (b-3) ;

$-CH=CH-CR^8=CH-$  (b-4) ; 又は

$-CH=CH-CH=CR^8-$  (b-5) ;

の2価の基であり、

ここでそれぞれの $R^8$ は独立して水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、カルボキシル、カルボキシルで置換されたエテニル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルで置換されたエテニルであり；

それぞれのYは独立して式 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^9-$ の2価の基であり；

ここで $R^9$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルカルボニルであり；

$-A^1-$ は直接結合； $C_{1-6}$ アルカンジイル； $C_{1-6}$ アルカンジイル-オキシ- $C_{1-6}$ アルカンジイル； $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ；カルボニル； $C_{1-6}$ アルカンジイルカルボニル；ヒドロキシで置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ；又はヒドロキシもしくは $=NOH$ で置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；

$-A^2-$ は直接結合又は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；

Qはフェニル；水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはハロ $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる1又は2個の置換基で置換されたフェニル；ナフタレニル；水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはハロ $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる1又は2個の置換基で置換されたナフタレニル；ピリジニル；水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはハロ $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる1又は2個の置換基で置換されたピリジニル；キノリニル；あるいは水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはハロ $C_{1-4}$ アルキルから選ばれる1又は2個の置換基で置換されたキノリニルであり；

Arはフェニル又は水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキルもしくは $C_{1-4}$ アルキルオキシからそれぞれ独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されたフェニルであり；

Hetはフラニル； $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルオキシもしくはヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキルで置換されたフラニル；オキサゾリル； $C_{1-4}$ アルキルもしくは $C_{1-4}$ アルキルオキシで置換されたオキサゾリル；あるいはキノリニルである]

の化合物、そのN-オキシド形態、製薬学的に許容され得る付加塩及び立体化学的異性体に関する。

前記の定義及び下記において用いられる場合、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨウ 50

ドを包含し;C<sub>1-4</sub>アルキルは炭素数が1~4の直鎖状及び分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチルエチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルエチルなどを定義し;C<sub>1-6</sub>アルキルはC<sub>1-4</sub>アルキル及び炭素数が5~6のその高級同族体、例えばペンチル、ヘキシル、3-メチルブチル、2-メチルペンチルなどを含み;C<sub>1-12</sub>アルキルはC<sub>1-6</sub>アルキル及び炭素数が7~12のその高級同族体、例えばヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを含み;C<sub>1-4</sub>アルカンジイルは炭素数が1~4の2価の直鎖状及び分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイルなどを定義し;C<sub>1-5</sub>アルカンジイルはC<sub>1-4</sub>アルカンジイル及び炭素数が5のその高級同族体、例えば1,5-ペンタンジイルなどを含み;C<sub>1-6</sub>アルカンジイルはC<sub>1-5</sub>アルカンジイル及び炭素数が6のその高級同族体、例えば1,6-ヘキサンジイルなどを含み;C<sub>2-6</sub>アルケニルは1つの二重結合を含有し、炭素数が2~6の直鎖状及び分枝鎖状炭化水素基、例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルなどを定義し;C<sub>2-6</sub>アルケンジイルは1つの二重結合を含有し、炭素数が2~6の直鎖状及び分枝鎖状炭化水素基、例えばエテンジイル、2-プロペンジイル、3-ブテンジイル、2-ペンテンジイル、3-ペンテンジイル、3-メチル-2-ブテンジイルなどを定義し;ハロC<sub>1-4</sub>アルキルはモノ-もしくはポリハロ置換C<sub>1-4</sub>アルキルとして定義され;C<sub>1-6</sub>アルカンジイル-オキシ-C<sub>1-6</sub>アルカンジイルは例えば-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-O-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CH<sub>2</sub>-などの式の2価の基を定義する。

2価の基A<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルカンジイルカルボニル又はC<sub>1-6</sub>アルカンジイルオキシとして定義される場合は常に、該基のC<sub>1-6</sub>アルカンジイル部分がピペリジン環の窒素原子に結合しているのが好ましい。

Qの定義におけるピリジニル及びキノリニルは炭素原子によりA<sup>2</sup>に結合しているのが好ましい。

ZがZ<sup>2</sup>として定義される場合は常に、該2価の基の-CH<sub>2</sub>-部分がイミダゾール環の窒素原子に結合しているのが好ましい。

R<sup>1</sup>又はR<sup>10</sup>がイミダゾリル、チアゾリル又はオキサゾリルとして定義される場合は常に、該置換基が炭素原子により分子の残りに結合しているのが好ましい。

Zが-CH<sub>2</sub>-であり、場合により結合が存在する化合物は但し書きにより除外され、それはそのような化合物の3環状部分が自然に芳香族化し、それによりその多剤耐性転形性を失うからである。

上記で言及された製薬学的に許容され得る付加塩は、式(I)の化合物が形成することができる治療的に活性な無毒性酸付加塩の形態を含むことを意味する。それは塩基の形態をそのような適した酸で処理することにより簡単に得ることができる。適した酸には例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸又は臭化水素酸;硫酸;硝酸;リン酸などの酸;あるいは有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸(即ちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などの酸が含まれる。

上記で言及された製薬学的に許容され得る付加塩は、式(I)の化合物が形成することができる治療的に活性な無毒性塩基付加塩の形態を含むことを意味する。そのような塩基付加塩の形態の例は例えばナトリウム、カリウム、カルシウム塩ならびに又製薬学的に許容され得るアミン類、例えばアンモニア、アルキルアミン類、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン、アミノ酸、例えばアルギニン、リシンの塩である。

逆に該塩の形態を適した塩基又は酸で処理することにより遊離の酸又は塩基の形態に転換することができる。

上記で用いられた付加塩という用語は、式(I)の化合物及びその塩が形成することができる溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は例えば水和物、アルコレートなどである。

前記で用いられた立体化学的異性体という用語は、式(I)の化合物が有し得る可能な種

10

20

30

40

50

々の異性体及び立体配座的形態を定義する。他に言及又は指示されなければ、化合物の化学的名称はすべての可能な立体化学的及び立体配座的異性体の混合物を示し、該混合物は基となる分子構造のすべてのジアステレオマー、エナンチオマー及び／又は配座異性体を含む。純粋な形態又は互いの混合物としての両方における式（I）の化合物のすべての立体化学的異性体は本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

本発明のいくつかの化合物は種々の互変異性体としても存在することができ、そのような互変異性体のすべてが本発明の範囲内に含まれることが意図されている。例えば、Qがヒドロキシで置換されたピリジニル又はキノリニルである式（I）の化合物はそれらの対応する互変異性体として存在することができる。

式（I）の化合物のN-オキシド形態は1つ又は数個の窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化（oxidized）されている式（I）の化合物、特にペリジン-窒素がN-オキシド化されているN-オキシドを包含するものとする。 10

第1の群の興味のある化合物は、以下の制限の1つ又はそれ以上があてはまる式（I）の化合物から成る：

a)  $-A-B-$ が式（b-2）、（b-3）又は（b-4）の2価の基であるか；あるいは

b) Zが $Z^1$ であり、ここで $Z^1$ が式 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-$ の2価の基であるか；あるいは

c)  $-A^1-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイル、 $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ、カルボニル、ヒドロキシで置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ又はヒドロキシで置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；特に $-A^1-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイルであるか；あるいは 20

d)  $-A^2-$ が直接結合又は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；特に $-A^2-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイルであるか；

e) Qがフェニル、ナフタレニル、ピリジニル又はキノリニルであり、場合により該Qはハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されていることができるか；

f)  $R^1$ が水素、ハロ、ホルミル、ヒドロキシで置換された $C_{1-4}$ アルキル又は式（a-1）の基であり、ここでXは直接結合又は $C_{1-4}$ アルカンジイルであり、 $R^5$ は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、Ar又はHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであるか；

g)  $R^2$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルであるか； 30

h)  $R^3$ が水素であるか；

i)  $R^4$ が水素、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルキルオキシである。

第2の群の興味のある化合物は、以下の制限の1つ又はそれ以上があてはまる式（I）の化合物から成る：

a)  $-A-B-$ が式（b-2）、（b-3）又は（b-4）の2価の基であるか；あるいは

b) Zが $Z^2$ であり、ここで $Z^2$ は式 $-C(=O)-CH_2-$ の2価の基であるか；あるいは

c)  $-A^1-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイル、 $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ、カルボニル、ヒドロキシで置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルオキシ又はヒドロキシで置換された $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；特に $-A^1-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイルであるか；あるいは 40

d)  $-A^2-$ が直接結合又は $C_{1-6}$ アルカンジイルであり；特に $-A^2-$ が $C_{1-6}$ アルカンジイルであるか；

e) Qがフェニル、ナフタレニル、ピリジニル又はキノリニルであり、場合により該Qはハロ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルキルオキシで置換されていることができるか；

f)  $R^1$ が水素、ハロ、ホルミル、ヒドロキシで置換された $C_{1-4}$ アルキル又は式（a-1）の基であり、ここでXは直接結合又は $C_{1-4}$ アルカンジイルであり、 $R^5$ は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、Ar又はHetで置換された $C_{1-6}$ アルキルであるか；

g)  $R^2$ が水素、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルであるか；

h)  $R^3$ が水素であるか； 50

i)  $R^4$ が水素、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルキルオキシである。

特別な群の化合物は、 $-A-B-$ が式 (b-2)、(b-2) 又は (b-4) の2価の基であり、ここで $R^8$ は水素又はハロであり; $Z$ が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり; $-A^1-$ が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり; $A^2-$ が $-\text{CH}_2-$ であり、点線が結合である式 (I) の化合物である。

他の特別な群の化合物は、 $Q$ が2-キノリニル、1-ナフタレニル、2-ナフタレニル、フェニル又は2-ピリジニルであり、該 $Q$ は場合により $C_{1-4}$ アルキル、ハロ、ハロ $C_{1-4}$ アルキル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシで置換されていることができる式 (I) の化合物である。さらに別の特別な群は、 $Q$ が2-キノリニル、1-ナフタレニル、2-ナフタレニル、6-メチル-2-キノリニル、6-クロロ-2-ピリジニル、4-メトキシフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,5-ジフルオロフェニル又は3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである式 (I) の化合物である。

好ましい化合物は、 $Z$ が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり; $-A-B-$ が $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ であり; $-A^1-$ が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり; $-A^2-$ が $-\text{CH}_2-$ であり; $R^1$ が水素、ハロ、ホルミル又は式 (a-1) の基であり、ここで $X$ は直接結合であり、 $R^5$ は水素、 $C_{1-12}$ アルキル、 $\text{Ar}$ もしくは $\text{Het}$ で置換された $C_{1-6}$ アルキルであり; $R^2$ が水素、 $C_{1-4}$ アルキル、ホルミル又は $C_{1-4}$ アルキルオキシカルボニルであり; $R^3$ が水素であり; $R^4$ が水素又は $C_{1-4}$ アルキルオキシであり、点線が結合である式 (I) の化合物である。

最も好ましい式 (I) の化合物は、

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-2,3-ジカルボン酸ジメチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸エチル;

11-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]メチル]-4-ピペリジニリデン]-6,11-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[3-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]プロピル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-ナフタレニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;及び

6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(1-ナフタレニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ[2,1-b][3]ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル;それらの立体異性体及び製薬学的に許容され得る付加塩である。

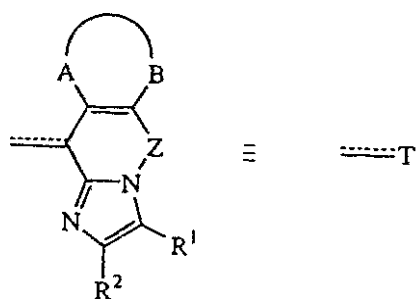
以下の節において式 (I) の化合物の製造の種々の方法を記載する。式 (I) の化合物及びその製造中に介在する中間体の構造式を単純にするために、下記においては縮合イミダゾール部分を記号Tにより示す。

10

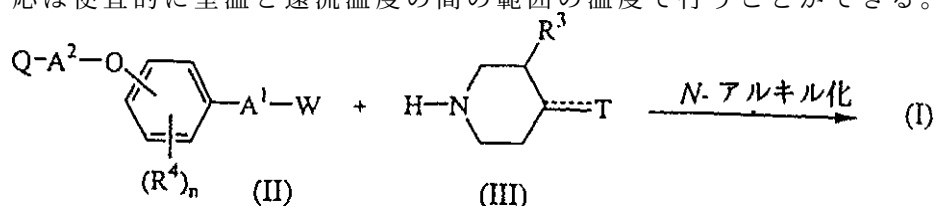
20

30

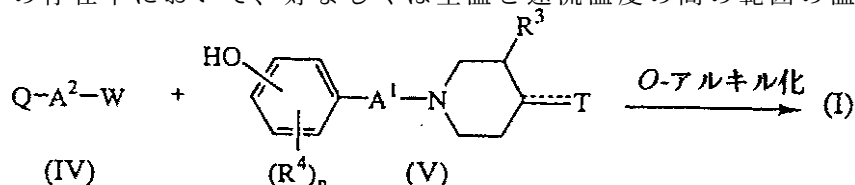
40



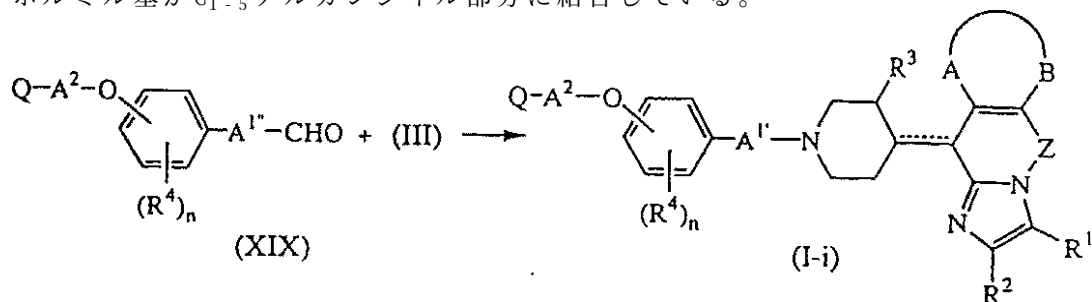
本発明の化合物は、一般にWが適した脱離基、例えばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ又はベンゼンスルホニルオキシである式 (III) の中間体を、式 (II) の中間体を用いてN-アルキル化することにより製造することができる。反応は反応に不活性な溶媒、例えばエタノール、ジクロロメタン、メチルイソブチルケトン又はN,N-ジメチルホルムアミド中で及び適した塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム又はトリエチルアミンの存在下において行うことができる。攪拌は反応の速度を増すことができる。反応は便宜的に室温と還流温度の間の範囲の温度で行うことができる。



式 (I) の化合物は、式 (V) の中間体をW<sup>1</sup>が適した脱離基、例えばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシ又はベンゼンスルホニルオキシである式 (IV) の中間体を用いてO-アルキル化することによっても製造することができる。反応は例えばN,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中で及び例えば水素化ナトリウムなどの適した塩基の存在下において、好ましくは室温と還流温度の間の範囲の温度で行うことができる。



—A<sup>1'</sup>—がC<sub>1-6</sub>アルカンジイル、C<sub>1-6</sub>アルカンジイルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルカンジイルオキシC<sub>1-6</sub>アルカンジイルを示す式 (I) の化合物は式 (I-i) により示され、式 (III) の中間体を式 (XIX) の中間体を用いて還元的N-アルキル化することにより製造することができる。該中間体 (XIX) において、—A<sup>1''</sup>—は直接結合、C<sub>1-5</sub>アルカンジイル、C<sub>1-5</sub>アルカンジイルオキシ又はC<sub>1-6</sub>アルカンジイル—オキシC<sub>1-5</sub>アルカンジイル部分を示し、ホルミル基がC<sub>1-5</sub>アルカンジイル部分に結合している。



該還元的N-アルキル化は、反応に不活性な溶媒、例えばジクロロメタン、エタノール、トルエン又はそれらの混合物中で及び還元剤、例えばホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウム又はトリアセトキシホウ水素化物の存在下で行うことができる。還元剤として水素を適した触媒、例えば木炭担持パラジウム又は木炭担持白金と組み合わせて用いるのも簡便であり得る。還元剤として水素を用いる場合、例えばアルミニウムtert-ブ

10

20

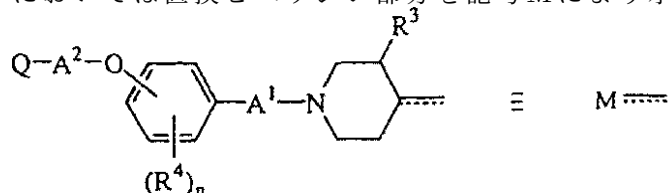
30

40

50

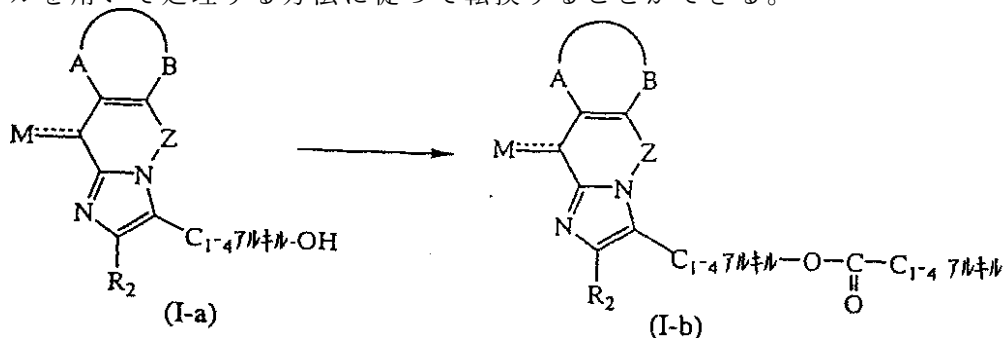
トキシドなどの脱水剤を反応混合物に加えるのが有利であり得る。反応物及び反応生成物のある種の官能基が望ましくなくさらに水素化されるのを防ぐために、適した触媒毒、例えばチオフェン又はキノリン-硫黄を反応混合物に加えるのも有利であり得る。反応の速度を増すために、温度を室温と反応混合物の還流温度の間の範囲内に高めることができる。

以下の節に、式 (I) の化合物を当該技術分野において既知の官能基変換法に従って互いに転換する種々の方法を記載する。式 (I) の化合物の構造式を単純にするために、下記においては置換ピペリジン部分を記号 M により示す。



10

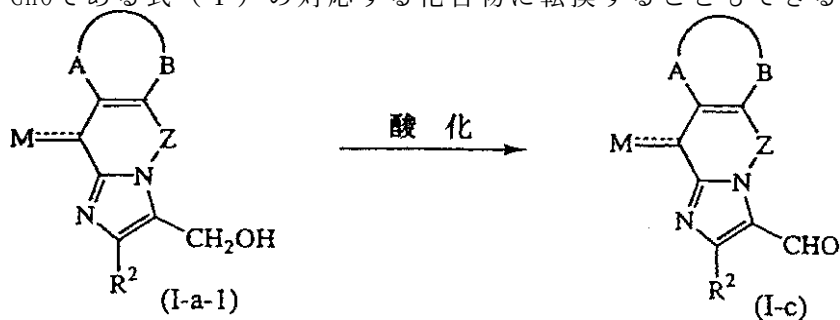
例えば  $R^1$  がヒドロキシで置換された  $C_{1-4}$  アルキルである式 (I) の化合物は式 (I-a) により示され、式 (I-b) によって示される  $R^1$  が  $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ  $C_{1-4}$  アルキルである式 (I) の対応する化合物に、当該技術分野において既知のエステル化法に従って、例えば反応の間に遊離される酸を取り上げるための塩基の存在下でハロゲン化アシルを用いて処理する方法に従って転換することができる。



20

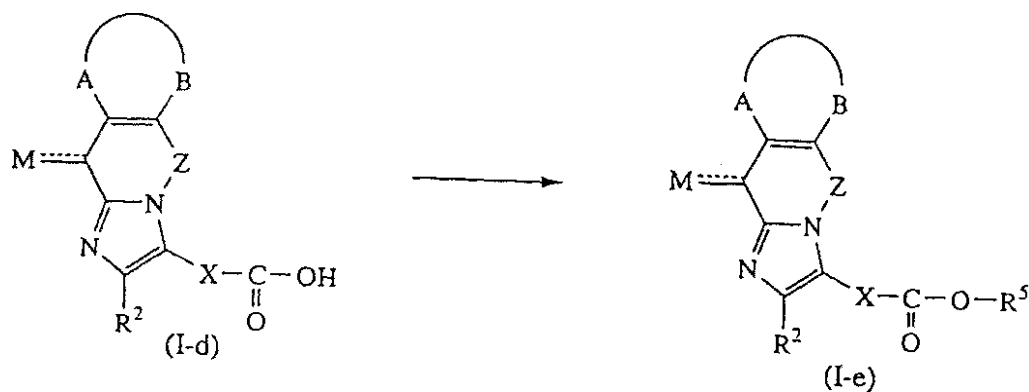
式 (I-a-1) により示される  $R^1$  が  $CH_2OH$  である式 (I-a) の化合物は、例えば酸化マンガン (IV) などの適した試薬を用いる酸化により式 (I-c) によって示される  $R^1$  が  $CHO$  である式 (I) の対応する化合物に転換することもできる。

30



さらに、式 (I-d) によって示される  $R^1$  がカルボキシル基を含有する式 (I) の化合物は、当該技術分野において既知の方法により、例えば酸又は塩基の存在下においてアルコールで処理することにより対応するエステルに転換することができる。

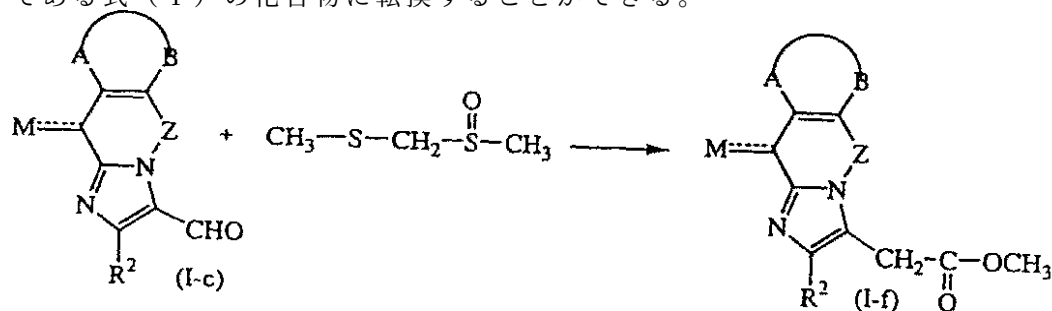
40



10

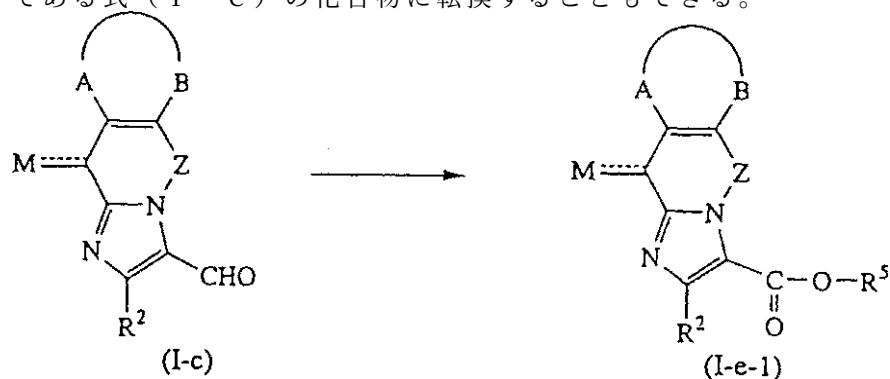
逆に、式 (I-e) の化合物を酸又は塩基の存在下で式 (I-e) の化合物に加水分解することができる。

式 (I-c) の化合物は、例えばテトラヒドロフランなどの反応に不活性な溶媒中でベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシドの存在下に、メチルメチルチオメチルスルホキシドで処理することにより、式 (I-f) により示される  $R^1$  がメトキシカルボニルメチルである式 (I) の化合物に転換することができる。



20

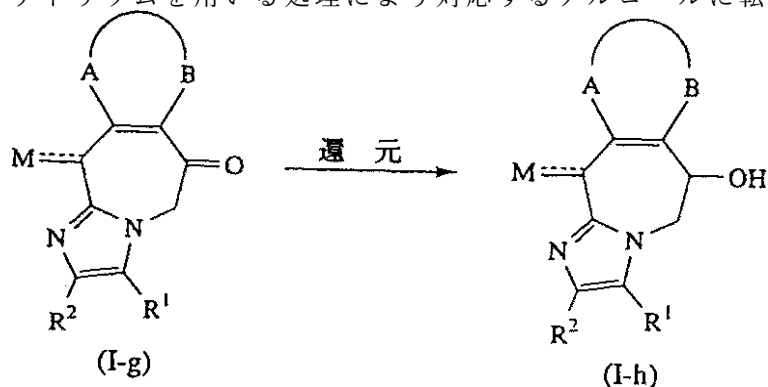
式 (I-c) の化合物は酢酸、 $MnO_2$  及び  $NaCN$  の存在下で例えばメタノール又はエタノールなどのアルコールで処理することにより、式 (I-e-1) により示される  $X$  が直接結合である式 (I-e) の化合物に転換することもできる。



30

$Z^2$  が  $-C(=O)-CH_2-$  である式 (I) の化合物は式 (I-g) により示され、当該技術分野において既知の還元法、例えばメタノールなどの適した溶媒中におけるホウ水素化ナトリウムを用いる処理により対応するアルコールに転換することができる。

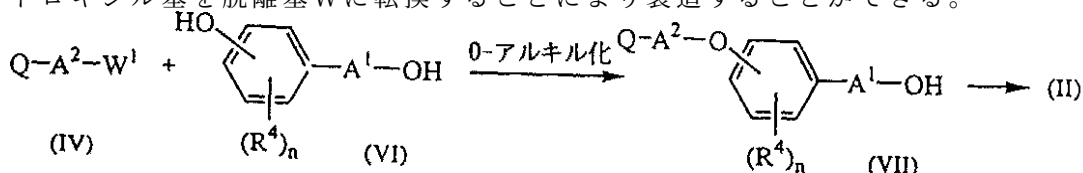
40



50

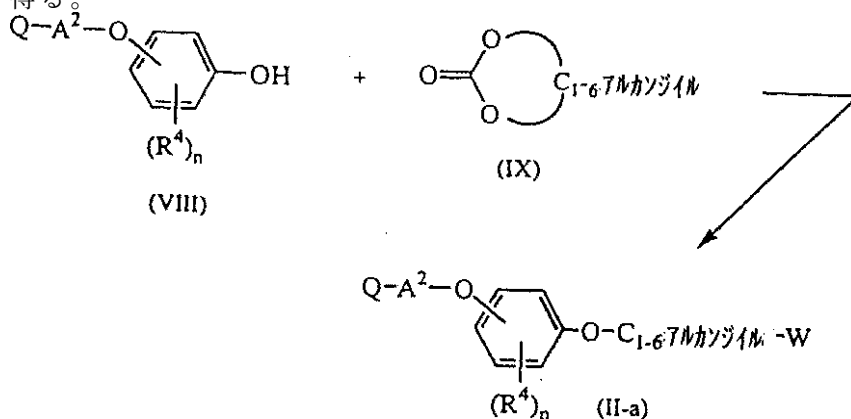
出発材料及び中間体のいくつかは既知の化合物であり、商業的に入手可能であるか又は当該技術分野において一般に既知の通常の方法に従って製造することができる。例えば、複数の式 (III) の中間体、特に Z が Z<sup>2</sup> である中間体は既知の化合物であり、EP-0,518,435-A、EP-0,518,434-A 及び W0-95/02600 に記載の当該技術分野において既知の方法に従って製造することができる。

以下の節に、前記の製造において用いられる中間体の製造のいくつかの方法を記載する。式 (II) の中間体は中間体 (VI) の芳香族ヒドロキシ基を、W<sup>1</sup> が適した脱離基、例えばハロ、メタンスルホニルオキシ又はベンゼンスルホニルオキシである式 (IV) の中間体を用いて O-アルキル化し、次いで例えばメタンスルホニルオキシクロリド又は例えば POCl<sub>3</sub> などのハロゲン化剤を用いて中間体 (VII) を処理することによって中間体 (VII) のヒドロキシ基を脱離基 W に転換することにより製造することができる。

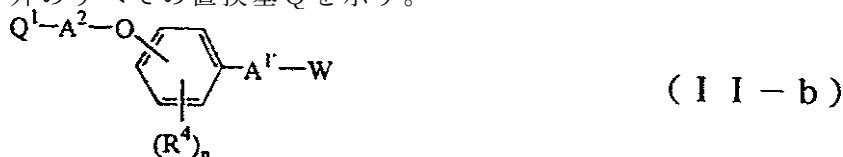


該 O-アルキル化反応は、例えばメタノール又は N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中で及び例えば炭酸ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムなどの適した塩基の存在下において、好ましくは室温と反応混合物の還流温度の間の範囲の温度で反応物を混合することにより簡単に行うことができる。

式 (II-a) の化合物により示される -A<sup>1</sup>- が C<sub>1-6</sub> アルカンジイルオキシである式 (II) の中間体も、式 (VIII) の中間体を、例えば炭酸カリウムなどの適した塩基の存在下及び場合により例えば N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はテトラヒドロフランなどの反応に不活性な溶媒の存在下で式 (IX) の中間体と反応させることにより製造することができる。続いてメタンスルホニルオキシクロリド又は例えば POCl<sub>3</sub> などのハロゲン化剤を用いる処理によりヒドロキシ基を脱離基 W に転換すると式 (II-a) の中間体を与える。該 O-アルキル化反応を室温と還流温度の間の範囲の温度で行うのが有利であり得る。



1 つの実施態様において、本発明はまた、式 (II-b) の化合物により示される式 (II) の新規な化合物も提供し、式中、基 -A<sup>1'</sup>- は C<sub>1-6</sub> アルカンジイル、C<sub>1-6</sub> アルカンジイルオキシ又は C<sub>1-6</sub> アルカンジイルオキシ C<sub>1-6</sub> アルカンジイルを示し、Q<sup>1</sup> は非置換フェニル以外のすべての置換基 Q を示す。



式 (V-a) により示される -A<sup>1'</sup>- が C<sub>1-6</sub> アルカンジイル、C<sub>1-6</sub> アルカンジイルオキシ又は C<sub>1-6</sub> アルカンジイルオキシ C<sub>1-6</sub> アルカンジイルを示す式 (V) の中間体は、式 (X) の中間体を用いる式 (III) の中間体の還元的 N-アルキル化により製造することができ

10

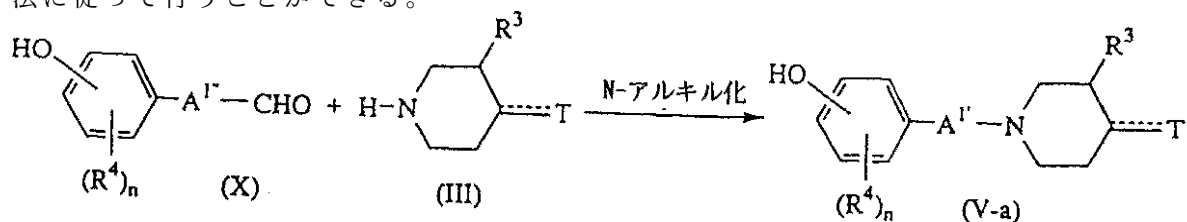
20

30

40

50

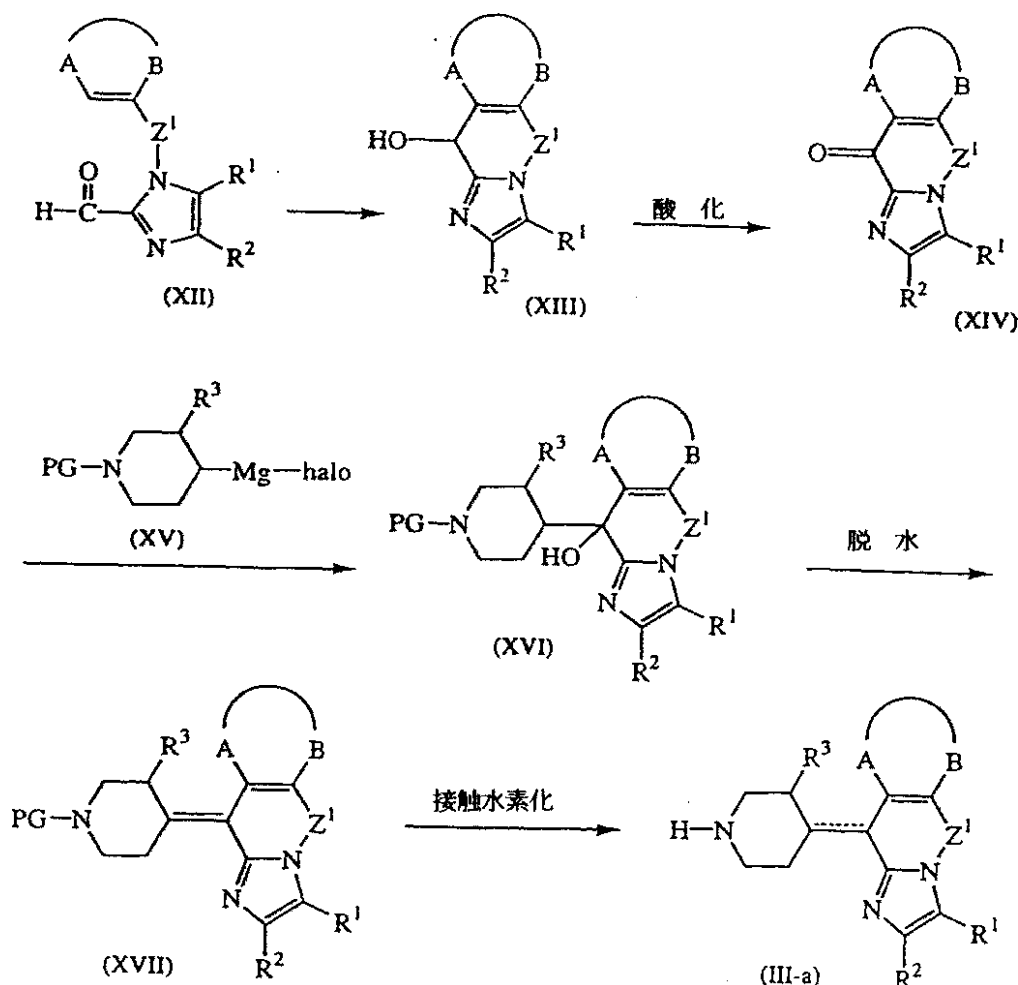
る。場合により中間体 (X) は保護ヒドロキシ基を有していることができ、それは還元的 N-アルキル化に続いて当該技術分野において既知の方法を用いて脱保護することができる。該中間体 (X) において、 $-A^{1''}$  は直接結合、 $C_{1-5}$  アルカンジイル、 $C_{1-5}$  アルカンジイルオキシ又は  $C_{1-6}$  アルカンジイルオキシ  $C_{1-5}$  アルカンジイルを示し、ホルミル基が  $C_{1-5}$  アルカンジイル部分に結合している。該還元的 N-アルキル化は上記に記載された方法に従って行うことができる。



10

Z が  $Z^1$  である式 (III) の中間体として定義される式 (III-a) の中間体は、反応式 I に従って製造することができる。

### 反応式 I



20

30

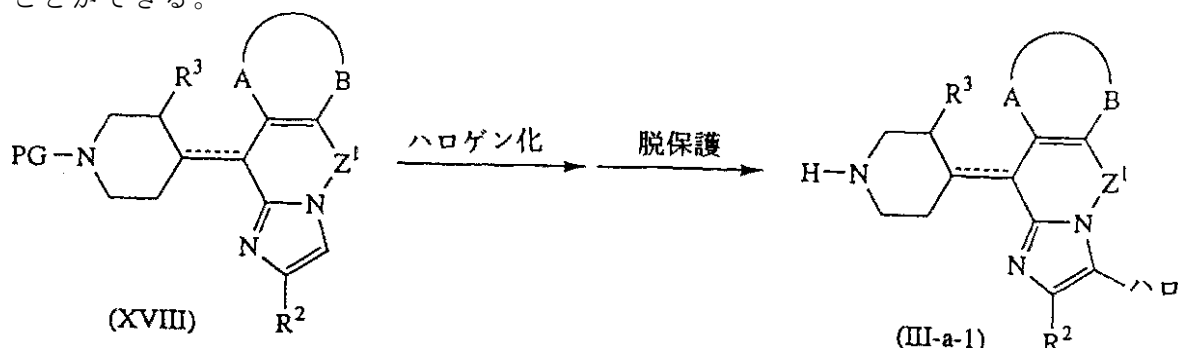
40

反応式 I において、式 (XII) の中間体を式 (XI) の中間体と類似の方法で還元させて式 (XIII) のアルコールを得、それを当該技術分野において既知の酸化法に従って式 (XIV) のケトンに酸化することができる。式 (XVI) の中間体は、PG が適した保護基、例えばベンジルであるグリニヤル試薬 (XV) を反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で式 (XIV) のケトンに加えることにより製造することができる。式 (III-a) の中間体は、中間体 (XVI) を脱水し、続いて中間体 (XVII) を接触水素化することにより製造することができる。該脱水反応は通常の脱水剤、例えば硫酸を用いて当該技術分野において既知の方法に従って簡単に行うことができる。該接触水素化反応は、当該技術分野において既知の方法に従って、例えば反応に不活性な溶媒、例えばメタノール中で、適した触

50

媒、例えばパラジウムカーボンの存在下及び水素の存在下において攪拌することにより行うことができ、場合により室温と反応混合物の還流温度の間の範囲内に温度を高めることができ、必要に応じて、水素ガスの圧力を高めることができる。

さらに、式 (III-a-1) により示される  $R^1$  がハロである式 (III-a) の中間体は、PG が保護基、例えば  $C_{1-6}$  アルキルである式 (XVIII) の中間体をハロゲン化し、続いて脱保護することにより製造することができる。例えばPGが  $C_{1-6}$  アルキルの場合、クロロギ酸  $C_{1-4}$  アルキルを用いるカルボニル化反応及び続く塩基を用いる加水分解によりPGを除去することができる。

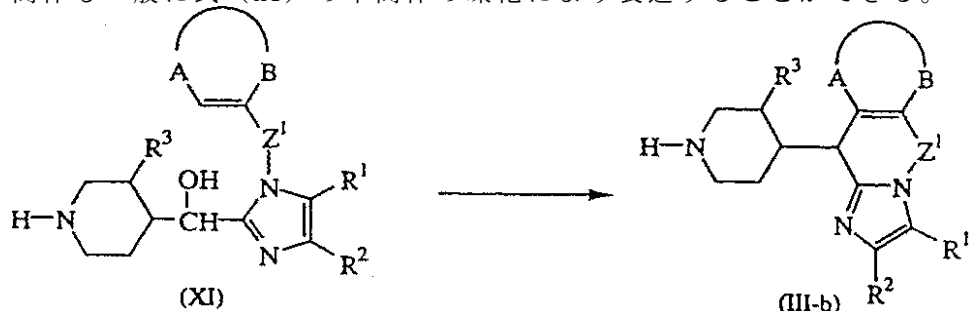


10

該ハロゲン化反応は、中間体 (XVIII) を反応に不活性な溶媒、例えばジクロロメタン中で場合により例えば過酸化ジベンゾイルなどの開始剤の存在下でハロゲン化剤、例えばN-クロロスクシンイミド又はN-ブロモスクシンイミドを用いて処理することにより簡単

20

に行うことができる。  
式 (III-b) の化合物により示されるZがZ¹であり、点線が結合ではない式 (III) の中間体も一般に式 (XI) の中間体の環化により製造することができる。



30

該環化反応は式 (XI) の中間体を適した酸を用いて処理し、式 (III-a) の中間体を与えることにより簡単に行うことができる。適した酸は例えばメタンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸である。 $R^1$  及び  $R^2$  が与えられた反応条件下で安定な式 (III-a) の中間体のみを上記の反応法に従って製造できることに注意しなければならない。

式 (I) の化合物及び中間体のいくつかは、R又はS立体配置として存在する1つ又はそれ以上のステレオジェン中心をその構造中に有し得る。

上記に記載された方法で製造される式 (I) の化合物は立体異性体の混合物として、特にエナンチオマーのセラミ混合物の形態で合成され得、それは当該技術分野において既知の分割法に従って互いに分離することができる。式 (I) のラセミ化合物を適したキラル酸との反応により対応するジアステレオマー塩の形態に転換することができる。該ジアステレオマー塩の形態を続いて例えば選択的又は分別結晶化により分離し、エナンチオマーをアルカリによりそれから遊離させる。式 (I) の化合物のエナンチオマーの形態を分離する別の方法は、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーを含む。該純粋な立体化学的異性体は、反応が立体特異的に起これば、適した出発材料の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導することもできる。特定の立体異性体が望まれている場合、該化合物を立体特異的製造法により合成するのが好ましい。これらの方法はエナンチオマー的に純粋な出発材料を用いるのが有利であろう。

40

式 (I) の化合物、そのN-オキソ形態、製薬学的に許容され得る付加塩及び立体異性体は、MDR試験管内試験 (実施例C-1) 及びMDR生体内試験 (実施例C-2) で得られる

50

結果により証明される通り、それらが多剤耐性の効果を阻害するか又は逆転させる点で、有用な薬理学的性質を有する。

多剤耐性 (MDR) という用語は、細胞、特に癌細胞又は病原体が、構造又は作用機構においてほとんど類似性を有していないことがあり得る複数の薬剤に対して耐性となる現象を述べている。MDRの主な原因は膜-関連輸送体 (membrane-associated transporter)、すなわち P-糖タンパク質の過剰発現であり、それは薬剤に結合し、薬剤が限界細胞毒性濃度に達する前に細胞から薬剤を能動的にポンプ輸送することにより細胞毒性薬剤の細胞内濃度を低下させる (Dalton W.S., Seminars in oncology, 20:66-69, 1993)。

他の耐性の機構はトポイソメラーゼ、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、ヌクレオシド輸送、チミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ及びメタロチオネインにおける変化を含む。

10

さらに、式 (I) の化合物は膜-関連輸送体、特に膜-関連輸送体 P-糖タンパク質による膜を介した化学療法薬の輸送を阻害し、それによりこの薬剤の有効性を保持するのに有用である。

その MDR 阻害又は逆転活性の観点から式 (I) の化合物は、治療的に有効量の式 (I) の化合物を投与することにより、特に化学療法薬治療に対する発現しつつあるか又は現存する耐性を低下させるか取り除くか又は逆転させるかあるいはそのような耐性が生ずるのを避けるための薬剤として用いるのに適している。多剤耐性により処置が妨げられる疾患、障害又は状態は例えば新生物 (又は腫瘍) の成長を原因とする腫瘍性疾患、例えば血液学的腫瘍 (白血病、リンパ腫)、腎癌、卵巣、乳癌、黒色腫、結腸及び肺の腫瘍など、なら

20

びに例えばクロロキン、ピリメタミンスルファドキシム、メフロキン、ハロファンツリン、イソニアジド、ストレプトマイシン、リファンピシン、ピラジナミド、ナリジクス酸、アンピシリンなどの薬剤に対する耐性を獲得する病原体に起因する疾患、例えば多剤耐性形態のマラリア、結核、リーシュマニア症及びアメーバ赤痢などである。式 (I) の化合物は便宜的に化学療法薬と組み合わせて用いることができる。かくして、本発明は本明細書で定義される組成物を治療的に活性な薬剤、特に抗悪性腫瘍薬と一緒に含む組み合わせを提供する。組み合わせは上記の経路のいずれかにより別々にか同時に、一緒に又は連続的に投与することができ、あるいは組み合わせが 1 つの製薬学的調剤の形態で存在することもできる。かくして、製薬学的製品は多剤耐性が処置を妨げている障害又は状態に苦しむ温血動物の治療的又は予防的処置において同時に、別々に又は連続的に

30

用いるための組み合わせ調剤として (a) 式 (I) の化合物及び (b) 前記で定義された化学療法薬を含む。そのような製品は、式 (I) の化合物の製薬学的組成物を含有する容器及び化学療法薬の製薬学的組成物を含む他の容器を含むキットを構成することができる。2 種の活性成分の別々の組成物を有する製品は、各成分の適量ならびに投与のタイミング及び順序を患者に依って選択できるという利点を有する。上記で定義された組み合わせにおいて用いるのに適した化学療法薬には、例えば抗腫瘍薬、例えば腫瘍疾患の処置のためのアドリマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポキシド、タキソール、タキソテレ、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、マイトマイシン、トリメトレキセートなどならびに複数の薬剤に対する耐性を獲得する病原体に起因する疾患の処置のための薬剤、例えばクロロキン

40

、ピリメタミンスルファドキシム、メフロキン、ハロファンツリン、イソニアジド、ストレプトマイシン、ナリジクス酸及びアンピシリンが含まれる。式 (I) の化合物を化学療法薬と組み合わせて用いる場合、化学療法薬の投薬量は単独で用いられる場合の投薬量から変化し得る。かくして、式 (I) の化合物を化学療法薬と一緒に用いる場合、後者の投薬量は化学療法薬が単独で用いられる場合に用いられる投薬量と同じか又はもっと普通にはそれより低いことができる。適した投薬量は当該技術分野における熟練者により容易に認識されるであろう。

式 (I) の化合物の上記の利用の観点から、本発明は多剤耐性により処置が妨げられている疾患又は状態に苦しむ温血動物の処置の方法も提供することとなり、該方法は多剤耐性の効果を避けるか阻害するか又は逆転させるのに有効な治療的量の式 (I) の化合物の全

50

身的投与を含む。

本発明は治療的に有効な量の式 (I) の化合物の投与により、抗腫瘍薬治療に対する発現しつつあるか又は現存する耐性を低下させるか取り除くか又は逆転させるかあるいはそのような耐性が生ずるのを避けるための式 (I) の化合物の利用の方法を提供する。

又は、薬剤に対する耐性を獲得した病原体を原因とする疾患又は状態の処置における式 (I) の化合物の利用のための方法も提供し、該方法は多剤耐性の阻害又は逆転に有効な治療量の式 (I) の化合物及びこれらの状態の処置に有用な薬剤の全身的投与を含む。

投与を容易にするために、本化合物を投与目的の種々の製薬学的形態に調製することができる。本発明の製薬学的組成物の調製のためには、活性成分として有効量の、塩基もしくは

は酸付加塩の形態の特定の化合物を製薬学的に許容され得る担体との緊密な混合物に合わせ、その担体は投与に望ましい調剤の形態に依存して多様な形態をとることができる。これら

の製薬学的組成物は、好ましくは経口的、直腸内又は非経口的注入による投与に適した単位投薬形態にあるのが望ましい。例えば経口的投薬形態の組成物の調製において、懸濁剤、シロップ、エリキサー及び溶液などの経口的液体調剤の場合、例えば水、グリコール類、油類、アルコール類などの通常の製薬学的媒体のいずれも用いることができ；ある

いは散剤、丸薬、カプセル及び錠剤の場合、澱粉、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体を用いることができる。その投与の容易さのために、錠剤及びカプセルは最も有利な経口的投薬単位形態を与え、その場合には固体の製薬学的担体が用いられるのは明らかである。非経口用組成物の場合、担体は通常少なくとも大部分において無菌水を含むが、例えば溶解性を助けるための他の成分が含まれることができる。例えば担体

が食塩水、グルコース溶液又は食塩水とグルコース溶液の混合物を含む注射可能な溶液を調製することができる。注射可能な懸濁剤も調製することができ、その場合には適した液体担体、懸濁剤などを用いることができる。経皮的投与に適した組成物の場合、担体は場合により浸透促進剤及び／又は適した潤滑剤を、場合により皮膚に有意な悪影響を引き起こさない小さい割合のいずれかの性質の適した添加剤と組み合わせて含むことができる。

該添加剤は皮膚への投与を促進することができ及び／又は所望の組成物の調製を助けることができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば経皮パッチとして、スポットオンとして、軟膏として投与することができる。(I) の酸付加塩は対応する塩基の形態より水溶性が増加しているために、水性組成物の調製により適しているのは明らかである。前記の製薬学的組成物を、投与の容易さ及び投与量の均一性のために投薬単位形態で調製する

のが特に有利である。明細書及び本明細書の請求の範囲で用いられる投薬単位形態とは、1回の投薬量として適した物理的に分離された単位を言い、各単位は所望の治療効果を生むために計算されたあらかじめ決められた量の活性成分を、必要な製薬学的担体と一緒に含有する。そのような投薬単位形態の例は錠剤（刻み付き又はコーティング錠を含む）、カプセル、丸薬、散剤分包、ウェハース、注射可能な溶液又は懸濁剤、小さじ一杯、大さじ一杯などならびに分離されたその倍数である。

組成物は分離された投薬単位で、特に単位投薬形態で存在するのが有利であり得る。便宜的な単位投薬調剤は0.1~1000mg、特に1~200mgの量で活性成分を含有する。処置において1日の投薬量として必要な式 (I) の化合物の量は選択される特定の化合物のみでなく、投与経路、処置されるべき状態の性質ならびに患者の年齢、体重及び状態と共にも変化

し、結局は担当の医師の自由である。しかし一般に適した1日の投薬量は1日当たり約0.1~約5000mg、特に1日当たり約1~1000mg、さらに特定のには1日当たり約10~500mgの範囲内であろう。予防に用いるために適した1日の投薬量は一般に同じ範囲内であろう。

以下の実施例は制限ではなく、例示の目的で示される。

実験の部

A. 中間体の製造

下記において「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「DIPE」はジイソプロピルエーテルを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを意味し、「ACN」はアセトニトリルを意味する。

実施例A.1

10

20

30

40

50

a) 4-ヒドロキシベンゼンエタノール (103.5g) を室温においてエタノール (1.5l) 中で攪拌した。エタノール (1.5l) 中の水酸化カリウム (84g) の溶液を1時間かけて滴下した。2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を25分かけて加えた。反応混合物を12時間攪拌し、還流させた。反応混合物を水 (5l) 中に注ぎ出し、この混合物を激しく攪拌した。沈澱を濾過し、水 (2l) で洗浄した。トルエンを加え、回転蒸発器上で共沸蒸留した。残留物を乾燥し、187g (89%) の4-(2-キノリニルメトキシ)ベンゼンエタノール (中間体1、融点144.8°C) を得た。

b) DCM (50ml) 中の中間体1 (2.79g) 及びN,N-ジエチルエタナミン (1.2g) の混合物を氷浴上で攪拌した。メタンスルホニルクロリド (1.26g) を10°Cより低い温度で滴下した。混合物を室温とし、次いで1時間攪拌した。水を加え、DCMを用いて混合物を抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させ、3.8g (100%) の4-(2-キノリニルメトキシ)ベンゼンエタノールメタンスルホン酸エステル (エステル) (中間体2) を得た。

10

類似の方法で3-(2-キノリニルメトキシ)ベンゼンエタノールメタンスルホン酸エステル (エステル) (中間体3) 及び4-[(6-メチル-2-キノリニル)メトキシ]ベンゼンエタノールメタンスルホン酸エステル (エステル) (中間体4) を合成した。

#### 実施例A.2

a) 3-(2-キノリニルメトキシ)フェノール (12.5g)、炭酸カリウム (10.4g) 及び1,3-ジオキソラン-2-オン (44g) を100°Cの油浴上で2時間攪拌した。混合物を冷却し、水中に注ぎ、DCMを用いて抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、蒸発させた。蒸留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9/7/3)。純粋な画分を集め、蒸発させた。蒸留物をDIPE中で攪拌した。沈澱を濾過し、乾燥し、11.9g (80.6%) の2-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]エタノール (中間体5) を得た。

20

b) DCM (50ml) 中の中間体5 (2.95g) 及びN,N-ジエチルエタナミン (1.2g) の混合物を氷浴上で攪拌した。メタンスルホニルクロリド (1.26g) を5°Cより低い温度で滴下した。混合物を室温とし、次いで1時間攪拌した。水を加え、混合物を攪拌した。混合物を分離し、DCMを用いて水層を抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させ、4.5g (100%) の2-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]エタノールメタンスルホン酸エステル (エステル) (中間体6) を得た。

30

類似の方法で2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]エタノールメタンスルホン酸エステル (エステル) (中間体7) を合成した。

#### 実施例A.3

メタノール (250ml) 及びチオフェン (4%, 3ml) 中の3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (8g) 及び6,11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジニリデン)-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (9g) の混合物を室温において活性炭担持パラジウム (10%, 2g) を触媒として用いて水素化した。水素の吸収の後 (1当量)、触媒を濾過し、濾液を蒸発させた。蒸留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5)。純粋な画分を集め、蒸発させ、9.5g (65%) の4-[4-(5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-11-イリデン)-1-ピペリジニル]-2,6-ジメトキシフェノール (中間体8) を得た。

40

類似の方法で6,11-ジヒドロ-11-[1-[(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-メタノール (中間体9) を合成した。

#### 実施例A.4

トリフルオロメタンスルホン酸 (25ml) 中のα-[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ピペリジンメタノール (5.4g) の混合物を100°Cで終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、氷上に注ぎ出し、次いでNaOHを用いてアルカリ性とし、この混合物をDCMで抽出した。分離された有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した (溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5、9

50

0/10に上昇勾配)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させ、2.5g (50%) の5,10-ジヒドロ-10-(4-ピペリジニル)-イミダゾ [1,2-b] イソキノリン (中間体10) を得た。

#### 実施例A.5

a) 6,11-ジヒドロ-11-(1-メチル-4-ピペリジニリデン)-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (28g) をDCM (500ml) 中で完全に溶解するまで攪拌した。過酸化ジベンゾイル (0.1g) を加えた。N-クロロスクシンイミド (13.4g) を分けて加え、得られる反応混合物を室温で終夜、次いで還流温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ ) 97/3、95/5に上昇勾配)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、23.3g (74%) の3-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-(1-メチル-4-ピペリジニリデン)-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (中間体11) を得た。

b) トルエン (11) 中の中間体11 (31.4g) 及びN,N-ジエチルエタナミン (20.2g) の混合物を攪拌し、還流させた。クロロギ酸エチル (65.1g) を滴下した。反応混合物を90分間攪拌し、還流させた。混合物を冷却した。水及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ を加え、層を分離させた。水層をトルエンを用いて抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、32.4g (87%) の4-(3-クロロ-5,6-ジヒドロ-11H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-11-イリデン)-1-ピペリジンカルボン酸エチル (中間体12) を得た。

c) イソプロパノール (370ml) 中の中間体12 (30.4g) 及び水酸化カリウム (46g) の混合物を6時間攪拌し、還流させた。溶媒を蒸発させた。残留物を水中に取り上げ、DCMを用いて抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、1.65g (90%) の3-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-(4-ピペリジニリデン)-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (中間体13) を得た。

#### B.最終的生成物の製造

##### 実施例B.1

エタノール (300ml) 中の中間体2 (8.6g)、中間体13 (6g) 及び炭酸水素ナトリウム (2.2g) の混合物を48時間攪拌し、還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を水及びDCM中に取り上げた。層を分離し、水層をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上においてシリカゲル上で精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ ) 95/5)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をエタノールから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、8.21g (73%) の3-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (化合物13) を得た。

類似の方法で6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-メタノール (化合物2) を合成した。

##### 実施例B.2

2-(クロロメチル)キノリン-塩酸塩 (4.06g) を水中に取り上げ、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ でアルカリ性とし、DCMで抽出した。有機層を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、2-(クロロメチル)キノリンを得た。DMF (350ml) 中の中間体8 (6.5g) の溶液に水素化ナトリウム (0.7g) を室温に加え、混合物を30分間攪拌した。DMFに溶解された2-(クロロメチル)キノリンを加え、混合物を50°Cで3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物を水中に取り上げ、DCMで抽出した。有機層を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させた。残留物をACNから結晶化させ、沈澱を濾過し、5.52g (64%) の11-[1-[3,5-ジメトキシ-4-(2-キノリニルメトキシ)-フェニル]メチル]-4-ピペリジニリデン]-6,11-ジヒドロ-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン (化合物32、融点214.8°C) を得た。

実施例B.3

DCM (100ml) 中の化合物 2 (5.56g) 及び N,N-ジエチルエタナミン (1.2g) の混合物を完全に溶解するまで室温で攪拌した。DCM 中のアセチルクロリド (0.86g) の溶液を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2g) 及び水を加え、混合物を分離させた。水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を ACN から結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、3.95g (66%) の [5,6-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-11H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-イル] メタノール酢酸エステル (エステル) (化合物 3) を得た。

実施例B.4

化合物 2 (206g) を連続的攪拌下で DCM (11l) に溶解した。二酸化マンガン (450g) を 100g ずつ加え、得られる反応混合物を 1 時間攪拌した。混合物をジカライト上で濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を ACN 中で攪拌し、濾過し、乾燥し、170g (83%) の 6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボキシアルデヒド (化合物 4、融点 193.5°C) を得た。

実施例B.5

THF (100ml) 及びベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド (メタノール中の 40%; 20ml) 中の化合物 4 (8.32g) 及びメチルメチルチオメチルスルホキシド (MMTS) (4.5g) の混合物を終夜攪拌し、還流させた。溶媒を蒸発させた。残留物を水中に取り上げ、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。トルエンを 2 回加え、再度蒸発させた。残留物をメタノール (50ml) 中に取り上げた。混合物を介して HCl ガスを 30 分間泡立て、氷浴上で冷却した。混合物を終夜攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を水中に取り上げ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いてアルカリ性とし、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を ACN から結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、2.7g (30%) の 6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-酢酸メチル (化合物 5) を得た。

実施例B.6

メタノール (5.5l) 中の化合物 4 (164g)、シアン酸ナトリウム (80g) 及び二酸化マンガン (500g) の混合物を室温で攪拌した。エタン酸 (122g) を滴下し、得られる反応混合物を終夜攪拌し、還流させた。反応混合物をジカライト上で濾過し、濾過残留物を CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で濯いだ。濾液を蒸発させた。残留物を DCM 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液に分配した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を ACN から結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、152g (87%) の 6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル (化合物 6、融点 179.3°C) を得た。

実施例B.7

NaOH (1N、150ml)、THF (500ml) 及び水 (500ml) 中の化合物 6 (37g) の混合物を室温で終夜攪拌した。有機溶媒を蒸発させた。水性濃縮物を DCM で洗浄し、HCl (1N、150ml) を用いて酸性とした。溶媒を蒸発させた。残留物を水中で攪拌し、濾過し、乾燥し、32g (84%) の 6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボン酸 (化合物 7、融点 174.2°C) を得た。

実施例B.8

メタノール (100ml) 中の化合物 27 (3.5g) の混合物を室温で攪拌した。ホウ水素化ナトリウム (0.34g) を分けて加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残

10

20

30

40

50

留物を水中に取り上げ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ で抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、2.39g (68%) の(±)-6,10-ジヒドロ-10-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)-フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-a] チエノ [3,2-d] アゼピン-6-オール (化合物28、融点242.1°C) を得た。実施例B.9

DCM (100ml) 中の化合物7 (3g) 及びN,N-ジメチル-4-ピリジンアミン (1.22g) の混合物を完全に溶解するまで攪拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.8g) を分けて加え、混合物を室温で15分間攪拌した。DCM中のベンゼンメタノール (0.54g) の溶液を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3から95/5)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、2.06g (62%) の6,11-ジヒドロ-11-[1-[2-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェニル]エチル]-4-ピペリジニリデン]-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボン酸フェニルメチル (化合物9) を得た。

アルコールをアンモニア又はジメチルアミンにより置き換える以外は類似の方法で、それぞれ化合物55 (化合物) 及び化合物56 (化合物) を合成した。

#### 実施例B.10

DCM (500ml) 中の化合物2 (27.8g) の混合物を室温において完全に溶解するまで攪拌した。過酸化ジベンゾイル (数個の結晶) を分けて加え、次いでDCM中のN-クロロスクシンイミド (7g) の溶液を室温で滴下し、混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  96/4から92/8)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をさらにシリカゲル上のHPLCにより精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  96/4から50/50)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。第1の画分を $\text{CH}_3\text{OH}$ から結晶化させて8.84g (30%) の化合物59を得た。第2の画分をACNから結晶化させて1.91g (6%) の化合物58を得た。

#### 実施例B.11

トルエン (300ml) 中の化合物6 (5.55g) 及び(トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (3.34g) の混合物を終夜攪拌し、還流させた。溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、ACNから再結晶させ、HPLC Hypersil RP-18 3  $\mu\text{M}$ により精製した (溶離剤:( $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{H}_2\text{O}$  中の0.5%)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$  70/15/15、0/50/50から0/0/100)。純粋な画分を集め、水性となるまで蒸発させ、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、0.45g (7%) の化合物62を得た。

#### 実施例B.12

$\text{CH}_3\text{OH}$  (350ml) 中の化合物71 (4.5g) の混合物を氷浴上で攪拌した。 $\text{NaBH}_4$  (0.38g) を0°Cで15分間かけて分けて加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで水を用いて分解した。有機溶媒を蒸発させた。水性濃縮物をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した (溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をACNから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、3.5g (78%) の化合物73を得た。

#### 実施例B.13

DCM (200ml) 中の6,11-ジヒドロ-4-ピペリジニリデン-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル (3.23g) 及びN,N-ジメチルピリジンアミン (2.4g) の混合物を室温で攪拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3.83g) を分けて加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。DCMに溶解された4-(2-キノリニルメトキシ)安息香酸 (2.8g) を滴下した。混合物を室温で終夜攪拌した。水を加えた。混合物を層に分離させた。水層をDCMを用いて抽出した

10

20

30

40

50

。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残理由物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を $\text{CH}_3\text{OH}$ に溶解し、（E）-2-ブテン二酸塩（1:1）に転換した。沈澱を濾過し、乾燥し、3.36g（48%）の化合物72を得た。

#### 実施例B.14

ピリジン（50ml）中の化合物71（4.5g）及びヒドロキシルアミン（1.1g）の混合物を90分間攪拌し、還流させた。溶媒を蒸発させた。残留物を $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中で攪拌した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （2g）を加えた。混合物を層に分離させた。水層をDCMを用いて抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をA 10

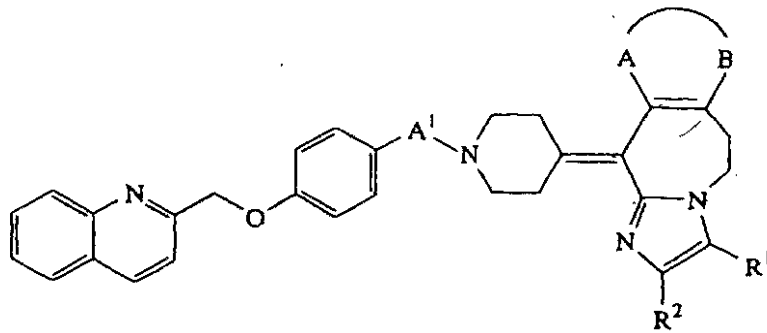
#### 実施例B.15

メタノール（150ml）中の4-フェノキシベンズアルデヒド（2g）及び6,11-ジヒドロ-4-ピペリジニリデン-5H-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-カルボン酸メチル（3.23g）の混合物をチオフェン溶液（1ml）の存在下で触媒としてPd/C（10%、1g）を用いて室温で終夜水素化した。水素の吸収の後（1当量）、触媒を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をガラスフィルター上のシリカゲル上で精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3から95/5）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を $\text{CH}_3\text{OH}$ から結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、2.86g（57%）の化合物90を得た。

#### 実施例B.16

THF中のジイソプロパノールアミン（1.13g）の混合物を $-78^\circ\text{C}$ において窒素下で攪拌した。N-ブチルリチウム（ヘキサン中の2.5M、4.3ml）を $-70^\circ\text{C}$ において分けて加え、混合物を15分間攪拌した。THFに溶解された1-（ジエトキシメチル）-1H-イミダゾール（1.81g）を $-70^\circ\text{C}$ において滴下し、混合物を $-70^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。THFに溶解された化合物4（5.54g）を $-70^\circ\text{C}$ において滴下し、混合物を $-70^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。混合物を室温とし、それを室温で終夜攪拌した。酢酸（5ml）を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。 $\text{K}_2\text{CO}_3$ （5g）を加え、混合物を蒸発させた。残留物を水及びDCM中に取り上げ、層を分離させた。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、6.1g（97%）の6,11-ジヒドロ- $\alpha$ -（1H-イミダゾール-2-イル）-11- [1- [2- [4-（2-キノリニルメトキシ）フェニル] エチル] -4-ピペリジニリデン] - 30  
5-イミダゾ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン-3-メタノール（化合物46）を得た。表F-1～F-6は上記の実施例の1つに従って製造された化合物を挙げており、表F-7は上記の実験部分で製造された化合物の炭素、水素及び窒素に関する実験的（「exp.」の題の欄）及び理論的（「theor.」の題の欄）元素分析値の両方を挙げています。

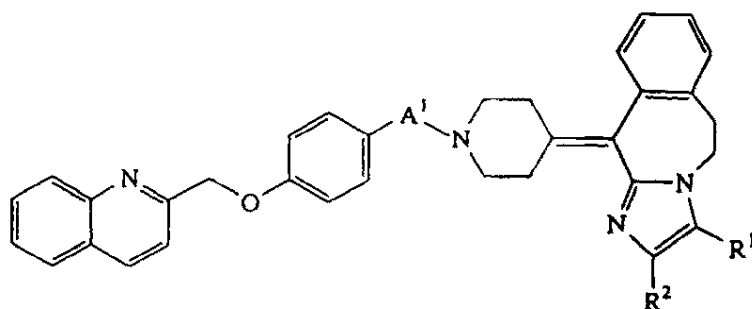
表 F-1:



| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                      | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | -A-B-                       | 物理データ<br>(°Cにおける<br>融点) |
|-----------|-----------|-------------------------------------|----------------|------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 14        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | H              | -CH <sub>3</sub> | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | 融点 150                  |
| 15        | B.1       | -CH <sub>2</sub> -                  | H              | H                | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | 融点 199.8                |
| 16        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | H              | H                | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | 融点 179.5                |
| 17        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | H              | H                | -CH=CH-CF=CH-               | 融点 190.2                |
| 18        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | H              | H                | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | 融点 174.4                |

| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                          | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup> | -A-B-                           | 物理データ<br>(°Cにおける<br>融点) |
|-----------|-----------|-----------------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------|
| 19        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -     | H                  | H              | -CH=CH-CF=CH-                   | 融点 136.0                |
| 37        | B.1       | -COCH <sub>2</sub> -                    | H                  | H              | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )-     | 融点 220                  |
| 38        | B.12      | -OCH <sub>2</sub> CHOHCH <sub>2</sub> - | H                  | H              | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )-     | 融点 186.4                |
| 39        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -      | CH <sub>2</sub> OH | H              | -CH=CH-C(OCH <sub>3</sub> )=CH- | 融点 106.8                |

表 F-2:

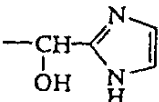
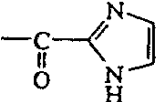
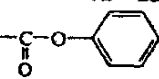
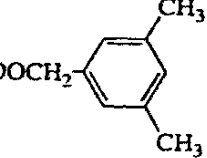
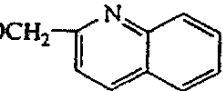


| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                     | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | 物理データ<br>(℃における融点)                            |
|-----------|-----------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|
| 1         | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | H                                   | H              | 融点 200.1                                      |
| 2         | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> OH                 | H              | 融点 220.1                                      |
| 3         | B.3       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | H              | -                                             |
| 4         | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CHO                                | H              | 融点 193.5                                      |
| 5         | B.5       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub> | H              | -                                             |
| 6         | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 179.3                                      |
| 40        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 142.6;<br>.HCl (1:1).H <sub>2</sub> O(1:3) |
| 41        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 180.6;<br>.HCl (1:2).H <sub>2</sub> O(1:1) |
| 42        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 161.8;<br>. (Z)-2-ブテン<br>二酸塩 (1:1)         |
| 43        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 166.0;<br>エタン二酸塩 (1:1)                     |
| 44        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | ヒドロキシブタン<br>二酸塩 (1:1)                         |
| 45        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOCH <sub>3</sub>                 | H              | 融点 204.1;<br>.HCl (1:3)                       |
| 7         | B.7       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -COOH                               | H              | 融点 174.2                                      |

10

20

30

| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                      | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                    | 物理データ<br>(°Cにおける融点) |
|-----------|-----------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| 8         | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH <sub>2</sub> OH                                                                 | -CH <sub>2</sub> OH               | 融点 183.3;<br>半水和物   |
| 9         | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | H                                 | -                   |
| 10        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CHO                                                                                | -CHO                              | -                   |
| 11        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COOCH <sub>3</sub>                                                                 | -COOCH <sub>3</sub>               | -                   |
| 12        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                   | H                                 | -                   |
| 13        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | Cl                                                                                  | H                                 | -                   |
| 20        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | H                                                                                   | H                                 | 融点 138.2            |
| 46        | B.16      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |    | H                                 | -                   |
| 47        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |    | H                                 | 融点 222.6            |
| 48        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COOC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>                                                 | H                                 | -                   |
| 49        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COOC <sub>12</sub> H <sub>25</sub>                                                 | H                                 | -                   |
| 50        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |    | H                                 | -                   |
| 51        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |   | H                                 | -                   |
| 52        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |  | H                                 | -                   |
| 53        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                  | H                                 | -                   |
| 54        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  |  | H                                 | -                   |
| 55        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CONH <sub>2</sub>                                                                  | H                                 | -                   |
| 56        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                 | H                                 | -                   |
| 57        | B.10      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH <sub>2</sub> OH                                                                 | Cl                                | 融点 211.3            |
| 58        | B.10      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | Cl                                                                                  | Cl                                | 融点 191.1            |
| 59        | B.10      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | Cl                                                                                  | -CH <sub>2</sub> OH               | -                   |
| 60        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | Cl                                                                                  | -CHO                              | -                   |
| 61        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | Cl                                                                                  | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 融点 173.8            |
| 62        | B.11      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH=CH-COOCH <sub>3</sub>                                                           | H                                 | 融点 172.3            |
| 63        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CHO                                                                                | Cl                                | 融点 208.4            |

10

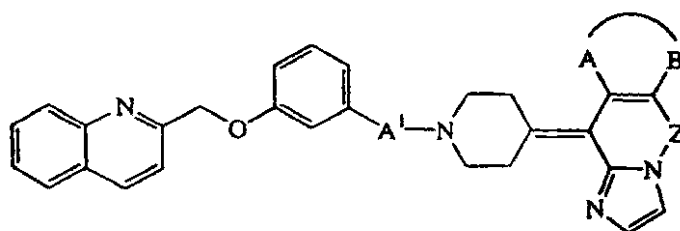
20

30

40

| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                       | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup>      | 物理データ<br>(℃における融点)                   |
|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 64        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | H                                                   | -CH <sub>2</sub> OH | 融点 149.0 ;<br>.(E)-2-ブテン二酸塩<br>(1:2) |
| 65        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | -COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | H                   | 融点 130.3                             |
| 66        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | H                                                   | -CH <sub>2</sub> OH | -                                    |
| 67        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | H                                                   | -CHO                | 融点 168.9                             |
| 68        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | H                                                   | -COOCH <sub>3</sub> | 融点 209.9                             |
| 69        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 200 ;<br>.(E)-2-ブテン二酸塩<br>(2:3)   |
| 70        | B.1       | -CH <sub>2</sub> -                   | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 204.3                             |
| 71        | B.1       | -COCH <sub>2</sub> -                 | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 152.3                             |
| 72        | B.13      | -CO-                                 | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 139.7 ;<br>.(E)-2-ブテン二酸塩<br>(1:1) |
| 73        | B.12      | -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -            | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 154.9                             |
| 74        | B.14      | -C(=NOH)-CH <sub>2</sub> -           | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 186.5                             |
| 75        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -   | -COOCH <sub>3</sub>                                 | H                   | 融点 156.7                             |
| 76        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Cl                  | -                                    |
| 77        | B.9       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -   | -COOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | H                   | 融点 165.9                             |
| 102       | B.2       | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | -CH <sub>2</sub> OH                                 | H                   | 融点 191.0                             |

表 F-3 :

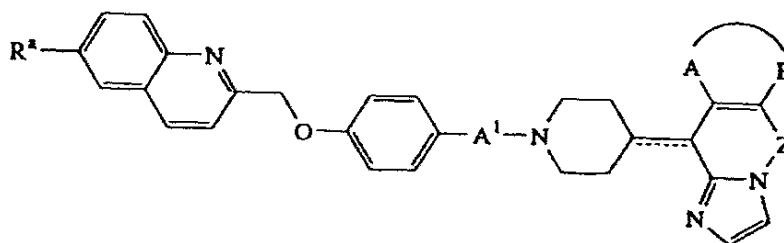


| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                      | -A-B-                       | Z                                  | 物理データ<br>(℃における融点)                    |
|-----------|-----------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 21        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 125.4                              |
| 22        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH=CH-CF=CH-               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 135.6                              |
| 23        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH=CH-CF=CH-               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 180 ;<br>シクロヘキシルスル<br>ファミン酸塩(1:2)塩 |

| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                      | -A-B-                       | Z                                     | 物理データ<br>(℃における融点) |
|-----------|-----------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| 24        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -    | 融点 127.7           |
| 25        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH=CH-S-                   | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> - | 融点 159.9           |
| 78        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | -CH=CH-CH=CH-               | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -  | 融点 176             |
| 79        | B.1       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | -CH=CH-CH=CH-               | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -  | 融点 189.8           |

\*: -CH<sub>2</sub>- 部分はイミダゾール環の窒素に結合している

表 F-4:

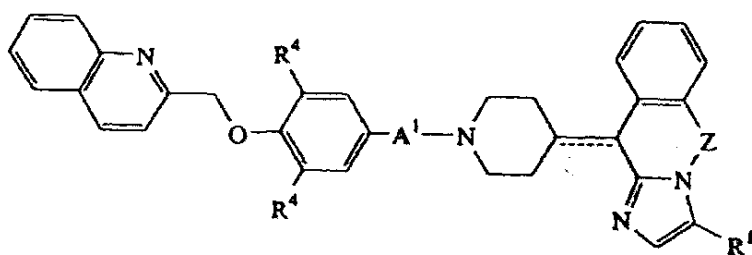


| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | R <sup>a</sup>   | A <sup>1</sup>                      | ==     | -A-B-                       | Z                                       | 物理データ<br>(℃における融点) |
|-----------|-----------|------------------|-------------------------------------|--------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| 26        | B.1       | H                | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | double | -CH=CH-S-                   | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -   | 融点 190.5; **       |
| 27        | B.1       | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | double | -CH=CH-S-                   | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -   | 融点 201.4           |
| 28        | B.7       | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | double | -CH=CH-S-                   | -CHOH-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> - | 融点 242.1           |
| 29        | B.1       | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | single | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -   | 融点 200; **         |
| 30        | B.1       | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | double | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -   | 融点 175.4           |
| 31        | B.1       | -CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | double | -CH=CH-N(CH <sub>3</sub> )- | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -      | 融点 188.1           |
| 80        | B.1       | H                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | double | -CH=CH-CH=CH-               | -(CH <sub>2</sub> ) <sup>*</sup> -O-    | 融点 170.7           |

\*: -CH<sub>2</sub>- 部分はイミダゾール環の窒素に結合している

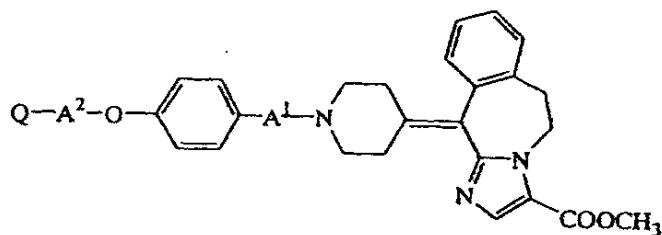
\*\* : (E)-2-ブテン二酸塩 (2 : 3) ・エタノレート (1 : 1) 塩の形態

表 F-5:



| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | A <sup>1</sup>                   | R <sup>1</sup>      | R <sup>4</sup>    | 二重 | Z                                  | 物理データ      |
|-----------|-----------|----------------------------------|---------------------|-------------------|----|------------------------------------|------------|
| 32        | B.2       | -CH <sub>2</sub> -               | H                   | -OCH <sub>3</sub> | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 214.8°C |
| 33        | B.2       | -CH <sub>2</sub> -               | -CH <sub>2</sub> OH | -OCH <sub>3</sub> | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 220.8°C |
| 34        | B.4       | -CH <sub>2</sub> -               | -CHO                | -OCH <sub>3</sub> | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 154°C   |
| 35        | B.6       | -CH <sub>2</sub> -               | -COOCH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub> | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 144.2°C |
| 36        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H                   | H                 | 単  | -CH <sub>2</sub> -                 | 融点 169.2°C |
| 81        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> OH | H                 | 単  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 179.3°C |
| 82        | B.4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | -CHO                | H                 | 単  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 177.8°C |
| 83        | B.6       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | -COOCH <sub>3</sub> | H                 | 単  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 158.3°C |
| 84        | B.1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H                   | H                 | 二重 | -CH=CH-                            | 融点 160.5°C |
| 85        | B.2       | -CH <sub>2</sub> -               | -COOCH <sub>3</sub> | Cl                | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 164.0°C |
| 86        | B13       | -CO-                             | -COOCH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>  | 二重 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 131.2°C |

表 F-6:



| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | Q-A <sup>2</sup>         | -A <sup>1</sup> -                  | 物理データ |
|-----------|-----------|--------------------------|------------------------------------|-------|
| 87        | B.1       |                          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |
| 88        | B.1       | フェニルメチル                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |
| 89        | B.1       | 2-ピリジニルメチル               | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |
| 90        | B15       | フェニル                     | -CH <sub>2</sub> -                 | -     |
| 91        | B.1       |                          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |
| 92        | B.1       |                          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |
| 93        | B.1       | 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルメチル | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | -     |

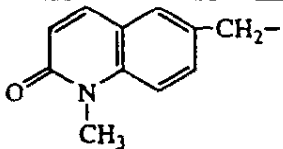
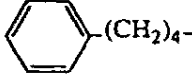
| 化合物<br>番号 | 実施例<br>番号 | Q-A <sup>2</sup>                                                                  | - A <sup>1</sup> -                                  | 物理データ                         |
|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| 94        | B.1       |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 190.6°C                    |
| 95        | B.1       | 6-クロロ-2-ピリジニル                                                                     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 139.1°C                    |
| 96        | B.1       | 4-クロロフェニルメチル                                                                      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 171.2°C                    |
| 97        | B.1       | 4-メトキシフェニルメチル                                                                     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 174.8°C                    |
| 98        | B.1       |  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 193.5°C;<br>.(E)-2-ブテン二酸化塩 |
| 99        | B.1       | 3,5-ジフルオロフェニルメチル                                                                  | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 117.2°C                    |
| 100       | B.15      | フェニル                                                                              | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 132.3°C                    |
| 101       | B.1       | 2-キノリニルメチル                                                                        | -CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 融点 125.0                      |
| 103       | B.1       | 3,5-ジメチルフェニルメチル                                                                   | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | 融点 123.1                      |

表 F-7:

| 化合物<br>番号 | 炭 素   |        | 水 素  |        | 窒 素   |        |
|-----------|-------|--------|------|--------|-------|--------|
|           | 実施例   | Theor. | 実施例  | Theor. | 実施例   | Theor. |
| 3         | 76.00 | 76.23  | 6.42 | 6.40   | 9.30  | 9.36   |
| 5         | 75.28 | 76.23  | 6.35 | 6.40   | 9.18  | 9.36   |
| 9         | 78.08 | 78.16  | 5.97 | 6.10   | 8.44  | 8.48   |
| 11        | 72.77 | 72.88  | 5.76 | 5.96   | 8.71  | 8.72   |
| 12        | 76.12 | 76.23  | 6.33 | 6.40   | 9.41  | 9.36   |
| 13        | 74.81 | 74.92  | 5.78 | 5.93   | 9.88  | 9.98   |
| 76        | 72.62 | 72.08  | 6.09 | 5.89   | 8.84  | 8.85   |
| 87        | 78.24 | 78.19  | 6.31 | 6.39   | 6.85  | 7.20   |
| 88        | 76.32 | 76.52  | 6.63 | 6.61   | 7.73  | 7.87   |
| 89        | 74.02 | 74.13  | 6.45 | 6.41   | 10.50 | 10.48  |
| 90        | 76.22 | 76.02  | 6.35 | 6.18   | 8.35  | 8.31   |
| 91        | 78.85 | 78.19  | 6.42 | 6.39   | 7.10  | 7.20   |
| 92        | 77.57 | 76.76  | 6.86 | 6.81   | 7.62  | 7.67   |
| 93        | 65.05 | 64.57  | 5.14 | 4.97   | 6.14  | 6.27   |

## C.薬理学的実施例

## 実施例C.1

MDR転形剤としての式 (I) の化合物の試験管内における有効性を、ヒト多剤耐性癌細胞系を用いて評価した (Park J.-G.et al., J.Natl.Cancer Inst., 86:700-705 (1994) 及び Hill B.T.et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 33:317-324 (1994) )。簡単に記載すると、ヒト多剤耐性癌細胞系である K562/C1000 の細胞成長を十分な範囲の濃度 ( $10^{-12} \sim 10^{-5}$  M の範囲) の古典的細胞増殖抑制剤 (cytostatic)、例えばビンブラスチンの存在下で測定した。IC<sub>50</sub>(cytostatic)、すなわち細胞の成長を 50% 低下させるのに必要な細胞増殖抑制剤の濃度を測定した。十分な範囲の濃度の古典的細胞増殖抑制剤及び固定され

10

20

30

40

50

た濃度 ( $10^{-6}$  M) のMDR転形剤の存在下でもK562/C1000の成長を測定し、 $IC_{50}$  (cytostatic / compound) を得た。 $IC_{50}$  (cytostatic) 対  $IC_{50}$  (cytostatic / compound) の比率として増感比「SR」を決定する。表F-1～F-6に挙げられている化合物1、3、4、6、9、11～13、18、20、27、30～36、47、45、58、61～63、65、67、69、70、73、74、75、77、82、84、87～89及び91～101は5以上のSR値を有する。表F-1～F-6に挙げられている化合物2、5、8、14、15、19、19、22、23～25、26、29、33、37、38、48、52、55～57、64、68、71、76、78、79、80及び85は1～5のSR値を有する。

#### 実施例C.2

多剤耐性を逆転させる式(I)の化合物の可能性を、生体内においてP388/ADR(アドリアマイシン耐性細胞系)ネズミ白血病におけるアドリアマイシン耐性を逆転させる式(I)の化合物の能力により示すことができる。 10

雄のB6D2F1マウス(18～21g)に0日において $1 \times 10^5$ 個のP388/ADR細胞を腹腔内注入した。アドリアマイシン、式(I)の試験化合物又は両方の組み合わせを用いる毎日の腹腔内処置を1日から10日まで設定した。標準動物はビヒクル(食塩水中の15%の4-0H-プロピルーβ-シクロデキストリン)を与えられた。各群は8個の動物から成った。アドリアマイシンは体重1kg当たり1.25mgの濃度で投薬され、それはこの処置スケジュールにおけるアドリアマイシンの最大許容投薬量の半分であった。試験化合物は単独の処置としてか又はアドリアマイシンと組み合わせて20、10、5、2.5、1.25及び0.63mg/kgにおいて投薬された。

毎日動物の生存を記録し、標準群におけるメジアン生存時間と比較した処置群におけるメジアン生存時間のパーセンテージとして表し、標準群におけるメジアン生存時間が100%とされた。 20

表C-1はP388/ADR白血病を注入されたマウスの生存時間への化合物6及びアドリアマイシンの効果を挙げている。

—化合物6及びアドリアマイシンの投薬量は体重1kg当たりのmgとして表されている。

—「生存日数」の欄は0日に $1 \times 10^5$ 個のP388/ADR細胞を接種した後の死亡のメジアン日数を示し、最小及び最大の日数が括弧内に示されている。

—「MST%」の欄は標準群におけるメジアン生存時間と比較された処置群のメジアンパーセンテージを示し、標準群のメジアン生存時間が100%とされている。

—「%変化対ADR」の欄はアドリアマイシン単独治療群におけるMST%と比較された種々の群のMST%における差を示している。 30

表 C - 1 :

| 化合物6<br>(mg/kg) | アドリアマイシン<br>(mg/kg) | 生存日数<br>メジアン<br>(最小-最大) | MST% | %変化対<br>ADR |
|-----------------|---------------------|-------------------------|------|-------------|
| 0               | 0                   | 11(10-14)               | 100  | -18         |
| 0               | 1.25                | 13(12-15)               | 118  | 0           |
| 20              | 0                   | 11(10-14)               | 100  | -18         |
| 10              | 0                   | 10.5(10-13)             | 95   | -23         |
| 5               | 0                   | 11(10-13)               | 100  | -18         |
| 2.5             | 0                   | 10.5(10-12)             | 95   | -23         |
| 1.25            | 0                   | 11.5(10-16)             | 105  | -13         |
| 0.63            | 0                   | 11(10-12)               | 100  | -18         |
| 20              | 1.25                | 15.5(14-17)             | 141  | 23          |
| 10              | 1.25                | 15(14-28)               | 136  | 18          |
| 5               | 1.25                | 14.5(11-16)             | 132  | 14          |
| 2.5             | 1.25                | 14.5(10-20)             | 132  | 14          |
| 1.25            | 1.25                | 15(14-17)               | 136  | 18          |
| 0.63            | 1.25                | 14.5(14->30)            | 132  | 14          |

表 C - 1 は化合物 6 及びアドリアマイシンの組み合わせを用いて処置された群がアドリアマイシン単独治療群より 14~23% 長いメジアン生存時間 (MST) を有することを示した。

#### D. 組成物実施例

以下の調剤は、本発明に従って温血動物に全身的又は局所的に投与するのに適した投薬単位形態における典型的製薬学的組成物を例示している。

これらの実施例を通じて用いられる「活性成分」(A.I.) は、式 (I) の化合物、その N-オキシド形態、製薬学的に許容され得る酸もしくは塩基付加塩又は立体化学的異性体に関する。

##### 実施例 D.1: 経口用溶液

9g の 4-ヒドロキシ安息香酸メチル及び 1g の 4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを 4l の煮沸精製水に溶解する。この溶液の 3l に最初に 10g の 2,3-ジヒドロキシブタン二酸及びその後 20g の A.I. を溶解する。後者の溶液を前者の溶液の残りの部分と合わせ、12l の 1,2,3-プロパントリオール及び 3l のソルビトール 70% 溶液をそこに加える。40g のサッカリンナトリウムを 0.5l の水に溶解し、2ml のラズベリーエッセンス及び 2ml のグースベリーエッセンスを加える。後者の溶液を前者と合わせ、20l とするのに十分な水を加え、小さじ 1 杯 (5 ml) 当たりに 5mg の A.I. を含有する経口用溶液を得る。得られる溶液を適した容器に充填する。

##### 実施例 D.2: カプセル

20g の A.I.、6g のラウリル硫酸ナトリウム、56g の澱粉、56g のラクトース、0.8g のコロイド二酸化ケイ素及び 1.2g のステアリン酸マグネシウムと一緒に激しく攪拌する。得られる混合物を続いて 1000 個の適した硬質ゼラチンカプセル中に充填し、それぞれ 20mg の A.I. を含む。

##### 実施例 D.3: フィルムコーティング錠

###### 錠剤芯の製造

100g の A.I.、570g のラクトース及び 200g の澱粉の混合物を十分に混合し、その後約 200ml

の水中の5gのドデシル硫酸ナトリウム及び10gのポリビニルピロリドンの溶液で加湿する。湿潤粉末混合物をふるい、乾燥し、再びふるう。次いでそこに100gの微結晶セルロース及び15gの水素化植物油を加える。全体を十分に混合し、錠剤に圧縮し、それぞれ10mgの活性成分を含有する10,000個の錠剤を得る。

#### コーティング

75mlの変性エタノール中の10gのメチルセルロースの溶液に150mlのジクロロメタン中の5gのエチルセルロースの溶液を加える。次いでそこに75mlのジクロロメタン及び2.5mlの1,2,3-プロパントリオールを加える。10gのポリエチレングリコールを溶融し、75mlのジクロロメタンに溶解する。後者の溶液を前者に加え、次いで2.5gのオクタデカン酸マグネシウム、5gのポリビニルピロリドン及び30mlの濃着色剤懸濁液を加え、全体を均一化する。かくして得られる混合物を用い、コーティング装置において錠剤芯をコーティングする。

10

#### 実施例D.4:注射用溶液

1.8gの4-ヒドロキシ安息香酸メチル及び0.2gの4-ヒドロキシ安息香酸プロピルを約0.5lの注射用煮沸水に溶解した。約50℃に冷却した後、4gの乳酸、0.05gのプロピレングリコール及び4gのA.I.を攪拌しながら加えた。溶液を室温に冷却し、1lの容積となるのに十分な注射用水を補足し、4mg/mlのA.I.の溶液を得た。溶液を濾過により滅菌し、無菌の容器に充填した。

#### 実施例D.5:座薬

3グラムのA.I.を、25mlのポリエチレングリコール400中の3グラムの2,3-ジヒドロキシブタン二酸の溶液に溶解した。12グラムの界面活性剤及び300グラムのトリグリセリドと一緒に溶融した。後者の混合物を前者の溶液と十分に混合した。かくして得られる混合物を37~38℃の温度で型中に注ぎ、それぞれ30mg/mlのA.I.を含有する100個の座薬を形成した。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

|                |                |       |
|----------------|----------------|-------|
| A 6 1 K 45/00  | A 6 1 K 45/00  |       |
| A 6 1 P 35/00  | A 6 1 P 35/00  |       |
| A 6 1 P 43/00  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1 |
| C 0 7 D 487/04 | C 0 7 D 487/04 | 1 5 0 |
| C 0 7 D 487/14 | C 0 7 D 487/14 |       |
| C 0 7 D 495/14 | C 0 7 D 495/14 |       |
| C 0 7 D 498/04 | C 0 7 D 498/04 | 1 1 6 |

(72)発明者 レーネルツ, ジョセフ・エリザベート

ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセバーク 3 0・ジヤンセン・フアーマシユー  
チカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ

(72)発明者 ソメン, フランソワ・マリア

ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセバーク 3 0・ジヤンセン・フアーマシユー  
チカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ

(72)発明者 シュールルロ, ドミニク・ルイ・ネストル・ジスレーヌ

ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トゥルンホウトセバーク 3 0・ジヤンセン・フアーマシユー  
チカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 特開平 0 1—2 5 4 6 8 0 (J P, A)

特開昭 6 1—1 5 1 1 7 6 (J P, A)

特開昭 5 6—1 2 5 3 2 6 (J P, A)

西独国特許出願公開第 0 2 4 1 8 5 0 2 (D E, A)

特開昭 5 4—0 5 2 0 4 8 (J P, A)

特開昭 6 4—0 7 5 4 4 1 (J P, A)

特開昭 6 4—0 0 6 2 3 0 (J P, A)

Gina M. Stewart, et al., Chromophore-labeled dendrons as light harvesting antennae, J. Am. Chem. Soc., Vol.118, No.18, p.4354-4360, 1996

Fu-Chin Huang, et al., Development of a novel series of (2-quinolinylmethoxy)phenyl-containing compounds as high-affinity 1, J. Med. Chem., Vol.33, No.4, p.1194-1120, 1990

Jorge Armando Luis Jorge, et al., Methanolysis (Solvolysis) and synthesis of 4'-Substituted 4-benzoyloxy-benzyl chlorides and some, J. Chem. Soc. Perkin Trans, 2, Vol.1, p. 100-103, 1981

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B名)

CAOLD(STN)

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)

C07D471/04 105

A61K 31/47

A61K 31/4745

A61K 31/5365

A61K 31/55

A61K 45/00

C07D487/04 150

C07D487/14

C07D495/14

C07D498/04 116