

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4505135号
(P4505135)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 451/02	(2006. 01)	C O 7 D 451/02
A 6 1 K 31/439	(2006. 01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 P 1/14	(2006. 01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 3/04	(2006. 01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 15/00	(2006. 01)	A 6 1 P 15/00

請求項の数 3 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-515897 (P2000-515897)
(86) (22) 出願日	平成10年10月7日 (1998. 10. 7)
(65) 公表番号	特表2001-519431 (P2001-519431A)
(43) 公表日	平成13年10月23日 (2001. 10. 23)
(86) 国際出願番号	PCT/FR1998/002137
(87) 国際公開番号	W01999/019325
(87) 国際公開日	平成11年4月22日 (1999. 4. 22)
審査請求日	平成17年9月26日 (2005. 9. 26)
(31) 優先権主張番号	97/12580
(32) 優先日	平成9年10月9日 (1997. 10. 9)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)
(31) 優先権主張番号	97/12583
(32) 優先日	平成9年10月9日 (1997. 10. 9)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	399050909 サノフィーアベンティス フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ ・フランス 174番
(74) 代理人	100065248 弁理士 野河 信太郎
(72) 発明者	マラブ, ブノワ フランス、エフ-91380 シリ マザ ラン、リュ マリ キュリ 21
(72) 発明者	セヴラン, ミレーユ フランス、エフ-75014 パリ、リュ レモン ロスラン 73

最終頁に続く

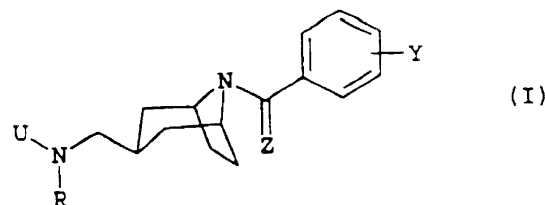
(54) 【発明の名称】 D2及びD3ドーパミンならびに5HT1A及び5HT2セロトニンのレセプターのリガンドとしての8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-メタンアミン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

純粋な幾何異性体又はそのような異性体の混合物の形態の、一般式 (I)

【化1】



10

[式中、Uは、
A) 一般式 (A)

【化2】



の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル基か、又は

B) 一般式 (B)

20

【化 3】



〔式中、Vは、水素もしくはハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基又は1もしくは2の $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基を意味し、

W及びXは、それぞれ、2つの酸素原子又は、1つの酸素原子と1つの CH_2 基又は、1つの CH_2 基と1つの酸素原子又は、1つの酸素原子とCO基のいずれかを意味し、

nは0又は1の数を意味する〕

10

のヘテロ環式基のいずれかを意味し、

Rは、Uが一般式(A)の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル基を意味するときプロピル基を意味し、又はUが一般式(B)のヘテロ環式基を意味するとき水素原子もしくは $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基を意味し、

Yは水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル及び $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシから選択される1以上の原子又は基を意味し、かつ

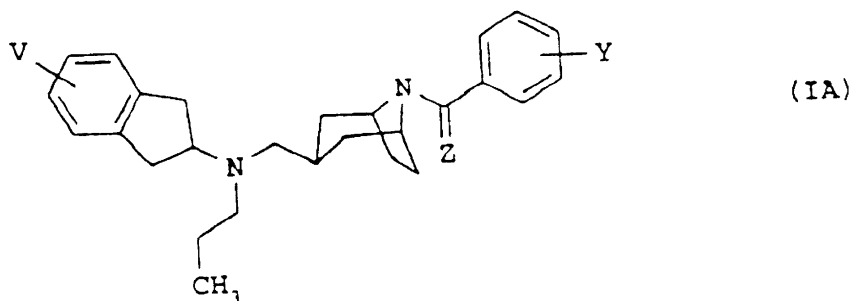
Zは2つの水素原子又は1つの酸素原子を意味する〕に相当する化合物。

【請求項 2】

一般式 (IA)

【化 4】

20



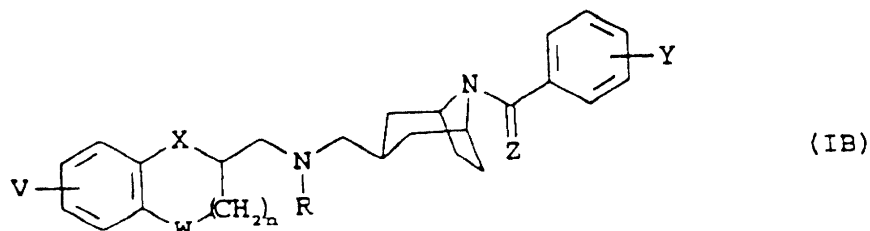
〔式中、V、Y及びZは請求項1で定義したとおりである〕
に相当することを特徴とする請求項1の化合物。

30

【請求項 3】

一般式 (IB)

【化 5】



40

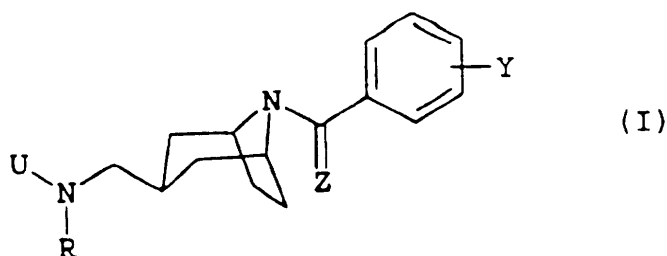
〔式中、V、W、X、Y、Z及びnは請求項1で定義したとおりである〕
に相当することを特徴とする請求項1の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

この発明は、一般式 (I)

【化 6】



【0002】

〔式中、Uは、

A) 一般式 (A)

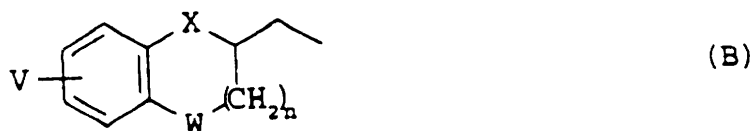
【化7】



の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル基、又は

B) 一般式 (B)

【化8】



〔式中、Vは、水素もしくはハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基又は1もしくは2の $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ基を意味し、

W及びXは、それぞれ2つの酸素原子又は、1つの酸素原子と1つの CH_2 基又は、1つの CH_2 基と1つの酸素原子又は1つの酸素原子とCO基のいずれかを意味し、

nは0又1の数を意味する〕のヘテロ環式基

のいずれかを意味し、

Rは、Uが一般式 (A) の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル基を意味するときプロピル基を意味し、又はUが一般式 (B) のヘテロ環式基を意味するとき水素原子もしくは $(C_1 \sim C_3)$ アルキル基を意味し、

Yは水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル及び $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシから選択される1以上の原子又は基を意味し、

Zは2つの水素原子又は1つの酸素原子を意味する〕

の化合物に関する。

【0003】

この発明の化合物は、トロパン環系のピペリジン単位のいわゆる「イス」型配座において、2つの幾何異性体、すなわち α 又はエンドの異性形〔トロパン環系（アザビシクロオクタン）の3位の CH_2 基がアキシアル位である〕及び β 又はエキソの異性形〔該 CH_2 基はエクアトリアル位である〕の形で存在できる。

【0004】

この発明の化合物はまた、塩基の形態又は酸との付加塩の形態で存在できる。

Uが一般式 (A) の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル基を意味するとき、この発明の化合物は、一般式 (IA)

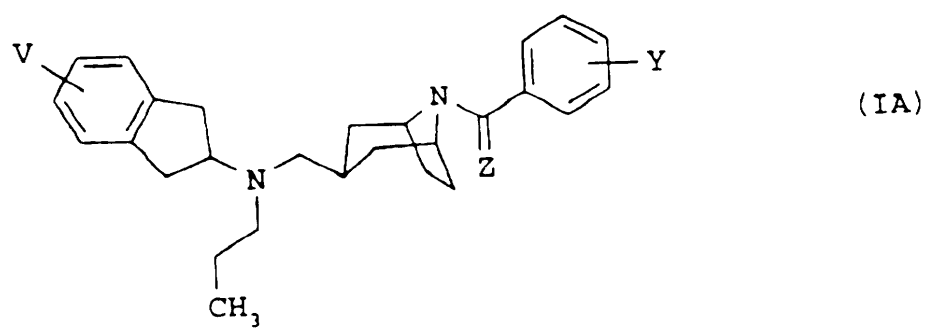
【化9】

10

20

30

40



(IA)

10

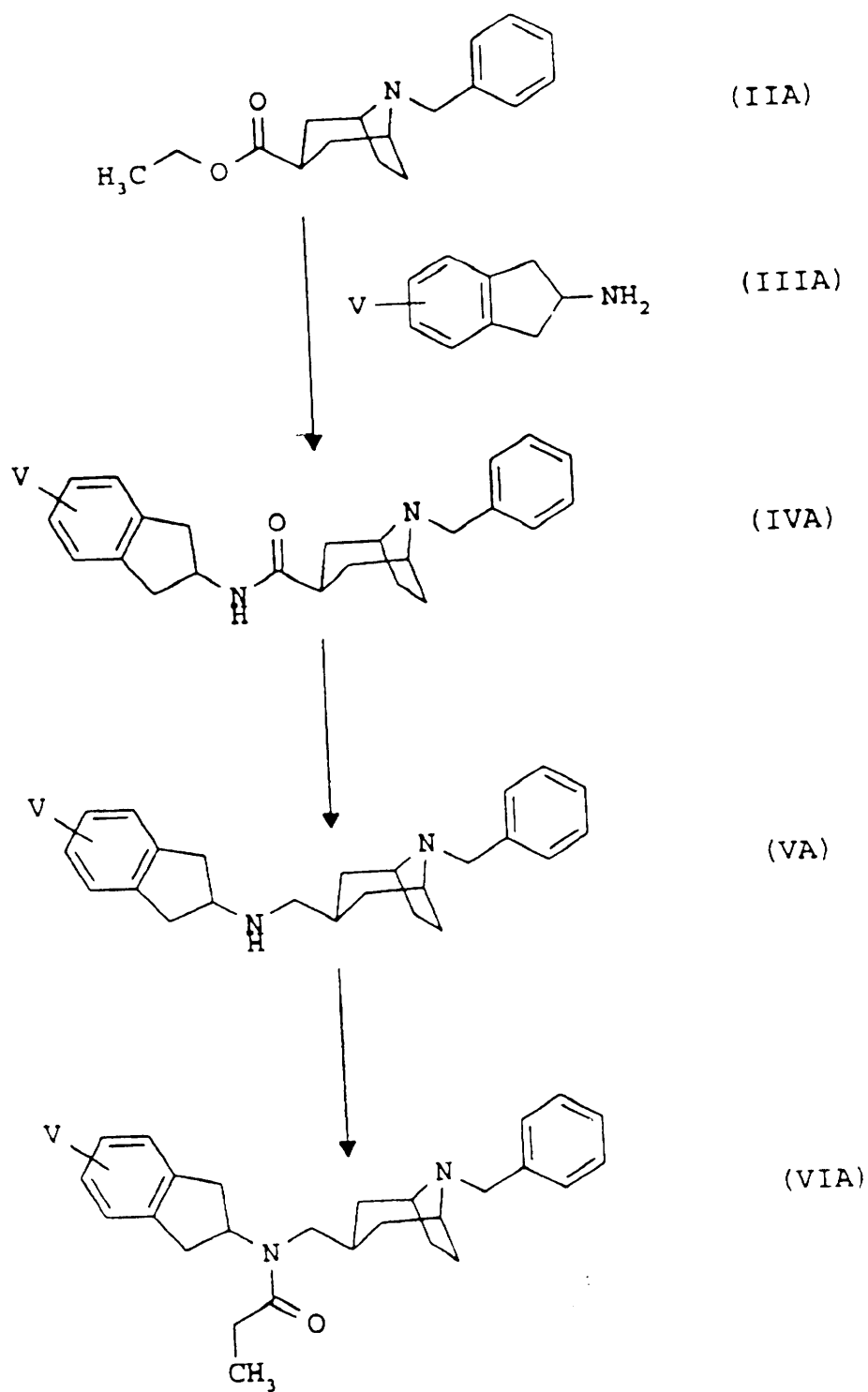
【0005】

に相当する。

それらは、以下の図式1Aにより表された方法に従って製造することができる。

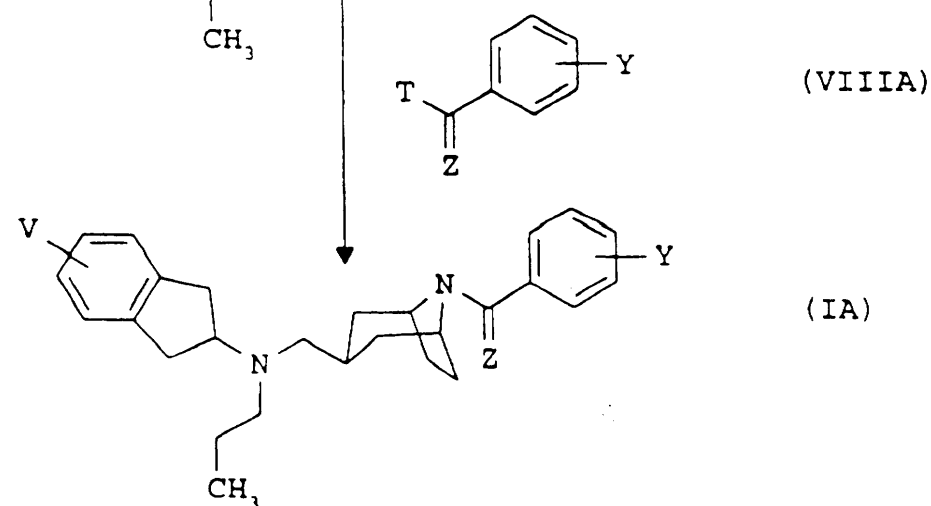
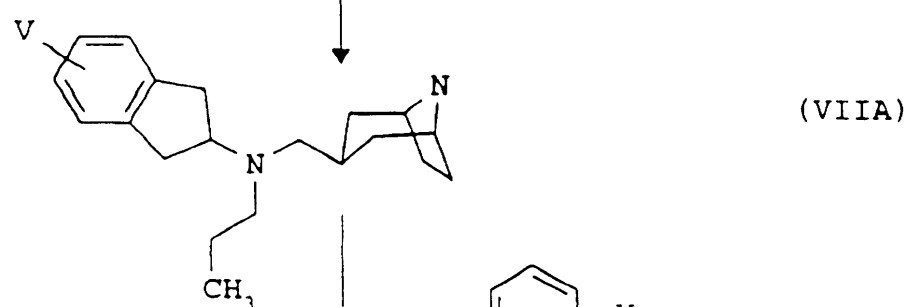
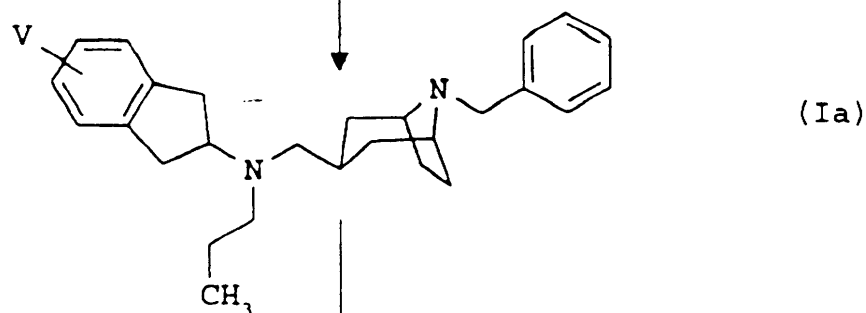
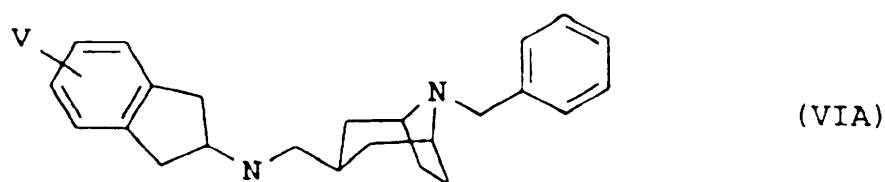
【0006】

【図式1A】



【 0 0 0 7 】

【 図 式 1 A （ 続 き ） 】



【0008】

式 (IIA) のエチル8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-カルボキシレートを、トリメチルアルミニウムと一般式 (IIIA) [式中、Vは先に定義したとおりである] の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン誘導体とからあらかじめ製造したジメチルアルミニウムアミドと、不活性溶媒、例えばトルエン中で、0～100℃の温度で反応させた。一般式 (IVA) の化合物を得、これをエーテル溶媒、例えばテトラヒドロフラン中0～60℃の温度で、水素化アルミニウムリチウムのような混合アルカリ金属水素化物の作用により還元し、一般式 (VA) の化合物を得た。

【0009】

この化合物を塩素化された溶媒、例えばジクロロメタン中で、トリエチルアミンのような塩基の存在下0～40℃の温度で、プロパノイルクロリドを使用したアシル化に付し、一般

10

20

30

40

50

式 (VIA) のアミドを得る。これをエーテル溶媒、例えばテトラヒドロフラン中0～60℃の温度で、水素化アルミニウムリチウムのような混合アルカリ金属水素化物の作用により還元し、一般式 (Ia) の化合物を得る。これは、Yが水素原子を意味し、Zが2つの水素原子を意味するときの一般式 (IA) に相当する。一般式 (IA) の別の化合物を製造するために、例えば接触水素化により、脱ベンジル化をその後行って、一般式 (VIIA) のアミンを得、最終的にこのアミンを一般式 (VIIIA) の酸クロリド [式中、Yは上記で定義した通りであり、Zは酸素原子を意味し、Tは塩素原子を意味する] と、塩素化された溶媒、例えばジクロロメタン中でトリエチルアミンのような塩基の存在下に20～40℃の温度で反応させるか、又は一般式 (VIIIA) のハロゲン化誘導体 [式中、Yは上記で定義した通りであり、Zは2つの水素原子を意味し、Tはハロゲン原子を意味する] と、非プロトン溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムのような塩基の存在下に20～100℃の温度で反応させる。

10

【0010】

一般式 (IIIA) の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン [式中、Xは水素を意味する] は、市場で入手可能である。一般式 (IIIA) の2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミンの置換誘導体は、Can.J.Chem. (1974) 52 381～389に記載の方法と類似した方法で製造することができる。

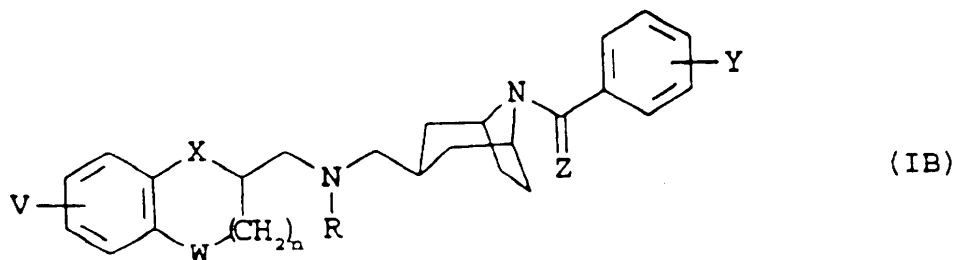
式 (IIA) のエチル8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-カルボキシレートは、J.Med.Chem. (1994) 37 2831に記載の方法と類似した方法で製造することができる。

20

【0011】

Uが一般式 (B) のヘテロ環式基を意味するとき、この発明の化合物は一般式 (IB)

【化10】



30

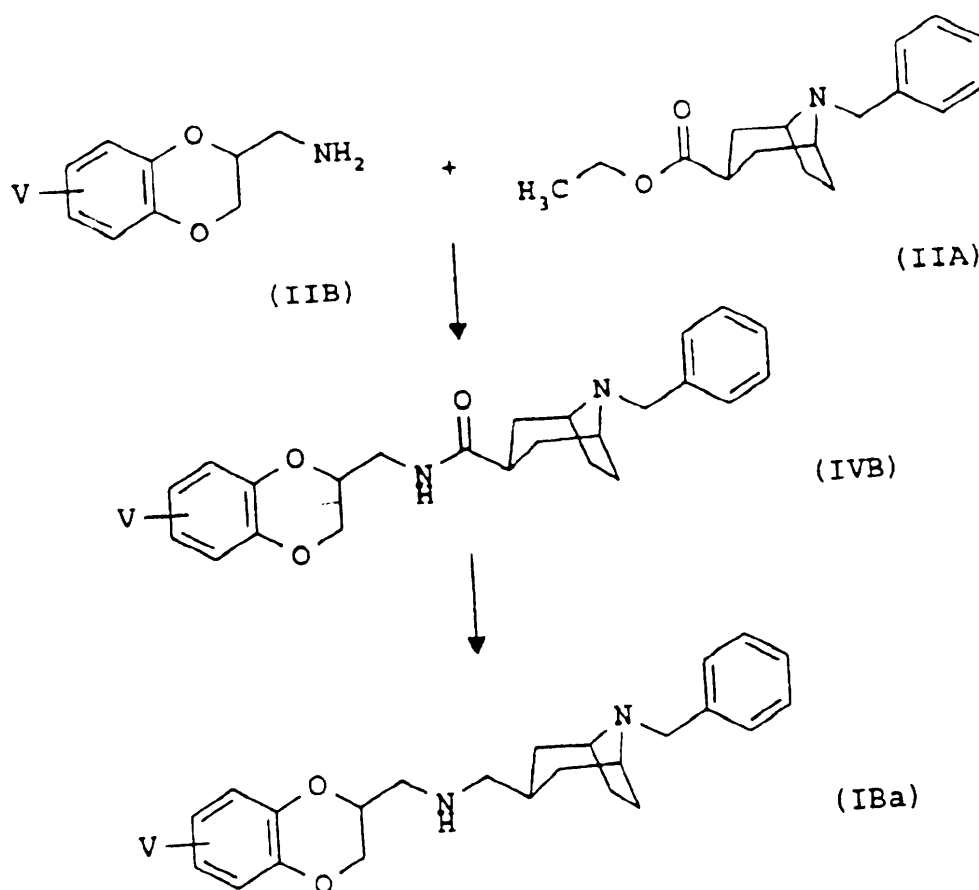
【0012】

に相当する。

それらは、以下の図式1B～3Bにより表された方法に従って製造することができる。

【0013】

【図式1Ba】



【0014】

図式IBa、IBb及びIBcに従えば、W及びXはそれぞれ酸素原子を意味し、nは1の数を意味する一般式(IB)の化合物は、式(IIA)のエチル8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]-オクタン-3-カルボキシレートと、トリメチルアルミニウムと一般式(IIB)〔式中、Vは先に定義したとおりである〕の2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-メタンアミン誘導体とからあらかじめ製造したジメチルアルミニウムアミドとトルエンのような不活性溶媒中で0～100℃の温度で反応させることにより一般式(IVB)の化合物を得、それをテトラヒドロフランのようなエーテル溶媒中0～60℃の温度で、混合アルカリ金属水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウムの作用により還元することにより製造できる。

【0015】

一般式(IB)〔式中、R及びYはそれぞれ水素原子を意味し、Zは2つの水素原子を意味する〕に相当する一般式(IBa)の化合物が得られる。

一般式中においてRが水素原子又はアルキル基を意味する最終化合物が望ましいとき、一般式(IBa)の化合物は次いで、図式IBb又はIBcに表された方法の一つにより処理される。

【0016】

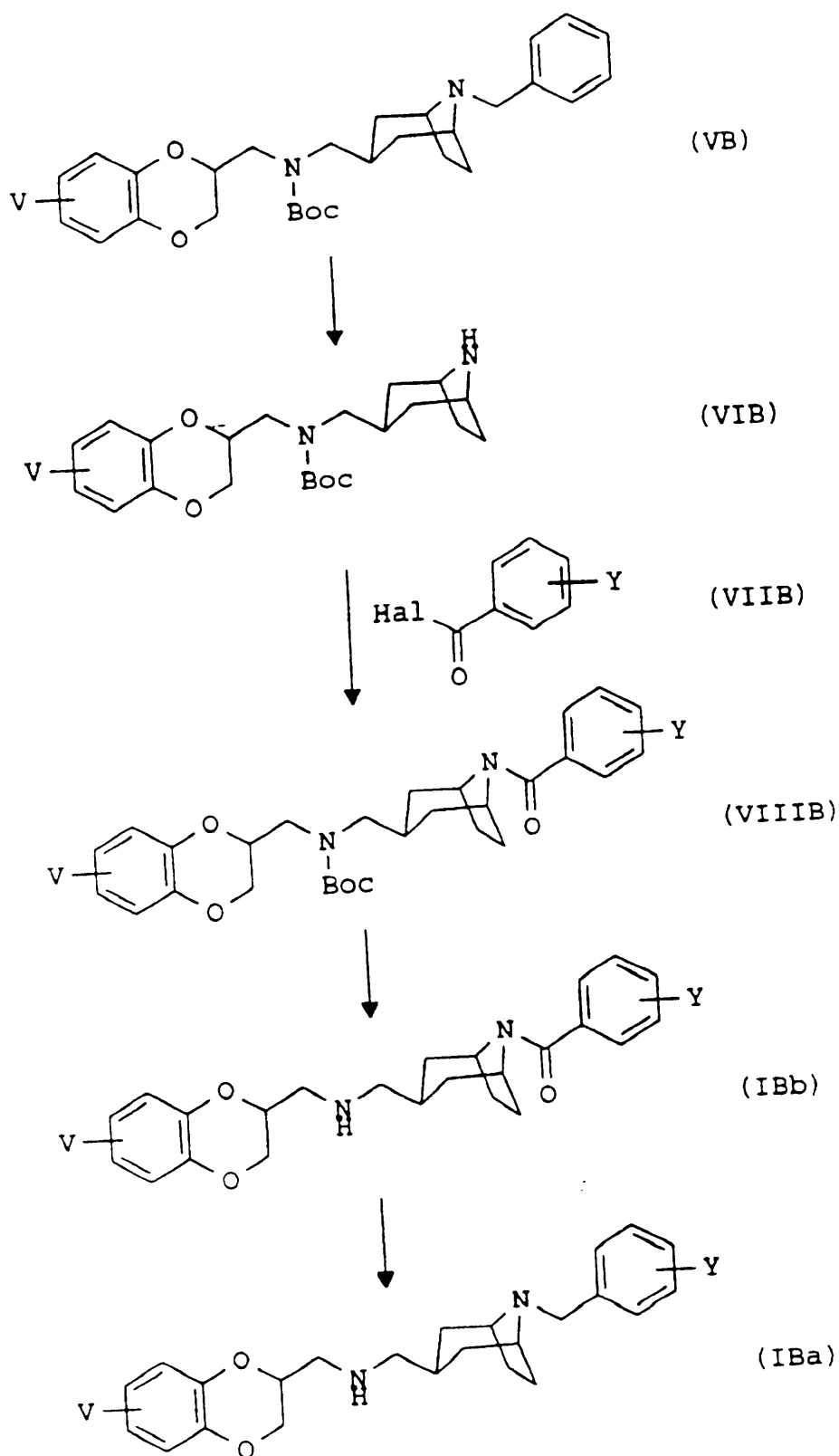
【図式IBb】

10

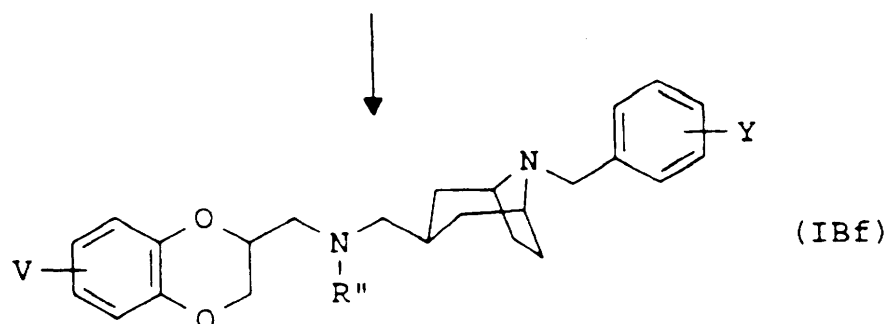
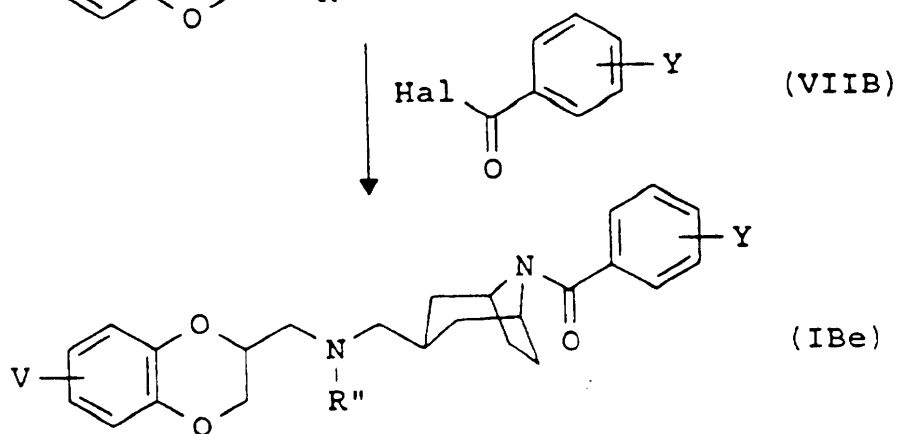
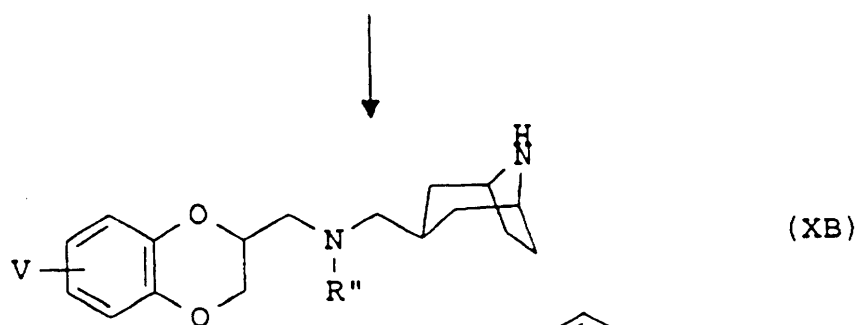
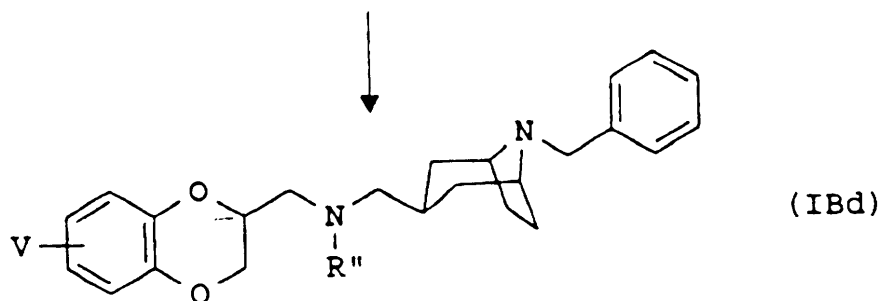
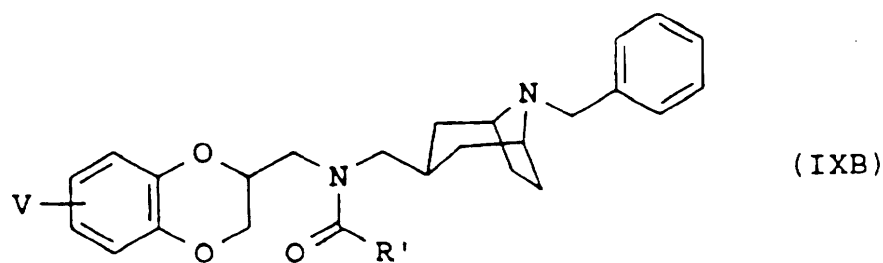
20

30

40



【0017】
【図式 I B c】



【0018】

図式IBbは、一般式 (IBa) の化合物の2級アミン官能基を、ジクロロメタンのような塩素化された溶媒中でビス(1,1-ジメチルエチル)ジカーボネートの作用で保護することにより、一般式 (VB) の化合物 [式中、BOCは1,1-ジメチルエトキシカルボニル基を意味する]

を得ることにより始まる。この化合物は、接触水素化により脱ベンジル化され、そのようにして得られた一般式 (VIB) の化合物を次いで一般式 (VIIB) の酸クロリド〔式中、Yは上記で定義したとおりであり、Halは塩素原子を意味する〕と塩素化された溶媒、例えばジクロロメタン中でトリエチルアミンのような塩基の存在下に20～40℃の温度で反応させる。一般式 (VIIIB) の化合物を得、その2級アミン官能基をトリフルオロ酢酸を用いて脱保護し、一般式 (IBb) の化合物を得る。

【0019】

最後に、望ましい場合には、この化合物をテトラヒドロフランのようなエーテル溶媒中で混合アルカリ金属水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウム作用により還元して、一般式 (IBa) の化合物が得られる。

10

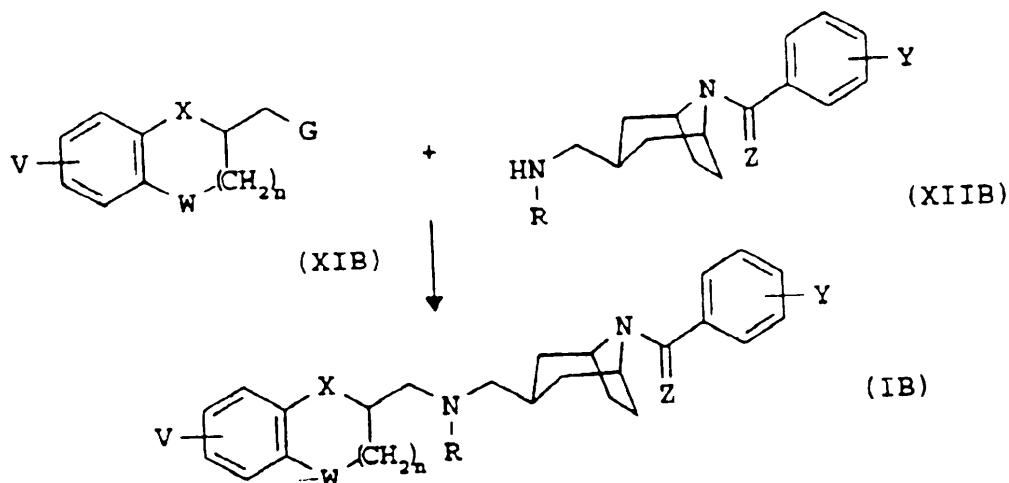
図式IBcにおいて、一般式 (IBa) の化合物を、ジクロロメタンのような塩素化された溶媒中0～40℃の温度で、酢酸形成の混合無水物又は $C_2 \sim C_3$ 酸クロリドを用いたアシル化に付し、一般式 (IXB) の化合物〔式中、R' は水素原子又はメチルもしくはエチル基を意味する〕を得、このアシル化された化合物を次いで、テトラヒドロフランのようなエーテル溶媒中で、混合アルカリ金属水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウムを用いて還元して、一般式 (IBd) の化合物〔式中、R' ' は($C_1 \sim C_3$)アルキル基を意味する〕を得る。

【0020】

次いで、この化合物は、当然ながらアミン脱保護工程以外は一般式 (VB) の化合物に関して示されたように処理される。

【図式2B】

20



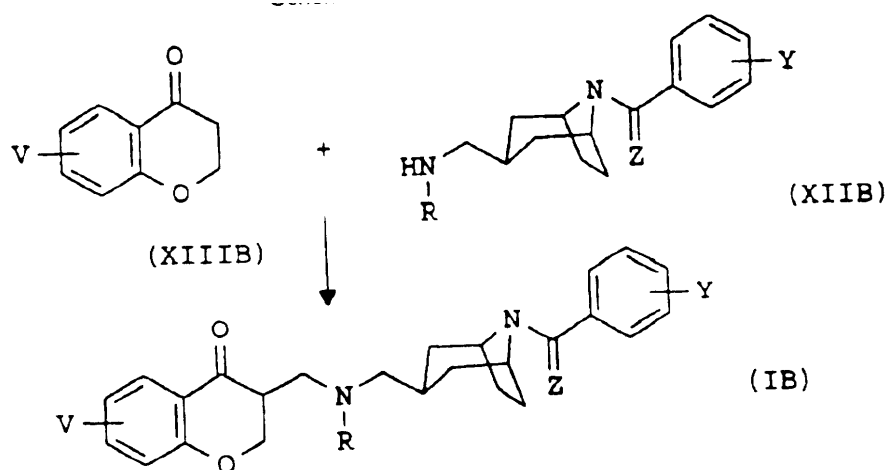
30

【0021】

図式2Bにおいて、一般式 (IB) の化合物〔式中、Xは酸素原子を意味し、Wは酸素原子又は CH_2 基を意味し、Rは水素原子を意味し、nは1の数を意味する〕は、一般式 (XIB) の化合物〔式中、Vは上記で定義した通りであり、Gはハロゲン原子又はメタンスルホニルオキシもしくは4-メチルベンゼンスルホニルオキシ基のような脱離基を意味する〕を一般式 (XIIB) の8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン〔式中、Y、Z及びRは上記で定義したと

40

【図式3B】



10

【0022】

図式3Bにおいて、一般式 (IB) の化合物 [式中、XはCO基を意味し、Wは酸素原子を意味し、Rは水素原子を意味し、nは1の数を意味する] は、一般式 (XIIIB) の化合物 [式中、Vは上記で定義されたとおりである] をパラホルムアルデヒドならびに一般式 (XIIB) の8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン [式中、Y、Z及びRは上記で定義したとおりである] と2-プロパノールのような溶媒中で触媒量の塩酸の存在下に反応させることにより製造される。

20

図式1B～3Bにより表された方法において使用される原料化合物は、市場で入手可能であるか、又は文献、特に欧州特許出願第0,193,400号及び第0,013,138号やJ. Med. Chem. (1983), 26 823, J. Med. Chem. (1989) 32 1402及びJ. Med. Chem. (1994) 37 2831に記載の方法と同一又は類似した方法に従って製造することができる。

【0023】

以下の実施例は、この発明の多数の化合物の製造を説明するものである。元素分析ならびにIR及びNMRスペクトラムにより、得られた化合物の構造を確認する。

実施例のタイトル中の括弧内に示された数は、後述する表A及びBの最初の欄のものに対応する。

化合物名において、ハイフン「-」は名前の一部をなし、下線「-」は行の切れ目を示すために用いるにすぎない。行の切れ目はその位置で起こらないときには除かれるべきであり、通常のハイフン又は空白のいずれかで置き換えるべきものではない。

30

【0024】

実施例1A (化合物No. 4A)

exo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(5:2)

1A.1 exo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド:

アルゴン雰囲気下で、トルエン20mlを250mlの三ツ頸丸底フラスコに入れ、ヘプタン中の1.48g(20.4mmol)の2Mトリメチルアルミニウム溶液をゆっくり加え、混合物を氷、水及び塩の槽で0℃に冷やし、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン3.64g(27.4mmol)を滴下する。混合物は2、3分50℃に加熱し、エチル8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート3.6g(13.2mmol)をこの温度で加え、混合物を4時間還流する。それを0℃に冷やし、水24mlを加えて加水分解し、得られた混合物を珪藻土でろ過し、ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、溶媒を減圧下で留去する。

40

蒸留残渣はシリカゲルカラムでクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン及びメタノール97/3～93/7混合物で溶出する。

固体4.56gが得られる。

融点: 129℃

【0025】

50

1A.2 *exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1):

アルゴン雰囲気下で、250mlの三ツ頸丸底フラスコに、テトラヒドロフラン30mlに懸濁した水素化アルミニウムリチウム0.56g(14.7mmol)を入れる。混合物を0℃に冷やし、テトラヒドロフラン50mlに溶かした*exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド2.65g(7.35mmol)を加え、混合物を12時間還流する。

混合物を0℃に冷やし、過剰な水素化物を水性1N水酸化ナトリウムで加水分解し、不溶性物質をろ過で除き、ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、この溶液をろ過し、減圧下で濃縮する。

2.55gの油状生成物が得られ、この塩を、エタノール200mlに溶かしたフマル酸1.7g(14.7mmol)をエタノール50ml中の塩基2.55gの溶液に加えて製造する。減圧下で溶媒を留去し、メタノールとエタノール4/1混合物から残渣を再結晶する。

フマレート2.9gが得られる。

融点: 216.5~219℃

【0026】

1A.3 *exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-メチル]プロパンアミド塩酸塩:

アルゴン雰囲気下で、250mlの三ツ頸丸底フラスコに、ジクロロメタン15mlに溶かした*exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン 0.95g(2.74mmol)を入れる。トリエチルアミン0.31g(3.02mmol)を加え、最後にジクロロメタン5mlに溶かしたプロパノイルクロライド0.27g(2.88mmol)を滴下する。混合物は5時間室温で攪拌する。

この混合物は水50mlで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール98/2~92/8混合物で溶出する。

塩基0.9gが得られる。

塩酸塩は、酢酸エチル10ml中の塩基0.9g(22.4mmol)の溶液に2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液25mlを加えて製造される。溶媒は減圧下で留去し、酢酸エチルと2-プロパノール9/1混合物から残渣を再結晶する。

白色固体0.65gが得られる。

融点: 208~210℃

【0027】

1A.4 *exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(5:2):

アルゴン雰囲気下で、250mlの三ツ頸丸底フラスコにテトラヒドロフラン20mlに懸濁した水素化アルミニウムリチウム0.34g(8.94mmol)を入れ、混合物を0℃に冷やし、テトラヒドロフラン40mlに溶かした*exo*-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]プロパンアミド1.8g(4.47mmol)を加え、その混合物を6時間還流する。

この混合物を0℃に冷やし、過剰な水素化物を1Nの水性水酸化ナトリウムで加水分解し、不溶性物質をろ過で除く。ろ液は硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過し、減圧下で濃縮する。

1.6gの油状生成物が得られる。

ジフマレートは、エタノール100ml中の塩基1.6g(4.12mmol)の溶液に、エタノール250mlに溶かしたフマル酸0.96g(8.24mmol)を加えて製造する。溶媒は減圧下で留去し、エタノールとメタノール95/5混合物から固体の残渣を再結晶する。

ろ過し、乾燥した後、フマレート1.3g(5:2)が得られる。

融点: 190~192℃

【0028】

実施例 2 A (化合物No. 5 A)

exo-8-[(4-ジクロロフェニル)メチル]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)

2A.1 exo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン:

エタノール40ml中のexo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン1.75g(4.5mmol)の懸濁液を製造し、10%パラジウム炭0.5gを加え、45°Cで約0.32MPa圧で、パール(Parr)装置で水素化を行う。

室温に冷却後、ろ過で触媒を分け、減圧下でろ液を濃縮し、油状の残渣を水性アンモニア溶液中で採取し、ジエチルエーテルで抽出する。有機相は水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧下で濃縮する。

油状の黄色残渣1.1gが得られ、この生成物を以下の工程で精製せずに用いる。

【0029】

2A.2 exo-8-[(4-クロロフェニル)メチル]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1):

N,N-ジメチルホルムアミド45mlに溶かしたexo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン2.94g(9.8mmol)、1-ブロモメチル-4-クロロベンゼン2.2g(10.7mmol)、炭酸カリウム2.7g(19.6mmol)及びヨウ化ナトリウム0.1gを、アルゴン雰囲気下で100mlの三ツ頸丸底フラスコに入れ、混合物を3時間60°Cで加熱する。混合物を冷やし、氷冷水150mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール100/0~90/10混合物で溶出する。

塩基4.0gが得られ、このフマレートが、エタノール100mlに溶かした4.0g(9.4mmol)の塩基にエタノール50mlに溶かしたフマル酸2.1g(18.8 mmol)を加えて製造される。減圧下で溶媒を留去し、エタノールから残渣を再結晶する。

白色固体2.62gが得られる。

融点: 198~199°C

【0030】実施例 3 A (化合物No. 3 A)

exo-8-(3-クロロベンゾイル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩

ジクロロメタン18mlに溶かしたexo-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン 0.75g(2.51mmol)は、アルゴン雰囲気下で50mlの三ツ頸丸底フラスコに入れ、トリエチルアミン0.51g(5.03mmol)を加え、その後3-クロロベンゾイルクロライド0.88g(5.02mmol)をゆっくり加える。混合物は24時間室温で攪拌する。この混合物を水100mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離して水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過する。ろ液は減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール99/1~98/2混合物で溶出する。

塩基0.2gが得られ、その塩酸塩が、酢酸エチル10ml中の塩基0.2g (0.42mmol)溶液に2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液5mlを加えて製造される。減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチルと2-プロパノール95/5混合物から残渣を再結晶する。

白色固体0.12gが得られる。

融点: 213~215°C

【0031】実施例 4 A (化合物No. 14 A)

exo-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロ

10

20

30

40

50

ロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)
4A.1 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド:

実施例 1A.1に記載の方法を用いて、4.64g(24mmol)の4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミンと3.8g(13.9mmol)のエチル-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートを原料として、固体4.1gが得られる。この生成物は、以下の工程でさらに精製せずに用いる。

【0032】

4A.2 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン:

10

実施例 1A.2に記載の方法を用いて、4.85g(11.5mmol)の*exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミドと0.88g(23mmol)の水素化アルミニウムリチウムを原料として、4.6gの油状生成物が得られる。この生成物は、以下の工程でさらに精製せずに用いる。

4A.3 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]プロパンアミド:

実施例 1A.3に記載の方法を用いて、4.6g(11.3mmol)の*exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン、1.3g(12.8mmol)のトリエチルアミン及び1.13g(12.2mmol)のプロパノイルクロライドを原料とし、シリカゲルカラムでクロマトグラフィーで精製してジクロロメタンとメタノール98/2~92/8混合物で溶出した後、4.7gの油状生成物が得られる。この生成物は、以下の工程でさらに精製せずに用いる。

20

【0033】

4A.4 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1):

実施例 1A.4に記載の方法を用いて、4.7g(10.1mmol)の*exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]プロパンアミドと0.78g(20.6mmol)の水素化アルミニウムリチウムを原料として、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製後ジクロロメタンとメタノール96/4~88/12混合物で溶出して、4.5gの化合物が、黄色油状物の形態で得られる。この生成物1.0g(2.23mmol)はエタノール100mlに溶かし、エタノール100ml中のフマル酸0.52g(4.46mmol)溶液を加え、溶媒を減圧下で留去して、固形残渣をエタノールから再結晶する。

30

フマレート(2:1)0.68gが得られる。

融点: 187~189°C

【0034】

実施例 5A(化合物No. 13A)

exo-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(3-エトキシベンゾイル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩

40

5A.1 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン:

実施例 2A.1に記載の方法を用いて、4.95g(11mmol)の*exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミンと1.2gの10%パラジウム炭を原料として、3.4gの油状化合物が得られる。この生成物は、以下の工程でさらに精製せずに用いる。

【0035】

5A.2 *exo*-N-(4,7-ジメトキシ2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-8-(3-エトキシベンゾイル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩:

実施例 3Aに記載の方法を用いて、1.1g(3.07mmol)の*exo*-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ

50

-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン、0.62g(6.14mmol)のトリエチルアミン及び1.13g(6.12mmol)の3-エトキシベンゾイルクロライドを原料として、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール99/1~96/4混合物で溶出した後に、1.43gの化合物が油状物の形態で得られる。

塩酸塩は、エタノール30ml中の塩基1.43g(2.82mmol)溶液に2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液30mlを加えて製造する。減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチルとエタノール9/1混合物から固体の残渣を再結晶する。

白色固体0.56gが得られる。

融点：161~163℃

【0036】

実施例6A(化合物No. 12A)

exo-8-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩

実施例3Aに記載の方法を用いて、1.25g(3.49mmol)のexo-N-(4,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン、0.71g(6.98mmol)のトリエチルアミン及び1.4g(6.96mmol)の3,4-ジメトキシベンゾイルクロライドを原料として、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール99/1~96.5/3.5混合物で溶出した後、1.5gの化合物が黄色油状物の形態で得られる。

塩酸塩は、エタノール30ml中の塩基1.5g(2.87mmol)の溶液に、2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液30mlを加えて製造する。溶媒は減圧下で留去し、酢酸エチルとエタノール9/1混合物から固体残渣を再結晶する。

白色固体1.12gが得られる。

融点：134~136℃

【0037】

実施例1B(化合物No. 1B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)

1B.1 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド：

窒素雰囲気下で、500mlの三ッ頸丸底フラスコに、トルエン中のトリメチルアルミニウム2M溶液20mlを入れ、その混合物を0℃に冷やし、トルエン150mlに溶かした2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサン-2-メタンアミン7.57g(39.7mmol)を滴加する。この混合物を50℃に加熱し、トルエン35mlに溶かしたエチル8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート6.9g(25.1mmol)をこの温度で加え、混合物を8時間還流する。

混合物を0℃に冷やし、水50mlを加えて加水分解し、それを珪藻土でろ過する。ろ液は硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液をろ過して溶媒を減圧下で留去する。

残渣は、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール95/5混合物で溶出する。

化合物8.4gが、油状物の形態で得られる。

【0038】

1B.2 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)：

窒素雰囲気下で、1Lの三ッ頸丸底フラスコに、テトラヒドロフラン50mlに懸濁した水素化アルミニウムリチウム5g(131mmol)を入れ、その混合物を0℃に冷やし、テトラヒドロフラン420mlに溶かしたexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキサミド8.4g(21.4mmol)を加え、この混合物を15時間還流する。

混合物を0℃に冷やし、過剰な水素化物を水性1N水酸化ナトリウムで加水分解し、不溶性

10

20

30

40

50

物質をろ過で除き、ろ液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。

塩基7.3gは、油状物の形態で得られる。

この生成物2.9g(7.66mmol)を採取し、エタノールに溶かしたフマル酸1.8g(15.5mmol)を加え、溶媒を留去し、2-プロパノール、次いでエタノールから残渣を再結晶する。

白色固体1.3gが得られる。

融点：105～107℃

【0039】

実施例2B(化合物No. 2B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(4-メトキシベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

10

2B.1 1,1-ジメチルエチルexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート：

窒素雰囲気下で、三ツ頸の丸底フラスコに、ジクロロメタン18mlに溶かしたexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン7.3g(193mmol)を入れ、ジクロロメタン18mlに溶かしたビス(1,1-ジメチルエチル)ジカーボネート4.6g(21mmol)を滴加し、室温で24時間混合物を攪拌する。

減圧下で溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテル100mlに溶かし、溶液を水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。

20

粗生成物8.8gが得られ、この生成物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール92.5/7.5混合物で溶出する。

化合物7.7gが、油状物の形態で得られる。

【0040】

2B.2 1,1-ジメチルエチルexo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル](8-アザビシクロ-[3.2.1]オクト-3-イルメチル)カーバメート：

エタノール240ml中の1,1-ジメチルエチルexo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート7.4g(15.45mmol)の溶液を製造し、10%パラジウム炭3.5gを加え、35℃かつ0.30MPa圧でパール装置で水素化を行う。

30

室温に冷却後、ろ過で触媒を分離し、減圧下でろ液を濃縮する。

油状残渣5.23gが得られ、この生成物を以下の工程でさらに精製せずに用いる。

【0041】

2B.3 1,1-ジメチルエチルexo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(4-メトキシベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート：

窒素雰囲気下で、250mlの三ツ頸丸底フラスコに、2g(5.15mmol)の1,1-ジメチルエチルexo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル](8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルメチル)カーバメート、52mlのN,N-ジメチルホルムアミド及び0.71g(5.15mmol)の炭酸カリウムを入れる。この混合物は50℃に加熱し、4-メトキシベンゾイルクロライド1g(5.66mmol)を加え、混合物を10時間50℃で攪拌する。

40

減圧下で溶媒を留去し、水50mlと酢酸エチル300mlを残渣に加え、有機相を分離して水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで

精製し、ジクロロメタンとメタノール92/8混合物で溶出する。

化合物2.5gが得られ、この生成物をさらに精製せずに、次の工程で用いる。

【0042】

2B.4 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(4-メトキシベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)：

1,1-ジメチルエチル exo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(4-

50

メトキシベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート2.5g(48mmol)、ジクロロメタン25ml及びトリフルオロ酢酸25mlを、100mlの丸底フラスコに入れ、混合物を8時間還流する。

混合物を冷やし、10Nの水酸化ナトリウム水溶液30mlを滴加する。水相を分離してジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール96/4混合物で溶出する。

塩基0.85gが得られ、これを気体の塩化水素で飽和したジエチルエーテルを加えて塩酸塩に転化する。

白色固体0.45gが得られる。

融点：93～110℃

【0043】

実施例3B(化合物No. 12B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(3-フルオロベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

3B.1 1,1-ジメチルエチルexo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(3-フルオロベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート

:

実施例2B.3に記載の方法を用いて、3.5g(9mmol)の1,1-ジメチルエチル exo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル](8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルメチル)カーバメートと1.57g(99mmol)の3-フルオロベンゾイルクロライドを原料として、触媒量のヨウ化カリウムの存在下で、2.7gの油状生成物が得られる。この生成物は、さらに精製せずに以下の工程で用いる。

【0044】

3B.2 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(3-フルオロベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1):

実施例2B.4に記載の方法を用いて、1,1-ジメチルエチル exo-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル][[8-(3-フルオロベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]カーバメート2.7g(5.28mmol)を原料として、シリカゲルカラムでのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール96.5/3.5混合物で溶出した後、化合物1.6gが塩基の形態で得られる。

塩酸塩は、2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液で0.5gの塩基を処理して製造する。その溶媒は留去して、酢酸エチルから残渣を再結晶する。

白色固体0.4gが最終的に得られる。

融点：206～209℃

【0045】

実施例4B(化合物No. 4B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(3-フルオロフェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(1:1)

窒素雰囲気下で、250mlの三ツ頸の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン10ml中の水素化アルミニウムリチウム0.25g(0.6mmol)とテトラヒドロフラン60mlに溶かした exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(3-フルオロベンゾイル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン1g(2.4mmol)を入れる。混合物は、2時間還流温度で、次いで24時間室温で攪拌する。

混合物を0℃に冷やし、過剰な水素化物を1Nの水性水酸化ナトリウムで加水分解し、不溶性物質をろ過で除き、ろ液は硫酸ナトリウムで乾燥する。この溶液をろ過して、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール93/7混合物で溶出する。

塩基0.6gが得られ、これをエタノール5mlに溶かし、フマル酸0.35g(3mmol)を加え、冷却させて生成物を結晶化させる。

10

20

30

40

50

フマル酸0.2gが得られる。

融点：132～134℃

【0046】

実施例 5 B (化合物No. 8 B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)

5B.1 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]プロパンアミド： 250mlの三ッ頸の丸底フラスコに、exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン3g(7.9mmol)、ジクロロメタン100ml及びジクロロメタン10mlに溶かしたプロパノイルクロライド0.75g(8.7mmol)を入れ、混合物を20時間室温で攪拌する。

50mlの水で3回混合物を洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥してろ過する。ろ液は減圧下で濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーで残渣を精製し、ジクロロメタンとメタノール94/6混合物で溶出する。化合物1.6gが得られ、この生成物を以下の工程でさらに精製せずに用いる。

【0047】

5B.2 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン(E)-2-ブテンジオエート(2:1)：

窒素雰囲気下で、100mlの三ッ頸の丸底フラスコに水素化アルミニウムリチウム0.3g(7.4mmol)とテトラヒドロフラン15mlを入れる。この混合物を0℃に冷やし、テトラヒドロフラン32mlに溶かしたexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-N-[[8-(フェニルメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル]プロパンアミド1.6g(3.7mmol)を加え、混合物を7時間還流する。

この混合物を0℃に冷やし、過剰な水素化物を1Nの水性水酸化ナトリウムで加水分解し、不溶性物質をろ過で除く。ろ液は硫酸ナトリウムで乾燥し、この溶液をろ過してろ液を減圧下で濃縮する。フマレートは、エタノール10mlに溶かしたフマル酸0.8g(6.9mmol)とエタノール5mlに溶かした塩基1.45g(3.44mmol)から製造する。沈殿物はろ過で回収し、エタノールから再結晶する。

白色固体1.1gが得られる。

融点：190～191℃

【0048】

実施例 6 B (化合物No. 21 B)

exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(4-メチルベンゾイル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

6B.1 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン：

窒素雰囲気下で、250mlの丸底フラスコに3.45g(8.2mmol)のexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(フェニルメチル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン、70mlのメタノール、3.4gの10%パラジウム炭及び3.4gのホルメートアンモニウムを入れ、混合物を2時間還流する。混合物を冷やし、触媒をろ過で除き、減圧下で溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンに溶かす。溶液は水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、減圧下でろ液を濃縮する。化合物1.8gが得られ、この生成物をさらに精製せずに以下の工程で用いる。

【0049】

6B.2 exo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-8-(4-メチルベンゾイル)-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)：

窒素雰囲気下で、100mlの三ッ頸の丸底フラスコにexo-N-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル]-N-プロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン1g(

3mmol)、テトラヒドロフラン10ml、酢酸エチル10ml及びトリエチルアミン0.31g(3mmol)を入れる。この混合物を0℃に冷やし、1mlの酢酸エチルに溶かした4-メチルベンゾイルクロライド0.51g(3.3mmol)を滴加し、5時間室温で混合物を攪拌する。

トリエチルアミン塩酸塩はろ過で除き、減圧下でろ液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶かす。溶液は水で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液は減圧下で濃縮する。

塩基1.4gが得られ、この塩酸塩は、気体の塩化水素で飽和したジエチルエーテル30mlを加えて製造する。

再結晶後、白色固体0.65gが得られる。

融点：95～112℃

10

【0050】

実施例7B(化合物No. 22B)

8-ベンゾイル-N-[(3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩

アセトニトリル11ml中に(3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート0.6g(1.9mmol)、8-ベンゾイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン1g(4.1mmol)及び炭酸カリウム0.26g(1.9mmol)の懸濁液を製造し、18時間還流する。

少量のヨウ化カリウムと0.15gの炭酸カリウムを加え、混合物をさらに8時間還流する。

不溶性物質はろ過で除き、減圧下でろ液を濃縮し、ジクロロメタン中で残渣を採取する。

20

溶液は水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルとメタノール80/20～70/30混合物で溶出する。

塩酸塩は、2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液を用いて製造する。

固体0.4gが得られる。

融点：148.5～151.5℃

【0051】

実施例8B(化合物No. 24B)

8-ベンゾイル-N-[(4-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1-ベンゾピラン-3-イル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩

30

8-ベンゾイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩1.71g(6.1mmol)、パラホルムアルデヒド0.2g(6.3mmol)及び2-プロパノール10ml中の濃塩酸を数滴、三ッ頸の丸底フラスコに入れる。この混合物を5分還流し、2-プロパノール10mlに溶かした2,3-ジヒドロ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン0.78g(5.3mmol)を加え、18時間還流を続ける。

混合物を冷やし、ろ過で直接塩酸塩を回収する。

固体1.26gが得られる。

融点：187～189℃

【0052】

実施例9B(化合物No. 29B)

(S)-exo-8-ベンゾイル-N-[8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

40

9B.1 (S)-8-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサン-2-メタノール

この化合物の製造は、Tet.Letters (1992) 33 6283-6286に記載されている。

9B.2 (8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル(R)-4-メチルベンゼンスルホネート

(S)-8-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサン-2-メタノール410mg(2.1mmol)はピリジン5mlに溶かし、4-メチルベンゼンスルホニルクロライド398mg(2.1mmol)を加え、混合物を20時間室温で攪拌する。混合物は氷冷水30mlに注ぎ、酢酸エチル15mlで2回抽出し、有機相を1N塩酸水溶液、次いで炭酸ナトリウム水溶液、次に水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。この溶液をろ過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をペンタン中で採取する。粘性の固体を

50

回収してペンタンで洗浄し、減圧下で乾燥する。

化合物405mgが単離され、この生成物を以下の工程でさらに精製せずに用いる。

【0053】

9B.3 (S)-exo-8-ベンゾイル-N-[8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1):

不活性雰囲気下で、アセトニトリル50ml中に(8-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル(R)-4-メチルベンゼンスルホネート380mg(1.08mmol)、8-ベンゾイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン530mg(2.16mmol)及び炭酸カリウム180mg(1.3mmol)を製造し、この混合物を7時間還流する。

減圧下で溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンと水中で採取し、有機相を分離して水で洗浄し、pHを中性にしてろ過する。溶媒は減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタンとメタノール98/2~95/5混合物で溶出する。

塩酸塩は、2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液を用いて製造する。

最終的に固体135mgが単離される。

【数1】

融点: 210-211°C $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ (c=0.1, MeOH).

【0054】

実施例10B(化合物No. 31B)

(S)-exo-8-ベンゾイル-N-[7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

10B.1 (7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル(R)-4-メチルベンゼンスルホネート:

この化合物の製造は、特許出願W0 97/03071号42~43頁に記載されている。

10B.2 (S)-exo-8-ベンゾイル-N-[7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン塩酸塩(1:1)

アセトニトリル20ml中の(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチル(R)-4-メチルベンゼンスルホネート1.1g(3.1mmol)、8-ベンゾイル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-メタンアミン1.5g(6.2mmol)及び炭酸カリウム515mg(3.7mmol)の懸濁液を製造し、48時間還流する。

減圧下で溶媒を留去し、ジクロロメタンと水中で残渣を採取し、有機相を分離して中性のpHに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、ろ液を減圧下で留去して、シリカゲルカラムのクロマトグラフィーで残渣を精製し、ジクロロメタンとエタノール98/2混合物、次いで95/5混合物で溶出する。

塩酸塩は、2-プロパノール中の0.1N塩酸溶液を用いて製造する。

固体230mgが最終的に得られる。

【数2】

融点: 164.5-167°C $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ (c=0.1, MeOH).

【0055】

表AとBにより、本発明の幾つかの化合物の化学構造と物理特性を示す。

【0056】

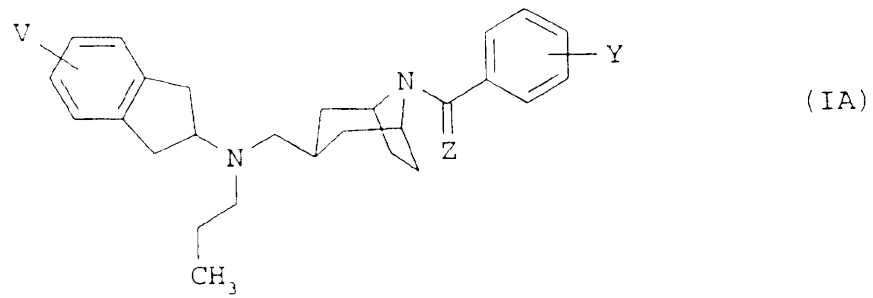
【表A】

10

20

30

40



10

N°	V	Y	Z	Isom	塩	m.p. (°C)
1A	H	H	O	β	HCl 1:1	206-208, 5
2A	H	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	144-146, 5
3A	H	3-Cl	O	β	HCl 1:1	213-215
4A	H	H	H, H	β	fum 5:2	190-192
5A	H	4-Cl	H, H	β	fum 2:1	198-199
6A	H	3-Cl	H, H	β	fum 2:1	210-211
7A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	O	β	HCl 1:1	138-141
8A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-Cl	O	β	HCl 1:1	222, 5-225
9A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₃	O	β	HCl 1:1	213-214, 5
10A	4,7-(OCH ₃) ₂	4-Cl	O	β	HCl 1:1	226-228
11A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-Cl ₂	O	β	HCl 1:1	215-217
12A	4,7-(OCH ₃) ₂	3,4-(OCH ₃) ₂	O	β	HCl 1:1	134-136
13A	4,7-(OCH ₃) ₂	3-OCH ₂ CH ₃	O	β	HCl 1:1	161-163
14A	4,7-(OCH ₃) ₂	H	H, H	β	fum 2:1	187-189

20

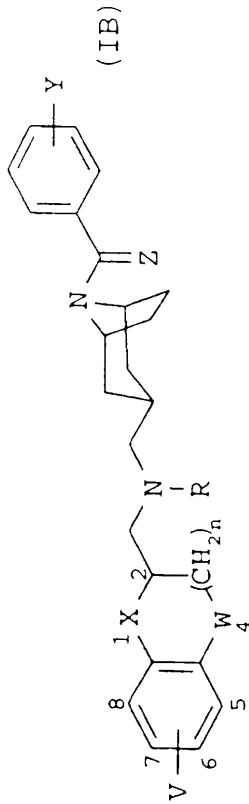
30

【0057】

アザビシクロオクタン環系の幾何異性体は、「Isom」の欄に示す。

「塩」の欄で「HCl」は塩酸塩を示し、「fum」は(E)-2-ブテンジオエートかフマレートを示す。酸：塩基のモル比を示している。

【表B(1)】



N°	X	W	n	Z	V	Y	R	Isom	塩基	m.p. (°C)
1B	O	O	1	H, H	H	H	H	β	fum 2:1	105-107
2B	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₃	H	β	fum 2:1	77-85
3B	O	O	1	H, H	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	fum 1:1	126-129
4B	O	O	1	H, H	H	3-F	H	β	fum 1:1	132-134
5B	O	O	1	H, H	H	3-Cl	H	β	fum 2:1	111-116
6B	O	O	1	H, H	H	3-CH ₃	H	β	fum 2:1	142-146
7B	O	O	1	H, H	H	4-Cl	H	β	fum 2:1	206-207
8B	O	O	1	H, H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	fum 2:1	190-191
9B	O	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	80-90
10B	O	O	1	O	H	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	181-183
11B	O	O	1	O	H	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	192-194
12B	O	O	1	O	H	3-F	H	β	HCl 1:1	206-209
13B	O	O	1	O	H	3-Cl	H	β	HCl 1:1	91-100

【0058】
【表B(2)】

10

20

30

40

N°	X	W	n	Z	V	Y	R	Isom	H _{HL}	m.p.(°C)
14B	O	O	1	O	H	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	213-214
15B	O	O	1	O	H	4-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	93-110
16B	O	O	1	O	H	4-Cl	H	β	-	123-124
17B	O	O	1	O	H	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	217, 5-219
18B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	β	HCl 1:1	217, 5-219
19B	O	O	1	O	5-F	H	H	β	HCl 1:1	104-109
20B	O	O	1	O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	80-115
21B	O	O	1	O	H	4-CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	β	HCl 1:1	95-112
22B	O	CH ₂	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	148, 5-151, 5
23B	CH ₂	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	84-104
24B	CO	O	1	O	H	H	H	β	HCl 1:1	187-189 (d)
25B	CO	O	1	O	7-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	181-183, 5
26B	CO	O	1	O	5-CH ₃	H	H	β	HCl 1:1	189-191
27B	O	O	1	O	5-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	122-123
28B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	β	HCl 1:1	218, 5-220
29B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(S)-β	HCl 1:1	210-211 [α] _D ²⁰ = -53°
30B	O	O	1	O	8-OCH ₃	H	H	(R)-β	HCl 1:1	211-213 [α] _D ²⁰ = +52°

【0059】
【表B(3)】

10

20

30

40

N°	X	W	n	Z	V	Y	R	Isom	塩	mp.(°C)
31B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(S)-β	HCl 1:1	164,5-167 [α] _D ²⁰ = -56°
32B	O	O	1	O	7-Cl	H	H	(R)-β	HCl 1:1	181-183 [α] _D ²⁰ = +57°
33B	O	O	1	O	8-OCH ₃	4-CH ₃	H	β	HCl 1:1	175-176
34B	O	O	1	O	8-OCH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	H	β	HCl 1:1	102-103
35B	O	O	1	O	7-Cl	3-CH ₃	H	β	HCl 1:1	128-130
36B	O	O	1	O	7-Cl	3-OCH ₃	H	β	HCl 1:1	190-193,5
37B	O	O	1	O	6-F	H	H	β	HCl 1:1	115

【0060】

置換基Vを本質的に位置づけているWとXを含むヘテロ環の原子のナンバリングをガイドとして示す。特にXがCH₂又はCO基を示す際は、学術的な規則に必ずしも従う必要はない。アザビシクロオクタン環系の幾何異性体は、「Isom」欄に示す。用語(R)と(S)は、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサン環の2位の原子に関する。

「塩」の欄で、「-」は塩基型の化合物を示し、「HCl」は塩酸塩かつ「fum」は(E)-2-ブテンジオエート又はフマレートを示す。酸：塩基のモル比を示す。

「m.p.(°C)」欄で、「(d)」は分解を伴う融点を示す。化合物29～32の光学回転は、(c=0.1, MeOH)について示している。

本発明の化合物は一連の薬理試験に付され、治療上活性な物質としての価値を示した。

【0061】

ラット線条でのD₂型ドーパミン作動性レセプターに対する親和性の研究

化合物は、ラット線条中のD₂レセプターに対する、特異的に標識したリガンドであるスピペロン[以降、「³Hスピペロン」として示す、BrileyとLangerのEur.J.Pharmacol. (1978), 50, 283により記載される]の結合を置換する。

用いた動物は、150～250gのオスのスプロッグ-ドーレイ(Sprague-Dawley)ラットである。断頭した後、脳を除き線条を切除する。組織は、塩化ナトリウム(120mM)、塩化カリウム(5mM)を含み、そのpHが7.4に調整されている50容量のTris-HCl緩衝液50mM中(つまり、5ml当たり新鮮な組織100mg)でPolytron(登録商標)粉碎機を用いてすりつぶす。ホモジナイズした組織を4℃で2回洗浄し、40,000xgで10分遠心分離し、新鮮な冷緩衝液にペレットを再懸濁する。

最後に、最終的なペレットを同量の緩衝液に懸濁し、アスコルビン酸(最終濃度0.1%)とパルジリン(最終濃度10 μM)を加える。次いで、混合物を10分37℃でインキュベートする。

【0062】

³Hスピペロン [New England Nuclear, 比活性20～40mCi/mmol]の結合は、試験化合物の存在下又は非存在下で、膜懸濁液100 μlをラジオリガンド(0.25nM)と最終容量1mlで37℃で20分インキュベートして測定する。非特異的な結合は、10 μM濃度のハロペリドールの存在下で測定する。インキュベーション後、Whatman GF/B(登録商標)ろ紙でのろ過により膜を回収し、それを氷冷緩衝液5ml量で2回洗浄する。ろ液はシンチレーション液で抽出し、50～60%の効率で液体シンチグラフィで放射活性を測定する。各試験化合物について、結果をIC₅₀で示す。これは50%まで³Hスピペロンの結合を阻害する濃度で、グラフ又は数学的手法により計算される。

本発明の化合物について、IC₅₀値は0.05～2 μMである。

【0063】

ウシの尾核(noyau caude)におけるD₃ドーパミン作動性レセプターに対する親和性の研究

化合物は、本質的にSchoemaker H.[Eur.J.Pharmacol. (1993), 242, R1-R2]に記載されているように、ウシの尾核の膜調製で得られるD₃ドーパミン作動性レセプターに対する親和性に関するインビトロの研究に付した。

実験の日に、-80℃に保存したウシの尾核[Collect Organe, Paris, France]を溶かし、Polytron(登録商標)(位置5、30秒)を用いて10容量の緩衝液(25℃で10mM Tris, 1mM EDTA, pH 7.5)中に4℃でホモジナイズする。ホモジネートは、1分2500gで遠心分離する(SS34ローターを備えたSorvall(登録商標)遠心分離機)。上清を回収し、15分35,000gで遠心分離し、ペレットを10容量の緩衝液で再懸濁して洗浄し、ホモジナイズして遠心分離する。最終的に、ペレットを10容量の緩衝液に懸濁し、10分37℃で予めインキュベートする。

ホモジネートは15分35,000gで遠心分離し、1ml当たり最初の組織100mhの割合で、ペレットをインキュベーション緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、50 μM 8-ヒドロキシ-キノリン、0.005%アスコルビン酸、25℃でpH 7.5)に再懸濁する。

【0064】

膜の懸濁液(150 μl)は、試験化合物の存在下又は非存在下で、ゾルピデム塩酸塩0.2 μMを含有する最終容量1mlのインキュベーション緩衝液中0.8nMの³H]7-OH-DPAT(比活性120～160Ci/mmol、Amersham(登録商標))及びウシ血清アルブミン1mgの存在下、チューブ中で60分23℃でインキュベートする。インキュベーションは、30分ウシ血清アルブミン(0.1%)で前処理したWhatman GF/C(登録商標)ろ紙を用いて、Brandel Harvester M-48(登録商標)でろ過して止めた。各反応媒体の緩衝液4ml(50mM Tris, 120mM NaCl, 5mM KCl, 25℃でpH 7.4)で予め希釈した後、チューブをこの緩衝液4mlで2回洗浄する。

ろ紙を切断して、次いで10分120℃でオープン中で乾燥し、液体シンチレーションスペク

10

20

30

40

50

トルでろ紙に保持された放射活性を測定する。非特異的な結合は、ドーパミン1 μM の存在下で測定する。

各濃度の試験化合物について、 $[^3\text{H}]7\text{-OH-DPAT}$ の特異的な結合の阻害割合を算出し、その後50%まで結合を阻害する濃度 IC_{50} を決定する。

本発明の化合物の IC_{50} 値は、0.01 μM ~2 μM のオーダーである。

【0065】

5-HT_{1A}-型セロトニン作動性レセプターに対する親和性の研究

化合物は、ラットの海馬中の5-HT_{1A}レセプターに対する、特異的に標識したリガンドである $[^3\text{H}]-8\text{-ヒドロキシ-2-ジ}n\text{-プロピルアミノテトラリン}$ [以降、「 $[^3\text{H}]-8\text{-OH-DPAT}$ 」として示す、GozlanらのNature (1983), 305, 140に記載]の結合を置換する。

用いた動物は、160~200gのオスのスプローグ-ドーレイラットである。断頭した後、脳を除き海馬を切除する。組織は、塩酸でpHを7.4に調整した10容量の50mM Tris緩衝液中で最大速度の半分で30秒Ultra-Turrax Polytron(登録商標)機器ですりつぶす(つまり、1ml当たり新鮮な組織100mg)。ホモジナイズした組織を4°Cで2回洗浄し、48,000xgで10分遠心分離し、新鮮な冷緩衝液にペレットを再懸濁する。最後に、最終的なペレットを緩衝液に懸濁し、50mMの緩衝液1ml当たり原料組織50mgの濃度にする。次いで、混合物を10分37°Cでインキュベートする。

【0066】

$[^3\text{H}]-8\text{-OH-DPAT}$ (1nM)との結合は、パルジリン10 μM とパロキセチン(paroxetine)3 μM を含有する最終容量250 μl の緩衝液中に膜懸濁液50 μl をインキュベートして測定する。37°Cで15分インキュベート後、Whatman GF/B(登録商標)ろ紙でろ過して膜を回収し、これを5mlのアリコートの水冷緩衝液で3回洗浄する。ろ紙をシンチレーション液で抽出し、液体シンチグラフィで放射活性を測定する。 $[^3\text{H}]-8\text{-OH-DPAT}$ の特異的な結合はろ紙に保持される放射活性量として定義され、この結合は、5-ヒドロキシトリプトアミン10 μM とともにインキュベートされることによって阻害される。1nM濃度の $[^3\text{H}]-8\text{-OH-DPAT}$ では、特異的な結合は、ろ紙に回収される全放射活性の90%を示す。

各濃度の試験化合物について、 $[^3\text{H}]-8\text{-OH-DPAT}$ との結合阻害割合と、 IC_{50} (50%まで結合を阻害する濃度)を測定する。

本発明の化合物について、 IC_{50} 値は、0.1~500nMである。

【0067】

5-HT₂-型セロトニン作動性レセプターに対する親和性の研究

また、本発明の化合物を、ラット大脳皮質のセロトニン作動性(5-HT₂)レセプターに対するスピペロンの結合置換に関するインビトロの研究に付した。

この試験のためにラットの脳を除き、皮質をそれから開裂し、1リットル当たりにpH7.4のTris/HCl緩衝液50mmol、塩化ナトリウム120mmol及び塩化カリウム5mmolを含む10容量の混合物に0°Cでホモジナイズする。この均質な混合物を10分40,000xgで遠心分離し、その後ペレットを回収し、同じ緩衝混合液に懸濁して洗浄する。これを再度ホモジナイズして遠心分離し、ペレットについて、この処理を2回行う。最後に、緩衝液1ml当たり湿潤した組織100mgの比率で、最終的なペレットを同じ緩衝混合物で希釈する。

次いで、パルジリン1l当たり10 μmol の存在下37°Cで10分、組織を予備インキュベートし、その後0.3nmol/l濃度の $[^3\text{H}]$ スピペロン(比活性: 15~30Ci/mmol)及び試験化合物の存在下、37°Cで20分インキュベートする。

次に、Whatman GF/B(登録商標)ろ紙でろ過して膜を回収し、冷緩衝液5mlで2回洗浄する。ろ紙で保持された放射活性は、液体シンチグラフィで測定する。

【0068】

化合物の活性を評価するために、置換薬剤の濃度の関数として、 $[^3\text{H}]$ スピペロンの特異的な結合の阻害割合の曲線を求める。50%まで特異的な結合を阻害する濃度 IC_{50} 濃度は、グラフで決定する。

特異的な結合は、5-HT 1l当たり100 μmol で置換される結合として定義される。

本発明の化合物の IC_{50} 濃度は、0.02~5 μM である。

試験結果から、本発明の化合物はD₂-型とD₃-型のドーパミン作動性レセプターならびに5-HT_{1A}-型と5-HT_{2A}-型のセロトニン作動性レセプターに強力な親和性を有していることが分かった。これらの結果は、化合物がドーパミン作動性ならびにセロトニン作動性伝達機能障害、特にD₂及びD₃ドーパミン作動性レセプターならびに5-HT_{1A}及び5-HT_{2A}-セロトニン作動性レセプターに関連した病気や病状の治療に使用できることを示唆している。

【0069】

したがって、これらは、精神病、特に精神分裂病(遅滞型及び進行型)及び神経弛緩薬で誘導される急性又は慢性の錐体外路症の治療、種々の形態の不安症、パニック攻撃、恐怖症、強迫神経疾患の治療、精神的なうつ病を含む種々の形態のうつ病の治療、アルコールの乱用と禁断による疾患、性行動疾患、摂食障害の治療及び偏頭痛の治療に用いることができる。

10

この目的のため、これらは、経口又は非経口での投与に適したいずれの形態であってもよく、またいずれかの適当な賦形剤と組み合わせてもよく、一日当たり1~1000mg服用可能なように投与されてもよい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ジョルジュ, パスカル
 フランス、エフー 7 8 7 3 0 サン アルヌ アン イヴリース、リュ デ カトル ヴァン 1
 9

(72)発明者 メルリ, ジャンーピエール
 フランス、エフー 9 2 3 3 0 ソ、アヴェニュー ジュール ゲスト 1 1

(72)発明者 ド ピレティ, ダニエル
 フランス、エフー 9 2 1 6 0 アントニ、アヴェニュー ド ヴェルダン 4 2

(72)発明者 ロイ, ジョスリース
 フランス、エフー 9 1 1 3 0 リ オランジ、リュ ド ロテル ド ヴィル 6

(72)発明者 マシュニック, ダヴィド
 フランス、エフー 7 5 0 1 4 パリ、リュ ダロ 4 2

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平 0 5 - 1 9 4 4 7 3 (J P, A)
 特開平 0 4 - 2 1 7 6 6 3 (J P, A)
 特開平 0 5 - 2 2 1 9 8 2 (J P, A)
 特開平 0 5 - 2 0 1 9 7 8 (J P, A)
 特開昭 5 5 - 0 9 2 3 8 4 (J P, A)
 特開昭 5 6 - 0 9 2 8 8 8 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
 C07D 451/02
 A61K 31/36~439
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)