

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3540317号
(P3540317)

(45) 発行日 平成16年7月7日(2004.7.7)

(24) 登録日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 413/14
A 6 1 K 31/553
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00
C O 7 D 417/14C O 7 D 413/14
A 6 1 K 31/553
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00
C O 7 D 417/14

請求項の数 3 (全 55 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------|-----------|----------------------|
| (21) 出願番号 | 特願平6-524266 | (73) 特許権者 | 599149142 |
| (86) (22) 出願日 | 平成6年4月7日(1994.4.7) | | ジー・ディー・サール・アンド・カンパニ |
| (65) 公表番号 | 特表平8-509497 | | ー |
| (43) 公表日 | 平成8年10月8日(1996.10.8) | | アメリカ合衆国イリノイ州60680-5 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US1994/003438 | | 110, シカゴ, ピー・オー・ボックス |
| (87) 国際公開番号 | W01994/025456 | | 5110, コーポレート・パテント・デパ |
| (87) 国際公開日 | 平成6年11月10日(1994.11.10) | | ートメント |
| 審査請求日 | 平成13年4月2日(2001.4.2) | (74) 代理人 | 100066692 |
| (31) 優先権主張番号 | 08/056, 704 | | 弁理士 浅村 皓 |
| (32) 優先日 | 平成5年4月30日(1993.4.30) | (74) 代理人 | 100072040 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 浅村 肇 |
| | | (74) 代理人 | 100088926 |
| | | | 弁理士 長沼 暉夫 |

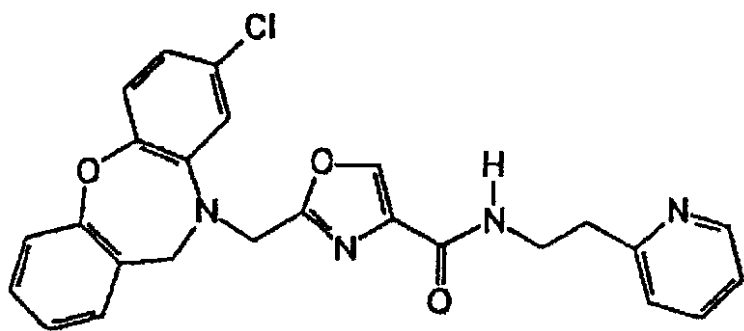
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-および(または) 10-置換ジベンズオキサアゼピン化合物、医薬組成物および使用方法

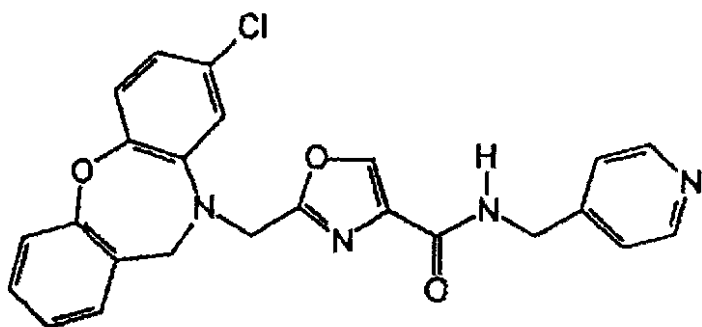
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

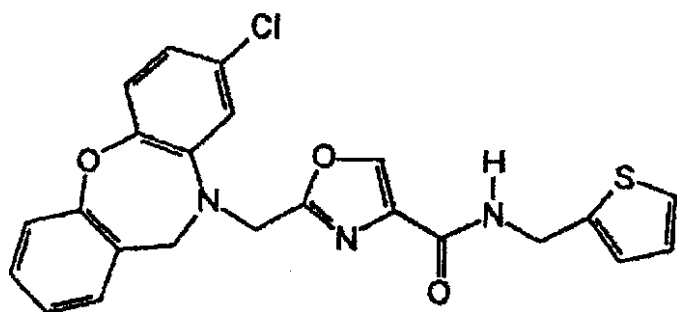
下記の構造のいずれか1つを有する化合物またはその医薬として許容される塩。



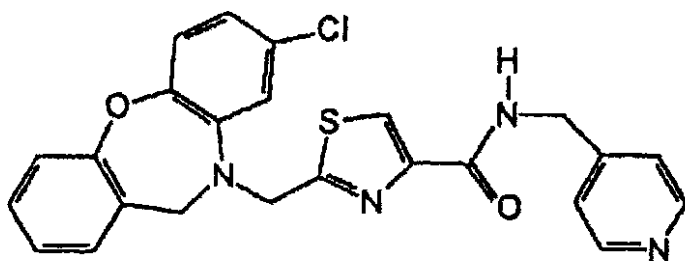
10



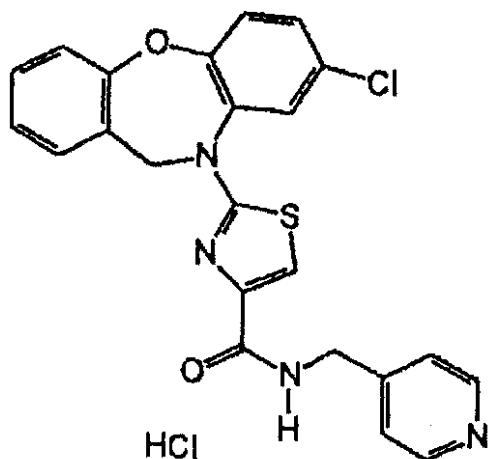
20



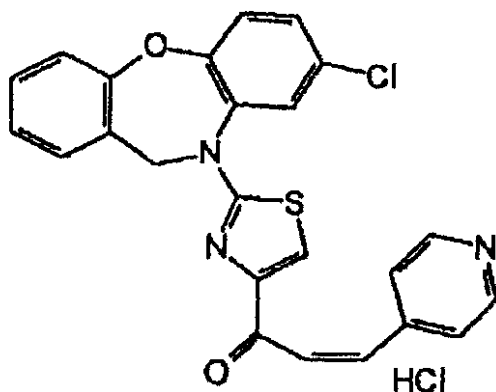
30



10



20



30

【請求項2】

請求項1に記載の化合物の治療有効量および医薬上で許容される担体からなる、ヒトを含む動物における痛みを処置するための医薬組成物。

【請求項3】

有効成分として請求項1に記載の化合物を含む、ヒトを含む動物におけるプロスタグランジン - E₂ 媒介疾患を処置するための医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

発明の背景

(1) 発明の分野

本発明は一般に、医薬として、さらに特に痛みを処置するための鎮痛剤として、およびまたプロスタグランジン - E₂ 媒介疾患の処置用のプロスタグランジン - E₂ 拮抗薬として、有用な薬理学的活性を有する化合物、これらの化合物の1種または2種以上を含有する医薬組成物、およびこれらの化合物を使用する処置方法に関するものである。さらに特に、本発明は置換ジベンズオキサゼピン化合物、これらの化合物の1種または2種以上を医薬

50

上で許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物、およびこれらの化合物を使用する痛みを処置するための、およびまたプロスタグランジン - E₂ 媒介疾患を処置するための医療方法に関する。

鎮痛性化合物は、意識を失わせることなく、痛みを軽減する医薬であり、従って痛みの処置に、かつまた多くの場合に、炎症を減少させるために有用である。

主要な種類の鎮痛性化合物には、麻酔性鎮痛剤、あるいはアヘン剤、痛みを軽減しかつまた睡眠を誘発させる化合物、およびまた鎮痛鎮静性化合物、痛みを軽減しかつまた発熱を下げる化合物、例えばサリチル酸塩類が包含される。痛み軽減に係わるアヘン剤の効果は十分に確立されているが、アヘン剤が付随する薬物依存性はこれらの化合物の重大な欠点である。

10

サリチル酸塩類およびサリチル酸塩様薬剤（非ステロイド系抗炎症剤またはNSAIDS）はまたしばしば、アスピリンの場合と同様の胃腸刺激、アスピリンの場合と同様のアレルギー反応、および（または）アセトアミノフェンの場合と同様の延長した期間にわたる使用に関連する肝臓毒性などの望ましくない副作用を示す。

本発明の化合物はアヘン剤ではなく、またサリチル酸塩類でもなく、鎮痛剤として有用な別種の一群の化合物である。

(2) 関連技術の説明

米国2,852,528には、11 - 未置換10 - (三級アミノアルキル) - ジベンゾ - [b:f] - チア - [1] - アザ - [4] - シクロヘプタジエン - [2,6] - 化合物が記載されている。

米国特許第4,290,953号には、ジベンズ[b:f][1,4]オキサアゼピン誘導体が記載され、この化合物は血清コレステロール低下活性、血清脂質低下活性、血中脂質酸化物低下活性および血小板活性の抗凝集活性を有するものと記載されている。

20

米国特許第3,534,019号には、三環状N - カルボン酸のヒドラジド化合物である化合物が記載されている。

米国特許第4,379,150号には、分子中の10位置の側鎖に存在するヘテロ環を有していてもよいジベンズ[b,f][1,4]オキサアゼピン誘導体が記載されている。

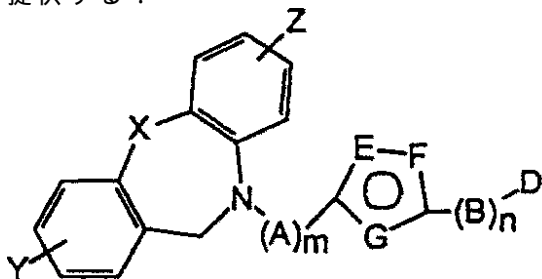
ヨーロッパ特許出願公開第0480641A1号公報には、三環状ヘテロ環状化合物が記載され、この化合物は抗痛覚過敏性を有するものと記載されている。

上記刊行物はそれぞれ、本発明の化合物とは構造上で相違する化合物を開示している。従って、本発明の化合物は、従来技術で開示された化合物とは構造上で相違している。

30

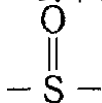
発明の要旨

本発明は下記式 I で表わされる構造を有する化合物またはその医薬として許容される塩を提供する：

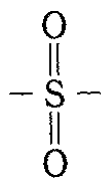


40

式中、Xは、酸素、硫黄、



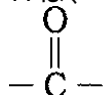
または



であり；

YおよびZは、同一または相違していてもよく、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、アルキルアミノ、アリールアミノまたは-CF₃であることができ；

Aは、-CH₂-または

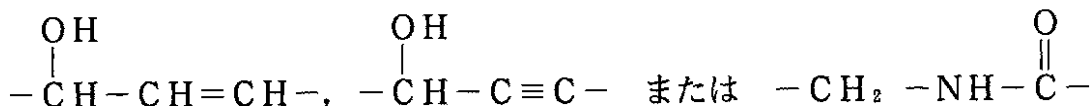
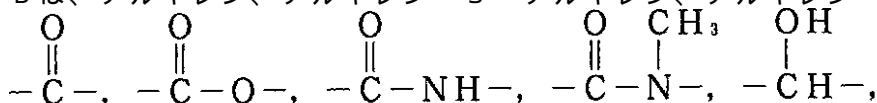


であり；

EおよびFは、-CH、酸素、窒素または硫黄であることができ、そして同一または相違していてもよく；

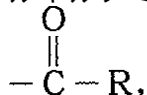
Gは、酸素、窒素または硫黄であり；

Bは、アルキレン、アルキレン-S-アルキレン、アルキレン-O-アルキレン、

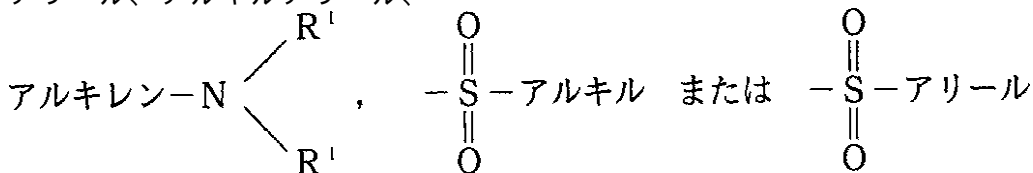


であり；

Dは、水素、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、ジヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、



アリール、アルキルアリール、



であり；

Rは、ヒドロキシ、アルコキシまたは-NH-アルキルアリールであり；

R¹は、水素またはアルキルであり；

mは、0～4の整数であり；そして

nは、0～4の整数である；

ただし、Gが酸素または硫黄である場合には、EまたはFの一方は窒素である。

本発明はまた、医薬として許容され、式Iで表わされる化合物の治療有効量を、医薬上で許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物を提供し、さらにまた式Iで表わされる化合物の治療有効量を動物に投与することからなる、動物における痛みの排除または軽減方法、あるいはまたプロスタグランジン-E₂媒介疾患の処置方法を提供する。

発明の詳細な説明

(1) 定義

簡潔にするために、本明細書全体を通しておよび添付請求の範囲で使用されている用語および文章を、すぐ下に示す方法で定義する。

10

20

30

40

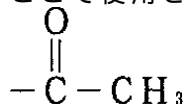
50

本明細書および添付請求の範囲に示されている化学構造のうちのいくつかは、当業者に公知である、アルキル基を示すための線を使用する慣例を用いて示されている。

例に示され、説明されている本発明の化合物はいずれも、肉太の数字および（または）文字により同定することができる。これらの肉太の数字および（または）文字は、肉太の数字および（または）文字に相当する例番号および（または）文字を有する例中に示され、説明されている。

ここで使用されているものとして、略語「AcOH」および「HOAc」は、酢酸を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Ac」および用語「アセチル」は、



10

を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「AIBN」は、2,2 - アゾビス（2 - メチルプロピオニトリル）を意味する。

ここで使用されているものとして、「アルキル」の用語は、炭素原子 1 ~ 10個を有する飽和炭化水素基を意味し、この中には、炭素原子 1 ~ 6 個を有する基、さらにまた炭素原子 1 ~ 3 個を有する基が包含され、この基は直鎖状または分枝鎖状であることができる。このような基の代表例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチルなどがある。

ここで使用されているものとして、「アルキルアミノ」の用語は、上記定義のとおりアルキルであって、以下に定義するようなアミノ基をそこに結合して有する基を意味する。

20

ここで使用されているものとして、「アルキルアリール」の用語は、上記定義のとおりアルキルであって、以下に定義するようなアリール基をそこに結合して有する基を意味する。

ここで使用されているものとして、「アルキレン」の用語は、炭素原子 1 ~ 10個を有する直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖スパーサー手を意味し、この中には、炭素原子 1 ~ 6 個を有するもの、さらにまた炭素原子 1 ~ 3 個を有するものが包含される。

ここで使用されているものとして、「アルコキシ」の用語は、酸素原子をそこに結合して有する、上記定義のとおりアルキルである。代表的なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert - ブトキシなどがある。

30

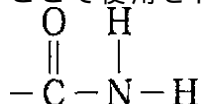
ここで使用されているものとして、「アルコキシカルボニル」の用語は、以下に定義するのとおりカルボニル基をそこに結合して有する、上記定義のとおりアルコキシ基を意味する。

ここで使用されているものとして、「AlMe₃」の略語は、トリメチルアルミニウムを意味する。

ここで使用されているものとして、「アミノ」の用語は、-NH₂基を意味する。

ここで使用されているものとして、「アミノカルボニル」の用語は、上記定義のとおりアミノ基をそこに結合して有する、以下で定義するのとおりカルボニル基を意味する。

ここで使用されているものとして、「アミド」の用語は、基：



40

を意味する：

ここで使用されているものとして、「鎮痛」の用語は、痛みに対する感受性の減少または無存在を意味し、特に意識を失うことなく、痛みを軽減することを意味する。

ここで使用されているものとして、「動物」の用語は、哺乳動物および非哺乳動物を包含し、さらにまたヒトおよびヒト以外の哺乳動物を包含する。

ここで使用されているものとして、「アリール」の用語は、5 - および 6 - 員の単環状芳香族基を意味し、この基は 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有していてもよく、およびまたこの中には、0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する基が包含され、さらにまた 0 ~ 1 個のヘテロ原

50

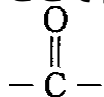
子を含有する基が包含される。代表的アリアルには、フェニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、(イソ)オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピリジニル - N - オキシドなどが包含される。

ここで使用されているものとして、「アリアルアミノ」の用語は、上記定義のとおりのアリアルであって、前記定義のとおりのアミノ基をそこに結合して有する基を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Boc」は、t - ブチルオキシカルボニルを意味する。

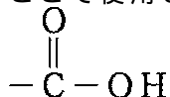
ここで使用されているものとして、略語「Calc.」は、計算値を意味する。

ここで使用されているものとして、「カルボニル」の用語は、



基を意味する。

ここで使用されているものとして、「カルボキシ」の用語は、基



を意味する。

ここで使用されているものとして、「組成物」の用語は、1種以上の要素または成分の組み合わせから得られる生成物を意味する。

ここで使用されているものとして、「シアノ」の用語は、-CN基を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DCC」は、ジシクロヘキシルカルボジイミドを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DCM」は、ジクロロメタンを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DEAD」は、ジエチルアゾジカルボキシレートの意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DMAc」は、ジメチルアセトアミドを意味する。

ここで使用されているものとして、「ジアルキルアミノ」の用語は、前記定義のとおりのアミノ基であって、その水素原子の両方が、前記定義のとおりアルキル基により置き換えられている基を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DMA」は、ジメチルアセトアミドを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DMAP」は、4 - (ジメチルアミノ)ピリジンを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DMF」は、ジメチルホルムアミドを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「DSC」は、示差走査熱量測定を意味する。

ここで使用されているものとして、「EC₅₀濃度」の用語は、最大生物学的応答の50%を誘発させるのに要する、すなわちプロスタグランジン拮抗作用試験において、モルモット回腸切片の収縮を50%減少させるのに要する化合物または医薬の濃度を意味する。

ここで使用されているものとして、「EC₅₀用量」の文章は、化合物または医薬が投与された動物の50%に、生物学的効果、例えば鎮痛を生じさせる化合物または医薬の投与量を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「EDC」は、N,N - ジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド塩酸塩を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Et」は、エチル(-CH₂CH₃)を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「EtOAc」は、酢酸エチルを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「EtOH」は、エタノール(CH₃CH₂OH)を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Et₃N」は、トリエチルアミンを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Et₂O」は、ジエチルエーテルを意味する。

10

20

30

40

50

ここで使用されているものとして、略語「Gly」は、グリセリンを意味する。

ここで使用されているものとして、「ハロ」または「ハロゲン」の用語は、塩素(Cl)、臭素(Br)、フッ素(F)および(または)ヨウ素(I)を意味する。

ここで使用されているものとして、「ヘテロ原子」の用語は、炭素または水素以外のいずれかの元素の原子を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「¹H NMR」は、プロトン核磁気共鳴を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「HOBT」は、ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味する。

ここで使用されているものとして、「ヒドロキシ」の用語は、基-OHを意味する。

ここで使用されているものとして、「胃内」および(または)「i.g.」の用語は、化合物または医薬が胃に投与されることを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「i.p.」は、化合物または医薬が腹腔内投与されることを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「i-Pr₂EtN」は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「IR」は、赤外部スペクトルに関連して、赤外部を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「LAH」は、水素化リチウムアルミニウムを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Me」は、メチル(-CH₃)を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「MeOH」は、メタノール(CH₃OH)を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「mp」は、融点を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「MPLC」は、中圧液体クロマトグラフィーを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「NBS」は、N-ブロモスクシンイミドを意味する。

ここで使用されているものとして、「ニトロ」の用語は、-NO₂基を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「n-BuLi」は、n-ブチルリチウムを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「NMR」は、核磁気共鳴を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「n-Pr」は、n-プロピルを意味する。

ここで使用されているものとして、「非経口投与」および「非経口により投与」の用語は、通常注射による、腸内および局所投与以外の投与方式を意味し、これらに限定されないものとして、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹膜組織内、経気管、皮下、表皮内、関節内、被膜内、クモ膜下、脊髄内および胸骨内への注射および注入が包含される。

ここで使用されているものとして、「医薬として許容される」の文章は、安全医療判定の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益/危険比に相応して、過剰の毒性、刺激、アレルギー性応答またはその他の問題または併発症を付随しない化合物、物質、組成物および(または)剤型に関連して使用される。

ここで使用されているものとして、「医薬上で許容される担体」の文章は、直前に定義されているとおりの医薬として許容される物質、組成物またはベヒクルを意味し、化学化合物または薬剤を担持するか、または一つの臓器または身体の一部から別の臓器または身体の一部に移送するのに包含される、例えば液体または固体充填剤、稀釈剤、賦形剤、溶剤または封入材料を意味する。医薬上で許容される担体として働くことができる物質の若干の例には、(1)糖類、例えば乳糖、グルコースおよびショ糖；(2)デンプン類、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；(3)セルロースおよびその誘

10

20

30

40

50

導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；(4)粉末状トラガカントゴム；(5)モルト；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えばカカオ脂および座薬ワックス；(9)油類、例えば落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；(10)グリコール類、例えばプロピレングリコール；(11)ポリオール類、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12)エステル類、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)発熱性物質を含有していない物質；(17)等張性塩類；(18)リンゲル溶液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸塩緩衝溶液；および(21)その他の医薬組成物に使用される無毒性で適応性の物質がある

10

ここで使用されているものとして、「医薬として許容される塩」の文章は、本発明の化合物の無毒性塩を意味し、これらは一般に、遊離塩基を適当な有機または無機酸と反応させることによって製造され、あるいはまた遊離酸を適当な塩基と反応させることによって製造される。代表的塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシル酸塩、クラバラン酸塩 (clavulanate) などの塩およびまたアルカリ金属塩、例えばカリウムおよびナトリウム塩およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩が包含される。

20

ここで使用されているものとして、略語「Ph」は、フェニル(ベンゼンから誘導される基 C_6H_5-)を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「p.o.」は、化合物または医薬が経口投与されることを意味する。

ここで使用されているものとして、「保護基」の文章は、反応性の官能性基を望ましくない化学反応から保護する置換基を意味する。このような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのエーテル並びにアルデヒドおよびケトンのアセタールおよびケタールが包含される。

ここで使用されているものとして、「N-保護基」または「N-保護」の文章は、アミノ酸またはペプチドのN-末端を保護し、アミノ基を合成経路中の望ましくない反応から保護する基を意味し、これらに制限されないものとして、スルホニル、アセチル、ピバロイル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、カルボニルベンジルオキシ(Cbz)、ベンゾイルおよびL-またはD-アミノアシル残基(この基はそれ自体が同様にN-保護されていてもよい)がある。

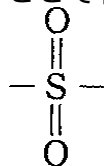
30

ここで使用されているものとして、略語「RaNi」は、ラネイニッケルを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「Rh」は、ロジウムを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「s.c.」は、化合物または医薬が皮下投与されることを意味する。

ここで使用されているものとして、「スルホニル」の用語は、基：



40

を意味する。

ここで使用されているものとして、略語「t-Bu」は、tert-ブチルを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「TEA」は、トリエチルアミンを意味する。

ここで使用されているものとして、略語「THF」は、テトラヒドロフランを意味する。

ここで使用されているものとして、「治療有効量」の文章は、いずれかの医療処置に適用できる、妥当な利益/危険比で、動物における痛みを排除または軽減するのに有効な投与

50

量またはある種のその他の望ましい治療効果を生じさせるのに有効な投与量である、化合物、物質または組成物の量を意味する。

ここで使用されているものとして、「標題の化合物」、「標題の生成物」および「標題の物質」の文章は、そこに引用されている、特に例またはその支持記載において、その化学名が示されているか、および（または）その構造が示されている化合物、生成物または物質を意味する。特定の例またはその支持記載がない場合には、その化学名が示されているか、および（または）その構造が示されている特定の例またはその支持記載から明白である化合物、生成物または物質を意味する。

ここで使用されているものとして、「トリフルオロメチル」の用語は、

- CF₃基を意味する。

(2) 発明の説明

態様の一つにおいて、本発明は前記式 I で表わされる構造に包含される化合物およびその医薬として許容される塩を提供する。

本発明の化合物は、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 -、9 - および（または）10 - 位置が置換されている、一群の置換ジベンズオキサゼピン化合物からなる。本発明の範囲内の化合物は、プロスタグランジン - E₂拮抗薬として活性を示すことが証明された。

本発明の範囲内の特定の化合物には、これらに制限されないものとして、以下に示す例に記載されている化合物並びにそれらの医薬として許容される塩が包含される。

式 I で記載される化合物の意図する同等物質には、別の点では式 I に相当し、かつまた同一の性質を有するが、当該化合物の効果に有害に作用しない 1 個または 2 個以上の置換基が変更されている化合物が包含される。

本発明の或る群の化合物は、幾何学異性体または立体異性体形態で存在することができる。本発明はこのような化合物の全部を包含するものであり、これらにはシス - およびトランス - 幾何学異性体、R - および S - エナンチオマー、ジアステレオマー、d - 異性体、l - 異性体、そのラセミ体混合物、およびまたその他のその混合物が本発明の範囲内に入るものとして包含される。追加の不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在することがある。このような異性体はいずれも、およびまたその混合物も本発明に包含されるものとする。

本発明の或る群の化合物は、塩基性官能性基、例えばアミノ、アルキルアミノまたはジアアルキルアミノ基を含有することができ、従って医薬上で許容される酸と医薬として許容される塩を形成することができる。この点に関して、「医薬として許容される塩」の用語は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機または有機酸付加塩を意味する。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離および精製中に、その場で調製することができ、あるいは精製した本発明の化合物を、その遊離塩基の形態で適当な有機または無機酸と別個に反応させ、次いでこのようにして生成された塩を単離することによって製造することができる。代表的塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプタン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリル硫酸塩などが包含される（例えば、S.M.Berge等による“Pharmaceutical Salts”, J.Pharm.Sci., 66, 1 ~ 19 (1977)、およびまたその他の本明細書で引用されている刊行物参照、これらの記載を引用してここに組み入れる）。

他の場合に、本発明の化合物は 1 個または 2 個以上の酸官能性基、例えばカルボキシル基などを含有することがあり、従って医薬上で許容される塩基との医薬として許容される塩を形成することができる。この場合に、「医薬として許容される塩」の用語は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機または有機塩基付加塩を意味する。これらの塩は同様に、本発明の化合物の最終単離および精製中に、その場で調製することができ、あるいは精製した本発明の化合物をその遊離酸の形態で適当な塩基、例えば金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩と、あるいはアンモニアと、あるいはまた医薬上で許容される有機一

10

20

30

40

50

級、二級または三級アミンと別個に反応させることによって製造することができる。代表的アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩等が包含される。

塩基付加塩の形成に有用な代表的有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが包含される。

(例えば、前記S.M.Berge等による“Pharmaceutical Salts”参照)。

もう一つの態様において、本発明は前記定義のとおり式Iで表わされる化合物の1種または2種以上の治療有効量を、1種または2種以上の医薬上で許容される担体とともに含有する医薬として許容される組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、固体または液体形態で経口投与用に、非経口注射用に、または直腸または腔投与用に特別に処方することができる。

10

さらにもう一つの態様において、本発明は動物における痛みを排除または軽減する方法、あるいはまた以下で詳細に説明するような、その他の治療効果を生じさせる方法を提供し、この方法は前記定義のとおり式Iで表わされる化合物の治療有効量を動物に投与することからなる。

本発明の好適態様は、例7、9、11、15、20、21、26、27、28、29、32、34A、34Bおよび36に記載の化合物にある。本発明の最も好適な態様は、以下の例15に記載の化合物にある。

(3) 有用性

本発明の化合物は、プロスタグランジンE₂拮抗薬(一連のE₂系のプロスタグランジン拮抗薬)として活性を示すことが見出された。

20

本発明の範囲内の化合物およびまたこれらの化合物の1種または2種以上を含有する医薬組成物は、動物における痛みを排除または軽減するための鎮痛剤として有用である。

痛みの処置に加えて、これらの化合物および組成物は、プロスタグランジンE₂拮抗薬としてのそれらの活性の観点から、プロスタグランジンE₂媒介疾患、例えば痙攣、虚血およびその他の中枢神経系障害、並びに骨粗鬆症、月経困難症、喘息、遺尿症、不整脈、尿失禁、胃運動過剰、過敏性腸症候群および下痢の処置に有用であると見做される。

(4) 製造方法

一般に、本発明の化合物は下記の一般反応経路に例示されている方法によって、あるいはその変法によって、容易に入手できる出発物質、試薬および慣用の合成方法を使用して、製造することができる。別段の記載がないかぎり、化合物の種類の置換基は、「発明の要旨」の項において式Iに係わり定義されている方法と同一の方法で定義される。

30

本発明の化合物の特定のエナンチオマーが望まれる場合には、これらはキラル合成によって、またはキラル試薬による誘導体化によって製造することができる。キラル試薬を用いる場合に、生成するジアステレオマー混合物を分離し、次いでその補助基を分離して、純粋な所望のエナンチオマーを生成させる。別法として、分子が塩基性官能性基、例えばアミノ基、あるいは酸官能性基、例えばカルボキシル基を含有している場合には、ジアステレオマー塩を適当な光学活性の酸または塩基を用いて形成し、次いでこのようにして形成されたジアステレオマーを、当業者に周知の分別結晶化またはクロマトグラフィ手段により分割し、引き続いて純粋なエナンチオマーを採取する。

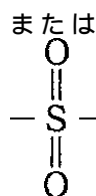
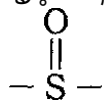
40

一般反応経路No.1においては、置換サリカルデヒドまたはチオサリカルデヒド(これらの化合物において、Xは酸素または硫黄でありそしてYは、Zと同一であることができ、またはZと相違していてもよく、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、アルキルアミノ、アリールアミノまたは-CF₃である)を、塩基と反応させ、次いでここに置換2-クロロニトロベンゼン(これらの化合物において、Zは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-CN、-NO₂、-NH₂、アルキルアミノ、アリールアミノまたは-CF₃である)を添加する。生成するエーテル(またはチオエーテル)を還元して、置換ジベンズオキサアゼピン(ジベンゾチアアゼピン)(これらの化合物において、YおよびZは上記のとおりである)を生成させる。ジベンゾチアアゼピンの場合には、その硫黄の酸化は過酸化水素を用いて達成される。

50

一般反応経路No.2においては、置換または未置換のジベンズ[b,f][1,4]オキサゼピンを、メチルリチウムにより処理し、次いでメトキシメチルイソチオシアネートにより処理して、チオ尿素を生成させ、このチオ尿素をアルコール溶媒中でモル当量のエチルプロモピルベートとともに加熱して、4-チアゾールカルボン酸エチルエステル(化合物-I)を生成させた。化合物-Iに存在するエステル基を水酸化リチウムを用いて加水分解し、酸(化合物-II)を生成させた。アミンとの反応に4-メチルモルホリンを存在させて、化合物-IIをイソブチルクロロホーマートにより処理することによって製造された、混合酸無水物はアミド化合物をもたらした。このアミド化合物の塩酸塩は、塩化水素または塩酸を含有する溶剤中に、このアミド化合物を溶解することによって製造することができる。一般反応経路No.2において、Xは酸素、硫黄、

10



であり、そしてYおよびZは、一般反応経路No.1に係わり前記したとおりであることができる。Xが硫黄である場合には、この硫黄の酸化は過酸化水素を用いて達成することができる。

20

一般反応経路No.3において、4-チアゾールカルボン酸(一般反応経路No.2の化合物-II)のN-メトキシ-N-メチルアミンアミド(化合物-III)は、一般反応経路No.2に記載のとおり製造された。このアミド化合物をリチエート化アセチレンピリジン(この化合物は、1当量のブチルリチウムをエチニルピリジンと反応させることによって製造される)と反応させ、プロパルギルケトン化合物を生成させた。この三重結合を水素添加すると、所望のケトン誘導体が得られた。このケトン化合物の塩酸塩は、塩化水素または塩酸を含有する溶剤中に、このケトン化合物を溶解することによって製造することができる。一般反応経路No.3において、X、YおよびZは一般反応経路No.2に係わり上記したとおり

30

である。一般反応経路No.4においては、4-チアゾールカルボン酸エチルエステル(一般反応経路No.2の化合物-I)中のエステル官能基を、水素化ジイソブチルアルミニウムにより還元して、相当するアルデヒド化合物(化合物-IV)とアルコール化合物(化合物-V)との混合物を生成させた。化合物IVとリチエート化アセチレン(この化合物は、一般反応経路No.3に係わり記載の方法で製造される)とを反応させ、プロパルギルアルコール化合物を生成させた。このプロパルギルアルコール化合物中の三重結合を水素添加して、シス-アリルアルコール化合物と飽和アルコール化合物との混合物を生成させた。この混合物はシリカゲルにおけるクロマトグラフィにより分離した。これらのアルコール化合物の塩酸塩は、塩化水素または塩酸を含有する溶剤中に、このアルコール化合物を溶解することによって製造することができる。一般反応経路No.4において、X、YおよびZは一般反応経路No.1に係わり上記したとおりである。

40

一般反応経路No.5においては、一般反応経路No.4からの化合物-Vをトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびジフェノキシホスホリルアジドと反応させ、アジド誘導体を生成させ、次いでこの誘導体を水素化リチウムアルミニウムにより還元して、相当するアミン化合物(化合物-VI)を生成させた。この化合物-VIを活性カルボン酸化合物、例えば酸クロライド、と反応させ、相当するアミド化合物を生成させた。これらのアミド化合物の塩酸塩は、塩化水素または塩酸を含有する溶剤中に、このアルコール化合物を溶解することによって製造することができる。

一般反応経路No.6においては、4-または5-カルボキシエチル-2-メチルオキサゾー

50

ルの溶液に、N - プロモスクシンイミドおよびAIBNを添加する。この反応容器を4時間加熱し、太陽灯を照射した後に、生成物を単離する。

一般反応経路No.7においては、トリプロモイミダゾールをアルキルハライドにより処理して、環窒素を保護する。この保護したイミダゾール化合物を、 -78°C でn - BuLiおよびDMFにより処理する。引き続き、このアルデヒド化合物を還元し、生成するアルコール化合物を保護する。このジプロモイミダゾール化合物を -78°C でn - BuLiおよび2 - プロパノールにより処理し、次いで再度、 -78°C でn - BuLiおよびエチルクロロホーマートにより処理する。このアルコール化合物の保護基を分離し、次いでこのアルコール化合物を臭素化する。生成するプロマイドを一般反応経路No.8で使用する。

一般反応経路No.8においては、トルエン中に溶解した相当して置換されているジベンズオキサゼピン化合物またはジベンゾチアアゼピン化合物に、4 - または5 - カルボエトキシ - 2 - プロモメチル - オキサゾールまたは - チアゾールを添加する。上記溶液を、三級アミンの存在の下に、 110°C で20時間加熱する。この生成エステル化合物を、トルエンまたはジクロロメタン中でトリメチルアルミニウムの存在下に、アミンにより処理する。16時間加熱した後に、この生成物を反応混合物から単離し、最終生成物を得る。イミダゾールの場合に、その保護基は3N HClにより分離し、最終生成物を得る。一般反応経路No.8において、X、YおよびZは一般反応経路No.1に係わり上記したとおりである。

一般反応経路No.9においては、一般反応経路No.7に記載のエステル化合物を、1N NaOHで処理することにより加水分解する。生成する酸化合物を活性化させ、次いでアミン化合物に結合させ、最終生成物を得る。一般反応経路No.9において、X、YおよびZは一般反応経路No.1に係わり上記したとおりであり、そしてEは - CH₃、酸素、窒素または硫黄である。

一般反応経路No.10においては、ここに示されている酸化合物を、相当するアルコールの存在の下に、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートにより処理する。このエステル化合物を単離し、次いで処理して、その保護基を除去する。一般反応経路No.10において、X、Y、ZおよびEは一般反応経路No.9に係わり上記したとおりである。

一般反応経路No.11においては、トルエン中に溶解した相当して置換されているジベンズオキサゼピンまたはジベンゾチアアゼピン化合物に、4 - または5 - カルボエトキシ - 2 - 置換 - オキサゾールまたはチアゾールあるいは - イミダゾールを添加する。上記溶液をトリメチルアルミニウムの存在の下に、 110°C で20時間加熱する。この時間の終了時点で、生成物を単離する。一般反応経路No.11において、X、YおよびZは一般反応経路No.1に係わり上記したとおりである。

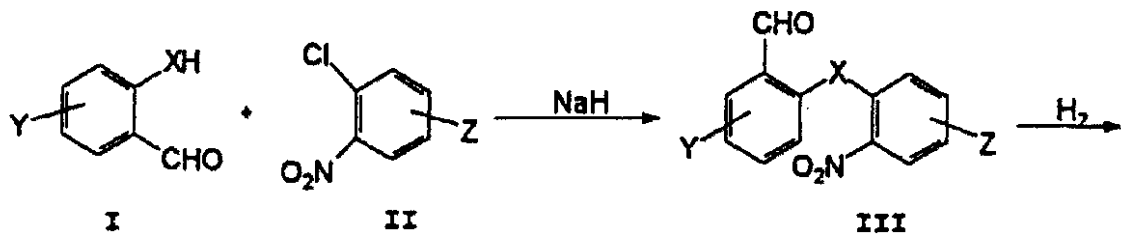
一般反応経路No.12においては、酢酸中のN - 置換 - ジベンゾチアアゼピンに、過酸化水素を添加する。1時間後に、このスルホキシド化合物を単離する。相当するスルホンを得るためには、この過酸化水素溶液を 50°C に加熱する。一般反応経路No.12において、X、YおよびZは一般反応経路No.1に係わり上記したとおりである。

10

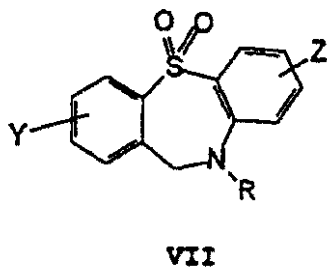
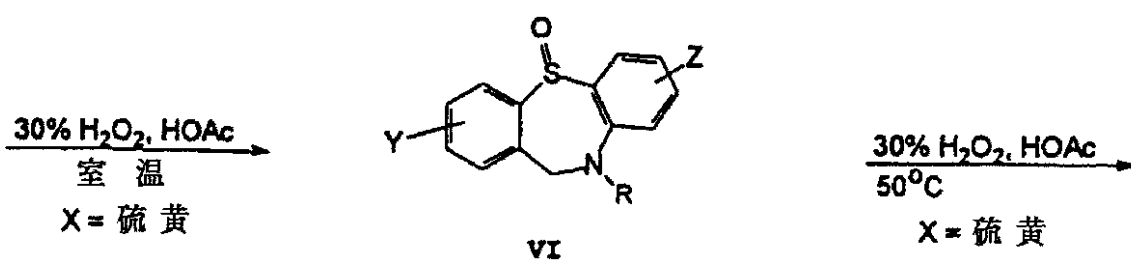
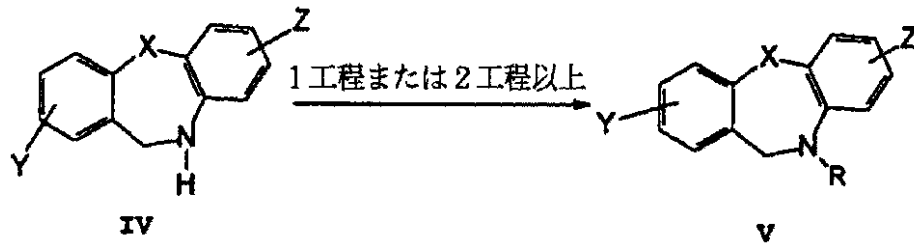
20

30

一般反応経路No. 1

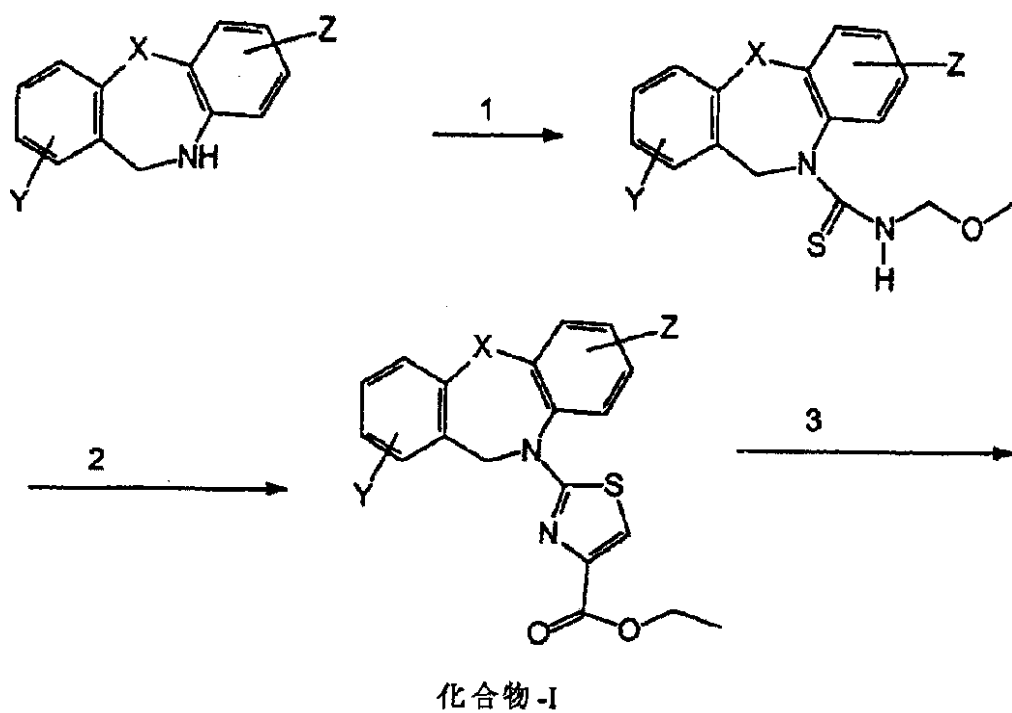


X = 酸素または硫黄



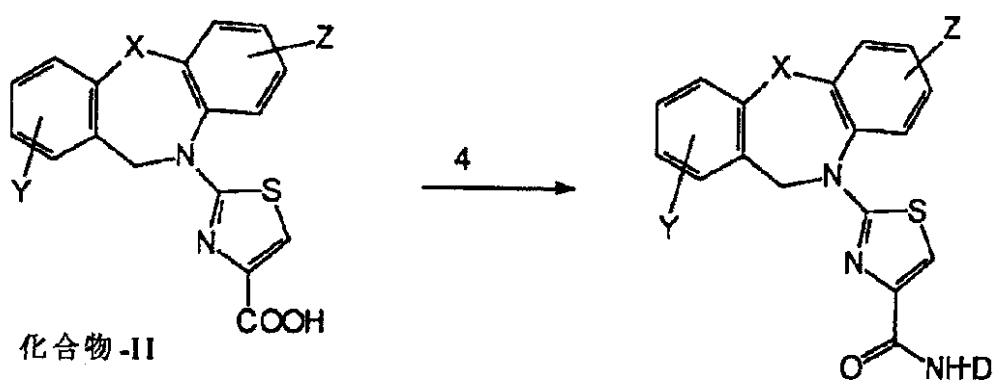
R = 相当して置換されている5員芳香族ヘテロ環

一般反応経路No. 2



10

20



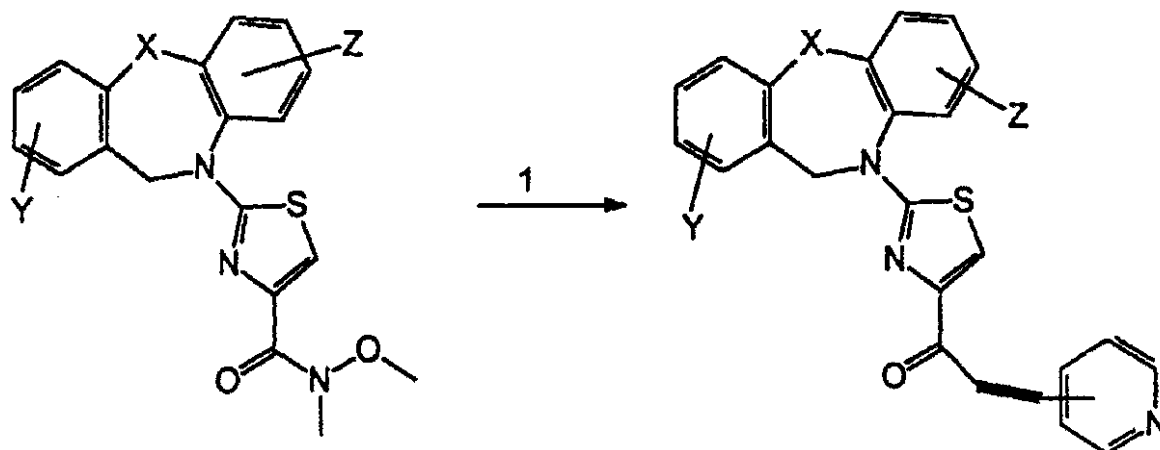
30

注：

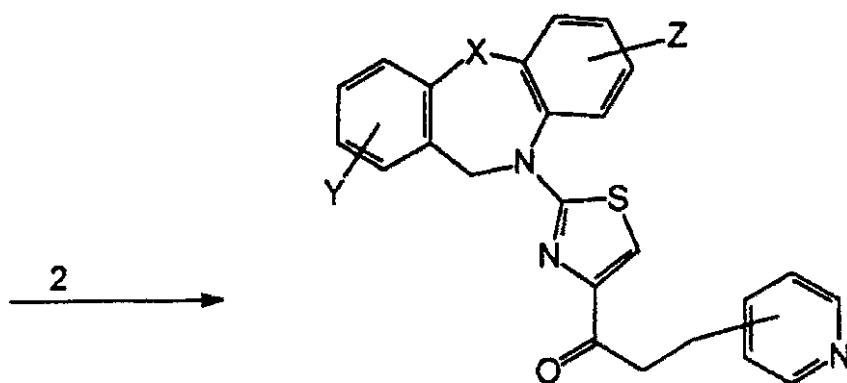
1. メチルリチウム、メトキシメチルイソチオシアネート、THF。
2. エチルプロモアセテート、エタノール。
3. 水酸化リチウム、エタノール、水。
4. イソブチルクロロホーマート、4-メチルモルホリン、THFまたはCH₂Cl₂、および次いでアミン(-NH-D)。

40

一般反応経路No. 3



化合物-III



注：

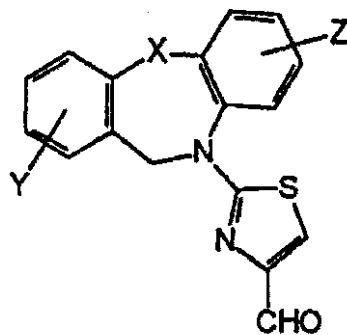
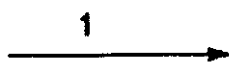
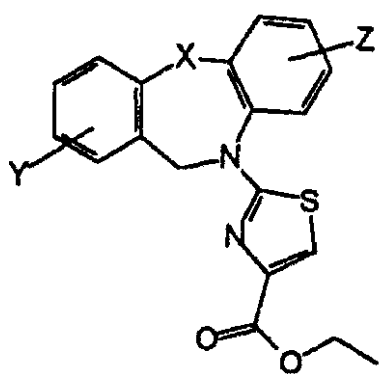
1. エチニルピリジンおよびn-ブチルリチウムから生成されたりチエート化エチニルピリジンにチアゾールアミドを添加する。
2. ラネイニッケル、5気圧H₂、酢酸エチル。

10

20

30

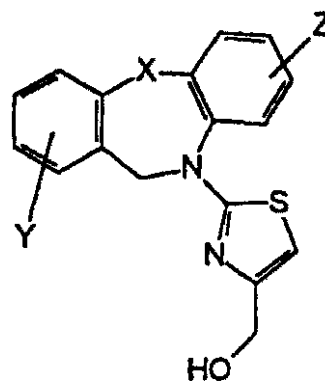
一般反応経路No. 4



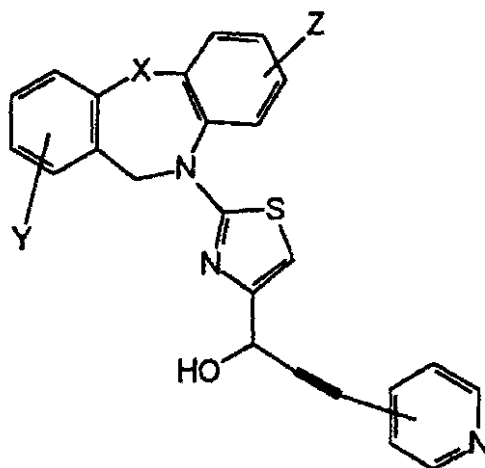
+

化合物-IV

一般反応経路No. 2
の化合物-I



化合物-V

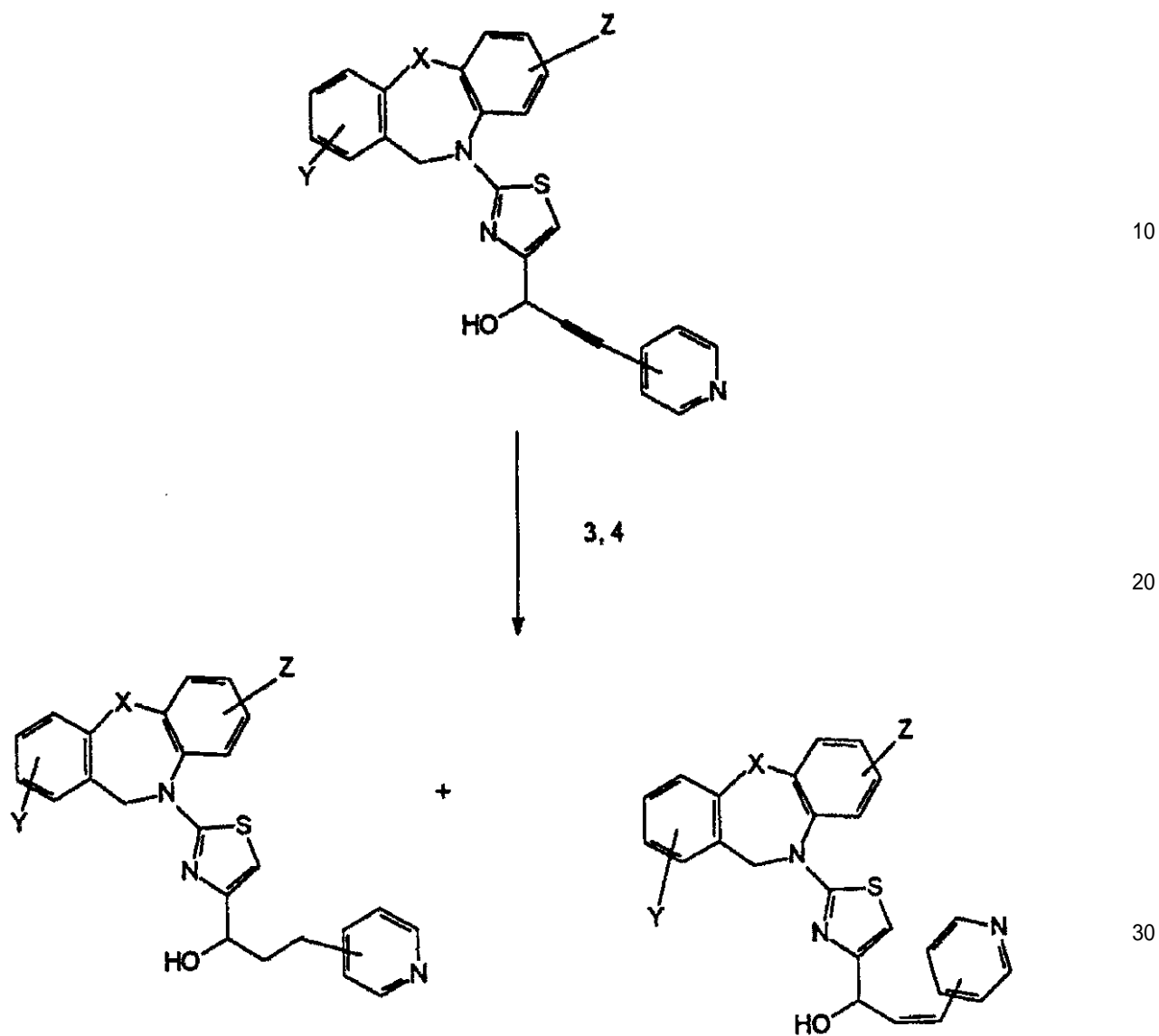


10

20

30

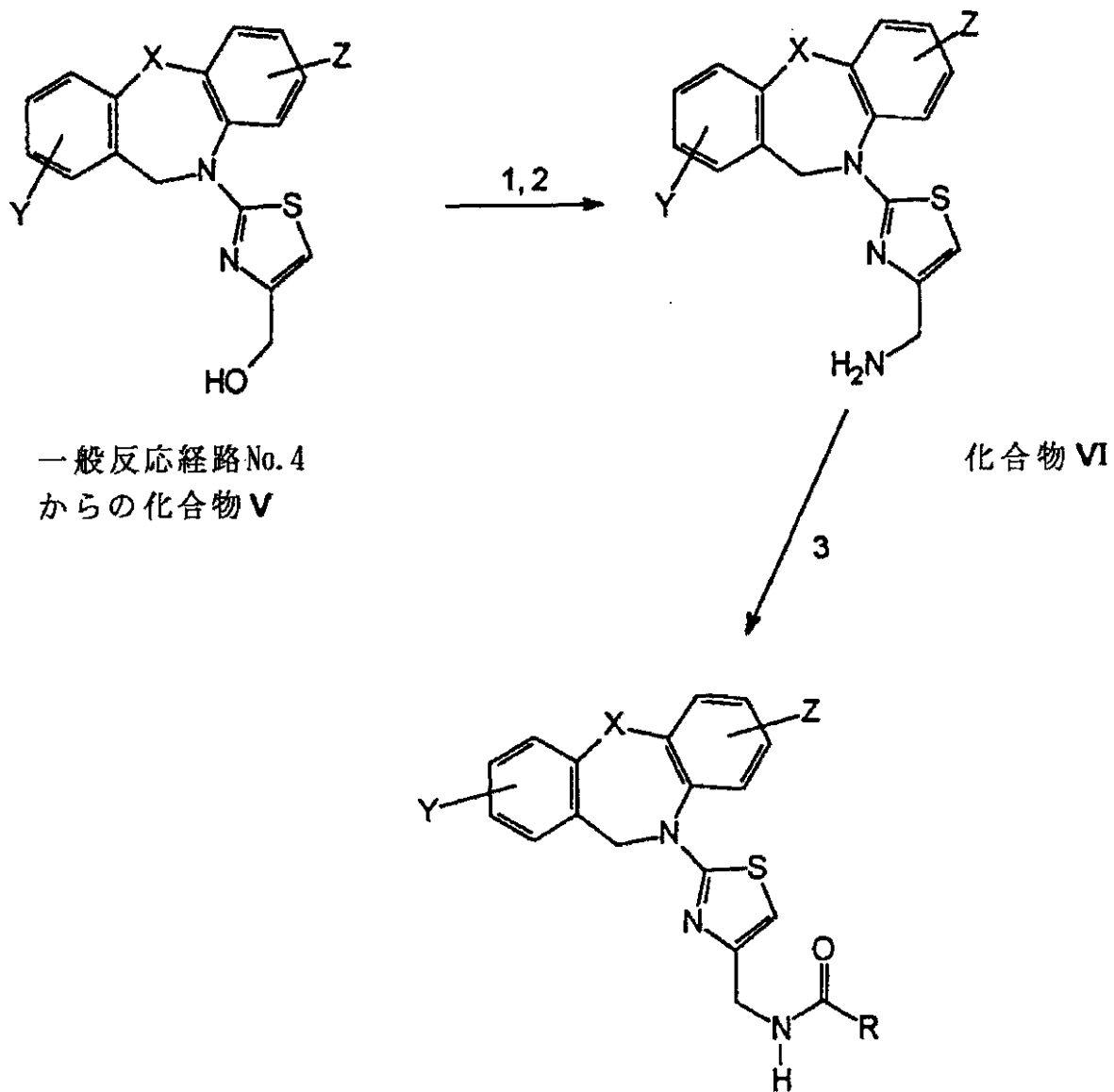
一般反応経路No. 4 (つづき)



注：

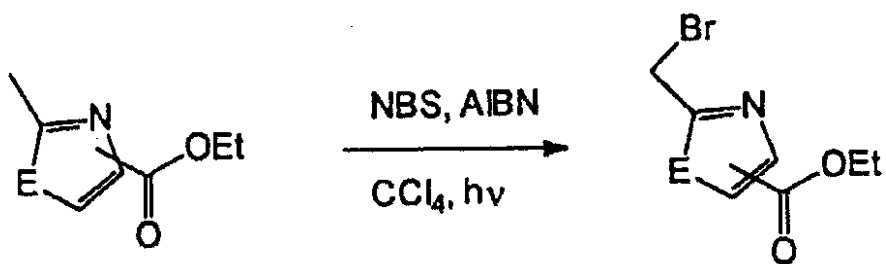
1. 水素化ジイソブチルアルミニウム。
 2. エチルピリジンおよびn-ブチルリチウムから生成されたりチエート化エチルピリジン。
 3. ラネイニッケル、5気圧H₂。
 4. クロマトグラフィにより分離。
- 40

一般反応経路No. 5



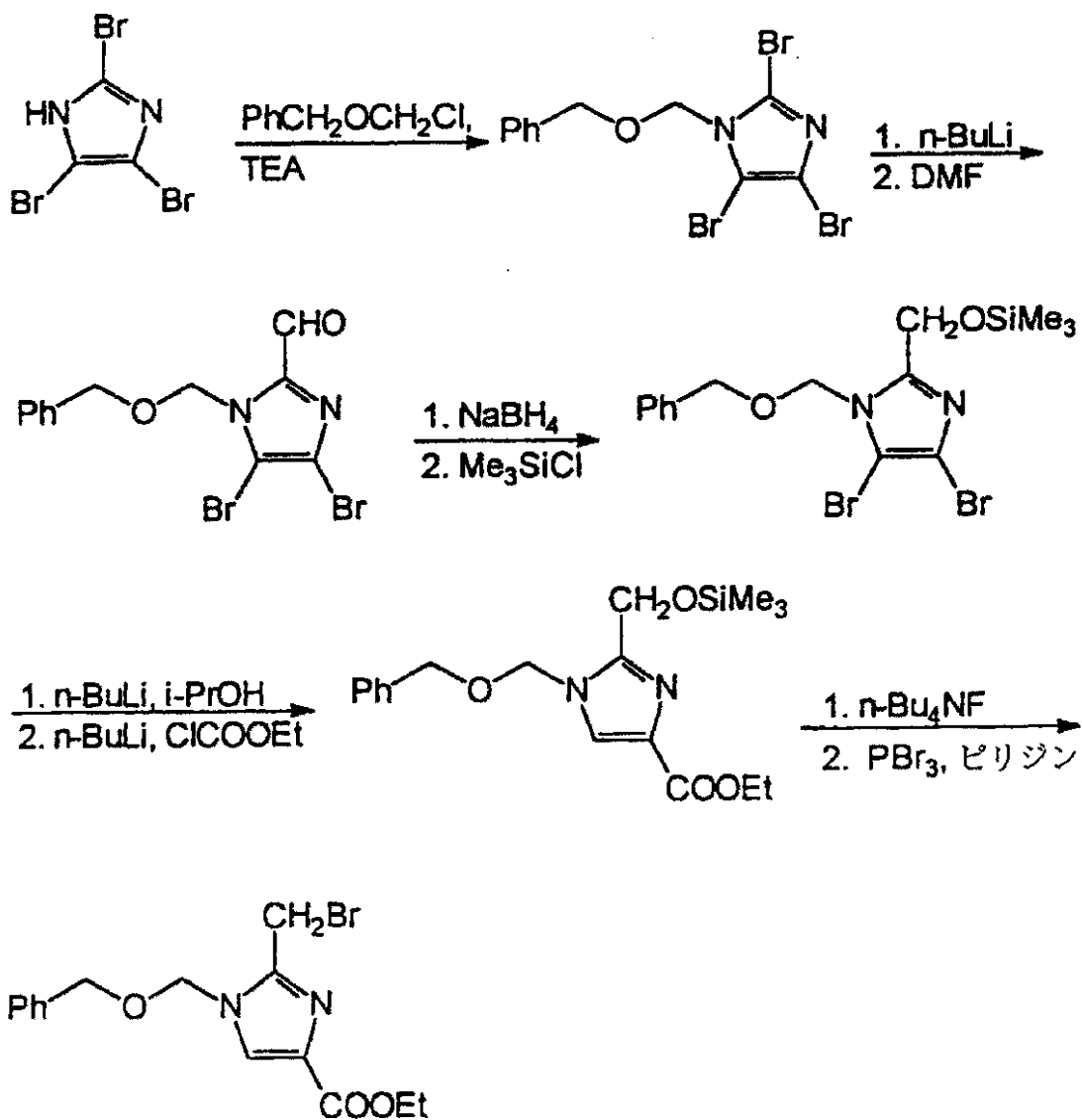
1. トリフェニルホスフィン、ジフェノキシホスホリルアジド、ジエチルアジドジカルボキシレート、THF。
2. 水素化リチウムアルミニウム、THF。
3. THFまたは CH_2Cl_2 中で、カルボン酸 ($\text{R}-\text{COOH}$)、イソブチルクロロホーメートおよび4-メチルホスフィンから製造された混合無水物にチアゾールアミンを添加する。

一般反応経路No. 6



10

一般反応経路No. 7

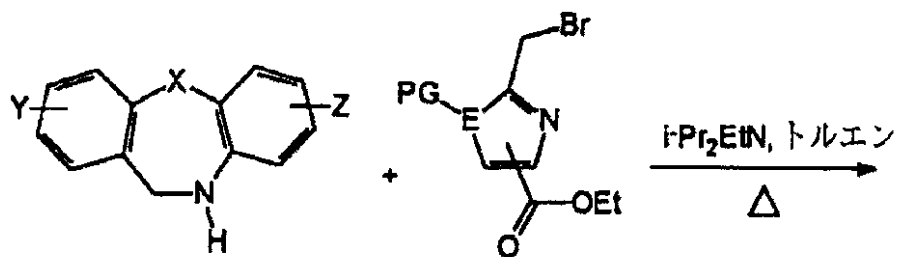


20

30

40

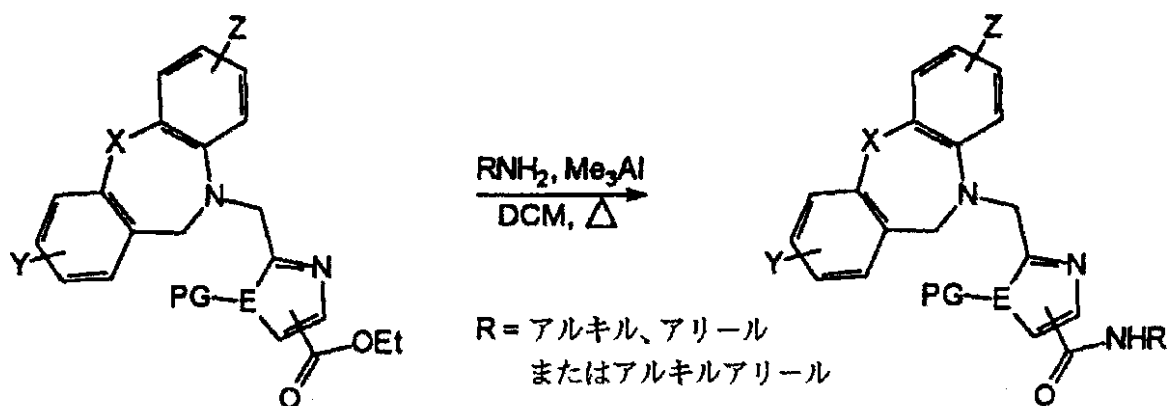
一般反応経路No. 8



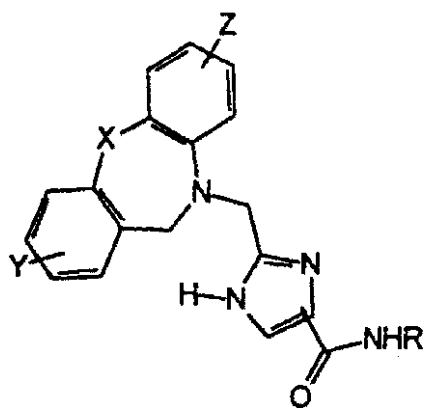
E = N, S, O

PG = E = N の場合の保護基

10

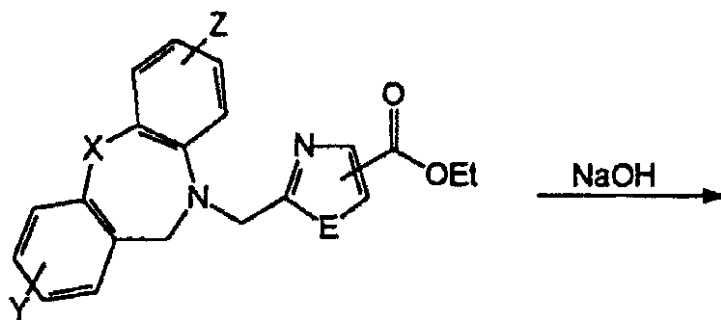
R = アルキル、アリール
またはアルキルアリール

20

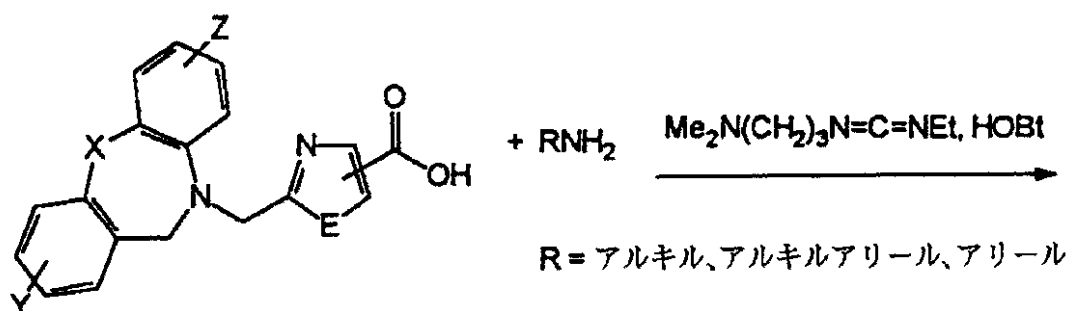
E = N の場合
3N HCl, 2 時間

30

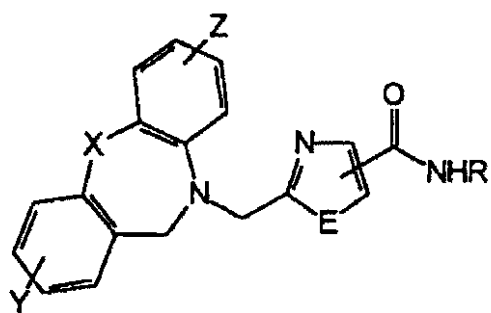
一般反応経路No. 9



10

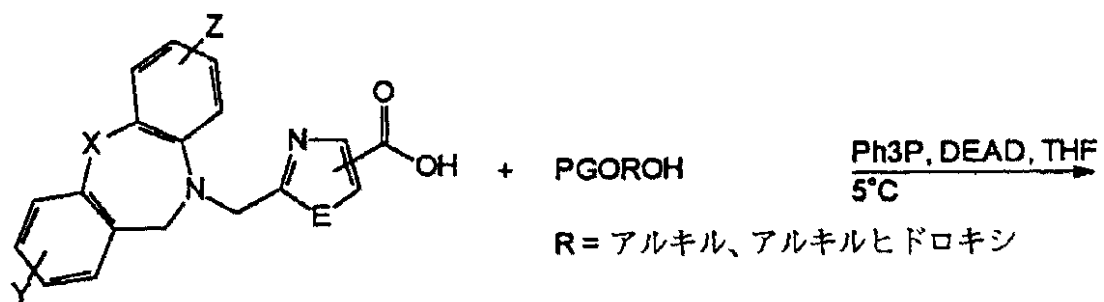


20

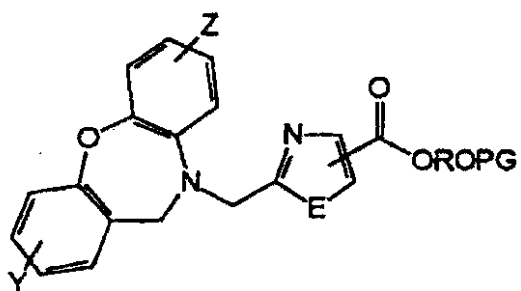


30

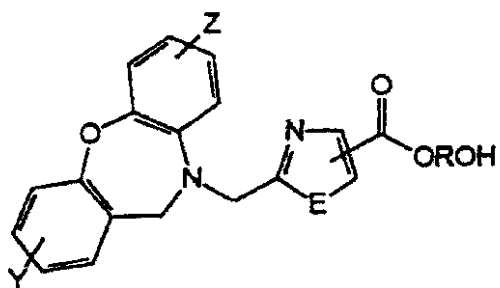
一般反応経路No. 10



10

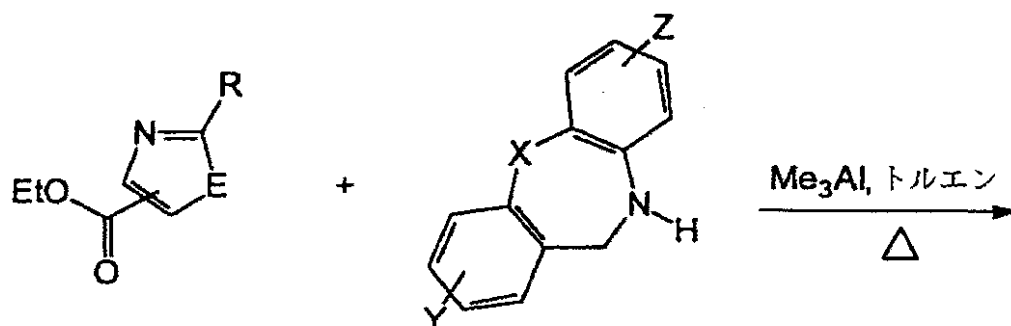


20



30

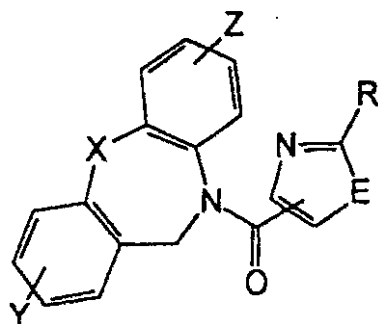
一般反応経路No. 1 1



10

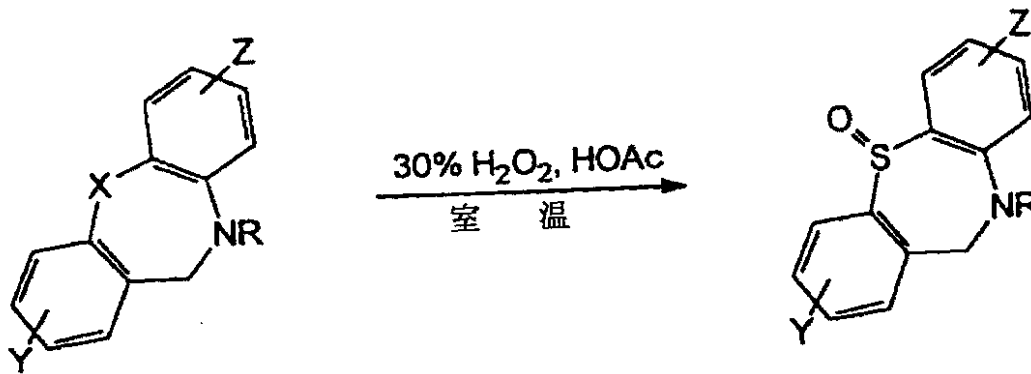
E = S, O, N

R = アルキル、アルキルアリーール、アリーール、アルキレン-S-アルキレン、
アルキレン-SO₂-アルキレン、アルキレン-SO-アルキレン、アル
キレン-O-アルキレン。



20

一般反応経路No. 1 2



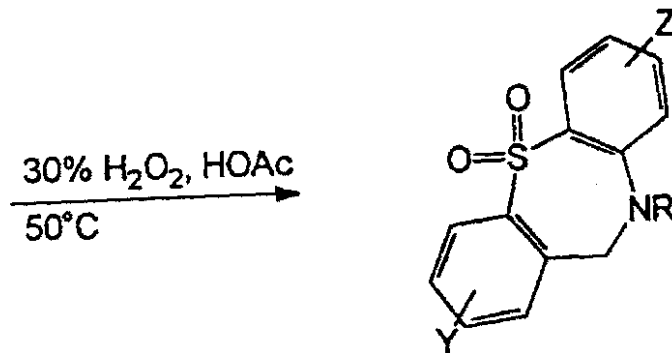
10

式中、

X = 硫黄

R = 相当して置換されている5員芳香族ヘテロ環

20



30

一般反応経路のそれぞれの各工程の実施条件は、慣用であり、周知であり、かつまた広く変更することができる。

当業者に公知の別法もまた、本発明の化合物の合成に使用することができる。

(5) 投与の用量および方式

本発明の化合物およびこれらの化合物の1種または2種以上を医薬上で許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物は、動物における痛みの処置に有用である。通常の技術を有する医師または獣医師は、患者が痛みを感じているか否かを容易に判断することができる。

代表的には、活性成分として式Iで表わされる化合物の1種または2種以上を、1種または2種以上の医薬上で許容される担体と、およびまた場合により1種または2種以上の別の化合物、医薬または物質と混合して含有する、本発明の医薬組成物は、治療に使用される、すなわち医師の指示の下に使用される。これらの組成物の投与量および投与方式は慣用の調剤技術に従い適当に選択される。

40

本発明の医薬組成物は、経口投与用には固形または液体形態で、非経口注射剤として、および(または)直腸または腔投与用に特別に処方することができる。これらの組成物は、経口により、鼻に(例えばスプレーによる)、直腸に、腔内に、腹腔内に、鞘内に、および粉末、軟膏または滴剤により局所に、さらにまた舌下および頬内を包含するいずれか適当な投与経路により、ヒトおよびその他の動物に治療のために投与することができる。好適投与経路は、経口および非経口投与であり、最も好ましい投与方式は経口である。

選択された投与経路に関係なく、適当な水和物の形態で使用できる本発明の化合物、およ

50

び（または）本発明の組成物は、当業者に公知の慣用の方法により、医薬として許容される投与剤型に調剤することができる。

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に対する毒性を伴うことなく、特定の患者、組成物および投与方式に対して所望の治療的応答を獲得するのに有効な量の活性成分が得られるように、変えることができる。

選択された用量レベルは、使用する特定の発明の化合物またはその塩の活性、投与経路、投与の時機、使用された特定の化合物の排泄速度、痛みの重篤度、処置の持続時間、使用された特定の化合物と組み合わせて使用される別の化合物、医薬および（または）物質、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、一般健康状態および以前の病歴などの医療分野で周知の種々の因子に依存して変わる。

10

通常の技術を有する医師または獣医師は、特定の患者の痛みを軽減または排除するのに必要な医薬組成物の有効量を容易に決定し、指示することができる。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物中使用される本発明の化合物の投与量を、所望の治療効果を得るために要する量よりも低いレベルにし、所望の効果が得られるまで、この量を次第に増加していくことができる。

一般に、本発明の化合物の適当な一日薬用量は、治療効果を生じさせるのに有効な最低量である。一般に、約0.001mg～約10g活性化合物/体重kg/日の範囲、さらに好ましくは約1mg～約1000mg活性化合物/体重kg/日の範囲のレベルの投与量が哺乳動物患者に投与される。しかしながら、式いで表わされる化合物またはこのような化合物を含有する医薬組成物の総一日薬用量は、安全医療判定の範囲内で、担当の医師または獣医師により決定される。

20

所望により、活性化合物の有効一日薬用量は、一日の間に適当な間隔で、場合により単位用量形態で、別々に投与される2回、3回、4回、5回、6回または7回以上の分割用量として投与することができる。

本発明の化合物は単独で投与することができるが、当該化合物を医薬製剤（組成物）として投与すると好ましい。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を1種または2種以上の医薬上で許容される担体、およびまた場合によりその他の治療剤とともに含有する。担体はそれぞれ、組成物中の他の成分と適合し、かつまた患者に有害ではないという観点から、「許容される」ものでなければならない。

30

湿潤剤、乳化剤および滑剤（例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）、並びに着色剤、放出剤、被覆剤、甘味剤、風味付与剤および香付与剤、保存剤および酸化防止剤をまた、組成物中に存在させることができる。

医薬上で許容される酸化防止剤の例には、（1）水溶性酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（2）油溶性酸化防止剤、例えばアスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、プロピルガレート、アルファ-トコフェロールなど；および（3）金属キレート形成剤、例えばクエン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが包含される。

本発明の製剤は、経口、鼻、局所（舌下および頬内を含む）、直腸、膺および（または）非経口投与に適する製剤を包含する。これらの製剤は、単位用量剤型で好ましく提供することができる。これらの製剤は調剤技術で周知の方法によって調製することができる。単次用量形態を生成するために、担体物質と組み合わせることができる活性成分（式Iで表わされる化合物）の量は、処置される宿主、特定の投与方式および前記その他の因子の全部に依存して変えられる。単次用量形態を生成するために、担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は一般に、治療効果を生じさせるのに有効な最低量である。一般に、100パーセントの中で、活性成分約1%～約99%、好ましくは約5%～約70%、最も好ましくは約10%～約30%の範囲である。

40

これらの製剤または組成物の調製方法は、本発明の化合物を担体と、およびまた場合により、1種または2種以上の補助成分と配合する工程を包含する。一般に、製剤は、本発明

50

の化合物を液状担体または微粉碎した固形担体、あるいはその両方と組み合わせ、均一にかつまた均質に配合し、次いで必要に応じて、この生成物を成形することによって製造される。

経口投与に適する本発明の製剤は、カプセル、カシェ剤、丸剤、錠剤、トローチ（風味付与した基剤、通常ショ糖とアラビアゴムまたはトラガカントゴムを使用する）、粉末、顆粒の形態で、あるいは水性または非水性液体中の溶液または懸濁液の形態で、あるいはまた水中油型または油中水型液体エマルジョンの形態で、あるいはまたエレキシルまたはシロップの形態で、あるいはまたペストリー（ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアラビアゴムなどの不活性基剤を使用する）の形態で、および（または）口腔洗浄剤の形態であることができ、それぞれ活性成分として、予め定められた量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物はまた、塊剤、舐剤またはペーストとして投与することもできる。

10

経口投与用の本発明の固形剤型（カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒など）においては、活性成分（式Iで表わされる化合物）を1種または2種以上の医薬上で許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および（または）下記の成分のいずれかと混合する：（1）充填剤または展延剤、例えばデンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、および（または）ケイ酸など；（2）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖および（または）アラビアゴムなど；（3）湿潤剤、例えばグリセロールなど；（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩類、および炭酸ナトリウムなど；（5）溶解遅延剤、例えばパラフィンなど；（6）吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物など；（7）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど；（8）吸着剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイなど；（9）滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびその混合物など；および（10）着色剤。カプセル、錠剤および丸剤の場合に、本発明の組成物はまた、緩衝剤を含有することができる。類似の形態の固形組成物はまた、乳糖もしくはラクトースなどの、並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質または硬質充填ゼラチンカプセルの充填物質として使用することもできる。

20

錠剤は、場合により、1種または2種以上の補助成分とともに圧縮または成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑剤、不活性稀釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレートまたは交差結合したナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、適当な機械において、不活性液体稀釈剤により湿らせた粉末状化合物の混合物を成型することによって調製することができる。

30

本発明の組成物の錠剤またはその他の固形剤型、例えば糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒などは、所望により、刻み目を入れることができ、あるいは腸溶被覆およびその他の医薬製剤技術で周知の被覆などのコーティングまたはシェルを施して調製することができる。これらはまた、その中の活性成分のゆっくりした、または遅延した放出が得られるように処方することもでき、この場合には、例えば所望の放出プロフィールを得るために、種々の割合でヒドロキシプロピルメチルセルロースを、あるいはその他のポリマーマトリックス、リボソームおよび（または）極小球体を使用する。これらはまた、例えば細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用の直前に、無菌の水またはその他の無菌注射用媒質中に溶解することができる無菌固形組成物の形態の場合に、殺菌剤を配合することにより、殺菌することができる。これらの組成物はまた、所望により、不透明化剤を含有することができる、また活性成分（1種または2種以上）を、好ましくは胃腸器管のある部位のみに、所望により遅延様相で放出する組成物の形態であることもできる。埋め込み式の組成物を使用することもでき、これはポリマー材料およびワックスを含有する。活性成分はまた、必要に応じて1種または2種以上の前記賦形剤を用いて、マイクロカプセルの形

40

50

態にすることもできる。

本発明の化合物の経口投与用の液状剤型には、医薬として許容されるエマルジョン、ミクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエレキシルが含まれる。これらの液状剤型は、活性成分（前記のとおり式Iで表わされる化合物）に加えて、当技術で慣用の不活性希釈剤、例えば水またはその他の溶剤、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルピタンの脂肪酸エステル、およびまたその混合物を含有することができる。

10

不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、風味付与剤、着色剤、香料および保存剤などの助剤を含有することができる。

懸濁液は、活性化化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレン、ソルビトールおよびソルピタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロオキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントゴムおよびまたその混合物などを含有する。

直腸または腔投与用の本発明の医薬組成物は、座薬として提供することができ、この座薬は、1種または2種以上の本発明の化合物を、1種または2種以上の適当な無刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、このような賦形剤または担体には、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、座薬用ワックスまたはサリチル酸塩が含まれる。座薬は、室温において固体であるが、体温で液化し、従って直腸または腔空洞内で溶融して、活性化化合物を放出する。

20

腔投与に適する本発明の製剤にはまた、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレーが含まれ、これらは適当であることが当業者に知られている担体を含有する。

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤型には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、貼付剤および吸入剤が含まれる。活性成分を無菌条件の下に、医薬上で許容される担体と、およびまた必要に応じて、保存剤、緩衝剤または推進剤と混合することができる。

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化化合物に加えて、賦形剤、例えば動物性および植物性脂肪、油類、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン類、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化アエンまたはその混合物を含有することができる。

30

粉末およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えば乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーはさらに、慣用の推進剤、例えばクロロフルオロ炭化水素およびブタンおよびプロパンなどの揮発性未置換炭化水素を含有することができる。

経皮貼付剤は、本発明の化合物を身体に制御放出する附加利点を有する。この剤型は、適当な媒質中に化合物を溶解または分散させることにより製造することができる。皮膚を横切る化合物の流動を強めるために、吸収強化剤を使用することもできる。この流動速度は、速度制御膜を使用するか、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることによって制御することができる。

40

眼用製剤、眼用軟膏および粉末溶液などはまた、本発明の範囲内にある。

非経口投与に適する本発明の医薬組成物は、1種または2種以上の医薬上で許容される、無菌の等張水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、あるいはまた使用の直前に、無菌の注射溶液または分散液中で再構成することができる無菌粉末と組み合わせて、本発明の化合物の1種または2種以上を含有する。この組成物はまた、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、組成物を意図する摂取者の血液と等張にする溶質、懸濁剤あるいは増粘剤を含有することができる。

50

本発明の医薬組成物に使用できる適当な水性および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール類（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびまたその適当な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）および注射用有機エステル類（例えばオレイン酸エステル）が包含される。適度の流動性は、例えばコーティング物質（例えばレシチン）を使用することによって、分散液の場合に、要求される粒子サイズを維持することによって、およびまた界面活性剤を使用することによって、維持することができる。

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有することができる。微生物の作用の防止は、各種の抗細菌剤および抗カビ剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを配合することによって確保することができる。等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に配合することが望ましいこともある。さらにまた、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンのような吸収を遅らせる助剤を配合することによって、延長された期間にわたり吸収される注射用医薬剤型にすることもできる。

いくつかの場合に、医薬の効果を延長させるために、皮下または筋肉注射からの医薬の吸収を遅くすることが望まれることがある。これは貧弱な水溶解性を有する結晶形または無定形の液状懸濁液を使用することによって達成することができる。この場合の医薬の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は結晶の大きさおよび結晶型に依存する。別法として、非経口投与した医薬剤型の遅延吸収は、医薬を油性媒質中に分散または懸濁することによって達成することもできる。

注射用のデポー剤型は、ポリラクチド-ポリグリコライドなどの生体分解性ポリマー中で医薬の極小封入マトリックスを形成することによって製造される。医薬対ポリマーの割合、およびまた使用された特定のポリマーの種類に依存して、医薬の放出速度を制御することができる。他の生体分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が包含される。デポー型注射用製剤はまた、生体組織に適合できるリポソームまたはマイクロエマルジョンに、医薬を取り込ませることによって製造される。

注射用材料は、例えば細菌保留フィルターを通して濾過することにより、または無菌固形組成物の形態の場合に、使用の直前に、無菌水または他の無菌注射用媒質に溶解または分散させることができる殺菌剤を配合することによって、殺菌することができる。

これらの組成物は、単位用量または多回用量のシールした容器、例えばアンプルおよびバイアル中に入れて提供することができ、また凍結乾燥状態で保存することができ、この凍結乾燥物は、使用の直前に、注射用水などの無菌液体担体を添加することを必要とするのみである。即時使用用の注射溶液および懸濁液は、前記形態の無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

本発明の組成物はまた、投与に適した下記の形態を包含する動物用製剤の形態で使用することもできる：（１）経口投与、例えば水薬（水性または非水性の溶液または懸濁液）、錠剤、塊剤、粉末、顆粒または飼料と混合するペレット、舌に施すためのペースト；（２）非経口投与、例えば無菌溶液または懸濁液として皮下、筋肉内または静脈注射することによる、あるいは相当する場合に、乳房中への注射による（この場合には、懸濁液または溶液を動物の乳房中にその乳頭を経て導入する）；（３）局所施用、例えば皮膚に施用するクリーム、軟膏またはスプレーによる；あるいは（４）腔内投与、例えばペッサリー、クリームまたはフォームによる。

本発明の種々の態様を若干の特定の態様に係わりここに説明したが、本発明の精神内にある数多くの修正および変更は、当業者に認識されるであろう。これらの修正および変更はここに記載され、特許請求されている本発明の範囲内にある。

（６）例

下記の例は、本発明の化合物の製造方法、並びに本発明の他の多様およびまたこれにより達成された結果を、さらに詳細に説明し、例示するものである。相当する場合に、本発明の種々の態様に係わる説明および実施方法を記載する。これらの例は本発明を単に説明しようとするものであって、精神および範囲の両方で本発明を制限するものではない。これ

10

20

30

40

50

らの例に記載されている製造方法の条件および処理に係る公知の変法を本発明の化合物の製造、並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物の製造に使用できることは、当業者の容易に理解できることである。

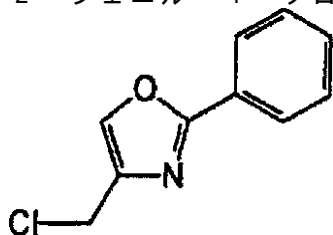
これらの例において、別段の記載がないかぎり、部はいずれも重量によるものである。これらの例で使用した装置はいずれも、市販されている。別段の記載がないかぎり、これらの例で使用した出発物質はいずれも、市販されている。これらの物質の供給源には、Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)、Boehringer Mannheim Biochemicals (Indianapolis, IN)、Fluka Chemical Corp. (Ronkonkoma, NY)、Chemical Dynamics Corp. (South Plainfield, NJ) および Trans World Chemicals (Rockville, MD) が包含される。出発物質の大部分は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) から入手した。

10

これらの例におよび本明細書全体を通して引用されている特許および刊行物をいずれも、これらが従来技術であることを承認することなく、引用してここに組み入れる。

例 1

2 - フェニル - 4 - クロロメチルオキサゾール (1)



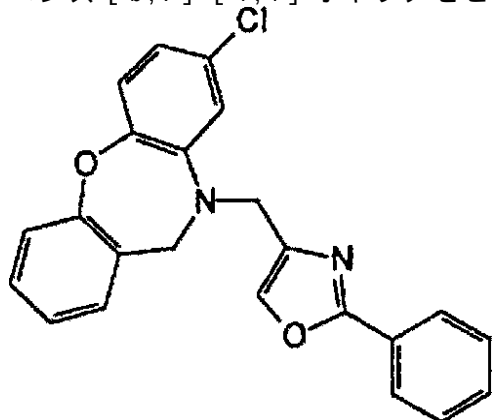
20

化合物 1 の合成は、I. Smiti, E. Chindris による Arch. Pharmaz. 1971, 304, 425 に記載されている。

固形のベンズアミド (12.1g) および 1,3 - ジクロロアセトン (12.6g) を丸底フラスコ中で一緒に混合し、アルゴン雰囲気の下に、120 で 2 時間加熱した。この反応混合物を 25 で 1 時間冷却させ、次いで濃 H₂SO₄ (50ml) を添加した。生成するシロップ状物を氷上に注ぎ入れ、沈殿を濾別し、水で洗浄し、次いで乾燥させ、化合物 1 13.3g を得た。

例 2

8 - クロロ - 10,11 - ジヒドロ - 10 - [(2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メチル] ジベンズ [b, f] [1,4] オキサゼピン (2)



40

8 - クロロ - 10,11 - ジヒドロジベンズ [b, f] [1,4] オキサゼピンは、米国特許第 3,534,019 号に記載の方法で合成される (この特許の記載を引用してここに組み入れる) 。簡単に説明すると、2,5 - ジクロロ - ニトロベンゼン 200 部を、160 に加熱、攪拌し、次いでサリチルアルデヒドのカリウム塩 160 部を 30 分間にわたり添加した。この添加が完了した後に、発熱反応が生じ、温度は約 195 に上昇した。この反応が静まるまで、加熱を中止し、次いでこの混合物を 150 で 1 時間加熱した。この混合物を冷却し、氷および水を添加し、次いでエーテルにより抽出した。このエーテル層を濾過して、不溶性物質を分離し、生成した溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。このエーテル溶剤を蒸発させ、残

50

留する油状物をヘキサンとベンゼンとの混合物から再結晶させ、約100~101 の融点を有する 2 - (2 - ニトロ - 4 - クロロ - フェノキシ) ベンズアルデヒドを得た。

エタノール800部中の前項で得られたエーテル化合物55部の溶液を、ラネイニッケル触媒上で室温および大気圧において、水素添加した。水素の吸収が止んだ時点で、触媒を濾過により分離し、次いでこのエタノール溶液を蒸発させた。この残留物をヘキサン500容量部中に溶解し、濾過し、次いで冷却させた。帯黄白色結晶を得た。この生成物を濾過により分離し、約94~95 の融点を有する 8 - クロロ - 10,11 - ジヒドロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサアゼピンを得た。

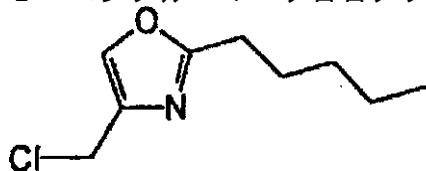
アセトニトリル中の化合物 1 (1.85g)、8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサアゼピン (2.0g)、炭酸カリウム (2.4g) およびヨウ化カリウム (225mg) の混合物を、24時間還流させた。この溶媒を減圧の下に分離し、残留物を酢酸エチル (EtOAc) と H₂O とに分配し、次いで HCl (1H) およびブライン (飽和) により抽出し、無水 H₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで蒸発させて、油状物を得た。この油状物を中圧液体クロマトグラフィ (MPLC) においてシリカゲルクロマトグラフィに付し、CH₂Cl₂ : ヘキサン ; CH₂Cl₂ に対して 3 : 7、100% の勾配により溶離して、油状物を得た。この生成物をエタノール (EtOH) / HCl で処理し、次いでジエチルエーテル (Et₂O) により沈殿させ、減圧の下に置き、黄色泡状物 (1.18g) を得た。C₂₃H₁₇N₂O₂Cl · 0.05HCl に対する C、H、N、Cl :

計算値 : C : 70.71 ; H : 4.40 ; N : 7.17 ; Cl : 9.53

実測値 : C : 70.62 ; H : 4.57 ; N : 7.08 ; Cl : 9.59

例 3

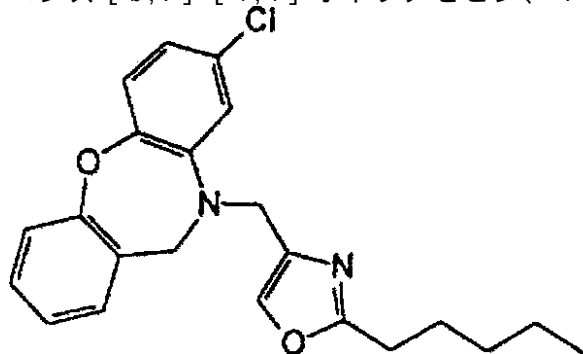
2 - ペンチル - 4 - クロロメチル - オキサゾール (3)



化合物 3 の合成は、上記例 1 と同様に行った。固形のヘキサノアミド (5g) および 1,3 - ジクロロアセトン (5.5g) を丸底フラスコ中で一緒に混合し、アルゴン雰囲気の下に 120 °C で 2 時間加熱した。この混合物を 25 °C で 1 時間冷却させ、次いで濃 H₂SO₄ (50ml) を添加した。生成するシロップ状物を氷上に注ぎ入れ、次いで NaOH (1M) により pH を 10 に調整した。生成する溶液を CHCl₃ により抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、次いで蒸発させ、褐色液体 (1.56g) を得た。この生成物を Still 等に従い (J.Org.Chem., 1978, 43, 2923)、EtOAc 中のシリカゲルにおいてクロマトグラフィに付し、化合物 3 を黄色液体として得た (1.4 g)。

例 4

10 - [(2 - ペンチル - 4 - オキサゾリル) メチル] - 8 - クロロ - 10,11 - ジヒドロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサアゼピン、1 塩酸塩 (4)



テトラヒドロフラン (THF) 10ml 中の 8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサアゼピン (617mg) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気の下に - 78 °C において、n - BuLi (1.1ml、2.5M) を添加した。この溶液を 0 °C まで冷却させ、次いで - 78 °C に冷却させ、次いで THF (4 ml) 中の化合物 3 (500mg) を添加した。この反応溶液を 25 °C まで温め、EtOAc 上に注ぎ入

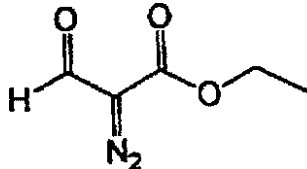
れ、ブラインにより抽出し、次いで乾燥させた (Na_2SO_4)。この残留物をフラッシュクロマトグラフィに付し (シリカゲル、 CH_2Cl_2 :ヘキサン (3:7))、油状物 (600mg) を得た。この油状物をエーテル中に溶解し、次いでHCl/ジオキサン の添加により沈殿させた。生成する沈殿を採取し、次いで乾燥させ、化合物 4 (385mg) を得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ に対する C、H、N、Cl:

計算値:C:63.01;H:5.77;N:6.68;Cl:16.91.

実測値:C:62.65;H:5.87;N:6.58;Cl:17.02.

例 5

エチル 2 - ジアゾ - 3 - オキソ - プロパノエート (5)



10

化合物 5 は、F.M.Stojanovic、Z.Arnoldによる Coll.Czech.Chem.Commun, 1967, 32, 2155 ~ 2160 に従い合成した。

(クロロメチレン) - ジメチルアンモニウムクロライド (12, 5ml; 0.025モル) の 2M クロロホルム溶液を、15分間にわたり、エチルジアゾアセテート (5.7g; 0.05モル) により処理した。温度は - 5 ~ + 10 に維持し、この反応混合物を次いで、室温で 1 時間放置した。全量 800ml (0.036モル) の窒素を通した。溶媒を減圧の下に蒸発させ、残留物を無水エーテルにより処理し、生成する沈殿 (4.42g) を濾別した。このエーテル濾液から、エチルクロロアセテートを得た、沸点: 130 ~ 136、 n_{20}^D : 1.4242。この沈殿を 10% 酢酸水溶液中に溶解し、この溶液を数時間放置した。分離した油状生成物を、エーテルにより繰り返し抽出した。このエーテル抽出液を集め、塩化ナトリウム飽和溶液、10% 炭酸水素カリウム水溶液、次いで 10% 硫酸水溶液により順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで蒸留して、1.7g (48%) のエステル化合物 5 を得た、沸点: 35 ~ 36 / 0.7mmHg または 82 ~ 83 / 10mmHg (浴温度: n_{20}^D : 1.4792)。

20

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (142.1) に対する分析値:

計算値: 42.25% C, 4.26% H, 19.71% N;

実測値: 42.65% C, 4.42% H, 19.57% N.

30

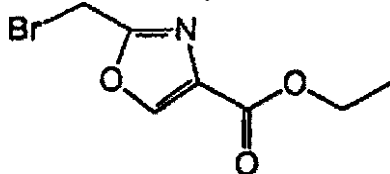
紫外線スペクトル (エタノール):

λ_{max} 217 および 249nm (log 4.24 および 4.08)。

分子量 (質量スペクトルから): 142.

例 6

エチル 2 - (ブロモメチル) - 4 - オキサゾールカルボキシレート (6)



40

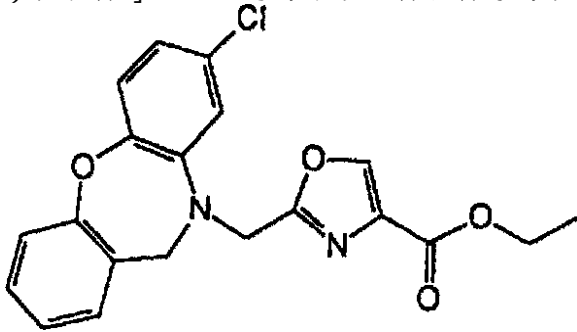
化合物 6 は、A.R.Gangloff 等の方法 (J.Org.Chem., 1992, 57, 4797 ~ 4799) に従い合成した。

プロモアセトニトリル 50ml に、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 0.12g を添加した。このロジウムアセテートの攪拌溶液を 70 に加熱し、ここにシリンジポンプを経て、5ml/時間の速度で、化合物 5 (2.84g、20ミリモル) のプロモアセトニトリル溶液 50ml を滴下して添加した。この添加が完了した時点で、この反応混合物をさらに 8 時間、70 に維持した。この反応混合物から過剰のプロモアセトニトリルを蒸留により除去した。この残留物を、ヘキサンおよびジクロロメタンで洗浄したシリカゲルのパッドを通して濾過した。このジクロロメタン洗浄液から溶剤を減圧で除去した。化合物 6 の収量は、3.67g (78%) であった。

例 7

50

エチル 2 - [(8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 4 - オキサゾールカルボキシレート (7)



10

トルエン50ml中の8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン (1.16g、 5 ミリモル) に、化合物 6 (1.17g、 5 ミリモル)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.7ml、 10ミリモル) およびNaI (5mg) を添加した。この反応混合物を24時間加熱還流させた。この反応混合物を、シリカゲルのカラムに直接に注ぎ入れ、Still等 (上記) に従いクロマトグラフィに付した。化合物 7 の収量は、1.38g (72%) であった。

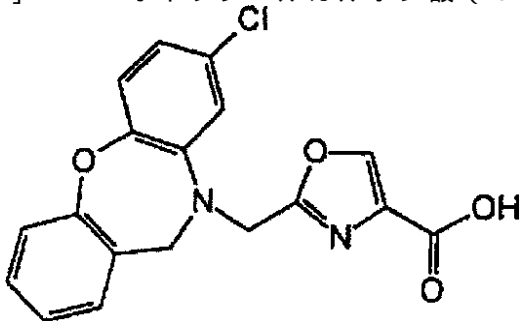
C₂₀H₁₈N₂O₄Clに対する分析値 :

計算値 : C : 62.42 ; H : 4.45 ; N : 7.28 ; Cl : 9.21 .

実測値 : C : 62.14 ; H : 4.42 ; N : 7.25 ; Cl : 9.10 .

例 8

2 - [(8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 4 - オキサゾールカルボン酸 (8)



20

30

MeOH : THF (1 : 1) 10ml中の化合物 7 (0.56g、 1.5ミリモル) の攪拌溶液に、N NaOH 4, 5 mlを添加した。1時間後に、この反応混合物をpH3に調整した。この有機溶媒を減圧の下に除去した。白色沈殿を濾別し、水により洗浄し、次いで減圧オープン中で60 において乾燥させた。化合物 8 の収量は、0.48g (89%) であった。C₁₈H₁₃N₂O₄Clに対する分析値 :

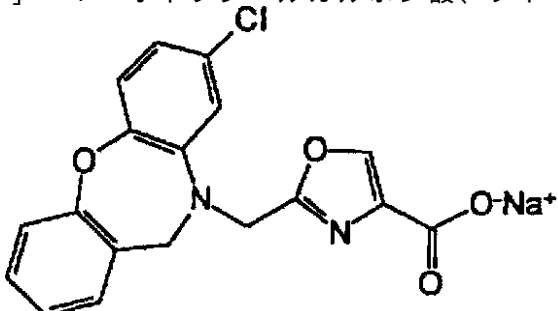
計算値 : C : 60.60 ; H : 3.67 ; N : 7.85 ; Cl : 9.94 .

実測値 : C : 60.56 ; H : 3.67 ; N : 7.86 ; Cl : 10.24 .

例 8A

2 - [(8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 4 - オキサゾールカルボン酸、ナトリウム塩 (8A)

40



水2ml中の化合物 8 (0.063g、 0.177ミリモル) の溶液に、N NaOH 0.177mlを添加し

50

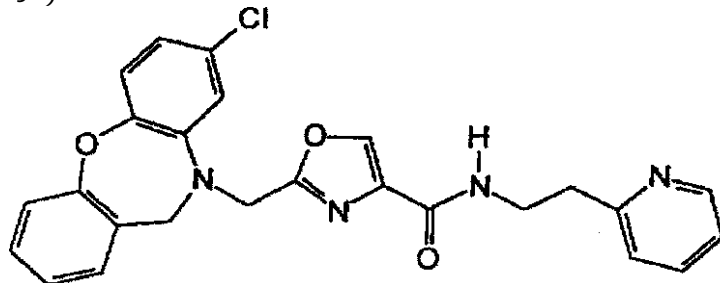
た。この溶液を凍結乾燥させ、化合物 8 のナトリウム塩を得た。 $C_{18}H_{12}N_2O_4ClNa \cdot 1.5H_2O$ に対する分析値：

計算値：C:53.28;H:3.73;N:6.90.

実測値：C:53.54;H:3.78;N:6.94.

例 9

2 - [(8 - クロロベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H - イル) メチル] - N - [2 - (2 - ピリジニル) エチル] - 4 - オキサゾールカルボキシアミド、塩酸塩 (9)



10

ジメチルアセトアミド (DMA) 5ml 中の化合物 8 (0.47g、1.3ミリモル) の攪拌溶液に、氷浴中において、2 - (2 - エチルアミノ) ピリジン (0.17g、1.6ミリモル)、N,N - ジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド塩酸塩 (0.31g、1.6ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22g、1.6ミリモル) およびトリエチルアミン (0.23ml) を添加した。室温まで温めながら、この反応混合物を一夜にわたり攪拌した。この反応混合物に、EtOAc25ml および H_2O 25ml を添加した。この有機層を 2 × 25ml の H_2O により洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧の下に濃縮し、遊離塩基 0.51g (85%) を得た。この残留物を、 Et_2O 100ml に溶解し、ここに 6.8N HCl / ジオキサンを添加した。この沈殿を濾別し、 Et_2O により洗浄し、次いで減圧オープン中で 60 °C において乾燥させた。 $C_{25}H_{21}N_4O_3ClNa \cdot 1.2HCl \cdot 0.3H_2O$ に対する分析値：

20

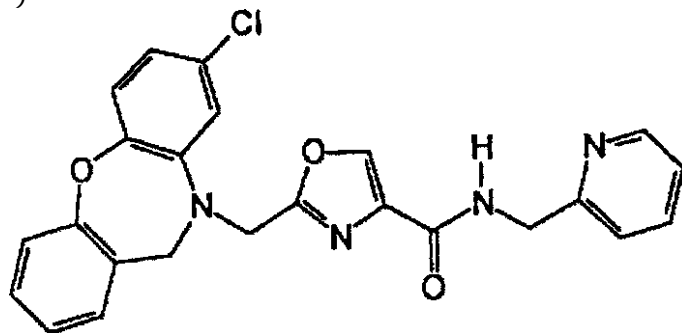
計算値：C:58.78;H:4.51;N:10.98;Cl:14.87.

実測値：C:58.50;H:4.44;N:10.66;Cl:15.29.

例 10

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - N - (2 - ピリジニルメチル) - 4 - オキサゾールカルボキシアミド、1 塩酸塩 (10)

30



40

化合物 10 は、2 - アミノメチルピリジン (0.073g、0.67ミリモル) を使用して、化合物 9 と同一の方法で製造した。化合物 10 の収率は、58% であった。 $C_{24}H_{19}N_4O_3Cl \cdot 0.9HCl \cdot 0.5H_2O$ に対する分析値：

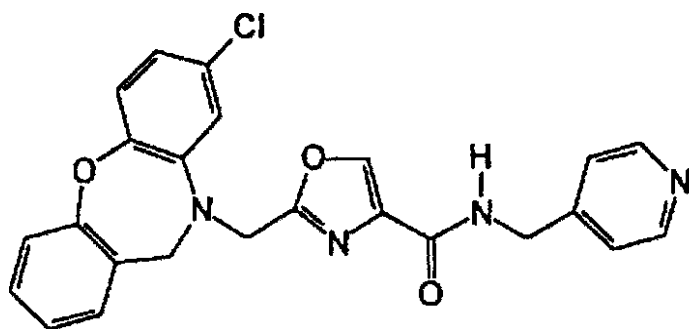
計算値：C:58.98;H:4.31;N:11.46;Cl:13.78.

実測値：C:59.13;H:4.27;N:11.44;Cl:13.73.

例 11

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - N - (4 - ピリジニルメチル) - 4 - オキサゾールカルボキシアミド、1 塩酸塩 (11)

50



化合物11は、4 - アミノメチルピリジン0.67ミリモルから出発して、化合物9と同一の方法で製造し、化合物11を0.14g (56%) の収量で得た。 10

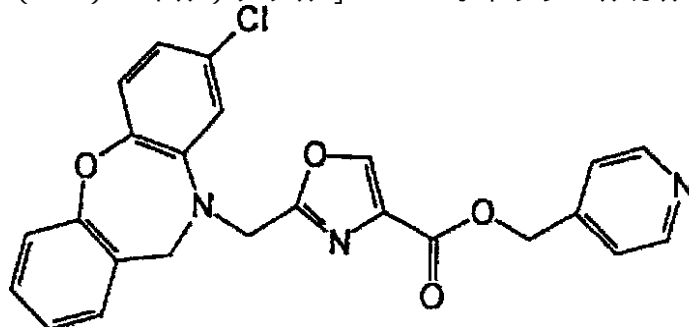
$C_{24}H_{19}N_4O_3Cl \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ に対する分析値：

計算値：C:56.48;H:4.54;N:10.98;Cl:13.89.

実測値：C:56.79;H:4.54;N:10.70;Cl:13.59.

例12

4 - ピリジニルメチル 2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 4 - オキサゾールカルボキシレート、塩酸塩 (12)



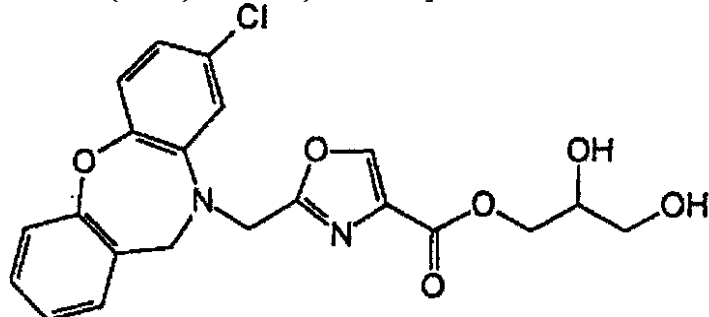
化合物12は、4 - ヒドロキシメチルピリジン (0.45g、0.45ミリモル) から出発して、化合物9と同一の方法で製造した。 $C_{24}H_{28}N_3O_4Cl \cdot 1.6HCl \cdot 0.4H_2O$ に対する分析値：

計算値：C:56.15;H:4.00;N:8.18;Cl:17.95.

実測値：C:55.99;H:4.11;N:8.07;Cl:18.07. 20

例13

2,3 - ジヒドロキシプロピル 2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 4 - オキサゾールカルボキシレート (13)



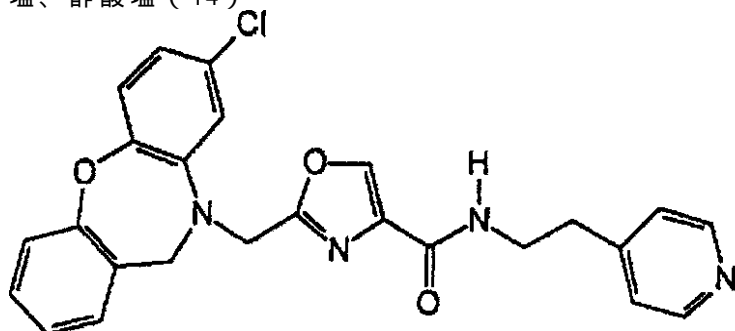
氷浴冷却したTHF10ml中の化合物8 (0.36g、1ミリモル) の溶液に、ソルケタール (0.26g、2ミリモル)、トリフェニルホスフィン (0.29g、1.1ミリモル) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.22g、1.1ミリモル) を添加した。氷浴温度で2時間撹拌した後に、この反応混合物を室温まで温め、16時間撹拌した。この反応混合物を前記のとおりクロマトグラフィに付した。この保護した生成物をN HClにより処理し、アセトニドを分離した。この反応混合物を再度、クロマトグラフィに付し、化合物13を得た。 $C_{24}H_{19}N_2O_6Cl \cdot 0.1HCl$ に対する分析値：

計算値：C:58.05;H:4.43;N:6.45;Cl:8.98. 40

実測値:C:57.68;H:4.38;N:6.34;Cl:9.08.

例14

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - N - [2 - (4 - ピリジニル) エチル] - 4 - オキサゾールカルボキシアミド、塩酸塩、酢酸塩 (14)



10

DCM5ml中の化合物7 (0.19g、0.5ミリモル) の攪拌溶液に、4 - (2 - アミノエチル) ピリジン (0.065g、0.6ミリモル) およびトリメチルアルミニウム (2M溶液、0.3ml) を添加した。この反応混合物を5時間加熱還流させた後に、この反応混合物をN NaOH5mlに添加した。この有機層をH₂O5mlにより洗浄した。この有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧の下に濃縮した。この生成物を前記のとおりクロマトグラフに付した。この遊離塩基を酢酸中に溶解し、N HClにより処理し、次いで凍結乾燥させ、0.0

20

6g (26%) の化合物14を得た。

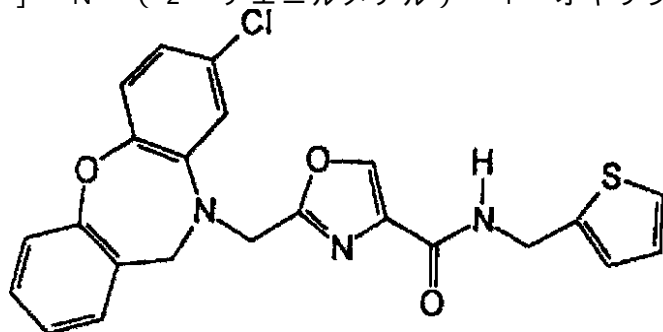
C₂₅H₂₁N₄O₃Cl · 1.5HCl · 1.5H₂O · 0.6HOAcに対する分析値 :

計算値:C:54.38;H:4.86;N:9.68;Cl:15.32.

実測値:C:54.78;H:4.65;N:9.33;Cl:15.01.

例15

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - N - (2 - チエニルメチル) - 4 - オキサゾールカルボキシアミド (15)



30

化合物15は、2 - アミノメチルチオフェン (0.06g、0.5ミリモル) から出発して、化合物14と同一の方法で製造し、0.10g (45%) を得た。

C₂₃H₁₈N₃O₃ClSに対する分析値 :

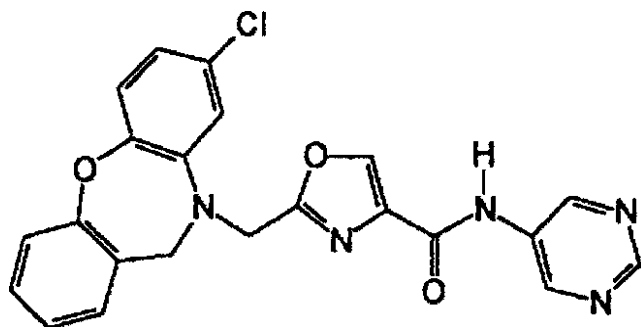
計算値:C:60.81;H:3.93;N:9.10;Cl:7.84.

実測値:C:61.13;H:4.01;N:9.30;Cl:8.52.

40

例16

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - N - 5 - ピリジニル - 4 - オキサゾールカルボキシアミド (16)



化合物16は、2 - アミノピリミジン (0.06g、0.5ミリモル) から出発して、化合物15と 10
同一の方法で製造し、0.19g (86%) を得た。

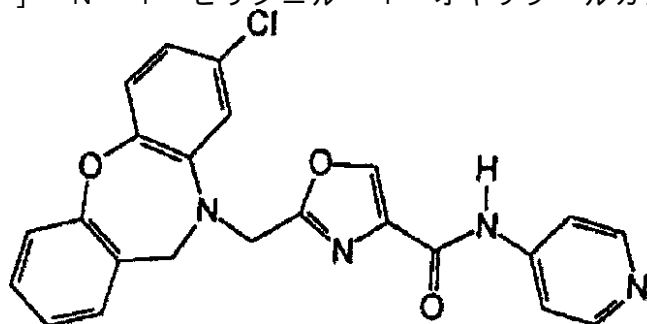
$C_{22}H_{16}N_5O_3Cl \cdot 0.2H_2O$ に対する分析値：

計算値：C:60.40;H:3.78;N:16.01;Cl:8.10.

実測値：C:60.38;H:3.85;N:15.92;Cl:8.20.

例17

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル]
- N - 4 - ピリジニル - 4 - オキサゾールカルボキサミド、塩酸塩 (17)



化合物17は、2 - アミノピリジン (0.05g、0.5ミリモル) から出発して、化合物15と同 20
一の方法で製造し、0.10g (45%) を得た。

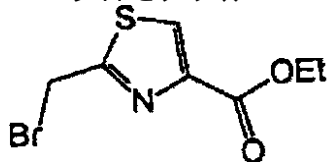
$C_{23}H_{17}N_4O_3Cl \cdot 0.6HCl \cdot 0.2H_2O$ に対する分析値：

計算値：C:60.27;H:3.96;N:12.22;Cl:12.38.

実測値：C:60.03;H:3.96;N:12.07;Cl:12.27.

例18

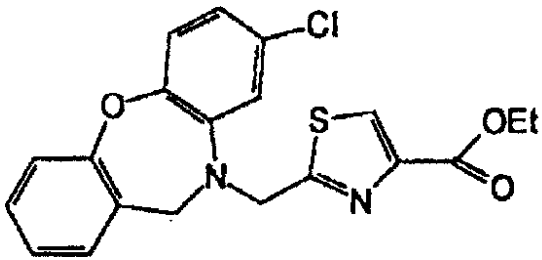
2 - ブロモメチル - 4 - カルボキシエチル - チアゾール (18)



CCl_4 (1 リットル) 中の 4 - カルボキシエチル - 2 - メチルチアゾール (30.3g) の攪 40
拌溶液に、NBS (37.7g) およびAIBN (2.2g) を添加した。生成する混合物を還流させ、次
いで紫外部光を 4 時間照射した。この混合物を室温まで冷却し、次いで濾過した。この溶
液をフラッシュクロマトグラフィに付し (CH_2Cl_2) 、赤色油状物36.6gを得た。この物質
は、さらに精製することなく使用した。

例19

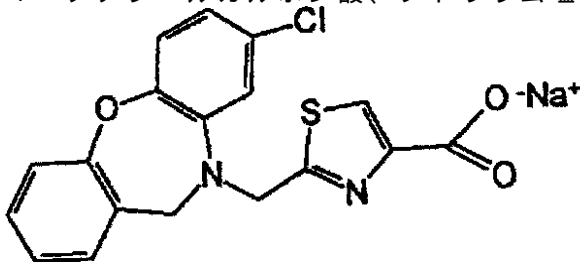
エチル 2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル)
メチル] - 4 - チアゾールカルボキシレート (19)



8 - クロロジベンズオキサゼピン (4g) およびトルエン (500ml) 中の化合物18 (8g)、ジイソプロピルエチルアミン (4.5g) およびヨウ化ナトリウム (500mg) の溶液を、N₂雰囲気の下に20時間、還流させた。この反応混合物を冷却させ、次いでシリカゲルにおいてクロマトグラフィに付し (CH₂Cl₂)、粗製生成物6.46gを黄色固形物として得た。この生成物を次いで、エタノールから結晶化し、化合物19を白色固形物として得た (3.4g)。DSC:151.29。C₂₀H₁₇N₂O₃SCI に対する分析値：
 計算値:C:59.92;H:4.27;N:6.99;Cl:8.84;S:8.00。
 実測値:C:59.78;H:4.29;N:6.95;Cl:8.78;S:8.63。

例20

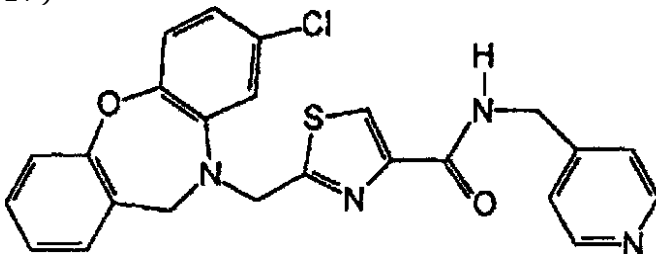
2 - [(8 - クロロベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 , (11H) イル) メチル] - 4 - チアゾールカルボン酸、ナトリウム塩 (20)



THF (30ml) 中の化合物19 (1.72g)、MeOH (15ml) およびNaOH (1M、13ml) の溶液を、1時間撹拌した。溶媒を減圧の下に減少させ、白色沈殿を得た。この沈殿を濾別し、冷水により洗浄し、次いで減圧の下に乾燥させ、化合物20 1.7gを白色固形物として得た。C₁₈H₁₂N₂O₃SCINa × 0.75H₂O に対する分析値：
 計算値:C:52.95;H:3.33;N:6.86;Cl:8.68;S:7.85。
 実測値:C:53.29;H:3.11;N:6.85;Cl:8.59;S:7.37。

例21

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 , (11H) イル) メチル] - N - (4 - ピリジニルメチル) - 4 - チアゾールカルボキシアミド、酢酸塩、塩酸塩 (21)



Et₃N (81mg) およびDMF (5ml) 中の化合物20 (300mg) および4 - アミノメチルピリジン (92mg) の撹拌溶液に、N₂雰囲気の下に0 で、HOBT (109mg) およびEDC (155mg) を添加した。この反応混合物を室温までゆっくり温め、次いで20時間撹拌した。溶媒を除去して、次いでEtOAc (400ml) を添加し、次いでブライン (4 × 100ml) により抽出し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、白色固形物365mgを生成させた。この生成物をフラッシュクロマトグラフィに付し、白色固形物251mgを得た。この生成物をHCl (1M、6ml) 中に溶解し、次いで凍結乾燥させ、氷酢酸 (10ml) から再結晶させ、化合物21を白色泡状物として得た (275mg)。C₂₄H₁₉N₄O₂SCI × 1.66HCl × 1AcOH ×

10

20

30

40

50

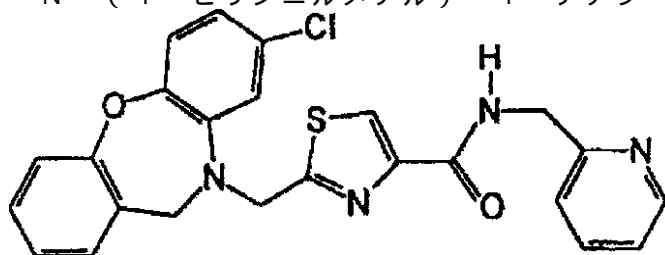
0.33H₂Oに対して計算した分析値：

計算値：C:52.97;H:4.33;N:9.50;Cl:16.00;S:5.44.

実測値：C:52.69;H:4.14;N:9.45;Cl:15.81;S:5.78.

例22

2 - [(8 - クロロジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン - 10, (11H) イル) メチル]
- N - (4 - ピリジニルメチル) - 4 - チアゾールカルボキシアミド (22)



10

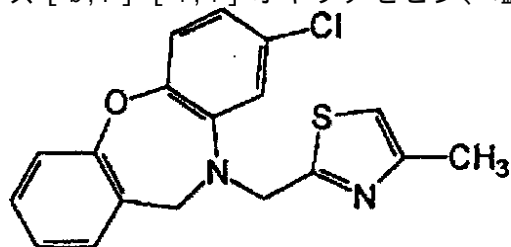
化合物19 (500mg) と 2 - アミノメチルピリジン (2ml) との混合物を、120 で1時間加熱した。この混合物を室温まで冷却させ、次いでシリカゲルにおいてフラッシュクロマトグラフィに付し (CHCl₃ : EtOH (95:59))、黄色泡状物380mgを得た。C₂₄H₁₉N₄O₂SClに対して計算した分析値：

計算値：C:62.26;H:4.14;N:12.10;Cl:7.66.

実測値：C:62.11;H:4.52;N:11.80;Cl:7.65.

例23

8 - クロロ - 10,11 - ジヒドロ - 10 - [(2 - メチル - 4 - チアゾリル) メチル] ジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン、塩酸塩 (23)



20

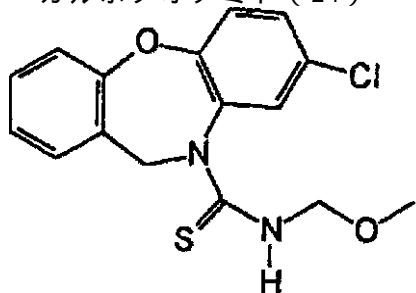
アセトニトリル中の 8 - クロロジベンズオキサアゼピン (2g)、4 - クロロメチル - 2 - メチルチアゾール塩酸塩 (1.75g)、KI (1.6g) の溶液を、16時間還流させた。溶媒を減圧の下に除去した。この残留物を EtOAc (300ml) 中に取り、HCl (1M、2 × 150ml) により抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、次いで蒸発させて、褐色油状物を得た。この生成物をシリカゲルにおいてフラッシュクロマトグラフィに付し (CHCl₃)、次いで再度クロマトグラフィに付し (トルエン)、褐色ガム状物465mgを得た。この生成物をアセトン中に溶解し、次いでHCl/ジオキサンにより処理し、化合物23を黄色固形物として得た (407mg)。C₁₈H₁₅N₂O₂SCl × 1.17HClに対して計算された分析値：

計算値：C:56.08;H:4.23;N:7.27;Cl:19.96.

実測値：C:55.77;H:4.14;N:7.20;Cl:19.60.

例24

8 - クロロ - N - (メトキシメチル) ジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン - 10 (11)
- カルボチオアミド (24)



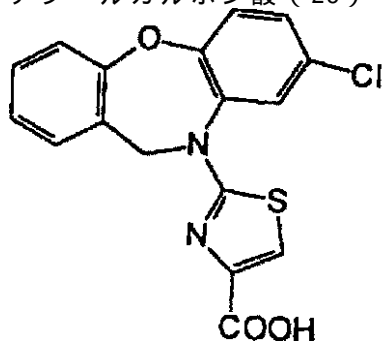
40

50

テトラヒドロフラン (50ml) 中の 8 - クロロ - ジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (2.6g) の攪拌溶液に、 - 23 において、メチルリチウムの 1.5M エーテル溶液 (7.5ml) に添加した。1 時間後に、メトキシメチルイソチオシアネート (1.2g) を添加した。1 時間後に、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、この混合物を酢酸エチルにより抽出した。この有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、次いで減圧の下に蒸発させた。この残留物をエーテルとすり混ぜると、淡黄色固形物 (2g) として化合物 24 が沈殿した。この生成物はさらに精製することなく、例 25 で使用した。

例 25

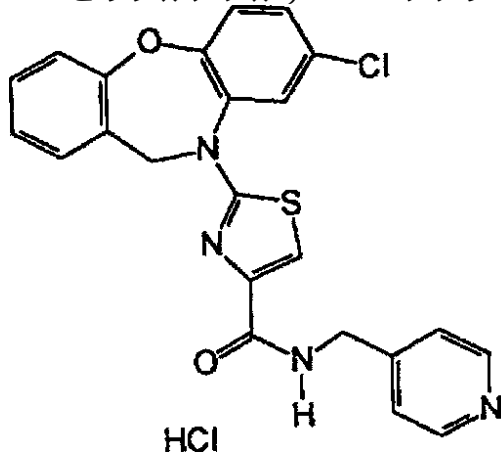
2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - 4 - チアゾールカルボン酸 (25)



化合物 24 (1.13g)、エチルプロモアセテート (0.47ml) およびエタノール (15ml) の混合物を、加熱還流させた。5 分後に、揮発性物質を除去し、残留物 (エチルエステル - 1、一般反応経路 No. 2) を、水蒸気浴上で 1 時間、THF (5ml) と 1N 水酸化リチウム (15ml) との混合物とともに加熱した。この混合物を 10 に冷却し、1N 塩酸で酸性とした。この混合物を酢酸エチルにより抽出した。この有機抽出液を乾燥させ、次いで濃縮して、化合物 25 を淡黄色固形物として得た。この生成物は、さらに精製することなく使用した。

例 26

2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - N - (4 - ピリジルメチル) - 4 - チアゾールカルボキシアミド、1 塩酸塩 (26)



CH₂Cl₂ (10ml) 中の化合物 25 (0.55g) の攪拌溶液に、0 において 4 - メチルモルホリン (0.168ml) およびイソブチルクロロホーマート (0.199ml) を順次添加した。30 分後に、4 - (アミノメチル) ピリジン (0.156ml) を添加した。この混合物を 16 時間、室温まで温まるままに置いた。この混合物を酢酸および水により抽出した。この有機抽出液を MgSO₄ 上で乾燥させ、次いで濃縮した。この残留物を、シリカゲルにおいて、溶離液として酢酸エチルを用いるクロマトグラフィにより精製し、標題の化合物の遊離塩基を白色固形物として得た。この遊離塩基の塩酸塩は、方法 - A または方法 - B のどちらかにより製造した。

方法 - A: クロロホルム (3ml) 中の上記遊離塩基 (0.4g) の溶液に、ジオキサン中の塩化水素溶液 (7N、1ml) を添加した。揮発性物質を減圧の下に除去し、この残留物を減圧 (1

10

20

30

40

50

mmHg) の下に78 で乾燥させ、化合物25を白色固形物として得た。

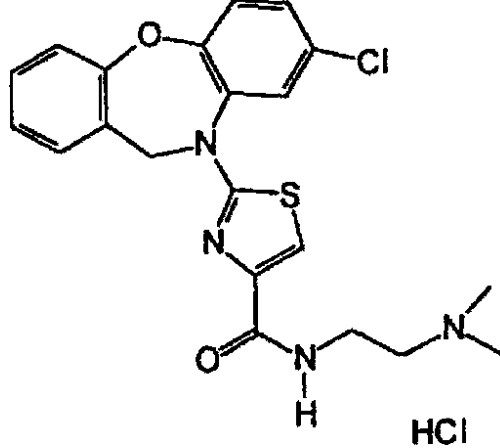
方法 - B: 上記遊離塩基を最低量のエタノールに溶解し、次いで過剰量の1NHClを添加した。生成する溶液を凍結乾燥させた。この残留物をさらに、減圧 (1mmHg) の下に78 で乾燥させた。 $C_{23}H_{17}ClN_4O_2S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ に対して計算した分析値:

計算値: C: 55.88; H: 3.87; N: 11.33; Cl: 14.34; S: 6.49.

実測値: C: 55.51; H: 3.68; N: 11.08; Cl: 14.31; S: 6.51.

例27

2 - (8 - クロロジベンズ [b,f] [1,4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - チアゾールカルボキシアミド、1 塩酸塩 (27)



10

20

4 - (アミノメチル) ピリジンの代わりに N,N - ジメチルエチレンジアミンを使用して、例26の方法を反復して、化合物27を白色固形物として得た。

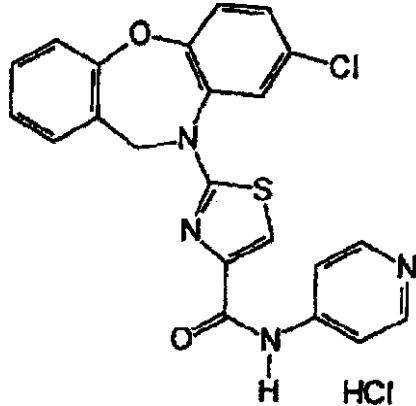
$C_{21}H_{21}ClN_4O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ に対して計算した分析値:

計算値: C: 51.28; H: 5.00; N: 11.59; Cl: 14.67; S: 6.63.

実測値: C: 52.33; H: 4.70; N: 11.20; Cl: 14.46; S: 6.68.

例28

2 - (8 - クロロジベンズ [b,f] [1,4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - N - 4 - ピリジニル - 4 - チアゾールカルボキシアミド、塩酸塩 (28)



30

40

4 - (アミノメチル) ピリジンの代わりに 4 - メチルピリジンを使用して、例26の方法を反復して、化合物28を白色固形物として得た。

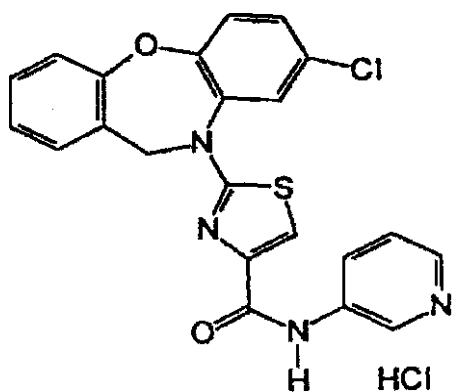
$C_{22}H_{15}ClN_4O_2S \cdot 1.3HCl \cdot 0.9H_2O$ に対して計算した分析値:

計算値: C: 53.01; H: 3.66; N: 11.24; Cl: 16.36; S: 6.43.

実測値: C: 53.42; H: 3.78; N: 10.66; Cl: 16.72; S: 5.89.

例29

2 - (8 - クロロジベンズ [b,f] [1,4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - N - 3 - ピリジニル - 4 - チアゾールカルボキシアミド、塩酸塩 (29)



10

4 - (アミノメチル)ピリジンの代わりに3 - アミノピリジンを使用して、例26の方法を反復して、化合物29を白色固形物として得た。

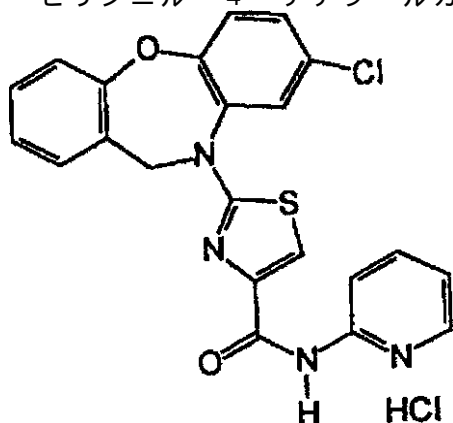
$C_{22}H_{15}ClN_4O_2S \cdot 1.2HCl \cdot H_2O$ に対して計算した分析値：

計算値：C:53.20;H:3.69;N:11.28;Cl:15.70;S:6.46.

実測値：C:53.42;H:3.45;N:11.29;Cl:15.92;S:6.46.

例30

2 - (8 - クロロジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン - 10 (11H) - イル) - N - 2 - ピリジニル - 4 - チアゾールカルボキシアミド、塩酸塩 (30)



20

4 - (アミノメチル)ピリジンの代わりに2 - アミノピリジンを使用して、例26の方法を反復して、化合物30を白色固形物として得た。

30

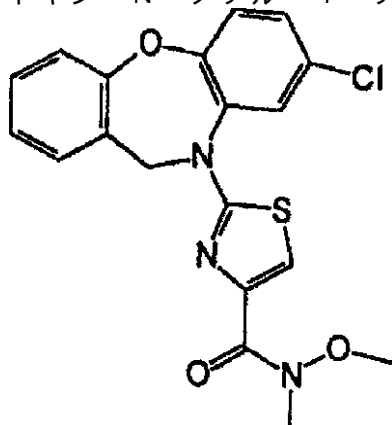
$C_{22}H_{15}ClN_4O_2S \cdot 0.75HCl \cdot 0.5H_2O$ に対して計算した分析値：

計算値：C:56.07;H:3.58;N:11.89;Cl:13.17;S:6.80.

実測値：C:53.42;H:3.71;N:11.43;Cl:13.34;S:6.78.

例31

2 - (8 - クロロジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン - 10 (11H) - イル) - N - メトキシ - N - メチル - 4 - チアゾールカルキシアミド (31)



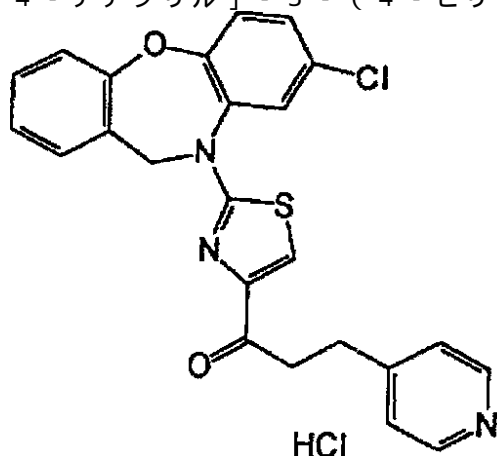
40

4 - (アミノメチル)ピリジンの代わりにN - メトキシ - N - メチルアミンを使用して、例26の方法を反復して、化合物31を白色固形物として得た。

50

例32

1 - [2 - (8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - 4 - チアゾリル] - 3 - (4 - ピリジニル) - 1 - プロパノン、1 塩酸塩 (32)



10

4 - エチニルピリジンは、Tetrahedron Letters, 32 (6), 757 (1991) に記載の方法で合成した。簡単に説明すると、トリメチルシリルアセチレン (25g)、4 - プロモピリジン塩酸塩 (25g)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (1.1g)、ヨウ化銅 (0.4g) およびジエチルアミン (100ml) の混合物を、室温で16時間、撹拌した。この混合物を濃縮し、次いで水とエーテルとに分配した。この有機相を中性アルミナのパッドに通して濾過した。この濾液を濃縮し、次いでメタノール (150ml) および炭酸カリウム (20g) とともに、室温で10分間撹拌した。この混合物を濾過し、この濾液を濃縮した。この残留物をヘキサン中70%エーテルを使用してシリカゲルにおいてクロマトグラフィに付し、標題の生成物を格別に着色した固形物として得た。この固形物をエーテル - ヘキサンにより迅速に洗浄し、4 - エチニルピリジンを淡黄色固形物として得た。THF (10ml) 中の4 - エチニルピリジン (0.21g) の撹拌溶液に、- 78 °Cにおいて、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の1.6M溶液、1.28ml) を添加した。30分後に、THF (3ml) 中の化合物31 (0.7g) の溶液を添加した。温度を3時間にわたって10 °Cまで上昇させた。次いで、過剰の飽和NH₄Cl水溶液を添加し、この混合物を酢酸エチルにより抽出した。この有機相をMgSO₄上で乾燥させ、次いで濃縮した。この残留物 (0.66g) の酢酸エチル (25ml) 中の溶液を、パール水素添加器内で5psiの水素圧の下に大気温度において0.95時間、ラネイニッケル (0.5g) とともに振り混ぜた。この混合物を濾過して、触媒を除去し、この濾液を濃縮した。この残留物を、酢酸エチル中の2%メタノールを用いるクロマトグラフィにより精製し、化合物32の遊離塩基を白色固形物として得た。この固形物 (0.4g) のクロロホルム (3ml) 中の溶液に、塩化水素のジオキサン溶液 (7N、1ml) を添加した。揮発性物質を減圧の下に除去し、残留物を減圧 (1mmHg) の下に78 °Cで乾燥させ、化合物32を白色固形物として得た。C₂₄H₁₈ClN₃O₂S · HCl · 0.5H₂Oに対して計算した分析値：

計算値 : C : 58.42 ; H : 4.09 ; N : 8.52 ; Cl : 14.37 ; S : 6.50。

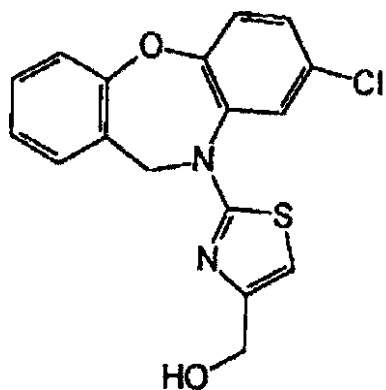
実測値 : C : 58.30 ; H : 3.95 ; N : 8.39 ; Cl : 14.21 ; S : 6.25。

例33

化合物 A

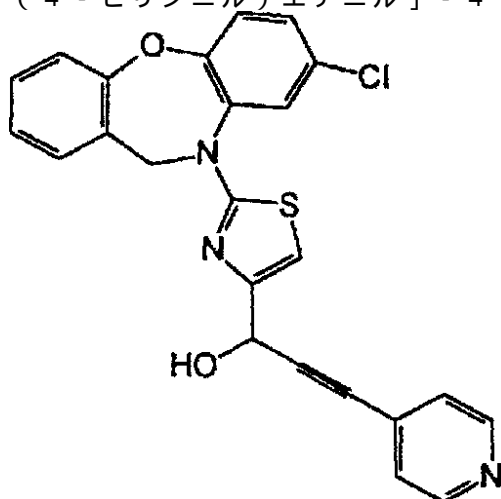
2 - (8 - クロロジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - 4 - チアゾールメタノール (33、化合物 A)

40



化合物 B

2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - a - [(4 - ピリジニル) エチニル] - 4 - チアゾールメタノール (33、化合物 B)



トルエン (200ml) 中の化合物 25 のエチルエステル (エチルエステル - 1、一般合成経路 No. 2、5.5g) の攪拌溶液に、- 78 において、水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中の 1M 溶液、14.21ml) を添加した。15 分後に、過剰の飽和 NH₄Cl 水溶液を添加した。冷却浴を取り除いた。次いで、2N HCl 200ml を添加した。層を分離させた。この水性層を酢酸エチルにより抽出した。有機層を集め、ブライン溶液により洗浄し、次いで濃縮した。この残留物をシリカゲルにおいてクロマトグラフィに付し、先ず出発エステルとアルデヒドとの混合物 (3.5g、エステル : アルデヒド、0.9:1) を、次いで化合物 (33)、化合物 A (1g) を無色濃厚ガム状物として得た。このエステルとアルデヒドとの混合物 (3.3g) の THF (5ml) 中の溶液を、- 78 において、リチエート化 4 - エチニルピリジン (この化合物は、32 の場合と同様に、4 - エチニルピリジン 0.6g および 1M の n - ブチルリチウムからヘキサン中で製造される) の攪拌 THF (30ml) 溶液に添加した。30 分後に、この反応混合物を 32 の場合と同様に仕上げ処理した。この粗製生成物を、ヘキサン中 60% 酢酸エチルを用いるクロマトグラフィに付した。相当するフラクションを集め、化合物 33、化合物 B を無色白色固形物として得た (1.5g) 。

例 34

化合物 A

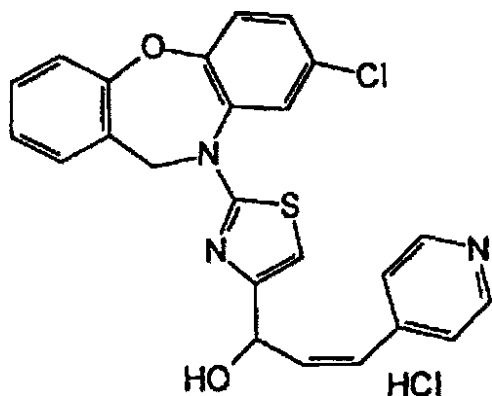
2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - a - [2 - (4 - ピリジニル) エチニル] - 4 - チアゾールメタノール、塩酸塩 (34、化合物 A)

10

20

30

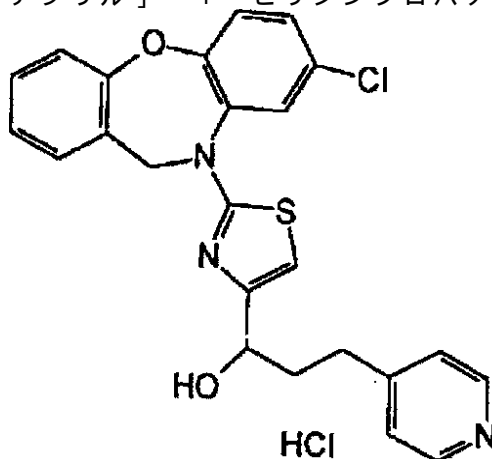
40



10

化合物 B

2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - 4 - チアゾリル] - 4 - ピリジンプロパノール、2 塩酸塩 (34、化合物 B)



20

THF (30ml) 中の化合物 33、化合物 B (1g) の溶液を、パール水素添加器内で 5psi の水素圧の下に大気温度において 1 時間、ラネイニッケル (0.5g) とともに振り混ぜた。この混合物を濾過して、触媒を除去し、濾液を濃縮した。触媒を濾別し、濾液を減圧の下に濃縮した。この残留物をヘキサン中の 80% 酢酸エチルを用いるクロマトグラフィに付し、化合物 34、化合物 A (0.4g) の遊離塩基を白色固形物として得た。酢酸エチル中の 5% メタノールを用いてクロマトグラフィを継続し、化合物 34、化合物 A (0.13g) の遊離塩基を白色固形物として得た。この遊離塩基の塩酸塩を例 26 に記載のとおり生成させ、淡帯赤色水性溶液を得た。

30

化合物 A

$C_{24}H_{18}ClN_3O_2S \cdot 1.5HCl \cdot 0.5H_2O$ に対して計算した分析値 :

計算値 : C : 56.34 ; H : 4.04 ; N : 8.21 ; Cl : 17.32 ; S : 6.27。

実測値 : C : 56.00 ; H : 4.07 ; N : 8.09 ; Cl : 17.58 ; S : 6.29。

化合物 B

$C_{24}H_{20}ClN_3O_2S \cdot 2.0HCl \cdot 0.5H_2O$ に対して計算した分析値 :

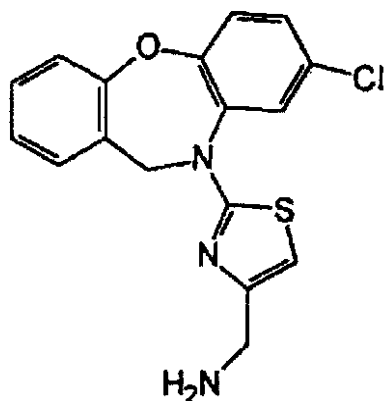
計算値 : C : 54.20 ; H : 4.36 ; N : 7.90 ; Cl : 20.00 ; S : 6.03。

実測値 : C : 54.48 ; H : 4.40 ; N : 7.85 ; Cl : 19.28 ; S : 6.00。

40

例 35

2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) - 4 - チアゾールメタンアミン (35)



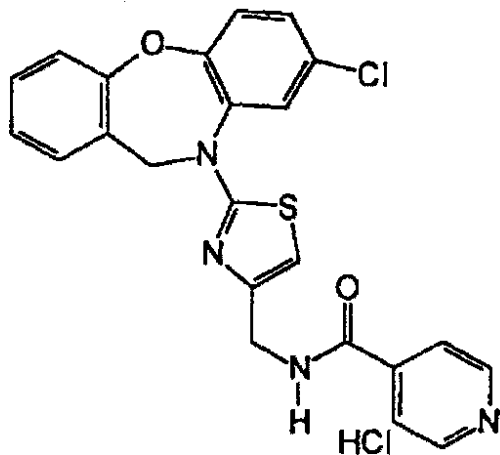
10

THF (30ml) 中の化合物33、化合物A (1g) およびトリフェニルホスフィン (0.76) の
 攪拌溶液に、-78 において、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.457) およびジフェ
 ノキシホスホリルアジド (0.625ml) を添加した。この混合物を、大気温度で20時間攪拌
 した。次いでこの混合物を濃縮し、この残留物をシリカゲルにおいてクロマトグラフィに
 付した。ヘキサン中の10%酢酸エチルを用いて溶離し、相当するフラクションを集め、帯
 赤色溶液1gを得た。この生成物をエーテル (30ml) 中に取り、この溶液を -78 まで冷却
 した。この攪拌溶液に、水素化リチウムアルミニウム (THF中の1M溶液15ml) を添加した
 。1時間の後に、冷却浴を取り除き、次いで水素化リチウムアルミニウム (THF中の1M溶
 液3ml) を添加した。この混合物を大気温度で1時間攪拌し、次いで -78 まで冷却した
 。ここに、水 (0.29ml)、15%水性NaOH (0.29ml) および水 (0.9ml) を、20分の間隔で
 順次添加した。さらに20分間攪拌した後に、この混合物をNa₂SO₄の短いカラムに通して濾
 過した。この濾液を濃縮し、残留物をそれぞれ10%のメタノールおよびトリエチルアミン
 を含有する酢酸エチルを用いて、クロマトグラフィに付した。相当するフラクションを集
 め、化合物35 (0.25g) を無色の濃厚液体として得た。

20

例36

N - { [2 - (8 - クロロジベンズ [b, f] [1,4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル)
 - 4 - チアゾリル] メチル } - 4 - ピリジンカルボキシアミド、塩酸塩 (36)



30

40

CH₂Cl₂ (5ml) 中の化合物35 (0.22g) の攪拌溶液に、ピリジン (4ml)、イソニコチノ
 イルクロライド (120mg) およびトリエチルアミン (2ml) を添加した。この混合物を、大
 気温度で48時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を酢酸エチルおよび水により抽出
 した。この有機抽出液を、飽和NaHCO₃により洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、次いで濃縮し
 した。この残留物を、シリカゲルにおいて、溶離液として酢酸エチルを用いるクロマトグラ
 フィに付した。相当するフラクションを集め、白色固形物として化合物36の遊離塩基 (0.
 15g) を得た。この遊離塩基のHCl塩を、例26に記載のとおりにして生成させ、化合物36を
 白色固形物として得た (0.15g)。

C₂₃H₁₇ClN₄O₂S · 1.5HCl · 1H₂Oに対する分析値：

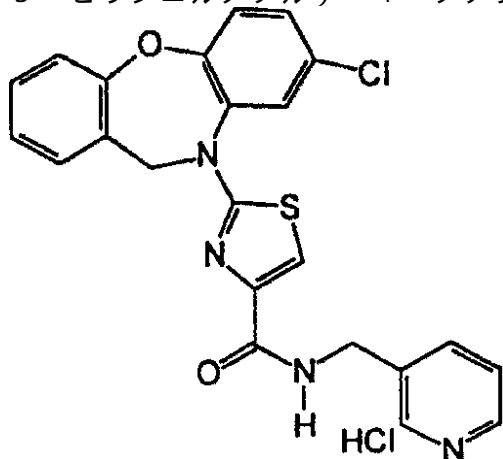
計算値：C:52.96;H:3.96;N:10.74;Cl:16.99;S:6.15.

50

実測値:C:52.89;H:3.99;N:10.26;Cl:16.62;S:6.08.

例37

2 - (8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサセピン - 10 (11H) - イル) - N - (3 - ピリジニルメチル) - 4 - チアゾールカルボキシアミド、塩酸塩 (37)



10

4 - (アミノメチル) ピリジンの代わりに、3 - (アミノメチル) ピリジンを使用して、例26の方法を反復し、化合物37を白色固形物として得た。

$C_{23}H_{17}ClN_4O_2S \cdot 1.4HCl \cdot 1H_2O$ に対する分析値:

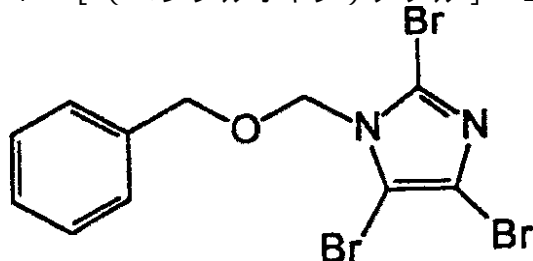
計算値:C:53.33;H:3.97;N:10.82;Cl:16.43;S:6.19.

20

実測値:C:53.32;H:3.90;N:10.73;Cl:16.29;S:6.14.

例38

1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2,4,5 - トリブロモイミダゾール (38)

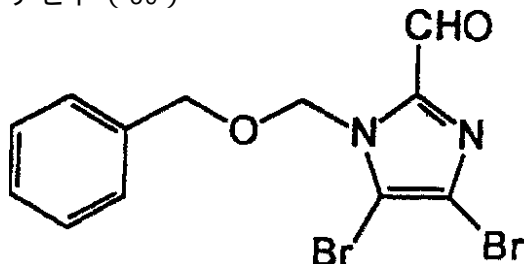


30

DMF25ml中のトリブロモイミダゾール (2.0g、6.6ミリモル) の溶液を、粉末状 K_2CO_3 (12.7g、91.6ミリモル) により処理した。この激しく攪拌した懸濁液に、ベンジルクロロメチルエーテル (1.4g、9.2ミリモル) を滴下して添加した。18時間後に、この反応混合物を濾過した。この濾液を減圧の下に濃縮した。この残留物を前記のとおりにしてクロマトグラフィに付した。この生成物は、例39に直ちに使用した。

例39

1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 4,5 - ジブロモイミダゾール - 2 - カルボキシアリデヒド (39)



40

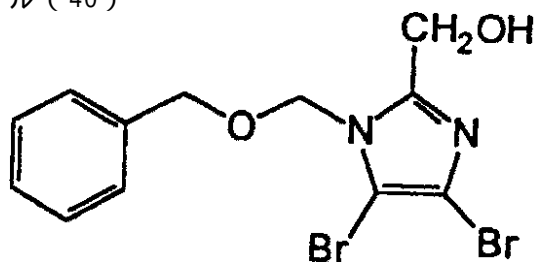
- 78 に冷却したTHF15ml中の化合物38 (1.0g、2.4ミリモル) の攪拌溶液に、n - BuLi (1.58ml、1.6M溶液) を添加した。1時間後に、この反応混合物にDMF (1.2ml) を添加した。15分間攪拌した後に、氷浴を取り除き、この反応混合物を大気温度に温め、次いで飽和 NH_4Cl 溶液15mlにより反応を静めた。この水性層を3 × 60mlのEtOAcにより抽出した。この有機層を集め、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧の下に濃縮した。この残

50

留物を前記のとおりにクロマトグラフィに付した。この生成物は、例40で直ちに使用した。

例40

1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - ヒドロキシメチル - 4,5 - ジブロモイミダゾール (40)

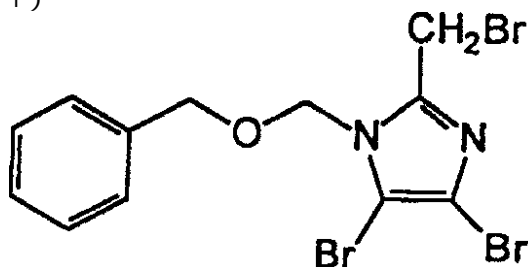


10

EtOH50ml中の化合物39 (0.68g、1.8ミリモル) およびNaBH₄ (0.08g、2ミリモル) の溶液を、大気温度において1.25時間放置した。過剰の反応剤を酢酸の添加により分解させた。この溶液を蒸留した。この残留物をH₂O30ml中に溶解し、次いで3 × 50mlのEt₂Oにより抽出した。この有機層を1 × 30mlのブラインにより洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで蒸留した。この生成物は、例41で直ちに使用した。

例41

1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - ブロモメチル - 4,5 - ジブロモイミダゾール (41)



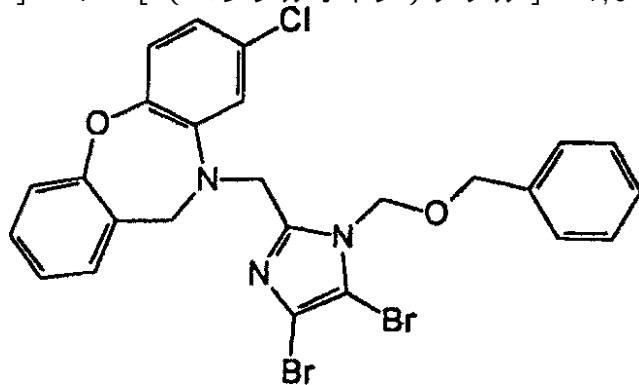
20

- 65 に冷却したEt₂O 35ml中の化合物40 (2.17g、5.8ミリモル) の攪拌溶液に、PBr₃ (0.57g、2.1ミリモル) を滴下して添加した。室温まで次第に温めながら、総合して4時間攪拌した後に、この溶液にEtOAc50mlを添加した。この有機層を、2 × 50mlのKHSO₄および1 × 100mlのブラインにより洗浄した。この有機層を乾燥させ、濾過し、次いで蒸留した。この生成物は、例42で直ちに使用した。

30

例42

2 - [(8 - クロロジベンズ [b,f] [1,4] オキサアゼピン - 10 (11H) - イル)メチル] - 1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 4,5 - ジブロモイミダゾール (42)



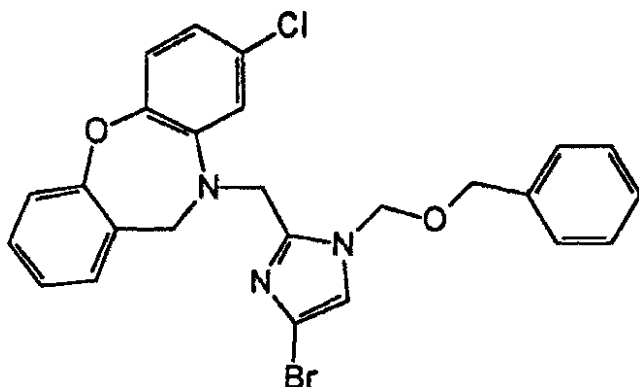
40

例7と同様の方法によるが、化合物6の代わりに化合物41を使用して、化合物42を製造した。

例43

2 - [(8 - クロロジベンズ [b,f] [1,4] オキサアゼピン - 10 (11H) - イル)メチル] - 1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 4 - ブロモイミダゾール (43)

50

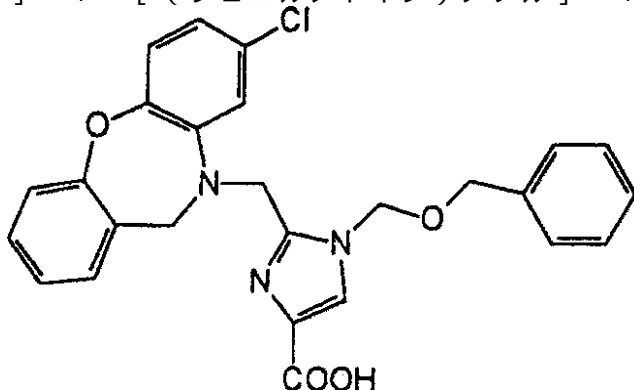


10

- 78 に冷却したTHF10ml中の化合物42 (0.45g、0.76ミリモル) の攪拌溶液に、n - Bu Li (0.53ml、1.6M溶液) を添加した。1時間後に、2 - プロパノール (0.07ml、0.8ミリモル) を添加した。1時間にわたり室温まで次第に温めた後に、NH₄Cl (15ml) の飽和溶液を添加した。この反応混合物を、3 × 25mlのEtOAcにより抽出した。この有機層を乾燥させ、濾過し、次いで蒸留した。この生成物は、例44で直ちに使用した。

例44

2 - [(8 - クロロジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン - 10 (11H) - イル) メチル] - 1 - [(フェニルメトキシ) メチル] - 4 (1H) - イミダゾールカルボン酸 (44)



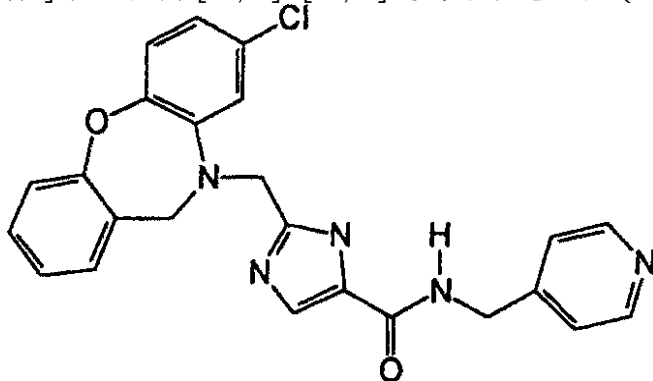
20

THF中の化合物44 (10ミリモル) をマグネシウムにより処理した。グリニヤール試薬が生成された時点で、この反応混合物にCO₂を泡立てて通した。この反応混合物を1N HClにより処理し、次いでEtOAcにより抽出した。この有機層を乾燥させ、濾過し、次いで蒸留した。この生成物は、例45で直ちに使用した。

30

例45

8 - クロロ - 10 (11H) - [(2 - (2 - フェニルエチル) - 4 - チアゾリル] カルボニル] ジベンズ [b , f] [1 , 4] オキサゼピン (45)



40

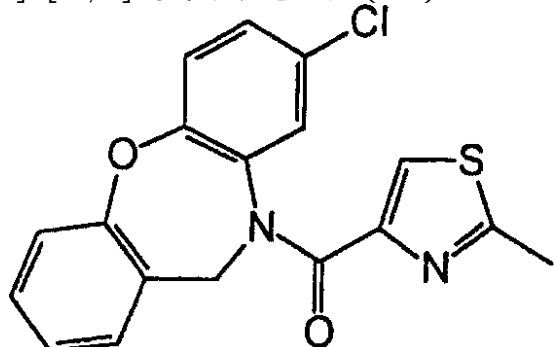
氷浴中において、ジメチルアセトアミド (DMA) 5ml中の化合物44 (10ミリモル) の攪拌溶液に、2 - (2 - エチルアミノ) ピリジン、N,N - ジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド塩酸塩、ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびトリエチルアミンを添加した。室温まで温めながら、この反応混合物を一夜にわたり攪拌した。この反応混合物に、EtOAc 25mlおよびH₂O 25mlを添加した。この有機層を2 × 25mlのH₂Oにより洗浄し、無水Na₂S₂O₈

50

4上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧の下に濃縮して、遊離塩基を生成させた。この残留物を、6.8N HCl/ジオキサン2mlを添加したEt₂O 100ml中に溶解し、化合物45の塩酸塩を得た。

例46

8 - クロロ - 10 (11H) - [(2 - メチル - 4 - チアゾリル) カルボニル] ジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン (46)



トルエン (200ml) 中の 8 - クロロジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン (2.0g、8.63ミリモル) および化合物18 (8.6ミリモル) の攪拌溶液に、室温で、Me₃Al (7ml、14ミリモル) を添加した。生成する溶液を次いで、16時間加熱還流させた。この反応混合物に、MeOH (15ml) を添加し、次いでEtOAc300ml上に注ぎ入れた。この有機層をNaOH (1M、3 × 200ml) およびブライン (2 × 200ml) により抽出した。この有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧の下に濃縮した。この生成物を前記のとおりクロマトグラフィに付した。

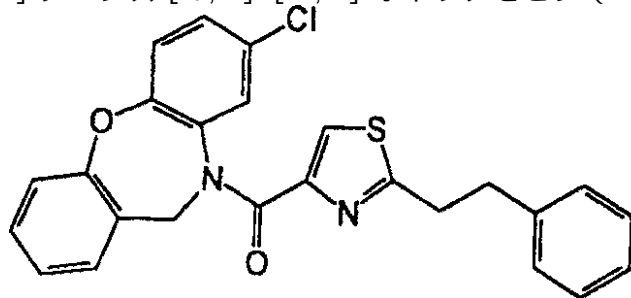
C₁₈H₁₃N₂O₂ClSに対する分析値 :

計算値 : C : 60.59 ; H : 3.67 ; N : 7.85 ; Cl : 9.84 ; S : 8.99 .

実測値 : C : 60.44 ; H : 3.80 ; N : 7.83 ; Cl : 9.66 ; S : 9.19 .

例47

8 - クロロ - 10 (11H) - [2 - (2 - フェニルエチル) - 4 - チアゾリル] カルボニル] ジベンズ [b, f] [1,4] オキサアゼピン (47)



トルエン (100ml) およびEt₃N (8.1g、80ミリモル) 中のヒドロシナムアルデヒド (10g、74.5ミリモル) の攪拌溶液に、L - システインエチルエーテル塩酸塩 (14.11g、76ミリモル) を添加した。生成する混合物を室温で一夜にわたり攪拌した。この反応混合物を濾過し、次いでトルエンにより洗浄した。この溶剤を減圧の下に除去した。生成するチアゾリジンを、MnO₂ (90%、電池用) により酸化した。

生成するチアゾールを、例46に記載のジベンズオキサアゼピンに付加した。

前記例は当業者が本発明を実施できるようにするためのものである。これらの例は単に説明するものであって、添付請求の範囲に記載の本発明の範囲を制限するものとして読まれるべきではない。

(7) もがき挙動試験 (Writhing Assay)

もがき挙動試験は、種々の麻酔性または無麻酔性の鎮痛剤の鎮痛活性を評価するための最も広く使用されている試験方法の1つであり、マウスまたはラットなどの動物に対する内臓起源の連続する化学的に誘発された痛みを含む方法である。[Gyires等によるArch.int .Pharmacodyn, 267, 131 ~ 140 (1984) ; C.Vander Wende等によるFed.Proc., 15, 494 (1956)

10

20

30

40

50

;Koster等によるFed.Proc.,18,412(1959);よびWitken等によるJ.Pharmacol.exp.Ther.,133,400~408(1961)]。この痛みの誘発に使用できる化学物質には、フェニルベンゾキノン(PBQ)および酢酸が包含される。動物に対する化学的刺激の結果として、銅の特徴的伸び拳動およびもがき拳動(動物の背中の中背屈、その後肢の伸長およびその腹部筋組織の強力な収縮)が一般に生じる。この痛み反応の強度は、一定の期間の間に動物により示されたもがき拳動の数によって決定される。この動物のもがき拳動の数を減少させる薬物は動物の正常な痛覚しきい値を回復させるものと見做される。

本発明の化合物は、下記の表1に示されているもがき拳動試験の結果により証明されているように、マウスにおいて鎮痛活性を示す。

この試験には、体重20~30gのチャールス リバー(Charles River)種の雄の白マウスを使用した。 10

9匹または10匹のマウスに、本発明の化合物を30mg/体重kgの量で胃内投与した後の25分の時点で、各マウスにPBQの0.025%(重量/容量)溶液を0.1mg/体重kgの量で腹腔内注入した。本発明の被験化合物の代わりに塩類溶液を投与したマウスを対照群として使用した。

5分後に、各マウスをそれぞれ、観察用のガラスピーカーに入れ、引き続き10分間の間に生じたもがき拳動の数を測定した。

上記条件に従いかつまた当該試験に採用される試験基準の下に、本発明の化合物を30mg/体重kgの量でマウスに投与した後に、PBQが注入されたマウスに誘発されたもがき拳動の数が、その日に塩類溶液で処置した対照群について記録された平均もがき拳動数の半分に等しいか、または半分よりも少ない場合に、この被験化合物は、マウスにおいて鎮痛作用を生じさせたものと考えた。この点に関しては、Taberにより“Predictive Value of Analgesic Assays in Mice and Rats”,Advances in Biochemical Psychopharmacology,8,191(1974)に記載されている。 20

この試験で検定し、以下に示されている例において説明した、本発明の特定の化合物に係わる結果を、以下の「もがき拳動試験」の表題で表1に関数として示す。この関数は9匹または10匹の動物のうちの被験化合物が鎮痛効果を生じさせたマウスの数を示している。この試験に使用した被験化合物の標準初期スクリーニング投与量は、30ミリグラム/体重キログラムであった。被験化合物が、この初期スクリーニング投与量により、9匹または10匹の動物のうちの7匹で鎮痛効果を生じさせた場合に、この被験化合物を追加の投与量で試験して、もがき拳動応答効果を評価し、ED₅₀用量を計算した。(試験した全被験化合物に係わる投与量-応答曲線を、TallaridaおよびMurrayによりManual of Pharmacologic Calculations,11頁(Springer Verlag,New York,1981)に開示されたとおりに比較した)。

計算されたED₅₀用量をまた、「もがき拳動試験」の表題で表1に整数として示す。

(b) プロスタグランジン(PGE)拮抗作用試験

数種の本発明の化合物のプロスタグランジンE₂拮抗薬としての効果を評価するために、以下に記載するようにプロスタグランジン拮抗作用試験を行い、モルモットの回腸切片のプロスタグランジンE₂誘発収縮を抑制する、これらの化合物の能力を測定した。被験化合物がプロスタグランジンE₂誘発収縮を抑制する場合には、この化合物はプロスタグランジンE₂に対して機能的に拮抗することを示唆する。 40

体重200~500グラムの雄の白モルモットを、断首により犠牲にした。次いで、その回腸をモルモットから迅速に取り出し、常量の半分のマグネシウムイオンを含有する変性チロード(Tyrode)溶液(この溶液は当業者に公知である)に入れた。

約2cm長さの回腸切片を次いで切り取り、変性チロード溶液を含有する10ml組織浴に入れた。この溶液を37℃に維持し、98%酸素および5%二酸化炭素の気体混合物を通した。次いで、同等に検出したプロスタグランジンE₂濃度対収縮強度をグラフに描いた対照プロスタグランジンE₂投与量応答曲線に係わるデータを、当業者に公知の方法で組織浴に注入するプロスタグランジンE₂の量を実験的に調節することによって得た。

変性チロード溶液中に初期濃度(3マイクロモル)の被験化合物を含有する溶液または懸濁 50

液を、対照浴溶液と別々に置き換えた。各被験溶液 / 懸濁液を次いで、回腸組織と一定接触の下においた。ただし、標本浴中の溶液は短時間排出して、新鮮な被験溶液 / 懸濁液によりすすいだ。次いで、被験化合物の存在下におけるプロスタグランジンE₂に関して、第二のプロスタグランジンE₂投与量応答曲線を作成した。

各試験の結果から、当業者に公知の方法で、ED₅₀用量の用量比を計算した。使用した初期濃度がプロスタグランジンE₂に係わる投与量応答曲線を少なくとも2倍移動させた（用量比が2より大きい、または2に等しい）場合に、この被験化合物は「活性」として評価した。推定pA₂値（特定の医薬の拮抗薬としての能力を表わす慣用の尺度である統計学的定数）を、シルド（Schild）プロット投与量の勾配が-1.0から有意に離れていないという仮定の下に、「活性」化合物について記録した。初期濃度の被験化合物が、プロスタ

10

グランジンE₂に係わる投与量応答曲線を少なくとも5倍移動させた（用量比が5より大きい、または5に等しい）場合には、被験化合物の濃度を変えて試験し、この被験化合物のpA₂値を、H.O.Schildにより“pA₂, A New Scale for the Measurement of Drug Antagonism”, Br. J. Pharmacol., 2, 189 (1947)に記載されたシルドプロット計算法により計算した。pA₂の計算値が大きいほど、この特定の化合物のプロスタグランジンE₂拮抗薬としての能力は大きい。

このプロスタグランジン拮抗作用試験の結果を、以下の表1にまた示す。この試験で試験され、その結果が表1に示されている本発明の化合物は、表1に示されている特定の例に相当する化合物である。

表1
試験で得られたデータ

| <u>例番号</u> | <u>もがき挙動試験</u> (動物数/9または10 または ED ₅₀) <u>胃内投与</u> | <u>モルモット回腸に</u> <u>おけるPGE拮抗作用</u> (DA ₂) | |
|------------|--|--|----|
| 例 7 | 9/10 | 6.1 | |
| 例 8A | 1/10 | 7.4 | |
| 例 9 | 7/10 | 6.7 | |
| 例 10 | 2/10 | 7.5 | |
| 例 11 | 9/10 | 7.6 | |
| 例 12 | 4/10 | * | |
| 例 14 | 6/10 | 7.8 | |
| 例 15 | 7/10 | 6.8 | 20 |
| 例 16 | * | 5.5 | |
| 例 17 | * | 6.4 | |
| 例 19 | 1/10 | 5.8 | |
| 例 20 | 5/10 | 8.1 | |
| 例 21 | 7/10 | 6.1 | |
| 例 23 | 1/9 | * | |
| 例 26 | 9.77 | 6.1 | |
| 例 27 | 6/10 | * | 30 |
| 例 28 | 10/10 | 5.5 | |
| 例 29 | 6/10 | 6.0 | |
| 例 30 | 4/10 | * | |
| 例 32 | 6/10 | 6.2 | |
| 例 34A | 9.7 | 6.1 | |
| 例 34B | 5/10 | 5.8 | |
| 例 36 | 6/10 | 6.2 | |
| 例 37 | 1/10 | 6.0 | 40 |

* 試験しなかったことを示す。

本発明をかなり詳細に、或る好適態様を引用して、ここに説明したが、ここに記載されており、本発明の範囲および精神の範囲内にあるものに係わる数多くの修正、変更および修飾をなすことができることは当業者に認識されるものと見做される。例えば、前記の好適範囲以外の有効薬用量を、被処置動物の応答に係わる変化、生じる場合に、投与量関連有害作用、および同様の考慮されるべき因子の結果として、採用することができる。同様に、観察された特定の薬理学的応答は、選択された特定の活性化合物に、あるいは或る種

の調剤担体が存在するか否かに、およびまた使用された製剤および投与方式に、に従い、かつまた依存して、変えることができる。この結果におけるこのような予想される変化および（または）差異は、本発明の目的および実施に従うものとする。従って、これらの修正および変更はいずれも、本明細書に記載され、特許請求されている本発明の範囲内にあり、かつまた本発明は以下に示す請求の範囲の範囲にのみ制限され、およびまたこのような請求の範囲は、妥当な程度に広く解釈されるべきであるものとする。

フロントページの続き

- (72)発明者 チヤンドラクマー, ニザル サミュエル
アメリカ合衆国 60061 イリノイ州バーノン ヒルズ, モンゴメリー レーン 15
- (72)発明者 ハゲン, ティモシー ジョセフ
アメリカ合衆国 60031 イリノイ州ガーニー, マジソン アベニュー 1920
- (72)発明者 ビツェーレ, バーネット シルベイン
アメリカ合衆国 60076 イリノイ州スコキー, ノース トリップ アベニュー 7924
- (72)発明者 ツィムバロブ, ソフィア
アメリカ合衆国 60016 イリノイ州デス プレインズ, グレゴリー レーン 8651
- (72)発明者 ハリナン, イー . アン
アメリカ合衆国 60202 イリノイ州エバンストン, パートン アベニュー 135

審査官 富永 保

(56)参考文献 欧州特許出願公開第00534667 (EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D413/14

C07D417/14

CA(STN)

REGISTRY(STN)