

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4932805号
(P4932805)

(45) 発行日 平成24年5月16日 (2012.5.16)

(24) 登録日 平成24年2月24日 (2012.2.24)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 223/16 (2006.01)

C O 7 D 223/16 C S P Z

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 18 外国語出願 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-227956 (P2008-227956)
 (22) 出願日 平成20年9月5日 (2008.9.5)
 (65) 公開番号 特開2009-108032 (P2009-108032A)
 (43) 公開日 平成21年5月21日 (2009.5.21)
 審査請求日 平成20年11月7日 (2008.11.7)
 (31) 優先権主張番号 07/06346
 (32) 優先日 平成19年9月11日 (2007.9.11)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー 9 2 2 8 4 シュレス
 ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン
 3 5
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 ジャン・ルイ・ペリヨン
 フランス国、7 8 1 1 0 ル・ヴェジネ、
 アレ・デ・ベゴニア 5

最終頁に続く

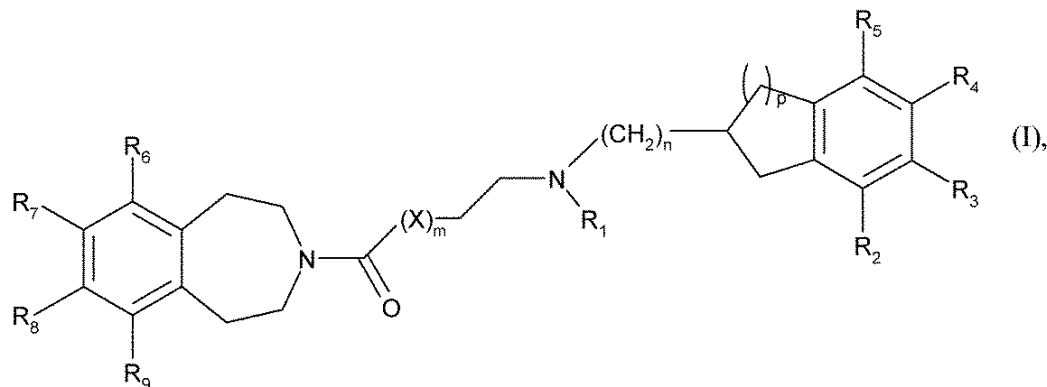
(54) 【発明の名称】 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-ベンゾアゼピン化合物、その製造方法及びこれらを含む
 薬剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R_1 は、水素原子、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ベンジル及び直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル (アルキル基は、飽和又は不飽和であり、かつ場合によりヒドロキシ若しくは $C_3 - C_7$ シクロアルキル基によって、又は 1 個以上のハロゲン原子によって置換

20

されている)から選択される基を表し、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又はヒドロキシ基；メチル基； $-OSO_2R_{10}$ 基； $-OCOR_{10}$ 基；又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基（場合によりメトキシ又は $-(CO) - NR_{12}R'_{12}$ 基によって置換されている）を表すか、あるいは R_2 及び R_3 、又は R_3 及び R_4 、又は R_4 及び R_5 は、一緒になって基： $-O - (CH_2)_q - O -$ 、 $-O - CH = CH - O -$ 又は $-O - CH = CH -$ を形成し、

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表すか、あるいは R_6 及び R_7 、又は R_7 及び R_8 、又は R_8 及び R_9 は、一緒になって $-O - (CH_2)_q - O -$ 基を形成し、

R_{10} は、直鎖又は分岐 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $NR_{11}R'_{11}$ 及び直鎖又は分岐 $C_1 - C_6$ アルキル（場合により 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている）から選択される基を表し、

R_{11} 及び R'_{11} は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表すか、あるいは R_{11} 及び R'_{11} は、これらを有する窒素原子と一緒にあって、場合により O 及び N から選択される別のヘテロ原子を含む、単環又は二環式の 5 員～8 員の窒素含有複素環（該複素環は、場合により 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている）を形成し、

R_{12} 及び R'_{12} は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

X は、O、NH 又は CH_2 を表し、

m 及び p は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ 0 又は 1 を表し、

n 及び q は、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ 1 又は 2 を表す] で示される化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 2】

R_1 が、水素原子又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 3】

R_1 が、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基（ここで、シクロアルキル部分は、3～7 個の炭素原子を含み、そしてアルキル部分は、1～6 個の炭素原子を含み、かつ直鎖又は分岐である）を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 4】

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $-OCOR_{10}$ （ここで、 R_{10} は、請求項 1 と同義の $NR_{11}R'_{11}$ 基を表す）を表す、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 5】

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、同一であっても異なっているいてもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表す、請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 6】

m が、0 を表す、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 7】

m が、1 を表し、そして X が、 CH_2 を表す、請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の式 (

10

20

30

40

50

I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 8】

p が、0 を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、その光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 9】

p が、1 を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 10】

R₁ が、水素原子又は直鎖若しくは分岐 C₁ - C₆ アルキル基を表し、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の C₁ - C₆ アルコキシ基を表し、R₆、R₇、R₈ 及び R₉ が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の C₁ - C₆ アルコキシ基を表し、m が、0 を表し、n が、1 を表し、そして p が、0 を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、その光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項 11】

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - オキソブタン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 4 - オキソブタン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；並びに

- 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - (メチル) アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩から選択される、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 12】

式 (II)：

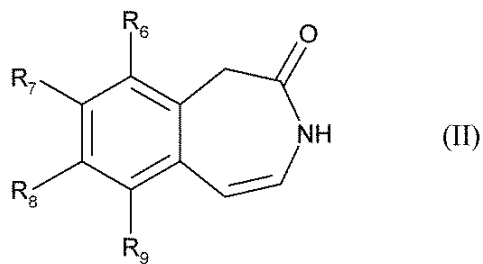
10

20

30

40

【化 2】

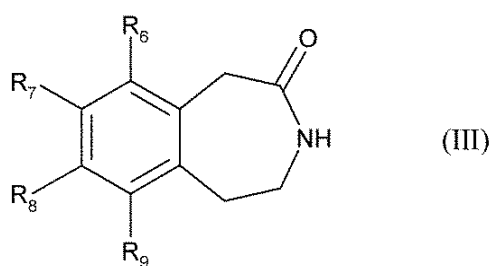


10

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物から出発する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成方法であって、

これを水素化反応に付すことにより、式 (III) :

【化 3】

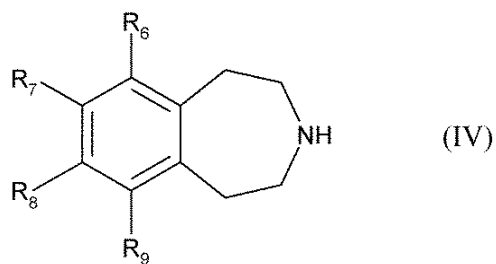


20

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを還元することにより、式 (IV) :

【化 4】



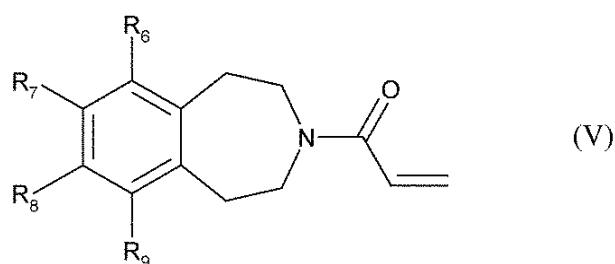
30

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、そして

m が、ゼロを表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、これを塩化アクリロイルと反応させることにより、式 (V) :

40

【化 5】

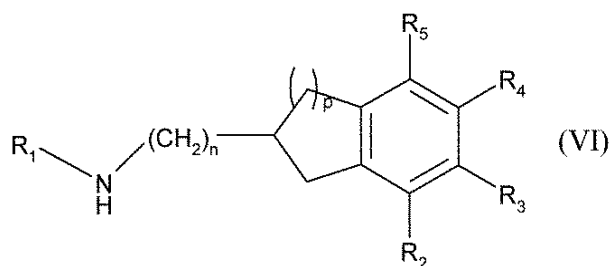


50

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを式 (VI) :

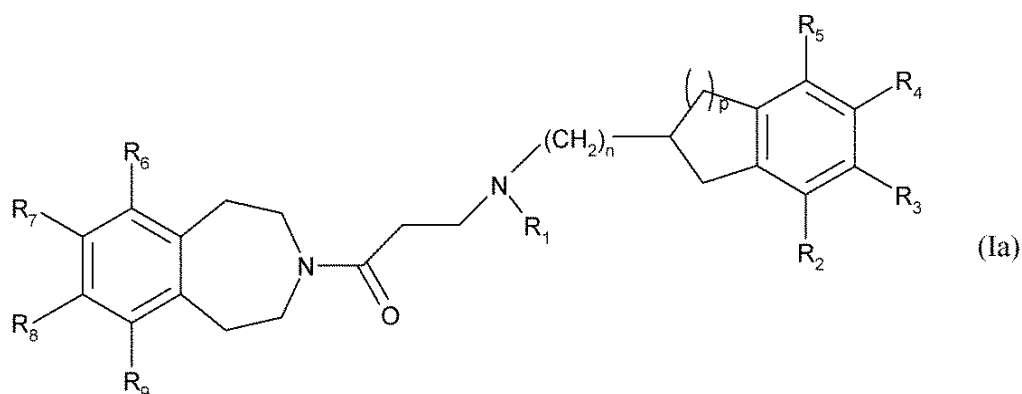
【化 6】



10

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物とのカップリング反応に付すことにより、 m が、ゼロを表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ia) :

【化 7】

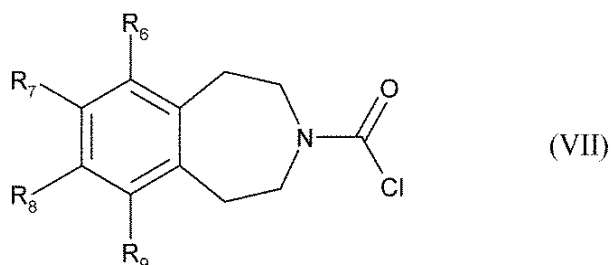


20

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、あるいは

(X)_m が、O 又は NH を表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、式 (IV) の化合物をジホスゲンと反応させることにより、式 (VII) :

【化 8】

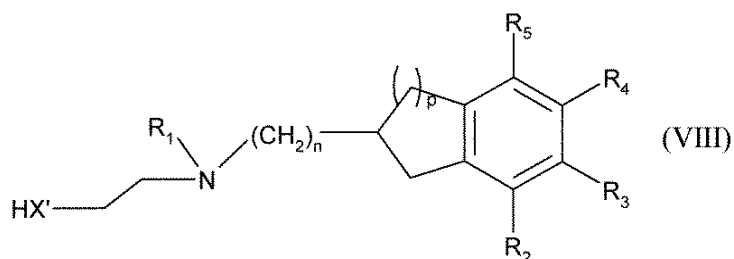


40

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを式 (VIII) :

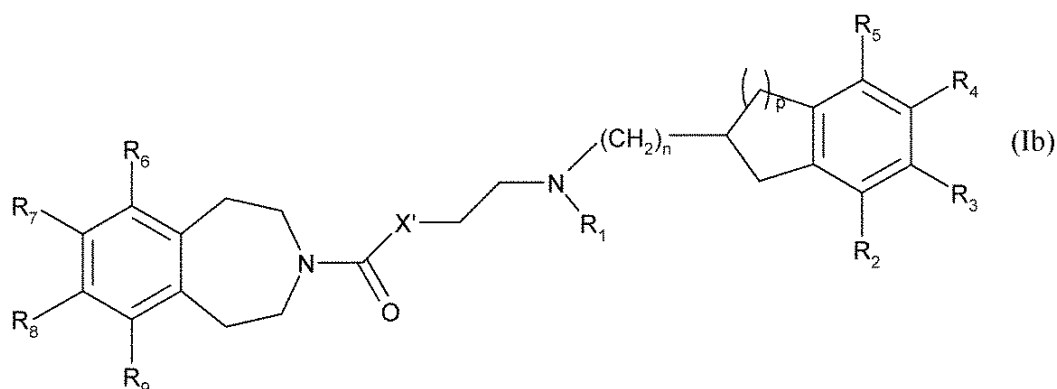
【化 9】



10

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、請求項 1 と同義であり、そして X' は、 O 又は NH を表す] で示される化合物と反応させることにより、 m が、1 を表し、そして X が、 O 又は NH を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ib) :

【化 10】



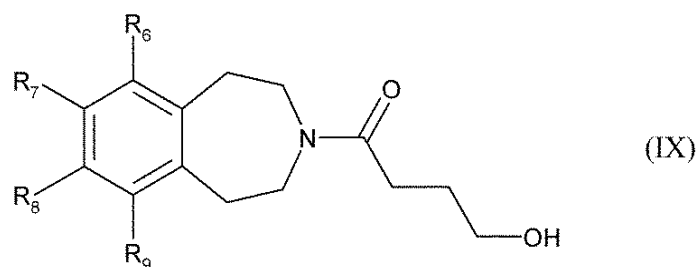
20

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義であり、そして X' は、 O 又は NH を表す] で示される化合物を得ること、あるいは

(X)_m が、 CH_2 を表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、式 (IV) の化合物をガンマ - ブチロラクトンと反応させることにより、式 (IX) :

30

【化 11】

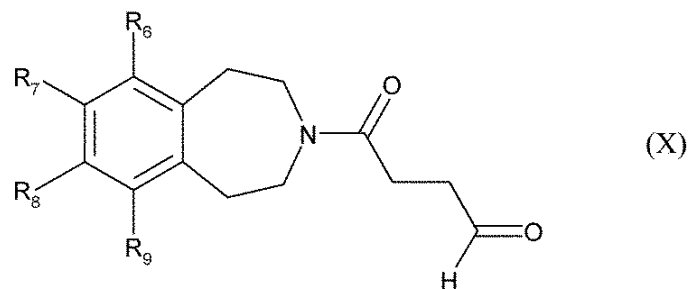


40

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを酸化することにより、式 (X) :

【化 1 2】

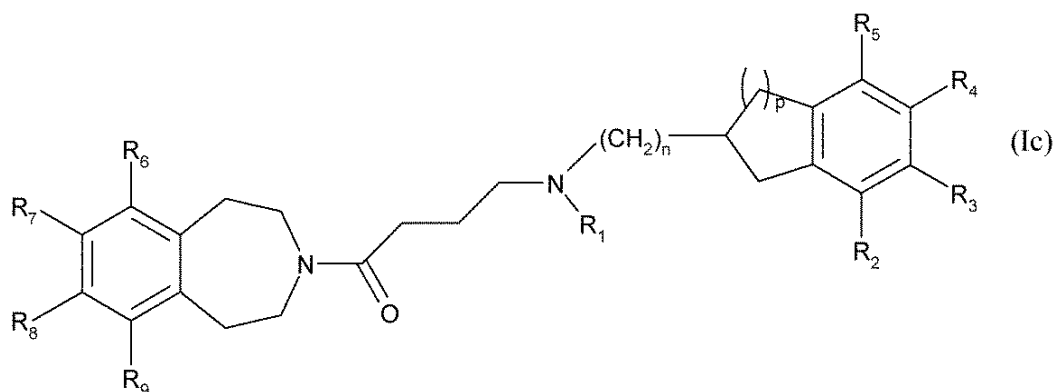


10

〔式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である〕で示される化合物を生成すること、そして

これを式 (VI) の化合物と反応させることにより、 m が、1 を表し、そして X が、 CH_2 を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ic) :

【化 1 3】



20

〔式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、請求項 1 と同義である〕で示される化合物を得ることを特徴とする方法。

30

【請求項 1 3】

活性成分として請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を、1 種以上の薬剤学的に許容しうる不活性で非毒性の賦形剤又は担体と合わせて含む薬剤組成物。

【請求項 1 4】

心拍数の増加が引き金として作用するか、又は悪化させる役割を有する、病気の治療又は予防において使用するための、請求項 1 3 記載の薬剤組成物。

【請求項 1 5】

虚血性心臓病、収縮期 / 拡張期を問わず、かつ慢性型 / 急性型を問わず心不全、心室性若しくは上室性リズム異常、又は血管危険因子を構成する病気の治療又は予防において使用するための、請求項 1 4 記載の薬剤組成物。

40

【請求項 1 6】

安定狭心症、不安定狭心症、脅威症候群、心筋梗塞又は梗塞後の治療又は予防において使用するための、請求項 1 5 記載の薬剤組成物。

【請求項 1 7】

動脈性高血圧、糖尿病又は高コレステロール血症の治療又は予防において使用するための、請求項 1 5 記載の薬剤組成物。

【請求項 1 8】

疼痛、膀胱過活動又は目の乾燥感の治癒的又は予防的処置において使用するための、請求項 1 3 記載の薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、新しい1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - ベンゾアゼピン化合物、その製造方法及びこれらを含む薬剤組成物に関する。

【0002】

本発明の化合物は、HCN（過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated））チャンネルを遮断する。

【0003】

本発明の化合物により引き起こされるHCNチャンネルの遮断のため、本化合物は、HCNチャンネルの活性又は発現が低下しかつ異常な病気の治癒的及び予防的処置に使用できる。

10

【0004】

本発明の該化合物は、疼痛、特に神経因性及び炎症性疼痛の治癒的又は予防的処置において特に有用であろう (Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, Velumian AA, Butler MP, Brown SM, Dubin AE. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. J Neurosci 2003; 23(4):1169-78; Luo L, Chang L, Brown SM, Ao H, Lee DH, Higuera ES, Dubin AE, Chaplan SR. Role of peripheral hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel pacemaker channels in acute and chronic pain models in the rat. Neuroscience 2007; 144(4):1477-85; Jiang YQ, Sun Q, Tu HY, Wan Y. Characteristics of HCN Channels and Their Participation in Neuropathic Pain. Neurochem Res. 2008 May 7), bladder overactivity (Stamatiou K, Heretis I, Skoumbourdis E. Does ivabradine exhibit a role in the reduction of bladder overactivity? Int Urol Nephrol. 2008 Feb 1.), and eye dryness sensations (Ingram SL, Williams JT. Modulation of the hyperpolarization-activated current (I_h) by cyclic nucleotides in guinea-pig primary afferent neurons. J Physiol. 1996; 492:97-106; Belmonte C. Eye dryness sensations after refractive surgery: impaired tear secretion or "phantom" cornea? J Refract Surg 2007; 23(6):598-602)。

20

【0005】

本発明の化合物は、心臓ペースメーカー活性を直接かつ選択的に低下させる。

30

【0006】

本発明の化合物により引き起こされる心拍数の選択的減少のため、本化合物は、心拍数の増加が引き金として作用するか、又は悪化させる役割を有する、種々の病気において治癒的又は予防的に使用することができる。該化合物は、特に虚血性心臓病 (Dyer AR, Perksky V, Stamler J, and al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol. 1980; 112: 736-749; Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, and al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J. 1987; 113: 1489-1494; Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J. 1991; 121: 172-177; Greenland P, Davignus ML, Dyer AR, and al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Am J Epidemiol 1999; 149: 853-862; Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, and al. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). Eur Heart J 2000; 21: 116-124; Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? Ann Med. 2001; 33: 213-221; Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, and al. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1,311 patients (mean age 81 years) with

40

50

h heart disease and sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 1175-1176) の治療及び長期予後を、その種々の臨床症状：安定狭心症 (Borer JS, Fox K, Jaillon P, and al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23; Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC: Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974)、不安定狭心症、心筋梗塞 (Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr: Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547-553; Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S: The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Secondary Prevention in Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol* 1995;48:1197-1205; Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP: Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19(suppl F):F19-F26; Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM: Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. *GUSTO-I Investigators. Circulation* 1995;91:1659-1668; Steffenino G, Santoro GM, Maras P, Mauri F, Ardissino D, Violini R, Chiarella F, Lucci D, Marini M, Baldasseroni S, Maggioni AP: In-hospital and one-year outcomes of patients with high-risk acute myocardial infarction treated with thrombolysis or primary coronary angioplasty. *Ital Heart J* 2004;5:136-145; Mauss O, Klingenhoven T, Ptaszynski P, Hohnloser SH: Bedside risk stratification after acute myocardial infarction: prospective evaluation of the use of heart rate and left ventricular function. *J Electrocardiol* 2005;38:106-112)、梗塞後；収縮期／拡張期を問わず心不全 (Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM: Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667; CIBIS-II Investigators and Committees: The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13; Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, and al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674-9)；心室性又は上室性リズム異常 (James R, Arnold J, Allen J, and al. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold of ventricular fibrillation. *Circulation.* 1977; 55: 311-7; Bernier M, Curtis JM, Hearse DJ. Ischemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias: importance of heart rate. *Am J Physiol* 1989; 256: H21-H31)、血管危険因子を構成する病

気：動脈性高血圧、糖尿病、高コレステロール血症において、特にアテローム動脈硬化病変の発生及びその合併症を軽減することにより改善しうる (Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2; Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB. The influence of heart rate on coronary atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: S100-S102; Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Atheroscler Thromb* 1992; 12, 1245-53; Perski A, Hamsten A, Linvall K and al. Heart rate correlates with severity of coronary artery atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 13

10

20

30

40

50

69-73; Perski A Ollson G, Landou C and al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: Independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. Am Heart J 1992; 123: 609-16; Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation. 2001; 104: 1477-82)。

【 0 0 0 7 】

心拍数を直接かつ選択的に減少させる化合物は、特に特許出願EP 0,534,859から知られている。

【 0 0 0 8 】

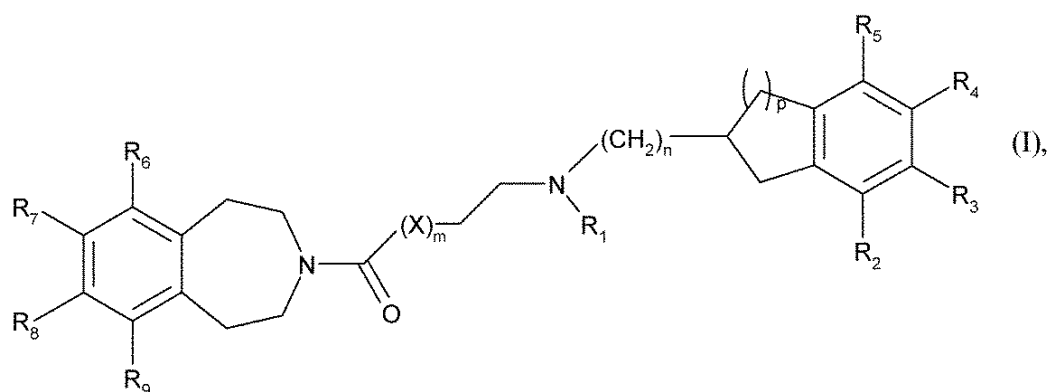
本発明の課題は、心拍数を減少させ、そして同時に強力で、選択的かつ安全に使用できる、新しい化合物を得ることであった。この点について、薬物相互作用のリスクが少ない化合物であることが有益である。

【 0 0 0 9 】

更に具体的には、本発明は、式 (I) :

【 0 0 1 0 】

【 化 1 4 】



【 0 0 1 1 】

[式中、

R_1 は、水素原子、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ベンジル及び直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル (アルキル基は、飽和又は不飽和であり、かつ場合によりヒドロキシ若しくは $C_3 - C_7$ シクロアルキル基によって、又は 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている) から選択される基を表し、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又はヒドロキシ基；メチル基； $-OSO_2R_{10}$ 基； $-OCOR_{10}$ 基；又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基 (場合によりメトキシ又は $-(CO)-NR_{12}R'_{12}$ 基によって置換されている) を表すか；あるいは R_2 及び R_3 、又は R_3 及び R_4 、又は R_4 及び R_5 は、一緒になって基： $-O-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-CH=CH-O-$ 又は $-O-CH=CH-$ を形成し、

R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表すか、あるいは R_6 及び R_7 、又は R_7 及び R_8 、又は R_8 及び R_9 は、一緒になって $-O-(CH_2)_q-O-$ 基を形成し、

R_{10} は、直鎖又は分岐 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $NR_{11}R'_{11}$ 及び直鎖又は分岐 $C_1 - C_6$ アルキル (場合により 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている) から選択される基を表し、

R_{11} 及び R'_{11} は、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表すか、あるいは R_{11} 及び R'_{11} は、これらを有する窒素原子と一緒に、場合により O 及び N から選択される別のヘテロ原子

10

20

30

40

50

を含む、単環又は二環式の 5 員～8 員の窒素含有複素環（該複素環は、場合により 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている）を形成し、

R_{12} 及び R'_{12} は、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

X は、 O 、 NH 又は CH_2 を表し、

m 及び p は、同一であっても異なってもよく、それぞれ 0 又は 1 を表し、

n 及び q は、同一であっても異なってもよく、それぞれ 1 又は 2 を表す] で示される化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0012】

10

薬剤学的に許容しうる酸としては、特に限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ショウノウ酸、パモ酸、1, 5 - ナフタレンジスルホン酸に言及することができる。

【0013】

本発明の 1 つの態様は、 R_1 が、水素原子又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0014】

20

本発明の別の態様は、 R_1 が、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基（ここで、シクロアルキル部分は、3～7 個の炭素原子を含み、そしてアルキル部分は、1～6 個の炭素原子を含み、かつ直鎖又は分岐である）を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0015】

本発明の別の態様は、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基又は $-O-COR_{10}$ （ここで、 R_{10} は、前記と同義の $NR_{11}R'_{11}$ 基を表す）を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

30

【0016】

好ましくは、 R_{11} 及び R'_{11} は、それぞれ直鎖又は分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表す。

【0017】

本発明の別の態様は、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0018】

本発明の別の態様は、 m が、0 を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

40

【0019】

本発明の別の態様は、 m が、1 を表し、そして X が、 CH_2 を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0020】

本発明の別の態様は、 p が、0 を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【0021】

本発明の別の態様は、 p が、1 を表す、式 (I) の化合物、存在すればその光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

50

【 0 0 2 2 】

本発明の別の態様は、 R_1 が、水素原子又は直鎖若しくは分岐 $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表し、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 が、同一であっても異なってもよく、それぞれ水素原子、又は直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表し、 m が、0を表し、 n が、1を表し、そして p が、0を表す、式 (I) の化合物、その光学異性体、更には薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の態様は、下記化合物に関する：

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - オキソブタン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

- N - { [3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 4 - オキソブタン - 1 - アミン、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩；

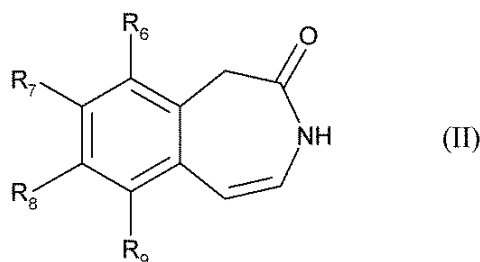
- 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - (メチル) アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート、その鏡像異性体、および薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、式 (II)：

【 0 0 2 5 】

【 化 1 5 】



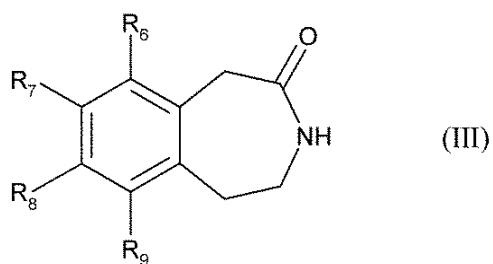
【 0 0 2 6 】

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、式 (I) と同義である] で示される化合物から出発する、式 (I) の化合物の製造方法であって、

これを水素化反応に付すことにより、式 (III)：

【 0 0 2 7 】

【 化 1 6 】



10

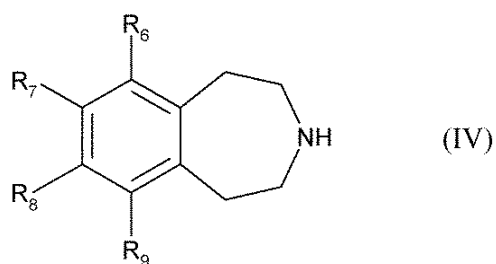
【 0 0 2 8 】

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを還元することにより、式 (IV) :

【 0 0 2 9 】

【 化 1 7 】



20

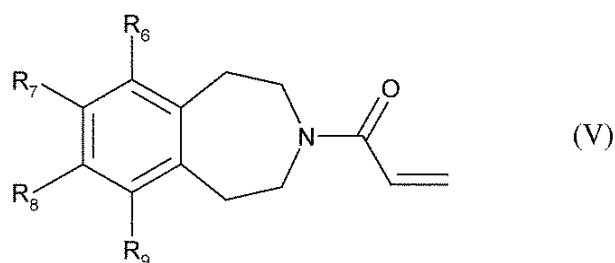
【 0 0 3 0 】

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、そして

m が、ゼロを表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、これを塩化アクリロイルと反応させることにより、式 (V) :

【 0 0 3 1 】

【 化 1 8 】



30

【 0 0 3 2 】

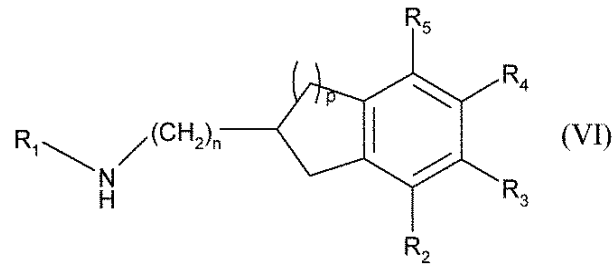
[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを式 (VI) :

【 0 0 3 3 】

40

【化 19】



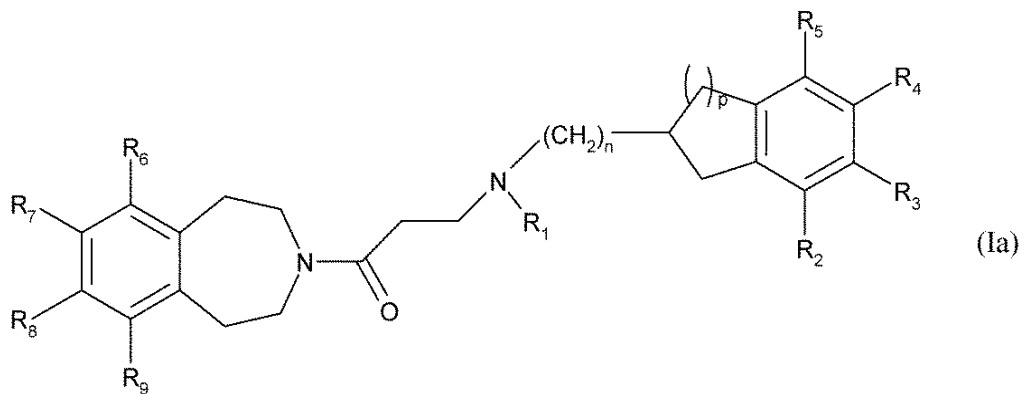
【0034】

10

〔式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、式 (I) と同義である〕で示される化合物とのカップリング反応に付すことにより、 m が、ゼロを表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ia) :

【0035】

【化 20】



20

【0036】

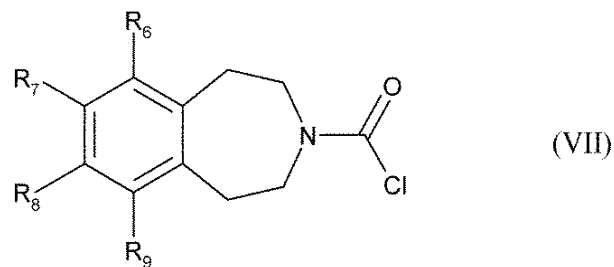
〔式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、式 (I) と同義である〕で示される化合物を得ること、あるいは

(X)_m が、O 又は NH を表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、式 (IV) の化合物をジホスゲンと反応させることにより、式 (VII) :

30

【0037】

【化 21】



40

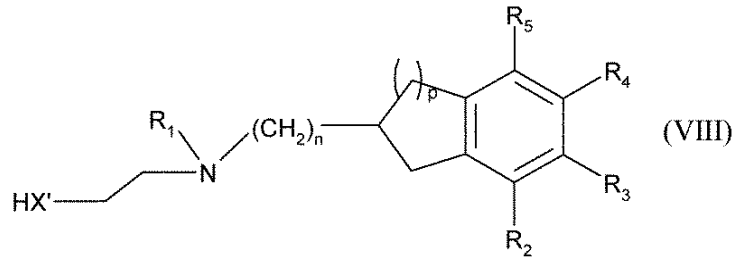
【0038】

〔式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である〕で示される化合物を得ること、そして

これを式 (VIII) :

【0039】

【化 2 2】



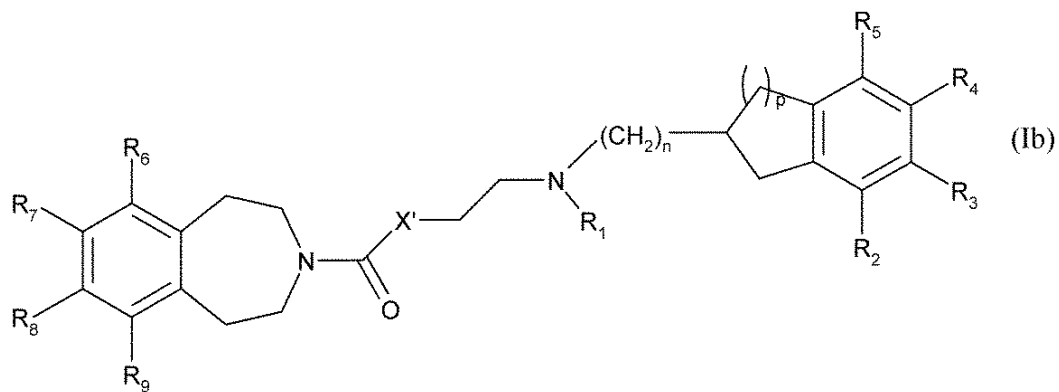
【 0 0 4 0 】

10

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、式 (I) と同義であり、そして X' は、 O 又は NH を表す] で示される化合物と反応させることにより、 m が、 1 を表し、そして X が、 O 又は NH を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ib) :

【 0 0 4 1 】

【化 2 3】



20

【 0 0 4 2 】

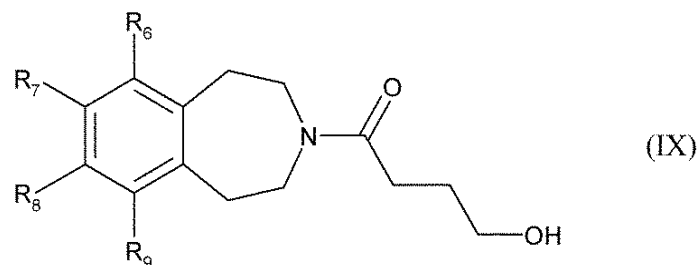
[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、式 (I) と同義であり、そして X' は、 O 又は NH を表す] で示される化合物を得ること、あるいは

30

(X) _{m} が、 CH_2 を表す、式 (I) の化合物を得ようとするとき、式 (IV) の化合物をガンマ - ブチロラクトンと反応させることにより、式 (IX) :

【 0 0 4 3 】

【化 2 4】



40

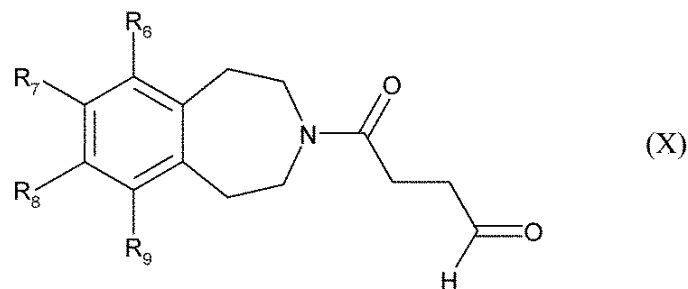
【 0 0 4 4 】

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である] で示される化合物を得ること、そして

これを酸化することにより、式 (X) :

【 0 0 4 5 】

【化 2 5】



10

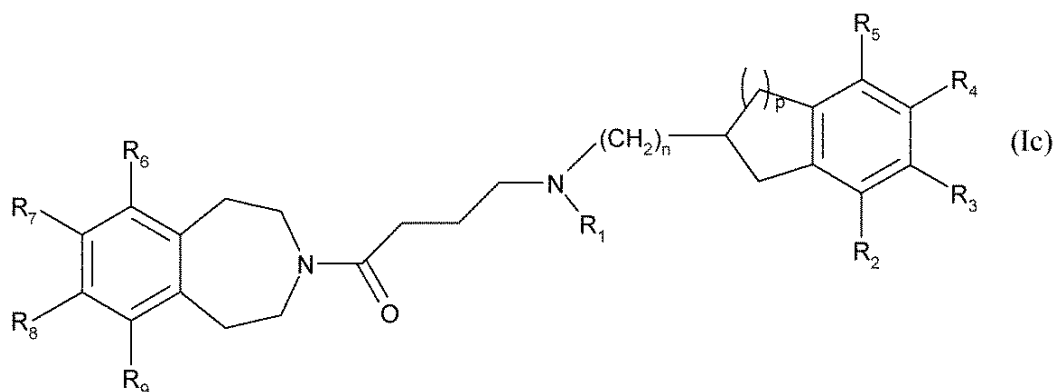
【 0 0 4 6 】

[式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、前記と同義である] で示される化合物を生成すること、そして

これを式 (VI) の化合物と反応させることにより、 m が、1 を表し、そして X が、 CH_2 を表す、式 (I) の化合物の特定の場合である、式 (Ic) :

【 0 0 4 7 】

【化 2 6】



20

【 0 0 4 8 】

[式中、 n 、 p 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は、式 (I) と同義である] で示される化合物を得ることを特徴とする方法に関する。

30

【 0 0 4 9 】

式 (I) の化合物の光学活性形は、光学活性形の式 (VI) 及び (VIII) の合成中間体から出発することにより、又はラセミ体の式 (I) の化合物を文献から既知の方法にしたがい分割することにより得られる。

【 0 0 5 0 】

本発明の化合物は、HCN (過分極活性化環状ヌクレオチド依存性) チャネルを遮断する。本発明の化合物により引き起こされるHCNチャネルの遮断のため、本化合物は、HCNチャネルの活性又は発現が低下しかつ異常な病気の治癒的又は予防的処置に使用できる。本発明の該化合物は、疼痛、特に神経因性及び炎症性疼痛、膀胱過活動並びに目の乾燥感の治癒的又は予防的処置において特に有用であろう。

40

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物は、心臓ペースメーカー活性を直接かつ選択的に低下させる。本発明の化合物により引き起こされる心拍数の選択的減少のため、本化合物は、心拍数の増加が引き金として作用するか、又は悪化させる役割を有する、種々の病気において治癒的又は予防的に使用することができる。該化合物は、特に虚血性心臓病の治療及び長期予後を、その種々の臨床症状：安定狭心症、急性冠症候群；不安定狭心症、脅威症候群 (threat syndromes) 及び心筋梗塞、梗塞後；収縮期／拡張期を問わず、かつ慢性型／急性型を問わず心不全；心室性又は上室性リズム異常、血管危険因子を構成する病気：動脈性高血圧、糖尿病、高コレステロール血症において、特に内皮機能不全、アテローム動脈硬化病変の発

50

症及びその合併症を軽減することにより改善しうる。該化合物によって、手術の過程で、又は敗血症性ショック中に、リスクのある患者の心筋保護を保証することができる。心拍数を減少させることは更に、洞頻脈を伴う甲状腺機能亢進症のような疾患の治療の一部を形成しうる。

【 0 0 5 2 】

本発明はまた、活性成分として式 (I) の化合物、又は薬剤学的に許容しうる酸とのその付加塩を、1種以上の薬剤学的に許容しうる不活性で非毒性の賦形剤又は担体と合わせて含む薬剤組成物に関する。

【 0 0 5 3 】

本発明の薬剤組成物としては、特に経口、非経口（静脈内、筋肉内又は皮下）、経皮（per- or trans-cutaneous）、鼻内、直腸内、経舌、眼内又は呼吸器内投与に適したもの、そして特に錠剤又は糖衣錠、舌下錠、硬ゼラチンカプセル剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤、注射用又は飲用製剤、エーロゾル、点眼剤及び点鼻剤に言及することができる。

【 0 0 5 4 】

式 (I) の化合物に加えて、本発明の薬剤組成物は、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、吸収剤、着色料、甘味料のような、1種以上の賦形剤又は担体を含むことを特徴とする。

【 0 0 5 5 】

賦形剤又は担体の一例として、下記に言及することができる：

- ・ 希釈剤として：乳糖、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリセロール、
- ・ 滑沢剤として：シリカ、タルク、ステアリン酸並びにそのマグネシウム及びカルシウム塩、ポリエチレングリコール、
- ・ 結合剤として：ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びポリビニルピロリドン、
- ・ 崩壊剤として：寒天、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物。

【 0 0 5 6 】

薬剤組成物中の式 (I) の活性成分の百分率は、好ましくは5重量%～50重量%である。

【 0 0 5 7 】

有用な用量は、患者の年齢と体重、投与経路、障害の性質と重篤度、及び任意の関連治療薬の投与に応じて変化し、そして1回以上の投与で1日に0.5mg～500mgの範囲である。

【 0 0 5 8 】

以下の実施例により本発明を例証する。実施例に記載される化合物の構造は、通常分光光度法（赤外吸収、核磁気共鳴、質量分析）により決定した。

【 0 0 5 9 】

調製例は、合成の中間体の調製について記載している。

略語：

B I N A P	2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル
T L C	薄層クロマトグラフィー
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
e q .	当量
I R	赤外線
P E G 3 0 0	平均分子量 3 0 0 g / mol を有するポリエチレングリコール
T H F	テトラヒドロフラン

【 0 0 6 0 】

調製例 1 : [(4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) - メチル] - アミン

工程 1 : 8 , 8 - ジエトキシ - 2 , 3 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン

ブロモベラトロール 24 g (107 mmol) を、トルエン 10 ml 中のナトリウムアミド 8 . 4 g (215 mmol) / 2 当量) に注ぎ入れ、続いて 1 , 1 - ジエトキシエチレン 25 g (215 mmol / 2 当量) を注いだ。加熱を 80 で 4 時間 30 分行い ; - 10 への冷却を行い、水 50 ml、次にトルエン 50 ml を注いだ。相を分離し、水相をトルエンで再び抽出した。合わせたトルエン相を水で洗浄して中性の pH にし、次に濃縮した。残留物をシリカ 600 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン) に付して、所望の生成物を得た。

10

【 0061 】

工程 2 : 4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - オン

THF 120 ml に溶解した前記化合物 7 . 5 g (29 . 7 mmol) に、1M 塩酸水溶液 30 ml を加えた。攪拌を周囲温度で 19 時間行い、次に THF の最大量を蒸発した。得られた白色の塊を水 150 ml に取り、5 で 1 時間攪拌した。濾過した後、水 15 ml で 3 回洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物を回収した。

【 0062 】

工程 3 : 4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - オール

20

メタノール 138 ml に懸濁した前記化合物 4 . 73 g (26 . 5 mmol) に、水素化ホウ素ナトリウム 1 . 21 g (31 . 8 mmol) を 0 で 5 分間かけて 2 回加えた。0 で 1 時間攪拌した後、混合物を水 350 ml に注ぎ、次にジクロロメタン 100 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を水 50 ml で 2 回洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を得た。

【 0063 】

工程 4 : 8 - ブロモ - 2 , 3 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン

エーテル 150 ml 中の前記化合物 4 . 55 g (25 . 3 mmol)、トリフェニルホスフィン 11 . 9 g (45 . 5 mmol / 1 . 8 当量) 及びテトラブプロモメタン 10 . 05 g (30 . 3 mmol / 1 . 2 当量) を、2 時間 30 分加熱還流した。冷却した後、不溶性物質をフリットで濾過し、エーテル 50 ml で 5 回すすいだ。濾液を濃縮した後、残留物をシリカ 550 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン) に付して、所望の生成物を得た。

30

【 0064 】

工程 5 : 4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル

THF 125 ml 中の前記化合物 6 . 0 g (24 . 8 mmol) 及びシアン化テトラブチルアンモニウム 8 . 64 g (32 . 2 mmol / 1 . 3 当量) を、周囲温度で 21 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、残留物をシリカ 350 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン) に付して、所望の生成物を得た。

40

【 0065 】

工程 6 : [(4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] アミン

メタノール 60 ml 及び 7N アンモニア性メタノール 60 ml 中に溶解した前記化合物 4 . 01 g (21 . 2 mmol) に、ラネーニッケル 2 ml を加えた。水素化を、周囲温度で常圧下にて 6 時間 30 分間行なった。次に混合物をセライトで濾過し、メタノールですすぎ、濃縮し、所望の生成物を得た。

【 0066 】

調製例 2 : [(2 - メトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン -

50

7 - イル)メチル]アミン

工程 1 : 3 - (2, 6 - ジブロモフェニル) - 2 - クロロ - プロパンニトリル

アセトニトリル 475 ml 中の塩化第二銅 62.4 g (464 mmol / 1.2 当量)、亜硝酸 tert - ブチル 76 ml (580 mmol / 1.5 当量) 及びアクリロニトリル 483 ml (7.34 moles / 1.9 当量) に、アセトニトリル 380 ml に溶解した 2, 6 - ジブロモアニリン 100 g (386 mmol) を周囲温度で 1 時間かけて滴下して注いだ。攪拌を周囲温度で更に 1 時間行い、次に反応混合物を 20% 塩酸水溶液 1 L に注いだ。水相をトルエンで抽出し、合わせたトルエン相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。濃縮した後、所望の生成物を得て、次の工程にそのまま使用した。

【0067】

工程 2 : 3 - (2, 6 - ジブロモフェニル) - プロパンニトリル

前記化合物を、酢酸 1400 ml に溶解した。粉末亜鉛 68 g (1.04 moles / 2.7 当量) を全部一度に加えた。58 ℃ へ発熱がゆっくりと起こった。混合して 1 時間後、反応混合物を氷 3 kg に注いだ。得られた水相をトルエン 1 L で、次にトルエン 500 ml で抽出した。合わせたトルエン相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。濃縮した後、残留物をシリカのクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を得た。

【0068】

工程 3 : 2 - ブロモビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル

固体形態の前記化合物 138 g (477 mmol) を、液体アンモニア 3 L 中のナトリウムアミド (1.91 moles / 4 当量) に加えた。アンモニアの還流下で 2 時間攪拌した後、固体塩化アンモニウム 102 g (4 当量) を加えて反応を停止し、次にアンモニアを蒸発するにまかせた。残留物をエーテル 1 L に取り、攪拌した；固体を濾別し、エーテルですすいだ。合わせた濾液を濃縮した後、残留物をシリカ 2 kg のクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン) に付して、所望の生成物を得た。

【0069】

工程 4 : 2 - ブロモビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸

エタノール 375 ml 中の前記化合物 75 g (360 mmol) に、水 125 ml に溶解した水酸化カリウム 38 g (612 mmol : 1.7 当量) の溶液を周囲温度で加えた。還流を 16 時間行い、次にエタノールを蒸発した。水 1 L を加え、水相をエーテル 250 ml で 2 回洗浄し、次に濃塩酸を使用して pH 1 に酸性化を行った。形成された沈殿物を濾別し、水ですすぎ、乾燥させて、所望の生成物を得た。

【0070】

工程 5 : 2 - (2 - ブロモビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール

キシレン 800 ml 中の前記化合物 79 g (348 mmol) と 1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチルアミン 39 g (417 mmol / 1.2 当量) を一緒に混合した。混合物を 140 ℃ で 6 時間加熱し、水の共沸エントレインメントを行った。次に混合物を冷えるにまかせ、周囲温度での攪拌を一晩維持した。形成された沈殿物 (実質的に出発酸) を濾別し、トルエンで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、所望の生成物を得た。

【0071】

工程 6 : [7 - (4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 2 - イル (ジフェニルメチレン) アミン

周囲温度で、前記化合物 48 g (171 mmol)、ベンゾフェノン - イミン 37.3 g (205 mmol / 1.2 当量)、ジ - パラジウムトリス (ジベンジリデン - アセトン) 1.57 g (1.71 mmol / 0.01 当量)、BINAP 3.2 g (5.14 mmol / 0.03 当量) 及びナトリウム tert - ブチラート 23 g (240 mmol / 1.4 当量) を、トルエン 800 ml 中に混合した。85 ℃ での加熱を 24 時間行い、4 時間後、ベンゾフェノン - イ

10

20

30

40

50

ミン 9.3 g (0.3 当量) を加えた。加熱を停止した後、不溶性物質を約 50 で濾別し、次に濾液を濃縮し、所望の生成物を得て、それを次の工程にそのまま使用した。

【0072】

工程 7: 2 - アミノピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸エチルエステル

濃硫酸 200 ml を含有するエタノール 2400 ml 中の前記化合物 117 g (約 171 mmol) を、1 時間 30 分還流した。溶媒を最大まで濃縮し、物質を水 1.5 L に取った。水相をエーテルで洗浄し、炭酸カリウムナトリウムを使用して塩基性にし、次にエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、合わせたエーテル相を濃縮した後、所望の生成物を回収した。

10

【0073】

工程 8: 2 - ヒドロキシピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸

温度を 15 未満に維持しながら、冷却状態で、濃硫酸 18.6 ml (345 mmol / 6 当量) を、水 220 ml に懸濁した前記化合物 11 g (57.5 mmol) に注いだ。約 0 ~ 5

に 15 分間かけて冷却を行い、水 25 ml 中の亜硝酸ナトリウム 4.36 g (63.3 mmol / 1.1 当量) の溶液を滴下して注いだ; 攪拌を、0 で 5 分間、次に温度を 10 未満に維持しながら 10 分間かけて行い、1 M 硫酸水溶液 166 ml 中の硫酸銅五水和物 144 mg (0.57 mmol / 0.01 当量) の溶液を滴下して注いだ。次に 80 で加熱を 1 時行い、次に攪拌を周囲温度で一晩行った。水相をエーテルで抽出し、合わせたエーテル相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を、シリカ 500 g のクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / エタノール: 90 / 10) に付して、所望の生成物を得た。

20

【0074】

工程 9: 2 - メトキシピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸エチルエステル

炭酸ジメチル 330 ml 中の前記化合物 6 g (33 mmol) 及び炭酸セシウム 2.7 g (8.3 mmol / 0.25 当量) を、130 で 45 時間加熱した。反応混合物を濾過して濃縮した後、所望の生成物を回収した。

【0075】

工程 10: 2 - メトキシピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボキサミド

THF 50 ml 中の前記化合物 6 g (31 mmol) に、28% 水酸化アンモニウム 120 ml を 0 で滴下した。攪拌を周囲温度で 2 日間行い、次に THF を最大まで蒸発した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を得た。

30

【0076】

工程 11: 1 - (2 - メトキシピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メタンアミン

ボラン - ジメチルスルフィド 1.39 ml (14.7 mmol / 3 当量) を、THF 20 ml に溶解した前記化合物 0.87 g (4.9 mmol) に周囲温度で 10 分間かけて滴下して注ぎ、次に 70 で加熱を 24 時間行った。混合物を周囲温度に戻し、無水メタノール 7.5 ml を使用して加溶媒分解に付し、1 時間再び加熱還流した。蒸発の後、残留物 (0.99 g) をシリカ 50 g のカラムクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / エタノール / アンモニア: 95 / 5 / 0.5) に付して、所望の生成物の第 1 の画分及び同じ生成物の別の画分をホウ素錯体の形態で得た。後者の画分を、エタノール性 HCl で、次に酸塩基抽出物で処理した後、所望の生成物の追加の画分を得た。

40

【0077】

調製例 3: 7 - (アミノメチル) ピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - オール

50

工程 1 : 3 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル

ジクロロメタン 1 5 0 0 ml に溶解した 3 - メトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル 6 8 . 7 g (4 3 1 . 6 mmol) を、0 にした。次にそこに、ジクロロメタン (8 6 3 mmol / 2 当量) 中の三臭化ホウ素の 1 M 溶液 8 6 3 ml を 1 時間 1 5 分かけて滴下した。次に混合物を一晩、周囲温度に戻るにまかせた。混合物を約 0 に戻し、氷 1 k g に注いだ。攪拌を周囲温度で 3 0 分間行い、相を分離し、水相を再びジクロロメタン 5 0 0 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 6 0 0 ml で洗浄し、次に硫酸マグネシウム乾燥させた。濾過して濃縮した後、所望の生成物を得た。

【 0 0 7 8 】

10

工程 2 : 7 - (アミノメチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - オール

メタノール 1 7 0 ml 及び 7 N アンモニアメタノール 1 7 0 ml に溶解した前記ニトリル 8 . 0 g (5 5 . 1 mmol) に、ラネーニッケル 8 ml を加えた。水素の理論的量が吸収されるまで、水素化を周囲温度及び常圧で行った。次に混合物を、メタノールですすぎながらセライトで濾過し、濃縮して、所望のアミンを得た。

【 0 0 7 9 】

調製例 4 : 8 - (アミノメチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - オール

手順は調製例 3 の生成物に関するものと同様にしたが、4 - メトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリルから出発した。

20

【 0 0 8 0 】

調製例 5 : [(3 - エトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] アミン

工程 1 : 3 - エトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル :

調製例 3 工程 1 の生成物 1 . 5 g (1 0 . 1 9 mmol) を、ジメチルホルムアミド (D M F) 1 5 ml に溶解した。炭酸カリウム 2 . 8 g (2 当量) 、次にエチルプロミド 2 . 3 ml (3 当量) 及びヨウ化カリウム 1 0 0 mg (1 当量の 0 . 0 6) を加えた。反応混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。次に冷却を行い、ロータリエバポレーターを使用して D M F を蒸発した。得られた残留物を水に取り、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) で抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、次に蒸発して、油状物 1 . 8 g を得た。油状物を、シリカ 1 0 0 g のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : CH_2Cl_2 1 0 0 %) により精製して、目的生成物を得て、それを周囲温度で結晶化した。

30

融点 = 5 0 ~ 5 2

【 0 0 8 1 】

工程 2 : [(3 - エトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] アミン

工程 1 の生成物 1 . 5 g (8 . 6 5 mmol) を、メタノール (M e O H) 3 0 ml に溶解した。(7 N) アンモニアメタノール溶液 3 0 ml 及びラネーニッケル 0 . 5 g を加えた。次に反応混合物を、1 bar の圧力下、周囲温度で一晩水素化した。次に触媒を濾別し、濾液を蒸発乾固した。抽出した生成物を油状物の形態で得た。

40

【 0 0 8 2 】

調製例 6 : [(3 - tert - ブトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] アミン

工程 1 : 3 - tert - ブトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル

調製例 3 工程 1 の生成物 2 . 0 g (1 3 . 5 9 mmol) を、ジクロロメタン (CH_2Cl_2) 1 0 0 ml に溶解した。0 への冷却を行い、イソブテンを溶液が飽和するまで泡立て入れた。次に濃硫酸 0 . 2 ml を加え、周囲温度での攪拌を 2 4 時間行った。NaOH (

50

1N)を加えて溶液を中和した。 CH_2Cl_2 で抽出し、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥を行い、続いて濾過し、濾液を蒸発乾固した。残留物を得て、それをシリカ150gのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤: CH_2Cl_2 100%)により精製して、目的生成物を油状物の形態で得た。

【0083】

工程2: [(3-tert-ブトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]アミン

工程1の生成物1.1g(5.46mmoles)を、メタノール(MeOH)30mlに溶解した。(7N)アンモニアメタノール溶液30ml及びラネーニッケル0.5gを加えた。反応混合物を、1barの圧力下、周囲温度で一晩水素化した。次に触媒を濾別し、濾液を蒸発乾固した。目的生成物を油状物の形態で得た。

10

【0084】

調製例7: 5,6-ジヒドロシクロブタ[f][1,3]ベンゾジオキソール-5-イルメチルアミン

工程1: (5,6-ジヒドロシクロブタ[4,5]ベンゾ[1,2-d][1,3]ジオキソール-5-イル-メチル)カルバミン酸エチル:

(5,6-ジヒドロシクロブタ[4,5]ベンゾ[1,2-d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)アミン7.9g(44.6mmoles)を、ジクロロメタン80mlに溶解した。水80ml及び(12N)水酸化ナトリウム水溶液6ml(1.6当量)を加えた。そこにクロロギ酸エチル3.95ml(1.1当量)を15分間かけて加え、攪拌を25で2時間行った。混合物を分離し、有機相を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。 MgSO_4 で乾燥させ、濾過そして蒸発乾固を行った。目的生成物を褐色の固体の形態で得た。

20

【0085】

工程2: 5,6-ジヒドロシクロブタ[f][1,3]ベンゾジオキソール-5-イルメチルアミン

工程1の生成物7.5g(30mmoles)を、無水テトラヒドロフラン15mlに溶解した。溶液を、無水テトラヒドロフラン38mlに懸濁した AlLiH_4 1.48g(1.3当量)を含む懸濁液に滴下して注いだ。攪拌を25で2時間行った。混合物を、水2.7ml、 NaOH (20%)2.7ml、次に水2.7mlを使用して、冷却状態で加水分解した。濾過し、濾液の蒸発乾固を行った。残留物2.4gを得て、それをシリカのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: CH_2Cl_2 /エタノール/ NH_4OH :95/5/0.5)により精製した。目的生成物を褐色の油状物の形態で得た。

30

【0086】

調製例8: [2-(5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エチル]アミン

(5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アセトニトリル5g(2.3mmoles)を、メタノール50mlに溶解した。次に(7N) $\text{MeOH}-\text{NH}_3$ 溶液50ml及びラネーニッケル0.5gを加えた。水素化を5barの圧力下、25で4日間行った。セライトで濾過し、濾液の蒸発乾固を行った。残留物を、 HCl (1N)50mlに取り、酢酸エチルで洗浄した;次に NaOH (20%)を加えて水相を $\text{pH}=10$ にした。 Et_2O で抽出し、水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固を行った。目的生成物を油状物の形態で得た。

40

【0087】

調製例9: 2-(5-メトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチルアミン

メタノール45ml中の5-メトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-カルボニトリル3g(19mmol)及び7Mアンモニアメタノール溶液45mlを、水中の50%ラネーニッケル1.5gの存在下、大気圧で水素化した。2時間反応させた後、反応混合物を濾別し、蒸発して、目的生成物を得た。

【0088】

50

調製例 10 : 2 - (2 , 3 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチルアミン

調製例 9 の生成物と同じ方法で、しかし 2 , 3 - ジメトキシビシクロ - [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリルを使用して得た。

【 0 0 8 9 】

調製例 11 : 2 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチルアミン

調製例 9 の生成物と同じ方法で、しかし 2 , 3 , 4 - トリメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリルを使用して得た。

【 0 0 9 0 】

調製例 12 : (シクロプロピルメチル) { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン

工程 1 : { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } シクロプロパン - カルボキサミド

ジクロロメタン 60 ml 中の { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン塩酸塩 4 . 6 g (20 mmol) に、周囲温度で、トリエチルアミン 6 . 1 ml (44 mmol / 2 . 2 当量) を一度に全部加え、撹拌を約 30 分間行った。次にそこにシクロプロパンカルボン酸クロリド 2 ml (22 mmol / 1 . 1 当量) を 40 分間かけて滴下した。次に混合物を周囲温度で 1 時間 30 分撹拌し、次に分液漏斗に移した ; ジクロロメタン 60 ml を加え、水 40 ml、1N 塩酸 40 ml 量の 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 40 ml 量の 2 回及び水 40 ml での連続洗浄を行った。硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した後で、所望の生成物を回収した。

【 0 0 9 1 】

工程 2 : (シクロプロピルメチル) { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } - アミン

THF 40 ml に懸濁した水素化アルミニウムリチウム 1 . 2 g (30 mmol) に、周囲温度で、THF 80 ml 中の前記化合物 5 . 2 g (20 mmol) の溶液を滴下し、続いて 4 時間 30 分加熱還流した。約 0 への冷却を行い、次にそこに連続して、水 0 . 79 ml、20 % 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 63 ml 及び水 2 . 9 ml を注意深く加えた。撹拌を周囲温度で行い、次に塩をフリットで濾別し、THF ですすいだ。合わせた濾液を濃縮し、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 2 】

調製例 13 : { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } エタンアミン

手順は、調製例 12 工程 A 及び B と同様にしたが、しかしシクロプロパンカルボン酸クロリドの代わりに工程 A でアセチルクロリドを使用した。

【 0 0 9 3 】

調製例 14 : N - ベンジル - 1 - [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メタンアミン

手順は、調製例 12 工程 A 及び B と同様にしたが、しかしシクロプロパンカルボン酸クロリドの代わりに工程 A でベンゾイルクロリドを使用した。

【 0 0 9 4 】

調製例 15 : (シクロペンチルメチル) { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン

手順は、調製例 12 工程 A 及び B と同様にしたが、しかしシクロプロパンカルボン酸クロリドの代わりに、工程 A でシクロペンタンカルボン酸クロリドを使用した。

【 0 0 9 5 】

調製例 16 : (シクロブチルメチル) { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン

手順は、調製例 12 工程 A 及び B と同様にしたが、しかしシクロプロパンカルボン酸ク

10

20

30

40

50

ロリドの代わりに、工程 A でシクロブタンカルボン酸クロリドを使用した。

【0096】

調製例 17: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミン

工程 1: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

メタノール 7 . 5 ml 中の { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン 2 . 9 g (1 5 mmol) に、周囲温度で、トリエチルアミン 2 . 1 ml (1 5 mmol / 1 当量) を一度に全部加え、次にトリフルオロ酢酸エチル 2 . 3 ml (1 9 mmol / 1 . 2 5 当量) を 2 0 分間かけて滴下した。撹拌を周囲温度で 2 時間行い、続いて蒸発乾固した。残留物をジクロロメタン 1 0 0 ml に取り、1 N 塩酸 5 0 ml、次に水 5 0 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムでの乾燥を行った。濾過して濃縮した後で、所望の生成物を回収した。

【0097】

工程 2: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミン

THF 2 8 ml 中の工程 1 の化合物 4 . 0 7 g (1 4 . 0 mmol) に、約 0 で、THF 中のボランの 1 M 溶液 2 1 ml (2 1 mmol / 1 . 5 当量) を 1 0 分間かけて滴下し、次に加熱還流を 1 8 時間行った。混合物を冷めるにまかせ、2 . 6 N エタノール性 HCl 溶液 1 4 ml を滴下した；次に混合物を 2 時間再び加熱還流した。混合物を冷めるにまかせ、固体をフリットで濾別し、エーテルですすぎ、減圧下で乾燥させて塩酸塩を得、塩基性溶剤中で処理した後で、目的生成物を得た。

【0098】

調製例 18: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } プロパ - 2 - エン - 1 - アミン

アセトン 4 0 ml 中の { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン 3 . 9 g (2 0 mmol) に、周囲温度で、炭酸カリウム 4 . 1 g (3 0 mmol / 1 . 5 当量) を一度に全部加え、次に臭化アリル 1 . 9 ml (2 2 mmol / 1 . 1 当量) をすばやく滴下した。撹拌を周囲温度で 6 0 時間行った；次に塩を濾別し、濾液を濃縮した。残留物 (4 . 8 g) をシリカ 3 0 0 g のクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン / エタノール / アンモニア: 9 8 / 2 / 0 . 2) に付して、所望の生成物を得た。

【0099】

調製例 19: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } シクロペンタンアミン

周囲温度で、{ [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミン 2 . 9 g (1 5 mmol) 及びシクロペンタノン 1 . 3 ml (1 5 mmol / 1 当量) を、ジクロロメタン 6 0 ml 中に混合した。次にそこへ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4 . 8 g (2 2 . 5 mmol / 1 . 5 当量) を、次に酢酸 0 . 8 6 ml (1 5 mmol / 1 当量) を加え、撹拌を周囲温度で 4 時間行った。次に 1 N 水酸化ナトリウム溶液 9 0 ml を注ぎ入れた；次にエーテル 1 2 0 ml 量の 2 回での抽出を行った。合わせた有機相を水 9 0 ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 9 0 ml で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過して濃縮した後、所望の生成物を回収した。

【0100】

調製例 20: N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] - メチル } シクロブタンアミン

手順は調製例 19 と同様にしたが、しかしシクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを使用した。

【0101】

調製例 21: (7 - アミノメチル) - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - ト

リエン - 3 - イルトリフルオロメチルスルホナート

工程 1 : 7 - シアノピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルトリフルオロメチルスルホナート

トリフルオロメチルスルホン酸無水物 2 . 4 ml (1 . 2 当量) を、ジクロロメタン 4 0 ml 及びトリエチルアミン 3 . 9 ml (2 当量) 中の 3 - ヒドロキシ - ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル 2 g (1 3 . 8 mmol) の溶液中に、0 で 1 時間かけて注いだ。攪拌を 2 5 で 3 日間行った。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発して、油状物 3 . 8 g を得た。この残留物を、シリカ 1 5 0 g ; 溶離剤 1 0 0 % トルエンのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を油状物の形態で得た。

10

【 0 1 0 2 】

工程 2 : (7 - アミノメチル) - ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルトリフルオロメチルスルホナート

工程 1 の生成物 2 . 7 g (9 . 7 4 mmol) を、メタノール 4 0 ml に溶解した。(7 N) M e O H - N H ₃ 溶液 4 0 ml 及びラネーニッケル 1 g を加えた。水素化を 5 bar の圧力下、2 5 で 4 日間行った。セライトで濾過し、濾液の蒸発乾固を行った。目的生成物を油状物の形態で得た。

【 0 1 0 3 】

調製例 2 2 : (7 - アミノメチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルスルファメート

20

工程 1 : 7 - シアノピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルスルファメート

3 - ヒドロキシ - ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル 2 g (1 3 . 8 mmol) を、ジクロロメタン 4 0 ml、トリエチルアミン 3 . 9 g (2 当量) 及びジメチルスルファモイルクロリド 1 . 6 3 ml (1 . 1 当量) 中に混合した。攪拌を 2 5 で 4 日間行った。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発して、油状物を得た。この残留物を、シリカ 7 0 g のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / トルエン : 5 0 / 5 0) により精製した。目的生成物を白色の固体の形態で得た。

融点 (M . K .) = 7 8 ~ 7 9 。

30

【 0 1 0 4 】

工程 2 : (7 - アミノメチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルスルファメート

工程 1 の生成物 1 . 8 g (7 . 1 mmol) を、メタノール 4 0 ml に溶解した。(7 N) M e O H - N H ₃ 溶液 4 0 ml 及びラネーニッケル 1 g を加えた。水素化を 5 bar の圧力下、2 5 で 4 日間行った。セライトで濾過し、濾液の蒸発乾固を行った。そこで油状物を得て、これをシリカ 5 0 g のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール : 9 0 / 1 0) により精製して、目的生成物を油状物の形態で得た。

【 0 1 0 5 】

調製例 2 3 : (5 , 6 - ジヒドロシクロブタ [4 , 5] ベンゾ [1 , 2 - b] フラン - 6 - イル - メチル) - アミン

40

5 , 6 - ジヒドロシクロブタ [4 , 5] ベンゾ [1 , 2 - b] フラン - 6 - カルボニトリル 7 g (4 1 . 3 mmol) を、エタノール 4 9 0 ml に溶解した。2 8 % N H ₄ O H 溶液 7 0 ml 及びラネーニッケル 1 g を加えた。水素化を 5 bar の圧力下、2 5 で 3 日間行った。セライトで濾過し、濾液の蒸発乾固を行った。目的生成物を黄色の油状物の形態で得た。

【 0 1 0 6 】

調製例 2 4 : 2 - (プロモメチル) - 5 , 6 - ジメトキシインダン

(5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メタノール 1 g (4 . 8 mmol) を、ジクロロメタン 2 0 ml 及びトリエチルアミン 1 ml に溶解した。0

50

への冷却を行い、塩化メシル 0.41 ml (1.1 当量) を注ぎ入れた。攪拌を 25 で 1 時間行った。氷 30 g を使用して、加水分解を行った。分離を行い、HCl (1N) で、次に H₂O で洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、濾過及び蒸発を行った。ベージュ色の固体 1.2 g を得て、それをアセトン 30 ml に溶解した。LiBr (2 当量) 0.83 g を加え、攪拌を 25 で 12 時間行った。アセトンを蒸発し、残留物を水に取り、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発した。目的生成物を油状物の形態で得た。

【0107】

調製例 25 : 2 - [{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } (メチル) アミノ] エタノール

10

周囲温度で、{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミン 1.04 g (5 mmol)、2 - プロモエタノール 0.44 ml (6 mmol / 1.2 当量) 及び炭酸カリウム 2.07 g (15 mmol / 3 当量) を、アセトニトリル 10 ml 中に混合した。還流を一晩行い、続いて乾燥させた。残留物をジクロロメタンに取り、水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥させて、濃縮した後、所望の生成物を得た。

【0108】

調製例 26 : 2 - [{ [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } (メチル) アミノ] エタノール

20

調製例 25 と同様にするが、しかし { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンを、{ [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代えて得た。

【0109】

調製例 27 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - エタン - 1, 2 - ジアミン

工程 1 : [{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } (メチル) アミノ] - アセトニトリル。

周囲温度で、{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミン 1.04 g (5 mmol)、プロモアセトニトリル 0.35 ml (5 mmol / 1 当量) 及び炭酸ナトリウム 2.16 g (20 mmol / 4 当量) を、メチルイソブチルケトン 16 ml 中に混合した。還流を一晩行い、続いて乾燥した。残留物を水に取り、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した後、目的生成物を得た。

30

【0110】

工程 2 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - エタン - 1, 2 - ジアミン

THF 10 ml 中の工程 1 の化合物 1.1 g (4.5 mmol) の溶液を、THF 5 ml に懸濁した水素化アルミニウムリチウム 0.21 g (5.4 mmol) に周囲温度で滴下して注ぎ、次に周囲温度で 5 時間攪拌した。約 0 への冷却を行い、次にそこへ連続して、水 0.14 ml、20 % 水酸化ナトリウム水溶液 0.11 ml 及び水 0.51 ml を注意深く加えた。攪拌を周囲温度で一晩行い、次に塩をフリットで濾別し、THF ですすいだ。合わせた濾液を濃縮し、所望の生成物を得た。

40

【0111】

調製例 28 : N - { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - エタン - 1, 2 - ジアミン

調製例 27 と同様にするが、しかし { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンを、{ [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代えて得た。

50

【0112】

調製例 29： [(4-メトキシ-3-メチル-ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]アミン

工程 1： 3-(3-プロモ-4-メトキシ-5-メチルフェニル)プロパンニトリル

3-(4-メトキシ-5-メチルフェニル)プロパンニトリル 62.8 g (358.4 mmol) を、酢酸 390 ml に溶解した。次にそこに酢酸ナトリウム 58.8 g (716.8 mmol / 2 当量) を全て一度に加え、次に臭素 20.2 ml (394.2 mmol / 1.1 当量) を滴下し、撹拌を周囲温度で一晩行った。次に反応混合を水 2 L に注ぎ、水相をジクロロメタン 500 ml で 3 回抽出した。合わせた有機相を、連続して、水 500 ml、炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml、及び水 500 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、目的生成物を回収した。

10

【0113】

工程 2： 4-メトキシ-3-メチルビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-カルボニトリル

エーテル 230 ml に溶解した前記化合物 94 g (370 mmol) を、液体アンモニア 1850 ml 中のナトリウムアミド (925 mmol / 2.5 当量) に注いだ。アンモニアの還流下、撹拌を 3 時間を行った後、固体塩化アンモニウム 99 g (5 当量) を加えて反応を停止させ、次にアンモニアを蒸発するにまかせた。残留物を水 500 ml 及びジクロロメタン 500 ml に取り、撹拌を行い、相を分離し、水相をジクロロメタン 500 ml で 2 回再び抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物 (68 g) を、シリカ 800 g のクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン/シクロヘキサン：50/50) に付し、イソプロピルエーテル 150 ml からの再結晶化の後で、所望の生成物を得た。

20

【0114】

工程 3： [(4-メトキシ-3-メチル-ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]アミン

メタノール 75 ml 及び 7N アンモニアメタノール 75 ml に溶解した前記化合物 4.0 g (23.1 mmol) に、ラネーニッケル 3.3 ml を加えた。水素化を周囲温度で常圧にて 2 時間行った、セライトで濾過し、メタノールですすぎ、濃縮を行って、所望の生成物を得た。

30

【0115】

調製例 30： [(3-メトキシ-4-メチル-ビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)-メチル]アミン

工程 1： 5-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド

周囲温度で、(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-メタノール 36.35 g (238.8 mmol) 及び酸化マンガン 207.6 g (2.4 moles / 10 当量) を、ジクロロメタン 730 ml 中に混合した。撹拌を周囲温度で一晩行い、続いてセライトで濾過し、ジクロロメタンですすいだ。合わせた濾液を濃縮した後、所望の生成物を得た。

【0116】

工程 2： 2-プロモ-5-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド

40

周囲温度で、前記化合物 35.5 g (238.7 mmol) をジクロロメタン 290 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 29.4 g (358 mmol / 1.5 当量) を全部一度に加え、次にジクロロメタン 130 ml 中の臭素 15 ml (286.4 mmol / 1.2 当量) の溶液を滴下して注いだ。撹拌を周囲温度で 4 時間行い、不溶性物質を濾別した；濾液を 1N チオ硫酸ナトリウムナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物をヘプタン 130 ml から再結晶化して、所望の生成物を得た。

【0117】

工程 3： 3-(2-プロモ-5-メトキシ-4-メチルフェニル)アクリロニトリル

ナトリウム 4.22 g (183.6 mmol / 1 当量) を、無水エタノール 180 ml に溶解し、溶液を約 0 にした。次にそこにジエトキシホスホノアセトニトリル 29.7 ml (1

50

83.6 mmol / 1 当量) を滴下した。攪拌を 0 で 30 分間行った; 前記化合物 42.05 g (183.6 mmol) を少量ずつ加え、次に攪拌を 0 で 30 分間再び行い、次に周囲温度で 1 時間行った。反応混合物を水 1800 ml 中に注ぎ、攪拌を 30 分間行った; 次に固体物質を濾別し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物を得た。

【0118】

工程 4: 3 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) プロパンニトリル

周囲温度で、前記化合物 46 g (182.5 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム 27.7 g (730 mmol / 4 当量) を、イソプロパノール 380 ml 中に混合し、次に加熱還流を 2 日間 (水素化ホウ素ナトリウム 1 当量を、1 日後に加えた) 行った。混合物を冷めるにまかせ、次に濃縮した。残留物を、水と氷の混合物 630 ml に取り、次に濃塩酸 90 ml を注意深く加えて pH 1 に酸性化した。この水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物をヘプタン 100 ml から再結晶化して、所望の生成物を得た。

10

【0119】

工程 5: 3 - メトキシ - 4 - メチルピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボニトリル

手順は調製例 29 工程 2 と同様に行って、目的生成物を得た。

【0120】

工程 6: [(3 - メトキシ - 4 - メチル - ピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] アミン

20

手順は調製例 29 工程 3 と同様に行って、目的生成物を得た。

【0121】

実施例 1: N - [(3, 4 - ジメトキシピシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

工程 1: 7, 8 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 3 - ベンゾアゼピン - 2 - オン

周囲温度で、7, 8 - ジメトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - 3 - ベンゾアゼピン - 2 - オン 35 g (159.6 mmol) を、エタノール 525 ml と酢酸エチル 175 ml の混合物に溶解した。次にそこに、10%パラジウム担持炭素 7 g (20 重量%) を加え、水素化を 65 で 3.5 bar にて 22 時間行った。触媒をセライトで濾別し; エタノール / 酢酸エチルの混合物ですすぎ、蒸発乾固を行って、所望の生成物を得た。

30

【0122】

工程 2: 7, 8 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩

THF 250 ml に懸濁した、工程 1 で得られた生成物 22.13 g (100 mmol) を、0 に冷却した。次にそこへ、ボラン / THF (THF 中の 1M) 250 ml を 15 分間かけて滴下し、加熱を 80 で 24 時間行った。冷却を行い、次にそこへエタノール 250 ml、次に 2.6 N エタノール性 HCl を滴下した。加熱還流を 40 分間行った; 幾分明るい色の不溶性物質を濾別し、蒸発乾固を行った。それにより得られた残留物を、イソプロパノール 150 ml と水 20 ml の混合物から再結晶化して、所望の生成物を得た。

40

【0123】

工程 3: 3 - アクリロイル - 7, 8 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン

周囲温度で、工程 2 で得られた生成物 70 g (287.2 mmol) を、ジクロロメタン 1200 ml に溶解し、次にトリエチルアミン 100 ml (718 mmol / 2.5 当量) を全部一度に加えた。混合物を 0 にし、ジクロロメタン 270 ml 中のアクリロイルクロリド 25.8 ml (315.9 mmol / 1.1 当量) の溶液を、温度を約 0 に維持しながら、滴下して注いだ。0 で 2 時間後、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。水 750 ml、1 N 塩酸 7

50

50 ml 及び水 750 ml で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥を行った。濾過して蒸発した後、残留物をシリカ 3.2 kg のクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール：95／5）に付し、続いてイソプロパノールから再結晶化した。フリットで濾過した後、減圧下で 50℃ にて乾燥して、所望の生成を得た。

【0124】

工程 4： N - [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

工程 3 で得られた生成物 1.05 g (4.0 mmol) 及び { [(7 R , S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミン 0.82 g (4.0 mmol) を、THF 5 ml に溶解した。溶媒が徐々に蒸発するように、加熱還流（油浴 90℃ で）を窒素流下で一晩行った。得られた残留物を速やかにシリカのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン／エタノール／アンモニア：95／5／0.5）に付した。イソプロパノールに溶解した後、エーテル性 HCl 1.1 当量での処理を行い、沈殿が起こるまで撹拌を続けた。乾燥の後、得られた固体を、酢酸エチル（10 ml）とアセトニトリル（20 ml）の混合物中でより堅固な固体にし、濾過して乾燥した後で、目的生成物を得た。

融点 (M . K .) : 176 ~ 179℃。

【0125】

実施例 2： N - { [(7 R) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 のラセミ体 [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを、{ [(7 R) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代えて得た。

融点 (M . K .) : 155 ~ 158℃。

旋光度： 溶媒：DMSO、C = 0.01 g / cm³、T = 20℃、L = 589 nm、α_D = -1.46°。

【0126】

実施例 3 a： N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 のラセミ体 [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代えて得た。

融点 (M . K .) : 157 ~ 160℃。

旋光度： 溶媒：DMSO、C = 0.01 g / cm³、T = 20℃、L = 589 nm、α_D = +1.6°。

IR (cm⁻¹) : 2438 (NH⁺)、1625 (C = O)、1234 - 1203 - 1179 (C - O - C)、865 - 846 (CH - Ar)。

【0127】

実施例 3 b： N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンフマル酸塩

目的生成物は、N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン (実施例 3 a で得られた塩酸塩を塩基に戻して得た) を、フマル酸を使用して塩に変換して得た。

元素分析：

	% C	% H	% N
計算値	63.68	6.90	4.79
実測値	63.40	6.88	4.90

【 0 1 2 8 】

実施例 3 c : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンヘミパモ酸塩

目的生成物は、N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン (実施例 3 a で得られた塩酸塩を塩基に戻して得た) を、パモ酸を使用して塩に変換して得た。

元素分析：

	% C	% H	% N
計算値	69.77	6.69	4.23
実測値	69.38	6.56	3.91

【 0 1 2 9 】

実施例 3 d : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンヘミナパジシラート (heminapadisylate)

目的生成物は、N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビスクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン (実施例 3 a で得られた塩酸塩を塩基に戻して得た) を、1 , 5 - ナフタレンジルスホン酸を使用して塩に変換して得た。

【 0 1 3 0 】

【表 1】

^1H NMR:

(aa) $\delta = 10.77$ ppm (1H; bs)	(l,l') $\delta = 3.29$ 及び 2.77 ppm (2H; dd)	
(a) $\delta = 6.74$ ppm (1H; s)	$J_{ll'} = 13.4$ Hz ; $J_{lk} = 4.7$ Hz ; $J_{lk} = 1.9$ Hz	
(b) $\delta = 6.70$ ppm (1H; s)	(m) $\delta = 2.87$ ppm (2H; m)	
(c) $\delta = 6.68$ ppm (1H; s)	(n) $\delta = 2.86$ ppm (2H; m)	
(d) $\delta = 6.65$ ppm (1H; s)	(o) $\delta = 2.85$ ppm (2H; m)	
(e) $\delta = 3.874$ ppm (3H; s)	(p) $\delta = 2.81$ ppm (1H; dd)	
(f) $\delta = 3.871$ ppm (3H; s)	$J_{pp'} = 12.5$ Hz ; $J_{pk} = 5.9$ Hz	
(g) $\delta = 3.858$ ppm (3H; s)	(p') $\delta = 2.63$ ppm (1H; m)	
(h) $\delta = 3.851$ ppm (3H; s)	(q) $\delta = 2.65$ ppm (2H; m)	
(i) $\delta = 3.73$ ppm (2H; m)	(r) $\delta = 2.40$ ppm (3H; s)	
(j) $\delta = 3.60$ ppm (2H; m)	(x) $\delta = 2.40$ ppm (1H; d)	$J_{xz} = 8.7$ Hz
(k) $\delta = 3.59$ ppm (1H; m)	(y) $\delta = 2.40$ ppm (1H; d)	$J_{yz} = 7.2$ Hz
	(z) $\delta = 2.40$ ppm (1H; dd)	

【 0 1 3 1 】

実施例 4 : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 のラセミ体 [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを、{ [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミンに代え、そして T H F をジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 7 7 ~ 1 8 0 。

旋光度 : 溶媒 : M e O H 、 C = 0 . 0 1 1 g / c m ³ 、 T = 2 0 、 L = 5 8 9 n m 、 α _D = - 4 . 1 5 。

I R (c m ⁻¹) : 2 7 2 3 (N H ⁺) 、 1 6 4 5 (C = O) 。

【 0 1 3 2 】

実施例 5 : N - [(4 , 5 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを調製例 1 の生成物に代え、そして T H F をジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 9 9 ~ 2 0 1 。

I R (c m ⁻¹) : 1 6 4 5 (C = O) 、 3 0 0 0 ~ 2 4 0 0 (N H ₂ ⁺) 。

【 0 1 3 3 】

実施例 6 : N - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) エチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを、[2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) エチル] メチルアミンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 1 9 3 ~ 1 9 9

【 0 1 3 4 】

実施例 7 : N - [(5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを、[(5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) メチル] メチルアミンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 1 9 4 ~ 1 9 7

【 0 1 3 5 】

実施例 8 : N - [(2 , 3 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] メチルアミンを調製例 1 0 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) = 2 2 0 ~ 2 2 2

【 0 1 3 6 】

実施例 9 : N - [(2 , 3 , 4 - トリメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3

10

20

30

40

50

， 5 - トリエン - 7 - イル)メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン
ヘミフマル酸塩

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル)メチル]メチルアミンを調製例 11 の生成物に代えて得た。塩への変換をフマル酸の存在下で行った。

融点 (M . K .) = 155 ~ 157

【 0137 】

実施例 10 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - [(5 - メトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル)メチル] - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

10

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 4 の [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル)メチル]メチルアミンを調製例 9 の生成物に代え、そして THF をジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 185 ~ 187

【 0138 】

実施例 11 : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル]メチル} - 3 - (7 - メトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン
塩酸塩

20

実施例 1 の生成物と同様の方法で、しかし工程 1 においては、7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 3 - ベンゾアゼピン - 2 - オンを 8 - メトキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 3 - ベンゾアゼピン - 2 - オンに代え、工程 4 においては、ラセミ体 (3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル)メチル]メチルアミンを { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル]メチル} - アミンに代え、そして THF をジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 171 ~ 173

IR (cm⁻¹) : 1636 (C = O)、3000 ~ 2400 (NH₂⁺)。

【 0139 】

30

実施例 12 : N - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル)メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

工程 1 : N - ベンジル - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン

手順は実施例 1 の工程 4 と同様にしたが、しかし [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル)メチル]メチルアミンをベンジルアミンに代えた。

融点 (M . K .) = 100 - 102 。

【 0140 】

40

工程 2 : N - ベンジル - N - [(5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル)メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン

工程 1 の生成物 1 . 7 g (4 . 6 mmole) 及び調製例 24 の生成物 1 . 25 g (1 当量) を、アセトニトリル 20 ml に溶解した。K₂CO₃ 5 . 1 g (8 当量) を加え、加熱還流を 24 時間行った。混合物を冷却し、濾過し、濾液を蒸発した。残留物を得て、それをシリカのクロマトグラフィー (溶離剤 : CH₂Cl₂ / エタノール : 95 / 5) により精製して、目的生成物を油状物の形態で得た。

【 0141 】

工程 3 : N - [2 - (5 , 6 - ジメトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 -

50

イル)メチル]-3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロパン-1-アミン塩酸塩

工程2で得られた生成物2.3g(4.1mmole)を、エタノール46mlに溶解した。5%Pd/C230mgを加え、水素化を1barの圧力下、周囲温度で24時間行った。混合物をセライトで濾過し、エタノールですすぎ、濾液を蒸発乾固した。残留物1.95gを得て、それをエタノール15mlに溶解した。(2M)Et₂O-HCl溶液2.5mlを加えた。生成物を晶出させ、それを濾別し、乾燥させた。目的生成物を白色の固体の形態で得た。

融点(M.K.)=198~204

【0142】

実施例13: 3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-N-[(2-メトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]-3-オキソプロパン-1-アミン塩酸塩

周囲温度で、実施例1工程3の生成物0.93g(3.6mmol/1当量)、調製例2の生成物0.58g(3.6mmol)及びイッテルビウムトリフラート0.11g(0.18mmol/0.05当量)を、トルエン10ml中に混合した。反応の終了(TLCにより評価した)まで、加熱を100で行い、次に蒸発乾固を行った。得られた残留物を迅速にシリカのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/エタノール/アンモニア:95/5/0.5)に付して、目的生成物を塩基の形態で得た。アセトニトリル10mlに溶解した後、3.5Nエタノール性HCl0.56ml(1.1当量)での処理を行い、濾過して乾燥させた後で、目的生成物を得た。

融点(M.K.):202~204。

IR(cm⁻¹):1641(C=O)、3000~2500(NH₂⁺)。

【0143】

実施例14: 3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-N-[(3-エトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]-3-オキソプロパン-1-アミン塩酸塩

実施例13の生成物と同様の方法で、しかし調製例2の生成物を調製例5の生成物に代えて得た。

融点(M.K.):221~225

【0144】

実施例15: N-[(3-tert-ブトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル)メチル]-3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロパン-1-アミンヘミフマル酸塩

実施例13の生成物と同様の方法で、しかし調製例2の生成物を調製例6の生成物に代え、そして塩形成剤として塩酸の代わりにフマル酸を使用して得た。

融点(M.K.)=189~191

【0145】

実施例16: N-(5,6-ジヒドロシクロブタ[f][1,3]ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-N-メチル-3-オキソプロパン-1-アミン塩酸塩

実施例13の生成物と同様の方法で、しかし調製例2の生成物を調製例7の生成物に代えて得た。

融点=180~184

【0146】

実施例17: N-(5,6-ジヒドロシクロブタ[f][1,3]ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロパン-1-アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を、(5, 6 - ジヒドロシクロブタ [4, 5] ベンゾ [1, 2 - d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) アミンに代えて得た。

融点 (M. K.) = 201 ~ 207。

【0147】

実施例 18: N - [2 - (5, 6 - ジメトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル) エチル] - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 8 の生成物に代えて得た。

融点 (M. K.) = 186 ~ 189

【0148】

実施例 19: 7 - ({ [3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - イルトリフルオロメタンスルホナート塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 21 の生成物に代えて得た。

融点 (M. K.) : 162 ~ 168

【0149】

実施例 20: 7 - ({ [3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - イルジメチルスルファメート塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 22 の生成物に代えて得た。

融点 (M. K.) : 228 ~ 235

【0150】

実施例 21: N - (5, 6 - ジヒドロシクロブタ [f] [1] ベンゾフラン - 6 - イルメチル) - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 23 の生成物に代えて得た。

融点 (M. K.) : 245 ~ 255

【0151】

実施例 22: N - (シクロプロピルメチル) - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 12 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。

融点 (M. K.) = 88 ~ 92

旋光度: 溶媒: MeOH、C = 0.01 g / cm³、T = 20、L = 589 nm、α_D = -13.25

IR (cm⁻¹): 1632 (C=O)、3420 (H₂O)、3000 ~ 2200 (NH⁺)。

【0152】

実施例 23: N - アリル - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロ

10

20

30

40

50

ロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 18 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 74 ~ 80 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -4.6$

IR (cm^{-1}) : 1631 (C=O)、3400 (H_2O)、3000 ~ 2000 (NH^+)。

【0153】

実施例 24 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - エチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンヘミフマル酸塩

10

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 13 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。塩はフマル酸を使用して形成した。

融点 (M . K .) = 71 ~ 73 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -6.67$

IR (cm^{-1}) : 2200 ~ 2700 (NH^+ / OH)、1701 - 1631 (C=O)、1276 - 1203 (C-O-C)。

20

【0154】

実施例 25 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 17 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。

融点 (M . K .) = 68 ~ 70 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -8.04$

30

IR (cm^{-1}) : 1633 (C=O)、2800 ~ 1900 ($-\text{NH}^+$)、1107 ~ 1206 ($-\text{CF}_3$)。

【0155】

実施例 26 : N - ベンジル - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンフマル酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 14 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。塩はフマル酸を使用して形成した。

融点 (M . K .) : 146 ~ 148

40

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.011 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = +2.07$ IR (cm^{-1}) : 1708 及び 1646 (C=O)、3000 ~ 2500 ($-\text{OH}$)。

【0156】

実施例 27 : N - シクロペンチル - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンフマル酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 19 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。

50

融点 (M . K .) : 79 ~ 82 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -10.54$

IR (cm^{-1}) : 1701 及び 1635 (C=O)、3000 ~ 2500 (OH)。

【0157】

実施例 28 : N - (シクロペンチルメチル) - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 15 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。

10

融点 (M . K .) : 87 ~ 90 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.008 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -19.07$

IR (cm^{-1}) : 2454 (NH⁺)、1633 (C=O)、1279 - 1205 (C - O - C)。

【0158】

実施例 29 : N - (シクロブチルメチル) - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンフマル酸塩

20

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 2 の生成物を調製例 16 の生成物に代え、そしてトルエンをジオキサンに代えて得た。塩形成は、フマル酸の存在下で行った。

融点 (M . K .) : 68 ~ 71 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -12.04$

IR (cm^{-1}) : 1703 及び 1634 (C=O)、1279 - 1072 (C - O - C)。

【0159】

30

実施例 30 : N - シクロブチル - N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

周囲温度で、N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン (実施例 4 の化合物を遊離塩基に戻して得た) 1 g (2.2 mmol)、及びシクロブタノン 0.17 ml (2.2 mmol / 1 当量) を、ジクロロメタン 7 ml 中に混合した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.7 g (3.3 mmol / 1.5 当量) を、次に酢酸 0.13 ml (2.2 mmol / 1 当量) を加え、攪拌を周囲温度で 5 時間行った。反応が完了していない場合、そこにシクロブタノン 0.08 ml (0.5 当量) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 350 mg (0.75 当量) を更に加え、攪拌を周囲温度で更に 1 時間 45 分を行った。次にそこへ、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、次に抽出をエーテル 15 ml で 2 回行った。合わせた有機相を、水 10 ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 10 ml で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過して濃縮した後、残留物 (1 g) をシリカ 50 g のカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア : 98 / 2 / 0.2) に付して、所望の生成物を塩基の形態で得た。後者を、酢酸エチル 9 ml 及びエーテル 12 ml に溶解し、2N エーテル性 HCl 0.63 ml を使用して塩に変換して、目的生成物を得た。

40

50

融点 (M . K .) : 93 ~ 95 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -5.63$

IR (cm^{-1}) : 2424 (-NH⁺)、1633 (C=O)、1205 - 1107 (C-O-C)。

【0160】

実施例 31 : N - { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - 3 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

10

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 1 工程 3 の生成物を 3 - アクリロイル - 6, 7, 8 - トリメトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンに代え、及び調製例 2 の生成物を { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代え、そしてトルエンを THF に代えて得た。

融点 (M . K .) : 83 ~ 86 。

【0161】

実施例 32 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - 3 - (6, 7, 8 - トリメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

20

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 1 工程 3 の生成物を 3 - アクリロイル - 6, 7, 8 - トリメトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンに代え、及び調製例 2 の生成物を { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代え、そしてトルエンを THF に代えて得た。

融点 (M . K .) : 83 ~ 87 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -3.00$

IR (cm^{-1}) : 1633 (C=O)、3100 ~ 2000 (-NH⁺)、3600 ~ 3100 (-OH)。

30

【0162】

実施例 33 : N - { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 - メトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 1 工程 3 の生成物を 3 - アクリロイル - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンに代え、及び調製例 2 の生成物を { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代え、そしてトルエンを THF に代えて得た。

40

融点 (M . K .) : 126 ~ 129 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.0126 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = +2.67$

【0163】

実施例 34 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 - メトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 13 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 1 工程 3 の生成物を 3 - アクリロイ

50

ル - 7 - メトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンに代え、及び調製例 2 の生成物を { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンに代え、そしてトルエンを T H F に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 2 7 ~ 1 2 9 。

旋光度 : 溶媒 : M e O H 、 C = 0 . 0 1 g / c m ³ 、 T = 2 0 、 L = 5 8 9 n m 、 α _D = - 2 . 7

I R (c m ⁻¹) : 1 6 2 9 (C = O) 、 3 0 0 0 ~ 1 8 0 0 (- N H ⁺) 、 3 5 0 0 (- O H) (弱) 。

【 0 1 6 4 】

実施例 3 5 : 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - オール塩酸塩

実施例 1 工程 3 の生成物 1 0 g (3 8 . 3 m m o l / 0 . 9 5 当量) 、 調製例 3 の生成物 6 g (4 0 . 2 m m o l) 及びルテニウムトリクロリド 4 2 m g (0 . 2 m m o l / 0 . 0 5 当量) を、 P E G 3 0 0 1 9 g に溶解した。溶液を 4 0 で 4 時間加熱した。反応混合物をジクロロメタン 6 0 0 m l に取り、水 5 0 0 m l で 2 回、次に水 8 0 0 m l で 2 回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物をシリカ 5 0 0 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア 9 5 / 5 / 0 . 5) に付して、目的生成物を塩基の形態で得た。純粋な塩基 1 g を、エタノール 9 m l 中でより堅固な固体にし、次にアセトニトリル 9 m l 中の 2 N エーテル性 H C l 1 . 1 当量を使用して塩に変換し、次にエタノール (2 7 m l) と水 (4 m l) の混合物から最終的に再結晶化させて、濾過して乾燥させた後で、目的生成物を塩酸塩の形態で得た。

融点 (M . K .) : 2 1 2 ~ 2 1 5 。

I R (c m ⁻¹) : 1 6 3 3 (C = O) 、 3 4 0 0 ~ 2 4 0 0 (- N H ₂ ⁺ / O H) 。

【 0 1 6 5 】

実施例 3 6 : 8 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - オール

実施例 3 5 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 3 の生成物を調製例 4 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 9 3 ~ 1 9 5

I R (c m ⁻¹) : 1 6 2 7 (C = O) 、 3 7 0 0 ~ 2 2 0 0 (- N H ₂ ⁺ / O H) 。

【 0 1 6 6 】

実施例 3 7 : N - [(ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 3 5 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 3 の生成物を (ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル - メチル) アミンに代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 8 9 ~ 1 9 3

【 0 1 6 7 】

実施例 3 8 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [4 - メトキシ - 3 - メチル - ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 3 5 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 3 の生成物を調製例 2 9 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 6 6 ~ 1 6 8

【 0 1 6 8 】

実施例 3 9 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 -

10

20

30

40

50

ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - メトキシ - 4 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 35 の生成物と同様の方法で、しかし調製例 3 の生成物を調製例 30 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 2 1 1 ~ 2 1 4

【 0 1 6 9 】

実施例 40 : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) N - メチル - 4 - オキソブタン - 1 - アミン塩酸塩

10

工程 1 : 4 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 4 - オキソブタン - 1 - オール

THF 30ml 中の 7 , 8 - ジメトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン 6 . 0 g (2 9 mmol) に、0 で、ヘキサン中の 2 . 6 M n - ブチルリチウム溶液 1 1 . 6 ml (2 9 mmol / 1 当量) を 1 5 分間かけて滴下した。次に、混合物を約 - 7 8 に冷却し、THF 1 5 ml 中の γ - ブチロラクトン 2 . 7 ml (3 4 . 8 mmol / 1 . 2 当量) の溶液に 1 0 分間かけて滴下して注いだ。攪拌を - 7 8 で 3 0 分間行い、次に温度を - 3 0 にし、そこで 1 時間維持した；次に温度を周囲温度に戻るままにし、そこで攪拌を 4 8 時間行った。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 7 5 ml に注ぎ、次に酢酸エチル 1 2 0 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 1 5 0 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を、酢酸エチル 3 0 0 ml に取り、1 M 塩酸水溶液 7 5 ml で 2 回洗浄した。合わせた水性酸相をジクロロメタン 1 0 0 ml で 2 回再抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を得た。

20

【 0 1 7 0 】

工程 2 : 4 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - イル) - 4 - オキソブタナール

DMSO 3 . 3 ml (4 6 mmol / 6 当量) を、ジクロロメタン 4 5 ml 中の塩化オキサリル 2 . 0 ml (2 3 mmol / 3 当量) に - 6 0 で滴下した。混合物を約 - 2 5 にし、ジクロロメタン 2 2 ml 中の工程 1 の化合物 2 . 2 5 g (7 . 7 mmol) の溶液を滴下した。攪拌を - 2 5 で 1 5 分間行った；次にトリエチルアミン 6 . 5 ml (4 6 mmol / 6 当量) を滴下し、混合物をそっと周囲温度に戻るにまかせた。次にジクロロメタン 7 5 ml 及び水 7 5 ml を加えた；攪拌し、相を分離し、有機相を連続して、1 N 塩酸水溶液 7 5 ml、水 7 5 ml、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 5 ml 及び水 7 5 ml で洗浄を行った。硫酸マグネシウムで乾燥させ濃縮した後、所望の生成物を回収した。

30

【 0 1 7 1 】

工程 3 : N - { [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - オキソブタン - 1 - アミン塩酸塩

40

周囲温度で、{ [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミン 2 . 5 3 g (1 2 . 2 mmol) と工程 2 の化合物 3 . 9 5 g (1 2 . 2 mmol / 1 当量) を、ジクロロメタン 9 0 ml 中に混合した。次にそこに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3 . 8 8 g (1 8 . 3 mmol / 1 . 5 当量) を加え、攪拌を周囲温度で 4 時間行った。次にそこに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 0 ml を加え、続いて酢酸エチル 1 5 0 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 1 0 0 ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 1 0 0 ml で洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過して濃縮した後、残留物をシリカ 3 0 0 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア : 9 7 / 3 / 0 . 3) に付して、所望の生成物を

50

塩基形態で得た。後者をイソプロパノール 13 ml に溶解し、4.8 N エタノール性 HCl 0.67 ml を使用して塩に変換し、次に酢酸エチル 25 ml から再結晶化し、目的生成物を得た。

融点 (M. K.) : 132 ~ 136 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.012 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 578 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = +4.28$ 。

IR (cm^{-1}) : 3500 (OH)、2441 (NH^+)、1610 ($\text{C}=\text{O}$)、1278 - 1234 - 1204 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)、865 - 845 ($\text{CH}-\text{Ar}$)。

【0172】

実施例 41 : N - { [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 4 - オキソブタン - 1 - アミン塩酸塩

10

実施例 40 の生成物と同様の方法で、しかし工程 3 では、{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンを、{ [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミン (2 当量) に代えて得た。

融点 (M. K.) : 106 ~ 137 。

【0173】

実施例 42 : N - { [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 4 - オキソブタン - 1 - アミン塩酸塩

20

実施例 40 の生成物と同様の方法で、しかし工程 3 では、{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } メチルアミンを、{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } アミンに代えて得た。

融点 (M. K.) : 169 ~ 171 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、 $C = 0.009 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -0.9$ 。

30

IR (cm^{-1}) : 2719 (NH_2^+)、1630 ($\text{C}=\text{O}$)、1276 - 1202 - 1177 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)、862 - 832 - 781 ($\text{CH}-\text{Ar}$)。

【0174】

実施例 43 : 7 - ({ [3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ } メチル) ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - オール

周囲温度で、実施例 35 の生成物 3.2 g (7.8 mmol)、37% ホルムアルデヒド水溶液 6.4 ml (7.8 mmol / 10 当量) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.98 g (15.6 mmol) を、アセトニトリル 145 ml 中に混合した。攪拌を周囲温度で 1 時間 40 分を行い、続いて蒸発乾固した。残留物を水 250 ml に取り、水相をジクロロメタン 150 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過して濃縮した後、シリカ 200 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア : 95 / 5 / 0.5) に付して、目的生成物を塩基の形態で得た。アセトニトリルに溶解した塩基を、エーテル性 HCl を使用して塩に変換した結果、目的生成物である塩酸塩を得た。

40

融点 (M. K.) : 167 ~ 170

IR (cm^{-1}) : 3600、2000 (OH / NH^+)、1616 ($\text{C}=\text{O}$)。

【0175】

実施例 44 : 7 - { [[3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチ

50

ル}ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-イルメチルカルバマート塩酸塩

トルエン30ml中の実施例43の化合物0.7g(1.65mmol)に、周囲温度で、オートクレーブ中で、メチルイソシアナート0.2ml(3.3mmol/2当量)を加え、加熱を90で48時間行った。濃縮した後、残留物をシリカ130gのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/エタノール/アンモニア95/5/0.5)に付して、目的生成物を塩基の形態で得た。後者をエタノール6mlに溶解し、3Nエタノール性HCl0.5mlで処理して、目的生成物を得た。

融点(M.K.): 185~188。

【0176】

実施例45: 8-{[3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロピル](メチル)アミノ}メチル}ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-オール

実施例43の生成物と同様の方法で、しかし実施例35の生成物を実施例36の生成物に代えて得た。

融点(M.K.): 201~205

IR(cm^{-1}): 3071(OH)、2672(NH^+)、1634($\text{C}=\text{O}$)、1250-1228-1196($\text{C}-\text{O}-\text{C}$)、885-749-741($\text{CH}-\text{Ar}$)。

【0177】

実施例46: 8-{[[3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロピル](メチル)アミノ]メチル}ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-イルメチルカルバマート塩酸塩

実施例44の生成物と同様の方法で、しかし実施例45の生成物を実施例43の生成物に代えて得た。

融点(M.K.): 107~110。

【0178】

実施例47: 7-{[[3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロピル](メチル)アミノ]メチル}ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-イルジメチルカルバマート塩酸塩

周囲温度で、ピリジン5ml中の実施例43の化合物0.7g(1.65mmol)に、トリエチルアミン0.3ml(2.06mmol/1.25当量)を全部一度に加え、次にジメチルカルバモイルクロリド0.2ml(2.06mmol/1.25当量)を滴下した。攪拌を周囲温度で一晩行い、次に混合物を濃縮した。残留物をシリカ130gのクロマトグラフィー(溶離剤:ジクロロメタン/エタノール/アンモニア:95/5/0.5)に付して、目的生成物を、塩基の形態で得た。それをエタノール7mlに溶解し、3Nエタノール性HCl0.5mlで処理して、塩酸塩を得た。

融点(M.K.): 176~180。

【0179】

実施例48: 7-{[[3-(7,8-ジメトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)-3-オキソプロピル](メチル)アミノ]メチル}ピシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-3-イルジメチルカルバマート塩酸塩の(-)鏡像異性体

実施例47の化合物1.9gを、キラル相のクロマトグラフィーにより分離した;移動相:MeOH/DEA:1000/1。溶出した第一生成物は目的生成物に相当し、3Nエタノール性HClを使用してこれを塩に変換した。

融点(M.K.): 132~137。

旋光度:溶媒:MeOH、 $C=0.012\text{ g/cm}^3$ 、 $T=20$ 、 $L=589\text{ nm}$ 、 $\alpha_D=-6.72$

10

20

30

40

50

【0180】

実施例49： 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩の (+) 鏡像異性体

実施例48で溶出した第二生成物は、目的生成物に相当し、実施例48の生成物と同じ条件下でこれを塩に変換した。

融点 (M . K .) : 164 ~ 167 。

旋光度 : 溶媒 : MeOH、C = 0.01 g / cm³、T = 20、L = 589 nm、α_D = +7.15。

10

【0181】

実施例50： 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩

実施例47の化合物と同じ方法で、しかし実施例43の化合物の代わりに、実施例45の化合物を使用して得た。

融点 (M . K .) : 108 ~ 112 。

【0182】

実施例51： 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルエチルカルボナート塩酸塩

20

ジクロロメタン20ml中の実施例43の化合物0.95g (2.24mmol)に、周囲温度で、トリエチルアミン0.33ml (2.35mmol / 1.05当量)を全部一度に加えた。混合物を約0にし、クロロギ酸エチル0.23ml (2.46mmol / 1.1当量)を滴下した。撹拌を0で1時間30分に行い、次に温度を周囲温度に戻るにまかせた。有機相を水20mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物 (0.96g) をシリカ130gのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア 95 / 5 / 0.5) に付して、目的生成物を塩基の形態で得て、それをエタノール9mlに溶解し、3Nエタノール性HCl 0.65mlで処理して、塩酸塩を得た。

30

融点 (M . K .) : 149 ~ 152 。

【0183】

実施例52： 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルメチルカルバマート塩酸塩

工程1： [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル - 3 - オキソプロピル] - [(4 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸tert - ブチル

周囲温度で、実施例36の生成物1.93g (4.7mmol)及びジ - tert - ブチルジカルボナート1.03g (4.7mmol / 1当量)を、ジクロロメタン20ml中に混合した。周囲温度で2時間撹拌した後、ジクロロメタン50mlを加えた；水40mlで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥を行った。濃縮した後で、目的生成物を回収した。

40

融点 (M . K .) : 150 ~ 154 。

【0184】

工程2： 8 - ({ (tert - ブトキシカルボニル - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) メチルカルバマート

手順は実施例44と同様にしたが、しかし実施例43の生成物を上記工程1の生成物に

50

代えた。

【0185】

工程3： 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - アミノ } メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルメチルカルバマート塩酸塩

酢酸エチル中の 3 N H C l 2 . 8 ml (8 . 4 mmol / 10 当量) を、酢酸エチル 8 ml に溶解した上記工程 2 の化合物 0 . 48 g (0 . 84 mmol) に加えた。攪拌を周囲温度で一晩行った；次に形成した固体を濾別し、酢酸エチルですすぎ、減圧下で乾燥させて、目的生成物を得た。

融点 (M . K .) : 150 ~ 154 。

10

【0186】

実施例 53： 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩

工程 1： 8 - ({ (tert - ブトキシカルボニル - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) ジメチルカルバマート

実施例 47 の化合物に関する同様の手順を使用した。しかし実施例 43 の生成物を実施例 52 の工程 1 の生成物に代えた。

20

【0187】

工程 2： 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - アミノ } メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩

エタノール 9 ml に溶解した工程 1 の化合物 0 . 93 g (1 . 6 mmol) に、3 N エタノール性 H C l 2 . 4 ml (7 . 2 mmol / 4 . 5 当量) を加えた。攪拌を周囲温度で一晩行った；次に形成した固体を濾別し、減圧下で乾燥させて、目的生成物を得た。

融点 (M . K .) : 220 ~ 222 。

【0188】

実施例 54： 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩

30

工程 1： 7 - ({ (tert - ブトキシカルボニル - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) ジメチルカルバマート

[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [(3 - ヒドロキシピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル 3 . 6 g (8 . 8 mmole) を、ジクロロメタン 50 ml に溶解した。0 で、そこに N , N - ジメチルカルバモイルクロリド 2 . 1 g (1 . 1 当量) を加えた。攪拌を 25 で 3 日間行った。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、分離し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。残留を、シリカ 70 g のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : C H₂ C l₂ / エタノール : 98 / 2 ~ 90 / 10) により精製して、目的生成物を得た。

40

【0189】

工程 2： 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジメチルカルバマート塩酸塩

工程 1 で得られた生成物 0 . 8 g (1 . 37 mmole) を、エタノール 4 ml に溶解し、3 . 2 N エタノール性 H C l 2 ml を加えた。加熱を 60 で 2 時間行った。混合物を周囲温

50

度に冷めるにまかせ、攪拌を2時間行った。固体を濾別し、それを還流下、エタノール6 mlから再結晶化した。混合物を25 で結晶化するにまかせ、濾過し、乾燥させた。目的生成物を白色の固体の形態で得た。

融点 (M. K.) = 217 ~ 230

【0190】

実施例55: 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル 4 - モルホリンカルボキシラート塩酸塩

実施例54の化合物に関する同様の手順を使用した。しかし工程1において、N, N - ジメチルカルバモイルクロリドをモルホリニル - 4 - カルボニルクロリドに代えた。

融点 (M. K.) = 217 ~ 220

【0191】

実施例56: 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジエチルカルバマート塩酸塩

実施例54の化合物に関する同様の手順を使用した。しかし工程1において、N, N - ジメチルカルバモイルクロリドをN, N - ジエチルカルバモイルクロリドに代えた。

融点 (M. K.) = 197 ~ 200

【0192】

実施例57: 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル 1 - ピロリジンカルボキシラート塩酸塩

実施例54の化合物に関する同様の手順を使用した。しかし工程1において、N, N - ジメチルカルバモイルクロリドをピロリジニル - 1 - カルボニルクロリドに代えた。

融点 (M. K.) = 220 ~ 222

【0193】

実施例58: 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルエチルカルボナート塩酸塩

工程1: 8 - ({ (tert - ブトキシカルボニル - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) エチルカルボナート

実施例51の合成と同様にして、しかし実施例43の生成物を、実施例52の工程1で得られた [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [(4 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸tert - ブチルに代えて得た。

【0194】

工程2: 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ] メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルエチルカルボナート塩酸塩

酢酸エチル50 mlに溶解した工程1の化合物2.55 g (4 . 4 mmol) に、酢酸エチル中の3N HCl 14.5 ml (4.4 mmol / 1.0 当量) を加えた。攪拌を周囲温度で4日間行った；次に形成した固体を濾別し、酢酸エチルですすぎ、減圧下で乾燥させて、残留物2.15 gを得て、それをシリカ (溶離剤: ジクロロメタン / エタノール / アンモニア: 95 / 5 / 0.5) で精製した。エタノール中のエタノール性HClを使用して塩に変換した後、目的生成物を得た。

融点 (M . K .) : 164 ~ 167 。

【0195】

実施例 59 : 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルエチルカルボナート塩酸塩

実施例 58 の生成物と同様の方法で、しかし工程 1 において、実施例 52 の工程 1 の生成物を、[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [3 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチルに代えて得た。

10

融点 (M . K .) : 208 ~ 212 。

【0196】

実施例 60 : 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルアセタート塩酸塩

工程 1 : 8 - ({ (tert - ブトキシカルボニル - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) アセタート

ジクロロメタン 20 ml 中の実施例 52 工程で得られた [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [4 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル 3 . 25 g (6 . 4 mmol) に、周囲温度で、トリエチルアミン 0 . 33 ml (6 . 7 mmol / 1 . 05 当量) を全部一度に加えた。混合物を約 0 にし、アセチルクロリド 0 . 45 ml (6 . 4 mmol / 1 当量) を滴下で注いだ。撹拌を 0 で 1 時間行い、混合物を周囲温度に戻るにまかせた。有機相を水 20 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物をシリカ 200 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / 酢酸エチル : 97 / 3) に付して、所望の生成物を得た。

20

【0197】

工程 2 : 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル } ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルアセタート塩酸塩

酢酸エチル 45 ml に溶解した工程 1 で得られた化合物 2 . 2 g (4 . 0 mmol) に、酢酸エチル中の 3N HCl 13 . 5 ml (40 mmol / 10 当量) を加えた。撹拌を周囲温度で 4 日間行い、反応混合物をエーテル 300 ml に注いだ ; 次に形成された固体を濾別し、エーテルですすぎ、減圧下で乾燥させて、残留物を得て、それをシリカのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / エタノール / アンモニア : 95 / 5 / 0 . 5) に付した。エタノール中のエタノール性 HCl を使用して塩に変換した後、目的生成物を塩酸塩の形態で得た。

30

40

融点 (M . K .) : 176 ~ 179 。

【0198】

実施例 61 : 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシラート (cis 化合物)

工程 1 : 7 - ({ (tert - ブトキシカルボニル) - [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシラート

50

[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [3 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル 1 . 5 g (2 . 9 4 mmol) 、 トリエチルアミン 4 . 1 ml 及び 4 - ニトロフェニルクロリドカルボナート 2 . 3 7 g (1 1 . 7 4 mmol) を、 T H F 2 1 0 ml に溶解した。攪拌を周囲温度で 1 時間行い、次にオクタヒドロペンタ [c] ピロール 0 . 6 5 g (5 . 8 7 mmol) 及びトリエチルアミン 2 . 9 ml を加えた。周囲温度で 2 時間後、そこに再びオクタヒドロペンタ [c] ピロール 0 . 6 5 g を加え、混合物を周囲温度で 1 時間放置した。反応混合物を酢酸エチル 7 0 0 ml で希釈し、次に水で洗浄し、分離し、M g S O ₄ で乾燥させ、蒸発した。残留物をシリカのクロマトグラフィー (溶離剤 : C H ₂ C l ₂ / エタノール / N H ₄ O H : 9 9 / 1 / 0 . 1) に付して、目的生成物を得た。

10

【 0 1 9 9 】

工程 2 : 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシラート (cis 化合物)

工程 1 で得られた生成物を 1 0 倍量のエタノール及び 1 0 倍量の 3 N エタノール性 H C l 溶液に溶解した。攪拌を周囲温度で 2 4 時間行い、目的生成物に相当する沈殿物を得て、濾別した。

融点 (M . K .) : 2 1 4 ~ 2 1 7 。

20

【 0 2 0 0 】

実施例 6 2 : 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジンカルボキシラート

実施例 6 1 と同様にして、しかし工程 1 においては、オクタヒドロペンタ [c] ピロールの代わりに 4 , 4 - ジフルオロピペリジンを使用して得た。

融点 (M . K .) : 2 1 2 ~ 2 1 6 。

【 0 2 0 1 】

実施例 6 3 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - [(3 - イソプロポキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンヘミフマル酸塩

30

工程 1 : [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - [(3 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル

実施例 3 5 の生成物 3 . 6 g (8 . 8 mmole) を、ジクロロメタン 6 0 ml に溶解した。次にそこにジ - tert - ブチルジカルボナート 2 . 1 g (1 . 1 当量) を加え、攪拌を周囲温度で 3 時間 (気体の発生がなくなるまで) 行った。ジクロロメタンを蒸発し、ベーン真空ポンプでの乾燥を行い、目的生成物を得た。

40

【 0 2 0 2 】

工程 2 : [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - [(3 - イソプロポキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル

工程 1 の生成物 1 . 4 g (2 . 7 mmole) を、D M F 1 5 ml に溶解した。次にそこに炭酸カリウム 7 4 0 mg (2 当量) 、炭酸セシウム 1 6 0 mg (0 . 1 8 当量) 及びヨウ化イソプロピル 0 . 5 4 ml (2 当量) を加えた。次に加熱を 4 0 ° で 2 4 時間行った。ロータリーエバポレーターを使用して D M F を蒸発した。次に得られた残留物を水で希釈し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。次に有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。油状物

50

を得て、それをシリカ 100 g のフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤： CH_2Cl_2 / 酢酸エチル：80 / 20）により精製して、目的生成物を粘着性メレンゲの形態で得た。

【0203】

工程 3： 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - [(3 - イソプロポキシビシクロ[4.2.0]オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル)メチル] - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンヘミフマル酸塩

工程 2 の生成物 1.1 g (1.99 mmol) を、エタノール 10 ml に溶解した。次にエタノール性 HCl 溶液 (2.6 N) 14 ml (18 当量) を加えた。攪拌を周囲温度で一晩行った。生成物を晶出させ、それを濾別し、乾燥させて、生成物 800 mg を得た。この固体物質を水に溶解した；NaOH (1 N) を加えて pH を 9 にした； CH_2Cl_2 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固を行って、油状物 650 mg を得た。次に後者を、シリカ 100 g のフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤： CH_2Cl_2 / エタノール / NH_4OH ：95 / 5 / 0.5）により精製して、目的生成物を塩基の形態で得て、それをエタノール 10 ml に溶解した。エタノール (M = 0.172) 中の 2% フマル酸溶液 8.1 ml (1 当量) を加えた。攪拌を周囲温度で 30 分間行い、次に蒸発乾固を行った。得られた残留物をアセトニトリルから 25 で結晶化した。結晶を濾別した；固体物質 314 mg を得て、それを還流下、アセトニトリルから再結晶化した。熱い状態で濾過を行い、次に周囲温度で 1 時間、結晶化が起こるにまかせた。固体物質を濾別し、乾燥させて、目生成物を白色の結晶の形態で得た。

融点 (M. K.) = 208 ~ 211

【0204】

実施例 64： 2 - {[(7 S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) - メチル] - (メチル) - アミノ}エチル 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボキシラート塩酸塩

工程 1： 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボニルクロリド

ジクロロメタン 20 ml 中のジホスゲン 1.2 ml (10 mmol / 1 当量) に、約 0 で、ジクロロメタン 22 ml 中の 7, 8 - ジメトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン 3.55 g (20 mmol) の溶液を、次にトリエチルアミン 4.2 ml (30 mmol / 1.5 当量) を滴下した。周囲温度で攪拌を一晩行い、次に濃縮を行った。残留物をジクロロメタンに取り、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した後、所望の生成物を得た。

【0205】

工程 2： 2 - {[(3, 4 - ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) - メチル] - (メチル) - アミノ}エチル 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボキシラート

周囲温度で、水素化ナトリウム (60%) 0.23 g (5.7 mmol / 1.25 当量) を、ペンタンで浄化し、次に THF 7 ml を加えた。次にそこに THF 7 ml 中の調製例 25 の化合物 1.14 g (4.5 mmol / 1 当量) の溶液を滴下した；攪拌を 1 時間行った；上記工程 1 の化合物 1.02 g (3.8 mmol / 0.85 当量) を少しずつ加え、攪拌を周囲温度で一晩行った。反応混合物を 1 N 塩酸水溶液 50 ml に注いだ。ジクロロメタンで抽出を行い、次に合わせた有機相を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮した後、残留物をシリカ 150 g のクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / エタノール / アンモニア：98 / 2 / 0.2）に付した。それにより得られた塩基をイソプロパノールに溶解し、エタノール性 HCl を使用して塩に変換して、目的生成物を得た。

融点 (M. K.) : 147 ~ 150

旋光度：溶媒：MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = +7.1$ 。

【0206】

実施例 6 5： 2 - { [((7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) - メチル] - (メチル) - アミノ } エチル 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボキシラート塩酸塩

実施例 6 4 と同様の方法で、しかし工程 2 においては、調製例 2 5 の生成物の代わりに調製例 2 6 の生成物を使用して得た。

融点 (M. K.) : 144 ~ 147

10

旋光度：溶媒：MeOH、 $C = 0.01 \text{ g/cm}^3$ 、 $T = 20$ 、 $L = 589 \text{ nm}$ 、 $\alpha_D = -6.94$ 。

【0207】

実施例 6 6： N - { 2 - [{ [(7S) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } (メチル) アミノ] エチル } - 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩

周囲温度で、ジクロロメタン 40 ml に溶解した調製例 2 7 の化合物 1.06 g (4.5 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン 2.34 ml (13.4 mmol / 3 当量) を全部一度に加え、次に実施例 6 4 の工程 1 の化合物 1.02 g (3.8 mmol / 0.85 当量) を少しずつ加え、攪拌を周囲温度で一晩行った。反応混合物を水で洗浄し、濃縮した。残留物をシリカ 140 g のクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン / エタノール / アンモニア : 95 / 5 / 0.5) に付した。精製した生成物を、酢酸エチル中のメタンスルホン酸を使用して塩に変換し、蒸発の後、エーテルからより堅固な固体を作り、目的生成物を得た。

20

融点 (M. K.) : 65 ~ 85

【0208】

実施例 6 7： N - { 2 - [{ [(7R) - 3, 4 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } (メチル) アミノ] エチル } - 7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩

30

実施例 6 6 と同様の方法で、しかし調製例 2 7 の生成物の代わりに調製例 2 8 の生成物を使用して得た。

融点 (M. K.) : 65 ~ 85

【0209】

実施例 6 8： N - [(2, 3 - ジメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 8 の生成物に代えて得た。

40

融点 (M. K.) : 185 ~ 186

【0210】

実施例 6 9： N - [(2, 3, 4 - トリメトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミンフマル酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 9 の生成物に代えて得た。フマル酸を使用して、塩への変換を行った。

融点 (M. K.) : 158 ~ 160

50

【 0 2 1 1 】

実施例 7 0 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - [(5 - メトキシピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 1 0 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 3 0 ~ 1 3 2

【 0 2 1 2 】

実施例 7 1 : 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルジエチルカルバマート塩酸塩

10

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 5 6 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 7 5 ~ 1 7 8

【 0 2 1 3 】

実施例 7 2 : 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル 4 - モルホリンカルボキシラート塩酸塩

20

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 5 5 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 9 6 ~ 1 9 8

【 0 2 1 4 】

実施例 7 3 : 7 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル 1 - ピロリジンカルボキシラート塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 5 7 の生成物に代えて得た。

30

融点 (M . K .) : 1 7 4 ~ 1 7 7

【 0 2 1 5 】

実施例 7 4 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - メトキシ - 4 - メチル - ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 3 9 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 7 2 ~ 1 7 5

40

【 0 2 1 6 】

実施例 7 5 : 8 - { [[3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ] メチル } ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルエチルカルボナート塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 5 8 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 5 6 ~ 1 5 9

【 0 2 1 7 】

実施例 7 6 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 -

50

ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [4 - メトキシ - 3 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 3 8 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 9 1 ~ 1 9 3

【 0 2 1 8 】

実施例 7 7 : N - [(ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

10

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 3 7 の生成物に代えて得た。

融点 (M . K .) : 1 1 0 ~ 1 1 3

【 0 2 1 9 】

実施例 7 8 : 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシラート (cis 化合物)

実施例 4 3 の生成物と同様の方法で、しかし実施例 3 5 の生成物を実施例 6 1 の生成物に代えて得た。

20

融点 (M . K .) : 1 1 0 ~ 1 1 3

【 0 2 2 0 】

実施例 7 9 : 2 - ({ [(7 S) - 3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - アミノ) - エタノール塩酸塩

(7 S) - N - [(3 , 4 - ジメトキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル) メチル] - 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン (実施例 4 の化合物を塩基に戻して得た) 1 g (2 . 2 mmol) 、 1 , 4 - ジオキサン - 2 , 5 - ジオール 0 . 4 g (3 . 3 mmol) 、 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0 . 7 g (3 . 3 mmol) 及びメチレンクロリド 8 ml を、一緒に混合した。周囲温度で 4 5 分間後、1 N 水酸化ナトリウム溶液 1 0 ml で反応混合物を塩基性にし、攪拌を 3 0 分間行った。相を分離し、水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を合わせ、水で、次に飽和 NaCl 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発した後、残留物を単離し、それをシリカのクロマトグラフィー (溶離剤 : CH₂Cl₂ / EtOH / NH₄OH 95 / 5 / 0 . 5) に付して、目的化合物を得て、それを 2 N エーテル性 HCl 溶液を使用して塩酸塩に変換した。

30

融点 (M . K .) : 7 5 ~ 7 9 。

【 0 2 2 1 】

実施例 8 0 : 3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - (3 - メトキシプロポキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

40

工程 A : [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] [3 - ヒドロキシビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン 7 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル

実施例 3 5 の化合物を塩基に戻して得られた、ジクロロメタン 1 2 0 ml 中に懸濁した 7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ビシクロ [4 . 2 . 0]

50

オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - オール 10 g (24.4 mmol) に、周囲温度でエタノール 20 ml を加えて一部溶解させ、次にジ - tert - ブチルジカルボナート 6.4 g (29.3 mmol) を加えた。攪拌を周囲温度で 2 時間行い、次にジクロロメタン 250 ml を加え、水 200 ml を使用して 2 回洗浄を行った。硫酸マグネシウムで有機相を乾燥させた後、次に濃縮して残留物を得て、それをシリカによる濾過 (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 97 / 3) により精製した。

【 0222 】

工程 B : 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - (3 - メトキシプロポキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル } - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

10

周囲温度で、工程 A で得られた化合物 1.33 g (2.6 mmol)、ヨウ化カリウム 43 mg (0.26 mmol)、炭酸セシウム 1.27 g (3.9 mmol) 及びメトキシプロピルクロリド 0.40 ml (3.7 mmol) を、DMF 2.6 ml 中に混合し、次に加熱を 60 で 24 時間行った。次に混合物を氷 - 冷水 50 ml に注ぎ、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 30 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をアルミナ 100 g のクロマトグラフィー (溶離剤 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 75 / 25) に付して、化合物を得て、それを無水エタノール 8 ml に溶解し、3.7 N エタノール性 HCl 1.55 ml (5.0 mmol) を用いて周囲温度で処理した。次に攪拌を周囲温度で 45 時間行った。形成した固体を濾別し、所望の化合物を塩酸塩の形態で得た。

20

融点 (M . K .) : 155 ~ 159 。

【 0223 】

実施例 8 1 : 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - (3 - メトキシプロポキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル } - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

周囲温度で、7 - ({ [3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ } メチル) ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 3 - オール (実施例 43 の化合物を塩基に戻して得た) 1.06 g (2.5 mmol)、ヨウ化カリウム 42 mg (0.25 mmol)、炭酸セシウム 0.98 g (3.0 mmol)、及びメトキシプロピルクロリド 0.35 ml (3.25 mmol) を、DMF 2.5 ml 中に混合し、次に加熱を 50 で 3 日間行った。次に混合物を氷 - 冷水 50 ml に注ぎ、酢酸エチル 50 ml を使用して 2 回抽出した。合わせた有機相を水 30 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残留物 (1.21 g) をシリカのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール 95 / 5) に付して、所望の化合物 1.07 g を塩基の形態で得た。それをアセトニトリル 5 ml に溶解し、2 N エーテル性 HCl 1.2 ml で周囲温度にて処理した。次に攪拌を周囲温度で 2 時間行った。形成した固体を濾別して、所望の化合物 0.91 g を塩酸塩の形態で得た。

30

融点 (M . K .) : 142 ~ 147 。

40

【 0224 】

実施例 8 2 : 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - (3 - メトキシエトキシビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - イル) メチル } - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

手順は実施例 80 と同様にしたが、しかし工程 B において、メトキシプロピルクロリドの代わりにメトキシエチルクロリドを使用した。

融点 (M . K .) : 159 - 170 。

【 0225 】

実施例 8 3 : 3 - (7, 8 - ジメトキシ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 -

50

ベンゾアゼピン - 3 - イル) - N - { [3 - (3 - メトキシエトキシピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル] メチル } - N - メチル - 3 - オキソプロパン - 1 - アミン塩酸塩

手順は実施例 8 1 と同様にしたが、しかしメトキシプロピルクロリドの代わりにメトキシエチルクロリドを使用した。

融点 (M . K .) : 1 2 9 ~ 1 3 1 。

【 0 2 2 6 】

実施例 8 4 : 2 - { [7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル] オキシ } - N - メチルアセトアミド塩酸塩

10

工程 A : { [7 - ({ (tert - ブトキシカルボニル) [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル) オキシ] カルボン酸エチルエステル

実施例 8 0 の工程 A で得られた化合物 6 . 8 g (1 3 . 3 mmol)、炭酸カリウム 2 . 3 g (1 6 . 6 mmol) 及びブromo酢酸エチル 2 . 2 1 ml (2 0 . 0 mmol) を、DMF 1 3 . 3 ml 中に混合した。反応混合物を周囲温度で 2 5 時間攪拌し、次に氷 - 冷水 2 5 0 ml に注ぎ、酢酸エチル 1 5 0 ml で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 1 0 0 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の化合物を得た。

20

【 0 2 2 7 】

工程 B : [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - ({ 3 - [2 - (メチルアミノ) 2 - オキソエトキシ] ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - イル } メチル) - カルバミン酸 tert - ブチル

周囲温度で、エタノール 2 0 ml に溶解した上記工程 A で得られた化合物 2 . 6 g (4 . 4 mmol) を、4 0 % モノメチルアミン水溶液 2 0 ml と混合した。攪拌を周囲温度で 3 日間行い、次に濃縮を行った。残留物を、トルエン、エタノール、及び次にトルエンに連続して取り、濃縮し、所望の生成物を得た。

【 0 2 2 8 】

30

工程 C : 2 - { [7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] - アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル] オキシ } - N - メチルアセトアミド塩酸塩

周囲温度で、上記工程 B で得られた化合物 2 . 6 3 g (4 . 5 mmol) を、3 . 7 N エタノール性 HCl 2 5 ml と一緒に、エタノール 1 2 0 ml 中に混合した。周囲温度で 1 日間攪拌した後、形成した固体を濾別し、エタノール及びエーテルですすぎ、減圧下で乾燥させて、所望の化合物を塩酸塩の形態で得た。

融点 (M . K .) : 1 4 5 ~ 1 4 6 。

【 0 2 2 9 】

40

実施例 8 5 : 2 - { [7 - ({ [3 - (7 , 8 - ジメトキシ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 H - 3 - ベンゾアゼピン - 3 - イル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) アミノ } メチル) ピシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 3 - イル] オキシ } - N - メチルアセトアミド塩酸塩

周囲温度にて、実施例 8 4 工程 C で得られた、アセトニトリル 3 2 ml に溶解した化合物 0 . 8 3 g (1 . 7 2 mmol) に、3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 1 . 4 ml (1 7 . 2 mmol) を全部一度に加え、次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム 0 . 2 2 g (3 . 4 4 mmol) を加えた。周囲温度で 4 5 分間攪拌して濃縮を行った後、残留物を水 3 0 ml に取った；水相をジクロロメタン 3 0 ml で 2 回抽出した；有機相を合わせた、水 3 0 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮した後、残留物をシリカのクロマトグラフィー（溶離剤：

50

ジクロロメタン/エタノール/アンモニア 95/5/0.5) に付して、所望の化合物を塩基の形態で得た。

【0230】

塩基を、エタノール 4 ml に溶解し、3.7 N エタノール性 HCl 0.3 ml で処理した。周囲温度で 1 時間攪拌した後、形成した固体を濾別し、エタノールですすぎ、減圧下で乾燥させて、所望の化合物を塩酸塩の形態で得た。

融点 (M. K.) : 147 ~ 153

【0231】

薬理学的試験

実施例 86 : ラットの右心房の自発的な心拍数に及ぼす化合物の効果

10

体重 325 ~ 375 g のオスのウィスター (WISTAR) ラットに、ペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg) の腹腔内注射により麻酔をかけた。心臓を迅速に摘出して、以下 (単位 : mM) : NaCl 120.3、KCl 4.8、CaCl₂ 2.5、KH₂PO₄ 1.0、MgSO₄ 1.3、NaHCO₃ 24.2、グルコース 11.1、Ca-EDTA 0.016 を含み、そして酸素処理 (カルボゲン (carbogen) ; 95% O₂ + 5% CO₂) した、pH 7.4 の 4 の生理食塩水に入れた。自発的に拍動する右心房 (RA) を分離して、20 ml の生理食塩水を含み、等尺性張力センサー (モデル IT-25、EMKA テクノロジーズ (EMKA Technologies)、パリ、フランス) に繋いだ、35 にサーモスタットで制御された洗面器に入れた。初期張力は、0.4 g にセットした。自発的な心拍数は、IOX ソフトウェア (EMKA Technologies, Paris, France) により測定した。自発的な心拍数が、1 分間に 200 ~ 300 回の間でない標本は除外した。

20

【0232】

本化合物は毎日 10^{-2} M に溶解した。続く希釈液は、実験期間にわたり氷中に貯蔵した。

【0233】

30 分の安定化後、試験下の化合物は、累積的に 15 分毎 (4 濃度) に媒体に加えた。心拍数の減少は、初期心拍数に対する百分率として表した。初期心拍数を 30% 減少させる濃度 (IC₃₀) を算出して、モル濃度 (μM) として表した。

【0234】

結果

30

【0235】

【表 2】

化合物	IC ₃₀ (μM)
実施例 3a	1.3
実施例 4	1.4
実施例 7	1.7
実施例 14	1
実施例 22	0.8
実施例 23	1.4
実施例 27	1.2
実施例 28	1.2
実施例 29	0.4
実施例 34	1.3
実施例 44	0.8
実施例 46	0.5
実施例 47	0.6
実施例 48	0.5
実施例 50	0.5
実施例 53	1.8
実施例 54	0.8
実施例 71	1.8
実施例 73	2.4
実施例 74	1.0
実施例 76	1.6
実施例 78	2.0

【0236】

上表は、本発明の化合物が、心臓ペースメーカー活性を直接低下させることを示している。

【0237】

実施例 87： 薬剤組成物

それぞれ 10 mg の活性成分を含む 1000 錠の調剤用の処方：

実施例 1 ~ 85 の 1 つの化合物	10 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 g
コムギデンプン	10 g
乳糖	100 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

タルク

3 g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
	A 6 1 P 27/02	

- (72)発明者 ベルトラン・グマン
フランス国、7 8 2 2 0 ヴィロフレ、リュ・デュ・ループル 5 3
- (72)発明者 エメ・デサンジュ
フランス国、9 2 5 0 0 リュイル・マルメゾン、リュ・ウージェン・ラビッシュ 3 8
- (72)発明者 パスカル・カニヤール
フランス国、9 3 8 0 0 エピネイ・シュール・セヌ、アヴニュー・ガリエニ 3 4
- (72)発明者 ジャン・ポール・ヴィラン
フランス国、9 2 2 9 0 シャトネ・マラブリ、リュ・デ・ヴァレ 2 1
- (72)発明者 カトリーヌ・トロシ
フランス国、7 5 0 1 1 パリ、ブルヴァール・ヴォルテール 2 7 5
- (72)発明者 ニコル・ヴィルヌーヴ
フランス国、9 2 5 0 0 リュイル・bマルメゾン、リュ・ドゥ・ラ・シャペル 6 0
- (72)発明者 ステファノ・キメンティ
フランス国、7 5 0 1 1 パリ、ブルヴァール・ヴォルテール 1 9 2

審査官 岡部 佐知子

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

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
- C 0 7 D 2 2 3 / 1 6
A 6 1 K 3 1 / 5 5
A 6 1 P 3 / 0 6
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 0 4
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
A 6 1 P 1 3 / 1 0
A 6 1 P 2 5 / 0 4
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
W P I

C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)