

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4852210号
(P4852210)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年10月28日(2011.10.28)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 403/04	(2006.01)	C 07 D 403/04	C S P
A61K 31/55	(2006.01)	A 61 K 31/55	
A61P 1/04	(2006.01)	A 61 P 1/04	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
C07D 413/04	(2006.01)	C 07 D 413/04	

請求項の数 12 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-547099 (P2001-547099)
(86) (22) 出願日	平成12年12月14日 (2000.12.14)
(65) 公表番号	特表2003-518118 (P2003-518118A)
(43) 公表日	平成15年6月3日 (2003.6.3)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2000/012858
(87) 國際公開番号	W02001/046189
(87) 國際公開日	平成13年6月28日 (2001.6.28)
審査請求日	平成19年12月7日 (2007.12.7)
(31) 優先権主張番号	99204441.2
(32) 優先日	平成11年12月21日 (1999.12.21)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390033008 ジャンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツブ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	ジャンセン, フラン・エドワール ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウ ルンホウトセベーク30・ジャンセン・フ アーマシューチカ・ナームローゼ・フェン ノートシャツブ

最終頁に続く

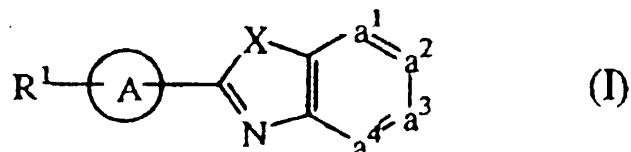
(54) 【発明の名称】底部弛緩剤としての置換ホモピペリジニルベンズイミダゾール類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

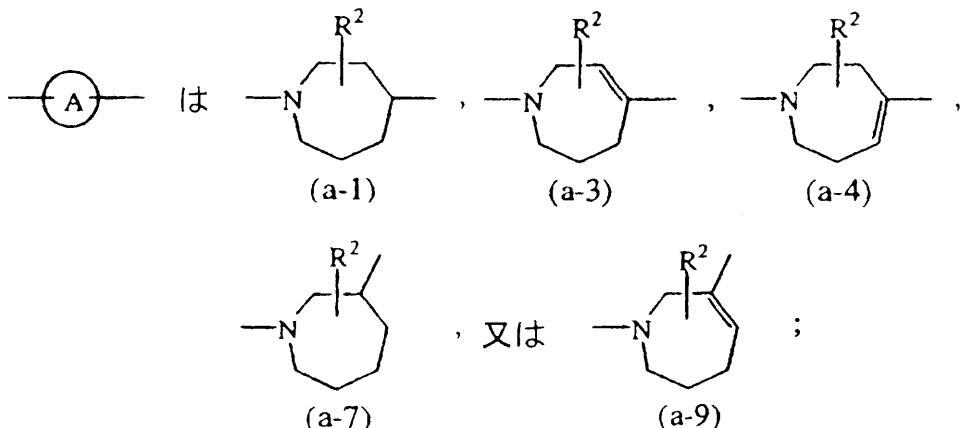
【化 1】



[式中、

10

【化 2】



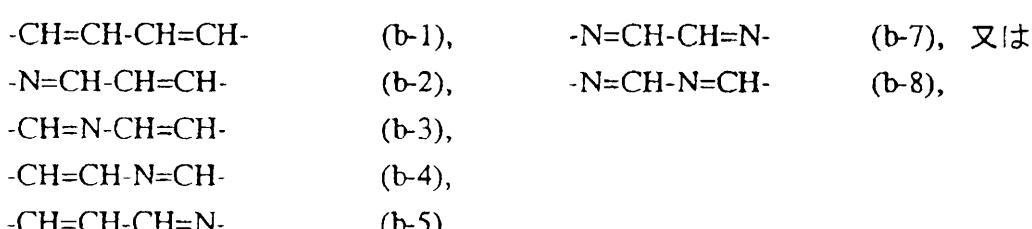
10

であり；

ここで R^2 は水素、ヒドロキシ又は C_{1-4} アルキルであり、且つ R^2 がヒドロキシである場合、該 R^2 は環窒素の - 位以外の位置で結合しているか、あるいは基 (a - 3)、(a - 4)、もしくは (a - 9) のビニル位以外の位置で結合しており；

- 2 -

30



の？価の基を示し

ここで基 (b - 1) ~ (b - 5) 、 (b - 7) 及び (b - 8) 中の各水素原子は場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシによって置き換えられていることができるか：

30

あるいはここで基 (b - 1) 、 (b - 2) 又は (b - 5) 中の隣接炭素原子上の 2 個の水素原子は場合により - (C H₂)_n - により置き換えられていることができ :

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、アリール¹、アリール¹で置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、アリール¹カルボニル、アリール¹C₁₋₆アルキルカルボニル、アリール¹カルボニルC₁₋₆アルキル、アリール¹オキシカルボニル、アリール¹C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アリール¹スルホニル、又はメタンスルホニルであり；

XはO、S又はN R³を示し、ここでR³は水素；C₁₋₆アルキル；メタンスルホニル；又はジメチルスルファモイルであり；

40

アリール¹はフェニル；それぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ニトロ、アミノ、シアノ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；ピリジニル；ナフチル；キノリニル；1，3-ベンゾジオキソリル；フラニル；又はベンゾフラニルであり；

アリール²はフェニル又は1もしくは2個のハロ置換基で置換されているフェニルである
1

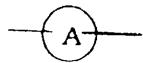
の化合物、そのN-オキシド、付加塩、又はそれらの立体化学的異性体。

【請求項 2】

2価の基

50

【化 4】



が式($a - 1$)、($a - 3$)又は($a - 4$)の基を示し、ここでR²は水素又はヒドロキシを示す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

2価の基 - $a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - が式 (b - 1) の基であり、ここで該基 (b - 1) 中の各水素原子は場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシによって置き換えられていることができる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項4】

2価の基 - a¹ = a² - a³ = a⁴ - が式 (b - 2) の基であり、ここで該基 (b - 2) 中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルキルオキシによって置き換えられていることができる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項5】

R¹が水素、C_{1~6}アルキル、フェニルメチル又はフラニルメチルを示す請求項1~4のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

X が N R³であり、ここで R³は水素又はジメチルスルファモイルである請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

製薬学的に許容され得る担体及び治療的に活性な量の請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を含む製薬学的組成物。

【請求項 8】

治療的に活性な量の請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を製薬学的に許容され得る担体と緊密に混合する請求項 7 に記載の製薬学的組成物の調製法。

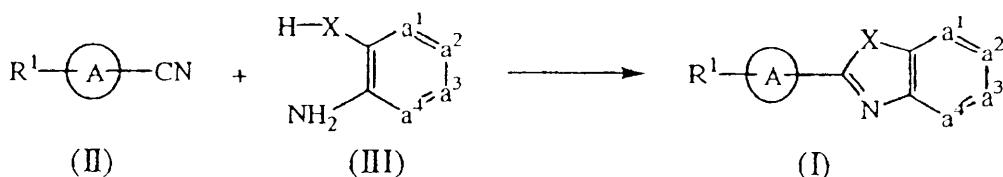
【請求項 9】

薬剤として用いるための請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

a) 式(II)の中間体もしくはそれらの官能基誘導体を、ポリリン酸(PPA)又はオキシ塩化リン(POCl_3)の存在下に、室温と反応混合物の還流温度の範囲の温度において、式(III)の中間体と反応させ、場合により該反応を反応に不活性な溶媒中で行い、それにより式(I)の化合物を得る。

【化 5】



「式中、

【化 6】



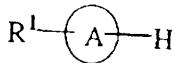
R^1 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ - 及び X は請求項 1 で定義したとおりである 1

式(Ⅰ)の化合物の製造法。

【請求項 11】

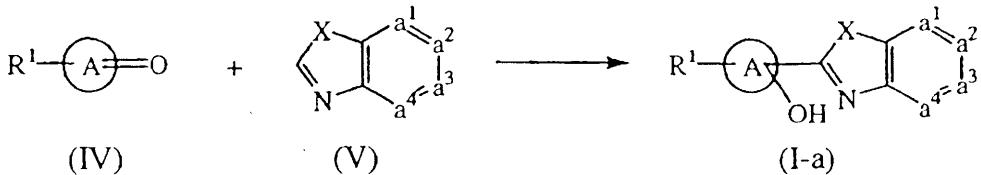
式

【化 7】



の中間体の誘導体として定義される、2個のジェミナル水素原子がカルボニル基で置き換えられている式(IV)の中間体を式(V)の中間体と反応させ、それによりR²がヒドロキシを示す式(I)の化合物として定義される式(I-a)の化合物を得る、

【化 8】



10

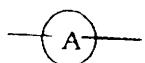
[式中、
【化 9 】



R¹、- a¹ = a² - a³ = a⁴ - 及び X は請求項 1 で定義したとおりである、ただし、

20

【化 1 0 】



が基 ($a - 3$) 、 ($a - 4$) 又は ($a - 9$) である場合は除く] 式 (I - a) の化合物の製造法。

【請求項 1 2】

式(I)の化合物を当該技術分野において既知の反応に従って互いに転換するか、式(I)の化合物を酸付加塩に転換するか、又は式(I)の化合物の酸付加塩をアルカリを用いて遊離の塩基の形態に転換することを特徴とする請求項1に記載の式(I)の化合物の製造法。

30

【発明の詳細な説明】

[0 0 0 1]

本発明は、底部弛緩活性(fundic relaxing activity)を有する新規な式(Ⅰ)の化合物に関する。本発明はさらにそのような化合物の製造法、該化合物を含む製薬学的組成物ならびに薬剤としての該化合物の使用に関する。

[0 0 0 2]

E P - A - 0 , 0 7 9 , 5 4 5 は抗ヒスタミン活性を有するピペラジニル置換ベンズイミダゾール誘導体を開示している。

[0 0 0 3]

予期せぬことに、式(Ⅰ)の本新規な化合物は底弛緩性を有し、従って食物摂取に対する底部の損なわれた弛緩から生ずる症状を軽減するのに有用であることが見いだされた。

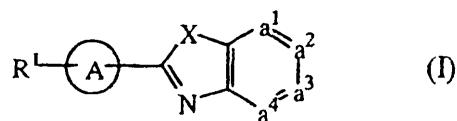
[0 0 0 4]

本発明は式(1)

(0005)

【化 8】

40



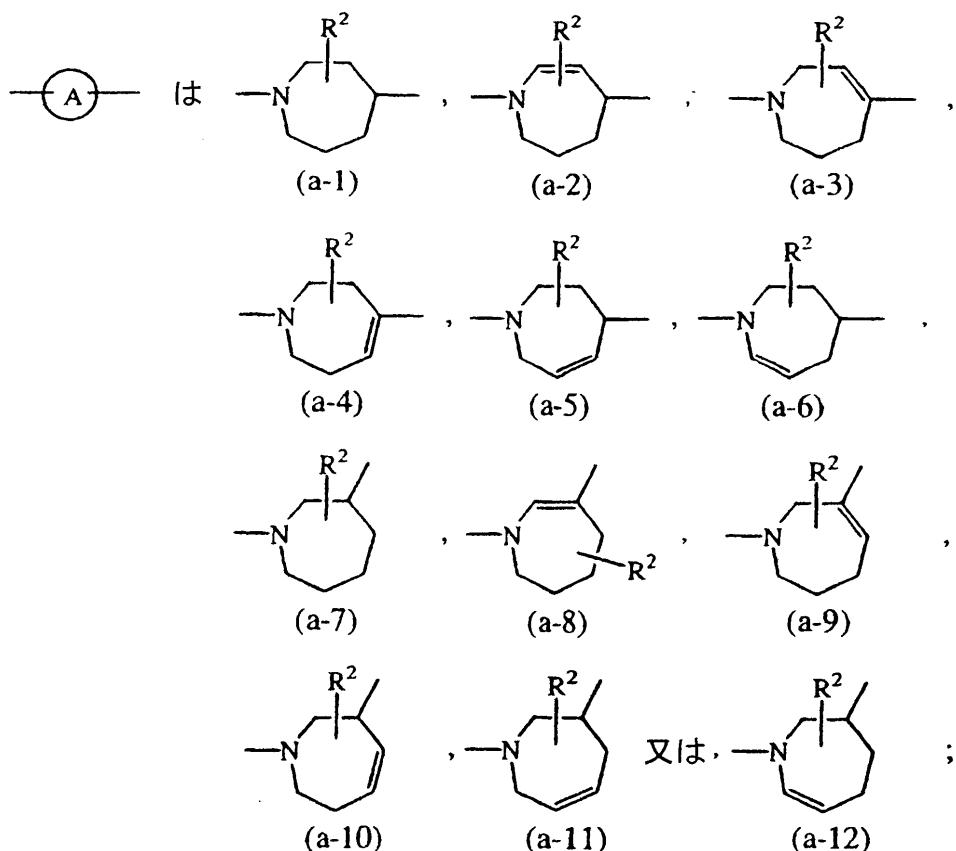
【0006】

[式中、

【0007】

【化9】

10



【0008】

であり；

ここで R^2 は水素、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルキルオキシであり、且つ R^2 がヒドロキシ又は C_{1-4} アルキルオキシである場合、該 R^2 は環窒素の - 位以外の位置で結合しているか、あるいは R^2 がヒドロキシである場合、該 R^2 は基 (a - 2)、(a - 3)、(a - 4)、(a - 5)、(a - 6)、(a - 8)、(a - 9)、(a - 10)、(a - 11) もしくは (a - 12) のビニル位以外の位置で結合しており；

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ は式

【0009】

【化10】

40

-CH=CH-CH=CH-	(b-1),	-N=CH-CH=N-	(b-7),
-N=CH-CH=CH-	(b-2),	-N=CH-N=CH-	(b-8),
-CH=N-CH=CH-	(b-3),	-N=N-CH=CH-	(b-9),
-CH=CH-N=CH-	(b-4),	-CH=N-CH=N-	(b-10), 又は
-CH=CH-CH=N-	(b-5),	-CH=N-N=CH-	(b-11)
-CH=CH-N=N-	(b-6),		

10

【0010】

の2価の基を示し、

ここで基(b-1)～(b-11)中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルオキシ、ポリハロC₁₋₆アルキル、カルボキシル、アミノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、モノ-もしくはジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルによって置き換えられていることができるか；

あるいはここで基(b-1)～(b-11)中の隣接炭素原子上の2個の水素原子は場合により-(CH₂)₄-により置き換えられていることができ；

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、アリール¹、アリール¹で置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、アリール¹カルボニル、アリール¹C₁₋₆アルキルカルボニル、アリール¹カルボニルC₁₋₆アルキル、アリール¹オキシカルボニル、アリール¹C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アリール¹スルホニル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又はジメチルスルファモイルであり；

XはO、S又はNR³を示し、ここでR³は水素；C₁₋₆アルキル；メタンスルホニル；ベンゼンスルホニル；トリフルオロメタンスルホニル；ジメチルスルファモイル；アリール²カルボニルC₁₋₄アルキル；C₁₋₄アルキルオキシカルボニル；アリール²及び場合によりヒドロキシで置換されているC₁₋₄アルキル；又はアリール²で置換されているC₁₋₄アルキルカルボニルC₁₋₄アルキルであり；

アリール¹はフェニル；それぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ニトロ、アミノ、シアノ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；ピリジニル；それぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、アミノ及びジC₁₋₄アルキルアミノから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているピリジニル；ナフチル；キノリニル；1，3-ベンゾジオキソリル；フラニル；チエニル；又はベンゾフラニルであり；

アリール²はフェニル又はそれぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ニトロ、アミノ、シアノ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているフェニルである】

の化合物、それらのプロドラッグ、N-オキシド、付加塩、第4級アミン類ならびにそれらの立体化学的異性体に関する。

【0011】

すべての式(I)の化合物において、置換基R¹は2価の

【0012】

【化11】



【0013】

20

30

40

50

基の環窒素原子に結合している。

【0014】

本明細書を通じて用いられるプロドラッグという用語は、薬理学的に許容され得る誘導体、例えばエステル及びアミドを意味し、得られる誘導体の生体内変化産物が式(Ⅰ)の化合物において定義される活性薬剤である。プロドラッグを一般的に記述しているGoodman and Gilmanによる参考文献(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15)を本明細書の内容とする。

【0015】

前記の定義において用いられる場合、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを包括しており; C₁₋₄アルキルは1~4個の炭素原子を有する直鎖状及び分枝鎖状飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチル-エチル、2-メチルプロピルなどを定義し; C₁₋₆アルキルはC₁₋₄アルキル及びもしくは6個の炭素原子を有するそれらの高級同族体、例えば2-メチルブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含むものとされ; ポリハロC₁₋₆アルキルは1個から6個までのハロゲン原子を有するポリハロ置換C₁₋₆アルキル、例えばジフルオロ-もしくはトリフルオロメチルを定義する。ヒドロキシC₁₋₆アルキルはヒドロキシル基で置換されているC₁₋₆アルキルを指す。アミノC₁₋₆アルキルはアミノ基で置換されているC₁₋₆アルキルを指す。「スルホニル」という用語は-SO₂-基を示し、「ジメチルスルファモイル」は(CH₃)₂N-SO₂-基を示す。

10

【0016】

治療的使用のために、式(Ⅰ)の化合物の塩は対イオンが製薬学的に許容され得る塩である。しかしながら、製薬学的に許容され得ない酸及び塩基の塩も、例えば製薬学的に許容され得る化合物の製造又は精製において用途を見いだすことができる。製薬学的に許容され得ても、許容され得なくても、すべての塩が本発明の範囲内に含まれる。

20

【0017】

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

30

【0018】

逆に、適した塩基を用いる処理により該塩の形態を遊離の塩基の形態に転換することができる。

【0019】

本明細書上記で用いた付加塩という用語は、式(Ⅰ)の化合物ならびにそれらの塩が形成することができる溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は例えば水和物、アルコラートなどである。

40

【0020】

本明細書で用いられる式(Ⅰ)の化合物の第4級アミン類は、式(Ⅰ)の化合物の塩基性窒素と適した第4級化剤、例えば場合により置換されていることができるC₁₋₆アルキルハライド、フェニルメチルハライド、例えばメチルヨーダイドもしくはベンジルヨーダイドの間の反応によって式(Ⅰ)の化合物が形成することができるものを定義している。良い離脱基を有する他の反応物、例えばアルキルトリフルオロメタンスルホネート、アルキルメタンスルホネート及びアルキルp-トルエンスルホネートを用いることもできる。第4級アミンは正に帯電した窒素を有する。製薬学的に許容され得る対イオンにはクロロ、

50

プロモ、ヨード、トリフルオロアセテート及びアセテートが含まれる。選択される対イオンはイオン交換樹脂カラムを用いて作られ得る。

【0021】

当該技術分野において既知の方法により製造することができる式(Ⅰ)の化合物のN-オキシド形態は、窒素原子がN-オキシドに酸化されている式(Ⅰ)の化合物を含むものとする。

【0022】

本明細書前記で用いた「立体化学的異性体」という用語は、式(Ⅰ)の化合物が有し得るすべての可能な異性体を定義する。他にことわるか、もしくは指示しなければ、化合物の化学的名称はすべての可能な立体化学的異性体の混合物を示し、該混合物は基となる分子構造のすべてのジアステレオマー及びエナンチオマーを含有する。さらに特定的には、又テレオジエン中心はR-もしくはS-立体配置を有することができ；2価環状(部分的)飽和基上の置換基はシス-もしくはトランス-立体配置を有することができる。他にことわるか、もしくは指示しなければ、化合物の化学的名称はすべての可能な立体異性体の混合物を示し、該混合物は基となる分子構造のすべてのジアステレオマー及びエナンチオマーを含有する。同じことが、式(Ⅰ)の最終的生成物の製造に用いられる本明細書に記載する中間体に適用される。

10

【0023】

本明細書で用いられるシス及びトランスという用語は、Chemical Abstractsの命名法に従っており、環部分上、さらに特定的には式(Ⅰ)の化合物中のホモビペリジニル環上の置換基の位置を指す。

20

【0024】

いくつかの式(Ⅰ)の化合物及びそれらの製造に用いられる中間体の絶対立体化学的配置は実験的に決定されなかった。そのような場合、実際の立体化学的配置にさらに言及せずに、最初に単離された立体化学的異性体を「A」と称し、第2のものを「B」と称する。しかしながら、該「A」及び「B」異性体を、「A」及び「B」がエナンチオマー的関連を有する場合、例えばそれらの旋光により明確に特性化することができる。当該技術分野における熟練者はそのような化合物の絶対立体配置を当該技術分野において既知の方法、例えばX-線回折を用いて決定することができる。

30

【0025】

第1群の化合物は、

R¹が水素、C₁₋₆アルキル、アリール¹、アリール¹で置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル、アリール¹カルボニル、アリール¹C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アリール¹スルホニル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル又はジメチルスルファモイルであり、

R³が水素、C₁₋₆アルキル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、ジメチルスルファモイル、アリール²及び場合によりヒドロキシで置換されているC₁₋₄アルキル、アリール²で置換されているC₁₋₄アルキルカルボニルC₁₋₄アルキルであり；

40

アリール¹がフェニル；それぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ニトロ、アミノ、シアノもしくはトリフルオロメチルから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；ピリジニル；それぞれハロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、アミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノから独立して選ばれる1、2もしくは3個の置換基で置換されているピリジニル；ナフチル；キノリニル；又は1,3-ベンゾジオキソリルである

式(Ⅰ)の化合物である。

【0026】

興味深い化合物は、XがN R³であり、ここでR³は水素、ジメチルスルファモイル又はアリール²で置換されているC₁₋₄アルキルである式(Ⅰ)の化合物である。

50

【0027】

他の興味深い化合物は、2価の基

【0028】

【化12】



【0029】

が式(a-1)、(a-3)又は(a-4)の基を示し、ここでR²は水素又はヒドロキシを示す式(I)の化合物である。

10

【0030】

特別な化合物は、2価の基-a¹=a²-a³=a⁴-が式(b-1)の基であり、ここで該基(b-1)中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルキルオキシによって置き換えられていることができる式(I)の化合物である。

【0031】

他の特別な化合物は、2価の基-a¹=a²-a³=a⁴-が式(b-2)の基であり、ここで該基(b-2)中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルキルオキシによって置き換えられていることができる式(I)の化合物である。

【0032】

さらに別の特別な化合物は、2価の基-a¹=a²-a³=a⁴-が式(b-4)の基であり、ここで該基(b-4)中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルキルオキシによって置き換えられていることができる式(I)の化合物である。

20

【0033】

さらにもっと別の特別な化合物は、2価の基-a¹=a²-a³=a⁴-が式(b-5)の基であり、ここで該基(b-5)中の各水素原子は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルキルオキシによって置き換えられていることができる式(I)の化合物である。

【0034】

好みしい式(I)の化合物は、基R¹が水素、C₁₋₆アルキル、フェニルメチル又はフランルメチルを示す式(I)の化合物である。

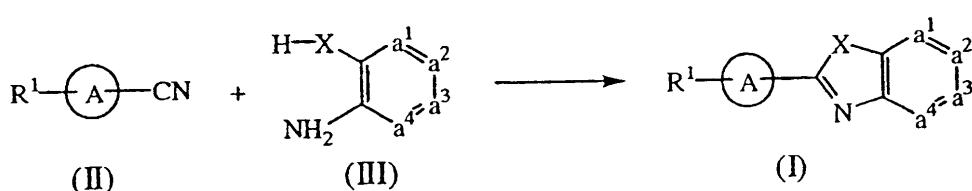
30

【0035】

本発明の化合物は一般的に、式(II)の中間体もしくはそれらの官能基誘導体、例えばカルボン酸をポリリン酸(PPA)又はオキシ塩化リン(POCl₃)の存在下に、室温と反応混合物の還流温度の範囲の温度において式(III)の中間体と反応させることにより製造することができ、場合により該反応を反応に不活性な溶媒中で行うことができる。

【0036】

【化13】



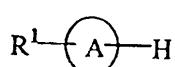
40

【0037】

R²がヒドロキシを示す式(I)の化合物として定義される式(I-a)の化合物は、式(IV)の中間体を式(V)の中間体と反応させることにより製造することができる。該式(IV)の中間体は、2個のジェミナル水素原子がカルボニル基により置き換えられている式

50

【 0 0 3 8 】
【 化 1 4 】

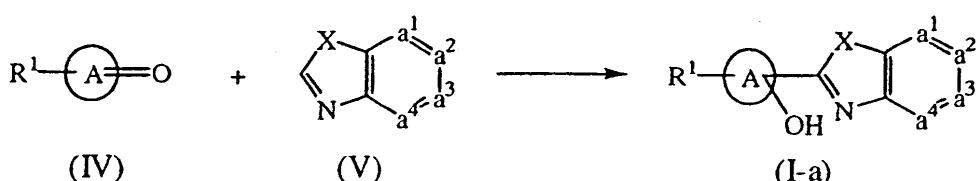


〔 0 0 3 9 〕

の中間体の誘導体として定義される。

〔 0 0 4 0 〕

【化 1 5】



(0 0 4 1)

(I) の化合物を当該技術分野において既知の反応又は官能基変換を介して互いに転換することもできる。

[0 0 4 2]

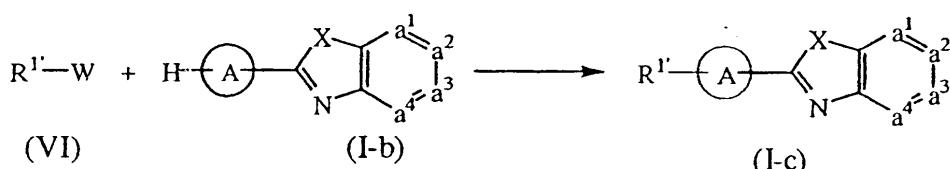
例えば R^1 がフェニルメチルを示す式 (I) の化合物を当該技術分野において既知の脱ベンジル化法により R^1 が水素を示す式 (I) の化合物に転換することができる。該脱ベンジル化は、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどの適した溶媒中で、適した触媒、例えば木炭上の白金、木炭上のパラジウムを用いる接触水素化のような当該技術分野において既知の方法に従って行われ得る。

(0 0 4 3)

R^1 が水素以外であり、該 R^1 が R^1' により示される式(I)の化合物は式(I-c)によって示され、それは R^1 が水素であり、(I-b)によって示される式(I)の化合物を式(VI)のアルキル化試薬を用いてN-アルキル化することにより製造することができる。

[0 0 4 4]

【化 1 6】



(0 0 4 5)

式（V I）及び本明細書下記において、Wは適した離脱基、例えばハロ、例えばクロロ、プロモなど；又はスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシなどを示す。該N-アルキル化反応は、例えば芳香族炭化水素、例えばベンゼン、メチルベンゼン、ジメチルベンゼンなど；アルカノール、例えばメタノール、エタノール、1-ブタノールなど；ケトン、例えば2-プロパノン、4-メチル-2-ペンタノンなど；エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,1'-オキシビスエタンなど；双極性非プロトン性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、1-メチル-2-ピロリジノンなど；あるいはそのような溶媒の混合物のような反応に不活性な溶媒中で簡単に行われ得る。適した塩基、例えばアルカリもしくはアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素塩、アルコキシド、水素化物、アミド、水酸化物又は酸化物、例えば炭酸ナ

トリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert.ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、酸化カルシウムなど；あるいは有機塩基、例えばアミン、例えばN,N-ジエチルエタナミン、N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン、4-エチルモルホリン、ピリジンなどの添加を用い、反応の経過の間に遊離される酸を拾い上げることができる。いくつかの場合には、ヨーダイド塩、好ましくはアルカリ金属ヨーダイドの添加が適している。いくらか高められた温度及び搅拌は反応の速度を増すことができる。あるいは又、当該技術分野において既知の相移動触媒反応の条件を適用することにより該N-アルキル化を行うことができる。

【0046】

10

さらに、式(I-b)の化合物として定義される、R¹が水素である式(I)の化合物を当該技術分野において既知の方法、例えば適したアルデヒドもしくはケトンを用いる還元的N-アルキル化を用いてアルキル化することができるか、あるいはR¹が水素である式(I)の化合物をアシリルハライド又は酸無水物と反応させることができる。

【0047】

又、XがNR³であり、ここでR³がメタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、ジメチルスルファモイルを示す式(I)の化合物を、当該技術分野において既知の加水分解法、例えばHClのような酸水溶液を用いる処理により、XがNHである式(I)の化合物に転換することができる。

【0048】

20

R²がヒドロキシを示す式(I)の化合物を適したアルキル化条件を用いて、例えばテトラヒドロフラン中における水素化ナトリウムを用いる処理及びC₁₋₆アルキルヨーダイドの添加を用いて、R²がC₁₋₆アルキルオキシを示す式(I)の化合物に転換することができる。

【0049】

2価の基

【0050】

【化17】



30

【0051】

が式(a-1)又は(a-7)の基を示し、ここでR²がヒドロキシを示す式(I)の化合物を、当該技術分野において既知の脱水法、例えばCH₂Cl₂のような反応に不活性な溶媒中において塩化メタンスルホニルを用いる処理又は室温と反応混合物の還流温度の間の範囲の温度においてポリリン酸(PPA)を用いる処理を用い、2価の基

【0052】

【化18】



40

【0053】

が式(a-3)、(a-4)、(a-8)又は(a-9)の基を示し、ここでR²が水素である式(I)の化合物に転換することができ、ポリリン酸を用いる処理は場合により反応に不活性な溶媒中で行うことができる。

【0054】

逆に、2価の基

【0055】

【化19】



【0056】

が式(a - 2)、(a - 3)、(a - 4)、(a - 5)、(a - 6)、(a - 8)又は(a - 9)の基を示し、ここでR²が水素である式(I)の化合物を、当該技術分野において既知の水素化法、例えば適した触媒、例えば木炭上のパラジウム、炭素上のロジウム又は木炭上の白金との水素ガスの組合せを用いる処理を用い、2価の基

【0057】

【化20】

10



【0058】

が式(a - 1)又は(a - 7)の基を示し、ここでR²が水素である式(I)の化合物に転換することができる。

【0059】

出発材料及び中間体のいくつかは既知の化合物であり、商業的に入手可能であるか、又は一般的に当該技術分野において既知の通常の反応法に従って製造することができる。例えば式(IV)の中間体であるヘキサヒドロ-4H-アゼピン-4-オン、式(V)の中間体である1H-ベンズイミダゾール及び1H-イミダゾ[4,5-b]-ピリジンは商業的に入手可能である。

20

【0060】

本明細書上記に記載した方法において製造される式(I)の化合物はエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、それは当該技術分野において既知の分割法に従って互いから分離され得る。式(I)のラセミ化合物を適したキラル酸との反応により対応するジアステレオマー塩の形態に転換することができる。該ジアステレオマー塩の形態を続いて例えば選択的もしくは分別結晶化により分離し、それらからアルカリによりエナンチオマーを遊離させる。式(I)の化合物のエナンチオマー形態を分離する代わりの方法は、キラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーを含む。反応が立体特異的に起これば、適した出発材料の対応する純粋な立体化学的異性体から該純粋な立体化学的異性体を誘導することもできる。好ましくは、特定の立体異性体が望ましい場合、該化合物は立体特異的な製造法により合成されるであろう。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出発材料を用いるであろう。

30

【0061】

本発明の化合物の底を弛緩させる能力を見ると、本化合物は妨げられた、もしくは損なわれた底の弛緩に関連する状態、例えば胃-食道逆流、胸焼け(偶発性胸焼け(episodic heartburn)、夜間性胸焼け(nocturnal heartburn)及び食事-誘導胸焼け(meal-induced heartburn)を含む)、消化不良、初期飽満(early satiety)、鼓腸及び食欲不振の処置に有用である。

40

【0062】

消化不良は運動障害として記述される。症状は空胃化の遅れ(delayed gastric emptying)、食物摂取に対する損なわれた底部の弛緩又は胃の弛緩への過敏性により引き起こされ得る。消化不良的症状は、例えば食欲の不足、満腹感、初期飽満、吐気、嘔吐、鼓腸及びガス性おくび(gaseous eructation)である。

【0063】

空胃化の遅れの結果として消化不良的症状に苦しむ、人間を含む温血動物(本明細書では一般的に患者と呼ぶ)は、通常正常な底弛緩を有し、例えばシサプリドのような前速度論

50

的薬剤 (prokinetic agent) の投与によりそれらの消化不良的症状を軽減することができる。

【0064】

患者は、攪乱された空胃化を有することなく消化不良的症状を有し得る。それらの消化不良的症状はコンプライアンスの低下及び適応性底弛緩における異常を生ずる過収縮底 (hypercontracted fundus) から起こり得る。消化不良的症状は弛緩への底部の過敏性からも起こり得る。

【0065】

過収縮底は胃のコンプライアンスの低下を生ずる。「胃のコンプライアンス」は、胃の容積対胃壁により加えられる圧力の比率として表され得る。胃のコンプライアンスは胃の緊張に関連し、それは胃上部の筋肉纖維の持続性収縮の結果である。この胃の上部は、調節された持続性収縮（胃緊張）を発揮することにより、胃の溜機能を果たす。10

【0066】

初期飽満に苦しむ患者は、彼らが正常な食事を終わらせることができる前に満腹したと感じるので、該正常な食事を終わらせることができない。通常は、人 (subject) が食べ始めると胃は適応性弛緩を示し、すなわち胃が弛緩して摂取される食物を受け入れるであろう。この適応性弛緩は、胃のコンプライアンスが妨げられて、それが底の弛緩を損なっている時には不可能である。

【0067】

式 (I) の化合物の利用性を見ると、本発明は食物摂取に対する損なわれた底の弛緩に苦しむ、人間を含む温血動物（本明細書では一般的に患者と呼ぶ）の処置法も提供することになる。結果として、例えば胃 - 食道逆流、胸焼け（偶発性胸焼け、夜間性胸焼け及び食事 - 誘導胸焼けを含む）、消化不良、初期飽満、鼓腸及び食欲不振のような状態に苦しむ患者を救うための処置法を提供する。20

【0068】

従って薬剤としての式 (I) の化合物の使用、特に食物摂取に対する損なわれた底の弛緩を含む状態の処置用の薬剤の製造のための式 (I) の化合物の使用を提供する。予防的及び治療的処置の両方が包含される。

【0069】

損なわれた底弛緩の症状は化学物質、例えば選択的セロトニン再 - 吸収阻害剤 (SSRIs)、例えばフルオキセチン、パロキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、セルトラリン；又はエリスロマイシン及びエリスロマイシン様抗生的マクロリド類、例えばEM-523、EM-574、ABT-229、GM-611、(8R)-4”-デオキシ-6,9-エポキシエリスロマイシン A、(8S)-4”-デオキシ-6,9-エポキシエリスロマイシン A、A-81648、A-173508、A-182061及びKC-11458の摂取の故にも起こり得る。30

【0070】

他の機能性胃腸障害は、その特徴の1つが拡張 (distension) に対する腸の過敏性に関連すると思われる過敏性大腸症候群である。従って、底弛緩性を有する本発明の化合物による該過敏性の調節はIBSに苦しむ患者における症状の減少を生ずることができると思われる。従って、IBS（過敏性大腸症候群）の処置用の薬剤の製造のための式 (I) の化合物の使用を提供する。さらに式 (I) の化合物は胃腸の過敏性に伴う痛みを減少させることもできる。40

【0071】

本発明の製薬学的組成物の調製のためには、活性成分として有効な量の塩基もしくは酸付加塩の形態における特定の化合物を、製薬学的に許容され得る担体と緊密な混合物として合わせ、その担体は投与のために望ましい調剤の形態に依存して多様な形態をとり得る。望ましくはこれらの製薬学的組成物は、好ましくは経口的、直腸的、又は非経口的注入による投与に適した単位投薬形態にある。例えば経口的投薬形態における組成物の調製において、通常の製薬学的媒体のいずれか、例えば懸濁剤、シロップ、エリキサー及び溶液の50

のような経口的液体調剤の場合、水、グリコール、油、アルコールなど：あるいは散剤、丸薬、カプセル及び錠剤の場合、澱粉、糖類、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体担体を用いることができる。それらの投与の容易さのために、錠剤及びカプセルは最も有利な経口的投薬単位形態を与え、その場合には固体の製薬学的担体が用いられるのは明らかである。非経口用組成物の場合、担体は通常少なくとも大部分において無菌水を含むが、例えば溶解性を助けるための他の成分が含まれることができる。例えば担体が食塩水、グルコース溶液又は食塩水とグルコース溶液の混合物を含む注入可能な溶液を調製することができる。注入可能な懸濁剤も調製することができ、その場合には適した液体担体、懸濁剤などを用いることができる。経皮的投与に適した組成物の場合、担体は場合により浸透促進剤及び／又は適した湿潤剤を、場合により皮膚に有意な悪影響を引き起こさない小さい割合のいずれかの性質の適した添加剤と組み合わせて含むことができる。該添加剤は皮膚への投与を容易にすることができ、及び／又は所望の組成物の調製を助けることができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば経皮パッチとして、スポット・オンとして、軟膏として投与され得る。(I)の酸付加塩は、それらが対応する塩基の形態より水溶性が増しているために、水性組成物の調製においてより適していることは明らかである。

【0072】

前記の製薬学的組成物を、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために投薬単位形態で調製するのが特に有利である。明細書及び本明細書中の特許請求の範囲で用いられる投薬単位形態とは、単位投薬量として適した物理的に分離された単位を言い、各単位は所望の治療効果を生むために計算された、あらかじめ決められた量の活性成分を、必要な製薬学的担体と一緒に含有する。そのような投薬単位形態の例は錠剤（刻み付き又はコーティング錠を含む）、カプセル、丸薬、散剤分包、ウェハース、注入可能な溶液又は懸濁剤、小さじ一杯、大さじ一杯などならびに分離されたその倍数である。

【0073】

経口的投与のために、製薬学的組成物は固体投薬形態、例えば錠剤（嚥下 - のみ（swallowable - only）及びチュワブル形態の両方）、カプセル又はゲルキャップ（gel caps）の形態をとることができ、製薬学的に許容され得る賦形剤、例えば結合剤（例えば予備化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えばラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸カルシウム）；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えばポテト澱粉又はナトリウム澱粉グリコラート）；あるいは湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）を用いて通常の手段により調製される。当該技術分野において周知の方法により錠剤をコーティングすることができる。

【0074】

経口的投与のための液体調剤は、例えば溶液、シロップ又は懸濁剤の形態を取ることができるか、あるいはそれらを使用前に水又は他の適したビヒクリルを用いて構築するための乾燥製品として与えることができる。そのような液体調剤を通常の手段によって、場合により製薬学的に許容され得る添加剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又は水素化食用脂肪）；乳化剤（例えばレシチン又はアラビアゴム）；非-水性ビヒクリル（例えばアーモンド油、油性エステル又はエチルアルコール）；ならびに防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル又はソルビン酸）を用いて調製することができる。

【0075】

製薬学的に許容され得る甘味料は好ましくは少なくとも1種の強力甘味料（intense sweetener）、例えばサッカリン、ナトリウムもしくはカルシウムサッカリン、アスパルテーム、アセスルフェームカリウム、シクラミン酸ナトリウム、アリテーム、ジヒドロカルコン甘味料、モネリン、ステビオシド又はスクラロース（4', 1', 6' - トリクロロ-4', 1', 6' - トリデオキシガラクトスクラロース）、好ましくはサッカリン、ナトリウムもしくはカルシウムサッカリン及び場合によりバルク甘味料（bulk

10

20

30

40

50

k sweetener)、例えばソルビトール、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース、イソマルト、グルコース、水素化グルコースシロップ、キシリトール、カラメル又は蜂蜜を含む。

【0076】

強力甘味料は簡便には低濃度で用いられる。例えばナトリウムサッカリンの場合、濃度は最終的調剤の合計体積に基づいて0.04%～0.1% (w/v) の範囲であることができる、好ましくは低-投薬量調剤において約0.06%であり、高-投薬量調剤において約0.08%である。バルク甘味料は約10%～約35%、好ましくは約10%～15% (w/v) の範囲の比較的多量で有効に用いられ得る。

【0077】

低-投薬量調剤中の苦い味のする成分を隠蔽することができる製薬学的に許容され得る風味料は好ましくはフルーツ風味料、例えばチェリー、ラズベリー、黒すぐり又はストロベリー風味料である。2種の風味料の組合わせは非常に良い結果を与えることができる。高-投薬量調剤ではもっと強い風味料、例えばカラメルチョコレート風味料、ミントクール風味料、ファンタジー風味料などの製薬学的に許容され得る強力風味料が必要であり得る。それぞれの風味料は最終的組成物中で0.05%～1% (w/v) の範囲の濃度で存在することができる。該強力風味料の組合わせが有利に用いられる。好ましくは調剤の酸性条件下で味及び色の変化又は喪失を経ない風味料が用いられる。

【0078】

本発明の化合物を注入、簡便には静脈内、筋肉内もしくは皮下注入による、例えばボーラス注入 (bolus injection) 又は連続静脈内輸液による非経口的投与のために調製することができる。単位投薬形態で、例えばアンプル中で、又は多投薬容器 (multidose containers) 中で、防腐剤を加えて注入用の調剤を与えることができる。組成物は油性もしくは水性ビヒクリ中の懸濁剤、溶液又は乳剤のような形態をとることができ、調製剤 (formulatory agents)、例えば等張化剤、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤を含有することができる。あるいは又、活性成分は使用前に適したビヒクリ、例えば無菌の発熱物質を含まない水を用いて構築するための粉末形態にあることができる。

【0079】

本発明の化合物を、例えば通常の座薬基剤、例えばココアバター又は他のグリセリド類を含有する座薬又は保持浣腸 (retention enema) のような直腸用組成物で調製することもできる。

【0080】

妨げられた、もしくは損なわれた底の弛緩に関連する状態の処置における熟練者は、本明細書下記に示す試験結果から、有効な1日量を容易に決定することができる。一般に、治療的に有効な投薬量は体重のkg当たり0.001mg～5mg、より好ましくは体重のkg当たり0.01mg～0.5mgであろうと思われる。治療的に有効な投薬量を1日を通じての適した間隔における2、3、4回もしくはそれより多い細分投薬量として投与するのが適当であり得る。該細分投薬量を、例えば単位投薬形態当たりに0.1mg～350mg、特に1～200mgの活性成分を含有する単位投薬形態として調製することができる。

【0081】

正確な投薬量及び投与の頻度は、当該技術分野における熟練者に周知の通り、用いられる特定の式 (I) の化合物、処置されている特定の状態、処置されている状態の重度、特定の患者の年令、体重及び全身的状態 (general physical condition) ならびに患者が受けつい得る他の投薬に依存する。さらに、処置される患者の応答に依存して、及び/又は本発明の化合物を処方する医師の評価に依存して、該有効な1日量を減らすか、又は増すことができることは明らかである。従って本明細書上記で言及した有効な1日量の範囲は単に指針である。

【0082】

10

20

30

40

50

【実施例】**実験部分**

本明細書下記に記載する方法において、以下の略字を用いた：「A C N」はアセトニトリルを示し；「T H F」はテトラヒドロフランを示し；「D C M」はジクロロメタンを示し；「D I P E」はジイソプロピルエーテルを示し；「D M F」はN，N-ジメチルホルムアミドを意味する。

【0083】

いくつかの化学品に関しては化学式、例えば水素ガスの場合にH₂、窒素ガスの場合にN₂、ジクロロメタンの場合にC₂H₂C l₂、メタノールの場合にC₂H₅OH、アンモニアの場合にNH₃、塩酸の場合にHCl及び水酸化ナトリウムの場合にNaOHを用いた。 10

【0084】

そのような場合（in those cases）、最初に単離された立体化学的異性体を「A」と称し、2番目を「B」と称し、実際の立体化学的配置にさらに言及することはしない。

A. 中間体の製造**実施例 A . 1**

D M F (2 0 0 m l) 中のヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 4 H - アゼピン - 4 - オン (0 . 2 モル) 及び 4 - トルエン - スルホニルメチルイソシアニド (0 . 2 5 モル) の混合物を 0 度で攪拌した。 2 - メチル - 2 - プロパノール (2 0 0 m l) 及び 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 0 m l) の混合物中のカリウム t e r t - ブトキシド (0 . 4 モル) の溶液を 0 度で滴下した。混合物を室温に達せしめ、攪拌を 1 時間続けた。混合物を水中で攪拌し、この混合物を D C M で抽出した。分離した有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、4 8 g の (±) - ヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - カルボニトリル（中間体 1 ）を得た。 20

実施例 A . 2

塩化ジメチルスルファモイル (0 . 3 9 モル) をトルエン (5 0 0 m l) 中の 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] - ピリジン (0 . 2 6 モル) 及びトリエチルアミン (0 . 6 5 モル) の混合物に加えた。混合物を 1 0 0 度で 2 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を D C M 中に取り上げた。有機溶液を水及びK₂CO₃ (1 0 %) で洗浄し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、4 5 . 4 g (7 7 %) の N , N - ジメチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - スルホンアミド（中間体 2 ）及び N , N - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - スルホンアミド（中間体 3 ）の混合物を得た。 30

実施例 A . 3

a) トルエン (8 0 0 m l) 中のヘキサヒドロ - 4 - オキソアゼピン - 1 - カルボン酸エチル (0 . 5 8 5 モル) 、 1 , 2 - エタン - ジオール (0 . 5 8 5 モル) 及び p - トルエンスルホン酸 (0 . 0 0 5 8 モル) の混合物を水分離器を用いて (1 0 . 5 m l が分離された) 終夜攪拌し、且つ還流させた。溶媒を蒸発させ、1 4 2 . 5 g の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アズスピロ [4 . 6] ウンデカン - 8 - カルボン酸エチル（中間体 4 ）を得た。

b) 2 - プロパノール (1 2 0 0 m l) 中の中間体 (4) (0 . 5 8 5 モル) 及び K O H (5 . 8 5 モル) の混合物を終夜攪拌し、且つ還流させた。溶媒を蒸発させた。残留物を水中で攪拌し、この混合物を D C M で抽出した。分離した有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、5 7 . 7 g の 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アズスピロ [4 . 6] ウンデカン（中間体 5 ）を得た。 40

c) A C N (2 0 0 m l) 中の中間体 (5) (0 . 1 1 4 モル) 、 1 - (2 - プロモエチル) - 4 - メトキシ - ベンゼン (0 . 1 7 2 モル) 及び K₂CO₃ (0 . 2 1 9 モル) の混合物を 8 0 度で 2 時間攪拌した。水を加え、混合物を D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：C₂H₂C l₂ / C₂H₅OH / NH₄OH 9 5 / 5 / 0 . 2 ）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させ、2 8 . 5 g の 8 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アズスピロ [4 . 6] ウンデカン（中間体 6 ）を得た 50

。

d) H C l (3 N, 3 0 0 m l) 及び T H F (3 0 0 m l) 中の中間体 (6) (0 . 0 9 8 モル) の混合物を 6 0 °C で 1 時間攪拌した。固体の K₂C O₃ を用いて混合物を塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、 2 2 . 6 g のヘキサヒドロ - 1 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 4 H - アゼピン - 4 - オン (中間体 7) を得た。

実施例 A . 4

a) 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - キノリノン (0 . 1 3 4 モル) を 5 °C において硫酸 (2 0 0 m l) に分けて加えた。次いで温度を 1 0 °C 未満に保ちながら H N O₃ (0 . 2 3 5 モル) を分けて加えた。混合物を 5 °C で 1 時間攪拌し、注意深く少量の氷水中に注ぎ出し、 0 °C で 1 0 分間攪拌した。沈殿を濾過し、乾燥し、 1 4 . 2 g (5 5 %) の 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - ニトロ - 2 (1 H) - キノリノン (中間体 8) を得た。

b) A C N (1 5 0 m l) 中の中間体 (8) (0 . 0 7 2 モル) 及び B T E A C (0 . 0 3 6 2 モル) の溶液を室温で攪拌した。リン酸三塩化物 (0 . 2 2 2 モル) を滴下した。混合物を 8 時間攪拌し、且つ還流させた。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を水及び N H₄O H 中に注ぎ出した。混合物を D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させ、 1 5 g の 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - ニトロキノリン (中間体 9) を得た。

c) N H₃ / C H₃ O H 7 N (6 0 m l) 中の中間体 (9) (0 . 0 6 5 8 モル) の混合物をオートクレーブ中で 1 2 0 °C において 1 2 時間攪拌した。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を 2 - プロパノン中に取り上げた。沈殿を濾過し、乾燥し、 8 . 6 g の 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 - ニトロ - 2 - キノリンアミン (中間体 1 0) を得た。d) メタノール (1 0 0 m l) 中の中間体 (1 0) (0 . 0 3 1 モル) の混合物を P a r r 装置において室温で 3 . 1 0⁵ P a (3 バール) の圧力下に、 3 0 分間水素化した。水素 (3 当量) の吸収の後、セライトを介して触媒を濾過し、メタノールで濯ぎ、濾液を乾固するまで蒸発させた。さらに精製して生成物を用い、 5 . 0 7 g の 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 , 3 - キノリンジアミン (中間体 1 1) を得た。

B . 最終的化合物の製造

実施例 B . 1

ポリリン酸 (P P A) (1 0 0 g) を 1 6 0 °C に加熱した。中間体 (1) (0 . 0 4 6 7 モル) 及び 2 , 3 - ジアミノピリジン (0 . 0 5 1 3 モル) を加えた。混合物を 1 8 0 °C で 1 時間攪拌し、 K₂C O₃ 固体と氷の上に注ぎ出し、 K₂C O₃ 1 0 % で洗浄し、 D C M で抽出した。水層を D C M で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。この画分をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤 : C H₂C l₂ / C H₃ O H / N H₄O H 9 4 / 6 / 0 . 5) 。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。この画分の一部 (6 g) を D I P E 及び 2 - プロパノンから結晶化させた。沈殿を濾過し、乾燥し、 3 . 1 6 g の (±) - 2 - [ヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 6 9) を得た。

【 0 0 8 5 】

同様にして、中間体 (1) を 2 - アミノ - ベンゼンチオールと反応させることにより化合物 (2 0 7) を製造した。

実施例 B . 2

化合物 (6 9) (0 . 0 6 5 3 モル) をキラルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン / エタノール / E t₃N 9 5 / 5 / 0 . 1 ; カラム : C H I R A L P A K A D 2 0 μ m) によりそのエナンチオマーに分離した。分割された画分を集め、それらの溶媒を蒸発させ、 D I P E 及び 2 - プロパノンから結晶化させ、 4 . 6 4 g (2 3 %) の (-) - 2 - [ヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 8 0) [α]²⁰_D = - 1 5 . 0 8 ° (c = C H₃ O H 中で 8 . 4 9 m g / m l) ; 及び 6 . 1 9 g (3 1 %) の (+) - 2 - [ヘキサ

10

20

30

40

50

ヒドロ - 1 - (フニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 81) 、 []²⁰_D = + 15.52° (c = CH₃OH 中で 8.70 mg / 5 ml) を得た。

実施例 B . 3

n - プチルリチウム (ヘキサン中で 1.6 M 、 0.164 モル) を -30 で N₂ 流下に、 THF (70 ml) 中の N - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン (0.164 モル) の混合物に滴下した。混合物を -70 に冷却した。THF (70 ml) 中の 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (0.0751 モル) の混合物を滴下した。混合物を 1 時間攪拌した。THF (60 ml) 中のヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 4 H - アゼピン - 4 - オン (0.0787 モル) の混合物を -70 で加えた。混合物を -70 で 2 時間攪拌し、 0 とし、水及び NH₄Cl 中に注ぎ出し、 DCM 及び少量のメタノールで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤 : CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 73 / 3 / 0.5) 。所望の画分を集め、溶媒を蒸発させ、 8.8 g の (±) - ヘキサヒドロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - オール (化合物 152) を得た。

実施例 B . 4

メタノール (20 ml) 中の化合物 (81) (0.0068 モル) の混合物を 40 で 3.10⁵ Pa (3 バール) の圧力下に、炭素上のパラジウム (1 g) を触媒として用いて水素化した。水素 (1 当量) の吸収の後、セライト上で触媒を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を ACN から結晶化させた。沈殿を濾過し、乾燥し、 0.95 g の (A) - 2 - (ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 102) を得た。

実施例 B . 5

ACN (80 ml) 中の化合物 (87) (0.011 モル) の混合物に K₂CO₃ (0.011 モル) 及び次いで 1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (0.011 モル) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を DCM 及び水中に取り上げた。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した (溶離剤 : CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 93 / 7 / 0.5) 。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を ACN から結晶化させた。沈殿を濾過し、乾燥し、 1.2 g の (±) - 2 - [ヘキサヒドロ - 1 - [(4 - メトキシ - フェニル) メチル] - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 101) を得た。

実施例 B . 6

ポリリン酸 (PPA) (10 g) を 160 に加熱した。化合物 (155) (0.0043 モル) を加えた。混合物を 20 分間攪拌し、冷却し、氷水中に注ぎ出し、 K₂CO₃ (粉末) で飽和させ、 CH₂Cl₂ / CH₃OH (95 / 5) で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を CH₃OH / CH₃CN 中に取り上げた。沈殿を濾過し、濯ぎ、乾燥し、 1.55 g (20.9%) の 2 - (2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 116) を得た。母層 (mother layer) を乾固するまで蒸発させ、 5.5 g の化合物 (116) と 2 - (2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン (化合物 115) の混合物を得た。

実施例 B . 7

DCM (80 ml) 中の化合物 (136) (0.0276 モル) の混合物を 5 に冷却した。3 - クロロベンゼンカルボペルオキソ酸 (3 - Chlorobenzenecarboxylic acid) (0.044 モル) を加えた。混合物を 5 に 1 時間保ち、次いで終夜室温とした。K₂CO₃ 10 % を加えた。混合物を K₂CO₃ (粉末) で飽

和させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 92 / 8 / 0.5$ ）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させ、6.5 g (74.7%) の(±)-1-(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)-4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1H-アゼピン, N4-オキシド（化合物161）を得た。

実施例 B . 8

3-クロロベンゼンカルボペルオキソ酸（3-chlorobenzene carboperoxoic acid）(0.0157モル)を室温でDCM(80ml)中の化合物(69)(0.013モル)の混合物に分けて加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液を加えた。混合物をDCMで抽出し、 K_2CO_3 を飽和させ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 2\text{-プロパノール}$ で再度抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を40未満の温度で蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 88 / 12 / 1$ ）。2つの純粋な画分を集め、それらの溶媒を蒸発させ、2.3 g の(A)-2-[ヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン, N-オキシド（化合物113）及び1.6 g の(B)-2-[ヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン, N-オキシド（化合物114）を得た。

実施例 B . 9

$\text{NaH} 80\%$ (0.0195モル)を5においてDMF(100ml)中の化合物(±)-2-[ヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-イル]-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(0.0195モル)の混合物に分けて加えた。混合物を15分間攪拌した。2-ブロモ-1-フェニルエタノン(0.0214モル)を加えた。混合物を30分間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 97 / 3 / 0.1$ ）。3つの純粋な画分を集め、それらの溶媒を蒸発させ、 $\text{HCl} / 2\text{-プロパノール}$ を用いて塩酸塩(1:2)に転換し、2-ブロパノールから結晶化させ、3.3 g の(±)-2-[2-[ヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-1-フェニルエタノン塩酸塩(1:2)（化合物76）を得た。

実施例 B . 10

HC1-3N (35ml)及びTHF(35ml)中の化合物(143)(0.00838モル)の溶液を室温で終夜攪拌し、 K_2CO_3 固体で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 90 / 10 / 0.5$ ）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を2-ブロパノンから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、1.54 g の(±)-ヘキサヒドロ-4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-オール（化合物149）を得た。

実施例 B . 11

メタノール(50ml)中の化合物(54)及び化合物(55)の混合物を40において、 5.10^5Pa (5バール)の圧力下に、触媒として炭素上のパラジウム(0.45g)を用いて8時間水素化した。水素(1当量)の吸収の後、セライトを介して触媒を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH} 90 / 10 / 1$ ）。純粋な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、1.8 g の化合物(14)を得た。

実施例 B . 12

10

20

30

40

50

メタノール(100ml)中の化合物(27)(0.0059モル)の混合物を5で攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(0.0059モル)をN₂流下で分けて加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、水を用いて加水分解した。メタノールを蒸発させた。残留物をDCM中に取り上げ、混合物を抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をエタン二酸塩(1:2)に転換した。混合物を2-プロパノンから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、2.37gの化合物(29)を得た。

実施例B.13

2-プロパノン(80ml)中の化合物(31)(0.00659モル)及びヨウ化メチル(0.00923モル)の混合物を室温で12時間攪拌した。沈澱を濾過し、2-プロパノンで洗浄し、乾燥し、2.45gの化合物(154)を得た。

10

実施例B.14

HCl 12N(50ml)中の化合物(161)の混合物を終夜攪拌し、且つ還流させた。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をK₂CO₃10%中に取り上げ、K₂CO₃粉末を用いて飽和させた。混合物をCH₂Cl₂/CH₃OH 90/10で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をCH₃OH/CH₃CN/DIPEから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、1.2gの化合物(162)を得た。

実施例B.15

水中のHBr 48%(60ml)中の化合物(126)(0.00594モル)の混合物を90で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をK₂CO₃の溶液で洗浄し、酢酸エチル及びDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に取り上げた。混合物を析出させた。沈澱を濾過し、乾燥し、0.8gの化合物(127)を得た。

20

実施例B.16

メタノール(20ml)中の化合物(92)(0.006モル)の混合物を室温で3.10⁵Pa(3バール)の圧力下に、触媒としてラネイニッケル(2g)を用いて2時間水素化した。水素(3当量)の吸収の後、セライトを介して触媒を濾過し、濾液を蒸発させ、2.1gの化合物(105)を得た。

実施例B.17

トリエチルアミン(2.9ml)及びDCM(30ml)中の化合物(87)(0.0139モル)の混合物を室温で15分間攪拌した。3-ピリジンカルボン酸(0.0209モル)を加えた。DCM(30ml)中の1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(0.0209モル)の混合物を5でN₂流下において加えた。DCM(30ml)中のN,N'-メタンテトライル-ビスシクロ-ヘキサンアミン(0.0209モル)の混合物を滴下した。混合物を室温で6時間攪拌した。沈澱を濾過した。濾液を水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0.5)。2つの画分を集め、それらの溶媒を蒸発させた。両画分を合わせ、DCM及びDIPEから結晶化させ、2.3gの化合物(118)を得た。

30

実施例B.18

DMF(40ml)中の、実施例B.6で製造した化合物(115)及び(116)の混合物にトリエチルアミン(0.0111モル)を加えた。混合物を氷-浴上で冷却した。塩化メタンスルホニル(0.01モル)を加えた。混合物を5で1時間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌した。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をDCMと水の混合物中に取り上げた。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1)、2-プロパノン及びDIPEから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、1.25gの化合物(180)を得た(融点>260)。

40

実施例B.19

DMF(60ml)中の、実施例B.6で製造した化合物(115)(0.007モル)

50

) 及び(116)(0.007モル)の混合物にトリエチルアミン(0.0168モル)を加えた。混合物を5で冷却し、塩化2-フェニルアセチル(0.0154モル)を加えた。混合物を5で1時間、次いで室温で終夜攪拌し、乾固するまで蒸発させ、DCMと水の混合物中に取り上げた。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.2)。2つの画分を集め、溶媒を蒸発させた。1つの画分をCH₃CN/DIPEから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し、0.25gの化合物(182)を得た(融点169)。第2の画分をCH₃CN/DIPEから結晶化させた。沈澱を濾過し、乾燥し:1.55gの化合物(183)を得た(融点157)。

10

実施例B.20

トルエン(60ml)中の化合物(87)(0.0185モル)の混合物に、室温においてトリエチルアミン(0.037モル)、次いでクロロギ酸エチル(0.074モル)を滴下した。混合物を95で2時間攪拌し、氷水中に注ぎ出し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.5)。1つの画分を集め、溶媒を蒸発させ、3.7gの化合物(187)を得た。

実施例B.21

2-プロパノール(30ml)中の化合物(187)(0.0083モル)及び水酸化カリウム(0.053モル)の混合物を終夜攪拌し、且つ還流させ、氷水中に注ぎ出し、DCMで抽出し、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。混合物をジエチルエーテル/DIPE中に取り上げた。沈澱を濾過し、洗浄し、乾燥し、1.45gの化合物(188)を得た(融点141)。

20

実施例B.22

オキシ塩化リン(50ml)中の5,6-ジアミノニコチン酸メチル(0.0104モル)及びヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-カルボン酸(0.0087モル)の混合物を110で8時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。K₂CO₃/H₂Oを用いて残留物を塩基性にした。混合物をK₂CO₃で飽和させ、酢酸エチルとイソプロパノールの混合物で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 95/5/0.5)、CH₃CN/DIPEから結晶化させ、1.02gの化合物(217)を得た(融点150)。

30

実施例B.23

a) DCM(40ml)中の3-アミノ-2-ピリジノール(0.018モル)の混合物を5に冷却した。トリエチルアミン(0.0216モル)を加えた。ACN(40ml)中のヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-4-カルボニルクロリド(0.018モル)の混合物を加えた。混合物を5で1時間攪拌し、次いで室温で終夜攪拌し、水中に注ぎ出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をさらに精製せずに用い、中間体(12)を得た。

40

b) オキシ塩化リン(80ml)中の中間体(12)(0.018モル)の混合物を終夜攪拌し、且つ還流させた。オキシ塩化リンを乾固するまで蒸発させた。残留物をK₂CO₃10%中に取り上げ、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し(溶離剤:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 90/10/0.1)、ACNから結晶化させ、エタン二酸塩に転換し、0.8gの化合物(213)を得た(融点102)。

実施例B.24

キシレン(150ml)中のN-(2-アミノ-3-ピリジニル)ヘキサヒドロ-1-(フェニルメチル)-1H-アゼピン-3-カルボキシアミド(0.0151モル)及びAPTS(0.1g)の混合物を12時間攪拌し、且つ還流させ、蒸発させ、K₂CO₃1

50

0 % / C H₂C l₂中に取り上げた。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：C H₂C l₂ / C H₃O H / N H₄O H 96 / 4 / 0 . 5 から 90 / 10 / 0 . 5）。純粹な画分を集め、C H₃C N / D I P E から結晶化させ、2 . 57 g の化合物（195）を得た（融点 139）。

実施例 B . 2 5

H M P T (33 m l) 中の N - (2 - クロロ - 3 - ピリジニル) ヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - カルボキシアミド (0 . 0 9 6 モル)、L a w e s s o n ' s 試薬 (0 . 0 0 9 6 モル) の混合物を 150 で終夜攪拌した。混合物を K₂C O₃ / 氷中に注ぎ出し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：C H₂C l₂ / C H₃O H / N H₄O H ; 97 . 5 / 2 . 5 / 0 . 1）。純粹な画分を集め、溶媒を蒸発させた。残留物を 2 - プロパノン中に溶解し、エタン二酸塩に転換した。沈澱を濾過し、乾燥し、0 . 52 g の化合物（218）を得た（融点 163）。

実施例 B . 2 6

1 , 2 - ジクロロエタン (20 m l) 中のクロロギ酸 1 - クロロエチル (0 . 0 1 8 8 モル) の混合物を 1 , 2 - ジクロロエタン (100 m l) 中の化合物（207）(0 . 0 1 7 2 モル) の混合物に 0 で滴下した。混合物を室温とし、次いで 80 で 1 時間攪拌した。溶媒を乾固するまで蒸発させた。メタノール (60 m l) を加えた。混合物を室温に 12 時間保ち、次いで 30 分間攪拌し、且つ還流させた。溶媒を蒸発させた。K₂C O₃ (10 %) / C H₂C l₂ を加えた。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を A C N から結晶化させ、0 . 9 g の化合物（220）を得た。

実施例 B . 2 7

T H F (30 m l) 中の化合物（171）(0 . 0 1 5 モル) の混合物を 0 に冷却した。水素化ナトリウム（油中で 60 %）(0 . 0 1 5 モル) を分けて加えた。硫酸ジメチル (0 . 0 1 6 5 モル) を滴下した。混合物を 0 から室温で 4 時間攪拌し、氷中に注ぎ出し、D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製し（溶離剤：C H₂C l₂ / C H₃O H / N H₄O H ; 95 / 5 / 0 . 1）、4 . 5 g の化合物（175）を得た。

実施例 B . 2 8

ギ酸 (50 m l) 中のカルバモジチオ酸 4 - [[[ヘキサヒドロ - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - アゼピン - 4 - イル] カルボニル] アミノ] - 3 - ピリジニルジエチルエステル (0 . 0 0 8 7 6 モル) の混合物を 100 で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を氷上に注ぎ出し、K₂C O₃（粉末）を用いて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を 2 - プロパノン中に溶解し、塩酸塩に転換した。沈澱を濾過し、乾燥し：1 . 1 6 g の化合物（215）を得た（融点 184）。

実施例 B . 2 9

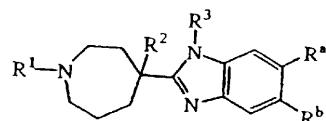
A C N (100 m l) 中の化合物（87）(0 . 0 0 8 3 モル) の混合物に 2 - ベンゾフランカルボキシアルデヒド (0 . 0 0 9 1 5 モル)、次いで N a B H₃C N (0 . 0 0 1 モル) を室温で加えた。室温で酢酸 (1 . 8 m l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、K₂C O₃ (10 %) 中に注ぎ出し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を 10 m l の 2 - プロパノール / H C l (5 N) 中のメタノール中に取り上げた。混合物を終夜攪拌し、且つ還流させた。溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物を K₂C O₃ (10 %) 中に取り上げた。混合物を D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、溶媒を乾固するまで蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製した（溶離剤：C H₂C l₂ / C H₃O H / N H₄O H ; 95 / 5 / 0 . 2 ; 2 - プロパノン / C H₃C N）。沈澱を濾過し、乾燥し、0 . 9 g の化合物（236）を得た（融点 125）。

表 F - 1 ~ F - 6 は上記の実施例の 1 つに従って製造された化合物を挙げている。表中で以下の略字を用いた： . C₂H₂O₄ はエタン二酸塩を示す。

【0087】

【表 1】

表1:



化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ^a	R ^b	物理的データ
1	B.3	フェニルメチル	OH	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	-
2	B.4	H	OH	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	.H ₂ O (2:1); 融点 160.3°C
3	B.4	H	H	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 融点 129.7°C
4	B.4	CH ₃	OH	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	融点 127.2°C
5	B.5	4-メキシ-フェニルエチル	OH	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	.(E)-2-ブテン二酸塩 (1:1); 融点 232.2°C
6	B.3	フェニルメチル	OH	H	H	H	融点 150.5°C
7	B.3	CH ₃ CH ₂ OCO-	OH	H	H	H	融点 228.1°C
8	B.4	H	H	H	H	H	融点 252.3°C
9	B.5	(CH ₃) ₃ CO-CO-	H	H	H	H	融点 215.5°C
10	B.3	4-メキシ-フェニルエチル	OH	H	H	H	融点 176°C
11	B.3	CH ₃	OH	H	H	H	融点 216°C
12	B.11	フェニルメチル	H	H	H	H	融点 220°C
13	B.11	4-メキシ-フェニルエチル	H	H	H	H	融点 163°C
14	B.11	CH ₃	H	H	H	H	融点 > 260°C
15	B.3	フェニルメチル	OH	H	CH ₃	CH ₃	-
16	B.3	フェニルメチル	OH	H	Cl	Cl	-
17	B.3	フェニルメチル	OH	H	Cl	Cl	.HCl(1:2); 融点 152°C
18	B.3	CH ₃ CH ₂ OCO-	OH	H	CH ₃	CH ₃	-
19	B.3	CH ₃ CH ₂ OCO-	OH	H	Cl	Cl	-
20	B.3	3-クロロ-フェニルメチル	OH	H	H	H	-
21	B.3	フェニルメチル	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	-
22	B.3	4-クロロ-フェニルメチル	OH	H	H	H	-

【0088】

【表 2】

10

20

30

40

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ^a	R ^b	物理的データ
23	B.3	2-クロロ-フェニルメチル	OH	H	H	H	-
24	B.3	フェニルエチル	OH	H	H	H	-
25	B.3	CH ₃ CH ₂ OCO-	OH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	-
26	B.1	フェニルメチル	H	CH ₃	H	H	.HCl(1:2).H ₂ O(1:1); 融点 170°C
27	B.9	フェニルメチル	H	フェニル-CO-CH ₂	H	H	融点 138°C
28	B.9	フェニルメチル	H	フェニル-メチル	H	H	.HCl(1:2).H ₂ O(1:1); 融点 190°C
29	B.12	フェニルメチル	H	フェニル-CH(OH)-CH ₂	H	H	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 融点 115°C
171	B.1	フェニルメチル	H	H	CH ₃	CH ₃	融点 114°C
172	B.4	H	H	H	CH ₃	CH ₃	融点 138°C
173	B.1	フェニルメチル	H	H	CH ₃	H	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); 融点 114°C
174	B.4	H	H	H	CH ₃	H	融点 206°C
175	B.27	フェニルメチル	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
176	B.4	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	.HCl (1:2).H ₂ O (1:1); 融点 248°C

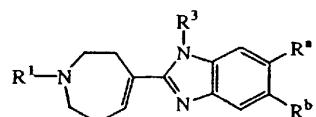
10

20

【0089】

【表3】

表2:



化合物番号	実施例番号	R^1	R^3	R^a	R^b	物理的データ
30	B.6	フェニルメチル	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	-
31	B.6	フェニルメチル	H	H	H	融点 221.9°C
32	B.6	4-メトキシ-フェニルメチル	H	H	H	融点 152°C
33	B.6	CH ₃	H	H	H	融点 208°C
34	B.6	H	H	H	H	.HCl(1:2); 融点 260°C
35	B.6	フェニルメチル	H	CH ₃	CH ₃	融点 222°C
36	B.6	フェニルメチル	H	Cl	Cl	融点 197°C
37	B.6	H	H	CH ₃	CH ₃	.HCl(1:2) .H ₂ O(1:1)
38	B.6	H	H	Cl	Cl	196°C
39	B.6	3-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 202°C
40	B.6	4-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 217°C
41	B.6	2-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 195°C
42	B.6	フェニルエチル	H	H	H	融点 158°C
43	B.6	フェニルメチル	H	CH ₃ O	CH ₃ O	融点 186°C
44	B.14	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 融点 > 250°C
45	B.6	H	H	H	H	-
46	B.5	ベンゾイル	H	H	H	融点 191°C
47	B.9	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H	融点 100°C
48	B.9	フェニルメチル	フェニルCO-CH ₂	H	H	融点 166°C
49	B.9	フェニルメチル	CH ₃	H	H	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 融点 172°C
50	B.9	フェニルメチル	CH ₃ CH ₂	H	H	融点 92°C

10

20

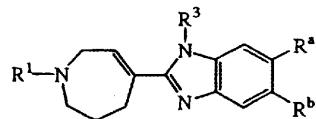
30

40

【0090】

【表4】

表3:



化合物番号	実施例番号	R ¹	R ³	R ^a	R ^b	物理的データ
51	B.6	フェニルメチル	4-フルオロ-フェニルメチル	H	H	-
52	B.6	フェニルメチル	H	H	H	融点 176.4°C
53	B.6	4-メキシ-フェニルエチル	H	H	H	融点 144°C
54	B.6	CH ₃	H	H	H	融点 196°C
55	B.6	H	H	H	H	融点 218°C
56	B.6	フェニルメチル	H	CH ₃	CH ₃	融点 178°C
57	B.6	フェニルメチル	H	Cl	Cl	融点 158°C
58	B.6	H	H	CH ₃	CH ₃	.HCl (1:2) .H ₂ O (1:1)
59	B.6	H	H	Cl	Cl	融点 234°C
60	B.6	3-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 160°C
61	B.6	4-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 148°C
62	B.6	2-クロロ-フェニルメチル	H	H	H	融点 60°C
63	B.6	フェニルメチル	H	H	H	融点 166°C
64	B.6	フェニルメチル	H	CH ₃ O	CH ₃ O	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) 融点 220°C
65	B.6	CH ₃ CH ₂ OCO-	H	CH ₃ O	CH ₃ O	-
66	B.14	H	H	CH ₃ O	CH ₃ O	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2) .H ₂ O (1:1); 融点 95°C
67	B.9	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H	融点 80°C
68	B.9	フェニルメチル	フェニル-CO-CH ₂	H	H	融点 130°C

【0091】

【表5】

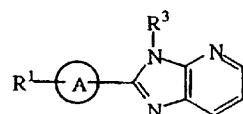
10

20

30

40

表4:



化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
69	B.1	フェニルメチル		H	融点 138°C
71	B.4	H		H	.HCl (1:2); 融点 238°C
72	B.3	フェニルメチル		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	-
73	B.1	フェニルメチル		H	融点 150°C
74	B.1	フェニルメチル		CH ₃	.HCl (1:2); 融点 202°C
75	B.9	フェニルメチル		フェニルメチル	.HCl(1:2) .H ₂ O(1:1); 融点 130°C
76	B.9	フェニルメチル		フェニルCOCH ₂ ⁻	.HCl(1:2); 融点 150°C
77	B.1	フェニルメチル		CH ₃	-
78	B.4	H		CH ₃	.HCl(1:2) .H ₂ O(1:1); 融点 192°C
79	B.4	H		H	.HCl(1:2); 融点 190°C
80	B.2	フェニルメチル		H	(A); [α] _D ²⁰ = -15.08° (c = メタノール中で 8.49 mg/1 ml); 融点 140°C
81	B.2	フェニルメチル		H	(B); [α] _D ²⁰ = 15.52° (c = メタノール中で 8.70 mg/1 ml); 融点 138°C

【0092】

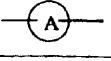
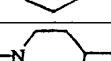
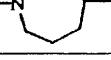
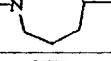
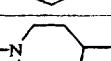
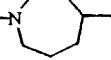
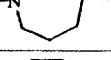
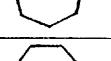
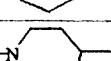
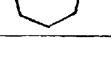
【表6】

10

20

30

40

化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
82	B.9	フェニルメチル		フェニルメチル	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 融点197°C
83	B.1	2-クロロ-フェニルメチル		H	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1), 融点212°C
84	B.5	フェニルカルボニル		H	.HCl(1:2); 融点94°C
85	B.1	3-クロロ-フェニルメチル		H	.C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); 融点228°C
86	B.1	4-ビリジニルメチル		H	.HCl(1:3); 融点272°C
87	B.4	H		H	-
88	B.5	4-フルオロ-フェニルメチル		H	融点 118°C
89	B.5	3,4-ジクロロ-フェニルメチル		H	融点 120°C
90	B.5	4-メチル-フェニルメチル		H	融点 144°C
91	B.5	CH ₃ -CO-		H	.HCl(1:1); 融点199°C
92	B.5	4-ニトロ-フェニルメチル		H	融点 154°C
93	B.5	2-ビリジニルメチル		H	融点 115°C
94	B.5	フェニル-SO ₂ -		H	融点 202°C
95	B.5	CH ₃ -SO ₂ -		H	融点 220°C
96	B.5	CF ₃ -CO-		H	(A); [α] _D ²⁰ = -29.38° (c = メタノール中で 8.51 mg/1 ml); 融点165°C

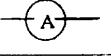
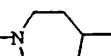
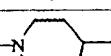
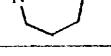
【0093】

【表7】

10

20

30

化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
97	B.5	CF ₃ -CO-		H	(B); [α] _D ²⁰ = 28.37 (c = メタノール中で 9.13 mg/1 ml); 融点 165°C
98	B.5	2-ナフタニル-メチル		H	融点 101°C
99	B.5	3,4-ジメチル-フェニルメチル		H	融点 112°C
100	B.5	2-キノリニル-メチル		H	融点 131°C
101	B.5	4-トキシ-フェニルメチル		H	融点 136°C
102	B.4	H		H	(A); [α] _D ²⁰ = 19.16° (c = 1N HCl 中で 11.17 mg/2 ml); 融点 164°C
103	B.1	フェニル-メチル		H	(Z)-2-ブテン二酸塩(1:2)
104	B.1	フェニルメチル		H	2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸塩(1:1) ·H ₂ O(1:1); 融点 100°C
105	B.16	4-アミノ-フェニルメチル		H	-
106	B.2	フェニルメチル		H	(Z)-2-ブテン二酸塩(1:1); (B); [α] _D ²⁰ = 18.02° (c = メタノール中で 10.43 mg/2 ml); 融点 149°C
107	B.4	H		H	(B); [α] _D ²⁰ = -17.77° (c = 1N HCl 中で 9.68 mg/2 ml); 融点 163°C

【0094】

【表8】

10

20

30

化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
108	B.2	フェニルメチル		H	(B); $[\alpha]_D^{20} = 18.83^\circ$ (c = メタノール中で 11.47 mg/2 ml); 2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパン-トリカルボン酸塩(1:1) H ₂ O(1:1)
109	B.1	フェニルメチル		H	.(E)-2-ブテン二酸塩(1:1); 融点 190°C
110	B.1	フェニルメチル		H	.HBr (1:2).H ₂ O (1:1); 融点 240°C
111	B.3	CH ₃ CH ₂ OCO-		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	-
112	B.10	CH ₃ CH ₂ OCO-		H	融点 212°C
113	B.8	フェニルメチル		H	(A); 融点 206°C
114	B.8	フェニルメチル		H	(B); 融点 181°C
115	B.6	H		H	-
116	B.6	H		H	融点 238°C
117	B.5	4-メチル-フェニルメチル		H	融点 184°C
118	B.17	3-ヒドロシニル-カルボニル		H	.H ₂ O(1:1); 融点 100°C
119	B.5	CH ₃ CO-		H	融点 209°C
120	B.5	4-フルオロ-フェニルメチル		H	融点 143°C
121	B.6	4-フルオロ-フェニルメチル		H	融点 208°C

【0095】

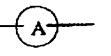
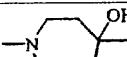
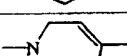
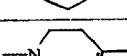
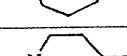
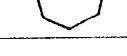
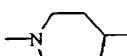
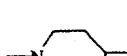
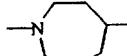
【表9】

10

20

30

40

化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
122	B.6	4-フルオロフェニルメチル		H	融点 206°C
123	B.3	4-フルオロフェニルメチル		CH ₃ SO ₂ ⁻	-
124	B.5	4-メキシフェニルメチル		H	融点 185°C
125	B.5	4-メキシフェニルメチル		H	融点 176°C
130	B.5	フェニル SO ₂ ⁻		H	融点 243°C
135	B.5	2-ナフタニルメチル		H	融点 229°C
136	B.5	(CH ₃) ₃ C-CO-		H	融点 153°C
137	B.2	フェニルメチル		H	(B); $[\alpha]_D^{20} = 25.29^\circ$ (c = メタノール中で 11.39 mg/2 ml); .HBr (1:2).H ₂ O (1:1); 融点 214°C
138	B.2	フェニルメチル		H	(A); $[\alpha]_D^{20} = -21.85^\circ$ (c = メタノール中で 11.35 mg/2 ml); .HBr (1:3).H ₂ O (1:1); 融点 170°C
139	B.5	1,3-ヘンゾジオキソイルメチル		H	融点 60°C
140	B.5	フェニルメチルカルボニル		H	融点 55°C
177	B.5	フェニルエチル		H	融点 111°C
178	B.5	2,3-ジメチルフェニルメチル		H	融点 161°C

【0096】

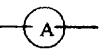
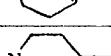
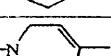
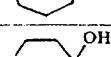
【表10】

10

20

30

40

化合物番号	実施例番号	R ¹		R ³	物理的データ
179	B.5	3,4-ジメチルフェニルメチル		H	融点 187°C
180	B.18	CH ₃ -SO ₂ ⁻		H	融点 >260°C
181	B.5	2-ピリジニルメチル		H	融点 175°C
182	B.19	フェニルメチルカルボニル		H	融点 169°C
183	B.19	フェニルメチルカルボニル		H	融点 157°C
184	B.1	フェニル		H	融点 175°C
185	B.17	2-ピリジニルカルボニル		H	融点 171°C
186	B.17	3-ピリジニルカルボニル		H	融点 182°C
187	B.20	エトキシカルボニル		エトキシカルボニル	-
188	B.21	エトキシカルボニル		H	融点 141°C
189	B.5	3-メキシフェニルメチル		H	融点 111°C
190	B.3	フェニル		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	-
191	B.10	フェニル		H	-
192	B.6	フェニル		H	融点 228°C
193	B.5	3,4-ジクロロフェニルメチル		3,4-ジクロロフェニルメチル	融点 99°C
194	B.5	3,4-ジクロロフェニルメチル		H	融点 184°C

【0097】

【表11】

10

20

30

40

化合物番号	実施例番号	R ¹	R ²	R ³	物理的データ
195	B.24	フェニルメチル		H	融点139°C
196	B.5	3-ピリジニルメチル		H	融点203°C; .HCl (1:3).H ₂ O (1:1)
197	B.3	フェニルメチル		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	-
198	B.5	4-シアノフェニルメチル		H	融点155°C
199	B.5	3-シアノフェニルメチル		H	融点219°C
200	B.5	2-シアノフェニルメチル		H	融点172°C; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:2)
201	B.5	4-シアノフェニルメチル		H	融点241°C
232	B.5	2-フラニル		H	融点128°C
233	B.5	2-フラニル		H	融点169°C
234	B.19	フェニルオキシカルボニル		H	融点136°C
235	B.19	フェニルメチルオキシカルボニル		H	融点124°C
236	B.29			H	融点125°C

【0098】

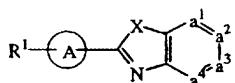
【表12】

10

20

30

表5:



化合物番号	実施例番号	R¹	-A-	X	-a¹=a²=a³=a⁴-	物理的性質
141	B.1	フェニルメチル		O	-CH=CH-CH=CH-	融点 176°C
142	B.1	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-N=CH-	融点 114°C
143	B.3	フェニルメチル		N-SO₂⁻ N(CH₃)₂	-CH=CH-CH=N-	-
144	B.6	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 170°C
145	B.6	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 174°C
146	B.1	フェニルメチル		O	-N=CH-N=C(NH₂)- .C₂H₂O₄ (1:2) .H₂O (1:1); 融点 105°C	20
147	B.1	フェニルメチル		N-H	-C(CH₃)=CH-CH=N-	融点 100°C
148	B.1	フェニルメチル		N-H	-N=CH-N=C(OH)- .C₂H₂O₄ (1:1) .H₂O (1:2); 融点 150°C	30
149	B.10	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 159°C
150	B.1	フェニルメチル		O	-CH=CH-CH=N-	.C₂H₂O₄ (1:1); 融点 80°C
151	B.1	フェニルメチル		N-H	-CH=C(Br)-CH=N-	融点 167°C
152	B.3	フェニルメチル		N-CH₃	-CH=CH-CH=N-	-

【0099】

【表13】

化合物番号	実施例番号	R ¹		X	-a ¹ =a ² -a ³ =a ⁴ -	物理的データ
153	B.6	フェニルメチル		N-CH ₃	-CH=CH-CH=N-	.HCl(1:3)
154	B.13	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=CH-	融点 168°C
155	B.4	H		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 254°C
156	B.5	CH ₃ SO ₂ -		N-SO ₂ -CH ₃	-CH=CH-CH=N-	融点 207°C
157	B.3	CH ₃ CH ₂ O(CO)-		NSO ₂ - (N(CH ₃) ₂)	-CH=CH-CH=N-	-
158	B.3	4-フルオロ-フェニルメチル		NSO ₂ (N(CH ₃) ₂)	-CH=CH-CH=N-	-
159	B.3	フェニルメチル		NSO ₂ N(CH ₃) ₂	-CH=C(Br)-CH=N-	-
160	B.1	フェニルメチル		N-H	-N=CH-CH=N-	融点 198°C
161	B.7	(CH ₃) ₃ C(CO)-		N-H		融点 >260°C
162	B.14	H		NH		.H ₂ O (1:2)
163	B.5	フェニルメチル		N-H		融点 149°C
202	B.6	フェニルメチル		NH	-C(CH ₃)=CH-CH=N-	融点 220°C
203	B.3	フェニルメチル		NSO ₂ N(CH ₃) ₂	-CH=C(CH ₂ CH ₃)-C(CH ₃)=N-	-
204	B.15	フェニルメチル		N-H	-C(OH)=CH-CH=N-	融点 >260°C
205	B.5	フェニルエチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 195°C

【0100】

【表14】

化合物番号	実施例番号	R ¹		X	-a ¹ =a ² -a ³ =a ⁴ -	物理的性質
206	B.15	4-ヒドロキシフェニル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 118°C
207	B.1	フェニルメチル		S	-CH=CH-CH=CH-	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 融点 141°C
208	B.3	フェニル		NSO ₂ N(CH ₃) ₂	-CH=CH-CH=N-	-
209	B.13	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=CH-	融点 172°C
210	B.3	フェニルメチル		S	-CH=CH-CH=CH-	融点 90°C
211	B.10	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	-
212	B.6	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 191°C
213	B.23	フェニルメチル		O	-N=CH-CH=CH-	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 融点 102°C
214	B.6	フェニルメチル		S	-CH=CH-CH=CH-	融点 84°C
215	B.28	フェニルメチル		S	-CH=N-CH=CH-	.HCl (1:2); 融点 184°C
216	B.13	フェニルメチル		S	-CH=CH-CH=CH-	.H ₂ O (1:1); 融点 161°C
217	B.22	フェニルメチル		N-H	-CH=C(COOCH ₃)- CH=N-	融点 150°C
218	B.25	フェニルメチル		S	-N=CH-CH=CH-	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 融点 163°C

【0101】

【表15】

化合物番号	実施例番号	R ¹		X	-a ¹ =a ² -a ³ =a ⁴ -	物理的データ
219	B.13	フェニルメチル		N-H	-CH=CH-CH=N-	融点 >260°C
220	B.26	H		S	-CH=CH-CH=CH-	-
221	B.5	1,3-ベンゾ-ジオキシル-メチル		S	-CH=CH-CH=CH-	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
222	B.1	フェニルメチル		N-H	-C(CH ₃)=CH- C(CH ₃)=CH-	.C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 融点 224°C
223	B.4	H		N-H	-C(CH ₃)=CH- C(CH ₃)=CH-	.HCl (1:2); .H ₂ O (1:1); 融点 228°C
224	B.4	H		N-H	-C(OH)=CH-CH=N-	.HCl (1:2); 融点 200°C
225	B.26	H		S	-CH=CH-CH=CH-	.HCl (1:1); 融点 210°C

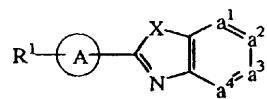
【0102】

【表16】

10

20

表6:



化合物番号	実施例番号	R ¹	-A-	-A'-X-	物理的データ
164	B.1	フェニルメチル			融点 162°C
165	B.4	H			融点 230°C
166	B.3	フェニルメチル			-
167	B.3	フェニルメチル			-
168	B.10	フェニルメチル			-
169	B.6	フェニルメチル			-
170	B.6	フェニルメチル			-

10

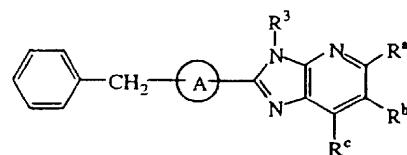
20

30

【0103】

【表17】

表7:



化合物番号	実施例番号		R ³	R ^a	R ^b	R ^c	物理的データ
70	B.1		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	.HCl (1:2) .H ₂ O (1:1); 融点 > 120°C
126	B.1		H	CH ₃ O	H	H	融点 126°C
127	B.15		H	OH	H	H	融点 118°C
128	B.15		H	H	OH	H	融点 226°C
129	B.1		H	H	OCH ₃	H	融点 173°C
131	B.3		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	H	Br	H	-
132	B.10		H	H	Br	H	融点 183°C
133	B.6		H	H	Br	H	-
134	B.6		H	H	Br	H	融点 233°C
226	B.3		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	H	H	CH ₃	-
227	B.6		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	融点 173°C
228	B.6		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	融点 161°C
229	B.3		(CH ₃) ₂ NSO ₂ ⁻	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
230	B.10		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	融点 144°C
231	B.22		H	H	H	CH ₃ O-	融点 124°C

【0104】

C. 薬理学的実施例

C. 1. 覚醒犬において電子的圧調節器により測定される胃緊張

圧力測定法により胃緊張を測定することはできない。従って電子的圧調節器を用いた。これは覚醒犬における胃緊張の生理学的パターン及び調節ならびにこの緊張への試験 - 化合物の影響を調べることを可能にする。

【0105】

圧調節器は空気注入系を含み、それは2重 - 内腔14 - Frenchポリビニル管により

10

20

30

40

50

超薄の軟弱なポリエチレンバッグ（最大容積： $\pm 700\text{ ml}$ ）に連結されている。一定の圧力に保たれた胃内のバッグ内の空気の容積における変化を記録することにより、胃緊張における変動を測定した。圧調節器は電子的フィードバックシステムによりバッグ内の空気の容積を変えて、胃内に導入され、空気で満たされた軟弱なバッグ内で一定の圧力（あらかじめ選ばれた）を保つ。

【0106】

かくして圧調節器は胃の運動活動（motor activity）（収縮又は弛緩）を一定の胃内圧力における胃内容積の変化（それぞれ減少又は増加）として測定する。圧調節器は電子的リレー（electronic relay）により空気注入・吸引系に連結された歪ゲージを含む。歪ゲージ及び注入系の両方は2重・内腔ポリビニル管により超薄ポリエチレンバッグに連結されている。圧調節器中のダイアルは胃内のバッグ内で保たれるべき圧力レベルの選択を可能にする。10

【0107】

体重が $7 \sim 17\text{ kg}$ の雌のビーグル犬をパブロフレーム（Pavlov frames）内で静かに立っているように訓練した。それらに全身麻酔下且つ無菌の予備注意下で胃カニューレを移植した。正中開腹の後、胃壁を介し、大弯及び小弯の間で縦方向に、Latarteの神経の 2 cm 上で切開した。二重巾着縫合（double purse string suture）によりカニューレを胃壁に固定し、下肋部の左四分円における刺創を介して取り出した。犬に2週間の回復期間を許した。20

【0108】

実験の開始時に、胃液又は食物残存物を除去するためにカニューレを開いた。必要な場合、 $40 \sim 50\text{ ml}$ の微温水を用いて胃を清浄化した。胃カニューレを介して胃の底内に圧調節器の超薄バッグを置いた。実験の間に胃内のバッグが容易に広がるのを確実にするために、非常に短時間、最大で 14 mmHg （約 1.87 kPa ）まで圧力を上げることにより、 $150 \sim 200\text{ ml}$ の容積をバッグ内に注入した。この手順を2回繰り返した。20

【0109】

6 mmHg （約 0.81 kPa ）の胃内圧力における60分間の安定化期間の後、試験化合物を 2 mmHg （ 0.27 kPa ）で皮下もしくは十二指腸内に投与した。 $0.63\text{ mg} / \text{kg}$ 皮下において試験化合物をスクリーニングした、すなわち胃容積における変化を測定する。スクリーニング手順の間に試験化合物が活性であることが示されたら、他の投薬量及び経路を試験した。表C-1は試験化合物（ $0.63\text{ mg} / \text{kg}$ ）の皮下投与から1時間後の、底の弛緩時の容積における平均最大変化（mlでの）をまとめている。30

【0110】

【表18】

表C-1:

化合物番号	容積における最大変化(平均)	化合物番号	容積における最大変化(平均)
35	272	130	35
69	87	133	61
80	55	145	160
81	183	154	54
122	138	169	53
124	49	170	31
125	222		

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 07D 417/04	(2006.01) C 07D 417/04
C 07D 471/04	(2006.01) C 07D 471/04 107A
C 07D 487/04	(2006.01) C 07D 471/04 107E
C 07D 498/04	(2006.01) C 07D 471/04 107Z
C 07D 513/04	(2006.01) C 07D 487/04 144
	C 07D 498/04 105
	C 07D 513/04 343

(72)発明者 ギルモン , ジエローム・エミール・ジョルジュ
フランス・エフ - 92787イシ - レ - ムーリヌオ・ティエスエイ91003・リュカミーユデス
ムーラン1・ジャンセンシラグエスエイ
(72)発明者 ソメン , フランソワ・マリア
ベルギー・ビー - 2340ビールセ・トゥルンホウトセベーグ30・ジャンセン・ファーマシュー
チカ・ナームローゼ・フエンノートシャツブ

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開昭58-79983(JP,A)
特開昭60-185777(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
CAplus/REGISTRY/MARPAT(STN)