

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4853934号
(P4853934)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int.Cl.

F 1

CO7D 401/06	(2006.01)	CO7D 401/06	
CO7D 471/04	(2006.01)	CO7D 471/04	1 2 1
CO7D 491/044	(2006.01)	CO7D 491/044	
CO7D 495/04	(2006.01)	CO7D 495/04	1 1 6
CO7D 519/00	(2006.01)	CO7D 519/00	

請求項の数 18 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-528572 (P2000-528572)
 (86) (22) 出願日 平成11年1月21日 (1999.1.21)
 (65) 公表番号 特表2002-501072 (P2002-501072A)
 (43) 公表日 平成14年1月15日 (2002.1.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/001266
 (87) 国際公開番号 W01999/037651
 (87) 国際公開日 平成11年7月29日 (1999.7.29)
 審査請求日 平成18年1月20日 (2006.1.20)
 (31) 優先権主張番号 09/010, 320
 (32) 優先日 平成10年1月21日 (1998.1.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/148, 823
 (32) 優先日 平成10年9月4日 (1998.9.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
 139, ケンブリッジ, ランズタウン
 ストリート 40
 (73) 特許権者 000001029
 協和発酵キリン株式会社
 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜

最終頁に続く

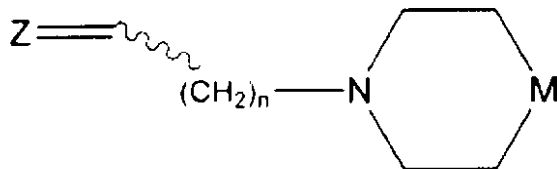
(54) 【発明の名称】 ケモカイン受容体アンタゴニストおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



{ 式中：

n は 1 ないし 4 の整数であり；

M は > C R¹ R² であり；

R¹ は - H、- OH、脂肪族基、- O - (脂肪族基)、- O - (置換された脂肪族基)、
 - SH、- S - (脂肪族基)、- S - (置換された脂肪族基)、- OC(O) - (脂肪族
 基)、- O - C(O) - (置換された脂肪族基)、- C(O)O - (脂肪族基)、- C(O)O
 - (置換された脂肪族基)、- CN、- COOH、- CO - NR³ R⁴ もしくは - NR³
 R⁴ であり；または、R¹ は M における環原子と M を含む環中の隣接する炭素原子との間
 の共有結合であり；

R² は - OH、アシル基、置換されたアシル基、- NR⁵ R⁶、脂肪族基、置換された

脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基；ベンジル基、置換されたベンジル基、非 - 芳香族複素環式基または置換された非 - 芳香族複素環式基であり；

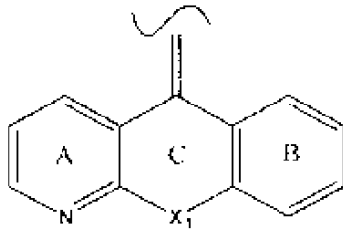
R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、- H、アシル基、置換されたアシル基、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非 - 芳香族複素環式基または置換された非 - 芳香族複素環式基であり；または

R^1 と R^2 、 R^3 と R^4 または R^5 と R^6 とは、それらが結合する原子と一緒にあって、置換されているかまたは置換されていない非 - 芳香族複素環式環を形成し；

該アシル基は脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニルまたは芳香族スルホニルであり；

Z は：

【化 2】



[式中：

X_1 は - S -、- CH_2 -、- CH_2 - CH_2 -、- CH_2 - S -、- S - CH_2 -、- O - CH_2 -、- CH_2 - O -、- NR_c - CH_2 -、- CH_2 - NR_c -、- SO - CH_2 -、- CH_2 - SO -、- S(O)₂ - CH_2 -、- CH_2 - S(O)₂ -、- CH = CH -、- NR_c - CO - または - CO - NR_c - であり；

R_c は - H、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基または置換されたベンジル基であり；

環 A および環 B は、独立して、置換されているかまたは置換されておらず；

該置換された脂肪族基は、電子吸引性基、ハロ、アジド、- COOH、- OH、- CO $NR^{24}R^{25}$ 、- $NR^{24}R^{25}$ 、- OS(O)₂ $NR^{24}R^{25}$ 、- S(O)₂ $NR^{24}R^{25}$ 、- SO₃H、- S(O)₂ NH₂、グアニジノ、- (O)_u - (CH₂)_t - C(O)O R^{20} 、- (O)_u - (CH₂)_t - OC(O) R^{20} 、- (O)_u - (CH₂)_t - C(O) - $NR^{21}R^{22}$ 、- (O)_u - (CH₂)_t - NHC(O)O - R^{20} 、- Q - H、- Q - (脂肪族基)、- Q - (置換された脂肪族基)、- Q - (アリール)、- Q - (芳香族基)、- Q - (置換された芳香族基)、- Q - (CH₂)_p - (置換されているかまたは置換されていない芳香族基)、- Q - (非 - 芳香族複素環式基)、- Q - (CH₂)_p - (非 - 芳香族複素環式基)、オキソ、エポキシ、非 - 芳香族複素環、ベンジル、置換されたベンジル、芳香族基および置換された芳香族基よりなる群から選択される 1 またはそれを超える置換基を含み；

該置換されたベンジル基、置換された芳香族基、および置換された場合の環 A または環 B は、電子吸引性基、ハロ、アジド、- CN、- COOH、- OH、- CONR²⁴R²⁵、- $NR^{24}R^{25}$ 、- OS(O)₂ $NR^{24}R^{25}$ 、- S(O)₂ $NR^{24}R^{25}$ 、- SO₃H、- S(O)₂ NH₂、グアニジノ、- (O)_u - (CH₂)_t - C(O)OR²⁰、- (O)_u - (CH₂)_t - OC(O) R^{20} 、- (O)_u - (CH₂)_t - C(O) - $NR^{21}R^{22}$ 、- (O)_u - (CH₂)_t - NHC(O)O - R^{20} 、- Q - H、- Q - (脂肪族基)、- Q - (置換された脂肪族基)、- Q - (アリール)、- Q - (芳香族基)、- Q - (置換された芳香族基)、- Q - (CH₂)_p - (置換されているかまたは置換されていない芳香族基)、- Q - (非 - 芳香族複素環式基)、- Q - (CH₂)_p - (非 - 芳香族複素環式基)、脂肪族基および置換された脂肪族基よりなる群から選択される 1 またはそれを超える置換基を含み；

該置換された非 - 芳香族複素環式基は、電子吸引性基、ハロ、アジド、- CN、- CO

10

20

30

40

50

OH、-OH、-CONR^{2 4}R^{2 5}、-NR^{2 4}R^{2 5}、-OS(O)₂NR^{2 4}R^{2 5}、-S(O)₂NR^{2 4}R^{2 5}、-SO₃H、-S(O)₂NH₂、グアニジノ、-(O)_u-(CH₂)_t-C(O)OR^{2 0}、-(O)_u-(CH₂)_t-OC(O)R^{2 0}、-(O)_u-(CH₂)_t-C(O)-NR^{2 1}R^{2 2}、-(O)_u-(CH₂)_t-NHC(O)O-R^{2 0}、-Q-H、-Q-(脂肪族基)、-Q-(置換された脂肪族基)、-Q-(アリール)、-Q-(芳香族基)、-Q-(置換された芳香族基)、-Q-(CH₂)_p-(置換されているかまたは置換されていない芳香族基)、-Q-(非-芳香族複素環式基)、-Q-(CH₂)_p-(非-芳香族複素環式基)、脂肪族基、置換された脂肪族基、=O、=S、=NH、=N(脂肪族)、=N(芳香族)および=N(置換された芳香族)よりなる群から選択される1またはそれを超える置換基を含み；

10

R^{2 0}、R^{2 1}およびR^{2 2}は、独立して、-H、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、非-芳香族複素環式基、-NHC(O)-O-(脂肪族基)、-NHC(O)-O-(芳香族基)もしくは-NHC(O)-O-(非-芳香族複素環式基)であり；または、

R^{2 1}とR^{2 2}とは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非-芳香族複素環式環を形成し；

tは0ないし3の整数であり；

uが0または1であり；

pは1ないし5であり；

Qは-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-OS(O)₂-、-C(O)-、-O
C(O)-、-C(O)O-、-C(O)C(O)-O-、-O-C(O)C(O)-、-C(O)NH
-、-NHC(O)-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NH-C(O)-NH-、
-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-N(R^{2 3})-、-C(NR^{2 3})NHNH-、
NHNHC(NR^{2 3})-、-NR^{2 4}C(O)-または-NR^{2 4}S(O)₂-であり；

20

R^{2 3}は-H、脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非-芳香族複素環式基であり；

R^{2 4}およびR^{2 5}は、独立して、-H、-OH、脂肪族基、置換された脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非-芳香族複素環式基であり；

該脂肪族基は飽和または不飽和のC₁-C₂₀炭化水素であり；

該電子吸引性基はアルキルアミノ、アルキルスルホニル、カルボキサミド、カルボン酸
アルキルエステル、-CH=NHまたは-NO₂であり；

30

該非-芳香族複素環式基の複素環は、O、NおよびSよりなる群から選択される1またはそれを超えるヘテロ原子を含む5ないし8員の非-芳香族環であり；および

該芳香族基はC₆芳香族炭素環、O、SおよびNよりなる群から選択される1またはそれを超えるヘテロ原子を含むC₅-C₆芳香族複素環、および1またはそれを超える他の環に縮合したC₆芳香族炭素環またはC₅-C₆芳香族複素環よりなる群から選択される
]}

で示される化合物またはその生理学上許容される塩。

【請求項2】

環Bが、-OH、ハロゲン、-O-(脂肪族基)、-O-(置換された脂肪族基)、-
O-(芳香族基)、-O-(置換された芳香族基)、電子吸引性基、-(O)_u-(CH₂)_t-C(O)OR^{2 0}、-(O)_u-(CH₂)_t-OC(O)R^{2 0}、-(O)_u
-(CH₂)_t-C(O)-NR^{2 1}R^{2 2}または-(O)_u-(CH₂)_t-NHC(O)O-R^{2 0}であり；ここに：

40

R^{2 0}、R^{2 1}またはR^{2 2}が、独立して、-H、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基もしくは非-芳香族複素環式基であるか；または

R^{2 1}とR^{2 2}とが、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非-芳香族複素環式環を形成し；

uが0または1であり；および

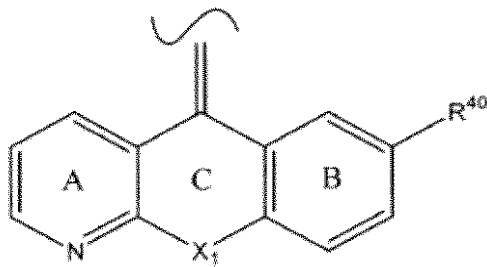
tが0ないし3の整数である、請求項1記載の化合物。

50

【請求項 3】

Z が：

【化 3】



10

[式中：

R^{40} が -OH、ハロゲン、脂肪族基、置換された脂肪族基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、Q - (脂肪族基)、Q - (置換された脂肪族基)、 $-O-$ (脂肪族基)、 $-O-$ (置換された脂肪族基)、 $-O-$ (芳香族基)、 $-O-$ (置換された芳香族基)、電子吸引性基、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O)OR^{20}$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - OC(O)R^{20}$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O) - NR^{21}R^{22}$ または $-(O)_u - (CH_2)_t - NHC(O)O - R^{20}$ であり；

R^{20} 、 R^{21} または R^{22} が、独立して、 $-H$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基もしくは非 - 芳香族複素環式基であるか；または

20

R^{21} と R^{22} とが、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非 - 芳香族複素環式環を形成し；

Q が $-NR^{24}C(O)-$ または $-NR^{24}S(O)_2-$ であり；

R^{24} および R^{25} が、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、脂肪族基または置換された脂肪族基であり；

u が 0 または 1 であり；および

t が 0 ないし 3 の整数である]

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^{40} が $-O - CH_3$ である請求項 3 記載の化合物。

30

【請求項 5】

R^1 が $-OH$ である請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 2 である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が置換されているかまたは置換されていない芳香族基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 がハロゲンで置換された芳香族基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 9】

R^2 が 4 - クロロフェニルである請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

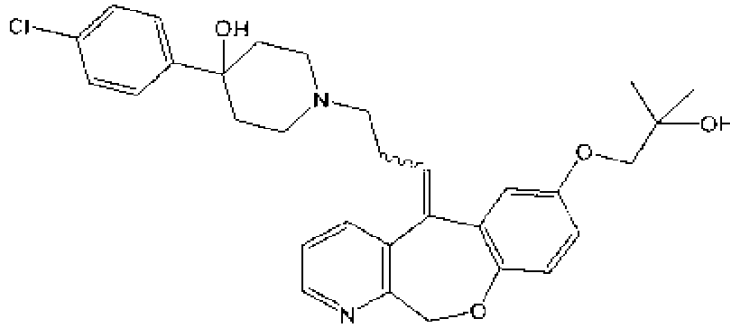
X_1 が $-CH_2 - O -$ である請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

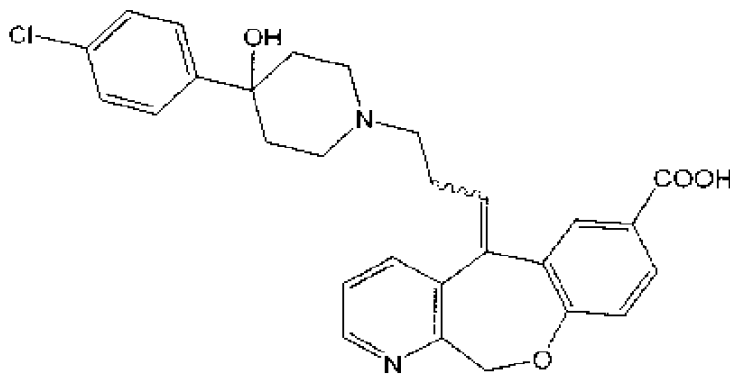
X_1 が $-CH_2 - S -$ または $-CH_2 - CH_2 -$ である請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

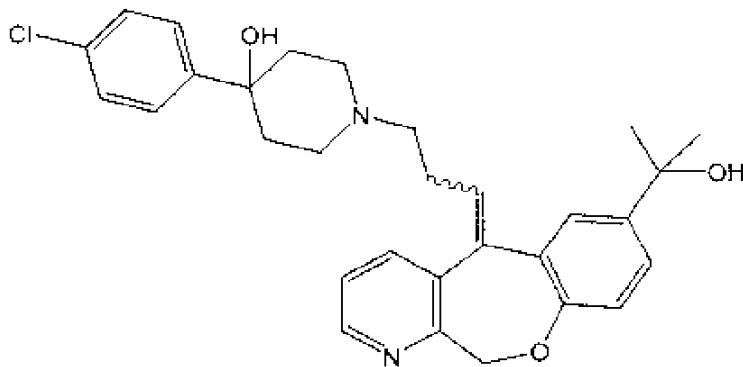
【化4】



10



20



30

、および
それらの生理学上許容される塩
から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項13】

R^1 が - H、- OH、脂肪族基、- O - (脂肪族基)、- O - (置換された脂肪族基)、
- SH、- S - (脂肪族基)、- S - (置換された脂肪族基)、- OC(O) - (脂肪族
基)、- O - C(O) - (置換された脂肪族基)、- C(O)O - (脂肪族基)、- C(O)O
- (置換された脂肪族基)、- CN、- COOH、- CO - NR³R⁴ または - NR³R⁴
である請求項1記載の化合物。

40

【請求項14】

R^1 が - H、- OH、脂肪族基、- O - (脂肪族基)、- O - (置換された脂肪族基)、
- SH、- S - (脂肪族基)、- S - (置換された脂肪族基)、- OC(O) - (脂肪族
基) または - O - C(O) - (置換された脂肪族基) であり；

R^2 が脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、

50

置換されたベンジル基、非 - 芳香族複素環式基または置換された非 - 芳香族複素環式基であり；および

X_1 が $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-NR_c-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CO-NR_c-$ であり；ここに：

R_c が脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基または置換されたベンジル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 が $-OH$ であって R^2 が置換されているかまたは置換されていない芳香族基である請求項 13 または 14 記載の化合物。

10

【請求項 16】

R^2 がハロゲンで置換された芳香族基である請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が 4 - クロロフェニルである請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

X_1 が $-CH_2-O-$ である請求項 13 ないし 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願

本願は、その全体的教示を出典明示して本明細書の一部とみなす、1998年1月21日に出願され、現在取下げられている米国特許出願番号09/010,320号の一部継続出願である、1998年9月4日に出願された米国特許出願番号09/148,823号の一部継続出願である。

20

【0002】

発明の背景

化学誘引物質であるサイトカインまたはケモカインは、白血球およびリンパ球の複数の連鎖の動員 (recruitment) および活性化を促進する前炎症 (proinflammatory) メディエーターのファミリーである。それは、活性化後に多種の組織細胞によって放出され得る。炎症の部位におけるケモカインの連続放出は、慢性炎症におけるエフェクター細胞の前進 (ongoing) 遊走を媒介する。現在までに特徴付けられたケモカインは、一次構造で関連している。それらは、4つの保存されたシステインを共有し、それらはジスルフィド結合を形成する。この保存されたシステイン・モチーフに基づき、該ファミリーは2つの主な分派に分けられ、C-X-Cケモカイン (ケモカイン) およびC-Cケモカイン (ケモカイン) と称呼され、それらにおいては、各々、最初の2つの保存されたシステインが介在する残基によって分離されているか、または隣接している (Baggiolini, M. および Dahinden, C.A., *Immunology Today*, 15: 127 - 133 (1994))。

30

【0003】

該C-X-Cケモカインには、インターロイキン8 (IL-8)、PF4 および好中球 - 活性化ペプチド - 2 (NAP-2) のごとき多数の効力のある好中球の化学誘引物質およびアクチベーターが含まれる。該C-Cケモカインには、RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、マクロファージ炎症性タンパク質1 および1 (MIP-1 およびMIP-1)、エオタキシン (eotaxin) およびヒト単球走化性タンパク質1-3 (MCP-1、MCP-2、MCP-3) が含まれ、それらは単球およびリンパ球の化学誘引物質およびアクチベーターとして特徴付けられているが、好中球に対しては化学誘引物質ではないようである。RANTES およびMIP-1 のごときケモカインは、喘息およびアレルギー性疾患のごとき呼吸器疾患を包含する広範なヒトの急性および慢性の炎症性疾患において関連付けられている。

40

【0004】

ケモカイン受容体は、共通の機構のシグナル伝達の作用を反映する構造特徴を共有するGタンパク質 - 共役型受容体 (GPCR) のスーパーファミリーのメンバーである (Gerard, C. および Gerard, N.P., *Annu. Rev. Immunol.*, 12: 775 - 808 (1994); Gerard, C. および

50

よびGerard, N.P., *Curr. Opin. Immunol.*, 6: 140 - 145 (1994))。保存された特徴には、親水性の細胞外および細胞内ループによって連結された、原形質膜にひろがる7つの疎水性ドメインが含まれる。大部分の一次配列のホモロジーは疎水性貫膜領域で発生しているが、親水性領域はより多様である。クローン化され、発現させたC - Cケモカインに対する第1の受容体は、ケモカインMIP - 1 およびRANTESを結合する。したがって、このMIP - 1 / RANTES受容体は、C - Cケモカイン受容体1と称呼された(CCR - 1ともいわれている; Neote, K.ら, *Cell*, 72: 415 - 425 (1993); Horuk, R.ら, WO 94/11504号, 1994年5月26日; Gao, J. - I.ら, *J. Exp. Med.*, 177: 1421 - 1427 (1993))。RANTESに応答して結合および/またはシグナル伝達する3つの受容体が特徴付けられている: CCR3はエオタキシン、RANTES、およびMCP - 3を含むケモカインの結合およびシグナル伝達を媒介し(Ponathら, *J. Exp. Med.*, 183: 2437 (1996))、CCR4はRANTES、MIP - 1 およびMCP - 1を含むケモカインを結合し(Powerら, *J. Biol. Chem.*, 270: 19495 (1995))、ならびにCCR5はMIP - 1、RANTESおよびMIP - 1を含むケモカインを結合する(Samsonら, *Biochem.*, 35: 3362 - 3367 (1996))。RANTESは、単球、好酸球およびT - 細胞のサブセットを含む種々の細胞タイプに対する走化性ケモカインである。これらの異なる細胞の応答は、全てが同一の受容体によって媒介されるとは限らず、CCR3についてすでに示されているごとく(Ponathら)、受容体CCR1、CCR4およびCCR5が白血球タイプの間の受容体の分布および機能において幾分かの選択性を示すことも可能であろう。特に、単球および循環性T - 細胞の記憶集団の指向化された遊走を誘導するRANTESの能力(Schall, T.ら, *Nature*, 347: 669 - 71 (1990))は、このケモカインおよびその受容体(群)が慢性炎症性疾患において重要な役割を演じているかもしれないことを示唆している。なぜなら、これらの疾病は、T細胞および単球の破壊性の浸潤物によって特徴付けられるからである。

【0005】

多くの存在している薬剤は、生合成アミンに対する受容体のアンタゴニストとして、例えば、ドーパミンおよびヒスタミン受容体のアンタゴニストとして開発されている。ケモカインおよびC5aのごときより大きなタンパク質に対する受容体に対しては、首尾よいアンタゴニストは未だ開発されていない。RANTESおよびMIP - 1を含むC - Cケモカイン受容体とそのリガンドとの間の相互作用の小分子アンタゴニストは、受容体リガンド相互作用によって“引き起こされる”有害な炎症プロセスを阻害するのに有用な化合物、ならびに受容体 - リガンド相互作用を研究するための価値あるツールを提供するであろう。

【0006】

発明の概要

今回、1つのクラスの小有機分子がケモカイン受容体機能のアンタゴニストであり、それが白血球の活性化および/または動員を阻害し得ることを見出した。ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、RANTES、MIP - 1、MCP - 2、MCP - 3およびMCP - 4のごときC - Cケモカインを含む1またはそれを超えるケモカインの、白血球および/または他の細胞タイプ上の1またはそれを超えるケモカイン受容体に対する結合および/または活性化を阻害し得る分子である。その結果、ケモカイン受容体によって媒介されるプロセスおよび細胞応答をこれらの小有機分子で阻害し得る。この発見に基づいて、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病を治療する方法ならびにケモカイン受容体機能によって媒介される疾病を治療する方法を開示する。当該方法は、必要とする対象に、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストである有効量の化合物または小有機分子を投与することを特徴とする。ケモカイン受容体機能のアンタゴニストとして同定された化合物または小有機分子は、本明細書中にて後に詳細に論じ、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病を治療または予防する薬物の製造に用い得る。また、本発明は、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病を治療または予防するのに用いる開示した化合物および小有機分子にも関する。また、本発明は、本明細

10

20

30

40

50

書中にてケモカイン機能のアンタゴニストとして同定された1またはそれを超える化合物または小有機分子および好適な医薬担体を含む医薬組成物も含む。さらに、本発明は、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病を患う個人を治療するために用い得る新規な化合物ならびにその調製方法にも関する。

【0007】

発明の詳細な説明

本発明は、ケモカイン受容体機能のモデュレーターである小分子化合物に関する。好ましい具体例において、該小分子化合物はケモカイン受容体機能のアンタゴニストである。したがって、受容体に対するケモカインの結合によって媒介される、白血球遊走、インテグリン活性化、細胞内遊離カルシウム濃度 $[Ca^{++}]_i$ における一過性の上昇および/または前炎症メディエーターの顆粒放出を含むプロセスまたは細胞応答を阻害し得る(全体的または部分的に低下または妨害し得る)。

10

【0008】

さらに、本発明は、RANTES、MIP-1、MCP-2、MCP-3および/もしくはMCP-4応答性T細胞、単球および/または好酸球の存在によって特徴付けられる慢性炎症性疾患を含む、異常な白血球の動員および/もしくは活性化と関連するか、またはケモカインもしくはケモカイン受容体機能によって媒介される疾病の予防および治療処理を含む治療方法にも関し、該疾病には、限定されるものではないが、関節炎(例えば、慢性関節リウマチ)、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、虚血/再灌流傷害、糖尿病(例えば、1型糖尿病)、乾癬、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎およびクローン病のごとき炎症性腸疾患、移植器官および組織の拒絶反応(すなわち、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植拒絶反応)、移植片対宿主病ならびにアレルギーおよび喘息が含まれる。本明細書中に開示する方法で(予防処理を含む)治療し得る異常な白血球の動員および/または活性化と関連する他の疾病は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症と関連する炎症性疾患、例えばAIDS関連脳炎、AIDS関連斑点丘疹皮疹、AIDS関連間質性肺炎、AIDS関連腸疾病、AIDS関連門脈周囲肝炎およびAIDS関連腎炎である。当該方法は、治療を必要とする対象に、ケモカイン受容体機能を阻害し、白血球および/または他の細胞タイプに対するケモカインの結合を阻害し、および/または炎症部位への白血球遊走および/またはそこにおける活性化を阻害する有効量の化合物(すなわち、1またはそれを超える化合物)を投与することを特徴とする。

20

30

さらに、本発明は、哺乳動物に本明細書中に記載する化合物を投与することを特徴とする該哺乳動物におけるCCR1のごときケモカイン受容体に拮抗する方法にも関する。

【0009】

本発明によれば、ケモカインに対する受容体を担っている前-炎症細胞のケモカイン媒介走化性および/または活性化を阻害し得る。本明細書中で用いる“前炎症細胞”には、限定されるものではないが白血球が含まれる。なぜならば、ニューロンおよび上皮細胞のごとき他の細胞タイプ上でもケモカイン受容体を発現させ得るからである。

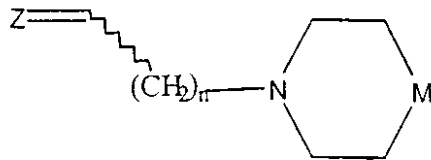
いずれの特定の理論または機構によって束縛されることを望むものではないが、本発明の化合物は、ケモカイン受容体CCR1のアンタゴニストであると考えられ、本発明の方法に由来する治療的利点は、CCR1機能の拮抗作用の結果であると考えられる。かくして、本発明の方法および化合物は、その表面にCCR1を発現し、CCR1を介して伝達されたシグナルにตอบสนองする細胞を含む医学的症状ならびに前記に引用した特異的な症状を治療するために用い得る。

40

【0010】

1つの具体例において、ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、構造式(I)：

【化23】



(I)

およびその生理学的に許容し得る塩によって表される。

10

Zは1、2もしくはそれを超える芳香族環に縮合したシクロアルキルまたは非-芳香族複素環式基であり、ここに、Zにおける各環は、独立して、置換されているかまたは置換されていない。

nは1ないし約4の整数のごとき整数である。好ましくは、nは1、2または3である。より好ましくは、nは2である。別の態様において、他の脂肪族または芳香族のスペーサー基(L)を(CH₂)_nに用い得る。

Mは>NR²または>CR¹R²である。Mは好ましくは>C(OH)R²である。

R¹は-H、-OH、-N₃、ハロゲン、脂肪族基、-O-(脂肪族基)、-O-(置換された脂肪族基)、-SH、-S-(脂肪族基)、-S-(置換された脂肪族基)、-OC(O)-(脂肪族基)、-O-C(O)-(置換された脂肪族基)、-C(O)O-(脂肪族基)、-C(O)O-(置換された脂肪族基)、-COOH、-CN、-CO-NR³R⁴、-NR³R⁴であるか；あるいは、R¹はMにおける環原子とMを含む環中の隣接する炭素原子との間の共有結合となり得る。R¹は好ましくは-Hまたは-OHである。

20

R²は-H、-OH、アシル基、置換されたアシル基、-NR⁵R⁶、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非-芳香族複素環式基または置換された非-芳香族複素環式基である。R²は好ましくは芳香族基または置換された芳香族基である。

R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、-H、アシル基、置換されたアシル基、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基、置換されたベンジル基、非-芳香族複素環式基または置換された非-芳香族複素環式基である。

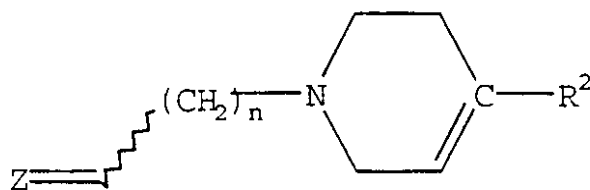
30

一方、R¹とR²、R³とR⁴またはR⁵とR⁶とは、それらが結合する原子と一緒に、置換されているかまたは置換されていない非-芳香族炭素環式または複素環式環を形成し得る。

【0011】

Mが>CR¹R²であって、R¹がMにおける炭素原子とMを含む環中の隣接する炭素原子との間の共有結合である具体例において、ケモカイン機能のアンタゴニストは、構造式(Ia)：

【化24】



40

(Ia)

によって表し得る。

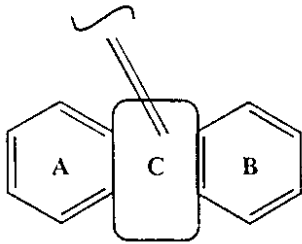
Z、nおよびR²は構造式(I)中に記載したものである。

50

【0012】

1つの好ましい具体例において、Zは6、7もしくは8員のシクロアルキル基にかまたは非-芳香族複素環式環に縮合した2つの炭素環式芳香族基を含む三環系である。1つの例において、Zは構造式(II)：

【化25】



10

(II)

によって表される。

【0013】

“A”および“B”で標識した構造式(II)中のフェニル環は、本明細書中では、各々“環A”および“環B”という。“C”で標識した中央の環は、“環C”といい、例えば、6、7もしくは8員の非-芳香族炭素環式環(例えば、シクロヘプタンもしくはシクロオクタン環)または非-芳香族複素環式環となり得る。環Cが非-芳香族複素環式環である場合には、それは、窒素、硫黄または酸素のごとき1つまたは2つのヘテロ原子を含み得る。Zが構造式(II)によって表される場合には、該三環系は、環C中の炭素原子と構造式(I)に図示したごとくZに結合した炭素原子との間の共有二重結合によって、分子の残部に連結され得る。

20

【0014】

構造式(II)中の環Aおよび/または環Bは、置換されていなくてもよい。別法として、環Aおよび/または環Bは、1またはそれを超える置換基を有し得る。好適な置換基は、本明細書中にて後記するものである。1つの例において、環Aまたは環Bは、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O)OR^{20}$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - OC(O)R^{20}$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O) - NR^{21}R^{22}$ または $-(O)_u - (CH_2)_t - NHC(O)O - R^{20}$ で置換されている。

30

uは0または1である。

tは0ないし約3の整数のごとき整数であり、メチレン基 $-(CH_2)_t -$ は置換されていてもまたは置換されていなくてもよい。

【0015】

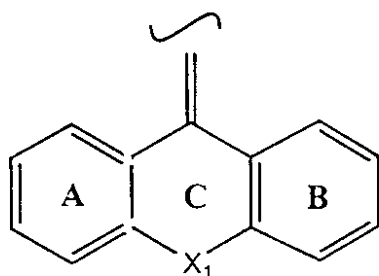
R^{20} 、 R^{21} または R^{22} は、独立して、-H、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基または非-芳香族複素環式基である。別法として、 R^{21} および R^{22} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非-芳香族複素環式環を形成し得る。

40

環Cは、所望により本明細書中にて後記する1またはそれを超える置換基を含んでいてもよい。

好適な三環系Zの例は、構造式(III)：

【化26】



10

(III)

によって供される。

構造式 (III) 中の環 A および環 B は、構造式 (I) について記載したものである。

。

X_1 は $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-NR_c-CH_2-$ 、 $-CH_2-NR_c-$ 、 $-SO-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO-$ 、 $-S(O)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NR_c-CO-$ または $-CO-NR_c-$ である。好ましくは、 X_1 は $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-NR_c-CO-$ または $-CO-NR_c-$ である。

20

【0016】

R_c は水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、ベンジル基または置換されたベンジル基である。

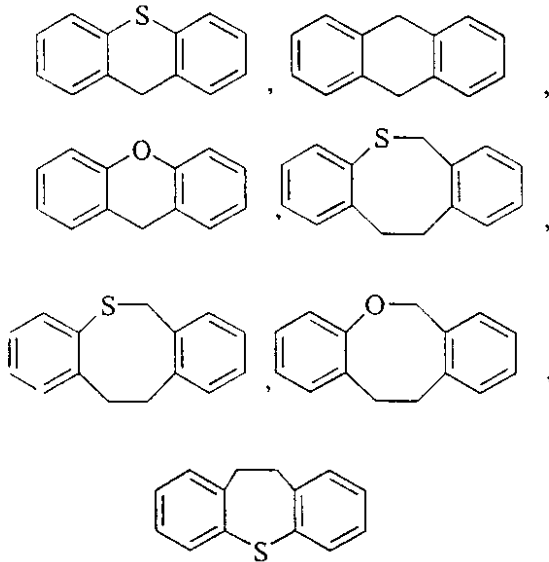
1つの例において、 R_c は $-(CH_2)_s-COOR^{30}$ 、 $-(CH_2)_s-C(O)-NR^{31}R^{32}$ または $-(CH_2)_s-NHC(O)-O-R^{30}$ であり、ここに、 s は 1 ないし約 3 の整数のごとき整数である。

R^{30} 、 R^{31} および R^{32} は、独立して、 $-H$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基または非-芳香族複素環式基である。別法として、 R^{31} および R^{32} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非-芳香族複素環式環を形成する。

30

Z についての好適な三環系の他の例には、ベンゾジアゼピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジン、フェノチアジンおよび以下の構造式：

【化27】



10

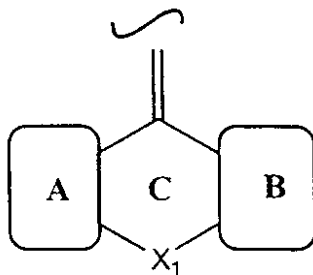
によって表される基が含まれる。

【0017】

もう1つの好ましい具体例において、Zは7もしくは8員のシクロアルキル基にかまたは非-芳香族複素環式環に縮合した2つの芳香族基を含む三環系であり、ここに、該芳香族基の少なくとも1つはヘテロアリール基である。1つの例において、Zは構造式(IV)：

20

【化28】



30

(IV)

によって表される。

構造式(IV)中の環Aは、置換されているかまたは置換されていないヘテロアリール基となり得る。構造式(IV)中の環Bは、置換されているかまたは置換されていない芳香族基、例えば、ヘテロアリール基または炭素環式アリール基となり得る。好適な置換基は、本明細書中にて後記するものである。1つの例において、環Aおよび/または環Bは、前記した $-(O)_u-(CH_2)_t-C(O)OR^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-OC(O)R^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-C(O)-NR^{21}R^{22}$ または $-(O)_u-(CH_2)_t-NHC(O)O-R^{20}$ で置換されている。u、t、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、前記したものである。X₁ および R_c は構造式(III)について前記したものとなり得る。

40

【0018】

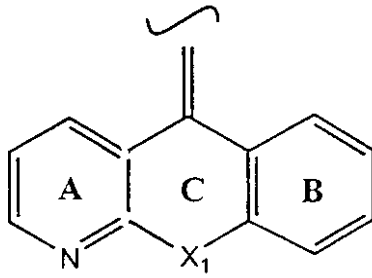
本発明のもう1つの具体例において、Zは環Aがピリジル基であって、環Bが芳香族またはヘテロ芳香族基である構造式(IV)によって表される。この具体例においては、環Aおよび環Bは、独立して、置換されているかまたは置換されておらず、環Bは好ましくはフェニル基である。X₁ および R_c は、構造式(III)について前記したものとなり得る。

50

【0019】

本発明のもう1つの具体例において、Zは構造式(V)：

【化29】



10

(V)

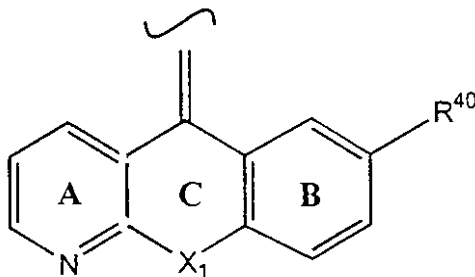
によって表される。

環Aおよび環Bは、構造式(II)において前記したごとく、独立して、置換されていてもまたは置換されていないかともよく、 X_1 は構造式(III)について前記したものとなり得る。

好ましい具体例において、構造式(V)中の環Bは、環Cの X_1 に結合した環Bの炭素原子に対してパラに置換されており、Zは構造式(VI)：

20

【化30】



30

(VI)

によって表される。

【0020】

X_1 は、構造式(II)において前記したものとなり得る。好ましくは、 X_1 は $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-S-$ である。

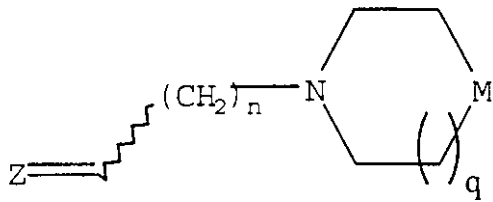
R^{40} は本明細書中にて後記する置換基である。好ましくは、 R^{40} は脂肪族基、置換された脂肪族基、 $-O-$ (脂肪族基)または $-O-$ (置換された脂肪族基)である。より好ましくは、 R^{40} は、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-O-C_3H_7$ または $-O-C_4H_9$ のごとき $-O-$ アルキルである。

40

【0021】

もう1つの具体例において、ケモカイン活性のアンタゴニストは、構造式(VII)：

【化31】



(VII)

10

およびその生理学的に許容し得る塩によって表し得る。

nおよびMは構造式(I)について記載したものである。

Zは本明細書中に記載したものであり、好ましくは構造式(V)または(VI)において記載したものである。

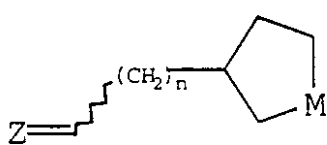
qは、0ないし約3の整数のごとき整数であって、Mを含む環は置換されていてもまたは置換されていなくてもよい。

【0022】

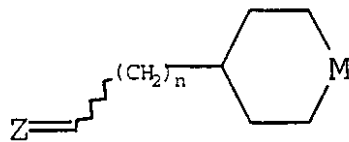
したがって、ケモカイン機能のアンタゴニストは、例えば、構造式(VIIa) - (VII d) :

【化32】

20

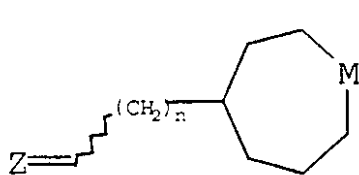


(VIIa)

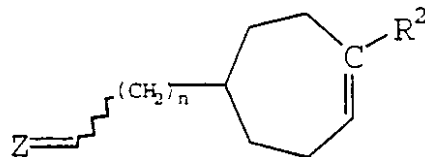


(VIIb)

30



(VIIc)



(VIId)

40

およびそれらの生理学的に許容し得る塩によって表し得、ここに、Z、nおよびMは構造式(VII)において記載したものであって、Mを含む環は置換されているかまたは置換されていない。

【0023】

本発明のもう1つの具体例には、これらの方法において用いる新規な化合物が含まれる。

50

本明細書中に開示する化合物は、E - および Z - 立体配置の異性体として得ることができる。本発明が、Zの環Cを分子の残部に連結する二重結合のまわりのE - 立体配置およびZ - 立体配置の化合物、ならびにE - 立体配置、Z - 立体配置の化合物およびそれらの混合物を対象を治療する方法を含むことは明白に示しておく。したがって、本明細書中に示す構造式においては、記号：

【化33】

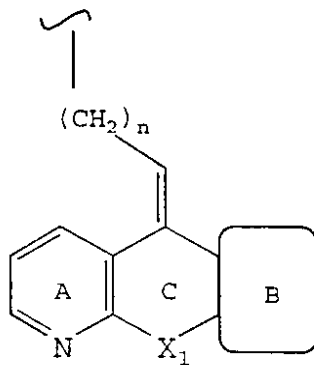
“ ”



10

を用いて、E - 立体配置およびZ - 立体配置の双方を表す。好ましくは環Aおよび環Cに結合したアルキレン基はシス立体配置で存在する。例えば、該化合物は：

【化34】



20

の立体配置を有し得る。

【0024】

1つの立体配置がもう1つのものよりもより大きな活性を有し得ることは理解される。望ましい立体配置は、本明細書中に記載する方法を用いる、活性についてのスクリーニングによって決定し得る。

30

さらに、本発明のある種の化合物は、異なる立体異性体（例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー）として得ることができる。本発明が、開示する化合物の全ての異性体形およびラセミ混合物、ならびに双方の純粋な異性体およびラセミ混合物を含むそれらの混合物を対象を治療する方法を含むことは示しておく。再度、1つの立体異性体がもう1つのものよりもより活性であり得ることは理解される。望ましい異性体は、スクリーニングによって決定し得る。

【0025】

構造式(I)ないし(VIId)によって表される化合物の生理学的に許容し得る塩も本発明に含まれる。アミンまたは他の塩基性基を含む化合物の塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、酢酸、クエン酸、過塩素酸などのごとき好適な有機酸または無機酸と反応させることによって得ることができる。第四級アンモニウム基を有する化合物は、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、酢酸イオン、過塩素酸イオンなどのごときカウンターアニオンも含む。カルボン酸または他の酸性官能基を含む化合物の塩は、好適な塩基、例えば、水酸化物塩基と反応させることによって調製し得る。酸性官能基の塩は、ナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、カルシウムイオンなどのごときカウンターカチオンを含む。

40

【0026】

本明細書中にて用いるごとく、脂肪族基には、完全に飽和しているか、または1もしくはそれを超える不飽和の単位を含む直鎖、分岐鎖または環状のC₁ - C₂₀の炭化水素が含まれる。例えば、好適な脂肪族基には、置換されているかまたは置換されていない線状

50

、分岐鎖または環状の $C_{1} - C_{20}$ のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基が含まれる。

芳香族基には、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 - アントラシルおよび 2 - アントラシルのごとき炭素環式芳香族基、ならびに、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ピリミジル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、5 - ピラゾリル、2 - ピラジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、5 - テトラゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリルおよび 5 - オキサゾリルのごとき複素環式芳香族基またはヘテロアリール基が含まれる。これらの環が、例えば環 C に縮合する場合には、結合の示す点は 2 つの縮合結合のいずれともなり得る。

10

また、芳香族基には、炭素環式芳香族環またはヘテロアリール環が 1 またはそれを超える他の環に縮合した縮合多環式芳香族環系も含まれる。例には、テトラヒドロナフチル、2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル、2 - インドリル、3 - インドリル、2 - キノリニル、3 - キノリニル、2 - ベンゾチアゾリル、2 - ベンゾオキサゾリル、2 - ベンゾイミダゾリル、1 - イソキノリニル、1 - イソインドリル、3 - イソインドリル、アクリジニル、3 - ベンゾイソオキサゾリルなどが含まれる。また、本明細書中で用いる“芳香族基”なる語の範囲に含まれるのは、1 またはそれを超える炭素環式芳香族環および / またはヘテロアリール環がシクロアルキルまたは非 - 芳香族複素環式環に縮合した基、例えば、ベンゾシクロペンタン、ベンゾシクロヘキサンである。

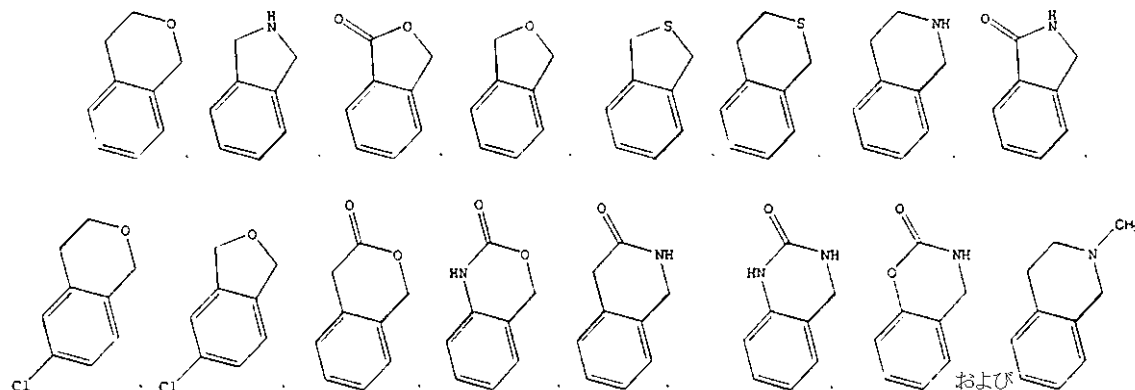
20

【0027】

非 - 芳香族複素環式環は、環中に窒素、酸素または硫黄のごとき 1 またはそれを超えるヘテロ原子を含む非 - 芳香族炭素環式環である。該環は、5、6、7 または 8 - 員となり得、および / または芳香族環上のシクロアルキルのごときもう 1 つの環に縮合し得る。例には、3 - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、3 - 1 - アルキル - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、3 - 1 - メチル - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリノ、3 - モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、4 - チアゾリジニル、ジアゾロニル、N - 置換されたジアゾロニル、1 - フタルイミジル、1 - 3 - アルキル - フタルイミジル、ベンゾオキササン、ベンゾピロリジン、ベンゾピペリジン、ベンゾオキサラン、ベンゾチオラン、ベンゾチアン、

30

【化35】



40

が含まれる。

50

【0028】

脂肪族基、芳香族基（炭素環式およびヘテロアリール）、非-芳香族複素環式環またはベンジル基上の好適な置換基には、例えば、電子吸引性基、ハロゲン、アジド、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、グアニジノ、 $-(O)_u-(CH_2)_t-C(O)OR^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-OC(O)R^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-C(O)-NR^{21}R^{22}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-NHC(O)O-R^{20}$ 、 $-Q-H$ 、 $-Q$ （脂肪族基）、 $-Q$ （置換された脂肪族基）、 $-Q$ （アリール）、 $-Q$ （芳香族基）、 $-Q$ （置換された芳香族基）、 $-Q-(CH_2)_p$ （置換されているかまたは置換されていない芳香族基）（ p は1-5の整数）、 $-Q$ （非-芳香族複素環式基）または $-Q-(CH_2)_p$ （非-芳香族複素環式基）が含まれる。

10

【0029】

R^{20} 、 R^{21} または R^{22} は、独立して、 $-H$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、芳香族基、置換された芳香族基、非-芳香族複素環式基、 $-NHC(O)-O$ （脂肪族基）、 $-NHC(O)-O$ （芳香族基）または $-NHC(O)-O$ （非-芳香族複素環式基）であって、ここに、 R^{21} および R^{22} は、それらが結合する窒素と一緒にあって、非-芳香族複素環式環を形成し得る。

t は0ないし約3の整数であって、メチレン基、 $-(CH_2)_t-$ 、は置換されていてもまたは置換されていなくてもよい。

u は0または1である。

20

Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^{23})-$ 、 $-C(NR^{23})NHNH-$ 、 $-NHNHC(NR^{23})-$ 、 $-NR^{24}C(O)-$ または $-NR^{24}S(O)_2-$ である。

R^{23} は $-H$ 、脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非-芳香族複素環式基である。

R^{24} および R^{25} は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、脂肪族基、置換された脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非-芳香族複素環式基である。

置換された非-芳香族複素環式環、ベンジル基または芳香族基は、置換基として、脂肪族または置換された脂肪族基も有し得る。置換された脂肪族基は、置換基として、オキシ基、エポキシ基、非-芳香族複素環式環、ベンジル基、置換されたベンジル基、芳香族基または置換された芳香族基も有し得る。置換された非-芳香族複素環式環は、置換基として、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NH$ または $=N$ （脂肪族、芳香族または置換された芳香族基）も有し得る。置換された脂肪族、置換された芳香族、置換された非-芳香族複素環式環または置換されたベンジル基は、1を超える置換基を有し得る。

30

【0030】

アシル基には、置換されているおよび置換されていない脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニルおよび芳香族スルホニルが含まれる。

好適な電子吸引性基には、例えば、アルキルイミン、アルキルスルホニル、カルボキサミド、カルボン酸アルキルエステル、 $-CH=NH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンが含まれる。

40

【0031】

本明細書中に示す構造式において、それによって化学基または部分を分子または化合物の残部に連結する単結合または二重結合は以下の記号：

【化36】

" S "

によって示される。

例えば、構造式 (I I)、(I I I) および (I V) 中の対応する記号は、それによって三環系の中央環を構造式 (I) によって表される分子の残部に連結する二重結合を示す。

【 0 0 3 2 】

“対象”とは、好ましくは鳥類、またはヒトのごとき哺乳動物であるが、獣医学的治療を必要とする動物、例えば、家庭内動物（例えば、イヌ、ネコなど）、農場動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ニワトリ、ブタ、ウマなど）および研究室動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）ともなり得る。

化合物の“有効量”とは、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病を患う対象において、受容体に対するケモカインの結合によって媒介される1またはそれを超えるプロセスの阻害を生じる量である。かかるプロセスの例には、白血球遊走、インテグリン活性化、細胞内遊離カルシウム濃度 $[Ca^{2+}]_i$ における一過性の上昇および前炎症メディエーターの顆粒放出が含まれる。それとは別に、化合物の“有効量”とは、異常な白血球の動員および/または活性化と関連する疾病と関連する病徴の予防または軽減を生じる量のごとき、望ましい治療および/または予防効果を達成するのに十分な量でもある。

【 0 0 3 3 】

個人に投与する化合物の量は、疾病のタイプおよび重度、ならびに一般的健康、年齢、性別、体重および薬剤に対する耐性のごとき個人の特徴に依存するであろう。また、それは、疾病の程度、重度およびタイプにも依存するであろう。当業者であれば、これらおよび他の因子に応じて適当な投与量を決定し得るであろう。典型的には、化合物の有効量は、成人に対して、約 $0.1 \text{ mg} / \text{日}$ ないし約 $100 \text{ mg} / \text{日}$ の範囲とし得る。好ましくは、該投与量は約 $1 \text{ mg} / \text{日}$ ないし約 $100 \text{ mg} / \text{日}$ の範囲である。ケモカイン受容体機能のアンタゴニストは、1またはそれを超えるさらなる治療剤、例えばテオフィリン、アドレナリン作動性気管支拡張薬、コルチコステロイド、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリンA、FK-506、プレドニゾン、メチルプレドニゾン）などと組合せても投与し得る。

【 0 0 3 4 】

該化合物は、例えば、カプセル剤、懸濁剤または錠剤での経口投与または非経口投与を含む、いずれの好適な経路によっても投与し得る。非経口投与には、例えば、筋肉内、静脈内、皮下または腹腔内注射によるごとき全身投与が含まれ得る。該化合物は、治療すべき疾病または症状に依存して、経口的（例えば、食事）、経皮的、局所的、吸入（例えば、気管支内、鼻腔内、経口吸入または鼻腔内滴剤）によって、または直腸的にも投与し得る。経口または非経口投与が投与の好ましい様式である。

【 0 0 3 5 】

該化合物は、前記に論じたHIV感染症、炎症性疾患または他の疾病の治療用の医薬組成物の一部として、許容し得る医薬的または生理学的な担体と組合せて個人に投与し得る。投与すべき化合物の処方、選択する投与の経路に従って変化するであろう（例えば、溶液剤、乳剤、カプセル剤）。好適な担体は、該化合物と相互作用しない不活性成分を含み得る。Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company社, Easton, PA中に記載されている技術のごとき、標準的な医薬処方技術を用い得る。非経口投与に好適な担体には、例えば、滅菌水、生理的食塩水、静菌食塩水（約0.9%のベンジルアルコールを含有する食塩水）、リン酸緩衝化食塩水、ハンクス液、リンガー-乳酸溶液などが含まれる。（硬質ゼラチンまたはシクロデキストランのコーティングの中のごとき）組

10

20

30

40

50

成物をカプセルに被包する方法は、当該技術分野で知られている (Bakerら, “Controlled Release of Biological Active Agents”, John Wiley and Sons社, 1986)。

【0036】

本発明の化合物の活性は、受容体結合アッセイおよび走化性アッセイのごとき好適なアッセイを用いて評価し得る。例えば、例示セクションに記載するごとく、RANTESおよびMIP-1 結合の小分子アンタゴニストは、白血球走化性についてのモデルとして、RANTESを結合し、RANTESおよびMIP-1 に応答して走化性を示す (chemotax) THP-1 細胞を用いて同定された。詳細には、THP-1 細胞膜に結合する^{1 2 5}I-RANTESおよび^{1 2 5}I-MIP-1 をモニターする高処理量受容体結合アッセイを用いて、RANTESおよびMIP-1 の結合を遮断する小分子アンタゴニストを同定した。本発明の化合物は、走化性、インテグリン活性化および顆粒メディエーター放出のごとき、ケモカインがその受容体に結合することによって引き起こされる活性化工程を阻害するその能力によっても同定し得る。それは、RANTESおよびMIP-1 媒介HL-60、T-細胞、末梢血液単球、および好酸球の走化性応答を遮断するその能力によっても同定し得る。

10

【0037】

本明細書中に開示する化合物は、図1-5および7に示す反応図式に従って調製し得る。該反応図式についてより詳細に以下に記載する。

図1は構造式(I)によって表される化合物の調製を示す。L¹はPPh₃Cl、PPh₃Br、PPh₃Iまたは(EtO)₂P(O)であり、L²はハロゲン、p-トルエンスルホナート、メシラート、アルコキシおよびフェノキシのごとき好適な離脱基であり；Pgはテトラヒドロピラニルのごとき好適な保護基であって；他の記号は前記定義に同じである。

20

【0038】

図1の工程1においては、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウムまたはリチウム ジイソプロピルアミド(LDA)のごとき塩基の存在下、エーテルまたはテトラヒドロフラン(THF)のごとき溶媒中、0 ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、ウィティッヒ反応を行う。図1の式IIによって表される化合物は、その全体的教示を出典明示して本明細書の一部とみなすJP 61/152673号、米国特許第5089496号、WO 89/10369号、WO 92/20681号およびWO 93/02081号に開示されている方法によって調製し得る。

30

【0039】

図1の工程2においては、メタノールのごとき溶媒中、酸を用いて、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、脱保護を行う。別法として、図1の式Vによって表される化合物は、中間体を単離することなく、工程1から直接的に調製し得る。工程1に記載する反応の仕上げ処理の後に得た反応混合物を溶媒に溶解させ、酸と反応させ得る。

図1の工程3においては、公知の方法によってヒドロキシ基を離脱基に変換させ得る。図1の式VIによって表される化合物は、J. Med. Chem., 1992 (35) 2074-2084およびJP 61/152673号に開示された方法によって調製し得る。

40

図1の工程4においては、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムのごとき塩基およびアルカリ金属ヨウ化物のごとき触媒の存在下、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン(THF)またはジメチルホルムアミド(DMF)のごとき溶媒中、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、アルキル化反応を行う。

【0040】

図2は、化合物(VI-b)によって表される化合物の調製を示す。図2の工程1においては、エーテルまたはテトラヒドロフラン(THF)のごとき溶媒中、0 ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、グリニャール反応を行い得る。化合物VIIは市販されている。

50

図2の工程2においては、酢酸、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのごとき溶媒中、臭化水素酸、プロモトリメチルシランまたは三臭化ホウ素-硫化メチル錯体のごとき臭素化剤を用いて、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、臭素化を行い得る。

【0041】

図3は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す。図3においては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジクロロメタンまたはジクロロエタンのごとき溶媒中、ホウ水素化シアノナトリウム、ホウ水素化アセトキシナトリウムまたはホウ水素化ナトリウムのごとき還元試薬を用いて、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、還元的アミノ化を行い得る。

10

【0042】

図4は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示し、式中、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは R^{40} で置換されている。図4においては、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムのごとき塩基およびアルカリ金属ヨウ化物のごとき触媒の存在下、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン(THF)またはジメチルホルムアミド(DMF)のごとき溶媒中、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、アルキル化反応を行い得る。

【0043】

図5は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示す図であり、式中、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aおよび/または環Bは $-(O)_u-(CH_2)_t-COOR^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-OC(O)R^{20}$ 、 $-(O)_u-(CH_2)_t-C(O)-NR^{21}R^{22}$ または $-(O)_u-(CH_2)_t-NHC(O)O-R^{20}$ で置換されている。図5においては、アルカリ金属水酸化物水溶液およびメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンのごとき溶媒の混合物中、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間、加水分解反応を行い得る。アシル化反応は、ピリジンまたはトリエチルアミンのごとき塩基存在下(必要な場合)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)または塩化メチレンのごとき溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(DEC)を用いて、0から100の温度にて5分間から72時間行い得る。

20

30

【0044】

図7は、構造式(I)によって表される化合物の調製を示し、式中、Zは構造式(III)によって表され、Z中の環Aまたは環Bは R^{40} で置換されている。L4は、ハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホナートのごとき好適な離脱基である。

図7においては、スチレ(Stille)カップリング、スズキ・カップリング、ヘック反応のごときパラジウムカップリング反応、または一酸化炭素を用いるカルボキシル化を、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリエチルアミン、重炭酸ナトリウム、塩化テトラエチルアンモニウムまたは塩化リチウムのごとき添加物(必要な場合)の存在下、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)またはジメチルスルフォキシド(DMSO)のごとき溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび酢酸パラジウムのごときパラジウム触媒を用い、室温ないし用いる溶媒についての還流温度にて5分間ないし72時間行い得る。

40

【0045】

構造式(I)によって表される化合物[式中、Zは構造式(III)または(IV)によって表され、Xは $-CO-NR_c-$ であって、 R_c は $-(CH_2)_s-COOR^{30}$ 、 $-(CH_2)_s-C(O)-NR^{31}R^{32}$ または $-(CH_2)_s-NHC(O)-O-R^{30}$ である]は、図1-5および7に示す反応図式の好適な変法によって調製し得る。1つの変法は、図1[式中、Xは $-CO-NH-$ である]に示す出発物質を用いる。ついで、前記した

50

アルキル化手法を用いて、アミドを $L^3 - (CH_2)_5 - COOR^{30}$ [ここに、 L^3 は好適な離脱基である] でアルキル化する。残りの合成は、図 1 - 5 および 7 に記載したものである。

【 0 0 4 6 】

図 1 - 5 および 7 は、環 A および環 B がフェニル環である化合物の調製を示すが、環 A および環 B にヘテロアリアル基を有する類似化合物は、対応する位置にヘテロアリアル基を有する出発物質を用いることによって調製し得る。これらの出発物質は、JP 61 / 15267 3号、米国特許第5089496号、WO 89 / 10369号、WO 92 / 20681号およびWO 93 / 02081号に開示されている方法に従って調製し得る。

本発明を、如何なる場合においても限定することを意図しない以下の実施例によって説明する。

【 0 0 4 7 】

例示

実施例 1 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

D M F (1 0 m l) 中の (JP 48 - 030064号に記載されている) 5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン (2 0 0 m g) の溶液に、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン (2 3 0 m g)、炭酸カリウム (3 6 0 m g) およびヨウ化カリウム (5 0 m g) を添加した。その混合物を 7 0 ° にて 2 4 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (2 5 0 m g) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.65-2.11 (5H, m), 2.32-3.10 (8H, m), 3.22-3.67 (4H, m), 5.87 (1H, t), 7.03-7.44 (12H, m).

MS m/z : 441 (M + 1).

【 0 0 4 8 】

実施例 2 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ[b , e]オキセピン - 1 1 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテンを 1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6, 1 1 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.61-2.16 (5H, m), 2.37-2.80 (8H, m), 5.22 (2H, brs), 5.70 (0.6x1H, t), 6.03 (0.4x1H, t), 6.73-6.90 (2H, m), 7.09-7.45 (10H, m).

MS m/z : 446 (M + 1).

【 0 0 4 9 】

実施例 3 - ケモカイン結合および結合アッセイ用の膜調製

膜は T H P - 1 細胞 (A T C C # T I B 2 0 2) から調製した。遠心によって細胞を収集し、P B S (リン酸緩衝化食塩水) で 2 回洗浄し、細胞ペレットを - 7 0 ° ないし - 8 5 ° にて凍結した。凍結ペレットは、5 m M の H E P E S (N - 2 - ヒドロキシエチルピペラジン - N ' - 2 - エタンスルホン酸) p H 7 . 5、2 m M の E D T A (エチレンジアミン四酢酸)、5 μ g / m l の各アプロチニン、ロイペプチンおよびキモスタチン (プロテアーゼ・インヒビター)、および 1 0 0 μ g / m l の P M S F (フェニルメタンスルホンニルフルオリド - プロテアーゼ・インヒビターでもある) よりなる氷冷溶解緩衝液中で、1 ないし 5 \times 1 0 7 細胞 / m l の濃度で解凍した。この手法により、細胞溶解を生じた。その懸濁液をよく混合して全ての凍結細胞ペレットを再懸濁させた。核および細胞残渣は、4 \times 4 0 0 \times g、1 0 分間の遠心によって除去した。その上清を新たなチューブに移し、膜画分を 4 \times 2 5 , 0 0 0 \times g、3 0 分間の遠心によって収集した。上清を吸い取り、ペレットを、1 0 m M の H E P E S p H 7 . 5、3 0 0 m M のスクロース、1 μ g / m l の各アプロチニン、ロイペプチンおよびキモスタチン、および 1 0 μ g / m l の P M

S F (各 10^8 細胞当たりほぼ 0.1 ml) からなる凍結緩衝液中に再懸濁した。全ての凝集塊を小型ホモジナイザーを用いて溶解し、全タンパク質濃度をプロテインアッセイキット (Bio-Rad社製, Hercules, CA, カタログ番号500-0002) を用いて決定した。ついで、膜溶液を小分けして、必要になるまで -70 ないし -85 にて凍結した。

【0050】

結合アッセイは前記の膜を用いた。膜タンパク質 (2 ないし $20 \mu\text{g}$ の全膜タンパク質) を、非標識拮抗物 (RANTES または MIP-1) もしくは種々の濃度の化合物を含むかまたは含まない 0.1 ないし 0.2 nM の ^{125}I -標識 RANTES または MIP-1 とインキュベートした。結合反応は、 10 mM の HEPES pH 7.2、 1 mM の CaCl_2 、 5 mM の MgCl_2 および 0.5% の BSA (牛血清アルブミン) よりなる 60 ないし $100 \mu\text{l}$ の結合緩衝液中、室温にて 60 分間行った。この結合反応は、 0.3% のポリエチレンジアミンに前浸漬させたガラスファイバー・フィルター (GF/B または GF/C, Packard社製) を通す急速濾過によって膜を採取することによって終結させた。そのフィルターを、 0.5 M の NaCl を含有するほぼ $600 \mu\text{l}$ の結合緩衝液ですすぎ、乾燥させ、結合した放射能の量をトップカウント・ベータ・プレートカウンターにおけるシンチレーション計数によって決定した。

10

【0051】

試験化合物の活性は、 IC_{50} 値、またはリガンドおよび THP-1 細胞膜として ^{125}I -RANTES または ^{125}I -MIP-1 を用いる受容体結合アッセイにおいて特異的結合を 50% 阻害するのに必要なインヒビター濃度として以下の表に報告する。特異的結合は、(全結合 - 非特異的結合; 非特異的結合とは、過剰な非標識 RANTES または MIP-1 存在下でもなお検出された cpm 量である) と定義する。

20

【0052】

【表1】

表
生物データ

実施例	IC ₅₀ (μM)	
1	<1	
2	<1	
8	<1	
12	<1	
17	<10	
18	<1	10
19	<1	
21	<1	
22	<1	
23	<1	
24	<10	
25	<1	
26	<1	
27	<1	
28	<1	
29	<1	20
30	<1	
31	<1	
32	<1	
33	<1	
34	<1	
35	<1	
36	<1	
38	<1	
39	<10	
40	<1	
41	<1	30
42	<1	
43	<10	
44	<1	
45	<1	
46	<1	
47	<1	
48	<1	
49	<1	

40

【 0 0 5 3 】

【表 2】

生物データ(つづき)

実施例	IC ₅₀ (μM)	
52	<1	
53	<1	
54	<1	
55	<1	
56	<1	
57	<10	
59	<1	10
60	<1	
61	<10	
62	<10	
63	<10	
64	<1	
65	<1	
66	<1000	
67	<1	
68	<10	
69	<1	20
71	<1	
72	<10	
73	<10	
74	<1000	
75	<10	
76	<10	
77	<1	
78	<1	
79	<1	
83	<1000	
85	<1	30
86	>10	
89	>10	
90	<1	
91	<1	
111	<1	
114	<1	
117	<1	
118	<1	
128	<1	
130	<1	40

【 0 0 5 4 】

【表 3】

生物データ(つづき)

実施例	IC ₅₀ (μM)	
131	<1	
132	<1	
133	<1	
134	<1	
135	<1	
138	<1	
139	<1	
140	>10	10
141	<1	
142	<10	
143	<1	
144	<1	
145	<10	
146	>10	
147	<10	
148	<10	
149	<1000	
150	<10	20
151	<1	
152	<1	
153	<1	
154	<1	
155	<1	
158	<1	
159	<1	
160	<1	
161	<10	
162	<1	
163	<1	30
166	<10	
167	>1	
168	1	
173	<1	
174	<1	
175	<1	
176	<1	
178	<1	
181	<1	

【 0 0 5 5 】

40

【表 4】

生物データ(つづき)

実施例	IC ₅₀ (μM)	
182	<1	
183	<1	
184	<10	
185	<1000	
186	<1	
187	<1	
188	>10	10
190	>10	
191	>10	
192	>10	
193	<1	
194	<1	
195	<10	
197	<1	
199	<1	
248	<10	
【 0 0 5 6 】		20
実施例 8 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] チエピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール		
工程 1		
1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] チエピンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド [2 , 3 - c] [1] ベンゾオキセピン - 5 - オンを 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] チエピン - 1 1 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : 2.50-2.64 (2H, m), 3.36-3.47 (3H, m), 4.99 (1H, d), 5.94 (1H, t), 6.89-7.31 (8H, m).		
【 0 0 5 7 】		30
工程 2		
標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、工程 3 の手法に従うことによって調製した。		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.65-1.80 (3H, m), 1.95-2.70 (10H, m), 3.35 (1H, d), 4.98 (1H, d), 5.96 (1H, t), 7.09-7.43 (12H, m).		
MS m/z : 462 (M + 1) .		
【 0 0 5 8 】		40
実施例 1 2 - 1 - [3 - (5 - ベンジル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール		
DMF (5 m l) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール塩酸塩 (実施例 3 9) (3 0 0 m g) の溶液に、水素化ナトリウム (油中の 6 0 % 、 2 0 0 m g) 、臭化ベンジル (0 . 1 5 m l) を添加し、その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離して、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を、酢酸エチルで溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (1 8 0 m g) を得た。		
¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.62-1.67 (2H, m), 1.99-2.20 (3H, m), 2.33-2.65 (8H, m), 5.		50

10 (1H, d), 5.75 (1H, d), 5.94 (1H, t), 7.11-7.42 (16H, m), 7.91 (1H, dd).

MS m/z : 549 (M+1).

【 0 0 5 9 】

実施例 17 - 1 - [3 - (5 - カルボキシメチル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - エトキシカルボニルメチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール (実施例 18) (1.0 g) を、ジエチルエーテル中の 1 M の塩酸に溶解し、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、希塩酸で中和した。沈殿を濾過して標題化合物 (250 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) : 1.44-1.61 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.35-3.01 (9H, m), 4.28 (1H, d), 4.59 (1H, d), 5.83 (1H, t), 7.18-7.71 (12H, m).

MS m/z : 517 (M+1).

【 0 0 6 0 】

実施例 18 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - エトキシカルボニルメチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを 11 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 - エトキシカルボニルメチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.30 (3H, t), 1.64-1.69 (2H, m), 1.97-2.10 (3H, m), 2.38-2.71 (8H, m), 4.27 (2H, q), 4.32 (1H, d), 4.84 (1H, d), 5.88 (1H, t), 7.16-7.45 (11H, m), 7.88 (1H, dd).

MS m/z : 545 (M+1).

【 0 0 6 1 】

実施例 19 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプタンを 11 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-2.06 (5H, m), 2.39-2.75 (8H, m), 3.53 (3H, s), 5.84 (1H, t), 7.10-7.44 (11H, m), 7.85-7.89 (1H, m).

MS m/z : 473 (M+1).

【 0 0 6 2 】

実施例 21 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを 5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-1.63 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.26-2.46 (6H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 5.55 (1H, t), 6.85 (2H, s), 7.24-7.40 (12H, m).

MS m/z : 442 (M+1).

【 0 0 6 3 】

実施例 22 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - メトキシカルボニルジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 -

オール

標題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを11-(3-プロモプロピリデン)-6,11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピンで置き換える以外は実施例1の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.65-1.70 (2H, m), 2.01-2.13 (3H, m), 2.41-2.80 (7H, m), 3.85 (3H, s), 5.40 (2H, brs), 5.73 (0.6x1H, t), 6.09 (0.4xH, t), 6.76 (0.6x1H, d), 6.82 (0.4x1H, d), 7.21-7.43 (8H, m), 7.73 (1H, dd), 7.87 (0.6x1H, d), 7.97 (0.4x1H, d).

MS m/z : 504 (M+1).

10

【0064】

実施例23 - 1-[3-(2-プトキシカルボニル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

標題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを11-(3-プロモプロピリデン)-2-プトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピンで置き換える以外は実施例1の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, t), 1.53 (2H, q), 1.70-1.77 (3H, m), 2.02-2.14 (3H, m), 2.39-2.78 (5H, m), 4.27 (2H, t), 5.27 (2H, brs), 5.75 (0.8x1H, t), 6.10 (0.2x1H, t), 6.78 (1H, d), 7.27-7.43 (8H, m), 7.76 (1H, dd), 7.89 (0.8x1H, d), 7.98 (0.2x1H, d).

20

MS m/z : 546 (M+1).

【0065】

実施例24 - 1-[3-(2-カルボキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

エタノール(3ml)中の4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール(実施例22)(100mg)の溶液に、15%の水酸化ナトリウム水溶液(0.6ml)を添加し、その混合物を12時間加熱還流させた。溶媒は減圧下にて留去させた。その反応混合物に水および酢酸エチルを添加し、水性層を分離し、希塩酸で中和した。沈殿を濾過して標題化合物(80mg)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.73-1.79 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.80-2.93 (3H, m), 3.02-3.11 (3H, m), 3.24-3.29 (2H, m), 5.25 (2H, brs), 5.61 (0.7x1H, t), 6.05 (0.3x1H, t), 6.72 (1H, d), 7.22-7.40 (8H, m), 7.52-7.65 (1H, m), 7.75 (0.7x1H, d), 7.80 (0.3x1H, d).

MS m/z : 490 (M+1).

【0066】

実施例25 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-ジメチルアミノカルボニルジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

40

標題化合物は、5-(3-プロモプロピリデン)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを11-(3-プロモプロピリデン)-2-ジメチルアミノカルボニル-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピンで置き換える以外は実施例1の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.67 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.37-2.47 (8H, m), 2.89 (6H, s), 5.25 (2H, brs), 5.68 (0.7x1H, t), 6.03 (0.3x1H, t), 6.71 (0.3x1H, d), 6.78 (0.7x1H, d), 7.13-7.40 (10H, m).

MS m/z : 517 (M+1).

【0067】

50

実施例 26 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシメチルジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

THF (8 ml) 中の(4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロメトキシカルボニルジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール (110 mg) の溶液に、0 にて水素化アルミニウムリチウム (1.0 M, 0.42 ml) を滴下し、その混合物を室温にて1時間攪拌した。その反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) を添加して30分間攪拌し、ついで酢酸エチルおよびブラインを混合物に添加した。有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣をジクロロメタン - メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.61-1.66 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.39-2.48 (3H, m), 2.57-2.79 (6H, m), 4.52 (2H, s), 5.20 (2H, brs), 5.66 (0.8x1H, t), 6.01 (0.2x1H, t), 6.67 (0.2x1H, d), 6.79 (0.8x1H, d), 7.06 (1H, dd), 7.15-7.37 (9H, m).

MS m/z : 476 (M+1).

【0068】

実施例 27 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル)エチルジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

THF (6 ml) 中の4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロ - 2 - メトキシカルボニルジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール (60 mg) の溶液に、0 にて塩化メチルマグネシウム (3.0 M, 0.16 ml) を滴下し、その混合物を室温にて2時間攪拌し、その反応混合物を飽和アンモニウム水溶液でクエンチし、ついで酢酸エチルおよび水を混合物に添加した。有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - メタノール (95 : 5) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.54 (0.7x6H, s), 1.62 (0.3x6H, s), 1.63-1.70 (2H, m), 2.03-2.10 (3H, m), 2.38-2.49 (3H, m), 2.62-2.82 (4H, m), 5.17 (2H, brs), 5.68 (0.7x1 H, t), 6.05 (0.3x1H, t), 6.75 (0.3x1H, d), 6.83 (0.7x1H, d), 7.18-7.43 (10H, m).

MS m/z : 504 (M+1).

【0069】

実施例 28 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (2 - シアノ - 6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテンを11 - (3 - プロモプロピリデン) - 2 - シアノ - 6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.67-1.72 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.37-2.77 (8H, m), 5.35 (2H, brs), 5.75 (0.7x1H, t), 6.07 (0.3x1H, t), 6.78 (0.3x1H, d), 6.82 (0.7x1H, d), 7.25-7.51 (10H, m).

MS m/z : 471 (M+1).

【0070】

実施例 29 - 1 - [3 - (2 - アミノメチル - 6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

EtOH (20 ml) 中の4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (2 - シアノ - 6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール (380 mg) の溶液に、ラネーニッケル (水中の50%スラリー、60 mg) を添加し、その混合物を15 psi にて2時間水素化した。その混合物をセライトを通して濾

10

20

30

40

50

過し、減圧下にて留去させた。残渣をジクロロメタン - メタノール - アンモニア水 (9 5 : 5 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (1 3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.76-1.94 (3H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 2.85-3.10 (8H, m), 3.88 (2H, s), 5.30 (2H, brs), 5.59 (1H, t), 6.78 (1H, d), 7.13-7.40 (10H, m).

MS m/z : 475 ($M+1$).

【 0 0 7 1 】

実施例 3 0 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ニトロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを 1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ニトロジベンゾ [b , e] オキセピンで置き換える以外は実施例 1 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.67 (2H, m), 1.80-2.12 (3H, m), 2.28-2.78 (8H, m), 5.05 (0.3x2H, brs), 5.40 (0.7x2H, brs), 5.90 (0.7x1H, t), 6.17 (0.3x1H, t), 6.82 (0.3x1H, d), 6.92 (0.7x1H), 7.28-7.41 (8H, m), 7.82 (1H, dd), 8.15 (0.7x1H, d), 8.22 (0.3x1H, d).

MS m/z : 491 ($M+1$).

【 0 0 7 2 】

実施例 3 1 - 1 - [3 - (2 - アミノ - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

E t O H (1 5 m l) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ニトロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール (1 2 0 m g) の溶液に、塩化スズ (I I) (1 9 0 m g) を添加し、その混合物を 1 時間加熱還流させた。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣に酢酸エチルおよびナトリウム水溶液を添加して中和した。有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣をジクロロメタン - メタノール (9 5 : 5) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (7 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.54-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.30-2.80 (8H, m), 3.88 (2H, s), 5.07 (2H, brs), 5.66 (1H, t), 6.41-6.46 (2H, m), 6.59 (1H, d), 7.24-7.49 (8H, m).

MS m/z : 461 ($M+1$).

【 0 0 7 3 】

実施例 3 2 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

工程 1

1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシジベンゾ [b , e] オキセピンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド [2 , 3 - c] [1] ベンゾ オキセピン - 5 - オンを 6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.69 (2H, q), 3.39 (2H, t), 5.20 (2H, brs), 5.92 (1H, t), 6.50-6.81 (4H, m), 7.17-7.37 (4H, m).

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.60-1.75 (3H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.35-2.80 (8H, m), 5.10 (2H, brs), 5.93 (1H, t), 6.56 (2H, brs), 6.71 (1H, brs), 7.11-7.35 (8H, m).

MS m/z : 462 (M + 1) .

【 0 0 7 4 】

実施例 3 3 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール
工程 1

1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ [b , e] オキセピンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド [2 , 3 - c] [1] ベンゾオキセピン - 5 - オンを 6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, q), 3.43 (2H, t), 3.77 (3H, s), 5.10 (2H, brs), 6.02 (1H, t), 6.70-6.83 (3H, m), 7.21-7.38 (4H, m).

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.59-1.65 (2H, m), 1.95-2.66 (11H, m), 3.75 (3H, s), 5.10 (2H, brs), 6.03 (1H, t), 6.69 (2H, brs), 6.82 (1H, brs), 7.20-7.40 (8H, m).

MS m/z : 476 (M+1).

【 0 0 7 5 】

実施例 3 4 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - エトキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

DMF (5 m l) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール (実施例 3 2) (2 0 0 m g) の溶液に、水素化ナトリウム (油中の 6 0 % 、 2 5 m g) 、ヨウ化エチル (0 . 0 5 2 m l) を添加し、その混合物を室温にて 1 時間攪拌した。その反応混合物に水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (1 7 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 (3H, t), 1.60-1.65 (2H, m), 1.95-2.08 (3H, m), 2.28-2.75 (8H, m), 3.96 (2H, q), 5.15 (2H, brs), 6.02 (1H, t), 6.68 (2H, brs), 6.82 (1H, brs), 7.19-7.42 (8H, m).

MS m/z : 490 (M + 1) .

【 0 0 7 6 】

実施例 3 5 - 1 - [3 - (3 - プロモ - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール
工程 1

3 - プロモ - 1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド [2 , 3 - c] [1] ベンゾオキセピン - 5 - オンを 3 - プロモ - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, q), 3.43 (2H, t), 3.77 (3H, s), 5.10 (2H, brs), 6.02 (1H, t), 6.70-6.83 (3H, m), 7.21-7.38 (4H, m).

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.63-1.70 (3H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.32-2.69 (8H, m), 5.20 (2H, brs), 6.00 (1H, t), 6.92-7.00 (2H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.24-7.42 (8H,

10

20

30

40

50

m).

MS m/z : 524, 526 (M+1).

【0077】

実施例36 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル] - 4 - メトキシピペリジン

DMF (5 ml) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール (実施例2) (400 mg) の溶液に、水素化ナトリウム (油中の60%、50 mg)、ヨウ化メチル (0.07 ml) を添加し、その混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (100 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.90-2.04 (4H, m), 2.34-2.62 (8H, m), 2.93 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 6.75-6.91 (3H, m), 7.09-7.37 (9H, m).

MS m/z : 460 (M+1).

【0078】

実施例37 - 4 - アセトキシ - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン

ジクロロメタン (5 ml) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6, 11 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ[b, e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール (実施例2) (200 mg) の溶液に、塩化アセチル (0.06 ml)、トリエチルアミン (0.19 ml) を添加し、その混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (190 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98-2.85 (12H, m), 2.02 (3H, s), 2.93 (3H, s), 5.23 (2H, brs), 6.01 (1H, t), 6.73-6.90 (3H, m), 7.11-7.40 (9H, m).

MS m/z : 488 (M+1).

【0079】

実施例38 - 1 - [3 - (8 - ブロモ - 4, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c][1]ベンゾオキセピン - 10 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - オール

工程1

8 - ブロモ - 10 - (3 - ブロモプロピリデン) - 4, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c][1]ベンゾオキセピンは、5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド[2, 3 - c][1]ベンゾオキセピン - 5 - オンを 4, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c][1]ベンゾオキセピン - 10 - オンで置き換える以外は実施例45、工程1および2の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.84 (2H, q), 3.45 (2H, t), 5.10 (2H, s), 6.11 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.03-7.08 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m).

工程2

標題化合物は、5 - (3 - ブロモプロピリデン) - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ[a, d]シクロヘプテンを工程1の生成物で置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.75 (3H, m), 2.03-2.16 (2H, m), 2.40-2.86 (8H, m), 5.09 (0.7x2H, s), 5.14 (0.3x2H, s), 5.90 (0.3x1H, t), 6.10 (0.7x1H, t), 6.64 (0.7x1H, d), 6.75 (0.3x1H, d), 6.90 (0.3x1H, d), 7.03-7.09 (2H, m), 7.21-7.45 (6H, m)

10

20

30

40

50

MS m/z : 532 (M + 1) .

【 0 0 8 0 】

実施例 3 9 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール
工程 1

1 1 - (3 - プロモプロピリデン) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピンは、 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシピリド [2 , 3 - c] [1] ベンゾオキセピン - 5 - オンを 6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 6 , 1 1 - ジオンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.70-2.92 (2H, m), 3.45 (2H, t), 5.92 (1H, t), 7.08-7.58 (7H, m), 8.05 (1H, dd), 9.00 (1H, brs).

工程 2

標題化合物は、 5 - (3 - プロモプロピリデン) - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [a , d] シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.61-1.66 (2H, m), 1.97-2.20 (3H, m), 2.35-2.68 (8H, m), 5.80 (1H, t), 7.03-7.53 (11H, m), 8.02 (1H, dd), 9.27 (1H, brs).

MS m/z : 459 (M + 1) .

【 0 0 8 1 】

実施例 4 0 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - エチル - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、臭化ベンジルをヨウ化エチルで置き換える以外は実施例 1 2 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.19-1.28 (3H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.99-2.16 (3H, m), 2.37-2.70 (8H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 5.85 (1H, t), 7.12-7.45 (11H, m), 7.85 (1H, dd).

MS m/z : 487 (M + 1) .

【 0 0 8 2 】

実施例 4 1 - 1 - [3 - (5 - n - ブチル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、臭化ベンジルをヨウ化 n - ブチルで置き換える以外は実施例 1 2 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.90-0.98 (3H, m), 1.25-2.20 (9H, m), 2.40-2.87 (8H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 5.85 (1H, t), 7.16-7.45 (11H, m), 7.88 (1H, dd).

MS m/z : 515 (M + 1) .

【 0 0 8 3 】

実施例 4 2 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

DMF (8 m l) 中の 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [b , e] アゼピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール塩酸塩 (実施例 3 9) (5 0 0 m g) の溶液に水素化ナトリウム (油中の 6 0 %、2 0 0 m g)、2 - (3 - プロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 5 m l) を添加し、その混合物を室温にて 6 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣をジエチルエーテル中の 1 M の塩酸に溶解し

10

20

30

40

50

、室温にて1時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離して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た。溶媒を減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチルで溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物(250mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25-2.87 (15H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.76-3.82 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 5.86 (1H, t), 7.16-7.45 (11H, m), 7.82 (1H, dd).

MS m/z: 517 (M+1).

【0084】

実施例43 - 1 - [3 - (5 - tert - ブトキシカルボニルメチル - 6, 11 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 5H - ジベンゾ[b, e]アゼピン - 11 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

10

標題化合物は、臭化ベンジルをブromo酢酸tert - ブチルで置き換える以外は実施例12の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50 (9H, s), 1.65-1.70 (2H, m), 1.95-2.10 (3H, m), 2.42-2.75 (8H, m), 4.24 (1H, d), 4.75 (1H, d), 5.88 (1H, t), 7.16-7.46 (11H, m), 7.90 (1H, dd).

MS m/z: 573 (M+1).

【0085】

実施例44 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

20

工程1

ジクロロエタン(100ml)中の実施例45、工程1の生成物(4.3g)の溶液に三臭化ホウ素 - メチルスルフィド錯体(19.3g)を添加し、その混合物を3時間加熱還流させた。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、希NaOH溶液で中和した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン(1:2)で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して5 - (3 - ブロモプロピリデン) - 5, 11 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン(3.2g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.72 (2H, q), 3.45 (2H, t), 5.28 (2H, brs), 6.03 (1H, t), 6.66-6.80 (3H, m), 7.26 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 8.51 (1H, dd).

工程2

標題化合物は、5 - (3 - ブロモプロピリデン) - 5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジンを工程1の生成物で置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.46-1.51 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 2.29-2.51 (8H, m), 5.15 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.61-6.70 (3H, m), 7.33-7.48 (5H, m), 7.73 (1H, dd), 8.47 (1H, dd), 9.06 (1H, s).

MS m/z: 463 (M+1).

40

【0086】

実施例45 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

工程1

THF(50ml)中の5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オン(5.0g)の溶液に、0 にて1.1Mの臭化シクロプロピルマグネシウム - THF溶液(25ml)を添加した。反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離し、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た。溶媒は

50

減圧下にて留去させた。残渣を濾過し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2) で洗浄して 5 - シクロプロピル - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オール (5 . 0 g) を得た。

工程 2

酢酸 (3 0 m l) 中の工程 1 の生成物 (4 . 3 g) の溶液に、1 0 にて 4 8 % の H B r 水溶液 (2 5 m l) を添加した。その反応混合物を室温まで温め、1 2 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、希 N a O H 溶液で中和した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン (5 . 6 g) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.74 (2H, q), 3.46 (2H, t), 3.78 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.72-6.82 (3H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.45 (1H, dd).

工程 3

D M F (1 5 m l) 中の工程 2 の生成物 (1 . 1 g) の溶液に、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン (0 . 8 1 g) および炭酸カリウム (0 . 5 3 g) を添加し、その混合物を室温にて 3 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で中和し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を塩化メチレン - メタノール (1 0 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を多い方の位置異性体 (0 . 8 6 g) および少ない方の位置異性体 (0 . 0 5 g) として得た。

20

多い方の異性体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.64-1.69 (2H, m), 1.91-2.08 (3H, m), 2.34-2.69 (8H, m), 3.77 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.72-6.82 (3H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.45 (1H, dd).

MS m/z: 477 (M+1).

少ない方の異性体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.65-1.79 (3H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.35-2.76 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 5.95 (1H, t), 6.72-6.80 (2H, m), 7.06 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.28 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.66 (1H, dd), 8.39 (1H, dd).

30

MS m/z: 477 (M+1).

【 0 0 8 7 】

実施例 4 6 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - エトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6 , 1 1 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシジベンゾ [b , e] オキセピン - 1 1 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オールを 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール (実施例 4 4) で置き換える以外は実施例 3 4 の手法に従うことによって調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3H, t), 1.67-1.72 (3H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.40-2.80 (8H, m), 3.99 (2H, q), 5.26 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.71-6.82 (3H, m), 7.23-7.43 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 491 (M+1).

【 0 0 8 8 】

実施例 4 7 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - イソプロポキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを臭化イソプロピルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.30 (6H, d), 1.60-1.70 (3H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.33-2.69 (8H, m), 4.37-4.48 (1H, m), 5.26 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.73-6.82 (3H, m), 7.21-7.43 (5H, m), 7.55 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 505 (M+1).

【 0 0 8 9 】

実施例 4 8 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - エトキシカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルをプロモ酢酸エチルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t), 1.63-1.68 (2H, m), 1.97-2.02 (3H, m), 2.33-2.68 (8H, m), 4.24 (2H, q), 4.55 (2H, s), 5.26 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.73-6.88 (3H, m), 7.21-7.42 (5H, m), 7.55 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 549 (M+1).

【 0 0 9 0 】

実施例 4 9 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (7 - シアノメチルオキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルをプロモアセトニトリルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.67 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.21 (1H, brs), 2.34-2.66 (8H, m), 4.70 (2H, s), 5.26 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.80 (2H, brs), 6.92 (1H, brs), 7.22-7.41 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 502 (M+1).

【 0 0 9 1 】

実施例 5 0 - 1 - [3 - (7 - (2 - アセトキシエチル)オキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを酢酸 2 - プロモエチルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.65-1.72 (3H, m), 1.97-2.09 (5H, m), 2.37-2.70 (8H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 5.25 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.75-6.84 (3H, m), 7.23-7.43 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 549 (M+1).

【 0 0 9 2 】

実施例 5 1 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

エタノール (5 ml) 中の 1 - [3 - (7 - (2 - アセトキシエチル)オキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール (実施例 5 0) (140 mg) の溶液に、15% の水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を添加し、その混合物を 1 時間加熱還流させた。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離し、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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を塩化メチレン - メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.64-1.69 (2H, m), 1.98-2.10 (3H, m), 2.36-2.79 (8H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 3.99-4.04 (2H, m), 5.24 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 6.71-6.84 (3H, m), 7.23-7.41 (5H, m), 7.54 (1H, dd), 8.43 (1H, dd).

MS m/z: 507 (M+1).

【 0 0 9 3 】

実施例 5 2 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - (2 - モルホリノエチル) オキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩で置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.67 (2H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.20-2.67 (13H, m), 2.74 (2H, t), 3.67-3.71 (4H, m), 4.04 (2H, t), 5.23 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.73-6.82 (3H, m), 7.20-7.41 (5H, m), 7.53 (1H, dd), 8.42 (1H, dd).

MS m/z: 576 (M+1).

10

【 0 0 9 4 】

実施例 5 3 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

工程 1

5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.71 (2H, q), 3.46 (2H, t), 5.33 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 7.01-7.17 (3H, m), 7.29 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.53 (1H, dd).

20

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66-1.71 (2H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.36-2.69 (8H, m), 5.34 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.83-6.96 (3H, m), 7.17-7.44 (6H, m), 7.60 (1H, dd), 8.46 (1H, dd).

MS m/z: 447 (M+1).

【 0 0 9 5 】

実施例 5 4 - 1 - [3 - (8 - プロモ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

30

工程 1

8 - プロモ - 5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジンは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 8 - プロモ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.75 (2H, q), 3.50 (2H, t), 5.38 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.85-6.98 (2H, m), 7.18-7.35 (3H, m), 7.59 (1H, dd), 8.54 (1H, dd).

40

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.64-1.69 (2H, m), 1.90-2.07 (3H, m), 2.30-2.67 (8H, m), 5.30 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 7.00-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.25-7.42 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 525, 527 (M+1).

【 0 0 9 6 】

実施例 5 5 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 1 0 - オール

50

キソ - 5 H - ピリド[2,3 - c][2]ベンゾアゼピン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

工程 1

5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10,11 - ジヒドロ - 10 - オキシ - 5 H - ピリド[2,3 - c][2]ベンゾアゼピンは、5,11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3 - b]ピリジン - 5 - オンを10,11 - ジヒドロ - 5 H - ピリド[2,3 - c][2]ベンゾアゼピン - 5,10 - ジオンで置き換える以外は実施例 45、工程 1 および 2 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.75-2.90 (2H, m), 3.45 (2H, t), 5.92 (1H, t), 7.04-7.70 (5H, m), 8.10 (1H, dd), 8.48 (1H, dd), 10.00 (1H, brs).

10

工程 2

標題化合物は、5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10,11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ[a,d]シクロヘプテンを工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.69 (3H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.35-2.70 (8H, m), 5.82 (1H, t), 7.08 (1H, dd), 7.23-7.62 (8H, m), 8.04 (1H, dd), 8.32 (1H, dd), 8.76 (1H, brs).

MS m/z: 460 (M+1).

【0097】

実施例 56 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (10,11 - ジヒドロ - 11 - メチル - 10 - オキシ - 5 H - ピリド[2,3 - c][2]ベンゾアゼピン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

20

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (6,11 - ジヒドロ - 2 - メトキシジベンゾ[b,e]オキセピン - 11 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オールを5 - (3 - プロモプロピリデン) - 10,11 - ジヒドロ - 10 - オキシ - 5 H - ピリド[2,3 - c][2]ベンゾアゼピンで置き換える以外は実施例 36 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.70 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.41-2.69 (8H, m), 3.62 (3H, s), 5.82 (1H, t), 7.07 (1H, dd), 7.25-7.54 (8H, m), 7.91 (1H, dd), 8.34 (1H, dd).

30

MS m/z: 474 (M+1).

【0098】

実施例 57 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5,11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)エチル]ピペリジン - 4 - オール

工程 1

THF (20 ml) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (2.2 g) の溶液に、0 にて 1.6 M の n - ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.9 ml) を 30 分間添加した。0 に冷却した反応混合物に 5,11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3 - b]ピリジン - 5 - オン (1.0 g) を THF 溶液 (5 ml) として滴下し、その混合物を室温に温めて、3 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、5,11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 5 - メチレンピリド[2,3 - c][1]ベンゾオキセピン (0.14 g) を得た。

40

工程 2

DMF の溶液 (0.54 ml) に 0 にてオキシ塩化リン (0.41 ml) を 10 分間添加した。反応混合物に四塩化炭素 (5 ml) 中の工程 1 の生成物 (210 mg) を添加し、混合物を 5 時間加熱還流させた。重炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを反応混合物

50

に添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) アセトアルデヒド (1 3 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.77 (0.7x3H, s), 3.79 (0.3x3H, s), 5.31 (2H, s), 6.46 (0.7x1H, d), 6.52 (0.3x1H, d), 6.78-7.40 (4H, m), 7.68 (0.3x1H, dd), 7.78 (0.7x1H, d), 8.55 (0.7x1H, dd), 8.64 (0.3x1H, dd), 9.62 (0.3x1H, d), 9.79 (0.7x1H, d).

工程 3

標題化合物は、3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロパンアルデヒドを工程 2 の生成物で置き換える以外は実施例 5 8、工程 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.64-1.82 (2H, m), 1.92-2.22 (3H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.79-3.45 (6H, m), 3.68 (0.3x3H, s), 3.70 (0.7x3H, s), 5.24 (2H, brs), 6.18 (0.7x1H, t), 6.21 (0.3x1H, t), 6.72-7.42 (8H, m), 7.78 (0.3x1H, dd), 7.85 (0.7x1H, dd), 8.42 (0.7x1H, dd), 8.46 (0.3x1H, dd).

MS m/z: 463 (M+1).

【 0 0 9 9 】

実施例 5 8 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) ブチル] ピペリジン - 4 - オール

工程 1

3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロパンアルデヒドは、5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 5 - メチレン [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジンを 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 5 - (プロピル - 1 - エン) [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン (実施例 4 5、工程 3 の副生成物) で置き換える以外は実施例 5 7、工程 2 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.78 (0.3x3H, s), 3.80 (0.7x3H, s), 5.32 (2H, brs), 6.34-6.39 (1H, m), 6.72-7.38 (6H, m), 7.58 (0.7x1H, dd), 7.77 (0.3x1H, dd), 8.49 (0.3x1H, dd), 8.60 (0.7x1H, dd), 9.51 (0.7x1H, d), 9.54 (0.3x1H, d).

工程 2

ジクロロメタン (6 m l) 中の工程 1 の生成物 (9 0 m g) の溶液にホウ水素化トリアセトキシ (1 7 0 m g)、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン (7 0 m g) および酢酸 (0 . 0 2 m l) を添加し、その混合物を室温にて 2 4 時間攪拌した。

反応混合物に水および酢酸エチルを添加し、有機層を分離して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た。溶媒は減圧下にて留去させた。残渣をジクロロメタン - メタノール (9 5 : 5) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [4 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) ブテン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - オール (1 1 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-1.73 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.43-2.72 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.73 (0.3x3H, s), 3.77 (0.7x3H, s), 5.20 (2H, brs), 5.98-6.05 (1H, m), 6.23-7.43 (10H, m), 7.58 (0.7x1H, dd), 7.65 (0.3x1H, dd), 8.37 (0.3x1H, dd), 8.45 (0.7x1H, dd).

MS m/z: 489 (M+1).

工程 3

エタノール (2 m l) 中の工程 2 の生成物 (8 m g) の溶液に 1 0 % の Pd - C (2 m g) を添加し、水素下 (バルーン下)、室温にて 1 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下にて留去させて標題化合物 (6 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-3.00 (15H, m), 3.77 (3H, s), 5.18-5.35 (2H, m), 5.94 (0.4H, t, E異性体), 6.06 (0.6H, t, Z異性体), 6.65-6.88 (3H, m), 7.05-7.73 (6H, m), 8.30-8.56 (1H, m).

MS m/z: 491 (M+1).

【0100】

実施例59 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - フェニル - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - フェニル - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-1.73 (2H, m), 2.02-2.15 (3H, m), 2.38-2.72 (8H, m), 3.77 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.83 (3H, m), 7.21-7.36 (4H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 8.46 (1H, dd).

MS m/z: 443 (M+1).

【0101】

実施例60 - 4 - (4 - プロモフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.65-1.69 (2H, m), 2.00-2.10 (3H, m), 2.37-2.71 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.24 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.70-6.82 (3H, m), 7.24 (1H, dd), 7.38 (2H, d), 7.44 (2H, s), 7.52 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 521, 523 (M+1).

【0102】

実施例61 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43-1.60 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.00-2.18 (3H, m), 2.34-2.48 (4H, m), 2.63-2.76 (2H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.70 (3H, s), 5.35 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.74-6.84 (3H, m), 7.25 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 367 (M+1).

【0103】

実施例62 - 4 - ベンジル - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42-1.57 (3H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 2.22-2.70 (8H, m), 2.79 (2H, s), 3.80 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.73-6.84 (3H, m), 7.18-7.24 (6H, m), 7.57 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 457 (M+1).

【0104】

実施例63 - 4 - シアノ - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - フェニルピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - シアノ -

50

4 - フェニルピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.97-2.06 (4H, m), 2.37-2.60 (6H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.84 (3H, m), 7.24-7.58 (7H, m), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 452 (M+1).

【 0 1 0 5 】

実施例 6 4 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - フェニルピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - フェニルピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.73-1.79 (4H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.37-2.52 (5H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.83 (3H, m), 7.17-7.31 (6H, m), 7.56 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 426 (M+1).

【 0 1 0 6 】

実施例 6 5 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-1.74 (4H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.36-2.48 (5H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.77 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.73-6.83 (3H, m), 7.10-7.27 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 461 (M+1).

【 0 1 0 7 】

実施例 6 6 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - ピペリジノピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - ピペリジノピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40-2.00 (12H, m), 2.15-2.60 (9H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.75-6.86 (3H, m), 7.30 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 8.46 (1H, dd).

MS m/z: 434 (M+1).

【 0 1 0 8 】

実施例 6 7 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (2 - ケト - 1 - ベンゾイミダゾリニル) ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (2 - ケト - 1 - ベンゾイミダゾリニル) ピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.75-1.79 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.38-2.52 (6H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.30-4.38 (1H, m), 5.30 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.73-6.84 (3H, m), 7.01-7.03 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.59 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 483 (M+1).

【 0 1 0 9 】

実施例 6 8 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (2 - ケト - 3 - メチル - 1 - ベンゾイ

10

20

30

40

50

ミダゾリニル)ピペリジン

標題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(6,11-ジヒドロ-2-メトキシベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールを1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ケト-1-ベンゾイミダゾリニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例36の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.72-1.76 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.23-2.54 (6H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.30-4.37 (1H, m), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.71-6.83 (3H, m), 6.93-7.06 (3H, m), 7.23-7.60 (2H, m), 8.08 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 497 (M+1).

【0110】

実施例69 - 8-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

標題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.70 (2H, m), 2.36-2.41 (2H, m), 2.53-2.79 (8H, m), 3.76 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.25 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.71-6.88 (6H, m), 7.21-7.27 (3H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 497 (M+1).

【0111】

実施例70 - 4-アニリノ-4-カルバミル-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを4-アニリノ-4-カルバミルピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.85-1.90 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.19-2.46 (6H, m), 2.62-2.67 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (1H, brs), 5.27 (2H, brs), 5.53 (1H, brs), 6.03 (1H, t), 6.60 (2H, d), 6.70-6.85 (4H, m), 7.12-7.25 (4H, m), 7.53 (1H, dd), 8.46 (1H, dd).

MS m/z: 485 (M+1).

【0112】

実施例71 - 1-(4-クロロフェニル)-4-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペラジン

標題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを1-(4-クロロフェニル)ピペラジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.36-2.53 (8H, m), 3.07-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.81 (5H, m), 7.16-7.28 (3H, m), 7.56 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 462 (M+1).

【0113】

実施例72 - 1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(2-ピリミジル)ピペラジン

標題化合物は、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを1-(2-ピリミジル)ピペラジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.37-2.53 (8H, m), 3.74-3.83 (7H, m), 5.27 (2H, brs), 6.08

10

20

30

40

50

(1H, t), 6.45 (1H, t), 6.72-6.83 (3H, m), 7.25 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.27 (2H, d), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 430 (M+1).

【0114】

実施例73 - 1 - シクロヘキシル - 4 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペラジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを1 - シクロヘキシルピペラジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.12-1.27 (6H, m), 1.74-1.86 (6H, m), 2.18-2.52 (11H, m), 3.76 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 6.74-6.81 (3H, m), 7.23 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 434 (M+1).

【0115】

実施例74 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (2 - フロイル)ピペラジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを1 - (2 - フロイル)ピペラジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.34-2.48 (8H, m), 3.71-3.74 (7H, s), 5.24 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.42 (1H, dd), 6.70-6.80 (3H, m), 6.93 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 8.46 (1H, dd).

MS m/z: 446 (M+1).

【0116】

実施例75 - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.61-1.75 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 1.99 (2H, dt), 2.25 (3H, s), 2.30-2.76 (8H, m), 3.73 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 5.95 (0.1H, t, E異性体), 6.04 (0.9H, t, Z異性体), 6.71-6.89 (3H, m), 6.95 (1H, dd), 7.15-7.20 (0.3H, m, E異性体), 7.21-7.35 (2.7H, m, Z異性体), 7.53 (0.9H, dd, Z異性体), 7.65 (0.1H, dd, E異性体), 8.35 (0.1H, dd, E異性体), 8.45 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 477 (M+1).

【0117】

実施例76 - 4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (2 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.98-2.08 (2H, m), 2.24 (2H, dt), 2.38-2.78 (9H, m), 3.77 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.82-6.75 (3H, m), 7.28-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 8.40 (0.1H, dd, Z異性体), 8.47 (0.9H, dd, E異性体).

MS m/z: 477 (M+1).

【0118】

実施例77 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,

10

20

30

40

50

3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58-1.72 (2H, m), 2.04 (2H, dt), 2.22-2.78 (9H, m), 3.75 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.70-6.88 (3H, m), 7.00 (2H, dd), 7.23 (1H, dd), 7.42 (2H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.41 (1H, dd).

MS m/z: 461 (M+1).

【 0 1 1 9 】

実施例 7 8 - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (p - トリル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (p - トリル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.65-1.78 (2H, m), 2.02 (2H, dt), 2.31 (3H, s), 2.24-2.75 (9H, m), 3.75 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.72-6.84 (3H, m), 7.13 (2H, d), 7.23 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 8.43 (1H, dd).

MS m/z: 457 (M+1).

【 0 1 2 0 】

実施例 7 9 - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58-1.72 (2H, m), 1.84 (1H, brs), 2.02 (2H, td), 2.32-2.72 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 5.95 (0.1H, t, E異性体), 6.07 (0.9H, t, Z異性体), 6.72-6.85 (3H, m), 7.12-7.20 (0.2H, m, E異性体), 7.21-7.32 (1.8H, m, Z異性体), 7.32-7.45 (1H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 8.37 (0.9H, dd, E異性体), 8.45 (0.1H, dd, Z異性体).

MS m/z: 512 (M+1).

【 0 1 2 1 】

実施例 8 3 - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.77-1.82 (2H, m), 2.36-2.94 (11H, m), 3.77 (3H, brs), 5.26 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.76-6.84 (3H, m), 7.26 (1H, dd), 7.57 (1H, dd), 8.49-7.48 (1H, d), 8.42-8.53 (3H, m).

MS m/z: 478 (M+1).

【 0 1 2 2 】

実施例 8 5 - 4 - (5 - クロロ - 2 - ケト - 1 - ベンゾイミダゾリニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (5 - クロロ - 2 - ケト - 1 - ベンゾイミダゾリニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.68-1.72 (2H, m), 2.03-2.60 (8H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.32-4.21 (1H, m), 5.29 (2H, brs), 5.95 (0.1H, t, E異性体), 6.08 (0.9H, t, Z異性体), 6.70-6.92 (3H, m), 7.02 (1H, dd), 7.08-7.20 (1H, m), 7.26 (1H, dd), 7.58 (0.9H, dd, Z異性体), 7.70 (0.1H, dd, E異性体), 8.42 (0.1H, dd, E異性体), 8.48 (0.9H, dd, Z異性体), 10.5 (1H, s). (NHはスペクトル中に認められない)

MS m/z: 517 (M+1).

【 0 1 2 3 】

実施例 86 - 4 - (p - クロロアニリノ) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (p - クロロアニリノ)ピペリジンで置き換える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20-1.54 (2H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.24-2.60 (4H, m), 2.73 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.47 (2H, m), 6.68-6.90 (3H, m), 7.07 (2H, m), 7.24 (1H, dd), 7.57 (1H, m), 8.48 (1H, dd). NHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 476 (M+1).

【 0 1 2 4 】

実施例 89 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (p - トシル)ピペラジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを1 - (p - トシル)ピペラジンで置き換える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.20-2.54 (11H, m), 2.82-3.10 (4H, m), 3.73 (3H, s), 5.16 (2H, brs), 6.00 (1H, t), 6.66-6.85 (3H, m), 7.21 (1H, dd), 7.31 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.61 (2H, m), 8.45 (1H, dd).

MS m/z: 506 (M+1).

【 0 1 2 5 】

実施例 90 - 1' - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンをスピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]で置き換える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.82 (2H, m), 1.92 (2H, dt), 2.25-2.85 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.30 (2H, brs), 6.11 (1H, t), 6.68-6.90 (3H, m), 7.02-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 455 (M+1).

【 0 1 2 6 】

実施例 91 - 5 - クロロ - 1' - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを5 - クロロスピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]で置き換える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.69-1.74 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.71-2.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.73-6.84 (3H, m), 7.03 (1H, d), 7.17-7.28 (3H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 489 (M+1).

50

【 0 1 2 7 】

実施例 1 1 1 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾチエピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾチエピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.78 (3H, m), 2.04-2.65 (10H, m), 3.66 (1H, brd), 5.05 (1H, brd), 6.03 (1H, t), 7.04-7.46 (10H, m), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 463 (M+1).

【 0 1 2 8 】

実施例 1 1 4 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 8 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ - 8 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.70 (3H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.34-2.70 (8H, m), 3.75 (3H, s), 5.32 (2H, brs), 6.02 (1H, t), 6.39 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 7.19-7.44 (6H, m), 7.57 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 477 (M+1).

【 0 1 2 9 】

実施例 1 1 5 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メチル [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メチル [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50 (1H, brs), 1.66-1.70 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.34-2.42 (4H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 5.30 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.24-7.44 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 461 (M+1).

【 0 1 3 0 】

実施例 1 1 7 - 1 - [3 - (7 - クロロ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 7 - クロロ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.71 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.36-2.44 (4H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 5.32 (2H, brs), 6.13 (1H, t), 6.78 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.26-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.51 (1H, dd).

MS m/z: 481 (M+1).

【 0 1 3 1 】

実施例 1 1 8 - 1 - [3 - (7 - カルボキシ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン - 4 - オール

ジメチルスルホキシド (1 0 m l) 中の実施例 1 6 9 の生成物 (5 0 0 m g)、酢酸カリウム (3 3 0 m g)、二酢酸パラジウム (I I) (1 0 m g)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (9 3 m g) の混合物を一酸化炭素で 5 分間パージし、一酸

10

20

30

40

50

化炭素バルーン下、60℃にて3時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、沈殿を濾過した。その固形物を酢酸エチルおよび希水酸化ナトリウム溶液で溶解した。水性層を分離し、希塩酸で中和した。沈殿を濾過して標題化合物(250mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.45-1.55 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.36-2.62 (8H, m), 5.42 (2H, brs), 6.21 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.40-7.52 (5H, m), 7.75 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.56 (1H, dd).

MS m/z: 491 (M+1).

【0132】

実施例128 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-プロポキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

10

標題化合物は、ヨウ化エチルをヨウ化プロピルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.65-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, q), 1.98-2.09 (3H, m), 2.37-2.45 (4H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m), 3.88 (2H, t), 5.26 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.84 (3H, m), 7.23-7.43 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.43 (1H, dd).

MS m/z: 505 (M+1).

【0133】

実施例130 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シクロプロピルメチルオキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

20

標題化合物は、ヨウ化エチルを臭化シクロプロピルメチルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.31-0.37 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.21-1.28 (1H, m), 1.66-1.72 (3H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.37-2.71 (8H, m), 3.77 (2H, d), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.73-6.86 (3H, m), 7.23-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 517 (M+1).

【0134】

30

実施例131 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを塩化2-(ジメチルアミノ)エチル塩酸塩で置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.71-1.76 (2H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.38 (6H, s), 2.40-2.79 (11H, m), 4.07 (2H, t), 5.28 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.74-6.86 (3H, m), 7.27-7.46 (5H, m), 7.59 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 534 (M+1).

【0135】

40

実施例132 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(テトラゾール-5-イル)メチルオキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

工程1

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)メチルオキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オールは、ヨウ化エチルを塩化(2-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)メチルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.64-1.70 (3H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.35-2.71 (8H, m), 5.

50

29 (2H, brs), 5.33 (2H, s), 6.03 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.04-7.08 (6H, m), 7.23-7.45 (14H, m), 7.54 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

工程 2

アセトン (2.5 ml)、酢酸 (2.5 ml) および水 (2.5 ml) 中の工程 1 の生成物 (530 mg) の溶液を 55 にて 30 分間攪拌した。反応混合物は減圧下にて留去させた。残渣をメタノールで洗浄して、標題化合物 (280 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) : 1.69-1.74 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.95-3.14 (8H, m), 5.18 (2H, brs), 5.20 (2H, s), 6.14 (1H, t), 6.76 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.39-7.48 (5H, m), 7.78 (1H, dd), 8.52 (1H, dd).

MS m/z: 545 (M+1).

10

【0136】

実施例 133 - 1 - [3 - (7 - カルボキシメチルオキシ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

メタノール (50 ml) 中の実施例 48 の生成物 (3.0 g) の溶液に、1 N の水酸化ナトリウム溶液 (8 ml) を添加し、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物は減圧下にて留去させた。残渣を水で溶解し、1 N の塩酸で中和した。沈殿を濾過し、水で洗浄して標題化合物 (2.6 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) : 1.48-1.53 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.32-2.60 (8H, m), 4.60 (2H, s), 5.18 (2H, brs), 6.16 (1H, t), 6.72-6.84 (3H, m), 7.34-7.48 (5H, m), 7.73 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 521 (M+1).

20

【0137】

実施例 134 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ジメチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

ジメチルホルムアミド (17 ml) 中の実施例 133 の生成物 (420 mg) の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (250 mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (310 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (270 mg) およびトリエチルアミン (0.45 ml) を添加し、その混合物を室温にて 12 時間攪拌した。水およびクロロホルムを反応混合物に添加し、有機層を分離して、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た。溶媒を減圧下にて留去させて標題化合物 (380 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.67-1.71 (2H, m), 1.95-2.11 (3H, m), 2.37-2.71 (8H, m), 2.97 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.27 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.74-6.82 (2H, m), 6.93 (1H, d), 7.24-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 548 (M+1).

30

【0138】

実施例 135 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - モルホリノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩をモルホリンで置き換える以外は実施例 134 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.67-1.71 (2H, m), 1.87 (1H, brs), 2.00-2.11 (2H, m), 2.38-2.71 (8H, m), 3.61-3.68 (8H, m), 4.65 (2H, s), 5.27 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.74-6.83 (2H, m), 6.90 (1H, d), 7.25-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 590 (M+1).

40

【0139】

実施例 138 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジ

50

ン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを2 - プロモイソ酪酸エチルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.27 (3H, t), 1.56 (6H, s), 1.63-1.71 (3H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.35-2.70 (8H, m), 4.24 (2H, q), 5.28 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.67-6.75 (2H, m), 6.87 (1H, d), 7.24-7.44 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 577 (M+1).

【 0 1 4 0 】

実施例 1 3 9 - 1 - [3 - (7 - (1 - カルボキシ - 1 - メチルエチル)オキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

10

標題化合物は、実施例 4 8 の生成物を実施例 1 3 8 の生成物で置き換える以外は実施例 1 3 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.45-1.52 (8H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.28-2.53 (8H, m), 5.19 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.69-6.73 (2H, m), 6.85 (1H, d), 7.33-7.47 (5H, m), 7.71 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 549 (M+1).

【 0 1 4 1 】

実施例 1 4 0 - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)ピペリジン - 4 - オール

20

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.75 (2H, m), 2.08 (2H, dt), 2.41-2.76 (9H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.75-6.871 (5H, m), 7.23 (1H, dd), 7.38 (2H, d), 7.57 (1H, dd), 8.45 (1H, dd).

MS m/z: 473 (M+1).

【 0 1 4 2 】

実施例 1 4 1 - 4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

30

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58-1.70 (2H, m), 2.03 (2H, t), 2.31-2.64 (7H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 5.95 (0.1H, t, E異性体), 6.05 (0.9H, t, Z異性体), 6.70-6.80 (3H, m), 7.22 (1H, dd), 7.54-7.68 (5H, m), 8.31 (0.1H, dd, E異性体), 8.39 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 468 (M+1).

40

【 0 1 4 3 】

実施例 1 4 2 - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.76-1.88 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.45-2.95 (9H, m), 3.76 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 5.95 (0.3H, t, E異性体), 6.04 (0.7H, t, Z異性体), 6.69-6.72 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.20-7.30 (3H, m), 7.56 (0.7H, dd, Z異性体), 7.67

50

(0.3H, dd, E異性体), 8.46 (0.7H, dd, Z異性体), 8.47 (0.3H, dd, E異性体). O H シグナルは認められなかった。

MS m/z: 473 (M+1).

【 0 1 4 4 】

実施例 1 4 3 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.62-1.75 (2H, m), 2.05 (1H, brs), 2.09 (2H, dt), 2.25 (3H, s), 2.30-2.76 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 5.96 (0.1H, t, E異性体), 6.07 (0.9H, t, Z異性体), 6.75-6.89 (3H, m), 6.93 (1H, t), 7.11-7.20 (0.3H, m, E異性体), 7.21-7.35 (0.24H, m, Z異性体), 7.56 (0.9H, dd, E異性体), 7.67 (0.1H, dd, E異性体), 8.38 (0.1H, dd, E異性体), 8.45 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 475 (M+1).

【 0 1 4 5 】

実施例 1 4 4 - 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-1.72 (2H, m), 1.96 (2H, dt), 2.33-2.71 (8H, m), 3.73 (3H, s), 5.23 (2H, brs), 5.94 (0.1H, t, E異性体), 6.04 (0.9H, t, Z異性体), 8.38-8.36 (0.9H, m, Z異性体), 6.68-6.79 (3H, m), 6.98-7.38 (4H, m), 7.50-7.62 (0.9H, m, Z異性体), 7.63-7.68 (0.1H, m, E異性体), 8.29-8.32 (0.1H, m, E異性体), 8.32-8.44 (0.9H, m, Z異性体). O H シグナルは認められなかった。

MS m/z: 479 (M+1).

【 0 1 4 6 】

実施例 1 4 5 - 4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.62-1.74 (2H, m), 2.10 (2H, dt), 2.35-2.80 (8H, m), 2.42 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.07 (0.9H, t, Z異性体), 6.03 (0.1H, t, E異性体), 6.82-6.71 (3H, m), 7.24 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.56 (1.8H, dd, Z異性体), 7.65 (0.2H, dd, E異性体), 7.83 (1H, d), 8.36 (0.1H, dd, E異性体), 8.44 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 545 (M+1).

【 0 1 4 7 】

実施例 1 4 6 - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-2.22 (5H, m), 2.38-2.77 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.26 (2

10

20

30

40

50

H, brs), 5.92 (0.1H, t, E異性体), 6.07 (0.9H, t, Z異性体), 6.83-6.71 (3H, m), 7.19-7.42 (4H, m), 7.56 (0.9H, dd, Z異性体), 7.68 (0.1H, dd, E異性体), 8.38 (0.1H, dd, E異性体), 8.45 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 512 (M+1).

【 0 1 4 8 】

実施例 1 4 7 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (2 - ピリジル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (2 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.54-1.65 (2H, m), 2.06 (2H, dt), 2.07 (1H, brs), 2.35-2.62 (7H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.85 (3H, m), 7.14-7.29 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.48 (2H, dd).

MS m/z: 444 (M+1).

【 0 1 4 9 】

実施例 1 4 8 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (3 - ピリジル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (3 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は工程 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.78 (2H, m), 2.08 (2H, dt), 2.37-2.88 (7H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 6.02 (0.1H, t, E異性体), 6.07 (0.9H, t, Z異性体), 6.70-6.84 (3H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 8.46 (0.9H, d), 8.57 (0.1H, dd, E異性体), 8.73 (1H, dd).

MS m/z: 444 (M+1).

【 0 1 5 0 】

実施例 1 4 9 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - ピリジル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-1.72(2H, m), 2.03 (2H, dt), 2.34-2.89 (8H, m), 2.96 (1H, brs), 3.76 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.06 (1H, t), 6.72-6.83 (3H, m), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, dd), 7.56 (1H, dd), 8.45 (1H, dd), 8.48 (2H, dd).

MS m/z: 444 (M+1).

【 0 1 5 1 】

実施例 1 5 0 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.64-1.75 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.16 (2H, dt), 2.38-2.86 (8H, m), 3.76 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 6.72-6.84 (3H, m), 7.23 (1H, dd), 7.56 (5H, m), 8.42 (1H, dd).

MS m/z: 511 (M+1).

【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

実施例 151 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン
 標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例 44、工程 2 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.62-1.92 (4H, m), 1.94-2.18 (2H, m), 2.28-2.64 (5H, m), 2.99 (2H, m), 5.25 (2H, brs), 6.00 (1H, t), 6.60-6.82 (3H, m), 7.02-7.36 (5H, m), 7.50 (1H, dd), 8.47 (1H, dd). OHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 447 (M+1).

【0153】

実施例 152 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - エトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 44 の生成物を実施例 151 の生成物で置き換える以外は実施例 46 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.40 (3H, t), 1.52-2.14 (6H, m), 2.30-2.57 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.00 (2H, q), 5.28 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.68-6.86 (3H, m), 7.05-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, m), 8.49 (1H, m).

MS m/z: 475 (M+1).

【0154】

実施例 153 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - エトキシカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 44 の生成物を実施例 151 の生成物で置き換える以外は実施例 48 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.29 (3H, t), 1.56-1.85 (4H, m), 1.99 (2H, dt), 2.28-2.55 (5H, m), 2.91 (2H, m), 4.27 (2H, q), 4.58 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.68-6.95 (3H, m), 7.07-7.32 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 533 (M+1).

【0155】

実施例 154 - 1 - [3 - (7 - (カルボキシメチルオキシ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル) - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン

標題化合物は、実施例 48 の生成物を実施例 153 の生成物で置き換える以外は実施例 133 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.82-2.17 (4H, m), 2.69 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.07 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.57 (2H, s), 5.21 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.70-7.04 (3H, m), 7.16-7.38 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.47 (1H, m). COOHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 505 (M+1).

【0156】

実施例 155 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ジメチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 133 の生成物を実施例 154 の生成物で置き換える以外は実施例 134 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.58-1.92 (4H, m), 2.04 (2H, m), 2.30-2.68 (5H, m), 2.93 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.70-6.98 (3H, m), 7.08-7.36 (5H, m), 7.60 (1H, m), 8.50 (1H, m).

MS m/z: 532 (M+1).

【0157】

10

20

30

40

50

実施例 156 - 1 - [3 - (7 - (2 - アセトキシエチル)オキシ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 44 の生成物を実施例 151 の生成物で置き換える以外は実施例 50 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.55-1.88 (4H, m), 1.90-2.32 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.28-2.60 (5H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 4.14 (2H, dd), 4.41 (2H, dd), 5.29 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.72-6.90 (3H, m), 7.18-7.34 (5H, m), 7.57 (1H, m), 8.50 (1H, m).

MS m/z: 533 (M+1).

【0158】

実施例 157 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (2 - ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 50 の生成物を実施例 156 の生成物で置き換える以外は実施例 51 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.66-1.98 (4H, m), 2.40-2.73 (5H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.84 (2H, dd), 4.01 (2H, dd), 5.23 (2H, brs), 6.13 (1H, t), 6.64-6.98 (3H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.47 (1H, m). OHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 491 (M+1).

【0159】

実施例 158 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (1 - エトキシカルボニル - 1 - メチルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、実施例 44 の生成物を実施例 151 の生成物で置き換える以外は実施例 138 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.28 (3H, t), 1.56 (6H, s), 1.56-1.85 (4H, m), 1.97 (2H, dt), 2.28-2.55 (5H, m), 2.93 (2H, m), 4.24 (2H, q), 5.28 (2H, brs), 6.04 (1H, t), 6.62-6.95 (3H, m), 7.07-7.32 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 561 (M+1).

【0160】

実施例 159 - 1 - [3 - (7 - (1 - カルボキシ - 1 - メチルエチル)オキシ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン

標題化合物は、実施例 48 の生成物を実施例 158 の生成物で置き換える以外は実施例 133 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.50 (6H, s), 1.82-2.18 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.60 (2H, m), 5.25 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.67-7.04 (3H, m), 7.16-7.38 (4H, m), 7.58 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.52 (1H, m). COOHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 533 (M+1).

【0161】

実施例 160 - 1 - [3 - (8 - プロモ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン

標題化合物は、実施例 45、工程 2 の生成物を実施例 54、工程 1 の生成物で置き換える以外は実施例 65 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.50-1.86 (4H, m), 1.98 (2H, m), 2.26-2.60 (5H, m), 2.88 (2H, m), 5.30 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.96-7.36 (8H, m), 7.57 (1H, dd), 8.51 (1H, dd).

MS m/z: 509, 511 (M+1).

【0162】

10

20

30

40

50

実施例 161 - 1 - [3 - (8 - カルボキシ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン

THF (1.0 ml) 中の 1 - [3 - (8 - ブロモ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン (実施例 160) (130 mg) の溶液に、-78 にて 1.6 M の n - ブチルリチウムヘキサン溶液を添加した。同温度にて 10 分間攪拌した後に、CO₂ (ドライアイス) を混合物に添加した。常温に温めた後に、混合物を同温度にて 30 分間攪拌した。混合物を真空下にて濃縮した。得られた油性物をジクロロメタン - メタノール (5 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (50 mg)

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.55-1.95 (4H, m), 2.17 (2H, dt), 2.32-2.78 (5H, m), 3.00 (2H, m), 5.30 (2H, brs), 6.19 (1H, t), 7.08-7.54 (8H, m), 7.76 (1H, dd), 8.45 (1H, dd). COOH シグナルは認められなかった。

MS m/z: 475 (M+1).

【0163】

実施例 162 - 1 - [3 - (7 - ブロモ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンを 8 - ブロモ - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 45 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.60-1.71 (3H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.34-2.69 (8H, m), 5.32 (2H, brs), 6.13 (1H, t), 6.73 (1H, d), 7.22-7.44 (7H, m), 7.57 (1H, dd), 8.52 (1H, dd).

MS m/z: 525, 527 (M+1).

【0164】

実施例 163 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - エチル[1] - ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンを 5, 11 - ジヒドロ - 7 - エチル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 45 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.23 (3H, t), 1.52 (1H, brs), 1.66-1.71 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.35-2.70 (11H, m), 5.31 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.79 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.25-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 475 (M+1).

【0165】

実施例 164 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 8 - ビニル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンを 5, 11 - ジヒドロ - 8 - ビニル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 45 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.71 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.36-2.70 (8H, m), 5.22 (2H, d), 5.34 (2H, brs), 5.70 (1H, d), 6.11 (1H, t), 6.61 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.24-7.44 (6H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 473 (M+1).

【0166】

実施例 165 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 8 - エチル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4

- オール

エタノール (2 m l) 中の実施例 1 6 4 の生成物 (1 0 0 m g) および P d - C (2 0 m g) の混合物を、水素バルーン下、室温にて 1 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下にて留去させた。残渣をクロロホルム - メタノール (1 5 : 1) で溶出する分取型薄層クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (5 0 m g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 (3H, t), 1.55-1.77 (3H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.33-2.74 (10H, m), 5.32 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.70 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 7.19-7.44 (6H, m), 7.57 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 475 (M+1).

【 0 1 6 7 】

実施例 1 6 6 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 9 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ - 9 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.70 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.15 (1H, brs), 2.37-2.67 (8H, m), 3.83 (3H, s), 5.43 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.79-6.91 (3H, m), 7.22-7.43 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 477 (M+1).

【 0 1 6 8 】

実施例 1 6 7 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.67-1.71 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.16 (1H, s), 2.40-2.69 (8H, m), 5.16 (2H, brs), 6.14 (1H, t), 6.80 (1H, dd), 6.91-6.97 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.26-7.44 (6H, m), 7.50-8.54 (2H, m).

MS m/z: 447 (M+1).

【 0 1 6 9 】

実施例 1 6 8 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オンを 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 - オンで置き換える以外は実施例 4 5 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.68-1.72 (2H, m), 1.90 (1H, brs), 2.06-2.19 (2H, m), 2.41-2.78 (8H, m), 5.20 (2H, s), 6.12 (1H, t), 7.14-7.45 (8H, m), 8.72 (1H, s), 8.97 (1H, s).

MS m/z: 448 (M+1).

【 0 1 7 0 】

実施例 1 6 9 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン - 4 - オール

ピリジン (1 0 m l) 中の実施例 4 4 の生成物 (1 . 0 g) の溶液に 0 にて無水トリフルオロメタンスルホン酸を添加し、混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水およびジエチルエーテルを添加し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下にて留去させ、残渣を酢酸エチル - メタノール (1 0 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (1 . 1 g) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.56 (1H, brs), 1.66-1.71 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.35-2.69 (8H, m), 5.35 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.88 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 7.21-7.44 (6H, m), 7.60 (1H, dd), 8.54 (1H, dd).

MS m/z : 595 (M+1).

【0171】

実施例170 - 1 - [3 - (7 - アリル - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の実施例169の生成物 (240 mg) の混合物に、アリルトリブチル錫 (0.19 ml)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (30 mg) および塩化リチウム (76 mg) を添加し、得られた混合物をアルゴン下、120 °C にて2時間加熱した。フッ化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒は減圧下にて留去させ、残渣をクロロホルム - メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (180 mg) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62-1.72 (3H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.39-2.73 (8H, m), 3.31 (2H, d), 5.04-5.11 (2H, m), 5.29 (2H, brs), 5.87-6.02 (1H, m), 6.06 (1H, t), 6.77 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.23-7.43 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.40 (1H, dd).

20

【0172】

実施例171 - 1 - [3 - (7 - (2 - t - ブトキシカルボニル)エテニル - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

ジメチルホルムアミド (3 ml) 中の実施例169の生成物 (1.7 g)、アクリル酸 t - ブチル (0.85 ml)、トリエチルアミン (2.5 ml)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン (250 mg) および二酢酸パラジウム (II) (33 mg) の混合物を、アルゴン下、90 °C にて24時間加熱した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加し、有機層を分離して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下にて留去させ、残渣を酢酸エチル - メタノール (30 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (780 mg) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.63-1.71 (3H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.72 (8H, m), 5.35 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.26 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.22-7.44 (7H, m), 7.53 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 8.52 (1H, dd).

【0173】

実施例172 - 1 - [3 - (7 - (2 - カルボキシ)エテニル - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

実施例171の生成物 (330 mg) を 4 N 塩酸 1, 4 - ジオキサソラン溶液 (4 ml) で溶解し、室温にて1時間攪拌した。溶媒は減圧下にて留去させた。水を残渣に添加し、水酸化ナトリウム溶液で中和した。沈殿を濾過して標題化合物 (190 mg) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.45-1.52 (2H, m), 1.72-1.84 (2H, m), 2.25-2.58 (8H, m), 5.25 (2H, brs), 6.28 (1H, t), 6.43 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.34-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, dd), 8.52 (1H, dd).

【0174】

実施例173 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - プロパルギルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを塩化プロパルギルで置き換える以外は実施例46の手

50

法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.71 (2H, m), 1.79 (1H, brs), 1.99-2.10 (2H, m), 2.35-2.71 (9H, m), 4.66 (2H, d), 5.28 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.80-6.93 (3H, m), 7.24-7.46 (5H, m), 7.59 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 501 (M+1).

【0175】

実施例174 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(7-シクロペントキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを臭化シクロペンチルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.54-2.18 (13H, m), 2.41-2.72 (8H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.70-6.87 (3H, m), 7.23-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 531 (M+1).

【0176】

実施例175 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(2-メトキシエチル)オキシ)[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを塩化2-メトキシエチルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.75 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.36-2.71 (8H, m), 3.45 (3H, s), 3.71-3.75 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 5.27 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.75-6.91 (3H, m), 7.23-7.44 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 521 (M+1).

【0177】

実施例176 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-ジメチルアミノカルボニル-1-メチルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

標題化合物は、実施例133の生成物を実施例139の生成物で置き換える以外は実施例134の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.59 (6H, s), 1.67-1.72 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.36-2.70 (9H, m), 2.96 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 6.02 (1H, t), 6.60-6.77 (3H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

MS m/z: 576 (M+1).

【0178】

実施例177 - 4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(5,11-ジヒドロ-7-(1-エトキシカルボニルエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]ピペリジン-4-オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを2-プロモプロピオン酸エチルで置き換える以外は実施例46の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (3H, t), 1.59 (3H, d), 1.65-1.70 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.35-2.68 (8H, m), 2.80 (1H, brs), 4.21 (2H, q), 4.68 (1H, q), 5.24 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.68-6.79 (2H, m), 6.88 (1H, d), 7.22-7.44 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.40 (1H, dd).

【0179】

実施例178 - 1-[3-(7-(1-カルボキシエチル)オキシ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2,3-b]ピリジン-5-イリデン)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール

標題化合物は、実施例48の生成物を実施例177の生成物で置き換える以外は実施例

10

20

30

40

50

1 3 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.46 (3H, d), 1.58-1.63 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.41-2.45 (2H, m), 2.72-2.86 (6H, m), 4.74 (1H, q), 5.18 (2H, brs), 6.11 (1H, t), 6.73 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 535 (M+1).

【 0 1 8 0 】

実施例 1 7 9 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - (1 - エトキシカルボニル)シクロプトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ヨウ化エチルを 2 - プロモシクロブタンカルボン酸エチルで置き換える以外は実施例 4 6 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.19 (3H, t), 1.67-1.71 (2H, m), 1.92-2.11 (5H, m), 2.33-2.77 (12H, m), 4.21 (2H, q), 5.25 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.47 (1H, dd), 6.70 (1H, d), 6.73 (1H, d), 7.23-7.44 (5H, m), 7.55 (1H, dd), 8.44 (1H, dd).

【 0 1 8 1 】

実施例 1 8 0 - 1 - [3 - (7 - (1 - カルボキシ)シクロプトキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、実施例 4 8 の生成物を実施例 1 7 9 の生成物で置き換える以外は実施例 1 3 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.60-1.65 (2H, m), 1.86-2.08 (4H, m), 2.24-2.90 (12H, m), 5.17 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.50 (1H, dd), 6.66 (1H, d), 6.73 (1H, d), 7.37-7.48 (5H, m), 7.74 (1H, dd), 8.51 (1H, dd).

MS m/z: 561 (M+1).

【 0 1 8 2 】

実施例 1 8 1 - 1 - [3 - (7 - カルバモイルメチルオキシ - 5, 1 1 - ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩を水酸化アンモニウムで置き換える以外は実施例 1 3 4 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.66-1.71 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.21 (1H, brs), 2.38-2.70 (8H, m), 4.45 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.11 (1H, brs), 6.58 (1H, brs), 6.74-6.85 (3H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 520 (M+1).

【 0 1 8 3 】

実施例 1 8 2 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メチルアミノカルボニルメチルオキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、ジメチルアミン塩酸塩をメチルアミンで置き換える以外は実施例 1 3 4 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.67-1.72 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.36-2.70 (9H, m), 2.89 (3H, d), 4.45 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.66 (1H, brs), 6.73-6.84 (3H, m), 7.25-7.45 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.47 (1H, dd).

MS m/z: 534 (M+1).

【 0 1 8 4 】

実施例 1 8 3 - 1 - [3 - (5, 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリジン)プロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (4 - ヒドロキシフェニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うこと

10

20

30

40

50

によって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52-1.88 (4H, m), 2.01 (2H, dt), 2.28-2.60 (5H, m), 2.93 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.68-6.88 (3H, m), 7.05-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 461 (M+1).

【0185】

実施例184 - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (2 - ヒドロキシフェニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.78-1.92 (4H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 2.32-2.70 (4H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (1H, brs), 5.28 (2H, brs), 6.03 (1H, t), 6.74-6.86 (4H, m), 7.05 (1H, dd), 7.11 (1H, dd), 7.23-7.28 (2H, m), 7.56 (1H, dd), 8.48 (1H, dd). OHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 443 (M+1).

【0186】

実施例185 - 4 - (7 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (7 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - イル)ピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。このピペリジンはJ. Med. Chem., 28 : 761-769 (1985)に記載されている方法と同一の方法によって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.94-2.20 (6H, m), 2.30-2.60 (4H, m), 2.86-3.14 (3H, m), 3.79 (3H, s), 5.29 (2H, brs), 6.10 (1H, t), 6.70-6.88 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.27 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.57-7.68 (2H, m), 8.49 (1H, dd).

【0187】

実施例186 - 4 - (7 - クロロインドール - 3 - イル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (7 - クロロインドール - 3 - イル)ピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。このピペリジンは、J. Med. Chem., 36 : 4006 - 4014 (1993)に記載されている方法と同一の方法、およびそれに続く実施例58、工程3に記載した水素化により調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66-1.88 (2H, m), 1.92-2.22 (4H, m), 2.32-2.63 (4H, m), 2.78 (1H, m), 2.97 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.29 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.70-6.87 (3H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd), 8.45 (1H, brs), 8.50 (1H, dd).

【0188】

実施例187 - 4 - アジド - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - アジド - 4 - (4 - クロロフェニル)ピペリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.88 (2H, m), 2.55-2.85 (4H, m), 3.00-3.30 (6H, m), 3.75 (3H, s), 5.19 (2H, brs), 5.97 (1H, t), 6.68-6.65 (3H, m), 7.20-7.46 (5H, m), 7.63

10

20

30

40

50

(1H, dd), 8.35 (1H, dd).

MS m/z: 477 (M+1-N₂+H₂).

【 0 1 8 9 】

実施例 1 8 8 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸メチル

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸メチルで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.82-2.15 (4H, m), 2.28-2.60 (6H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.68 (3H, s), 5.26 (2H, brs), 5.95 (0.1H, t, E異性体), 6.05 (0.9H, t, Z異性体), 6.82-6.70 (3H, m), 7.33-7.22 (6H, m), 7.65 (0.1H, dd, Z異性体), 7.55 (0.9H, dd, Z異性体), 8.39 (0.1H, dd, E異性体), 8.48 (0.9H, dd, Z異性体).

MS m/z: 485 (M+1).

【 0 1 9 0 】

実施例 1 8 9 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - フェニルピペリジン - 4 - カルボン酸

標題化合物は、実施例 4 8 の生成物を実施例 1 8 8 の生成物で置き換える以外は実施例 1 3 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CD₃OD) : 2.16-2.23 (2H, m), 2.69-2.91 (4H, m), 3.00-3.16 (2H, m), 3.37-3.25 (2H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.34 (2H, brs), 6.24 (1H, t), 6.70-7.04 (3H, m), 7.26-7.55 (5H, m), 7.79-7.89 (1H, m), 8.21-8.34 (1H, m), 8.56-8.62 (0.1H, m), 8.63-8.77 (0.9H, m).

MS m/z: 471 (M+1).

【 0 1 9 1 】

実施例 1 9 0 - 1 - (2 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペラジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 1 - (2 - クロロフェニルスルホニル) ピペラジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.20-2.58 (8H, m), 3.12-3.38 (4H, m), 3.76 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.03 (1H, t), 6.64-6.90 (3H, m), 7.23 (1H, dd), 7.32-7.60 (4H, m), 8.01 (1H, dd), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 526 (M+1).

【 0 1 9 2 】

実施例 1 9 1 - 1 - (3 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペラジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 1 - (3 - クロロフェニルスルホニル) ピペラジンで置き換える以外は実施例 4 5、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.20-2.60 (8H, m), 2.82-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 5.18 (2H, brs), 6.00 (1H, t), 6.64-6.90 (3H, m), 7.23 (1H, dd), 7.42-7.78 (5H, m), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 526 (M+1).

【 0 1 9 3 】

実施例 1 9 2 - 1 - (4 - クロロフェニルスルホニル) - 4 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペラジン

10

20

30

40

50

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを1 - (4 - クロロフェニルスルホニル)ピペラジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.20-2.56 (8H, m), 2.82-3.10 (4H, m), 3.76 (3H, s), 5.18 (2H, brs), 5.99 (1H, t), 6.62-6.92 (3H, m), 7.23 (1H, dd), 7.42-7.78 (5H, m), 8.48 (1H, dd).

MS m/z: 526 (M+1).

【0194】

実施例193 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

10

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンで置き換える以外は実施例44、工程2の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37-2.72 (8H, m), 3.07 (2H, m), 5.25 (2H, brs), 6.00 (1H, m), 6.07 (1H, t), 6.60-6.78 (3H, m), 7.18-7.47 (5H, m), 7.56 (1H, dd), 8.50 (1H, dd). OHシグナルは認められなかった。

MS m/z: 445 (M+1).

【0195】

実施例194 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

20

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37-2.72 (8H, m), 3.06 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 5.99 (1H, m), 6.10 (1H, t), 6.72-6.90 (3H, m), 7.20-7.44 (5H, m), 7.60 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

MS m/z: 459 (M+1).

【0196】

実施例195 - 4 - (7 - クロロインドール - 3 - イル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - メトキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

30

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを4 - (7 - クロロインドール - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンで置き換える以外は実施例45、工程3の手法に従うことによって調製した。このピペリジンは、J. Med. Chem., 36: 4006 - 4014 (1993)に記載されている方法と同一の方法によって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37-2.76 (8H, m), 3.14 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.29 (2H, brs), 6.02-6.23 (2H, m), 6.67-6.90 (3H, m), 7.05 (1H, dd), 7.12-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, dd), 7.77 (1H, m), 8.50 (1H, dd), 9.06 (1H, br s).

40

【0197】

実施例196 - 5 - クロロ - 1' - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ヒドロキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを5 - クロロスピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]で置き換える以外は実施例44、工程2の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66-1.71 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.26-2.73 (8H, m), 4.99 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.07 (1H, t), 6.63-6.70 (2H, m), 6.76 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.19-7.32 (3H, m), 7.60 (1H, dd), 8.47 (1H, dd), 8.63 (1H, s).

50

MS m/z: 475 (M+1).

【0198】

実施例197 - 5 - クロロ - 1' - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (2 - メトキシエチル) オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]スピロ[イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン]

標題化合物は、実施例44の生成物を実施例196の生成物で置き換える以外は実施例175の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.69-1.74 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 2.31-2.76 (8H, m), 3.45 (3H, s), 3.72-3.75 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.74-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.17-7.28 (3H, m), 7.57 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

10

MS m/z: 531 (M+1).

【0199】

実施例198 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - ジメチルアミノカルボニル[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

標題化合物は、実施例133の生成物を実施例118の生成物で置き換える以外は実施例134の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.70 (2H, m), 1.99-2.09 (3H, m), 2.32-2.69 (8H, m), 2.17 (3H, s), 5.35 (2H, brs), 6.15 (1H, t), 6.82 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.28-7.46 (6H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

20

【0200】

実施例199 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

メタノール (5 ml) 中の実施例138の生成物 (500 mg) の溶液にホウ水素化ナトリウム (330 mg) を添加し、混合物を1時間加熱還流させた。混合物を減圧下にて留去させた。水および酢酸エチルを残渣に添加し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒は減圧下にて留去させ、残渣をクロロホルム - メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (440 mg) を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, s), 1.66-1.70 (2H, m), 1.79 (1H, brs), 2.00-2.08 (2H, m), 2.37-2.70 (9H, m), 3.58 (2H, s), 5.30 (2H, brs), 6.05 (1H, t), 6.75-6.84 (2H, m), 6.91 (1H, d), 7.26-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 535 (M+1).

【0201】

実施例200 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5, 11 - ジヒドロ - 7 - (2, 2 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル)オキシ[1]ベンゾオキセピノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イリデン)プロピル]ピペリジン - 4 - オール

テトラヒドロフラン (5 ml) 中の実施例48の生成物 (500 mg) の溶液に0.95 Mの臭化メチルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液 (3.8 ml) を添加し、混合物を室温にて20分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを混合物に添加し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下にて留去させ、残渣をクロロホルム - メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製して標題化合物 (360 mg) を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, s), 1.58 (1H, brs), 1.66-1.71 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.25 (1H, brs), 2.36-2.71 (8H, m), 3.77 (2H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.74-6.86 (3H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.57 (1H, dd), 8.49 (1H, dd).

MS m/z: 535 (M+1).

50

【 0 2 0 2 】

実施例 2 3 4 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (インドール - 3 - イル) ピペリジン
 標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (インドール - 3 - イル) ピペリジンで置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 3 の手法に従うことによって調製した。このピペリジンは、J . Med . Chem . , 36 : 4006 4014 (1993)に記載されている方法と同一の方法、およびそれに続く実施例 5 8 、 工程 3 に記載した水素化により調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65-1.93 (2H, m), 1.94-2.28 (4H, m), 2.34-2.70 (4H, m), 2.81 (1H, m), 2.96 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.28 (2H, brs), 6.09 (1H, t), 6.70-7.42 (8H, m), 7.53-7.72 (2H, m), 8.28 (1H, brs), 8.49 (1H, m).

10

【 0 2 0 3 】

実施例 2 3 5 - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (インドール - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 4 - (インドール - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジンで置き換える以外は実施例 4 5 、 工程 3 の手法に従うことによって調製した。このテトラヒドロピリジンは、J . Med . Chem . , 36 : 4006 4014 (1993)に記載されている方法と同一の方法によって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 2.35-2.77 (8H, m), 3.06-3.26 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.29 (2 H, brs), 6.05-6.22 (2H, m), 6.70-6.88 (3H, m), 7.07-7.38 (5H, m), 7.60 (1H, dd), 7.87 (1H, m), 8.42 (1H, brs), 8.50 (1H, m).

20

【 0 2 0 4 】

実施例 2 3 6 - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - (3 - (エトキシカルボニル) プロピルオキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] ピペリジン

標題化合物は、プロモ酢酸エチルを 4 - プロモ酪酸エチルで置き換える以外は実施例 1 5 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (3H, t), 1.56-1.85 (4H, m), 2.01 (2H, dt), 2.09 (2H, quint), 2.30-2.60 (7H, m), 2.93 (2H, m), 3.98 (2H, t), 4.15 (2H, q), 5.28 (2H, br s), 6.07 (1H, t), 6.68-6.86 (3H, m), 7.07-7.33 (5H, m), 7.58 (1H, dd), 8.50 (1H, dd).

30

MS m/z : 561 (M+1) .

【 0 2 0 5 】

実施例 2 3 7 - 1 - [3 - (7 - (3 - カルボキシプロピル) オキシ - 5 , 1 1 - ジヒドロ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 4 - (4 - クロロフェニル) ピペリジン

標題化合物は、実施例 4 8 の生成物を実施例 2 3 6 の生成物で置き換える以外は実施例 1 3 3 の手法に従うことによって調製した。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.92-2.20 (6H, m), 2.48 (2H, t), 2.70-3.02 (3H, m), 3.06-3.45 (4H, m), 3.66 (2H, m), 4.01 (2H, t), 5.48 (2H, brs), 6.36 (1H, t), 6.85 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.20-7.40 (4H, m), 8.11 (1H, dd), 8.64 (1H, d), 8.81 (1H, d).

40

C O O H シグナルは認められなかった。

MS m/z : 533 (M+1) .

【 0 2 0 6 】

実施例 2 4 8 - 1 ' - [3 - (5 , 1 1 - ジヒドロ - 7 - メトキシ [1] ベンゾオキセピノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イリデン) プロピル] - 6 - メチルスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 4 ' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オン

標題化合物は、4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジンを 6 - メチルスピロ [4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 , 4 ' - ピペリジン] - 2 (1 H) - オンで置き換

50

える以外は実施例 45、工程 3 の手法に従うことによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.99-2.06 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.32-2.69 (10H, m), 3.77 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.08 (1H, t), 6.69-6.83 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 8.48 (1H, dd), 8.56 (1H, s).

MS m/z : 498 (M+1).

【0207】

図 6 に示す実施例 4 - 7、9 - 11、13 - 16、20、80 - 82、84、87 - 88、92 - 110、112 - 113、116、119 - 127、129、136 - 137、189、193 - 195、201 - 233、236、238 - 247 は、図 1 - 5 および 7 に図示した反応図式および前記の手法によって調製し得る。

10

当業者であれば、日常的な範囲の実験法を用いて、本明細書中に記載した本発明の特定の具体例に対する多くの同等物を認識でき、あるいは確かめることができよう。かかる同等物は以下の請求の範囲により包含されることを意図する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、構造式 (I) によって表される化合物の調製を示す反応図式である。

【図 2】 図 2 は、化合物 (VI - b) によって表される化合物の調製を示す反応図式である。

【図 3】 図 3 は、構造式 (I) によって表される化合物の調製を示す反応図式である。

【図 4】 図 4 は、構造式 (I) によって表される化合物の調製を示す反応図式であり、式中、Z は構造式 (III) によって表され、Z 中の環 A および / 環 B は R^{40} で置換されている。

20

【図 5】 図 5 は、構造式 (I) によって表される化合物の調製を示す反応図式であり、式中、Z は構造式 (III) によって表され、Z 中の環 A および / または環 B は $-(\text{O})_u - (\text{CH}_2)_t - \text{COOR}^{20}$ 、 $-(\text{O})_u - (\text{CH}_2)_t - \text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-(\text{O})_u - (\text{CH}_2)_t - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ または $-(\text{O})_u - (\text{CH}_2)_t - \text{NHC}(\text{O})\text{O} - \text{R}^{20}$ で置換されている。

【図 6 A - 6 Z】 図 6 A - 6 Z は、本発明の例示的な化合物の構造を示す。

【図 7】 図 7 は、構造式 (I) によって表される化合物の調製を示し、式中、Z は構造式 (III) によって表され、Z 中の環 A または環 B は R^{40} で置換されている。

【 図 1 】

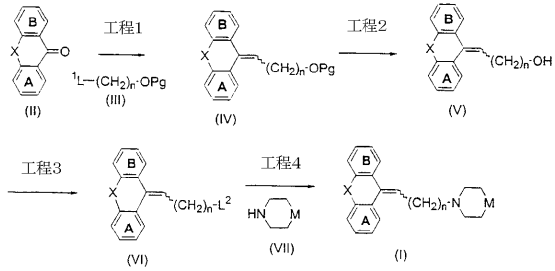


Figure 1

【 図 2 】

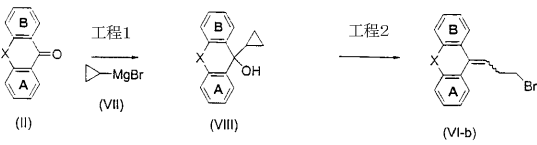


Figure 2

【 図 6 A 】

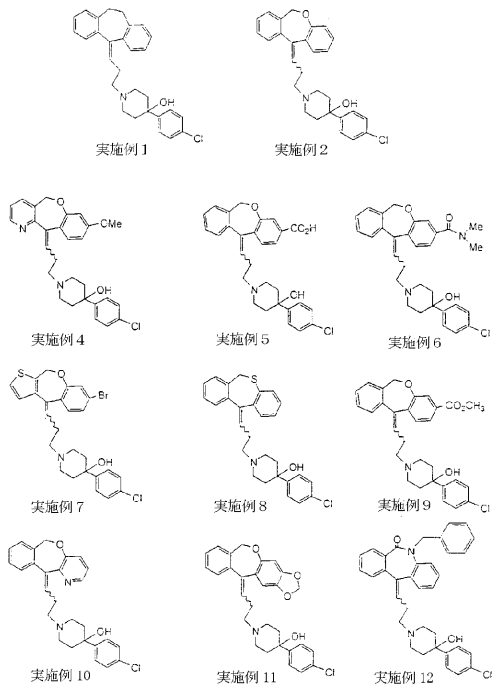


Figure 6A

【 図 3 】

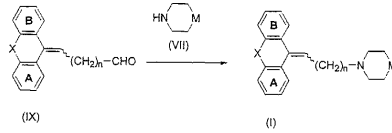


Figure 3

【 図 4 】

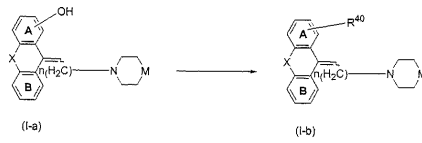


Figure 4

【 図 5 】

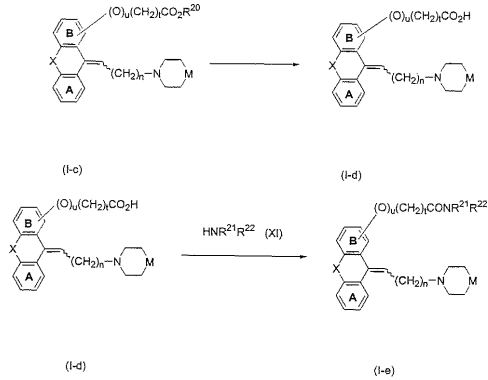


Figure 5

【 図 6 B 】

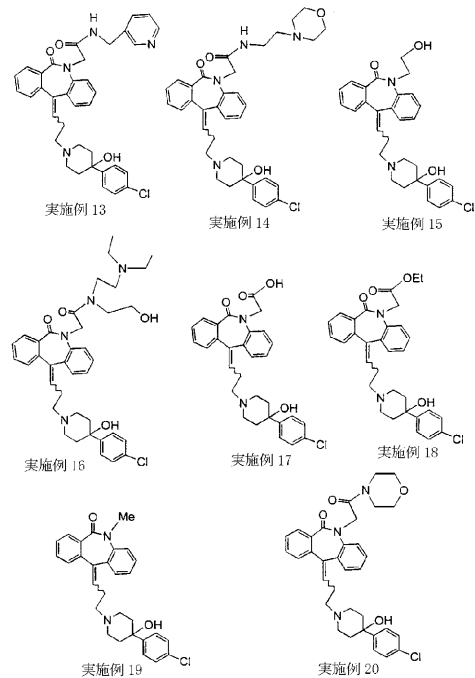


Figure 6B

【图 6 C】

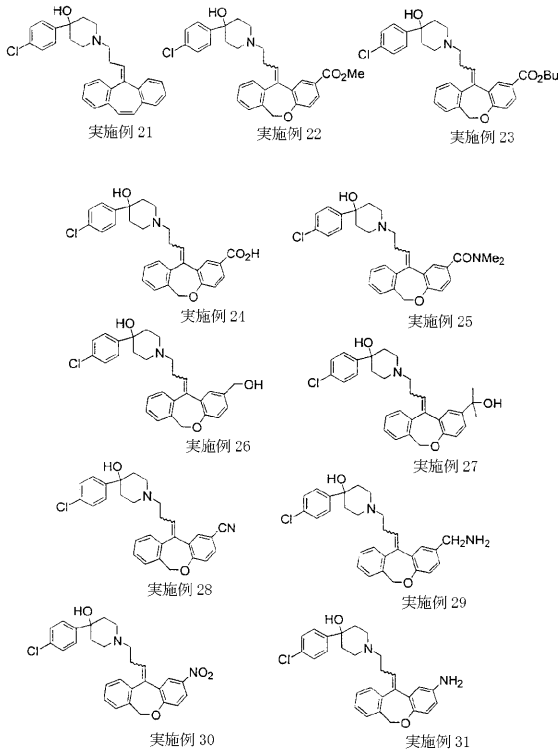


Figure 6C

【图 6 D】

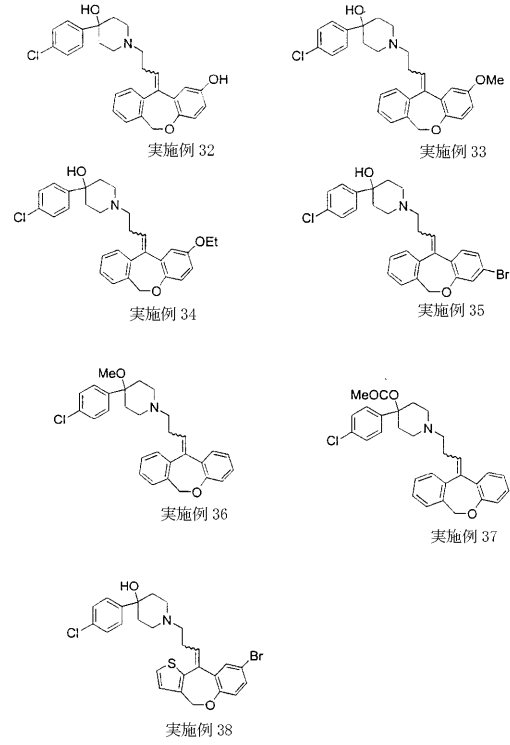


Figure 6D

【图 6 E】

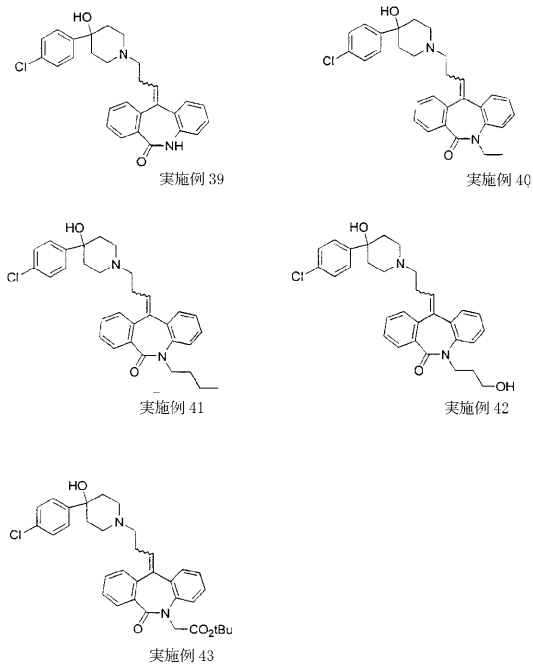


Figure 6E

【图 6 F】

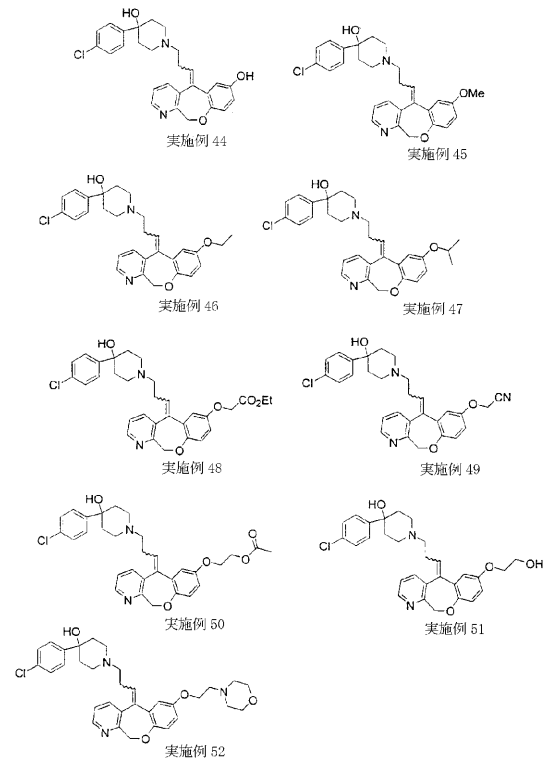


Figure 6F

【 6 G 】

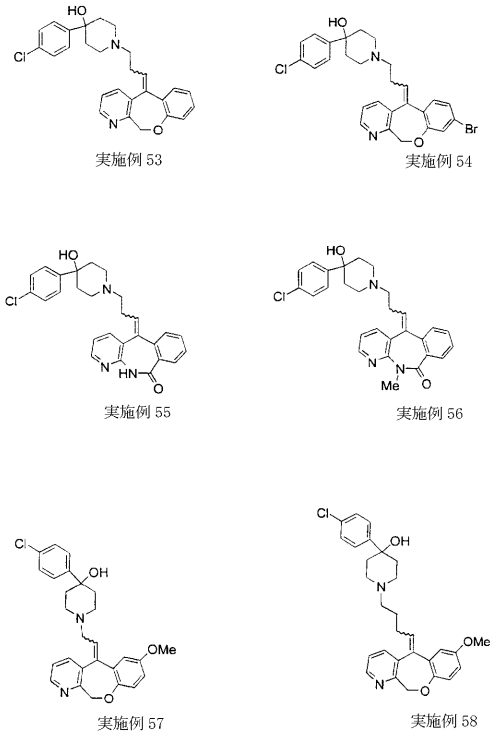


Figure 6G

【 6 H 】

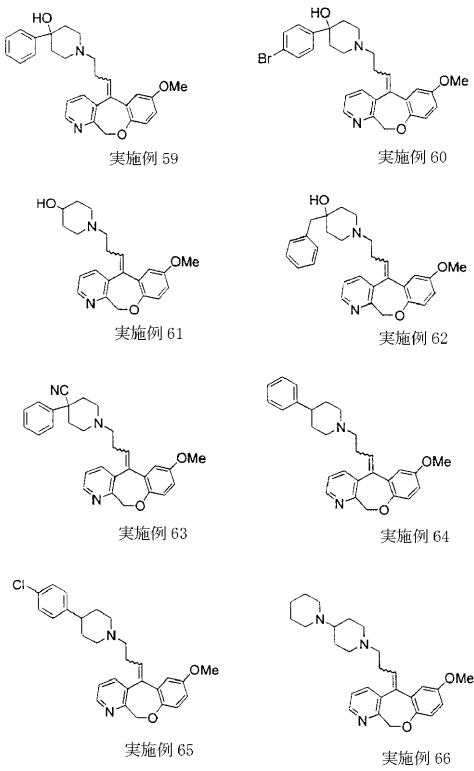


Figure 6H

【 6 I 】

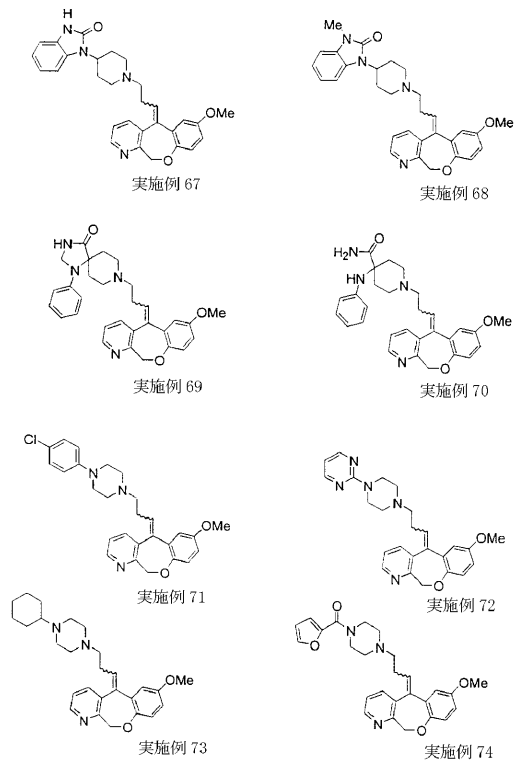


Figure 6I

【 6 J 】

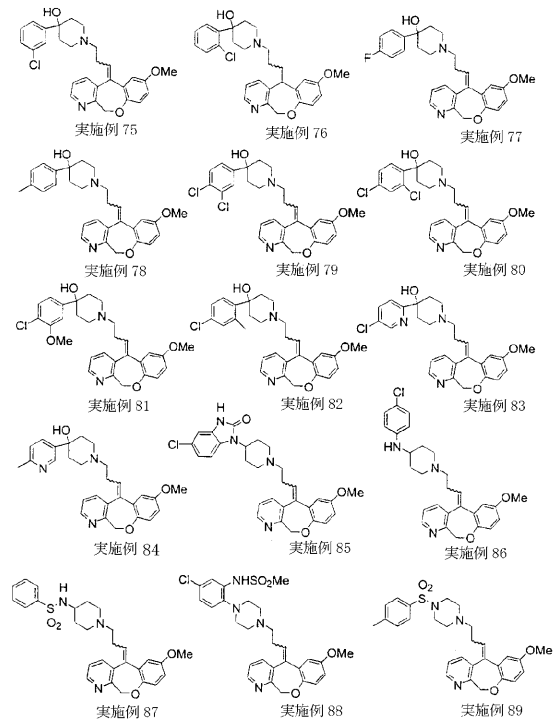


Figure 6J

【 6 K 】

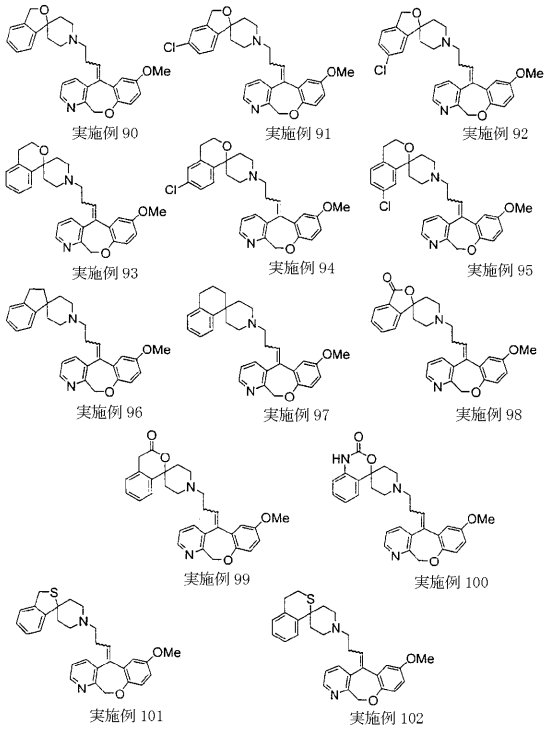


Figure 6K

【 6 L 】

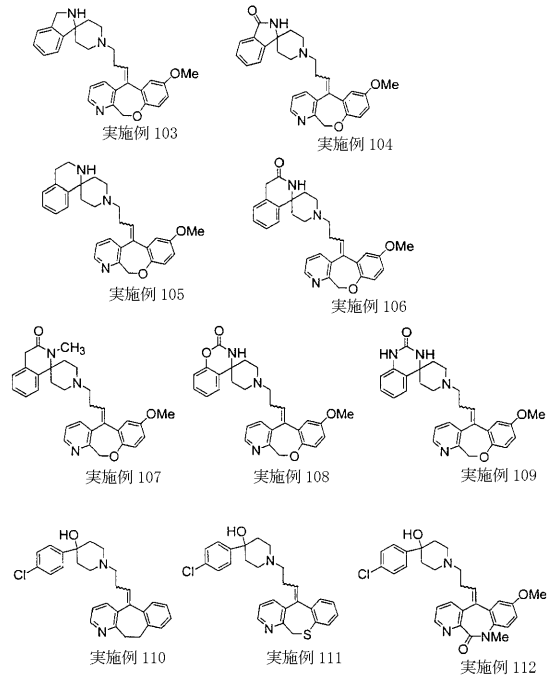


Figure 6L

【 6 M 】

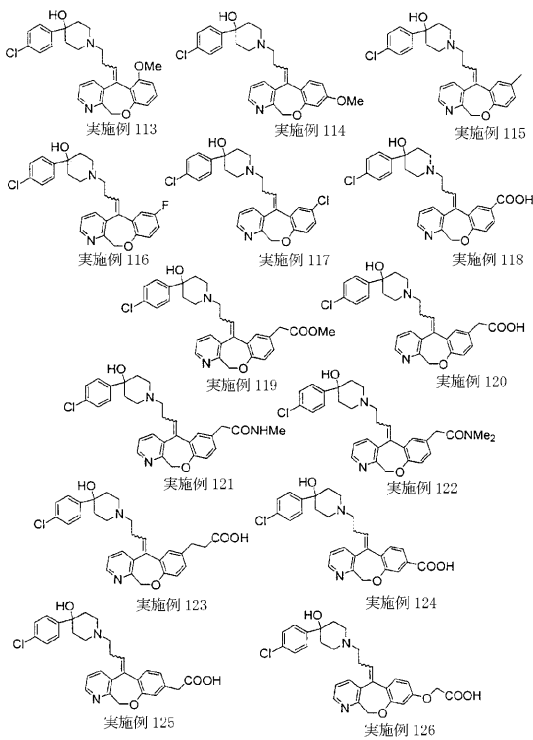


Figure 6M

【 6 N 】

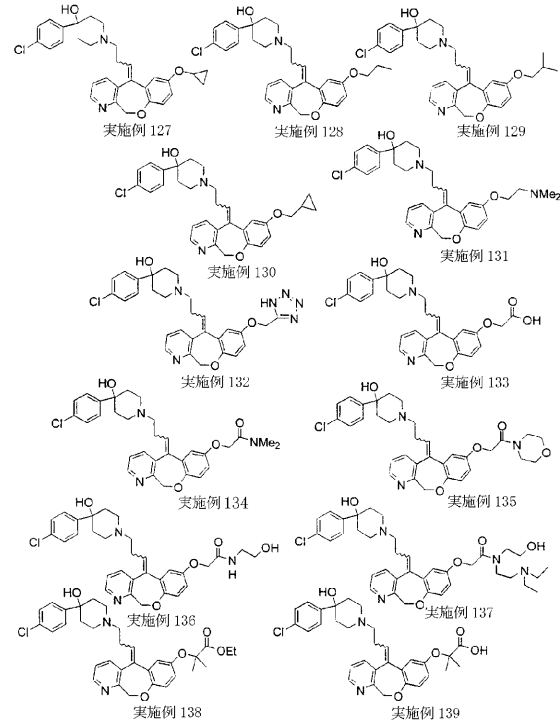


Figure 6N

【 60】

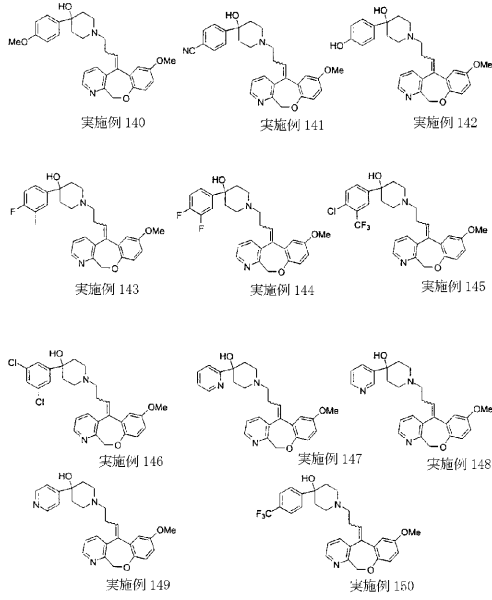


Figure 60

【 6 P】

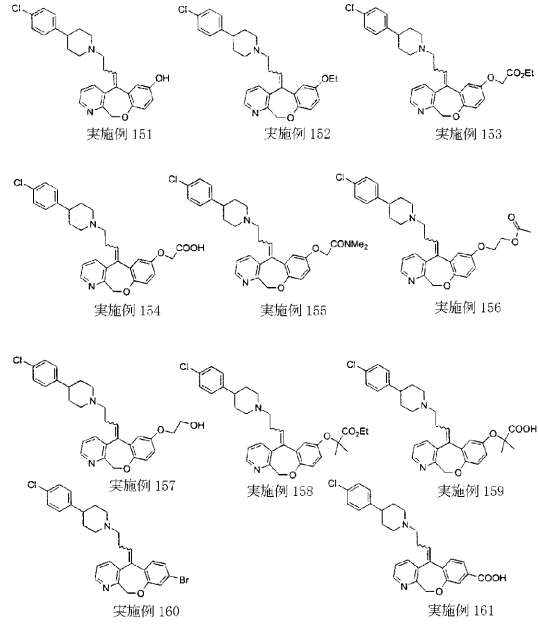


Figure 6P

【 6 Q】

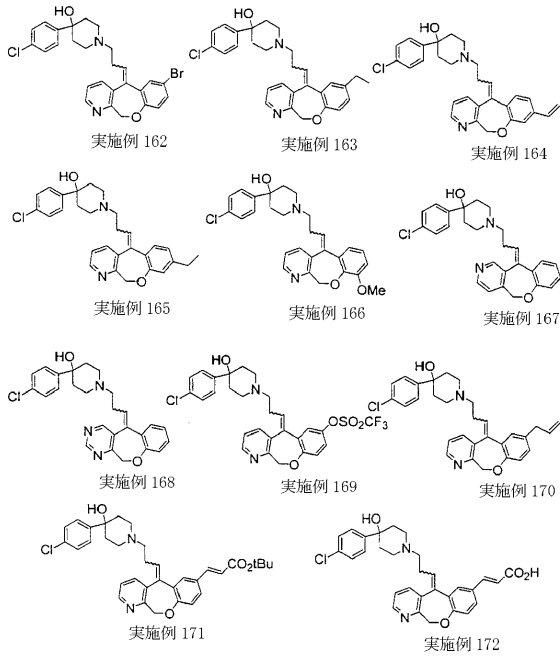


Figure 6Q

【 6 R】

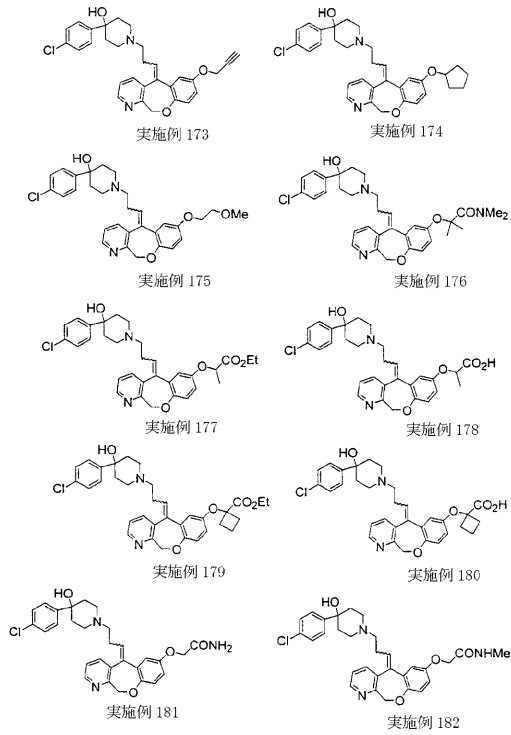


Figure 6R

【 6 S 】

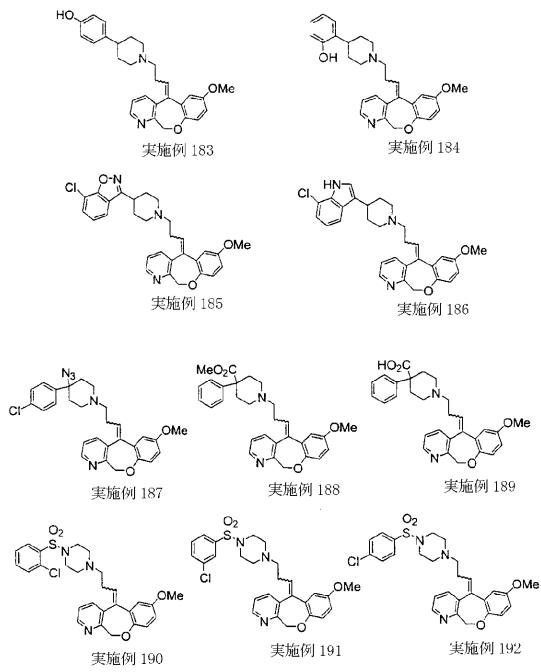


Figure 6S

【 6 T 】

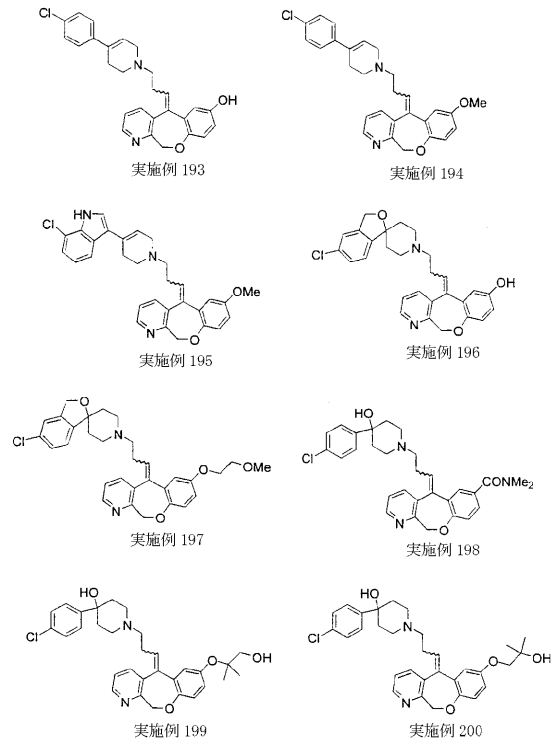


Figure 6T

【 6 U 】

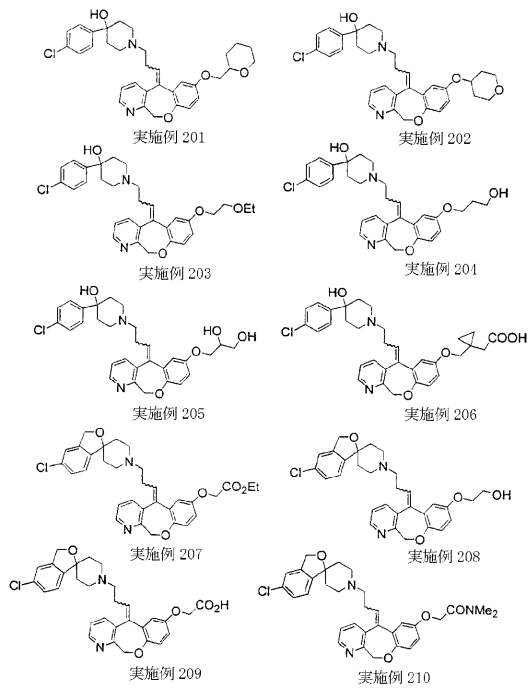


Figure 6U

【 6 V 】

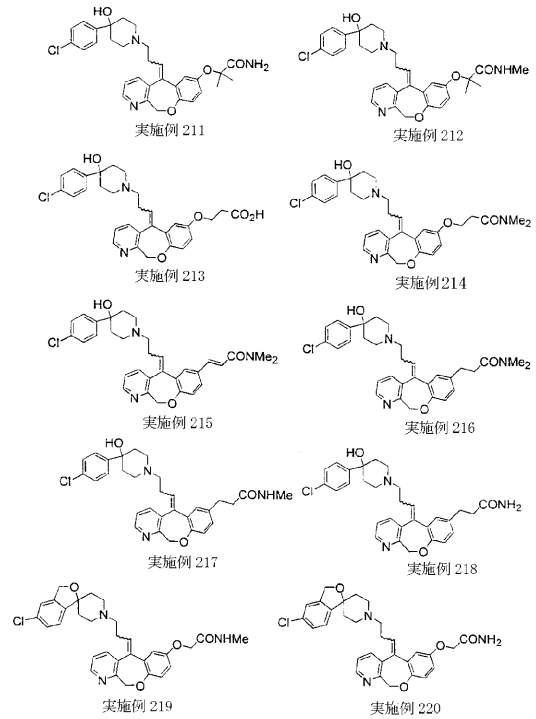


Figure 6V

【 6 W 】

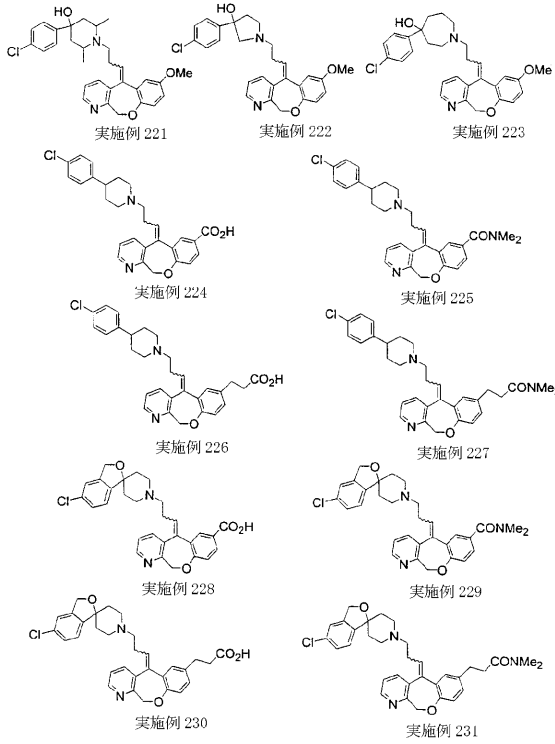


Figure 6W

【 6 X 】

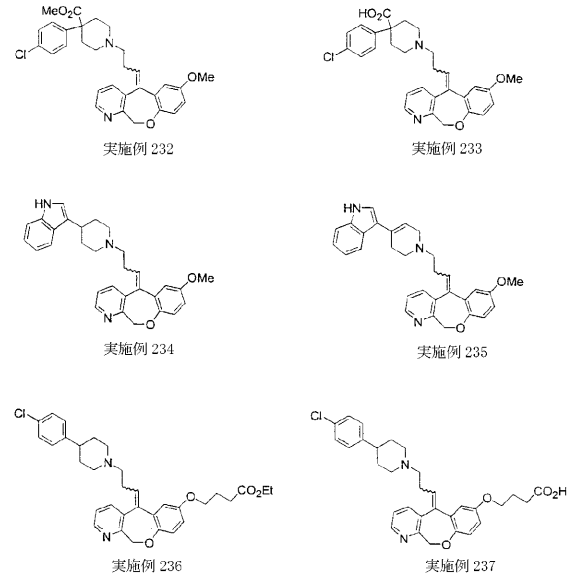


Figure 6X

【 6 Y 】

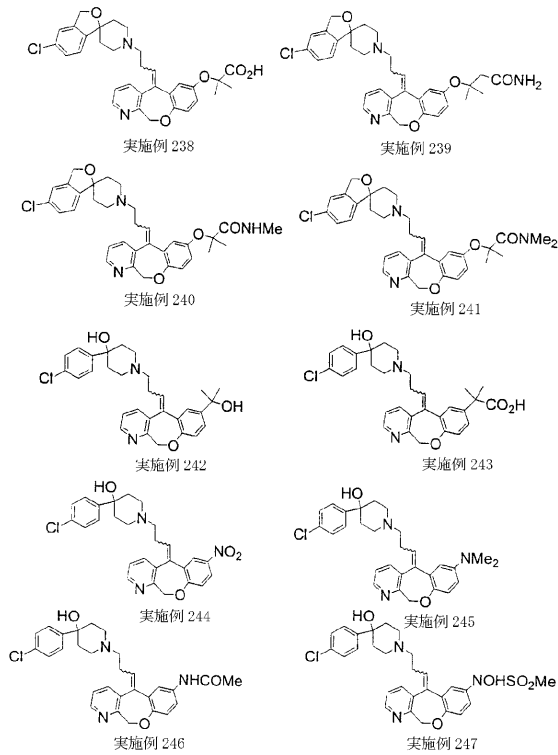


Figure 6Y

【 6 Z 】

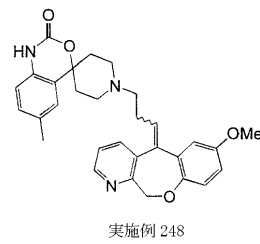


Figure 6Z

【 7 】

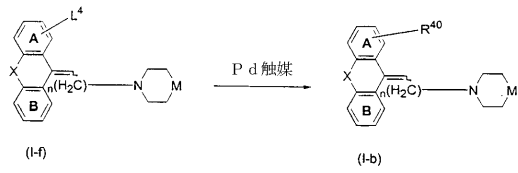


Figure 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4353 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K	31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4353
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365
A 6 1 K	31/4523 (2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4523
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ジェイ・アール・ルーラー
アメリカ合衆国 0 2 4 8 1 マサチューセッツ州ウエルズリー、ダミアン・ロード 2 4 番

(72)発明者 中里 宜資
静岡県駿東郡長泉町下土狩 8 0 - 1

(72)発明者 大島 悦男
静岡県駿東郡長泉町本宿 2 3 4 - 1 6 - 2 0 2

審査官 岡山 太郎

(56)参考文献 特開昭 4 6 - 0 2 0 2 0 0 (J P , A)
特公昭 4 8 - 0 3 0 0 6 4 (J P , B 1)
特公昭 4 9 - 0 2 0 7 9 0 (J P , B 1)
特公昭 4 9 - 0 2 1 1 5 0 (J P , B 1)
特公昭 4 9 - 0 2 1 1 5 1 (J P , B 1)
特開昭 6 3 - 0 1 0 7 8 4 (J P , A)
国際公開第 9 2 / 0 1 6 2 2 6 (W O , A 1)
特開昭 6 0 - 1 2 6 2 6 5 (J P , A)
西独国特許出願公開第 0 1 9 1 8 7 3 9 (D E , A)
スイス国特許発明第 0 0 4 2 1 1 3 8 (C H , A 5)
特表 2 0 0 2 - 5 1 5 9 1 4 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 0 1 9 3 7 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 0 2 3 0 7 (J P , A)
Kretzschmar, E.; Meisel, P., Synthesis of 5-substituted 1-aza-11-methyl-10,11-dihydro-5H- dibenzo[b,e]azepine derivatives, Pharmazie, 1 9 8 0 年, 35(5-6), 264-6
DD 80449, 1 9 7 1 年 3 月 1 2 日, CA 76:85803
Davis, Martin Arnold他, Psychotropic agents. VIII. Analogs of amitriptyline containing the normeperidine group, Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 6 7 年, 10(4), 627-35

- Winthrop, Stanley O.他, Psychotropic agents. Derivatives of dibenzo[a,d]-1,4cycloheptadiene, *Journal of Organic Chemistry*, 1962年, 27, 230-40
- Pililai, K. M. R.他, Agents acting on the central nervous system: Part XXVI. Synthesis of some diphenylpropylamine and dibenzocycloheptenylethylamine derivatives, *Medicinal Chemistry*, 1976年, 14B(9), 714-16
- Kovar, Jan他, Structural factors affecting interactions of tricyclic psychotropic drugs with alcohol dehydrogenase, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1978年, 43(8), 2068-81
- Pelz, Karel; Protiva, Miroslav, Neurotropic and psychotropic substances. XIV. 3-(4-Phenylpiperidino)propyl derivatives, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1967年, 32(8), 2840-53
- Bartl, Vaclav他, 11-(3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]propylidene)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin, its 2-chloro derivative and some related compounds as potential antipsychotic agents; synthesis and pharmacology, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1984年, 49(8), 1816-26
- Ramu, Avner; Ramu, Nili, Reversal of multidrug resistance by phenothiazines and structurally related compounds, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1992年, 30(3), 165-73

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00
C07D 471/00
C07D 491/00
C07D 495/00
C07D 519/00
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)