

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5044562号
(P5044562)

(45) 発行日 平成24年10月10日(2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.	F I
C 0 7 D 4 0 5 / 0 4 (2006. 01)	C O 7 D 4 0 5 / 0 4 C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 3 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 3
A 6 1 P 1 1 / 0 2 (2006. 01)	A 6 1 P 1 1 / 0 2
A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2006. 01)	A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 1 7 / 0 0

請求項の数 8 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-536423 (P2008-536423)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月27日(2007.9.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/068804
 (87) 国際公開番号 W02008/038711
 (87) 国際公開日 平成20年4月3日(2008.4.3)
 審査請求日 平成21年3月19日(2009.3.19)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-268640 (P2006-268640)
 (32) 優先日 平成18年9月29日(2006.9.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000231796
 日本臓器製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 東浦 邦彦
 兵庫県加東市木梨川北山442-1 日本
 臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内
 (72) 発明者 荻野 尚志
 兵庫県加東市木梨川北山442-1 日本
 臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内
 (72) 発明者 古河 和人
 兵庫県加東市木梨川北山442-1 日本
 臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内

最終頁に続く

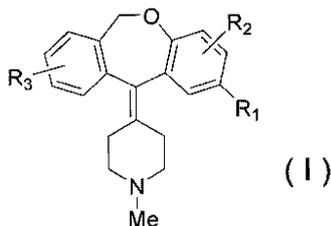
(54) 【発明の名称】 オキセピン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)で表されるオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【化1】



〔式中、R₁はカルボキシル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル又はウレイドを表し、R₂は水素を表し、R₃は水素を表す。〕

【請求項2】

R₁がウレイド基である請求項1記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項3】

R₁がカルボキシアルキル基である請求項1記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許

容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 4】

R_1 がカルボキシメチル基である請求項 3 記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 5】

R_1 がカルボキシエチル基である請求項 3 記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項 6】

R_1 がカルボキシル基である請求項 1 記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

10

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩及びそれらの水和物の少なくとも一種を含有する医薬。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のオキセピン誘導体、その薬学的に許容される塩及びそれらの水和物の少なくとも一種を含有する抗ヒスタミン薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗ヒスタミン薬として有用なオキセピン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

ヒスタミン (histamine) はアレルギー反応を誘引するケミカルメディエーターとして代表的なものであり、アレルギーの原因となる物質が体内に入ると肥満細胞や好塩基球などの細胞から放出される。放出されたヒスタミンはヒスタミン1型受容体 (H1受容体) 蛋白質と結合し、血圧降下、血管透過性亢進、平滑筋収縮、血管拡張、腺分泌促進などの薬理作用を発揮し、アレルギー反応や炎症の発現に関与する。このように、ヒスタミンはヒトの様々な疾患に関係しており、その作用を抑制することによって、アレルギー疾患や炎症を予防または治癒することができ、ヒスタミンの遊離を抑制する薬剤や受容体との結合を阻害する薬剤 (抗ヒスタミン薬) が多く市販されており、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎等の疾患に用いられている。

30

【0003】

しかしながら、これまで知られている抗ヒスタミン薬は中枢作用に基づく鎮静作用、眠気、めまい、倦怠感等や、抗コリン作用に基づく口渇、粘膜乾燥感、視聴節障害等の望ましくない副作用が発現することから、車の運転前の服用禁止などの使用制限がされており、使いにくさの原因となっている。そのため、このような問題が解決され且つ優れた効果を有する抗ヒスタミン薬が患者及び医療の現場において求められている。

そこで鋭意研究を行った結果、本発明者らは、中枢性の副作用が少なく且つ強力な抗ヒスタミン作用を有する本発明オキセピン誘導体を見出した。オキセピン誘導体については、抗喘息作用 (特許文献 1 参照)、ドパミン拮抗作用 (特許文献 2 参照) 及び μ -オピオイド調節作用 (特許文献 3 参照) を有することなどが知られているが、本発明化合物のような眠気等の中枢性副作用が少なく且つ強力な抗ヒスタミン作用を有する誘導体については知られていない。

40

【0004】

【特許文献 1】特開昭 56 - 150082 号公報

【特許文献 2】特開昭 58 - 188879 号公報

【特許文献 3】国際公開 WO 2005 / 003131 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0005】

本発明の目的は、眠気等の中枢性の副作用が少なく且つ優れた抗ヒスタミン作用を有する有用な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは上述したような特徴を有する抗ヒスタミン化合物について鋭意研究を行った結果、下記構造式(1)で表されるオキセピン誘導体が優れた抗ヒスタミン作用を有し、且つ眠気等の中枢性副作用が軽減された医薬として有用な化合物であることを見出し、本発明を完成した。

【発明の効果】

10

【0007】

本発明オキセピン誘導体は優れたヒスタミン受容体拮抗作用を有し、また、マウスに経口投与した場合の脳内受容体結合試験においても低い脳内移行性を示し、眠気等の中枢性副作用が軽減されていることから、抗ヒスタミン薬等の医薬品として望まれる特性を有するものであり、その有用性は高いものである。

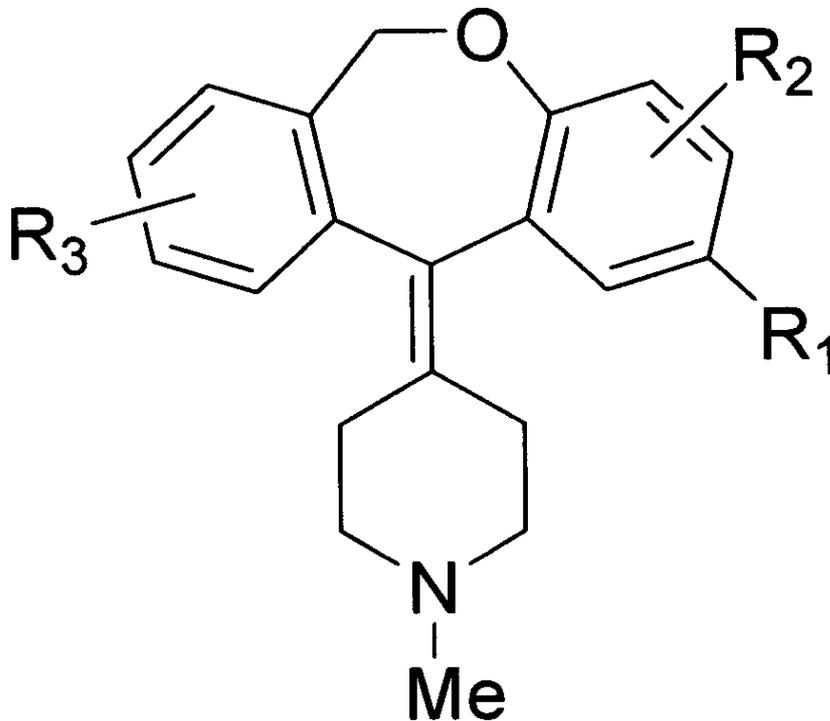
【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明は下記一般式(1)で表されるオキセピン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物に関する。

【化1】

20



30

40

〔式中、 R_1 は水素、ハロゲン、ホルミル、カルボニトリル、テトラゾリル、カルボキシル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルケニル、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニルアルケニル、ウレイド、アルキルカルボニルアミノ又は下記(a)乃至(e)から選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいアミノアルキルを表し、

(a) アルキルカルボニル

50

- (b) アルコキシカルボニル
- (c) カルボキシアルキルカルボニル
- (d) アルコキシカルボニルアルキルカルボニル
- (e) ベンゾイル

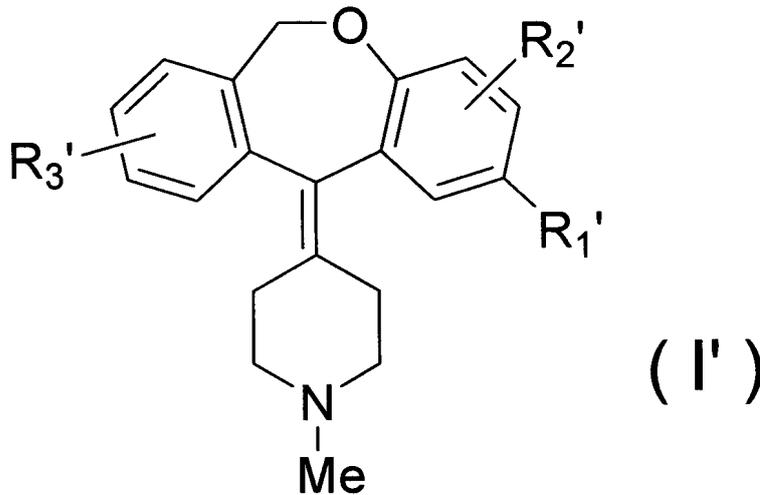
R₂ はジベンゾオキセピン骨格の3位又は4位の置換基であり、水素、ハロゲン、カルボニトリル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、カルボキシアルケニル又はアルコキシカルボニルアルケニルを表し（但し、ハロゲン及びカルボキシルは各々4位のみで置換する）、R₃ はジベンゾオキセピン骨格の8位又は9位の置換基であり、水素、カルボキシル、アルコキシカルボニル又はヒドロキシアルキルアミノカルボニルを表す。なお、R₁、R₂及びR₃のうち1つは上記の水素以外の置換基を表し、残り2つは水素を表す。]

10

【0009】

また、本発明は下記一般式(1')で表されるオキセピン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物、及び該化合物を有効成分として含有する抗ヒスタミン薬等の医薬に関する。

【化2】



20

30

〔式中、R₁'は水素、ハロゲン、ホルミル、カルボニトリル、テトラゾリル、カルボキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルケニル、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニルアルケニル、ウレイド、アルキルカルボニルアミノ又は下記(a)乃至(e)から選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいアミノアルキルを表し、

- (a) アルキルカルボニル
- (b) アルコキシカルボニル
- (c) カルボキシアルキルカルボニル
- (d) アルコキシカルボニルアルキルカルボニル
- (e) ベンゾイル

40

R₂' はジベンゾオキセピン骨格の3位又は4位の置換基であり、水素、ハロゲン、カルボニトリル、カルボキシル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、カルボキシアルケニル又はアルコキシカルボニルアルケニルを表し、R₃' はジベンゾオキセピン骨格の8位又は9位の置換基であり、水素、カルボキシル、アルコキシカルボニル又はヒドロキシアルキルアミノカルボニルを表す。なお、R₁'、R₂'及びR₃'のうち1つは上記の水素以外の置換基を表し、残り2つは水素を表す。]

50

【 0 0 1 0 】

前記一般式(1)及び(1')において、アルキルとは好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

アルコキシとは好ましくはメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ等の炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。

アルケニルとは好ましくはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等の炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を表す。

R₁又はR₁'のアミノアルキルは、上記(a)乃至(e)から選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいが、各置換基はアミノアルキルのアミノ基部分に置換するものである。

10

【 0 0 1 1 】

本発明化合物中、特に好ましい化合物は以下の通りである。

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸 [化合物 1]

塩酸11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸エチル [化合物 2]

{[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボニル]アミノ}酢酸エチル [化合物 3]

4-(2-ブロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-1-メチルピペリジン [化合物 4]

20

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボニトリル [化合物 5]

塩酸 3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]アクリル酸メチル [化合物 6]

3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]アクリル酸 [化合物 7]

1-メチル-4-[2-(2H-テトラゾ-5-イル)-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン]ピペリジン [化合物 8]

[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]カルバミン酸 tert-ブチル [化合物 9]

30

N-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]アセトアミド [化合物 10]

【 0 0 1 2 】

2塩酸 C-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]メチルアミン [化合物 11]

4-(3-ブロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-1-メチルピペリジン [化合物 12]

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボニトリル [化合物 13]

40

[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]カルバミン酸エチル [化合物 14]

N-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]アセトアミド [化合物 15]

1-メチル-4-(2-メチル-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-ピペリジン [化合物 16]

[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]ウレア [化合物 17]

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸 [化合物 18]

50

- N-(2-ヒドロキシエチル)-11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボキサミド [化合物 19]
- N-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]ベンズアミド [化合物 20]
- 【 0 0 1 3 】
- [11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]メタノール [化合物 21]
- 塩酸 3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]プロプ-2-エン-1-オール [化合物 22]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボアルデヒド [化合物 23]
- [11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]酢酸 [化合物 24]
- [11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]酢酸エチル [化合物 25]
- N-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]サクシナミン酸 [化合物 26]
- N-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イルメチル]サクシナミン酸エチル [化合物 27]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-9-カルボン酸 [化合物 28]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-9-カルボン酸エチル [化合物 29]
- 4-(4-ブロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-1-メチルピペリジン [化合物 30]
- 【 0 0 1 4 】
- 3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4-イル]アクリル酸エチル [化合物 31]
- 3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4-イル]アクリル酸 [化合物 32]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボン酸 [化合物 33]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4-カルボニトリル [化合物 34]
- 3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-イル]アクリル酸エチル [化合物 35]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4-カルボン酸エチル [化合物 36]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-4-カルボン酸 [化合物 37]
- 塩酸 [11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-イル]酢酸 [化合物 38]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-3-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)アミド [化合物 39]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)アミド [化合物 40]
- 塩酸 2-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]プロピオン酸 [化合物 41]
- 11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-9-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)アミド [化合物 42]

塩酸3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]プロピオン酸 [化合物 4 3]

【 0 0 1 5 】

上記の本発明化合物中、より好ましい化合物として、11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸 [化合物 1]、3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]アクリル酸 [化合物 7]、[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]ウレア [化合物 1 7]、[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]酢酸 [化合物 2 4]、塩酸3-[11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-イル]プロピオン酸 [化合物 4 3]を挙げることができる。

10

【 0 0 1 6 】

以下に本発明の好ましい態様を示す。

(1) 前記一般式 (I) で表されるオキセピン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。

(2) R_3 が水素である上記 (1) 記載のオキセピン誘導体。

(3) R_2 が水素である上記 (2) 記載のオキセピン誘導体。

(4) R_1 がウレイド基である上記 (3) 記載のオキセピン誘導体。

(5) R_1 がカルボキシアルキル基である上記 (3) 記載のオキセピン誘導体。

(6) R_1 がカルボキシメチル基又はカルボキシエチル基である上記 (5) 記載のオキセピン誘導体。

20

(7) R_1 がカルボキシシル基である上記 (3) 記載のオキセピン誘導体。

(8) 前記一般式 (I ') で表されるオキセピン誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物を有効成分として含有する抗ヒスタミン薬。

(9) R_3' が水素である上記 (8) 記載の抗ヒスタミン薬。

(1 0) R_2' が水素である上記 (9) 記載の抗ヒスタミン薬。

(1 1) R_1' がウレイド基である上記 (1 0) 記載の抗ヒスタミン薬。

(1 2) R_1' がカルボキシアルキル基である上記 (1 0) 記載の抗ヒスタミン薬。

(1 3) R_1' がカルボキシメチル基又はカルボキシエチル基である上記 (1 2) 記載の抗ヒスタミン薬。

30

(1 3) R_1' がカルボキシシル基である上記 (9) 記載の抗ヒスタミン薬。

【 0 0 1 7 】

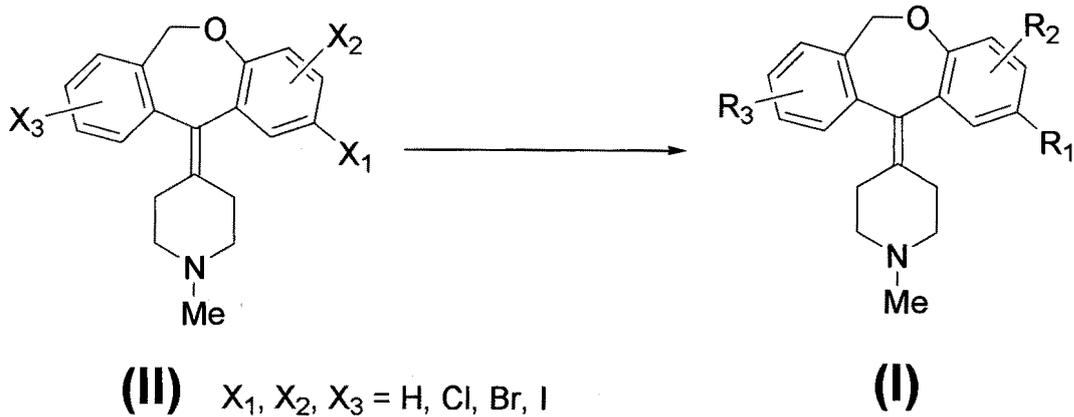
以下に本発明化合物の一般的製法を示す。上記一般式(I)で表される本発明化合物は、以下に記載した方法によって製造することができる。但し、当業者においては、特定の化合物の製造に用いられる正確な方法は、その化学構造に応じて変わり得るものであることは明らかである。

【 0 0 1 8 】

一般式(I)の化合物は、一般式(II)の化合物のパラジウム触媒を用いたカップリング反応あるいはカルボニル化反応により得られる。例えば、シアノ化反応は青酸銅、青酸亜鉛、フェロシアン化鉄、青酸ナトリウムを用い、 $Pd_2(dba)_3$ (トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、 $Pd(OAc)_2$ (酢酸パラジウム(II))、 $Pd(PPh_3)_4$ (テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0))の存在下、DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、 PPh_3 (トリフェニルホスフィン)、 $P(o-tol)_3$ (トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン)などのリガンドを用いて行うことができる。その反応は、DMF(ジメチルホルムアミド)、水、アセトン、アセトニトリルまたはそれらの混合物などの適合する溶媒中、好ましくは室温から溶媒の沸点との間の好適な温度で行うことができる。

40

【化3】



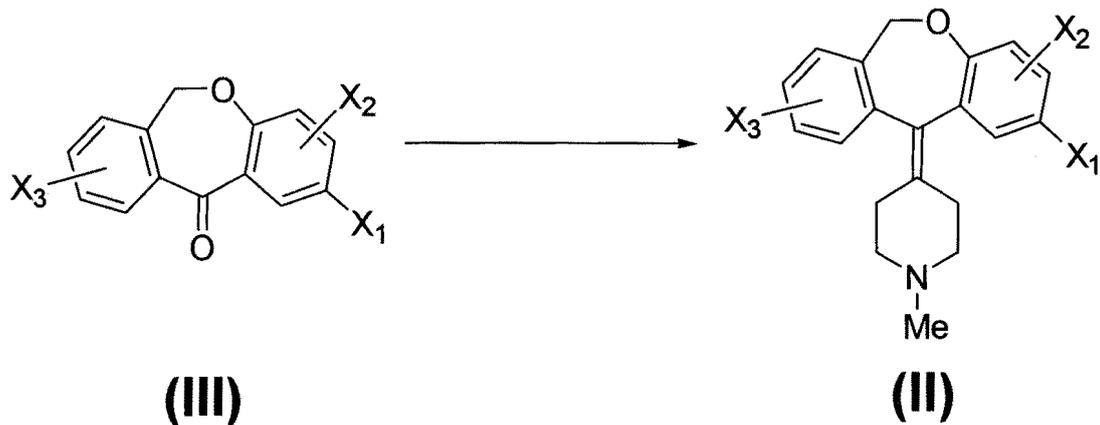
10

【0019】

一般式(II)の化合物は、一般式(III)の化合物の塩化チタンを用いたカップリング反応あるいはグリニャール反応により得られる。例えば、4-クロロ-N-メチルピペリジンを用い、マグネシウムでグリニャール試薬を調製して行うことができる。その反応は、THF(テトラヒドロフラン)、エーテルまたはそれらの混合物などの適合する溶媒中、好ましくは0 から溶媒の沸点との間の好適な温度で行うことができる。

20

【化4】



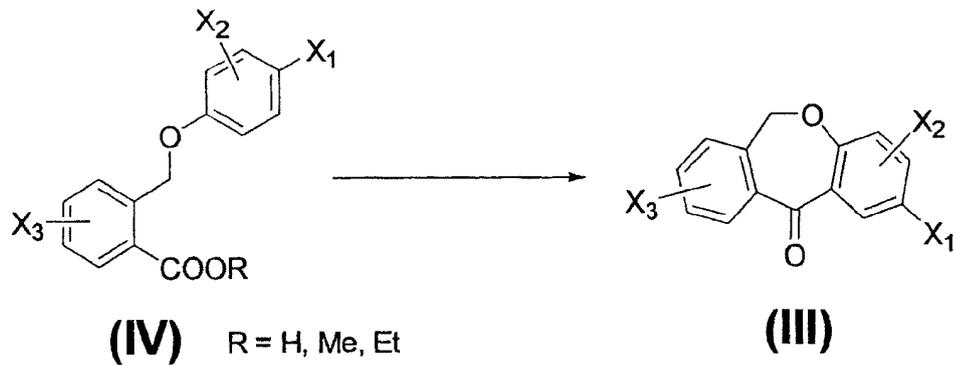
30

【0020】

一般式(III)の化合物は、一般式(IV)の化合物の分子内フリーデル・クラフツ反応により得られる。ルイス酸としては塩化アルミニウム、BF₃·OEt₂(三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体)、塩化チタン、塩化スズ、ポリリン酸を用い、ニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロエタン、キシレンまたはそれらの混合物などの適合する溶媒中、好ましくは室温から溶媒の沸点との間の好適な温度で行うことができる。

40

【化5】



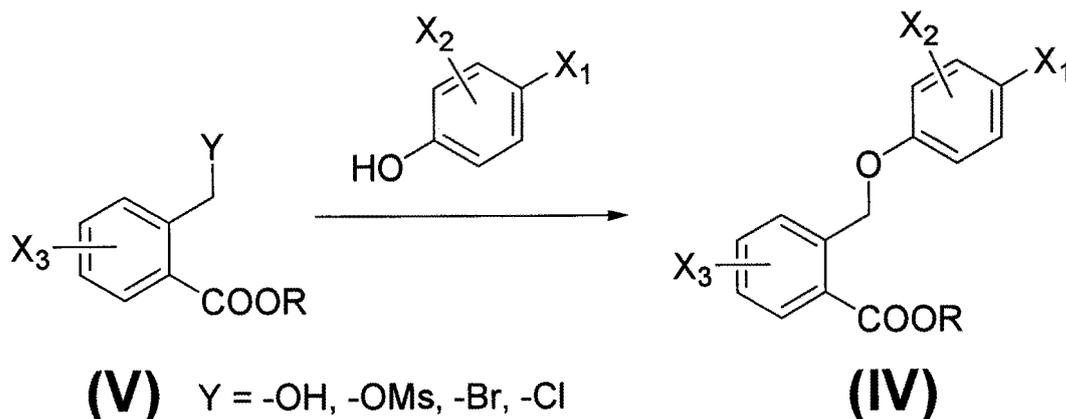
10

【0021】

一般式 (IV) の化合物は、一般式 (V) の化合物の置換反応あるいは光延反応により得られる。置換反応は一般式 (V) のベンジルハライドあるいはメシレートとフェノール誘導体を炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、ブトキシカリウムなどの塩基存在下、DMF、水、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはそれらの混合物などの適合する溶媒中、好ましくは0 から溶媒の沸点との間の好適な温度で行うことができる。光延反応は一般式 (V) のベンジルアルコールとフェノール誘導体、トリフェニルホスフィンを用い、DEAD (ジエチルアゾジカルボキシレート)、DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)、DPPA (ジフェニルリン酸アジド) などの存在下、DMF、THF、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはそれらの混合物などの適合する溶媒中、好ましくは0 から溶媒の沸点との間の好適な温度で行うことができる。

20

【化6】



30

【0022】

前記一般式 (I) 及び (I') で表される化合物は、その薬学的に許容しうる塩が存在する場合はそれら各種の塩を包含し、例えば、塩酸、シュウ酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、硝酸等との酸との付加塩を挙げることができる。また、カルボキシル基の塩も、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の適当なアルカリ金属塩を包含しうる。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき或いは相互に変換できる。またシス-トランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体或いは水和物又は金属錯化合物の状態が存在する場合においても、そのいずれの立体異性体、水和物及び錯化合物をも本発明は包含する。

40

【0023】

本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化可能であり、錠剤、カプセル剤、粉末剤、液

50

剤等の経口剤として、又は皮下、筋肉内、直腸内、鼻腔内投与用の非経口剤として製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物はその薬学的に許容しうる塩の形で用いてもよく、また単独若しくは適宜組み合わせる用いることができ、さらに、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

【0024】

経口投与製剤としては、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンブ、パレイショデンブ等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンブ、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンブ、パレイショデンブ、カルボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせる錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

10

【0025】

また疾患の種類や患者に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形、例えば、注射剤、座剤、吸入剤、エアゾール剤、シロップ剤、点眼剤、軟膏等の外用剤等に製剤化することができる。

【0026】

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果を得るには、一般に成人に対して、本発明化合物0.5乃至1000 mg、好ましくは1乃至500 mgを一日1乃至数回に分けて経口投与することができる。非経口投与(例えば注射剤)の場合、一日投与量は、前記各々の投与量の3乃至10分の1の用量レベルが好ましい。

20

【実施例】

【0027】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

出発原料は、アルドリッチ・ケミカルカンパニーインコーポレイテッド、東京化成等から購入することができる。融点は試料をガラスキャピラリーに入れ、ヤマトMP-21型融点測定器で測定した。旋光度は JASCO DP-140 型旋光計で測定した。¹H-NMRはBruker ARX500型核磁気共鳴装置で測定し、ケミカルシフト値は内部標準として加えたTMS(= 0 ppm)を基準としてppmで表した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはクロマトグラフィー用シリカゲルBW-127ZH(富士シリシア化学)を用いて行った。薄層クロマトグラフィーはSilica gel F254(Merck、No.5715)を使用し、UVランプ及び5%リンモリブデン酸-エタノール発色試薬を用いて検出した。試薬、溶媒類は市販品をそのまま用いた。

30

【0028】

実施例1 .

2-(4-プロモフェノキシメチル)安息香酸メチルの製造

2-プロモメチル安息香酸メチル(115 g, 500 mmol)のDMF(500 mL)溶液に炭酸カリウム(152 g, 1.1 mol)と4-プロモフェノール(95.2 g, 550 mmol)を加え、室温で一晩かき混ぜた。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-トルエン = 1 : 1)で精製して、表題化合物を無色油状物として139 g(86%)得た。

40

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 3.84(s, 3H), 5.39(s, 2H), 6.91-6.95(m, 2H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.89-7.93(m, 1H).

【0029】

実施例2 .

2-(4-プロモフェノキシメチル)安息香酸の製造

2-(4-プロモフェノキシメチル)安息香酸メチル(139g, 432mmol)のメタノール(1L)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(250mL)を加え、加熱還流しながら一晩かき混ぜた。減圧下でメタノールを留去し、得られた残渣に6mol/L塩酸を加えて析出した結晶を濾取し水

50

で十分に洗浄した。減圧下、五酸化リン上50__で乾燥して、表題化合物を112g(84%)得た。

Mp. 177-179__。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 5.45 (s, 2H), 6.95-7.94 (m, 8H), 13.08 (brs, 1H)。

【 0 0 3 0 】

実施例 3 .

2-プロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オンの製造

2-(4-プロモフェノキシメチル)安息香酸(112g, 364mmol)のジクロロメタン(500mL)溶液に無水トリフルオロ酢酸(56.0mL, 400mmol)を室温で滴下した。室温で2時間かき混ぜた後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10mL, 169.3mmol)を加え、さらに2時間、室温でかき混ぜた。反応混合物を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:2)で精製して表題化合物を結晶として96.0g(91%)得た。

Mp. 131-133__。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 5.34 (s, 2H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 3H), 8.15-8.16 (m, 1H)。

【 0 0 3 1 】

実施例 4 .

2-プロモ-11-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オールの製造

4-クロロ-N-メチルピペリジン(40.0g, 300mmol)、金属マグネシウム(7.89g, 300mmol)、ジブromoエタン(0.1mL)、THF(300mL)から調製したグリニャール試薬に、2-プロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オン(71.0g, 246mmol)のTHF溶液を滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温で2時間かき混ぜた。その溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後に、酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=3:2)で精製して表題化合物を77.4g(81%)得た。

Mp. 194-196__。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.84-0.88 (m, 1H), 0.99-1.01 (m, 1H), 1.44-1.66 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 1H), 2.69-2.71 (m, 2H), 4.94 (d, J = 15.8Hz, 1H), 5.50 (d, J = 15.8Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H)。

【 0 0 3 2 】

実施例 5 .

4-(2-プロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-1-メチルピペリジンの製造

2-プロモ-11-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オール(21.7g, 56.0mmol)のTFA(150mL)溶液を室温で一晩かき混ぜた。減圧下で溶媒を留去した後、残渣に10%炭酸カリウム水溶液を加えて中和した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=9:1)で精製し表題化合物を結晶として15.1g(73%)得た。

Mp. 131-132__。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.95-2.61 (m, 11H), 4.90 (d, J = 14.1Hz, 1H), 5.58 (d, J = 14.1Hz, 1H), 6.68-7.49 (m, 7H)。

【 0 0 3 3 】

実施例 6 .

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボニトリル[化合物5]の製造

4-(2-プロモ-6H-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11-イリデン)-1-メチルピペリジン(14.8g, 40.0mmol)のDMF(100mL)溶液に、アルゴン雰囲気下にて、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4.70g, 40.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.23g, 0.25mmol)、DPPF(0.30g, 0.50mmol)を加え、80__で一晩かき混ぜた。不溶物を濾去した後、濾液に飽和食塩水(50mL)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メ

10

20

30

40

50

タノール=9:1)で精製して、結晶として表題化合物を9.14g(72%)得た。

Mp. 134-136__ . MS (EI) : m/z 316 [M⁺]. ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.95-2.65 (m, 11H), 4.99 (d, J = 12.1Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.1Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.20-7.57 (m, 6H).

【 0 0 3 4 】

実施例 7 .

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボン酸[化合物 1]の製造

11-(1-メチルピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-2-カルボニトリル[化合物 5](5.0g, 15.8mmol)のエタノール(100mL)溶液に2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(250mL)を加え、加熱還流しながら一晩かき混ぜた。減圧下でメタノールを留去し、得られた残渣に6mol/L塩酸を加えて析出した結晶を濾取し水で十分に洗浄した。減圧下、五酸化リン上50__で乾燥して、表題化合物を白色結晶として4.1g(77%)得た。

Mp. 205-210__ . ¹H-NMR(DMSO-d₆) : 1.06 (t, J = 7.0Hz, 3H), 2.07-2.65 (m, 11H), 3.44 (q, J = 7.0Hz, 2H), 4.95 (d, J = 12.1Hz, 1H), 5.67 (d, J = 12.1Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.20-7.67 (m, 6H).

【 0 0 3 5 】

実施例 1 中の出発原料である 2-ブロモメチル安息香酸メチルの代わりに適当な出発原料を用い、上記実施例に記載の方法に従った同様の方法で、上記以外の化合物(既述した化合物 2 乃至化合物 4 及び化合物 6 乃至化合物 4 3)を製造した。このようにして得られた本発明化合物の物性データを表 1 乃至表 5 に示す。

【 0 0 3 6 】

10

20

【表 1】

化合物番号	物 性
化合物 2	Mp. 270 °C. (decomp.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.48-3.79 (m, 11H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 6.84-7.73 (m, 7H), 11.1 (brs, 1H).
化合物 3	Mp. 175-178 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.16-1.21 (m, 3H), 1.98-2.61 (m, 11H), 3.93-4.11 (m, 4H), 4.94 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.78-7.65 (m, 7H), 8.74 (m, 1H).
化合物 4	Mp. 131-132 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.95-2.61 (m, 11H), 4.90 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.68-7.49 (m, 7H).
化合物 6	Mp. 244 °C (decomp.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.88-2.67 (m, 11H), 3.70 (s, 3H), 4.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.58 (m, 7H).
化合物 7	Mp. 145 °C (decomp.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.38-3.34 (m, 11H), 4.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.19-7.69 (m, 8H), 11.54-11.83 (br, 1H).
化合物 8	Mp. 225 °C (decomp.). MS (EI) : m/z 359 [M ⁺]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.37-3.12 (m, 11H), 4.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20-7.77 (m, 6H).
化合物 9	Mp. 145-148 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.39 (s, 9H), 2.02-2.60 (m, 11H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.84 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.64-7.46 (m, 8H).
化合物 10	Mp. 207-209 °C. MS (EI) : m/z 362 [M ⁺], 345. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.83 (s, 3H), 2.02-2.61 (m, 11H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88-7.46 (m, 6H), 8.23 (m, 1H).

【 0 0 3 7 】

【表 2】

化合物番号	物 性
化合物 1 1	Mp. 140 °C (decomp.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.98-2.61 (m, 13H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 4.82 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.45 (m, 5H), 9.71 (s, 1H).
化合物 1 2	Mp. 127-128 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.98-2.61 (m, 11H), 4.90 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.92-7.49 (m, 7H).
化合物 1 3	Mp. 175-176 °C. MS (EI) m/z: 316 [M ⁺]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.00-2.64 (m, 11H), 4.95 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.17-7.51 (m, 7H).
化合物 1 4	Mp. 135-136 °C. MS (EI): m/z 392 [M ⁺], 244. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.03-2.59 (m, 11H), 3.96-4.08 (m, 4H), 4.82 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.65-7.47 (m, 8H).
化合物 1 5	Mp. 195-196 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.98-2.61 (m, 14H), 4.82 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.63-7.45 (m, 7H), 9.71 (s, 1H).
化合物 1 6	Mp. 133-134 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.98-2.61 (m, 14H), 4.82 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.63-7.45 (m, 7H), 9.71 (s, 1H).
化合物 1 7	Mp. 183 °C (decomp.). MS (EI): m/z 349 [M ⁺], 332. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.05-2.61 (m, 11H), 4.80 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 6.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04-7.44 (m, 6H), 8.27 (s, 1H).
化合物 1 8	Mp. 208-212 °C. MS (EI): m/z 335 [M ⁺]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.13-2.71 (m, 11H), 4.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16-7.50 (m, 6H).
化合物 1 9	Mp. 234-236 °C. MS (EI): m/z 378 [M ⁺], 361. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.96-2.65 (m, 11H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.64 (m, 6H), 8.22-8.24 (m, 1H).

10

20

30

40

【表 3】

化合物番号	物 性
化合物 2 0	Mp. 218-219 °C. MS (EI) : m/z 424 [M ⁺]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.06-2.51 (m, 11H), 4.29-4.43 (m, 2H), 4.84 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.66-7.88 (m, 12H), 8.96 (m, 1H).
化合物 2 1	Mp. 140-143 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.99-2.01 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 5H), 2.29-2.31 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 3H), 2.62-2.64 (m, 1H), 4.35-4.36 (m, 2H), 4.85 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.00-5.02 (m, 1H), 5.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.95-7.47 (m, 6H)
化合物 2 2	Mp. 118 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.98-2.65 (m, 11H), 4.05-4.07 (m, 2H), 4.76-4.78 (m, 1H), 4.87 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.13-6.19 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15-7.48 (m, 5H).
化合物 2 3	Mp. 157-160 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.01-2.66 (m, 11H), 5.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.89-7.66 (m, 7H), 9.82 (s, 1H).
化合物 2 4	Mp. 226 °C (dec.). MS (EI) : m/z 350.2 [M ⁺ +1], 305.3. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04-2.64 (m, 11H), 3.38-3.46 (m, 2H), 4.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.63-7.47 (m, 7H).
化合物 2 5	MS (EI) : m/z 381.1 [M ⁺], 283.2. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.94-2.81 (m, 13H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.98-6.99 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H).
化合物 2 6	Mp. 144 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.02-2.63 (m, 15H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.64-7.46 (m, 7H), 8.26-8.28 (m, 1H).

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

【表4】

化合物番号	物 性
化合物27	Mp. 150-152 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.00-2.62 (m, 15H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.64-7.46 (m, 7H), 8.26-8.28 (m, 1H).
化合物28	Mp. 251 °C (dec.). MS (EI) : m/z 336.1 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.30-1.90 (m, 11H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.25-7.75 (m, 5H), 7.58-7.66 (m, 2H).
化合物29	Mp. 124 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.03-2.65 (m, 11H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.90-7.47 (m, 7H).
化合物30	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.99-2.00 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.30-2.32 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 3H), 2.60-2.62 (m, 1H), 5.03 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.32-7.52 (m, 4H).
化合物31	Mp. 126-127 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.97-2.62 (m, 11H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.87-7.59 (m, 7H), 7.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H).
化合物32	Mp. 188 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.00-2.64 (m, 11H), 5.07 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.87-7.55 (m, 7H), 7.81 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 11.85-12.43 (br, 1H).
化合物33	Mp. 210 °C (dec.). MS (EI) : m/z 336.1 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.30-1.90 (m, 11H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.25-7.75 (m, 5H), 7.58-7.66 (m, 2H).
化合物34	Mp. 175-178 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.99-2.63 (m, 11H), 5.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.97-7.59 (m, 7H).

【0040】

10

20

30

40

【表 5】

化合物番号	物 性
化合物 3 5	Mp. 173–175 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.97–2.65 (m, 11H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.02–7.52 (m, 8H).
化合物 3 6	Mp. 124 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.03–2.65 (m, 11H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.90–7.47 (m, 7H).
化合物 3 7	Mp. 233 °C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.03–2.65 (m, 11H), 4.96 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.90–7.47 (m, 7H).
化合物 3 8	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.25–2.99 (m, 11H), 3.35–3.44 (m, 2H), 4.88–4.91 (m, 1H), 5.55–5.72 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.74–7.52 (m, 6H), 10.30–10.40 (m, 1H), 12.31 (brs, 1H).
化合物 3 9	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.99–2.01 (m, 1H), 2.16–2.33 (m, 6H), 2.46–2.64 (m, 4H), 4.66 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.06–7.50 (m, 7H), 8.28 (t, J = 5.1 Hz, 1H).
化合物 4 0	Mp. 184–186 °C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.97–2.65 (m, 11H), 3.36–3.51 (m, 4H), 4.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.72–7.24 (m, 5H), 7.82–7.84 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.41–8.44 (m, 1H).
化合物 4 1	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.29–1.33 (m, 3H), 2.63–2.99 (m, 8H), 3.57–3.59 (m, 4H), 4.84–4.90 (m, 1H), 5.53–5.71 (m, 1H), 6.68–7.51 (m, 7H), 10.83–10.89 (m, 1H), 12.27 (brs, 1H).
化合物 4 2	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.96–2.33 (m, 7H), 2.52–2.65 (m, 2H), 3.29–3.51 (m, 6H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.72–7.79 (m, 7H), 8.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H).
化合物 4 3	Mp. 特定不可. MS (EI) : m/z 364 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.30–2.91 (m, 15H), 4.84 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.63–6.64 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.96–7.47 (m, 5H).

ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進反応 (in vivo 抗ヒスタミン作用)

180 gのSD系雄性ラット (SPF) を、温度22℃、湿度55%及び1日12時間 (明期午前8時～午後8時) の人工照明を設定した環境下で、固形飼料及び水道水を自由に摂取させて1週間以上予備飼育し、一夜絶食させて実験に使用した。ヒスタミン・2塩酸塩 (以下、ヒスタミン) 及びエバンスブルーは、使用時に生理食塩液に溶解して用いた。被験物質は注射用水で溶解又は 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウムに懸濁し、ラットに経口投与 (投与容量 5 mL/kg 体重) した。投与1時間後、エーテル麻酔下にて電気バリカンで剪毛したラットの背部に生理食塩液及びヒスタミン溶液 (20 µg/0.05 mL/箇所) をそれぞれ2ヶ所ずつ皮内に注射した。0.5% エバンスブルー生理食塩液 (1 mL/200 g 体重) はヒスタミンの皮内注射直前に尾静脈内に注入した。

10

【0042】

30分後、動物を断頭して放血致死せしめて、皮膚を剥離し、青染部の漏出色素量を測定した。漏出色素量の測定は、色素漏出部位の皮膚2ヶ所を切り取り、試験管内にて2 mol/Lの水酸化カリウム溶液1 mLを加えて、37℃で一夜放置して溶解した後、0.67 mol/Lのリン酸とアセトンの1:3混液を6 mLを加え10分間激しく振とうした。その後ろ過し、ろ液の620 nmにおける吸光度を測定した。ブランク値として生理食塩液を注射した部位2ヶ所から得た吸光度を補正に用いた。色素漏出量は620 nmにおけるエバンスブルーの検量線から算出した。

結果の一例を表6に示す。本発明化合物はラットヒスタミン誘発血管透過性亢進反応において、非常に強力な拮抗活性を示した。

20

【0043】

【表6】

化合物番号	ED ₅₀ (mg/kg)
化合物1	0.046
化合物7	0.3
化合物17	0.62
化合物24	0.03
化合物43	0.1
ケトチフェン	0.54

30

【0044】

実施例9.

マウス脳内H₁受容体占有率 (ex vivo)

6週齢のICR系雄性マウスを、温度22℃、湿度55%及び1日12時間の人工照明を設定した環境化で、固形飼料及び水道水を自由に摂取させて1週間以上予備飼育し、一夜絶食させて実験に使用した。被験物質は注射用水に溶解するか、又は 0.5 % カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して、マウスに経口投与 (投与容量 0.1 mL/10g体重) した。経口投与1時間後に断頭し、すみやかに小脳および延髄を除く全脳を摘出した。摘出した脳組織は、氷冷した 50 mmol/L リン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4、100 mg/1.9 mL) 中でポリトロン (Kinematica社製) を用いてホモジナイズした。

40

【0045】

50

反应用試験管 (TPX-チューブ) に脳ホモジナイズ液 180 μ L 及び ^3H -ピリラミン 溶液 (最終濃度 2 nmol/L) 10 μ L と、非標識 ピリラミン 溶液 (最終濃度 200 μ mol/L) 又は 50 mmol/L リン酸緩衝生理食塩液を 10 μ L 加え、室温で45分間インキュベートした後、氷冷した 50 mmol/L リン酸緩衝生理食塩液を 2.0 mL を加え、反応を停止した。反応液は GF/B filter (ADVANTEC社製) でろ過し、バイアルに入れて60度で一夜乾燥した。乾燥後、シンチレーター (AL-1、トルエンベース、同仁化学研究所社製) 10 mL を加えて、Disintegration per minite (dpm) を液体シンチレーションカウンタ (米国パッカー社製、TRI-CARB 2700TR) にて計測 (5分間/バイアル) した。

【0046】

結果の一例を表7に示す。本実験において、本発明化合物は脳内受容体を占有するためには高濃度を要し、脳内移行性が低いことを示した。この結果より、本発明化合物は眠気等の中枢性副作用が軽減されたものであることが示された。

10

【0047】

【表7】

化合物番号	ID ₅₀ (mg/kg)
化合物1	1.25
化合物7	1.32
化合物17	37.6
化合物24	1.60
化合物43	<2.00
ケトチフェン	0.51

20

30

【0048】

上記実施例8及び9の結果より、脳内受容体結合試験のID₅₀値 (表7) をヒスタミン誘発血管透過性亢進反応試験のED₅₀値 (表6) で除した値を表8に示す。脳内受容体結合試験のID₅₀値 (表7) は大きいほど、脳内移行性が低いこと、すなわち眠気等の中枢性副作用が少ないことを示し、ヒスタミン誘発血管透過性亢進反応試験のED₅₀値 (表6) は小さいほど、抗ヒスタミン作用が強いことを示す。従って、ID₅₀値 ÷ ED₅₀値の値は大きいほど、強い抗ヒスタミン作用を有し、且つ眠気等の中枢性副作用が少ないことを示す指標とすることができる。表8に示すとおり、本発明化合物は、既存の抗ヒスタミン薬であるケトチフェンと比較しても、ID₅₀値 ÷ ED₅₀値は大きい値を示すことから、本発明化合物は強い抗ヒスタミン作用を有し、且つ眠気等の中枢性副作用が少ないという医薬品として望ましい特性を有しているといえる。

40

【0049】

【表 8】

化合物番号	I D ₅₀ (mg/kg) / E D ₅₀ (mg/kg)
化合物 1	27.2
化合物 7	4.4
化合物 17	60.6
化合物 24	53.3
化合物 43	>20.0
ケトチフェン	0.9

10

【産業上の利用可能性】

【0050】

20

表 6 に示されるように、本発明オキセピン誘導体は、強力なヒスタミン受容体拮抗活性を示した。さらに、表 7 から明らかなように、マウスに経口投与した脳内受容体結合試験においても低い脳内移行性を示し、本発明オキセピン誘導体は、眠気等の中枢性副作用の軽減という点で好ましいものである。これらヒスタミン受容体拮抗活性と脳内移行性の両者を併せて評価する表 8 の値からも明らかなように、本発明オキセピン誘導体は強力なヒスタミン受容体拮抗物質であり、且つ眠気等の中枢性副作用が少ないことから、所望される抗ヒスタミン薬等の医薬品に適した特性を有しており、その有用性は非常に高い。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 3

(72)発明者 山崎 有里子
兵庫県加東市木梨川北山442-1 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表平03-500053(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0288283(US,A1)
特開昭60-028972(JP,A)
特開昭56-150082(JP,A)
特開平07-041481(JP,A)
特開平06-116273(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 405/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS(STN)