

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4508531号
(P4508531)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.		F I
C07D 327/02	(2006.01)	C O 7 D 327/02
A61K 31/39	(2006.01)	A 6 1 K 31/39
A61P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A61P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A61P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10

請求項の数 22 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-579452 (P2002-579452)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月20日 (2002. 3. 20)
 (65) 公表番号 特表2004-538261 (P2004-538261A)
 (43) 公表日 平成16年12月24日 (2004. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2002/000969
 (87) 国際公開番号 W02002/081464
 (87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002. 10. 17)
 審査請求日 平成17年3月16日 (2005. 3. 16)
 (31) 優先権主張番号 01/03877
 (32) 優先日 平成13年3月22日 (2001. 3. 22)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ビエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ピヤンクール、ブ
 ラス、アベル、ガンズ、45
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 ヴァシェール、ベルナル
 フランス国、エフ-81100 カストゥ
 ル、リュ デ シガル 5
 (72) 発明者 カスタン-クイザ、フローランス
 フランス国、エフ-81100 カストゥ
 ル、アンパス ダンパール 1

最終頁に続く

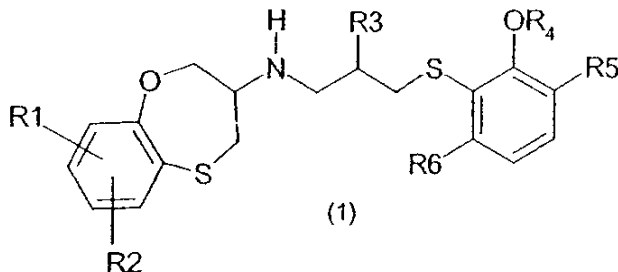
(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサチエピン誘導体およびその医薬としての用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(式中、

R₁ および R₂ は同一または異なって、

- 水素原子；
- フッ素原子もしくは塩素原子；
- ヒドロキシル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- シクロプロピル基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；

- シクロプロポキシ基を表す；または

- R₁ および R₂ 基が、芳香環の隣接部位を占める場合、それらはそれらを有している炭素原子と共に、非芳香族の 5 員の酸素含有複素環もしくは炭素含有環を形成する；

R₃ は、

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；

- ヒドロキシル基もしくはメトキシ基を表す；

R₄ は、

- 水素原子もしくはメチル基を表す；および

R₅ および R₆ は同一または異なって、

- 水素原子；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基；

- アルキルアミノ基を表す；

但し、R₄ がメチル基を表す場合、R₅ は、水素原子、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を表す、あるいは、

OR₄ 基と R₅ 基とが、それらを有する炭素と共に、少なくとも 1 個の酸素原子を含む非芳香族の 5 員もしくは 6 員の複素環を形成し、R₆ は上記の通りである)

の 3 - アリールチオプロピルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - アリールオキサチエピン誘導体、

医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのその付加塩およびこれらの付加塩の水和物、並びに、その互変異性体、エナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体。

【請求項 2】

R₁ および R₂ は同一または異なって、

- 水素原子；

- フッ素原子もしくは塩素原子；

- ヒドロキシル基；

- メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；

- シクロプロピル基；

- メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシ基を含む群から選択されるアルコキシ基；

- シクロプロポキシ基を表す；または

- R₁ および R₂ 基が、芳香環の隣接部位を占める場合、R₁ R₂ は、- CH₂ CH₂ CH₂ -、- OCH₂ CH₂ -、- OCH₂ O - または - CH₂ CH₂ O - を表す；

R₃ は、

- メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；

- ヒドロキシル基もしくはメトキシ基を表す；

R₄ は、

- 水素原子もしくはメチル基を表す；および

R₅ および R₆ は同一または異なって、

- 水素原子；

- メチル、エチルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；

- メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシ基を含む群から選択されるアルコキシ基；

- メチルチオ、エチルチオおよびイソプロピルチオ基を含む群から選択されるアルキルチオ基；

- N - メチルアミノおよび N , N - ジメチルアミノ基を含む群から選択されるアルキルア

10

20

30

40

50

ミノ基を表す；または

$R_4 R_5$ は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ および $-CH_2CH_2NR_4-$ を含む群から選択される基を表し、 R_6 は上記の通りである；を特徴とする請求項 1 に記載の誘導体、

医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのその付加塩およびこれらの付加塩の水和物、並びに、その互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体。

【請求項 3】

以下の化合物：

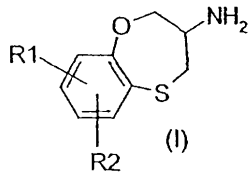
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - メトキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン； 10
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (n - プロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン； 20
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (イソプロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン； 30
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - エチルフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2, 3 - ジヒドロキシベンゾフラン - 7 - チオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (イソプロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン； 40
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2, 3 - ジメトキシフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (イソプロピル)フェニルチオ) - 2 - メチル - プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；
- から選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の誘導体、 50

医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのその付加塩およびこれらの付加塩の水和物、並びに、その互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体。

【請求項 4】

R_3 が、1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表し、 R_4 がメチル基を表す、請求項 1～3のいずれか 1項に記載の一般式(1)の化合物の製造方法であって、式(I)

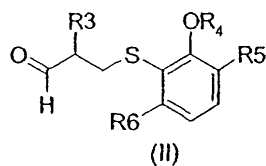
【化 2】



10

(式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の通りである)
のアミンまたはその塩の 1つを、式(II)

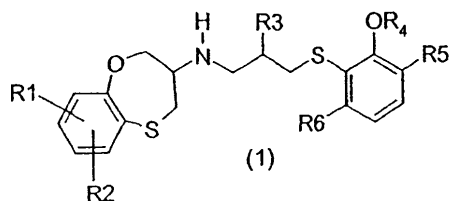
【化 3】



20

(式中、 R_3 は、1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表し、 R_4 はメチル基を表し、 R_5 および R_6 は、請求項 1 に記載の通りである)
のアルデヒドと、還元剤の存在下、 $-20 \sim +25$ の温度で反応させ、式(1)

【化 4】



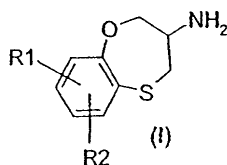
30

の化合物を得ることを特徴とする方法。

【請求項 5】

R_3 が、1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表し、 R_4 が水素原子を表す、請求項 1～3のいずれか 1項に記載の一般式(1)の化合物の製造方法であって、式(I)

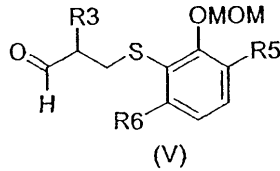
【化 5】



40

(式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の通りである)
のアミンまたはその塩の 1つを、式(V)

【化6】

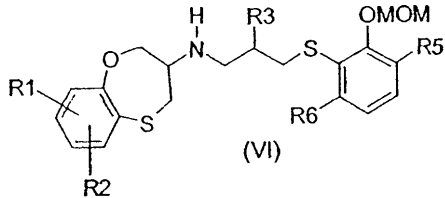


(式中、 R_3 は、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表し、 R_5 および R_6 は、請求項 1 に記載の通りである)

の化合物と、還元剤の存在下、 $-20 \sim +25$ の温度で反応させ、式 (VI)

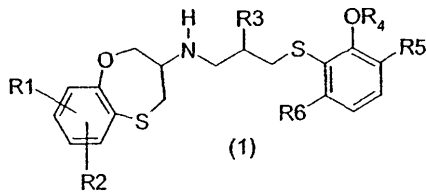
10

【化7】



の化合物を得て、それを加水分解して、式 (1)

【化8】



20

(式中、 R_3 は、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表し、 R_4 は水素原子を表す)

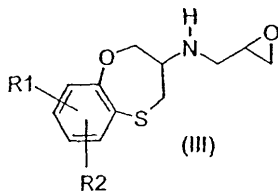
の化合物を得ることを特徴とする方法。

【請求項6】

R_3 がヒドロキシル基である請求項 1 および 2 に記載の一般式 (1) の化合物の製造方法であって、式 (III)

30

【化9】

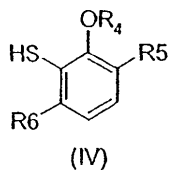


(式中、 R_1 および R_2 は、請求項 1 に記載の通りである)

のエポキシドを、式 (IV)

40

【化10】

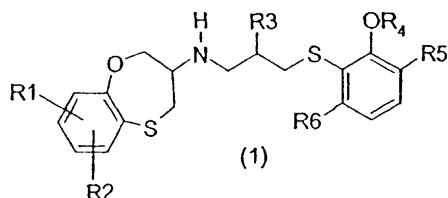


(式中、 R_4 、 R_5 および R_6 は、請求項 1 に記載の通りである)

のアリールチオールと、プロトン性溶媒中、無機塩基の存在下、 $20 \sim 70$ の温度で反応させ、式 (1)

50

【化 1 1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、請求項 1 に記載の通りであり、 R_3 はヒドロキシル基である)

の化合物を得ることを特徴とする方法。

10

【請求項 7】

3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピンフラグメントの C (3) 不斉炭素原子で (R) 絶対配置を有し、 R_3 基を有する不斉炭素原子で (S) 絶対配置を有することを特徴とする、請求項 1 および 2 のいずれか 1 項に記載の一般式 (1) の誘導体。

【請求項 8】

以下の立体異性体：

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メトキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

20

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - (n - プロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - (イソプロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

30

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - エチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

40

3 - (R) - [3 - (2, 3 - ジヒドロキシベンゾフラン - 7 - チオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - (イソプロピル)プロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン；

50

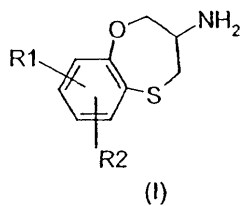
3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 , 3 - ジメトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 から選択されることを特徴とする請求項 7 に記載の一般式 (1) の誘導体、
 医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのそれらの付加塩およびこれらの付加塩の水和物、
 並びに、それらの互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体。

10

【請求項 9】

式 (1) の化合物の合成における中間体としての、式 (I)

【化 1 2】



20

(式中、

R₁ および R₂ は同一または異なって、

- 水素原子；
- フッ素原子もしくは塩素原子；
- ヒドロキシル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- シクロプロピル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；
- シクロプロポキシ基を表す；または
- R₁ および R₂ 基が、芳香環の隣接部位を占める場合、それらはそれらを有している炭素原子と共に、非芳香族の 5 員の酸素含有複素環もしくは炭素含有環を形成する) のアミン。

30

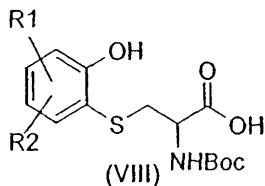
【請求項 10】

C (3) 不斉炭素原子が (R) 絶対配置を有する、請求項 9 に記載のアミン。

【請求項 11】

請求項 9 および 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (V I I I)

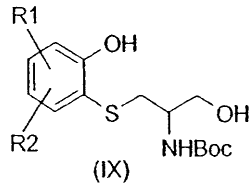
【化 1 3】



40

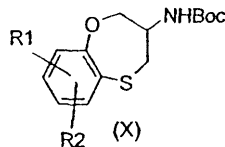
の N - B o c - (2 - ヒドロキシフェニル) システインを、ワンポット技術に従い、単純または複雑なホウ化水素を用い、*i n s i t u* で形成された中間体混合無水物の還元によって、式 (I X)

【化 1 4】



の第 1 級アルコールに変換し、次いで、該化合物 (IX) を環化して対応する環状化合物 (X)

【化 1 5】

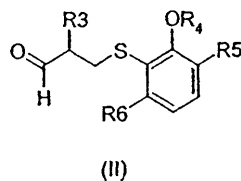


を製造し、それをプロトン酸で処理し、式 (I) のアミンを製造し、所望により、これを塩化することを特徴とする方法。

【請求項 1 2】

式 (1) の化合物の合成における中間体として使用する、式 (II)

【化 1 6】



(式中、

R₃ は、

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表す；

R₄ は、

- 水素原子もしくはメチル基を表す；および

R₅ および R₆ は同一または異なって、

- 水素原子；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基；

- アルキルアミノ基を表す；

但し、R₄ がメチル基を表す場合、R₅ は、水素原子、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を表す、あるいは、

OR₄ 基と R₅ 基とが、それらと有する炭素と共に、少なくとも 1 個の酸素原子を含む非芳香族の 5 員もしくは 6 員の複素環を形成し、R₆ は上記の通りである) のアルデヒド。

【請求項 1 3】

R₃ 基を有する不斉炭素原子が (S) 絶対配置を有する、請求項 1 2 に記載のアルデヒド。

【請求項 1 4】

式 (1) の化合物の合成における中間体として使用する、式 (V)

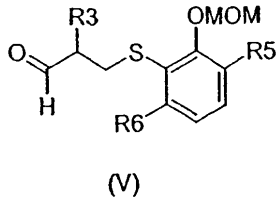
10

20

30

40

【化 17】



(式中、

R₃ は、

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を表す；お
よび

R₅ および R₆ は同一または異なって、

- 水素原子；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基；
- アルキルアミノ基を表す)

のアルデヒド。

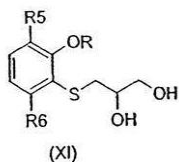
【請求項 15】

R₃ 基を有する不斉炭素原子が (S) 絶対配置を有する、請求項 14 に記載のアルデヒ
ド。

【請求項 16】

下記の式 (I I a) の化合物、および、下記の式 (V a) の化合物の製造方法であって
、3 - アリールチオ - 1, 2 - プロパンジオール型 (X I)

【化 18】

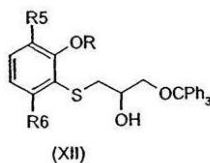


30

(式中、R は、メチルもしくはメトキシメチル基を表し、R₅ および R₆ は、請求項 1 に
記載の通りである)

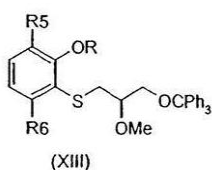
の中間体の第 1 級アルコール官能基を、式 (X I I)

【化 19】



のトリチルエーテルの形態で保護し、アルカリ金属アルコキシドの形態で活性化して、次
いで、ハロゲン化メチルもしくは硫酸メチルを使用してメチル化して式 (X I I I)

【化 20】



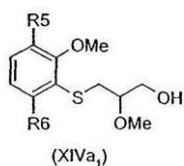
(式中、R は上記の通りである)

の化合物を得、第 1 級アルコール官能基を、プロトン性酸性媒体中でトリフェニルメチル
基の加水分解によって遊離し、以下の化合物を得る方法であって、

50

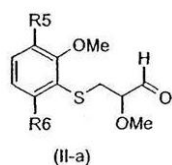
- R がメチル基である場合、式 (X I V a 1)

【化 2 1】



の化合物、その第 1 級アルコールを酸化し、式 (I I a)

【化 2 2】

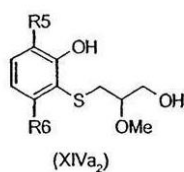


10

の化合物を得る、

- R がメトキシメチル基である場合、式 (X I V a 2)

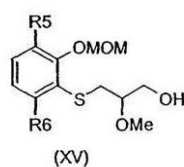
【化 2 3】



20

の化合物を得て、そのフェノール官能基を、クロロメチルメチルエーテルを用いる化学選択的アルキル化によって保護し、式 (X V)

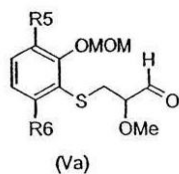
【化 2 4】



30

の化合物を得て、その第 1 級アルコールを酸化し、式 (V a)

【化 2 5】



の化合物を得ることを特徴とする方法。

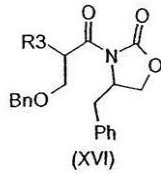
40

【請求項 1 7】

R₃ がアルキル基を表す、請求項 1 2 に記載の式 (I I) の化合物、および、請求項 1 4 に記載の式 (V) の化合物の製造方法であって、

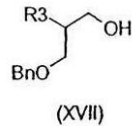
- 式 (X V I)

【化 2 6】



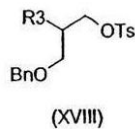
(式中、R₃ は、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基を表す) を還元し、式 (XVI I I)

【化 2 7】



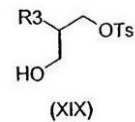
のアルコールを得、それを、式 (XVI I I I)

【化 2 8】



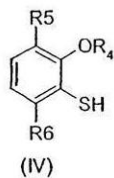
の p - トルエンスルホン酸エステル (トシレート) に変換し、パラジウム触媒の存在下、それを水素化分解に付して、化合物 (X I X)

【化 2 9】



を得、それを、式 (I V)

【化 3 0】



(式中、

R₄ は、水素原子またはメチル基を表す；および

R₅ および R₆ は同一または異なって、

- 水素原子；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基；
- アルキルアミノ基を表す；

但し、R₄ がメチル基を表す場合、R₅ は、水素原子、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を表す、あるいは、

OR₄ 基と R₅ 基とが、それらを有する炭素と共に、少なくとも 1 個の酸素原子を含む非芳香族の 5 員もしくは 6 員の複素環を形成し、R₆ は上記の通りである)

10

20

30

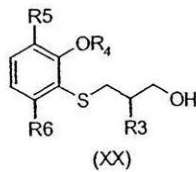
40

50

の化合物（所望により、アルカリ金属塩の形態）と反応させるか、
-あるいは、3-プロモ-2-メチルプロパン-1-オールを、式（I V）の化合物と反応させ、

そして、式（X X）

【化 3 1】

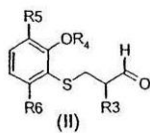


10

の化合物を得て、

次いで、R₄がアルキル基であるか、または隣接するR₅基と共に複素環を形成する場合、式（X X）の化合物を、式（I I）

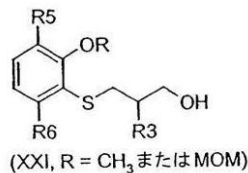
【化 3 2】



のアルデヒドに直接酸化し、R₄が水素原子である場合は、次いで式（X X）の化合物のフェノール官能基を、式（X X I）

20

【化 3 3】



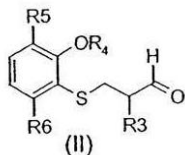
（式中、Rは、メトキシメチル基（X X I a , R = MOM）またはメチル基（X X I b , R = CH₃）を表す）

30

の化合物に変換し、

次いで、アルコール（X X I a）を、アルデヒド（I I）

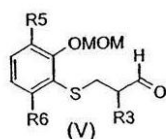
【化 3 4】



に酸化し、アルコール（X X I b）を、アルデヒド（V）

【化 3 5】

40



に酸化することのいずれかを特徴とする方法。

【請求項 1 8】

医薬としての、請求項 1、2、3、7 および 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

不活性な医薬担体もしくは他の医薬上許容されるビヒクル、および、場合によっては、

50

別の医薬と組合せて、有効成分として請求項 1、2、3、7 および 8 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化合物を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 20】

安定狭心症、不安定狭心症、心不全、先天性QT延長症候群、心筋梗塞および不整脈の治療において使用される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

脳虚血、一過性虚血性発作、外傷性もしくは虚血性神経障害およびてんかんの治療において使用される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

神経障害性疼痛および神経変性疾患の治療において使用される請求項 19 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の主題は、3-アリアルチオプロピルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン誘導体、その製造方法およびその医薬としての用途である。

【背景技術】

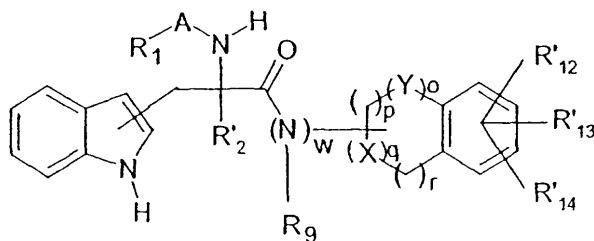
【0002】

式：

【0003】

20

【化1】



【0004】

(式中：

30

$R_1 = C_3 - C_{12}$ シクロアルキルまたはポリ($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル；

$A = (CH_2)_n CO, SO_2, S(O), NHCO, (CH_2)_n COO, SCO, O(CH_2)_n CO$ または $HC=CHCO$ ；

$R'_2 = C_1 - C_6$ アルキル、 $HC=CH_2, CCH, (CH_2)_n, CH=CH_2, (CH_2)_n, CCH, (CH_2)_n Ar, (CH_2)_n OR', (CH_2)_n OAr, (CH_2)_n CO_2 R'$ または $(CH_2)_n NR_5 R_6$ ；

$R_9 = H, C_1 - C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n CO_2 R', (CH_2)_n OAr, (CH_2)_n Ar$ 、または $(CH_2)_n NR_5 R_6$ ；

$R'_{12} = R'_{13} = R'_{14} =$ ハロゲン；

X および $Y = O, S, N, CH_2, CHR_{12}, NR_{12}, NR_{12}CO, CN, C=C$ 、 CO または 結合手；

40

$W = 0$ または 1 ； $n = n' = 0 \sim 6$ ；

R_5 および $R_6 = H$ または $C_1 - C_6$ アルキル；

$R' = H$ または $C_1 - C_6$ アルキル；

$Ar =$ 炭素またはヘテロ芳香族、炭素またはヘテロ環式、単環式または多環式残基；

$R_{12} = H$ である)

のインドール誘導体がうつ病の治療において有用なコレシストキニン拮抗薬として国際出願WO93/03721において請求されている。

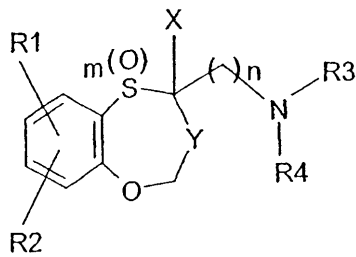
【0005】

式：

50

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



10

【 0 0 0 7 】

(式中 :

R₁ および R₂ = H、アルキル、アルコキシ、OH またはハロ ;R₃ および R₄ = H、アルキル、シクロアルキル、アラルキル またはヘテロ環 ;X = H、CO₂H、アルキル またはアリール ;Y = (C=O) または CH₂OR₅ ;

m = 0 ~ 2 ; n = 1 ~ 6 ;

R₅ = H、C₁ - C₆ アルキル または非置換 または 1 ~ 3 個のハロゲン原子、C₁ - C₄ アルキル もしくは C₁ - C₄ アルコキシ もしくは メチレンジオキシ もしくは アミノ もしくは ニトロ もしくは ヒドロキシル 基により置換されているフェニル (C₁ - C₆) アルキル ; 非置換カルバモイル基 あるいは C₁ - C₄ アルキル、非置換フェニル または 1 ~ 3 個のハロゲン原子 もしくは C₁ - C₄ アルキル もしくは C₁ - C₄ アルコキシ もしくは メチレンジオキシ もしくは アミノ もしくは ニトロ もしくは ヒドロキシル である基により置換されているフェニルにより置換されているカルバモイル基 ; 非置換のフェニル (C₁ - C₄) アルキル 基 または 1 ~ 3 個のハロゲン原子 もしくは C₁ - C₄ アルキル もしくは C₁ - C₄ アルコキシ もしくは メチレンジオキシ もしくは アミノ もしくは ニトロ もしくは ヒドロキシル により置換されているフェニル (C₁ - C₄) アルキル 基 である)

20

の 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン が、セロトニン 5 - HT₂ レセプター サブタイプ 拮抗薬 および カルシウム チャンネル 拮抗薬 の両方として、特許 EP 3 0 0 0 8 8 および EP 1 4 5 4 9 4 並びに 国際出願 WO 8 5 / 0 2 6 1 7 に

30

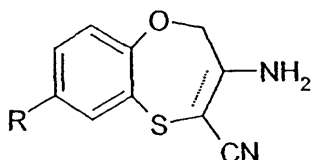
おいて請求されている。同じ化合物が眼疾患の治療に有用な薬剤として特許 EP 6 6 7 1 5 6 に おいて 請求 されている。

【 0 0 0 8 】

式 :

【 0 0 0 9 】

【 化 3 】



40

【 0 0 1 0 】

(式中 :

R = H、OCH₃、CH₃ または Cl である)

の 3 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン - 4 - カルボニトリルの製剤が Chem. Pharm. Bull. , 1987 , 35 , 1919 および WO 8 5 / 0 2 6 1 7 に おいて 開示 されている。

【 0 0 1 1 】

1 , 5 - ベンゾオキサチエピン - 2 - オン - 4 - アリール が ベンゾジアゼピン アナログ

50

として *Synth. Commun.*, 1996, 26, 4459 および *Med. Sci. Res.* 1996, 24, 589 において報告されている。

【0012】

4-ヒドロキシ-1,5-ベンゾオキサチエピンが *Phosphorus Sulfur*, 1983, 14, 151 および *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 31, 1151 において記載されている。

【0013】

1,5-ベンゾオキサチエピン-2,4-ジオンが *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 1241 および *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1991, 5, 137 において報告されている。

10

【0014】

ジルチアゼムに関連する、多様に置換された2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピンが *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2219 において記載されている。その他がブラジキニンレセプター拮抗薬として (FR 2756566; *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2382 および 2387)、ニューロペプチドY阻害薬として (WO 98/35941) または転換酵素阻害薬として (US 5723457) 請求されている。

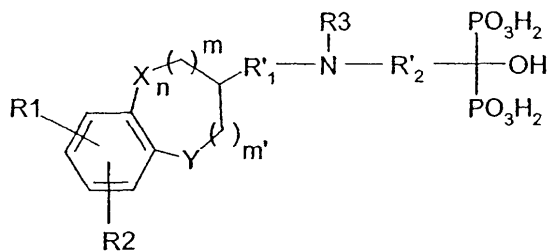
【0015】

式：

【0016】

【化4】

20



【0017】

(式中：

R₁ および R₂ は、互いに独立して、水素原子、C₁-C₇アルキル基、C₁-C₇アルコキシ基、ハロゲンまたはトリフルオロメチル基を示し；

R₃ は水素原子またはC₁-C₇アルキル基を示し；

X および Y は、互いに独立して、硫黄または酸素原子を示し；

R'₁ および R'₂ は、同一または異なって、C₁-C₇アルコキシ基を示し；

n は0または1であり；m および m' は、互いに独立して、0、1または2であり、n、m および m' の合計は1、2または3である)

のジホスホン酸がカルシウム交換調節薬として特許EP 481920 において請求されている。

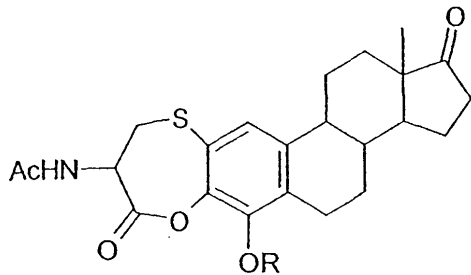
40

【0018】

式：

【0019】

【化5】



【0020】

の1,5-ベンゾオキサチエピン誘導体が *Steroids*, 1998, 63(12), 672 および 1996, 61(5), 296 において記載されており、薬物動態のツールとして用いられている。

10

【0021】

3-アリアルチオプロピルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン誘導体は電位依存性ナトリウムチャンネルのオープナー、活性化薬、作動薬、調節薬、ブロッカー、阻害薬または拮抗薬として記載されてはいない。

【0022】

多様な病理（例えば、無症候性虚血、安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞等）を包含する冠動脈不全は、産業化した世界における疾病率および死亡率の主要な原因の一つを構成している。きたるべき年において、人口の加齢が状況を悪化させるのにさらに寄与するであろう (*Nature Medicine*, 1998, 4, 1241)。冠動脈不全においては、収縮機能の状態が予後の主要な決定要因である。実際は、虚血により傷害された部位の心筋細胞の生存を保つ処置によってのみ、収縮機能に対する攻撃を制限できる。

20

【0023】

2つの原理によって、虚血に暴露された心臓細胞の死を延期し、そして引き続いて起こる機能不全の程度を制限することができる：

- 迅速な組織の再酸素供給；
- 細胞のイオン恒常性の維持。

【0024】

一方では、血液凝固療法および心臓外科において達成された進歩が、臨床的利益の点から定量化できるほどに、明確な効果をもたらしてきたが (*Lancet*, 1994, 343, 311; *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 1382)、もう一方では、細胞保護薬剤自体によりなされた寄与は、現在のところほとんど存在しない (*Scrip Magazine*, Nov. 1998, p. 15)。

30

【0025】

これは、冠動脈不全において用いられる薬品（例えば、ベータブロッカー、カルシウム阻害薬、ニトロ誘導体）は全て、主に血液動態的現象によって間接的に作用するからである。即ち、ニトロ誘導体は静脈および冠状血管拡張によって作用し、ベータブロッカーは心拍およびその結果心臓の働きを低下させ、カルシウムチャンネル阻害薬は心臓の灌流を改善する。硝酸塩とATP依存性カリウムチャンネルの活性化薬の両方であるニコランジルは、血管拡張薬であり心臓の働きを低下させる (*Eur. Heart J.*, 1999, 20, 51; *Drugs*, 2000, 60(4), 955)。トリメタジジンは血管拡張作用を有し、虚血に暴露された細胞のエネルギー代謝に作用する (*Dictionary Vidal* (登録商標), 第74版, p. 1940, 1998)。

40

【0026】

このことから、虚血（慢性あるいは急性）の状態における心臓細胞を直接的に保護し、その結果著しい血液動態の効果なしで心臓機能を保護することに寄与することのできる薬品が極めて望ましい。

【0027】

50

細胞死および血液循環の回復後における心臓機能の回復を妨害するものに関するメカニズムは多くそして複雑である。これは、それらの相対的な寄与が経時的に変化し、それらの効果が累積的だからである。それにもかかわらず、心筋虚血は、特に、ナトリウムチャンネルおよび Na^+ / K^+ ポンプの作動を混乱させることが認められている。後者は心臓細胞中の Na^+ イオンの排出の主要なメカニズムを構成している (*J. Mol. Cell Cardiol.* , 1998 , 30 , 337)。これらの結合された効果は虚血中に観察されるナトリウムイオンの細胞内蓄積におそらく関与している (*Circ. Res.* , 1999 , 84 , 1401)。このナトリウムイオンの細胞内蓄積は、ナトリウム - カルシウム交換体を介して、虚血期の際に既にカルシウム過負荷を誘発し、そしてそれは再還流過程の間にさらに増悪される (*Circulation* , 1994 , 90 , 391 ; *J. Mol. Cell Cardiol.* , 2000 , 32 , 1169)。細胞内カルシウムイオン濃度の過度の上昇が収縮性を減少させ、細胞内骨格を弱くする。その結果収縮が生じ、心臓細胞の死亡に至る可能性がある。更に、細胞の収縮が隣接する細胞を傷害する可能性があり、組織内のネクロシス部位がさらに拡大する (*Circ. Res.* , 1999 , 85 , 280 ; *News Physiol. Sc.* , 2000 , 15 , 326)。暴露された心臓細胞の収縮性機能の有害な変化は、心臓機能の有害な変化によって全体的に反映される。

【0028】

心筋細胞の死に至るプロセスの始まりにおけるナトリウム過負荷が果たす主要な役割を考慮して、それを防ぐことをターゲットとした多数の化合物が記載されている (*Pharmacol. Res.* , 1999 , 39 , 169)。現在、細胞中へのナトリウムイオンの流入の2つの異なるルートが治療的介入の試みの対象となっている：電位依存性ナトリウムチャンネルとナトリウム - プロトン交換体であるが、しかし虚血期における後者の役割は議論のあるところである (*J. Mol. Cell Cardiol.* , 1998 , 30 , 829 ; *Circulation* , 2000 , 102 , 1977 ; *J. Mol. Cell Cardiol.* , 2000 , 32 , 1897)。 $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$ コトランスポーターが細胞中へのナトリウムイオンの流入の第3のルートを構成しているが、虚血の間におけるその寄与は現在知られていない。 (*Am. J. Physiol.* , 1999 , 276 , C576)。

【0029】

多くのナトリウム - プロトン交換体の阻害薬が、例えば、FR183998およびFR168888 (*Fujisawa*)、SM-20550 (*Sumitomo*)、KB-R9032 (*Organon*)、MS-31-038 (*Mitsui*)、EMD-96785 (*Merck KgaA*)、カリポリド (*Aventis*)、TY-12533 (*Eur. J. Pharmacol.* , 2000 , 404 , 221)、BIB-513 (*Am. J. Physiol.* , 2000 , 279 , H1563)、並びに国際出願WO99/43663、WO99/61414およびWO99/55690の主題のもの等の化合物が記載されている。しかし、このクラスの化合物の冠動脈疾患における臨床的利益はいまだ確認されていない (*Circulation* , 2000 , 102 , 3032)。

【0030】

電位依存性ナトリウムチャンネルブロッカーは、それらに関していえば、数十年にわたり、懸命な研究の対象をなしてきた。その結果多数の化合物が利用可能である。後者はナトリウムチャンネルとの相互作用の様式に従って3つの主要なサブクラスに分けることができる。

【0031】

第1のサブクラスはクラスI抗不整脈薬、局所麻酔薬およびいくつかの鎮痙薬を兼ね備えている。 (*Trends in Pharmacological Science* , 1992 , 13 , 352)。このサブクラスのいくつかの代表的なものが臨床で利用可能である。例えば、リドカイン、フェニトイン、フレカイニド、キニジン等のクラスI抗不整脈薬、局所麻酔薬およびいくつかの鎮痙薬は、心臓および神経のナトリウムチャンネル

10

20

30

40

50

に相互作用する共通の部位を有する。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 9270)。しかしながら、これらの薬剤は、心臓の細胞保護作用を全くまたはほんの少ししか及ぼさない。さらに、冠動脈性疾患の治療におけるそれらの使用には副作用が高いというリスクがある。なぜなら、エンカイニドやフレカイニド等の化合物は、電気生理学的状態が、例えば、虚血時等において悪い影響を受けているときには、不整脈を惹起する可能性が高いことが臨床的に示されたからである(Am. J. Cardiol., 1996, 7(supp. 4A), 12)。

【0032】

第2のサブクラスはニューロンのナトリウムチャンネルのブロッカーまたは調節薬を含み、心臓の電位依存性ナトリウムチャンネルに重要な影響を及ぼさないと考えられる。このサブクラスに属する化合物は主に、中枢および/または末梢神経系の疾患および障害の治療用として請求されている。(Exp. Opin. Pharmacother., 1999, 1, 61; Brain Res. Rev., 1998, 26, 16; Trends in Pharmacological Science, 1995, 16, 309)。このサブクラスは多様な化学的カテゴリー(Ion Channel Modulator, 1997, 12, 594; Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1998, 33, 51; J. Med. Chem., 2001, 44, 115)、M50463(Brain Res., 1999, 815, 131)、NS-7(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1997, 355, 601)、T-477(Eur. J. Pharmacol., 2000, 398(2), 209)、SUN N8075(J. Med. Chem., 2000, 43, 3372)、ある種のアリールピペリジン誘導体(Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 2999)、ある種のアリールピペリジノプロパノール誘導体(WO99/23072)、ある種のピペリジノール誘導体(WO00/61558)、ある種のピラジン誘導体(WO98/38174)、ある種のN,N-ジアリールグアニジン誘導体(J. Med. Chem., 1998, 41, 3298)、ある種のベンゾイルグアニジン誘導体(EP822182)、ある種のスルホニルシアナミド誘導体(DE19820064およびDE19804251)、ある種の4-アミノピリジン誘導体(Drug Dev. Res., 1998, 44, 8)、ある種の3-アミノピロール誘導体(J. Med. Chem., 1998, 41, 63)、ある種のアリール(芳香族ヘテロ環)誘導体(WO00/57877)、ある種の5-ナフト-1-イル-1,3-ジオキササン誘導体(WO98/55474)、ある種のクロマン誘導体(WO98/47889)、ある種の環状エーテル誘導体(WO98/08842)、ある種のキノン誘導体(WO97/07109)、ある種のジフェニル基で置換されたヘテロ環の誘導体(DE19816880)、ある種のベンゾモルファン誘導体(DE19740110)およびある種のベンズインドール誘導体(DE19834714)の化合物を兼ね備えている。これらの誘導体の心臓細胞保護剤としての有利な点は限られていると考えられる。

【0033】

第3のサブクラスは心臓のナトリウムチャンネルに対して作用するが、クラスIの抗不整脈剤とは異なるメカニズムを介する化合物を含む。なぜなら、それらは不活性化されていない(noninactivated)ナトリウムチャンネルをブロックし、それゆえナトリウム流の遅い不活性化成分を減少させる。これは、最初は抗酸素欠乏症/抗低酸素症剤として開発されたR56865誘導体に当てはまり(EP0184257)、電位依存性ナトリウムチャンネルを介したその心臓保護作用はその後明らかになったにすぎない。(J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, 31, 800)。特に心臓細胞保護剤として請求された他の誘導体が、このサブクラスの一部をなす可能性がある。それらは、例えば、CRE-319M2誘導体(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1998, 358(supp. 2), 508)、1-シス-ジルチアゼム(Eur. J. Pharmacol., 2000, 391, 217)、

10

20

30

40

50

KC 12291 (Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1998, 358, 554)、CP-060S (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1999, 33, 70)、ST-6 (Drug Data Report, 2000, 22, 790)、国際出願WO96/12718に開示されたベンゾフラノン、国際出願WO97/05134およびWO00/43391に開示されたベンゾ(チア/オキサ)ジンおよび国際出願WO00/43011に開示されたアリアルイソチオウレア等の誘導体である。

【0034】

しかし、第3のサブクラスに属する化合物は心臓細胞保護剤としての高い可能性を示しているが、十分に満足できるものはない：

その理由は、

- 他の電位依存性イオンチャンネル、特に K^+ および/または Ca^{++} チャンネルに関するそれらの選択性が不十分であるため；
- または、神経および/または(骨格および/または平滑)筋の電位依存性ナトリウムチャンネルに関するそれらの選択性が不十分であるため；
- または、ナトリウム流の速い不活性化成分に関するそれらの選択性が不十分であるため；
- または、それらと他のレセプターおよび/または酵素系との相互作用によるためのいずれかである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

そのため、第3のサブクラスに属するがこれまでの分子より選択性が高い新たな分子の開発が非常に望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0036】

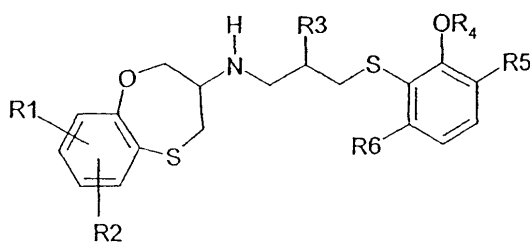
実際、発明者らは、驚くべきことに、3-アリアルチオプロピルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン由来の化合物が、不活性化されていない(noninactivated)電位依存性ナトリウムチャンネルに直接的かつ選択的に作用することによって、虚血によって誘発されるナトリウムの過負荷を特異的に阻止することができることを見出した。そのような化合物は、虚血によって誘発されたナトリウム過負荷を緩和することができるので細胞保護的であり、それゆえ全体的に心臓保護的であり、このことから、ナトリウム過負荷に関連する疾患、特に冠動脈不全の治療において潜在的に有用であり、それらに対する強い治療上の要望が存在する。

【0037】

従って、本発明の目的は、一般式(1)

【0038】

【化6】



(1)

【0039】

(式中、

R_1 および R_2 は同一または異なって、

- 水素原子；

- フッ素原子もしくは塩素原子；
- ヒドロキシル基；
- 1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- シクロプロピル基；
- シクロプロポキシ基を表す；または
- R₁とR₂基が、芳香環の隣接部位を占める場合、それらはそれらを有している炭素原子と共に、非芳香族の5員の酸素含有複素環もしくは炭素含有環を形成する；

R₃は、

- 1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- ヒドロキシル基もしくはメトキシ基を表す；

10

R₄は、

- 水素原子もしくはメチル基を表す；および

R₅およびR₆は同一または異なって、

- 水素原子；
- 1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基；
- 1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルコキシ基；
- 1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基；
- アルキルアミノ基を表す；

但し、R₄がメチル基を表す場合、R₅は、水素原子、1～3個の炭素原子を含むアルコキシ基、1～3個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を表す、あるいは、

20

OR₄基とR₅基とが、それらを有している炭素と共に、少なくとも1個の酸素原子を含む非芳香族の5員もしくは6員の複素環を形成し、R₆は上記の通りである)に対応する新規ファミリーの化合物、

医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのそれらの付加塩およびこれらの付加塩の水和物、

並びに、それらの互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体である。

【0040】

本発明のより特別の目的は、式(1)：

30

(式中、R₁およびR₂は同一または異なって、

- 水素原子；
- フッ素原子もしくは塩素原子；
- ヒドロキシル基；
- メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；
- シクロプロピル基；
- メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシ基を含む群から選択されるアルコキシ基；
- シクロプロポキシ基を表す；または

- R₁およびR₂基が、芳香環の隣接部位を占める場合、R₁R₂は、-CH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂-、-OCH₂O-または-CH₂CH₂O-を表す；

40

R₃は、

- メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；
- ヒドロキシル基もしくはメトキシ基を表す；

R₄は、

- 水素原子もしくはメチル基を表す；および

R₅およびR₆は同一または異なって、

- 水素原子；
- メチル、エチルおよびイソプロピル基を含む群から選択されるアルキル基；
- メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシ基を含む群から選択されるアル

50

コキシ基；

-メチルチオ、エチルチオ、およびイソプロピルチオ基を含む群から選択されるアルキルチオ基；

-N-メチルアミノおよびN,N-ジメチルアミノ基を含む群から選択されるアルキルアミノ基；または

R₄R₅は、-CH₂CH₂-、-CH₂O-、-CH₂CH₂O-、-CH₂CH₂S- および -CH₂CH₂NR₄- を含む群から選択される基を表し、R₆は上記の通りである)の誘導体、医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのそれらの付加塩およびこれらの付加塩の水和物、並びに、それらの互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体である。

10

【0041】

本発明の特別の実施態様では、式(1)の誘導体は、

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-メトキシプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

20

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-エチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(n-プロピル)プロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(イソプロピル)プロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-7-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

30

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-エチルフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2,3-ジヒドロキシベンゾフラン-7-チオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-エチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

40

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-(イソプロピル)プロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2,3-ジメトキシフェニルチオ)-2-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン；

3-[3-(2-ヒドロキシ-3-(イソプロピル)フェニルチオ)-2-メチル-プロ

50

ピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - [3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - メチルプロピル] アミノ -
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのそれらの付加塩およびこれらの付加塩の水和物、並びに、それらの互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、および純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体を含む群から選択される。

【 0 0 4 2 】

一般式 (1) の化合物は、幾つかの互変異性体として存在できる。拡張式の図式的表示を単純化するために、本出願では明瞭に記載されていないが、それにもかかわらず、このような互変異性体は、本発明の適用の分野に含める。

10

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物は、構造中に 2 個の不斉炭素原子を含む。このために、本発明の化合物は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在する。本発明は、各々の純粋の立体異性体 (即ち、もう 1 つの立体異性体または他の立体異性体の混合物を 5 % 未満しか含まないもの) と、全ての割合の 1 種以上の立体異性体の混合物の両方に関する。従って、本発明の化合物は、純粋立体異性体、または立体異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物として存在しうる。しかし、式 (1) の化合物の 4 種の存在する立体異性体の中で、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピンフラグメントの C (3) 不斉炭素原子は (R) 絶対配置を有し、R₃ 基を有する不斉炭素原子は (S) 絶対配置を有するエナンチオマーが、全ての場合に好適である。

20

【 0 0 4 4 】

一般式 (1) の分子に存在する不斉 (stereogenic) 炭素原子の絶対配置を特定するために使用する記号 R および S は、Cahn - Ingold - Prelog 優先規則 (E . L . Eliel および S . H . Wilen , Stereochemistry of Organic Compounds , 1994 , John Wiley & Sons Inc . , 第 5 章 , 104 - 12) におけるように定義される。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の特別の実施態様では、一般式 (1) の誘導体は、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピンフラグメントの C (3) 不斉炭素原子で (R) 絶対配置を有し、R₃ 基を有する不斉炭素原子で (S) 絶対配置を有する。

30

【 0 0 4 6 】

本発明の別の特に有利な実施態様では、一般式 (1) の誘導体は、以下の立体異性体 :
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メトキシプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - (n - プロピル) プロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - (イソプロピル) プロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 7 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ

40

50

- 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチル
 プロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミ
 ノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - エチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチル
 プロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 , 3 - ジヒドロキシベンゾフラン - 7 - チオ) - 2 - (S) - メ
 チルプロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - エチル
 プロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - (イソ
 プロピル) プロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン
 ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチル
 プロピル]アミノ - 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピ
 ン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチ
 ルプロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 , 3 - ジメトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]
 アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピルフェニルチオ) - 2 - (S) -
 メチルプロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチル
 プロピル]アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン ;
 医薬上許容される無機酸もしくは有機酸とのそれらの付加塩およびこれらの付加塩の水和
 物、並びに、それらの互変異性体、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物、お
 よび純粋のまたはラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物としての立体異性体
 を含む群から選択される。

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、医薬上許容される無機酸または有機酸との一般式 (1) の化合物の付加
 塩、および所望により付加塩の水和物に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明はまた、一般式 (1) の誘導体の調製のためのプロセスに適用される。

【 0 0 4 9 】

一般式 (1) の化合物の調製のために用いられる化学プロセスは、 R_3 および R_4 置換
 基の性質に依存する。

【 0 0 5 0 】

一般式 (1) の化合物は、付録 1 に示されている以下のスキーム A に記載のプロセス (
 a)、(b) または (c) のうちの 1 つによって得ることができる。

【 0 0 5 1 】

スキーム A

プロセス (a) によれば、 R_3 基がヒドロキシル基以外でありかつ R_4 がメチル基を示
 す場合、式 (1) の化合物は、式 (I) の第 1 級アミンまたは式 (I) の第 1 級アミンの
 塩により、式 (II) のアルデヒドを還元的にアミノ化することによって調製される。式
 (II) のアルデヒドは、還元的アミノ化反応に課される前に単離することもできるし、
 また事前に単離することなく還元的アミノ化反応に課することもできる。該還元的アミノ化
 反応で使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、
 シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムといったよ
 うな単純なあるいは複雑なホウ化水素でありうる。

【0052】

プロセス (b) によれば、 R_3 がヒドロキシル基である場合、式 (1) の化合物は、式 (IV) の適切なアリールチオフェノールにより、式 (III) のエポキシドを位置選択的に開環することによって調製される (Synth. Commun., 1996, 26 (23), 4559)。式 (III) のエポキシドはそれ自体は、単離されていない状態でスキーム A には示していない 3 - [(1 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピンタイプの前駆体から得られる。これは、本発明者らが問題の中間体を単離せず *in situ* で次の分子内環化段階を行い、純粋な式 (III) のエポキシドのみを単離することが実験的により有利であることを発見したからである。該エポキシド (III) は、有機化学の通常技術によって、式 (I) の第 1 級アミンと市販のエピクロロヒドリンとの反応から生じる (J. Org. Chem., 1990, 55 (9), 2920; WO00/48987)。本発明者らが用いた実験条件の下では、エピクロロヒドリンに対する式 (I) のアミンの求核攻撃は、化学選択的および位置選択的の両方である。

10

【0053】

プロセス (c) によれば、 R_3 がヒドロキシル基以外でありかつ R_4 が水素原子である場合、式 (VI) の中間体化合物は、プロセス (a) に記載のプロセスと同一のプロセスにより、式 (I) のアミンから、および式 (V) のアルデヒドから調製される。化合物 (VI) のフェノール官能基の脱保護の段階は、引き続いて、式 (I) の所望の化合物を生じることを可能とする (Eur. J. Org. Chem., 2000, 18, 3223)。

20

【0054】

式 (I) の化合物は、液相クロマトグラフィー技術から選ばれる 1 つ以上の方法によって精製することができる。これらは引き続いて、所望であれば、薬理的に許容される有機または無機の酸によって塩化することができる。

【0055】

式 (I) の第 1 級アミンの調製を、付録 2 に示される以下のスキーム B に記載する。

【0056】

スキーム B

N - Boc - (2 - ヒドロキシフェニル) システインタイプ (VII) の中間体は、国際出願 WO00/20441 に開示されている N - Boc - (4 - ヒドロキシフェニル) - L - システインの中間体と類似の方法で調製される。式 (VII) の化合物のカルボン酸官能基は、続いて、第 1 級アルコール官能基に変換される。この反応は、有機化学者に周知のワンポット技術によって、単純なまたは複雑なホウ化水素を使用して、*in situ* で形成された中間体混合無水物の還元によって有利に行うことができる。式 (IX) の第 1 級アルコールは、続いて、例えば、分子内光延 (Mitsunobu) 反応によって環化され、対応する環状化合物 (X) を得る。式 (I) の第 1 級アミンは、例えば、トリフルオロ酢酸といったようなプロトン酸を用いて *tert* - ブトキシカルボニル基を開裂することによって得られる (T. W. Greene および P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons Inc., 第 3 版, 第 7 章, 518 - 25)。式 (I) の第 1 級アミンは、所望であれば、塩化して、塩酸塩または臭化水素酸塩の形態 (これらは結晶で、非吸湿性で、標準的な温度および光の条件下で安定である) で保存することができる。

30

40

【0057】

一般式 (II) および (V) のアルデヒドの調製のために用いられる化学プロセスは、 R_3 および R_4 置換基の性質に依存する。

【0058】

式 (IIa) および (Va) のアルデヒド (R_3 がメトキシ基である式 (II) および (V) の化合物の特定のケース) は、付録 3 に示される以下のスキーム C に記載の方法に

50

よって調製することができる。

【0059】

スキームC

特許FR1064619に開示の方法と同様に調製した3-アリアルチオ-1,2-プロパンジオールタイプ(XI)の中間体の第1級アルコール官能基は、Kim(J. Org. Chem., 1992, 57(5), 1605)により記載された方法と類似の方法により、トリチルエーテル形態で保護される。アルカリ金属アルコキシドの形態に活性化した式(XII)の化合物の第2級アルコール官能基は、次いで、ハロゲン化メチルまたは硫酸メチルを用いてメチル化され、対応する式(XIII)の化合物が得られる。式(XIII)の化合物の第1級アルコール官能基は、続いて、プロトン酸性媒体中でのトリフェニルメチル基の加水分解によって遊離される(T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, John Wiley & Sons Inc., 第3版, 第2章, 102-4)。

10

【0060】

経路(a)によれば、R₄がメチル基である場合、式(IIa)のアルデヒドは、式(XIV)の第1級アルコールの酸化により得られる。該反応は、例えば三酸化硫黄-ピリジン複合体により活性化したジメチルスルホキシド、塩化オキサリルにより活性化したジメチルスルホキシド、または高原子価ヨウ素タイプの酸化剤(例えば、Desse-Martin試薬など)により活性化したジメチルスルホキシドなどの活性化ジメチルスルホキシド誘導体を用いて、有機化学者に周知の通常の方法によって、行うことができる。

20

【0061】

式(XIII)の中間体に関して、R基がメトキシメチル(MOM)基を示す場合、第1級アルコール官能基の酸性媒体中での脱トリチル化は、フェノール官能基によって行われるメトキシメチル(MOM)基の加水分解により達成される。従って、得られる化合物は、この場合、ジヒドロキシル化誘導体(XIV、R₄=H)である。該中間体(XIV、R₄=H)のフェノール官能基は、経路(b)による第1級アルコール官能基の酸化を行う前に、保護されなければならない。これは、クロロメチルメチルエーテルを用いて、J. Org. Chem., 1998, 63(10), 3260に記載の実験手順と同一の実験手順により、フェノール官能基を化学選択的にアルキル化することによって行われる。第1級アルコール(XV)の式(Va)のアルデヒドへの酸化は、続いて、アルコール(XIV、R₄=CH₃)のアルデヒド(IIa)への酸化に用いた方法と類似の方法で行われる(経路(a)参照)。

30

【0062】

R₃基がアルキル基を示す式(II)および(V)のアルデヒドの調製、特に、式(IIb-g)および(Vb-j)のアルデヒドの調製は、付録4に示される以下のスキームDに記載される。

【0063】

スキームD

式(IIb-g)および(Vb-j)のアルデヒドは、式(XX)の2-アルキル-3-(アリアルチオ)プロパン-1-オールタイプの共通の前駆体由来する。この中間体は、式(IV)の適切なアリアルチオールまたは該アリアルチオールから誘導されたアルカリ金属塩と、市販の3-プロモ-2-メチルプロパン-1-オールまたは式(XXI)のp-トルエンスルホン酸2-アルキル-3-ヒドロキシプロピルとの反応によって得られる。その調製方法は下述する。

40

【0064】

FukumotoによってJ. Org. Chem., 1996, 61(2), 677に記載された方法に従って調製した式(XVI)の化合物を、J. Org. Chem., 1994, 59(18), 5317またはSynth. Commun., 1990, 20(2), 307に記載の実験手順と類似の実験手順により、テトラヒドロフラン(THF)

50

中で水素化ホウ素リチウムを用いて、アルコール(XVII)に還元する。式(XVII)の化合物の第1級アルコール官能基をまず最初に、式(XVIII)のp-トルエンシルホン酸エステル(トシレート)に変換する。次いで、J. Am. Chem. Soc., 1999, 121(43), 9967に記載の方法と類似の方法によって、式(XVIII)の化合物を、パラジウム触媒の存在下で水素化分解することによって脱ベンジル化して、所望の化合物(IX)を得ることができる。

【0065】

経路(a)によれば、R₄がメチル基であるかまたは隣接するR₅基とともに複素環を形成している式(XX)の中間体は、アルコール(XIV、R₄=CH₃)のアルデヒド(IIa)への酸化について上述した方法(スキームC、経路(a)参照)と類似の方法によって、式(II)のアルデヒドに直接酸化することができる。しかし、式(XX)の前駆体においてR₃基を有する不斉炭素原子のエナンチオマー純度が式(1)の最終化合物において維持されていなくてはならない場合、以下の制限を適用する：

- アルコール(XX)のアルデヒド(II)への酸化のための反応は、Evans(J. Am. Chem. Soc., 1993, 115(24), 11446)に従い改変されたSwern法によって行う；
- 式(II)のアルデヒドは単離せず、次の還元的アミノ化段階において*in situ*で使用する(スキームA、プロセス(a)参照)。

【0066】

経路(b)によって、式(XX)の化合物のフェノール官能基を、メトキシメチルエーテル(XXIa、R=MOM)またはメチルエーテル(XXIb、R=CH₃)のいずれかに変換する。アルコール(XXI)のアルデヒド(II)または(V)への酸化は、続いて、アルコール(XX)からのアルデヒド(II)の調製に使用した方法と同一の方法により行う(スキームD、経路(a)参照)。アルコール(XX)のアルデヒド(II)への酸化および次の還元的アミノ化反応における該アルデヒドの使用に適用する制限は、アルコール(XXI)のアルデヒド(II)または(V)への酸化および還元的アミノ化反応におけるそれらの使用にも適用する。

【0067】

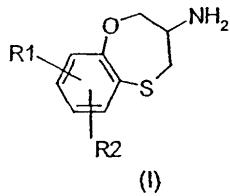
式(II)および(V)のアルデヒドの調製並びに式(I)の特定の第1級アミンの調製における中間体として有用な式(IV)のアリールチオールタイプの化合物は、市販であるかまたは文献(すなわち、Heterocycles, 1999, 50(2), 681; J. Heterocyclic Chem., 1998, 35(3), 699; JP 08143533; JP 06293640; Synth. Commun., 1994, 24(1), 35; J. Org. Chem., 1994, 59(16), 4618; Drug Metab. Dispos., 1992, 20(5), 688; J. Org. Chem., 1990, 55(9), 2736; J. Med. Chem., 1990, 33(5), 1491; J. Med. Chem., 1989, 32(10), 2399; EP 200212; J. Org. Chem., 1979, 44(26), 4971; J. Pharm. Sci., 1976, 65(10), 1554; DE 2411826; Gazz. Chim. Ital., 1969, 99(11), 1095; Gazz. Chim. Ital., 1969, 99(4), 397; J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 568)に記載されているかのいずれかであるか、あるいは、本発明を例示する実施例に記載の手順に従って調製される。

【0068】

本発明の別の目的は、式(1)の化合物の合成における中間体として有用な、式(I)

【0069】

【化7】



【0070】

(式中、

R_1 および R_2 は同一または異なって、

- 水素原子；
 - フッ素原子または塩素原子；
 - ヒドロキシル基；
 - 1～3個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基；
 - シクロプロピル基；
 - 1～3個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルコキシ基；
 - シクロプロピル基を示すか；あるいは、
 - R_1 および R_2 基が芳香環の隣接部位を占める場合、それらはそれらを有している炭素原子とともに、非芳香族の5員の酸素含有複素環または炭素環を形成する)
- のアミンである。

【0071】

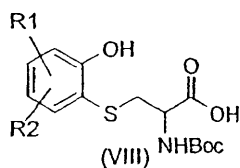
本発明の特に有利な実施態様では、式(1)のアミンは、C(3)不斉炭素原子が(R)絶対配置を有するものである。

【0072】

本発明の別の目的は、式(I)の化合物の調製のためのプロセスであって、ワンポット技術により単純もしくは複雑なホウ化水素を用いて、*in situ*で形成される中間体混合無水物の還元によって、式(VIII)

【0073】

【化8】

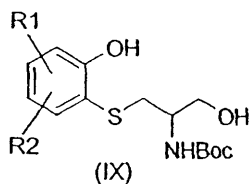


【0074】

のN-Boc-(2-ヒドロキシフェニル)-システインを、式(IX)

【0075】

【化9】

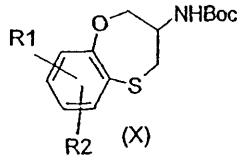


【0076】

の第1級アルコールに変換し、
次いで、該化合物(IX)を環化して、対応する環状化合物(X)

【0077】

【化10】



【0078】

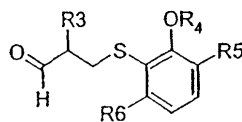
を製造し、これをプロトン酸で処理して式(I)のアミンを製造し、所望により、これを塩化することを特徴とするプロセスである。

【0079】

本発明の別の目的は、式(1)の化合物の合成における中間体として有用な、式(II)

【0080】

【化11】



(II)

【0081】

(式中、

R_3 は

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキル基またはメトキシ基を示し、

R_4 は

- 水素原子またはメチル基を示し、

R_5 および R_6 は、同一または異なって、

- 水素原子；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルコキシ基；

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキルチオ基；

- アルキルアミノ基を示し、

但し、 R_4 がメチル基を示す場合、 R_5 は、水素原子、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を示すか、あるいは

OR_4 と R_5 基がこれらを有する炭素と一緒に、少なくとも1つの酸素原子を含む非芳香族の5または6員の複素環を形成し、かつ R_6 が上で定義したとおりである)

のアルデヒドである。

【0082】

本発明の特定の実施態様では、式(II)のアルデヒドは、 R_3 基を有する不斉炭素原子が(S)絶対配置を有するものである。

【0083】

本発明の別の目的は、式(1)の化合物の合成における中間体として有用な、式(V)

【0084】

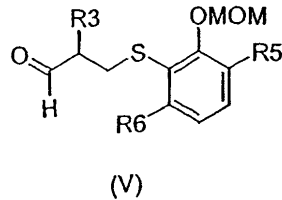
10

20

30

40

【化 1 2】



【 0 0 8 5】

(式中、

 R_3 は、

- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基、またはメトキシ基を示し、
- R_5 および R_6 は、同一または異なって、
- 水素原子；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルコキシ基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキルチオ基；
- アルキルアミノ基を示す)

のアルデヒドである。

【 0 0 8 6】

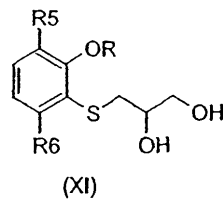
本発明の有利な実施態様では、式 (V) のアルデヒドは、 R_3 基を有する不斉炭素原子が (S) 絶対配置を有するものである。

【 0 0 8 7】

本発明の別の目的は、 R_3 がメトキシ基を示す式 (I I a) の化合物、および R_3 がメトキシ基を示す式 (V a) の化合物の調製のためのプロセスであって、3 - アリールチオ - 1, 2 - プロパンジオールタイプ (X I)

【 0 0 8 8】

【化 1 3】



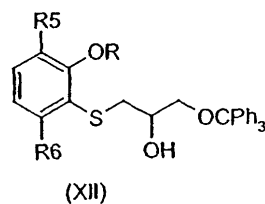
【 0 0 8 9】

(式中、R はメチルまたはメトキシメチル (MOM) 基を示し、 R_5 および R_6 は請求項 1 に定義したとおりである)

の中間体の第 1 級アルコール官能基を、式 (X I I)

【 0 0 9 0】

【化 1 4】



【 0 0 9 1】

のトリチルエーテル形態で保護し、アルカリ金属アルコキシドの形態で活性化し、次いでハロゲン化メチルまたは硫酸メチルを用いてメチル化して、式 (X I I I)

【 0 0 9 2】

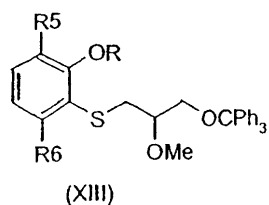
10

20

30

40

【化15】



【0093】

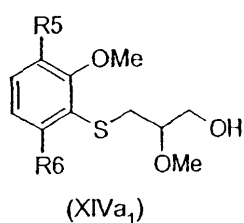
(式中、Rは上で定義したとおりである)

の化合物を得、第1級アルコール官能基を、プロトン酸性媒体中でのトリフェニルメチル基の加水分解によって遊離し、以下の化合物を得ることを特徴とするプロセスである： 10

- Rがメチル基である場合、式(XIVa1)の化合物

【0094】

【化16】



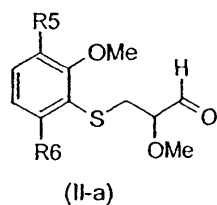
20

【0095】

これの第1級アルコールを酸化して、式(IIa)の化合物を得る；

【0096】

【化17】



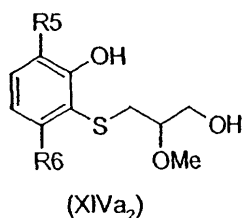
30

【0097】

- Rがメトキシメチル基である場合、式(XIVa2)の化合物を得る

【0098】

【化18】



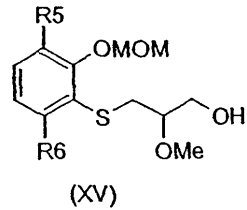
40

【0099】

これのフェノール官能基を、クロロメチルメチルエーテルを用いた化学選択的アルキル化によって保護し、式(XV)の化合物を得る

【0100】

【化19】



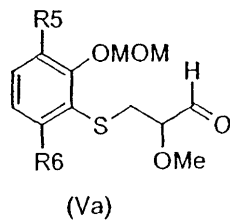
【0101】

これの第1級アルコールを酸化して、式(Va)の化合物を得る

10

【0102】

【化20】



【0103】

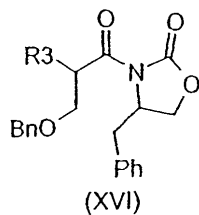
20

本発明の別の目的は、式(II)および(V)の化合物、特に、 R_3 がアルキル基を示す式(IIb-g)の化合物および式(Vb-j)の化合物の調製のためのプロセスであって、

- 式(XVI)

【0104】

【化21】



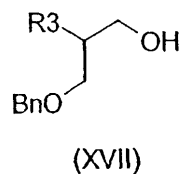
30

【0105】

(式中、 R_3 は1~3個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基を示す)の化合物を還元し、式(XVII)

【0106】

【化22】



40

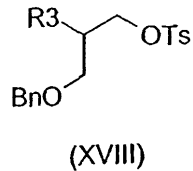
【0107】

のアルコールを得、

これを式(XVIIII)

【0108】

【化23】



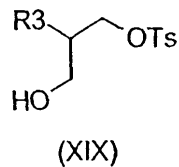
【0109】

の p - トルエンスルホン酸エステル (トシレート) に変換し、
これをパラジウム触媒の存在下水素化分解に付して、化合物 (XIX)

10

【0110】

【化24】



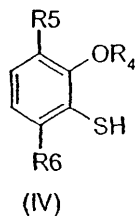
【0111】

を得、
これを式 (IV)

20

【0112】

【化25】



30

【0113】

(式中、

R₄ は

- 水素原子またはメチル基を示し、
- R₅ および R₆ は、同一または異なって、
- 水素原子；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルコキシ基；
- 1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキルチオ基；
- アルキルアミノ基を示し、

40

但し、R₄ がメチル基を示す場合、R₅ は水素原子、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルコキシ基、1 ~ 3 個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキルチオ基、またはアルキルアミノ基を示すか、または

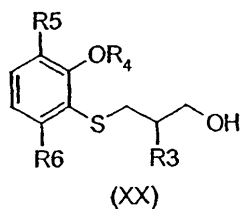
OR₄ および R₅ 基がこれらを有する炭素と一緒に、少なくとも 1 つの酸素原子を含む非芳香族の 5 または 6 員の複素環を形成し、R₆ が上で定義したとおりである)

の化合物 (任意で、アルカリ金属塩の形態) と反応させること、あるいは、

- 3 - プロモ - 2 - メチルプロパン - 1 - オールを、式 (IV) の化合物と反応させ、式 (XX)

【0114】

【化26】



【0115】

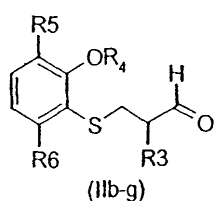
の化合物を得、

10

次いで、 R_4 がアルキル基であるか、隣接する R_5 基とともに複素環を形成する場合、式 (XX) の化合物を直接、式 (IIb-g)

【0116】

【化27】



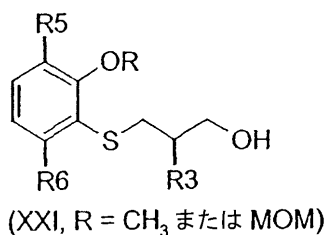
20

【0117】

のアルデヒドに酸化するか、または R_4 が水素原子である場合、式 (XX) の化合物のフェノール官能基を式 (XXI)

【0118】

【化28】



30

【0119】

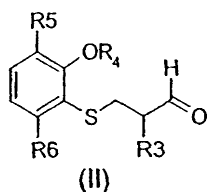
(式中、R はメトキシメチル基 (XXIa、R = MOM) またはメチル基 (XXIb、R = CH₃) を示す)

の化合物に変換して、

次いで、アルコール (XXIa) をアルデヒド (II)

【0120】

【化29】



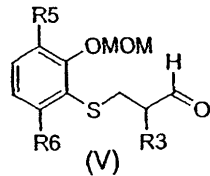
40

【0121】

に酸化して、アルコール (XXIb) をアルデヒド (V)

【0122】

【化 3 0】



【 0 1 2 3 】

に酸化することのいずれかを特徴とするプロセスである。

【 0 1 2 4 】

本発明の別の目的は、1つ以上の不活性な医薬担体または他の薬学的に許容されるピヒクル、および任意で他の医薬とともに、有効成分として、少なくとも1つの一般式(1)の誘導体、またはその付加塩もしくはその付加塩の水和物を含む医薬組成物である。

【 0 1 2 5 】

本発明による医薬組成物は、例えば、経口、経鼻、舌下、直腸、または非経口で投与することができる組成物でありうる。経口で投与することができる組成物の例として、経口で摂取すべき、錠剤、硬ゼラチンカプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤が挙げられうる。

【 0 1 2 6 】

選択した投与に適切な処方物は公知であり、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995, Mack Publishing Companyに記載されている。

【 0 1 2 7 】

本発明の化合物の有効量は、例えば、選択した投与経路、体重、年齢、性別、病状の性質、治療されるべき個体の感受性などの様々なパラメータにより変化する。結果的に、最適な投薬量は、適切であるとみなされるパラメータに従って、当業者により決定されるべきである。本発明の化合物の有効量は大きく変化しえ、一日量は治療されるべき個体の体重1kgあたり、0.01mgと100mgとの間の範囲でありうる。しかし、治療されるべき個体の体重1kgあたり0.10mgと50mgとの間の本発明の化合物の一日量が好ましい。

【 0 1 2 8 】

本発明による医薬組成物は、安定狭心症、不安定狭心症、心不全、先天性QT延長症候群、心筋梗塞、および不整脈の治療に有用である。

【 0 1 2 9 】

これらはまた、脳虚血、一過性の虚血性発作、外傷性または虚血性の神経障害、およびてんかんの治療、並びに、神経障害性の疼痛、および神経変性疾患の治療に有用でありうる。

【実施例】

【 0 1 3 0 】

次の実施例により本発明を説明するが、本発明を何ら限定するものではない：

- 実施例1~4はスキームBに従って中間体Iの合成を説明し、
- 実施例5および6はスキームCに従って中間体IIaの合成を説明し、
- 実施例7~15はスキームDに従って中間体IIb-gの合成を説明し、
- 実施例16および17はスキームAで説明した工程bの中間体IIIの合成を説明し、
- 実施例18~25はスキームDで説明した経路cに従って中間体Vの合成を説明し、
- 実施例26~34はスキームAで説明した工程cに従って中間体VIa-jの合成を説明し、および
- 参考例1~26はスキームAに従って式(1)の化合物の合成を説明する。

【 0 1 3 1 】

以下の実施例および参考例中：

(i) 反応の経過は薄層クロマトグラフィー (T L C) によってモニターし、その結果、反応時間は目安として言及しただけである；

(i i) 異なる結晶の形状は異なる融点を与えることができる；本明細書で言及した融点は記載された方法に従って調製された生成物の融点であり、修正されていない；

(i i i) 本発明に従って得られた生成物の構造は核磁気共鳴 (N M R) スペクトル、赤外線 (I R) スペクトルおよび百分比分析法によって確認し、最終生成物の純度は T L C で確認し、反応中間体および最終生成物の鏡像異性の純度はキラル相 H P L C によって決定する；

(i v) N M R スペクトルは示した溶媒中で記録する。化学シフト () はテトラメチルシランに関する百万分率 (p p m) で表現する。シグナルの多重度は次により示す：s, シングレット；d, ダブルレット；t, トリプレット；q, カルテット；m, マルチプレット；b, ブロード；

(v) 単位のための種々の記号はそれらの通常の意味を有する：μg (マイクログラム) ；mg (ミリグラム) ；g (グラム) ；ml (ミリリットル) ；mV (ミリボルト) ；(セ氏温度) ；mmol (ミリモル) ；nmol (ナノモル) ；cm (センチメートル) ；nm (ナノメートル) ；min (分) ；ms (ミリ秒) ；Hz (ヘルツ) ；[] (25 および濃度 c で、589nm で測定した比旋光度；本発明において、単位 deg · cm² · g⁻¹ を常に理解すべきである) ；圧力はミリバール (mb) で与えられる；

(v i) 略語は次の意味を有する：M. p. (融点) ；B. p. (沸点) ；AUC (曲線下面積) ；

(v i i) 「周囲温度」の語は 20 と 25 との間の温度を意味すると理解される。

【 0 1 3 2 】

実施例 1：3 - (R) - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I a - 1)

・段階 1：2 - (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (I X a - 1)

N - Boc - (2 - ヒドロキシフェニル) - L - システイン (V I I I) 74 . 45 g (0 . 237 mol) および蒸留テトラヒドロフラン 300 ml を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液を - 10 まで冷却し、次いで N - メチルモルホリン 26 ml (0 . 236 mol) を滴下する。- 10 で 15 分間攪拌した後、クロロギ酸エチル 22 . 7 ml (0 . 237 mol) を滴下して入れる。混合液を - 10 で 30 分間攪拌し、次いで形成した沈澱を冷却条件下に濾取する。濾液を直接丸底フラスコに回収し、- 10 まで冷却する。次いで水素化ホウ素ナトリウム 13 . 45 g (0 . 35 mol) の水 (50 ml) 溶液を、混合液の温度が - 10 を超えないような方法で入れる。添加の終わりに、混合液を周囲温度まで再加熱し、12 時間攪拌する。混合液は減圧下で濃縮し、硫酸水素カリウム水溶液 (2 N) 250 ml を使用して酸性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。表題化合物 (I X a - 1) 61 . 41 g (0 . 205 mol) を黄色油状物の形態で得る。それをさらなる精製なしに次の段階に使用する。

粗収率：86%

[] = - 44 . 2 (c = 0 . 371 , メタノール)

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1 . 38 (s , 9 H) , 2 . 80 (dd , 1 H) , 3 . 03 (dd , 1 H) , 3 . 35 (bs , 1 H) , 3 . 49 (m , 2 H) , 4 . 78 (m , 1 H) , 6 . 74 (m , 3 H) , 7 . 02 (m , 1 H) , 7 , 23 (m , 1 H) , 9 , 72 (bs , 1 H) .

・段階 2：3 - (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (X a - 1)

2 - tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (I X a - 1) (0 . 205 mol) 、蒸留テトラヒドロフラン 300 ml およびトリフェニルホスフィン 53 . 80 g (0 . 205 mol) を不活性雰囲気

10

20

30

40

50

下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液を0℃まで冷却し、次いでアゾジカルボン酸ジエチル3.9ml(0.205mol)を滴下する。混合液を周囲温度で24時間攪拌する。テトラヒドロフランを減圧下で蒸発し、次いで残渣をエチルエーテルに溶かす。形成した沈澱を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/シクロヘキサン=80:20)で精製する。表題化合物(Xa-1)48g(0.170mol)を桃色がかった油状物の形態で回収する。

収率:83%

[α]_D²⁰ = +15.2 (c = 0.493, メタノール)

¹H NMR (CDCl₃) : 1.47 (s, 9H), 2.93 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H); 3.95 (d, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.34 (d, 1H), 5.64 (bd, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 7.41 (d, 1H)

HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/イソプロパノール(92:8), 0.5 ml/min): 化合物(Xa-1), 保持時間 = 12.71 min; 化合物(Xa-2), 保持時間 = 14.05 min; AUCの比率(Xa-1)/(Xa-2) = 98:2

・段階3: 3-(R)-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(Ia-1)

3-(R)-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(Xa-1)48g(0.170mol)および塩酸(2N)のエタノール溶液120mlを、還流冷却器を備えた丸底フラスコに導入する。混合液は2~3時間80℃にする。混合液を冷却し、減圧下に濃縮し、次いでエチルエーテルで希釈する。形成した沈澱を濾取し、エチルエーテルで洗浄し、吸引乾燥する。このように表題化合物(Ia-1)の塩酸塩19g(0.087mol)を白色固体の形態で回収する。

収率:50%

M.p.: 235

[α]_D²⁰ = +48.9 (c = 0.350, メタノール)

Analysis C₉H₁₂ClNOS:

Calc. %: C 49.65 H 5.56 N 6.43

Found: C 49.59 H 5.63 N 6.32

¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.12 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.64 (bs, exchangeable)

HPLC (Chiralpak AD, ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン(95:4.95:0.05), 1 ml/min):

化合物(Ia-1), 保持時間 = 25.26 min; 化合物(Ia-2), 保持時間 = 23.48 min; AUCの比率(Ia-1)/(Ia-2) = 98:2.

【0133】

実施例2: 3-(S)-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(Ia-2)

出発物質として、N-Boc-(2-ヒドロキシフェニル)-L-システインの代わりにN-Boc-(2-ヒドロキシフェニル)-D-システインを用いた以外は、3-(R)-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(Ia-1)の合成に用いたもの同一の反応手順に従って表題化合物(Ia-2)の塩酸塩を調製する。

M.p.: 210 (昇華)

[α]_D²⁰ = -44.8 (c = 0.402, メタノール)

Analysis C₉H₁₂ClNOS:

10

20

30

40

50

Calc. % : C 49.65 H 5.56 N 6.43
 Found : C 49.68 H 5.57 N 6.50
¹H NMR (DMSO-d₆) : 3.12 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H),
 3.80 (bs, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 7.09
 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.63 (bs, exchangeable).

HPLC (Chiralpack AD, ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン (95 : 4.95 : 0.05), 1 ml/min) :

化合物 (Ia-2), 保持時間 = 23.07 min; 化合物 (Ia-1), 保持時間 = 24.99 min; AUCの比率 (Ia-2) / (Ia-1) = 96 : 4.

10

【0134】

実施例 3 : 3-(R)-アミノ-7-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (Ib)

出発物質として、2-ヒドロキシチオフェノールの代わりに2-ヒドロキシ-5-メチルチオフェノール (IVb) を使用した以外は、3-(R)-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (Ia-1) の合成に用いたものと同じの反応手順に従って表題化合物 (Ib) を調製する。表題化合物 (Ib) を黄色油状物の形態で得る。

収率 : 60%

[] = +46 (c = 0.106, メタノール)

20

¹H NMR (CDCl₃) : 1.65 (bs, exchangeable H), 2.26 (s, 3H), 2.76 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.19 (d, 1H).

【0135】

実施例 4 : 3-(R)-アミノ-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (Ic)

・段階 1 : 2-ヒドロキシ-6-メチルチオフェノール (IVc)

亜硝酸ナトリウム 5.3 g (0.077 mol) の水 (12 ml) 溶液を、氷 14 g、36% 塩酸 14 ml および 2-アミノ-m-クレゾール 8.62 g (0.07 mol) を含む丸底フラスコに滴下する。混合液を 0 に保ち、続いて 40 を維持したエチルキサントゲン酸カリウム 15 g (0.093 mol) 水 (20 ml) 溶液にゆっくりと注ぐ。加熱浴を取り除き、混合液を 3 時間攪拌し、次いでエチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上での高速クロマトグラフィー (溶出液 : シクロヘキサン/ジクロロメタン = 65 : 35) で精製する。得られた油状物をエタノール 20 ml に溶かし、混合液を 100 まで加熱する。次いで水酸化カリウムのエタノール溶液 (7N) 20 ml を滴下する。100 で 4 時間後、混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、塩酸 (2N) を用いて酸性にし、次いでエチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得る。それを精製せずに直接次の段階に使用する。

30

40

・段階 2 : 3-(R)-アミノ-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (Ie)

出発物質として、2-ヒドロキシチオフェノールの代わりに2-ヒドロキシ-6-メチルチオフェノール (IVc) を使用した以外は、3-(R)-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (Ia-1) の合成に用いたものと同じの反応手順に従って表題化合物 (Ic) の塩酸塩を調製する。

M.p. > 250

[] = +101.4 (c = 0.313, メタノール)

Analysis C₁₀H₁₄ClNOS :

Calc. % : C 51.83 H 6.09 N 6.04

50

Found : C 51.64 H 6.12 N 5.89

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.37 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.20 (bd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 8.59 (bs, 3 exchangeable H).

【0136】

実施例5 : 2-(S)-メトキシ-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIa-1)

・段階1 : 1-(3-トリフェニルメチルオキシ-2-(S)-ヒドロキシ-プロピルチオ)-2-メトキシベンゼン(XII-1)

1-(3-ヒドロキシ-2-(S)-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メトキシベンゼン(XI-1) 19.3 g (0.09 mol)、アセトニトリル 150 ml、ピリジン 1 ml (0.136 mol) およびトリフェニルクロロメタン 27.5 g (0.098 mol) を不活性雰囲気下で丸底フラスコに入れる。溶液を周囲温度で5時間攪拌する。混合液を減圧下に濃縮し、残留するピリジンをトルエンとの共沸蒸留によって伴出する。残渣を水に溶かし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸留し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: シクロヘキサン/ジクロロメタン = 30:70)で精製する。表題化合物(XII-1) 34.8 g (0.076 mol) を黄色油状物の形態で回収する。

収率: 85%

[] = -7.1 (c = 0.225, メタノール)

¹H NMR (CDCl₃) : 2.80 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.23 (d, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.88 (m, 2H), 7.25 (m, 10H), 7.34 (dd, 1H), 7.41 (d, 6H).

・段階2 : 1-(3-トリフェニルメチルオキシ-2-(S)-メトキシプロピルチオ)-2-メトキシベンゼン(XIII-1)

1-(3-トリフェニルメチルオキシ-2-(S)-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メトキシベンゼン(XII-1) 34.8 g (0.076 mol) の蒸留テトラヒドロフラン(50 ml) 溶液を、不活性雰囲気下を保たれた、水素化ナトリウム 3.5 g (0.087 mol) の蒸留テトラヒドロフラン(30 ml) 懸濁液を含む丸底フラスコに滴下する。混合液を周囲温度で3時間攪拌し、次いでヨウ化メチル 5.1 ml (0.082 mol) を加える。周囲温度で2時間攪拌後、混合液を減圧下で濃縮し、次いで残渣をジクロロメタンに溶かす。得られた溶液を冷却し、次いで氷水で希釈する。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: ジクロロメタン/シクロヘキサン = 70:30)により精製し、表題化合物(XIII-1) 35.8 g (0.076 mol) を油状物の形態で得る。

収率: 100%

¹H NMR (CDCl₃) : 3.01 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.25 (dd, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.86 (m, 2H), 7.41 (m, 10H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, 6H).

・段階3 : 2-(S)-メトキシ-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロパン-1-オール(XIV-1)

1-(3-トリフェニルメチルオキシ-2-(S)-メトキシプロピルチオ)-2-メトキシベンゼン(XIII-1) 35.8 g (0.076 mol)、および塩酸(2.5 N)のエタノール溶液 150 ml を、不活性雰囲気下を保たれた丸底フラスコに入れる。混合液は4時間周囲温度で攪拌する。形成した白色沈澱を濾過によって取り除き、濾液を減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: ジ

10

20

30

40

50

クロロメタン/酢酸エチル = 90 : 10) で精製する。表題化合物 (XIV - 1) 13.4 g (0.058 mol) をオレンジ色油状物の形態で回収する。

収率 : 77 %

[] = -15.5 (c = 0.0780, メタノール)

¹H NMR (CDCl₃) : 1.99 (t, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.23 (td, 1H), 7.35 (dd, 1H).

・段階4 : 2 - (S) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIa - 1)

2 - (S) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (XIV - 1) 4 g (0.017 mol)、ジクロロメタン 100 ml および Dess - Martin 試薬 11.13 g (0.026 mol) を、不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液は周囲温度で3時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 190 ml を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 190 ml を加え、混合液をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン/酢酸エチル = 95 : 5) で精製する。表題化合物 (IIa - 1) 1.2 g (0.005 mol) を黄色油状物の形態で回収する。

収率 : 31 %

¹H NMR (CDCl₃) : 3.13 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H), 6.92 (td, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.38 (dd, 1H), 9.68 (d, 1H).

【0137】

実施例6 : 2 - (R) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIa - 2)

段階1において、1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (S) - ヒドロキシプロピルチオ) - 2 - メトキシベンゼン (XI - 1) を 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (R) - ヒドロキシプロピルチオ) - 2 - メトキシベンゼン (XI - 2) に置き換える以外は実施例5と同様に調製を行って表題化合物 (IIa - 2) を得る。

収率 : 90 %

¹H NMR (CDCl₃) : 3.12 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.89 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 9.67 (d, 1H).

【0138】

実施例7 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIb - 1)

・段階1 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (XXb - 1)

3 - ブロモ - 2 - (S) - メチル - 1 - プロパノール 2.2 ml (0.021 mol) を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。水酸化ナトリウム水溶液 (1N) 20 ml を滴下し、続いて2 - メトキシ - チオフェノール 2.3 ml (0.019 mol) を加える。混合液を4時間90 にし、次いで周囲温度まで冷却する。次いで水 50 ml を加え、混合液をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン/メタノール = 99 : 1) で精製する。表題化合物 (XXb - 1) 4 g (0.019 mol) を無色油状物の形態で回収する。

収率 : 100 %

[] = +22.2 (c = 0.982, メタノール)

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : 0.95 (d, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (t, 1 exchangeable H), 6.94 (m, 2H), 7.14 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H).

・段階2: 2-(S)-メチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIb-1)

シュウ酸クロリド 0.61 ml (0.007 mol) およびジクロロメタン 20 ml を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液は -78 °C まで冷却し、次いでジメチルスルホキシド 1 ml (0.014 mol) を入れる。-78 °C で15分間攪拌した後、2-(S)-メチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロパン-1-オール(IXb-1) 1.5 g (0.007 mol) のジクロロメタン(15 ml) 溶液を滴下する。混合液を -78 °C で1時間攪拌し、次いでトリエチルアミン 2 ml (0.014 mol) を加える。-78 °C で15分後、混合液を -10 °C まで再加熱し、この温度で45分間攪拌する。アルデヒドはこの段階では単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0139】

実施例 8: 2-(R)-メチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIb-2)

段階1において、3-ブromo-2-(S)-メチル-1-プロパノールの代わりに3-ブromo-2-(R)-メチル-1-プロパノールを使用する以外は実施例7と同様に調製を行って表題化合物(IIb-2)を得る。この表題化合物は、アルデヒド(IIb-1)と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0140】

実施例 9: 2-(S)-メチル-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-チオ)プロピオンアルデヒド(IIc)

・段階1: 2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-チオール(IVd)

2,3-ジヒドロベンゾフラン 3 ml (0.026 mol) およびエチルエーテル 50 ml を不活性雰囲気に入れる。混合液は 0 °C まで冷却し、次いで n-ブチルリチウム(2.5 M) のヘキサン溶液 11.5 ml (0.029 mol) を滴下する。添加の終わりに、混合液を 24時間還流させ、次いで 0 °C まで冷却した後で昇華した硫黄 0.92 g (0.029 mol) を少しずつ(portionwise)加える。混合液は 2時間還流加熱し、次いで 0 °C まで再び冷却した後で塩酸(10 N) 6 ml を加える。相を分離し、水相をエチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて塩酸水溶液(1 N) および水で洗浄し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(1 N) を使用して抽出する。アルカリ相を合わせてエチルエーテルで洗浄し、酸性にし、エチルエーテルで抽出する。エーテル相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: シクロヘキサン/エーテル = 90:10) で精製して表題化合物(IVd) 0.4 g (0.0026 mol) を得る。

収率: 10%

^1H NMR (DMSO- d_6) : 3.20 (t, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.79 (bs, 1 exchangeable H), 6.72 (m, 1H), 7.01 (m, 2H).

・段階2: 2-(S)-メチル-3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-チオ)-プロピオンアルデヒド(IIc)

段階1において、2-メトキシチオフェノールの代わりに2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-チオール(IVd)を使用する以外は、実施例7と同様に調製を行って表題化合物(IIc)を得る。この表題化合物は、アルデヒド(IIb-1)と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0141】

実施例 10: 2-(S)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアル

10

20

30

40

50

デヒド (I I d - 1)

・段階 1 : 2 - (R) - エチル - 3 - ベンジルオキシプロパン - 1 - オール (X V I I d - 1)

4 - (R) - ベンジル - 3 - (2 - (R) - ベンジルオキシメチルブチリル) オキサゾリジン - 2 - オン (X V I d - 1) 3 . 0 8 g (0 . 0 0 8 4 m o l)、エチルエーテル 7 0 m l および水 0 . 1 7 m l (0 . 0 0 9 2 m o l) を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液は 0 まで冷却し、次いで水素化ホウ素リチウム 4 . 6 m l (0 . 0 0 9 2 m o l) のテトラヒドロフラン溶液を滴下する。混合液は 0 で 1 時間冷却し、次いで水酸化ナトリウム水溶液 (1 N) を、相が澄明になるために十分な量入れる。相を分離し、水相をエチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 0 : 3 0) により精製する。表題化合物 (X V I I d - 1) 1 . 3 4 g (0 . 0 0 6 9 m o l) を無色油状物の形態で得る。

収率 : 8 2 %

[] = + 2 1 (c = 0 . 6 3 4 , C D C l ₃)

¹ H NMR (C D C l ₃) : 0 . 9 2 (t , 3 H) , 1 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 5 9 (m , 1 H) , 3 . 4 8 (t , 1 H) , 3 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 7 3 (m , 1 H) , 4 . 5 2 (s , 1 H) , 4 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 5 H) .

・段階 2 : 2 - (S) - エチル - 3 - ベンジルオキシプロピル p - トルエンスルホナート (X V I I I d - 1)

2 - (R) - エチル - 3 - ベンジルオキシプロパン - 1 - オール (X V I I d - 1) 1 . 3 4 g (0 . 0 0 6 9 m o l)、ジクロロメタン 1 2 m l、トシルクロリド 1 . 3 1 g (0 . 0 0 6 9 m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン 0 . 0 8 4 g (0 . 0 0 0 7 m o l) を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合液を 0 まで冷却し、次いでピリジン 0 . 8 9 m l (0 . 0 1 1 m o l) を滴下する。一晩冷蔵庫中に放置した後、10%クエン酸水溶液を使用して混合液を加水分解する。相を分離し、水相をエチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / シクロヘキサン = 7 5 0 : 2 5) により精製する。表題化合物 (X V I I I d - 1) 1 . 5 4 g (0 . 0 0 4 4 m o l) を得る。

収率 : 6 4 %

[] = + 4 (c = 0 . 3 2 6 , C D C l ₃)

¹ H NMR (C D C l ₃) : 0 . 8 5 (t , 3 H) , 1 . 3 7 (m , 2 H) , 1 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 3 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 0 7 (s , 1 H) , 4 . 0 8 (s , 1 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (m , 7 H) , 7 . 7 8 (d , 2 H) .

・段階 3 : 2 - (S) - エチル - 3 - ヒドロキシプロピル p - トルエンスルホナート (X I X d - 1)

2 - (S) - エチル - 3 - ベンジルオキシプロピル p - トルエンスルホナート (X V I I I d - 1) 1 . 5 g (0 . 0 0 4 3 m o l)、エタノール 1 2 m l、20%水酸化パラジウム 0 . 2 9 g を 1 0 0 m l の丸底フラスコに入れる。混合液を、わずかな水素圧下、周囲温度で激しく攪拌する。1時間反応させた後、混合液はセライトを通して濾過し、固体をエタノールで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / シクロヘキサン = 8 0 : 2 0) で精製する。表題化合物 (X I X d - 1) 1 . 0 2 g (0 . 0 0 3 9 m o l) を無色油状物の形態で回収する。

収率 : 9 2 %

[] = - 6 . 2 (c = 0 . 4 2 3 , C D C l ₃)

^1H NMR (CDCl₃) : 0.88 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.52 (t, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

・段階4: 2-(S)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)-プロパン-1-オール (XXd-1)

2-メトキシチオフェノール 0.47 ml (0.0038 mol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を、不活性雰囲気下に保たれた、0 に冷却した水素化ナトリウム 0.19 g (0.0047 mol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を含む、丸底フラスコに滴下する。混合液を周囲温度まで再加熱し、1時間攪拌し、次いで、2-(S)-エチル-3-ヒドロキシプロピル p-トルエンスルホナート (XIId-1) 0.99 g (0.0038 mol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を加える。周囲温度で2時間攪拌後、ジメチルホルムアミドを高真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶かす。有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/メタノール = 98:2) で精製する。表題化合物 (XXd-1) 0.87 g (0.0038 mol) を油状物の形態で回収する。

収率: 100%

^1H NMR (CDCl₃) : 0.94 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.86 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.32 (dd, 1H).

HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/イソプロパノール (90:10), 1 ml/min): 化合物 (XXd-1), 保持時間 = 11.44 min; 化合物 (XXd-2), 保持時間 = 13.23 min; AUC の比率 (XXd-1) / (XXd-2) = 99.9:0.1.

・段階5: 2-(S)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (IIId-1)

段階2において、2-(S)-メチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロパン-1-オール (XXb-1) を 2-(S)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロパン-1-オール (XXd-1) に置き換えた以外は、実施例7と同様に調製を行って表題化合物 (IIId-1) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (IIId-1) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0142】

実施例11: 2-(R)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (IIId-2)

段階1において、4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-ベンジルオキシメチル)ブチリル)オキサゾリジン-2-オン (XVIId-1) を 4-(S)-ベンジル-3-(2-(S)-ベンジルオキシメチル)ブチリル)オキサゾリジン-2-オン (XVIId-2) に置き換えた以外は、実施例10と同様に調製を行って表題化合物 (IIId-2) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (IIId-1) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0143】

実施例12: 2-(S)-(n-プロピル)-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (IIId-1)

段階1において、4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-ベンジルオキシメチル)ブチリル)オキサゾリジン-2-オン (XVIId-1) の代わりに 4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-(ベンジルオキシメチル)ペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン (XVIId-1) を使用した以外は、実施例10と同様に調製を行って表題化合物 (IIId-1) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (IIId-1) と同様に、単離せず、

10

20

30

40

50

そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0144】

実施例13：2-(R)-(n-プロピル)-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIe-2)

段階1において、4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-(ベンジルオキシメチル)ブチリル)オキサゾリジン-2-オン(XVId-1)の代わりに4-(S)-ベンジル-3-(2-(S)-(ベンジルオキシメチル)ペンタノイル)オキサゾリジン-2-オン(XVId-2)を使用した以外は、実施例10と同様に調製を行って表題化合物(IIe-2)を得る。この表題化合物は、アルデヒド(IIId-1)と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

10

【0145】

実施例14：2-(S)-イソプロピル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIIf)

段階1において、4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-(ベンジルオキシメチル)ブチリル)オキサゾリジン-2-オン(XVId-1)の代わりに4-(R)-ベンジル-3-(2-(R)-ベンジルオキシメチル-3-メチルブチリル)-オキサゾリジン-2-オン(XVIf)を使用した以外は、実施例10と同様に調製を行って表題化合物(IIIf)を得る。この表題化合物は、アルデヒド(IIId-1)と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

20

【0146】

実施例15：2-(S)-メチル-3-(2,3-ジメトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド(IIIg)

・段階1：2-メルカプト-6-メトキシフェノール(IVg)

化合物(IVg)をTanabe(Heterocycles, 1999, 50(2), 681)によって報告された方法に従ってグアヤコールから調製する。粗反応生成物をテトラヒドロフラン/水(1:1)混合液に溶かし、60℃で2~3時間1当量のトリフェニルホスフィンで処理し、次いで水酸化ナトリウム水溶液(1N)で処理する。混合液はペンタンで洗浄し、次いでジクロロホルムで洗浄する。水相を塩酸水溶液(1N)で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得る。それをさらに精製を加えることなく次の段階に使用する。

30

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 3.77(s, 3H), 4.58(s, 1H), 6.67(m, 1H), 6.74(dd, 1H), 6.81(dd, 1H), 9.12(s, 1H).

・段階2：2-(S)-メチル-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルチオ)プロパン-1-オール(XXg)

2-メルカプト-6-メトキシフェノール(IVg) 0.57gのジメチルホルムアミド(5ml)溶液を、不活性雰囲気下に保たれた、水素化ナトリウム0.13g(0.0032mol)およびジメチルホルムアミド5mlを含む丸底フラスコに滴下する。30分後、プロモ-2-(S)-メチル-1-プロパノール0.34ml(0.0033mol)を加え、混合液を周囲温度で5時間攪拌する。混合液を減圧下で濃縮し、塩酸水溶液(1N)に溶かし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液：ジクロロメタン)で精製する。表題化合物(XXg) 0.615g(0.0027mol)を黄色油状物の形態で回収する。

40

収率：84%

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.93(d, 3H), 1.69(m, 1H), 2.58(dd, 1H), 2.97(dd, 1H), 3.32(m, 2H), 3.78(s, 3H), 4.58(bs, 1H), 6.77(m, 3H), 8.87(bs, 1H).

・段階3：2-(S)-メチル-3-(2,3-ジメトキシフェニルチオ)プロパン-1

50

- オール (X X I b)

2 - (S) - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X g) 0 . 4 3 g (0 . 0 0 1 9 m o l)、アセトン 1 0 m l および炭酸カリウム 0 . 2 6 g (0 . 0 0 1 9 m o l) を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。15分後、ヨウ化メチル 0 . 1 2 m l (0 . 0 0 1 9 m o l) を入れ、混合液を 6 0 °C で 8 時間加熱する。混合液を減圧下で濃縮する。残渣を水に溶かし、水相をジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。得られた残渣をさらに精製することなく次の段階に使用する。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 0 . 9 5 (d , 3 H) , 1 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 6 2 (d d , 1 H) , 3 . 0 2 (d d , 1 H) , 3 . 3 7 (m , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 4 . 6 3 (t , 1 H) , 6 . 8 5 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (m , 1 H) .

10

・段階 4 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 , 3 - ジメトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I I g)

段階 2 において、2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X b - 1) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 , 3 - ジメトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X I b) を用いる以外は実施例 7 と同様に調製を行って表題化合物 (I I g) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (I I b - 1) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【 0 1 4 7 】

20

実施例 1 6 3 - (R) - ([(S) - 3 , 4 - エポキシプロピル] アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I I I - 1)

3 - (R) - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I a - 1) 0 . 8 5 g (0 . 0 0 4 7 m o l)、2 - プロパノール 1 5 m l および (S) - エピクロロヒドリン 0 . 4 1 m l (0 . 0 0 5 2 m o l) を不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに入れる。混合物を 1 2 時間で 6 0 °C まで導き、次いで周囲温度まで冷却する。次いで細かくした水酸化カリウム 0 . 3 7 g (0 . 0 0 6 6 m o l) を加え、周囲温度で 3 時間攪拌した後、減圧下で溶媒を蒸発させる。残渣をジクロロメタンに溶かす。得られた溶液は水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール = 9 8 : 2) で精製する。表題化合物 (I I I - 1) 0 . 6 9 g (0 . 0 0 2 9 m o l) を得る。

30

収率 : 6 2 %

[α] = + 2 2 . 1 (c = 0 . 2 2 7 , メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 2 . 1 7 (b s , 1 H) , 2 . 5 6 (d d , 1 H) , 2 . 6 5 (m , 2 H) , 2 . 8 4 (m , 2 H) , 3 . 0 0 (m , 1 H) , 3 . 1 1 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (b s , 1 H) , 3 . 9 3 (d d , 1 H) , 4 . 1 6 (d d , 1 H) , 6 . 9 8 (m , 2 H) , 7 . 1 8 (t d , 1 H) , 7 . 3 4 (d , 1 H)

HPLC (Chiral pack AD , ヘキサン / エタノール (9 0 : 1 0) , 1 m l / m i n) : 化合物 (I I I - 1) , 保持時間 = 2 4 . 0 4 m i n ; 化合物 (I I I - 2) , 保持時間 = 2 9 . 8 1 m i n ; AUC の比率 (I I I - 1) / (I I I - 2) = 9 7 : 3 .

40

【 0 1 4 8 】

実施例 1 7 : 3 - (R) - ([(R) - 3 , 4 - エポキシプロピル] アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I I I - 2)

(S) - エピクロロヒドリンを (R) - エピクロロヒドリンに置き換えた以外は実施例 1 6 と同様に調製を行って、表題化合物 (I I I - 2) を白色油状物の形態で得る。

収率 : 5 5 %

[α] = + 5 6 (c = 0 . 2 5 6 , メタノール)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 2 . 0 8 (b s , 1 H) , 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 .

50

7.5 (dd, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.14 (td, 1H), 7.35 (dd, 1H).

【0149】

実施例 18 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニルチオ) - プロピオンアルデヒド (Vb)

・段階 1 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - プロパン - 1 - オール (XXh)

段階 1 において、2 - メトキシチオフェノールを 2 - ヒドロキシチオフェノールに置き換えた以外は実施例 7 と同様に調製を行って、表題化合物 (XXh) を得る。

収率 : 100%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.94 (d, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.34 (m, 2H), 4.59 (bs, 1 exchangeable H), 6.77 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 9.68 (bs, 1 exchangeable H).

・段階 2 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニルチオ) プロパン - 1 - オール (XXIa)

2 - (S) - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (XXh) 2.47 g (0.012 mol)、ジクロロメタン 25 ml、水酸化ナトリウム水溶液 (2N) 12.5 ml (0.024 mol)、Aliquat 336 0.55 ml (0.0012 mol) およびクロロメチルメチルエーテル 0.9 ml (0.012 mol) を 100 ml の丸底フラスコに入れる。混合物を周囲温度で 24 時間攪拌し、次いで相を分離する。有機相を塩酸水溶液 (1N)、水酸化ナトリウム水溶液 (1N)、水および食塩水で順次洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / アセトン = 96 : 4) で精製する。表題化合物 (XXIa) 1.1 g (0.0045 mol) を白色油状物の形態で回収する。

収率 : 38%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (d, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.36 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.62 (t, 1 exchangeable H), 5.23 (s, 2H), 6.98 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.12 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H).

・段階 3 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Vb)

段階 2 において、2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (XXb-1) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニルチオ) - プロパン - 1 - オール (XXIa) を使用した以外は、実施例 7 と同様に調製を行って表題化合物 (Vb) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (IIb-1) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0150】

実施例 19 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - プロピオンアルデヒド (Vc)

段階 1 において、2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルチオフェノール (IVa) を使用した以外は、実施例 18 と同様に調製を行って表題化合物 (Vc) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (Vb) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0151】

実施例 20 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - エチルフェニルチ

10

20

30

40

50

オ) プロピオンアルデヒド (V d)

段階 1 において、2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 3 - エチルチオフェノール (I V e) を使用した以外は、実施例 18 と同様に調製を行って表題化合物 (V d) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0152】

実施例 2 1 : 2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e)

・段階 1 : 2 - (S) - エチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X j)

段階 4 において、2 - メトキシチオフェノールを 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルチオフェノール (I V a) に置き換えた以外は、実施例 10 と同様に調製を行って、表題化合物 (X X j) 0.78 g (0.0034 mol) をオレンジ色の油状物の形態で得る。

収率 : 79%

¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.84 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.55 (bs, 1 exchangeable H), 6.73 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.48 (bs, 1 exchangeable H).

・段階 2 : 2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e)

段階 2 において、2 - (S) - メチル - 3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X h) の代わりに 2 - (S) - エチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロパン - 1 - オール (X X j) を使用した以外は、実施例 18 と同様に調製を行って表題化合物 (V e) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0153】

実施例 2 2 : 2 - (S) - イソプロピル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V f)

段階 1 において、2 - (S) - エチル - 3 - ヒドロキシプロピル p - トルエンシルホナート (X I X d - 1) の代わりに 2 - (S) - イソプロピル - 3 - ヒドロキシプロピル p - トルエンシルホナート (X I X f) を使用した以外は、実施例 2 1 と同様に調製を行って表題化合物 (V f) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0154】

実施例 2 3 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V g)

段階 1 において、2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - メルカプト - 6 - メトキシフェノール (I V g) を使用した以外は、実施例 18 と同様に調製を行って表題化合物 (V g) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【0155】

実施例 2 4 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - (イソプロピル)フェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V h)

段階 1 : 2 - ヒドロキシ - 3 - (イソプロピル)チオフェノール (I V h)

段階 1 において、グアヤコールの代わりに 2 - イソプロピルフェノールを使用した以外は、実施例 15 と同様に調製を行って、表題化合物 (I V h) を黄色油状物として得る。この表題化合物は、未精製のまま次の中間体 (X X h) を生じる S - アルキル化段階に使用する。

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.14 (d, 6H), 3.27 (m, 1H), 4

10

20

30

40

50

. 6 4 (b s , 1 H) , 6 . 7 3 (m , 1 H) , 6 . 9 6 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (m , 1 H) , 8 . 5 4 (b s , 1 H) .

段階 2 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - (イソプロピル) フェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V h)

段階 1 において、2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 3 - (イソプロピル) チオフェノール (I V h) を使用した以外は、実施例 1 8 と同様に調製を行って表題化合物 (V h) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【 0 1 5 6 】

実施例 2 5 : 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V j)

10

段階 1 において、2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェノール (I V c) を使用した以外は、実施例 1 8 と同様に調製を行って表題化合物 (V j) を得る。この表題化合物は、アルデヒド (V b) と同様に、単離せず、そのまま次の還元的アミノ化反応に使用する。

【 0 1 5 7 】

実施例 2 6 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I a)

還元的アミノ化反応に使用される式 (I) のアミンおよび還元剤の量は、式 (X X I) のアルコールの式 (V) のアルデヒドへの定量的酸化反応に基づいて計算される。0 . 4 3 g (0 . 0 0 2 4 m o l) の 3 - (R) - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I a - 1) のジクロロメタン (5 m l) 溶液を、アルコール (X X I j) のアルデヒド (V e) への酸化反応からの反応媒体からなる理論的に 0 . 0 0 2 3 m o l のアルデヒド (V e) の - 1 0 に維持した溶液に加える。- 1 0 で 1 0 分間攪拌後、0 . 7 5 g (0 . 0 0 3 5 m o l) のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を - 1 0 で 1 時間 3 0 分間攪拌し、次いで 1 0 % 炭酸ナトリウム水溶液を用いて加水分解する。分液し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 = シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 0 : 3 0) にて精製する。0 . 4 2 g (0 . 0 0 9 7 m o l) の表題化合物 (V I a) が、油状物の形態で回収される。

20

30

収率 : 4 1 %

¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 0 . 8 8 (t , 3 H) , 1 . 4 5 (m , 2 H) , 1 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 9 8 (m , 1 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 2 . 6 4 (b s , 2 H) , 2 . 8 4 (m , 2 H) , 3 . 0 5 (m , 3 H) , 3 . 5 3 (s , 3 H) , 3 . 9 3 (d d , 1 H) , 4 . 1 4 (d d , 1 H) , 4 . 9 9 (s , 2 H) , 7 . 0 0 (m , 4 H) , 7 . 1 8 (m , 2 H) , 7 . 4 6 (d , 1 H) .

【 0 1 5 8 】

実施例 2 7 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I b)

40

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V c) を用いたこと以外は、実施例 2 6 と同じ調製を行い、表題化合物 (V I b) を得る。

収率 : 7 0 %

¹ H N M R (D M S O - d ₆) : 1 . 0 0 (d , 3 H) , 1 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 0 2 (b s , 1 e x c h a n g e a b l e H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 2 . 6 0 (m , 2 H) , 2 . 7 0 (d d , 1 H) , 2 . 8 1 (d d , 1 H) , 3 . 0 9 (m , 3 H)

50

, 3.53 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.33 (d, 1H).
【0159】

実施例 28 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - イソプロピルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I c)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - イソプロピル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V f) を用いたことによる以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、表題化合物 (V I c) を得る。この表題化合物は、さらなる精製なしに、次工程に用いられる。

収率 : 18%

【0160】

実施例 29 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I d)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V b) を用いたこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、表題化合物 (V I d) を得る。

収率 : 77%

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.01 (d, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.02 (bs, 1 exchangeable H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.10 (m, 6H), 7.32 (m, 2H).

【0161】

実施例 30 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - エチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I e)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - エチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V d) を用いたこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、表題化合物 (V I e) を得る。

収率 : 23%

¹H NMR (CDCl₃) : 1.09 (d, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.83 (bs, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.72 (m, 5H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.06 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H).

【0162】

実施例 31 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - イソプロピルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (V I h)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - イソプロピルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V h) を用いたこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、表題化合物 (V I h) を得る。

収率 : 30%

¹H NMR (CDCl₃) : 1.10 (d, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.7

10

20

30

40

50

0 (bs, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.06 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.11 (m, 4H), 7.35 (d, 1H).

【0163】

実施例 3 2 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIg)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Vc) を用い、3 - (R) - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ia - 1) の代わりに 3 - (R) - アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ic) を用いたこと以外は、実施例 2 6 と同じ調製を行い、表題化合物 (VIg) を得る。

10

収率 : 52%

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.00 (d, 3H), 1.78 (bs, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (bs, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.86 (bs, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.94 (bs, 1H), 4.18 (bd, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 7.18 (m, 1H).

20

【0164】

実施例 3 3 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIi)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Vg) を用いたこと以外は、実施例 2 6 と同じ調製を行い、表題化合物 (VIi) を得る。

収率 : 76%

30

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.00 (d, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.96 (m, 5H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (d, 1H).

【0165】

実施例 3 4 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIj)

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Vj) を用いたこと以外は、実施例 2 6 と同じ調製を行い、表題化合物 (VIj) を得る。

40

収率 : 74%

¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.96 (d, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.59 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.89 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.95 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H).

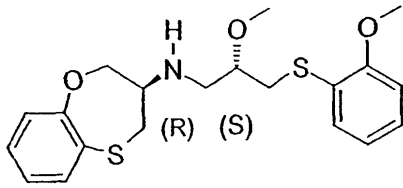
【0166】

50

参考例 1 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メトキシプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 1)

【 0 1 6 7 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 6 8 】

1.43 g (0.0063 mol) の 2 - (S) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I I a - 1) と 5 ml の 1 , 2 - ジクロロエタンを不活性雰囲気下に維持した丸底フラスコに導入する。0.60 g (0.0063 mol) の 3 - (R) - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (I a - 1) の 1 , 2 - ジクロロエタン (5 ml) 溶液を滴下する。混合物を 0 に冷却し、次いで 1 g (0.0047 mol) の トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを導入する。溶液を周囲温度で 5 時間攪拌し、次いで 10 % 重炭酸ナトリウム水溶液を用いて加水分解する。分液し、水層をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 90 : 10) にて精製する。0.88 g (0.0022 mol) の化合物 (1 - 1) を黄色油状物の形態で回収する。

20

収率 : 36 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.96 (bs , 1 exchangeable H) , 2.81 (dd , 1 H) , 2.98 (m , 2 H) , 3.12 (m , 4 H) , 3.41 (s , 3 H) , 3.49 (m , 1 H) , 3.90 (s , 3 H) , 4.16 (m , 2 H) , 6.86 (d , 1 H) , 6.94 (m , 3 H) , 7.12 (t , 1 H) , 7.20 (t , 1 H) , 7.35 (m , 2 H) .

0.88 g (0.0022 mol) の生成物 (1 - 1) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.23 g (0.0020 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.90 g (0.0018 mol) の化合物 (1 - 1) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

30

M . p . : 122

[] = - 15.3 (c = 0.300 , メタノール)

Analysis $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$:

Calc . % : C 56.79 H 5.76 N 2.76

Found : C 56.42 H 5.81 N 2.96

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.22 (m , 8 H) , 3.36 (s , 3 H) , 3.78 (bs , 1 H) , 3.84 (s , 3 H) , 4.30 (bd , 1 H) , 4.46 (bd , 1 H) , 6.04 (s , 2 H) , 7.00 (m , 4 H) , 7.24 (m , 2 H) , 7.38 (m , 2 H) , 8.90 (bs , 2 exchangeable H)

40

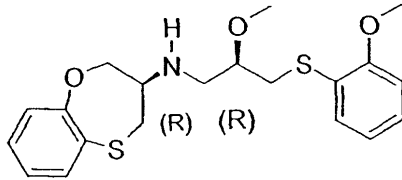
HPLC (Chiracel OD , ヘキサン / イソプロパノール (90 : 10) , 1 ml / min) : 化合物 (1 - 1) , 保持時間 = 25.40 min ; 化合物 (1 - 2) , 保持時間 = 21.99 min ; AUC の比率 (1 - 1) / (1 - 2) = 95 : 5 .

【 0 1 6 9 】

参考例 2 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (R) - メトキシプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 2)

【 0 1 7 0 】

【化32】



【0171】

2 - (S) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I Ia - 1) の代わりに 2 - (R) - メトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I Ia - 2) を用いたこと以外は、参考例 1 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 2) を得る。

10

収率：33%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.95 (bs, 1 exchangeable H), 3.03 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.93 (m, 3H), 7.12 (td, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.34 (m, 2H).

0.79 g (0.002 mol) の生成物 (1 - 2) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.21 g (0.0018 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.90 g (0.0018 mol) の化合物 (1 - 2) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

20

M.p. : 116

[α] = +60.5 (c = 0.228, メタノール)

Analysis $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$:

Calc. % : C 56.79 H 5.76 N 2.76

Found : C 56.55 H 5.69 N 2.92

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.21 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.81 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26 (bd, 1H), 4.43 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 7.03 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.83 (bs, 2 exchangeable H)

30

HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/イソプロパノール (90:10), 1 ml/min) : 化合物 (1 - 2), 保持時間 = 20.75 min; 化合物 (1 - 1), 保持時間 = 25.47 min; AUC の比率 (1 - 2) / (1 - 1) = 86 : 14.

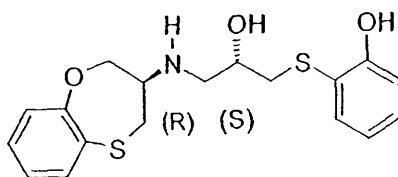
【0172】

参考例 3 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 3)

【0173】

40

【化33】



【0174】

0.5 g (0.0021 mol) の 3 - (R) - ([(S) - 3, 4 - エポキシプロピル] アミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (III - 1)

50

と15 mlのエタノールを不活性雰囲気下に保たれた丸底フラスコに導入する。続いて0.22 ml (0.0021 mol)の2-ヒドロキシチオフェノールを滴下し、周囲温度で15分間攪拌後、次いで、0.45 g (0.0042 mol)の炭酸ナトリウムを加える。混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで減圧下濃縮する。残渣をジクロロメタンに溶かし、得られた溶液を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール=96:4)にて精製する。0.58 g (0.0016 mol)の化合物(1-3)を淡黄色油状物の形態で回収する。

収率: 76%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.60 (m, 1H), 2.93 (m, 6H), 3.63 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.17 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H).

0.57 g (0.0016 mol)の生成物(1-3)を3 mlのメタノールに溶かし、次いで2 mlのメタノールに溶かした0.13 g (0.0014 mol)のシュウ酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50°Cで真空下、乾燥する。0.52 g (0.0011 mol)の化合物(1-3)のシュウ酸塩が白色固体の形態で得られる。

M.p.: 176-7

[λ] = -5.2 (c = 0.309, メタノール)

Analysis $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$:

Calc. %: C 52.96 H 5.11 N 3.09

Found : C 52.90 H 5.15 N 3.26

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.97 (m, 3H), 3.22 (m, 3H), 3.72 (bs, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 6.79 (td, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H).

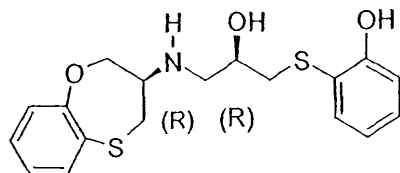
HPLC (Chiralpack AD, ヘキサン/エタノール(50:50), 1 ml/min): 化合物(1-3), 保持時間 = 23.08 min; 化合物(1-4), 保持時間 = 19.40 min; AUCの比率(1-3)/(1-4) = 99:1.

【0175】

参考例4: 3-(R)-[3-(2-ヒドロキシフェニルチオ)-2-(R)-ヒドロキシプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(1-4)

【0176】

【化34】



【0177】

3-(R)-([(S)-3,4-エポキシプロピル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(III-1)の代わりに3-(R)-([(R)-3,4-エポキシプロピル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(III-2)を用いたこと以外は、参考例3と同じ調製を行い、化合物(1-4)を得る。

収率: 95%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.68 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 3

10

20

30

40

50

. 10 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.17 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H).

0.50 g (0.0014 mol) の生成物 (1-4) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.12 g (0.0013 mol) のシュウ酸を加える。得られた溶液を濃縮する。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.53 g (0.0011 mol) の化合物 (1-4) のシュウ酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 135

[] = +60.48 (c = 0.248, メタノール)

Analysis C₂₀H₂₃NO₇S₂:

Calc. %: C 52.96 H 5.11 N 3.09

Found : C 53.33 H 5.12 N 3.15

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.96 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.68 (bs, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 6.79 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H).

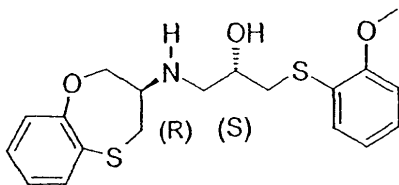
HPLC (Chiralpack AD, ヘキサン/エタノール (50:50), 1 ml/min): 化合物 (1-4), 保持時間 = 18.70 min; 化合物 (1-3), 保持時間 = 22.71 min; AUC の比率 (1-4) / (1-3) = 96:4.

【0178】

参考例 5 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - ヒドロキシプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1-5)

【0179】

【化35】



【0180】

2 - ヒドロキシチオフェノールの代わりに 2 - メトキシチオフェノールを用いたこと以外は、参考例 3 と同じ調製を行い、化合物 (1-5) を得る。

収率 : 38%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.12 (bs, 1 exchangeable H), 2.64 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 5.07 (d, 1 exchangeable H), 6.95 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.31 (m, 2H).

0.20 g (0.0005 mol) の生成物 (1-5) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.06 g (0.0005 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。沈殿物を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.14 g (0.0003 mol) の化合物 (1-5) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 133 - 5

[] = -3.2 (c = 0.436, メタノール)

Analysis C₂₃H₂₇NO₇S₂:

Calc. %: C 55.97 H 5.51 N 2.84

Found : C 55.83 H 5.40 N 2.93

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.03 (m, 3H), 3.25 (d, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (bs, 1H), 3.99 (bs, 1H), 4.32 (bd, 1H), 4.47 (bd, 1H), 5.85 (bs, 1H), 6.03 (s, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H)

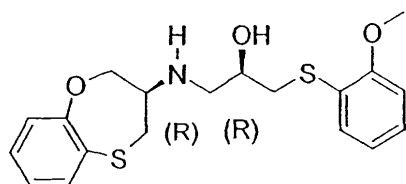
HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/エタノール (80:20), 1ml/min): 化合物 (1-5), 保持時間 = 20.04 min; 化合物 (1-6), 保持時間 = 16.29 min; AUC の比率 (1-5) / (1-6) = 95:5.

【0181】

参考例 6: 3-(R)-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(R)-ヒドロキシプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (1-6)

【0182】

【化36】



【0183】

3-(R)-([(S)-3,4-エポキシプロピル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (III-1) の代わりに 3-(R)-([(R)-3,4-エポキシプロピル]アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (III-2) を用いたこと以外は、参考例 5 と同じ調製を行い、化合物 (1-6) を得る。

収率: 70%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.13 (bs, 1 exchangeable H), 2.68 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 5.07 (d, 1 exchangeable H), 6.95 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.31 (m, 2H).

0.52 g (0.0014 mol) の生成物 (1-6) を 3ml のメタノールに溶かし、次いで 2ml のメタノールに溶かした 0.15 g (0.0013 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.59 g (0.0012 mol) の化合物 (1-6) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M.p.: 136-8

[] = +60.3 (c = 0.745, メタノール)

Analysis $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}_2$:

Calc. %: C 55.97 H 5.51 N 2.84

Found: C 55.99 H 5.59 N 2.96

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.03 (m, 3H), 3.26 (d, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (bs, 1H), 4.00 (bs, 1H), 4.26 (bd, 1H), 4.44 (bd, 1H), 5.85 (bs, 1H), 6.03 (s, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H)

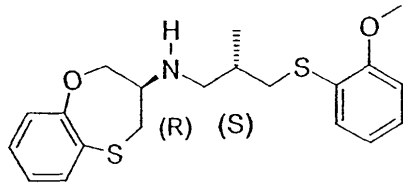
HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/エタノール (80:20), 1ml/min): 化合物 (1-6), 保持時間 = 16.29 min; 化合物 (1-5), 保持時間 = 20.04 min; AUC の比率 (1-6) / (1-5) = 97:3.

【0184】

参考例 7 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 7)

【 0 1 8 5 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 8 6 】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I I b - 1) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 2 6 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 7) を得る。

収率 : 5 8 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 1 0 (d , 3 H) , 1 . 6 8 (b s , 1 e x c h a n g e a b l e H) , 1 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 6 3 (d d , 1 H) , 2 . 7 8 (m , 2 H) , 2 . 9 3 (d d , 1 H) , 3 . 1 0 (m , 3 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 4 . 0 7 (d d , 1 H) , 4 . 2 3 (d d , 1 H) , 6 . 8 4 (d , 1 H) , 6 . 9 1 (m , 3 H) , 7 . 1 4 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (m , 2 H) .

20

2 . 8 5 g (0 . 0 0 7 6 m o l) の生成物 (1 - 7) を 5 m l のメタノールに溶かし、次いで 3 m l のメタノールに溶かした 0 . 8 4 g (0 . 0 0 7 2 m o l) のフマル酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでイソプロピルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、イソプロピルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。3 . 3 6 g (0 . 0 0 6 8 m o l) の化合物 (1 - 7) のフマル酸塩が白色固体の形態で得られる。

M . p . : 1 3 3 - 4

[] = - 1 . 2 (c = 0 . 4 4 6 , メタノール)

A n a l y s i s $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$:

C a l c . % : C 5 8 . 6 3 H 5 . 9 5 N 2 . 8 5

F o u n d : C 5 8 . 5 3 H 5 . 8 9 N 2 . 7 4

30

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1 . 0 1 (d , 3 H) , 1 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 5 9 (d d , 1 H) , 2 . 6 9 (m , 2 H) , 2 . 8 7 (d d , 1 H) , 3 . 1 1 (m , 3 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 9 8 (d d , 1 H) , 4 . 1 9 (d d , 1 H) , 6 . 6 1 (s , 2 H) , 6 . 9 6 (m , 4 H) , 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 2 7 (d , 1 H) , 7 . 3 4 (d , 1 H) .

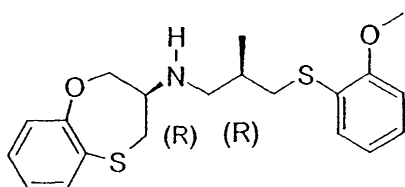
H P L C (C h i r a c e l O D , ヘキサン / イソプロパノール (8 0 : 2 0) , 1 m l / m i n) : 化合物 (1 - 7) , 保持時間 = 1 3 . 0 9 m i n ; 化合物 (1 - 8) , 保持時間 = 9 . 1 5 m i n ; A U C の比率 (1 - 7) / (1 - 8) = 9 9 : 1 .

【 0 1 8 7 】

参考例 8 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (R) - メチルプロピル] アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 8)

【 0 1 8 8 】

【 化 3 8 】



50

【0189】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (R) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIb - 2) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 8) を得る。

収率：58%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 (d, 3H), 1.68 (bs, 1 exchangeable H), 1.91 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).

10

0.60 g (0.0016 mol) の生成物 (1 - 8) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.18 g (0.0015 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加えた。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.72 g (0.0014 mol) の化合物 (1 - 8) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M.p. : 140

[] = +52.4 (c = 0.254, メタノール)

Analysis $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$:

Calc. % : C 58.63 H 5.95 N 2.85

Found : C 58.48 H 5.99 N 3.13

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.11 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (bd, 1H), 4.44 (bd, 1H), 6.03 (s, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (d, 1H).

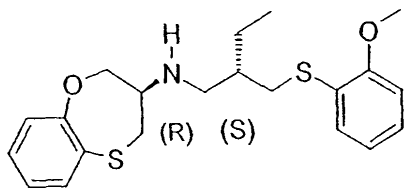
HPLC (Chiralpack AS, メタノール, 1 ml/min) : 化合物 (1 - 7), 保持時間 = 10.67 min; 化合物 (1 - 8), 保持時間 = 8.81 min; AUC の比率 (1 - 8) / (1 - 7) = 87 : 13.

【0190】

参考例 9 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 9)

【0191】

【化39】



40

【0192】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (II d - 1) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 9) を得る。

収率：93%

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.87 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.98 (bs, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.93 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 6.96 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.28 (dd,

50

1 H), 7.33 (dd, 1H).

1.1 g (0.0028 mol) の生成物 (1-9) を 5 ml のメタノールに溶かし、次いで 3 ml のメタノールに溶かした 0.29 g (0.0025 mol) のフマル酸を加える。得られた溶液を濃縮し、ペンタンを加える。形成された沈殿を濾過し、ペンタンで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。1.19 g (0.0023 mol) の化合物 (1-9) のフマル酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 86 - 8

[] = -8 (c = 0.512, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁NO₆S₂:

Calc. %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 59.32 H 6.18 N 2.98

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.87 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.96 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H).

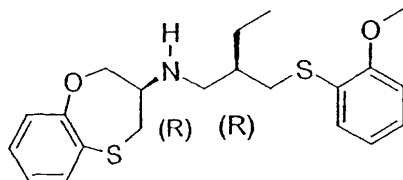
HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/イソプロパノール (95:5), 1 ml/min): 化合物 (1-9), 保持時間 = 16.62 min; 化合物 (1-10), 保持時間 = 14.69 min; AUC の比率 (1-9) / (1-10) = 97:3.

【0193】

参考例 10: 3-(R)-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(R)-エチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (1-10)

【0194】

【化40】



【0195】

2-(S)-エチル-3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2-(R)-エチル-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (IId-2) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1-10) を得る。

収率: 49%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.86 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.89 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.91 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.24 (m, 4H).

0.17 g (0.0044 mol) の生成物 (1-10) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.05 g (0.0043 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.15 g (0.0030 mol) の化合物 (1-10) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 140

[] = +71.7 (c = 0.318, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁NO₆S₂:

Calc. %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 59.20 H 6.07 N 2.93

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.90 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1

10

20

30

40

50

. 99 (m, 1H), 3.16 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (bd, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (d, 1H).

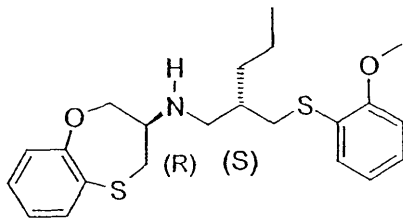
HPLC (Chiracel OD, ヘキサン/イソプロパノール (95:5), 1 ml/min): 化合物 (1-10), 保持時間 = 14.01 min; 化合物 (1-9), 保持時間 = 16.47 min; AUC の比率 (1-10) / (1-9) = 98:2.

【0196】

参考例 11: 3-(R)-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(S)-n-プロピルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (1-11)

【0197】

【化41】



【0198】

2-(S)-エチル-3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2-(S)-(n-プロピル)-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロピオンアルデヒド (Iie-1) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1-11) を得る。

収率: 80%

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.03 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (d, 1H).

0.31 g (0.0077 mol) の生成物 (1-11) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.08 g (0.0070 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.31 g (0.0060 mol) の化合物 (1-11) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M.p.: 132-3

[α]_D²⁰ = -12.7 (c = 0.434, メタノール)

Analysis C₂₆H₃₃NO₆S₂:

Calc. %: C 60.09 H 6.40 N 2.70

Found: C 60.13 H 6.29 N 2.87

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 2.05 (bs, 1H), 3.13 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (bd, 1H), 4.43 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (d, 1H).

HPLC (Chiralpak AD, ヘキサン/エタノール (97:3), 1 ml/min): 化合物 (1-11), 保持時間 = 8.65 min; 化合物 (1-12), 保持時間 = 9.16 min; AUC の比率 (1-11) / (1-12) = 93:7.

【0199】

参考例 12: 3-(R)-[3-(2-メトキシフェニルチオ)-2-(R)-n-プロピルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン (1-

10

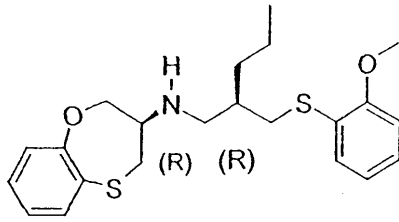
20

30

40

50

12)
 【0200】
 【化42】



10

【0201】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (R) - (n - プロピル) - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIE - 2) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 12) を得る。

収率：47%

¹H NMR (CDCl₃) : 0.90 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.03 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

20

0.16 g (0.0039 mol) の生成物 (1 - 12) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.21 g (0.0018 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加えた。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 °C で真空下、乾燥する。0.12 g (0.0023 mol) の化合物 (1 - 12) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 131 - 3

[α]_D = +63.3 (c = 0.216, メタノール)

Analysis C₂₆H₃₃NO₆S₂ :

Calc. % : C 60.09 H 6.40 N 2.70

Found : C 60.15 H 6.56 N 2.79

30

¹H NMR (DMSO - d₆) : 0.87 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 2.05 (bs, 1H), 3.16 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (bd, 1H), 4.43 (bs, 1H), 6.04 (s, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (d, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, ヘキサン/エタノール (97 : 3), 1 ml / min) : 化合物 (1 - 12), 保持時間 = 9.15 min ; 化合物 (1 - 11), 保持時間 = 8.66 min ; AUC の比率 (1 - 12) / (1 - 11) = 94 : 6.

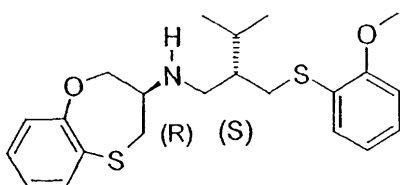
【0202】

参考例 13 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - イソプロピルプロピル] アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 13)

40

【0203】

【化43】



【0204】

50

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - イソプロピル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIf) を含む反応混合物から開始したこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 13) を得る。

収率 : 70 %

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.88 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (m, 2H).

0.31 g (0.0077 mol) の生成物 (1 - 13) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.08 g (0.0069 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.32 g (0.0061 mol) の化合物 (1 - 13) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 114 - 5

[] = -29.6 (c = 0.361, メタノール)

Analysis C₂₆H₃₃NO₆S₂ :

Calc. % : C 60.09 H 6.40 N 2.70

Found : C 60.03 H 6.61 N 2.83

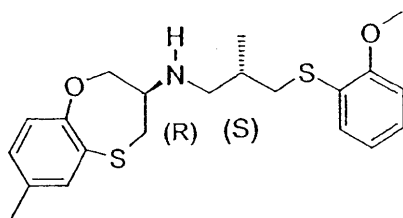
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.89 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.90 (bs, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.30 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.32 (bd, 1H), 4.44 (bs, 1H), 6.04 (s, 3H), 6.97 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H).

【0205】

参考例 14 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 14)

【0206】

【化 44】



【0207】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Iib - 1) を含む反応混合物から開始し、3 - (R) - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ia - 1) の代わりに 3 - (R) - アミノ - 7 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ib) を用いたこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1 - 14) を無色油状物の形態で得る。

収率 : 36 %

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 1.10 (d, 3H), 1.68 (bs, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H), 3.08 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.0

10

20

30

40

50

0 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H).

0.22 g (0.0056 mol) の生成物 (1-14) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.065 g (0.0056 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、白色沈殿を形成させ、それを濾過し、50 で真空下、乾燥する。0.25 g (0.0049 mol) の化合物 (1-14) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 148

[] = -12.2 (c = 0.302, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁N₀₆S₂:

Calc. %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 59.63 H 6.20 N 2.95

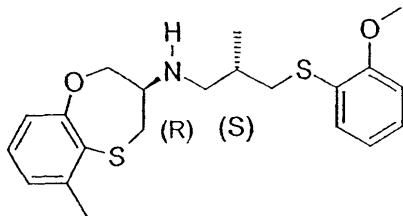
¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.10 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.78 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.24 (bd, 1H), 4.41 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.99 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (d, 1H).

【0208】

参考例 15 : 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル] アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1-15)

【0209】

【化45】



【0210】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (Ve) の代わりに 2 - (S) - メチル - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (IIb-1) を含む反応混合物から開始し、3 - (R) - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ia-1) の代わりに 3 - (R) - アミノ - 6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (Ic) を用いたこと以外は、実施例 26 と同じ調製を行い、化合物 (1-15) を無色油状物の形態で得る。

収率 : 23%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.84 (dd, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.17 (bd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.02 (t, 1H), 7.15 (td, 1H), 7.27 (d, 1H).

0.10 g (0.0026 mol) の生成物 (1-15) を 3 ml のメタノールに溶かし、次いで 2 ml のメタノールに溶かした 0.03 g (0.0026 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、50 で真空下、乾燥する。0.11 g (0.0022 mol) の化合物 (1-15) のマレイン酸塩が白色固体の形態で得られる。

M. p. : 111 - 3

[] = + 16.3 (c = 0.214, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁N₀₆S₂ :

Calc. % : C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 58.74 H 6.20 N 3.01

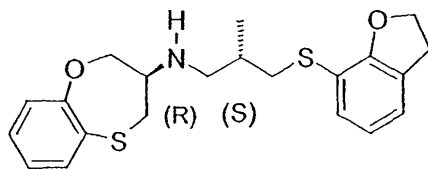
¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.10 (d, 3H), 2.12 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.99 (bs, 1H), 3.09 (dd, 1H), 3.28 (bm, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.39 (bm, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H).

【0211】

参考例 16 : 3 - (R) - [3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - チオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 16)

【0212】

【化46】



【0213】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに、2 - (S) - メチル - 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - チオ) プロピオンアルデヒド (I I c) を含む反応混合物から開始する以外は実施例 26 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 16) を無色の油状物の形態で得る。

収率 : 40%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.97 (bs, 1H), 2.67 (m, 4H), 3.07 (m, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.89 (dd, 1H), 4.14 (bd, 1H), 4.54 (t, 2H), 6.79 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (d, 1H).

0.20 g (0.0005 mol) の生成物 (1 - 16) を 3 ml のメタノールに溶解し、2 ml のメタノールに溶解した 0.055 g (0.0005 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 16) のマレイン酸塩 0.15 g (0.0003 mol) を白色固体の形態で得る。

M. p. : 116 - 8

[] = + 8.2 (c = 0.291, メタノール)

Analysis C₂₅H₂₉N₀₆S₂ :

Calc. % : C 59.62 H 5.80 N 2.78

Found : C 59.51 H 5.70 N 3.06

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.07 (d, 3H), 2.06 (bs, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.95 (bs, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.79 (bs, 1H), 4.33 (bd, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.56 (t, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.40 (d, 1H).

【0214】

参考例 17 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニルチオ) - 2 -

10

20

30

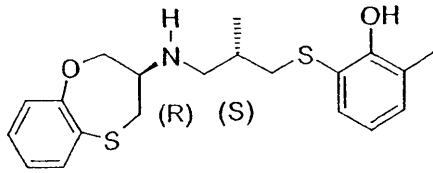
40

50

(S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 17)

【0215】

【化47】



10

【0216】

0.69 g (0.0016 mol) の 3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIb)、10 ml のメタノールおよび 3 ml の塩酸 (5 N) を 100 ml の丸底フラスコに入れる。混合物を 50 にして 12 時間おく。メタノールを減圧下で蒸発させ、次いで 3 ml の水酸化ナトリウム水溶液 (5 N) を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: ジクロロメタン/メタノール = 99:1) によって精製する。0.31 g (0.0008 mol) の化合物 (1 - 17) を無色の油状物の形態で回収する。

20

収率: 37%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.98 (d, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (d, 1H).

0.31 g (0.0008 mol) の生成物 (1 - 17) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.09 g (0.0008 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 17) のマレイン酸塩 0.25 g (0.0005 mol) を白色固体の形態で得る。

30

M.p. : 124 - 6

[] = -1.2 (c = 0.255, メタノール)

Analysis $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$:

Calc. % : C 59.63 H 5.94 N 2.85

Found : C 59.23 H 5.78 N 2.80

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.09 (d, 3H), 2.07 (bs, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.16 (bs, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 4.35 (bd, 1H), 4.45 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.39 (dd, 1H).

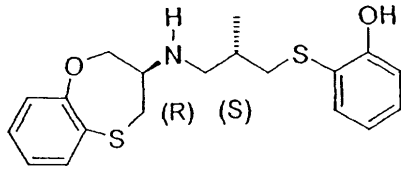
40

【0217】

参考例 18 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 18)

【0218】

【化48】



【0219】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VI b) を、3 - (R) - [3 - (2 - (メトキシメトキシ)フェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VI d) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 18) を黄色の油状物の形態で得る。

10

収率：95%

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 0.99 (d, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.91 (dd, 1H), 4.15 (bd, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H).

1.2 g (0.0033 mol) の生成物 (1 - 18) を 5 ml のメタノールに溶解し、次いで 3 ml のメタノールに溶解した 0.3 g (0.0026 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 18) のマレイン酸塩 0.88 g (0.0018 mol) を白色固体の形態で得る。

20

M. p. : 119 - 21

[] = -15.3 (c = 0.416, メタノール)

Analysis $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}_2$:

Calc. % : C 57.84 H 5.70 N 2.93

Found : C 57.51 H 5.82 N 2.80

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : 1.09 (d, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.81 (bs, 1H), 4.35 (bd, 1H), 4.45 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H).

30

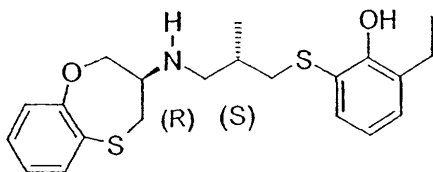
【0220】

参考例 19 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - エチル - フェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 19)

【0221】

【化49】

40



【0222】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VI b) を、3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - エチルフェニルチオ) -

50

2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (V I e) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 19) を無色の油状物の形態で得る。

収率 : 33%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 (d, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 2.79 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H).

0.11 g (0.0003 mol) の生成物 (1 - 19) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.033 g (0.00028 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、エチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 19) のマレイン酸塩 0.075 g (0.00015 mol) を白色固体の形態で得る。

M.p. : 120

[] = +1.4 (c = 0.280, メタノール)

Analysis $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$:

Calc. % : C 57.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 59.18 H 6.28 N 2.68

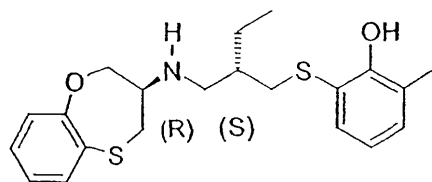
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.11 (m, 6H), 2.07 (bs, 1H), 2.58 (q, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.79 (bs, 1H), 4.34 (bd, 1H), 4.42 (bs, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.80 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.56 (bs, 1 exchangeable H).

【0223】

参考例 20 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - フェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 20)

【0224】

【化50】



【0225】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (V I b) を、3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - エチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (V I a) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 20) を無色の油状物の形態で得る。

収率 : 91%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 0.85 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.94 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.34 (d, 1H).

0.32 g (0.0008 mol) の生成物 (1 - 20) を 3 ml のメタノールに溶解

し、次いで2 mlのメタノールに溶解した0.09 g (0.0008 mol)のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下50 で乾燥する。化合物(1-20)のマレイン酸塩0.31 g (0.0006 mol)を白色固体の形態で得る。

M. p. : 111 - 2

[] = - 7.8 (c = 0.332, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁NO₆S₂ :

Calc. % : C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found : C 59.04 H 6.28 N 2.84

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.87 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 2.17 (s, 3H), 3.07 (m, 6H), 3.81 (bs, 1H), 4.34 (bd, 1H), 4.43 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.64 (bs, exchangeable H).

10

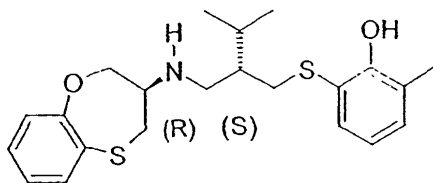
【0226】

参考例21 : 3-(R)-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチル-フェニルチオ)-2-(S)-(イソプロピル)プロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(1-21)

【0227】

20

【化51】



【0228】

3-(R)-[3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-(S)-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(VIb)を、3-(R)-[3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-(S)-(イソプロピル)プロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(VIc)に代えた以外は実施例17と同様に調製を行って、この時点では精製しておらず直接塩化した化合物(1-21)を得る。

30

粗収率 : 84%

0.083 g (0.0002 mol)の生成物(1-21)を3 mlのメタノールに溶解し、次いで2 mlのメタノールに溶解した0.024 g (0.0002 mol)のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下50 で乾燥する。化合物(1-21)のマレイン酸塩0.08 g (0.00015 mol)を白色固体の形態で得る。

40

M. p. : 127

[] = - 29.4 (c = 0.211, メタノール)

Analysis C₂₆H₃₃NO₆S₂ :

Calc. % : C 60.09 H 6.40 N 2.70

Found : C 59.85 H 6.43 N 2.77

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.85 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.85 (bs, 1H), 2.01 (bs, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.10 (bs, 1H), 3.29 (bs, 3H), 3.83 (bs, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.44 (bs, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (m, 2H)

50

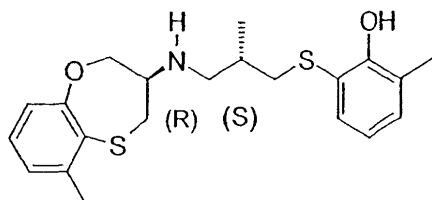
, 7.17, (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.65 (bs, exchangeable H).

【0229】

参考例 22: 3-(R)-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチル-フェニルチオ)-2-(S)-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(1-22)

【0230】

【化52】



10

【0231】

3-(R)-[3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-(S)-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(VI b)を、3-(R)-[3-(2-メトキシメトキシ-3-メチルフェニルチオ)-2-(S)-メチルプロピル]アミノ-6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(VI g)に代えた以外は実施例17と同様に調製を行って、化合物(1-22)を無色の油状物の形態で得る。

20

収率: 95%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.98 (d, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.94 (bs, 1H), 4.17 (bd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.14 (d, 1H).

0.315 g (0.0008 mol)の生成物(1-22)を3 mlのメタノールに溶解し、次いで2 mlのメタノールに溶解した0.084 g (0.0007 mol)のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下50 で乾燥する。化合物(1-20)のマレイン酸塩0.35 g (0.0007 mol)を白色固体の形態で得る。

30

M.p.: 108-9

[] = +13.4 (c = 0.209, メタノール)

Analysis $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$:

Calc. %: C 59.38 H 6.18 N 2.77

Found: C 59.38 H 6.26 N 3.00

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.09 (d, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.16 (bs, 1H), 3.27 (m, 3H), 3.79 (bs, 1H), 4.39 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.16 (d, 1H).

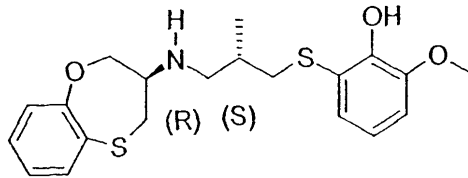
40

【0232】

参考例 23: 3-(R)-[3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニルチオ)-2-(S)-メチルプロピル]アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾオキサチエピン(1-23)

【0233】

【化53】



【0234】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (V I b) を、3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (V I i) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、この時点では精製しておらず直接塩化した化合物 (1 - 21) を得る。

10

粗収率：73%

0.13 g (0.0003 mol) の生成物 (1 - 23) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.035 g (0.0003 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 23) のマレイン酸塩 0.103 g (0.0002 mol) を白色固体の形態で得る。

20

M. p. : 137 - 9

[] = -11.6 (c = 0.268, メタノール)

Analysis C₂₄H₂₉NO₇S₂:

Calc. %: C 56.78 H 5.76 N 2.76

Found : C 56.82 H 5.85 N 2.89

¹H NMR (DMSO - d₆) : 1.08 (d, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.35 (bd, 1H), 4.44 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.79 (bs, exchangeable), 9.02 (bs, exchangeable)

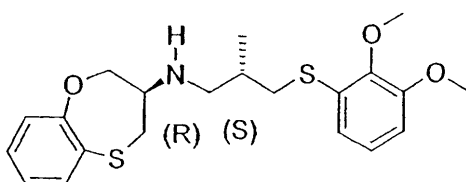
30

【0235】

参考例 24 : 3 - (R) - [3 - (2, 3 - ジメトキシフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 24)

【0236】

【化54】



40

【0237】

2 - (S) - エチル - 3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (V e) の代わりに、2 - (S) - メチル - 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニルチオ) プロピオンアルデヒド (I I g) を含む反応混合物から開始する以外は実施例 26 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 24) を得る。

収率：37%

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : 1.00 (d, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.02 (bs, 1H), 2.62 (m, 3H), 2.81 (dd, 1H), 3.08 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (d, 1H).

0.22 g (0.0005 mol) の生成物 (1-24) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.057 g (0.0005 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1-24) のマレイン酸塩 0.175 g (0.0003 mol) を白色固体の形態で得る。

M. p. : 117 - 9

[] = +1 (c = 0.270, メタノール)

Analysis C₂₅H₃₁NO₇S₂ :

Calc. % : C 57.56 H 5.99 N 2.68

Found : C 57.16 H 5.82 N 2.92

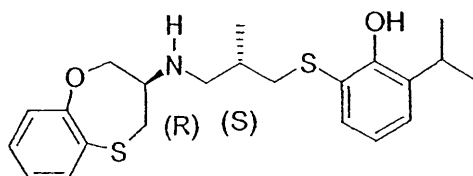
^1H NMR (DMSO- d_6) : 1.11 (d, 3H), 2.14 (bs, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.98 (bs, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.17 (bs, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.34 (bd, 1H), 4.40 (bs, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.78 (bs, exchangeable H).

【0238】

参考例 25 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (イソプロピル)フェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1-25)

【0239】

【化55】



【0240】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIb) を、3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - (イソプロピル)フェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VIh) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、化合物 (1-25) を無色の油状物の形態で得る。

収率 : 68%

^1H NMR (DMSO- d_6) : 1.05 (d, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.55 (bs, exchangeable H), 1.91 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.86 (dd, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

0.124 g (0.0003 mol) の生成物 (1-25) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.036 g (0.0003 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1-25) のマ

10

20

30

40

50

レイン酸塩 0.155 g (0.0003 mol) を白色固体の形態で得る。

M. p. : 126

[] = +4.1 (c = 0.245, メタノール)

Analysis C₂₆H₃₃NO₆S₂ :

Calc. % : C 60.09 H 6.40 N 2.79

Found : C 59.70 H 6.33 N 2.72

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.09 (d, 3H), 1.15 (d, 6H), 2.08 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.16 (bs, 1H), 3.27 (m, 4H), 3.78 (bs, 1H), 4.34 (bd, 1H), 4.43 (bd, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.84 (t, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.52 (bs, exchangeable), 8.76 (bs, exchangeable).

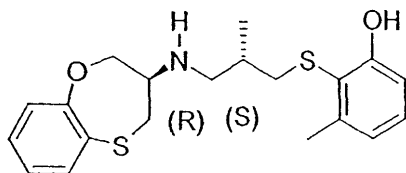
10

【0241】

参考例 26 : 3 - (R) - [3 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (1 - 26)

【0242】

【化56】



20

【0243】

3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 3 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VI b) を、3 - (R) - [3 - (2 - メトキシメトキシ - 6 - メチルフェニルチオ) - 2 - (S) - メチルプロピル]アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾオキサチエピン (VI j) に代えた以外は実施例 17 と同様に調製を行って、化合物 (1 - 26) を無色の油状物の形態で得る。

30

収率 : 88%

¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.77 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H).

0.39 g (0.001 mol) の生成物 (1 - 26) を 3 ml のメタノールに溶解し、次いで 2 ml のメタノールに溶解した 0.105 g (0.0009 mol) のマレイン酸を加える。得られた溶液を濃縮し、次いでエチルエーテルを加える。形成した沈殿を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、真空下 50 で乾燥する。化合物 (1 - 26) のマレイン酸塩 0.37 g (0.0007 mol) を白色固体の形態で得る。

40

M. p. : 153 - 4

[] = 0 (c = 0.2, メタノール)

Analysis C₂₄H₂₉NO₆S₂ :

Calc. % : C 58.63 H 5.95 N 2.85

Found : C 58.53 H 5.97 N 3.04

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.06 (d, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.91 (dd, 2H), 3.15 (m

50

, 1 H), 3.24 (bs, 2H), 3.76 (bs, 1H), 4.36 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H).

【0244】

式(1)の化合物およびその治療上許容される塩は、有益な薬理学的特性、特に心臓細胞保護特性を示す。

【0245】

これは、それらがベラトリンによって誘発される、ラットの単離した左心房の収縮を阻害することにより心筋細胞に関して活性であるためであり、ベラトリンがナトリウムチャンネルの不活性化を遅くし、虚血中に観察されるナトリウムの過負荷を再現する長期にわたるナトリウム流を生成することが認められているためである。この薬理的試験は、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1993, 348, 184に記載されている技術に従い、以下の手順に従って行われる。

【0246】

体重400~450gの雄のウイスターラット(OFA, Iffa Credo, France)を使用する。動物を実験に使う前に、標準的な実験用の餌を自由に取ることができる隔離所に4~8日間置く。試験前の24時間、動物を個々に収容する。0.22μmフィルターからしみ出す水は自動ディスペンサーから自由にとることができる。隔離所エリアおよび実験研究所は空調管理(温度: 20±3; 相対湿度: 55±5%)されており、午前7時から午後7時まで照明を点けている。すべてのラットは実験動物のための倫理規約(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. Department of Agriculture, Public Health Service, National Institutes of Health publication No. 85-23, Revised 1985)にそって扱われ、そして地方研究動物倫理委員会の推薦によりその手順(No. 31)が実行される。

【0247】

動物を、致死量のペントバルビタールナトリウム(50mg/kg)を腹腔内に投与することにより殺す。胸部を開き、左心室を素早く切り取り、20mlのクレブス(Krebs)液(NaCl, 119mmol; KCl, 5.6mmol; MgSO₄, 1.17mmol; CaCl₂, 2.1mmol; NaH₂PO₄, 1mmol; NaHCO₃, 25mmol; グルコース, 10mmol; pH=7.4)を含む器官容器に縦にマウントする。浴は、34の一定温度に保たれ、O₂/CO₂(95:5)混合物を絶え間なくバブリングする。心室を2つの電極(Campden, Stimulator 915, Phymep, Paris, France)を使って、周波数4Hz(パルス1msの継続時間)の電流を使って刺激する。収縮力を、センサー(Statham; UC2)を使って測定する。増幅器をMP100インターフェイス(Biopac Systems, Goleta, CA, USA)に接続し、アナログ信号を同時にデジタル化して分析する(Acknowledge III, Biopac Systems)。平衡に戻ってから30分後、ある濃度の試験生成物またはビヒクルを器官容器に導入する。生成物またはビヒクルの導入から15分後、ベラトリン(100μg/ml)を加える。生成物またはビヒクルのネガティブまたはポジティブな筋収縮効果を調べるため、発現した心臓収縮力を、生成物またはビヒクルの導入の前およびベラトリン添加の直前に観測する。ベラトリンによって引き起こされる収縮の最大振幅は、時間とは無関係に測定する。試験生成物をDMSOに十分な量溶解して、10mmolに等しい濃度の母溶液を得る。この母溶液を続いてクレブス液で希釈して試験生成物を所望の濃度にする。最終的に一番高いDMSO濃度は0.1%である。

【0248】

グループ間の結果(生成物対ビヒクル)の統計分析は、分散分析ANOVAとそれに続くダネットテスト(Dunnett test)によって行う。

10

20

30

40

50

【0249】

本発明の化合物の細胞保護活性は、麻酔した動物における閉塞 - 再灌流モデルによって、*in vivo*でも実証された。

【0250】

よって、本発明の化合物は、局所的な虚血とそれに続く再灌流によってもたらされるECGの電氣的障害を正常化することができる。これは血液循環パラメータに重大な影響を及ぼすことなく達成される。当該試験は *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 25, 126 に記載された技術により、以下の手順に従い行われる。

【0251】

雄のニュージーランドウサギ (*Elevage des Dombes, Romans, Chatillon-sur-Chalaronne, France*) の 2.2 ~ 2.7 kg の体重のものを使用する。動物を実験に使う前に、標準的な実験用の餌を自由に取ることができる隔離所に 4 ~ 8 日間置く。動物は個々に収容する。0.22 μ m のフィルターからしみ出す水は自動ディスペンサーから自由にとることができる。隔離所エリアと実験研究所は空調管理 (温度: 20 ± 3 ; 相対湿度: $55 \pm 5\%$) されており、午前7時から午後7時まで証明が点いている。すべての動物は研究所動物のための倫理規約 (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. Department of Agriculture, Public Health Service, National Institutes of Health publication No. 85-23, Revised 1985*) にそって扱われ、そして地方研究動物倫理委員会の推薦によりその手順 (No. 28) が実行される。動物を、ペントバルビタールナトリウム (60 mg/kg) を耳の静脈に付けたカテーテルを通して腹腔内に投与することにより麻酔する。動物に呼吸補助機 (683 rodent/small animal ventilator, Harvard Apparatus, Les Ulis, France) を取り付ける。吸入された気体混合物は酸素に富んでいる。呼吸リズム、流量および気体混合物中の酸素の割合は、血液中の気体を生理的限度内に保つように調節する。頸動脈に導入したポリエチレンカテーテルを、動脈圧を測るためと、血液ガスの分析 (ABL 510, Radiometer, Copenhagen, Denmark) のためのサンプルを取るためとの両方に使用する。必要に応じてペントバルビタールナトリウムを注入することによって麻酔を続ける。動物の体温を、ヒーティング毛布 (*Homothermic Blanket, Harvard Apparatus*) を使用して、実験中ずっと 38 - 39 に保つ。様々なカテーテルはヘパリン (150 U.I./ml) を含む無菌食塩水 (0.9%) を使ってすすぐ。ECG (DII 誘導 (derivation)) を心拍 (RR インターバル) における、および ST 部分の振幅における変化を調べるために記録する。動脈圧をデジタル化して、同時に分析した (*Dataflow* (登録商標), *Crystal Biotech, Northboro, MA*)。動物の胸部を開き、4 番目の肋間腔および心膜を切開し、左冠状動脈をあらわにする。結紮系 (*Vicryl* (登録商標), 5/0, *Ethicon, Paris, France*) をこの動脈の下に通す。心筋障害の兆候 (ST 部分の抵抗上昇が 0.25 mV 超) をを見つけるため、ECG を調べた後、30 分続く安定期間を組織的に観察する。心筋障害の疑いのある動物をすべて研究から除外する。試験化合物またはビヒクルを、メチルセルロース中の 1% 溶液として、柔軟なゴムでできた胃管を通して 1 ml/kg の比率で口から投与する。試験化合物またはビヒクルを投与してから 60 分後に麻酔をする。それから主冠状動脈を 10 分間、すなわち麻酔の 60 分後に結紮し、続けて結紮系の緊張を 10 分間完全に緩め、その後工程の最後に再び締める。心臓を切り取り、ホルムアルデヒド溶液 (10%) を使って灌流させる。ホルムアルデヒドで固定しない表面は危険にさらされた表面とみなす。本実験で測ったパラメータは以下の通りである

- 心臓収縮および心臓拡張の動脈圧;
- 心拍 (RR インターバルで測定した);

10

20

30

40

50

- S T 部分の振幅。

【 0 2 5 2 】

上述した全てのパラメータは、閉塞前、閉塞後 5 分および 1 0 分、それから再灌流の 5 分、1 0 分および 2 0 分後に測定する。

【 0 2 5 3 】

限定的でない例として与えられた式 (1) のいくつかの化合物で得られた結果、並びに参照生成物として選ばれた R 5 6 8 6 5 誘導体 (不活性化されていないナトリウムチャンネルのブロッカー)、アテノロール (ベータブロッカー) およびジルチアゼム (カルシウムチャンネルのブロッカー) で得られた結果を以下の表に示す :

【 0 2 5 4 】

【表 1】

化合物 または コントロール	ベラトリンを 用いた収縮阻害 IC ₅₀	2.5 mg/kg を 経口投与した S T 部分の 阻害 (%)	動脈圧の 変化 (%)	心拍の 変化 (%)
1-1	0.64	85	8	2
1-7	0.14	69	5	0
R 56865	0.25	0	-	-
アテノロール	>10	49	-9	-13
ジルチアゼム	>10	30	-27	-5

【 0 2 5 5 】

したがって、試験の結果は式 (1) の化合物が

- ベラトリンによって起こされる長期に持続するナトリウム流を妨害し ;
- 局所的な虚血とそれに続く再灌流によってもたらされる E C G の電氣的障害を正常化する傾向がある、ということを示している。

【 0 2 5 6 】

本発明のこれらの化合物の *i n v i t r o* 活性は、この試験において不活性であった生成物 R 5 6 8 6 5、アテノロールおよびジルチアゼムと同じくらいである。

【 0 2 5 7 】

本発明のこれらの化合物の *i n v i v o* 活性は、全てのコントロール生成物 (R 5 6 8 6 5、アテノロールおよびジルチアゼム) よりはるかに大きい。さらに、経口経路で投与した 2 . 5 m g / k g の投与量において、本発明のこれらの生成物が、このモデルにおいて活性なコントロール生成物 (アテノロールおよびジルチアゼム) と比べて、心拍および動脈圧を大きく変化させることなく、効果的に S T 部分の上昇を阻害することを指摘すべきである。

【 0 2 5 8 】

よって本発明の分子は、不活性化されていないナトリウムチャンネルにおいて特異的に相互作用することによって、ナトリウムの過負荷を阻害する。それらは血流力学効果なしに *i n v i v o* の心臓保護活性を示す。

【 0 2 5 9 】

このため、本発明の化合物およびその医薬上許容される塩は、とりわけ心臓学の分野において、特に、例えば、心臓虚血、安定狭心症、不安定狭心症、心不全、心筋梗塞、不整脈または先天性 Q T 延長症候群などの特定の心血管病理学の治療において、医薬として有用である可能性がある。

【 0 2 6 0 】

ニューロンのナトリウムチャンネルを調節するのに十分な活性を有し、また適切な薬物

10

20

30

40

50

動態学性質を有する本発明の化合物は、中枢および/または末梢神経系に関して活性でありうる。したがって、本発明のいくつかの化合物は、例えば、脳虚血、一過的な虚血発作、外傷性または虚血性の神経障害、神経変性疾患 (Trends in Pharmacological Science, 1995, 16, 309; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2000, 27(8), 569)、てんかんおよび神経障害性疼痛 (Brain Res., 2000, 871(1), 98) などの疾患または障害の治療にも有用であり得ると考えられる。

【0261】

本発明の化合物は経口で、鼻から、舌下から、直腸からまたは非経口で投与することができる。本発明の化合物の2つの製剤を、限定的でない製剤例として下記に示す。成分、および治療上許容されるその他のものは、本発明の範囲を変えることなく他の割合で導入することもできる。以下の製剤例で使用されている用語「有効成分」とは、式(1)の化合物、あるいは医薬上許容される無機酸もしくは有機酸との式(1)の化合物の付加塩または所望により付加塩の水和物のことをいう。

10

【0262】

製剤例1：錠剤

有効成分	100g
ラクトース	570g
コーンスターチ	200g
ラウリル硫酸ナトリウム	5g
ポリビニルピロリドン	10g
微結晶性セルロース	100g
飽和植物油	15g

20

すなわち、それぞれ10mgの有効成分を含む10000錠剤。

【0263】

製剤例2：注射可能な溶液

有効成分	10mg
酢酸	20mg
酢酸ナトリウム	5.9mg
滅菌蒸留水	適量を加えて2mlに

30

滅菌瓶またはガラスビン

【図面の簡単な説明】

【0264】

【図1】一般式(1)の化合物は、付録1に示されている以下のスキームAに記載のプロセス(a)、(b)または(c)のうちの一つによって得ることができる。

【図2】式(I)の第1級アミンの調製を、付録2に示される以下のスキームBに記載する。

【図3】式(IIa)および(Va)のアルデヒド(R_3 がメトキシ基である式(II)および(V)の化合物の特定のケース)は、付録3に示される以下のスキームCに記載の方法によって調製することができる。

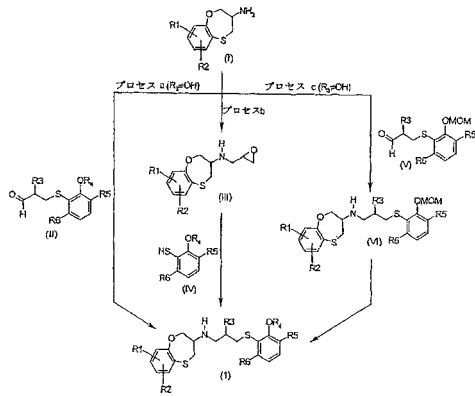
40

【図4】 R_3 基がアルキル基を示す式(II)および(V)のアルデヒドの調製、特に、式(IIb-g)および(Vb-j)のアルデヒドの調製は、付録4に示される以下のスキームDに記載される。

【 図 1 】

付 録 1

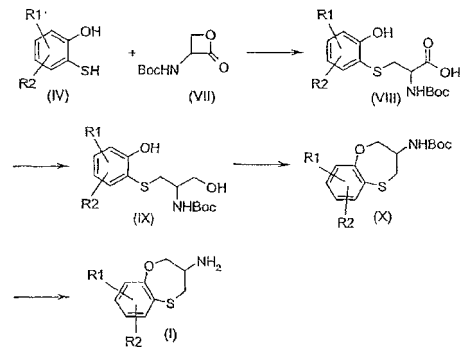
スキーム A



【 図 2 】

付 録 2

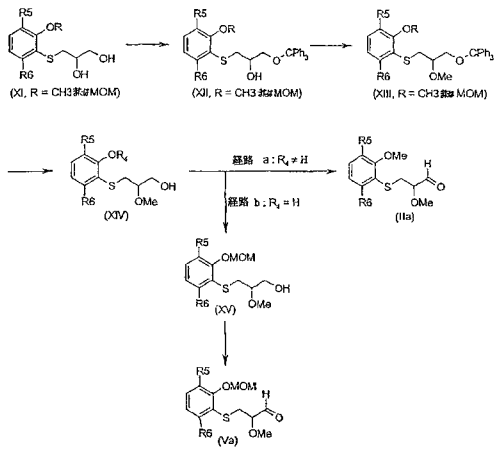
スキーム B



【 図 3 】

付 録 3

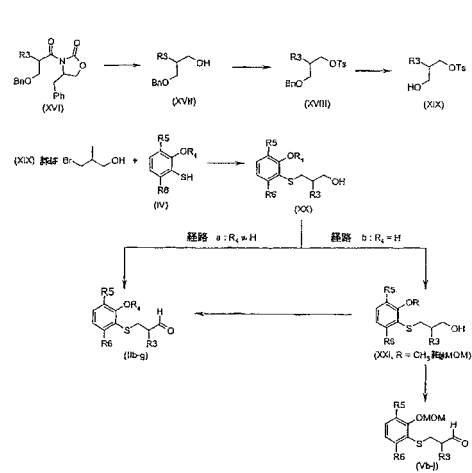
スキーム C



【 図 4 】

付 録 4

スキーム D



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
C 0 7 C 319/20	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 C 323/12	(2006.01)	C 0 7 C 319/20
C 0 7 C 323/22	(2006.01)	C 0 7 C 323/12
C 0 7 D 411/12	(2006.01)	C 0 7 C 323/22
		C 0 7 D 411/12

(72)発明者 ジョン、ガレス
 フランス国、エフ - 8 1 1 0 0 カストゥル、レ サルヴァージュ、シュマン ドゥ ラ バルク
 (番地なし)

(72)発明者 ルグラン、ブルーノ
 フランス国、エフ - 8 1 4 4 0 ロートウレック、ラ ヴアレットゥ オートゥ (番地なし)

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 3 0 0 0 8 8 (E P , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 327/02
 A61K 31/39
 A61P 9/04
 A61P 9/06
 A61P 9/10
 A61P 25/00
 A61P 25/04
 A61P 25/08
 A61P 25/28
 A61P 43/00
 C07C 319/20
 C07C 323/12
 C07C 323/22
 C07D 411/12
 CAplus(STN)
 CASREACT(STN)
 REGISTRY(STN)