

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3834663号
(P3834663)

(45) 発行日 平成18年10月18日(2006.10.18)

(24) 登録日 平成18年8月4日(2006.8.4)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 217/02 (2006.01) C O 7 D 217/02
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12
A 6 1 K 31/551 (2006.01) A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 9/10 (2006.01) A 6 1 P 9/10

請求項の数 7 (全 28 頁)

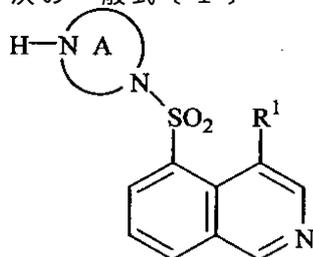
<p>(21) 出願番号 特願平9-510673 (86) (22) 出願日 平成9年1月31日(1997.1.31) (86) 国際出願番号 PCT/JP1997/000240 (87) 国際公開番号 W01997/028130 (87) 国際公開日 平成9年8月7日(1997.8.7) 審査請求日 平成15年7月4日(2003.7.4) (31) 優先権主張番号 特願平8-17946 (32) 優先日 平成8年2月2日(1996.2.2) (33) 優先権主張国 日本国(JP) (31) 優先権主張番号 特願平8-275886 (32) 優先日 平成8年10月18日(1996.10.18) (33) 優先権主張国 日本国(JP)</p> <p>早期審査対象出願</p>	<p>(73) 特許権者 株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研 究所 愛知県名古屋市昭和区八事本町100番地 32</p> <p>(74) 代理人 特許業務法人アルガ特許事務所</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高野 登志雄</p> <p>(74) 代理人 弁理士 中嶋 俊夫</p> <p>(74) 代理人 弁理士 浅野 康隆</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体及び医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式〔I〕



〔I〕

(R¹は、メチル又はハロゲンを示し、環Aは、環Aの炭素の水素がメチルで置換されていてもよいヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニルを示す)

で表される化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】

R¹がメチル又はフッ素である請求項1記載の化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】

R¹がメチルである請求項1記載の化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】

ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、(S)-(+)ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-5-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(-)ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩及び(R)-(+)-ヘキサヒドロ-5-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩からなる群から選択された化合物。

10

【請求項5】

請求項1～4のいずれかの項記載の化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項6】

請求項1～4のいずれかの項記載の化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする脳血管障害予防剤又はその治療剤。

20

【請求項7】

請求項1～4のいずれかの項記載の化合物、その医薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする脳血管攣縮抑制剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、脳血管攣縮抑制作用を有し、医薬として有用なイソキノリン誘導体に関する。背景技術

脳血管障害は出血群と虚血群に大別される。出血群においては脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血と高血圧性脳出血、頭部外傷が代表的である。クモ膜下出血においてはその後、遅発性に脳の主幹動脈に血管攣縮が生じ、血管狭窄に伴う障害が起こったり、場合によっては死に至ることもある。虚血群においては、脳梗塞、一過性脳虚血発作(TIA)が代表的である。虚血又は出血に伴う血管障害や神経細胞損傷により急性期から慢性期にかけてしびれや四肢の運動麻痺等の運動障害や神経・精神障害を生じ、重症になると意識障害から死に至ることもある。

30

これら脳血管障害の治療には、抗血栓剤や脳循環代謝改善剤が使用されている。しかし、致死性の脳血管攣縮や、痴呆に進展する神経細胞の障害を抑制する薬剤はほとんどなく、治療剤が渴望されている。

例えば、クモ膜下出血が発生すると、4～5日後から数週間継続する、脳の主幹動脈において血管内腔の狭小化が起こる。これは脳血管攣縮と称されているもので、これにより虚血となって神経学的症状が出現した場合、機能予後のみならず、時には生命予後をも左右する。

40

このクモ膜下出血後の脳血管攣縮の治療剤としては、塩酸ファスジル[ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン]が唯一臨床的に用いられている医薬品である(特開昭61-227581号公報参照)。

さらに、イソキノリン骨格の5位が環状アミノスルホニルで置換されている化合物は、循環器官用剤(血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療薬、脳心血管系の血栓症の予防および治療薬、高血圧症の予防治療薬)として有用であることが知られている(特開昭57-156463号公報、特開昭58-121279号公報、特開昭61-227581号公報参照)。

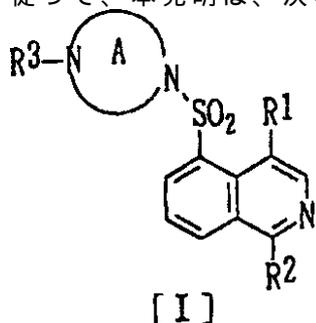
しかし、イソキノリン骨格の5位が環状アミノスルホニルで置換されていて、且つ、4位に置換基を有する化合物は、知られていない。

50

発明の開示

本発明の目的は、新規な構造を有し、毒性が低く、脳血管障害予防剤又は治療剤として、特に脳血管攣縮抑制剤として既存の薬物より優れた化合物を提供することにあつた。本発明者らは、上記目的を達成するために、新規な構造を有する種々の化合物を合成し、検討する過程において下記の一般式〔I〕で表される化合物が、優れた脳血管攣縮抑制作用を有することを見だし、本発明を完成した。

従つて、本発明は、次の一般式〔I〕



10

で表される化合物、その薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

式中、R¹は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ又はハロゲンを表す。

20

R²は、水素、ヒドロキシ又はハロゲンを表す。

R³は、水素、アルキル又はアミジノを表す。

環Aは、置換されていてもよい5～11員の環状アミノを表す。かかる環状アミノは、任意の位置の二つの炭素間で架橋していてもよい。

本発明化合物の化学構造上の特徴は、イソキノリン骨格の4位が必ず、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ及びハロゲンからなる群から選択された置換基により置換されている点にある。

以下に、本発明を詳述する。

本発明における「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～6のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルを挙げることができる。なかでも炭素数1～4のものが好ましく、特にメチルが好ましい。

30

「アルケニル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のもの、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メタリル、2-ブテニル、3-ブテニルを挙げることができる。なかでも炭素数2～4のものが好ましい。

「アルキニル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数2～6のもの、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-メチル-2-ブチニルを挙げることができる。なかでも炭素数2～4のものが好ましい。

「アルコキシ」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1～4のもの、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシを挙げることができる。

40

「ハロゲン」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

「環A」としては、環を構成するヘテロ原子として窒素原子を2個含む、飽和の5～11員の単環又は架橋したものを挙げることができる。例えば、イミダゾリジル、ピペラジノ、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニル、1,5-ジアザシクロオクタン-1-イル、3,6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、3,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、又は2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルを挙げることができる。かかる環Aは、任意の位置の炭素に結合する水素が、同一又は異なる1～4個の、アルキル、ハロゲン、フェニル及びアミノアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

50

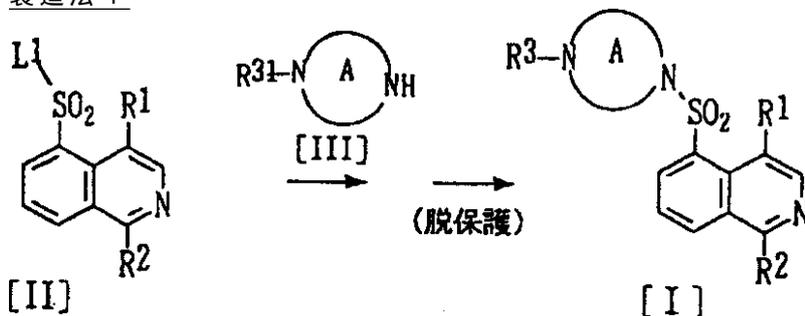
R^1 としては、炭素数1～4のアルキルが好ましく、特にメチルが好ましい。 R^2 としては、水素が好ましい。 R^3 としては、水素が好ましい。環Aとしては、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニルが好ましく、なかでも2-又は7-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピニルが好ましい。

本発明化合物〔I〕の塩としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

本発明化合物〔I〕は、例えば、次の方法によって製造することができる。

10

製造法 1



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、環A、は前記と同義。 R^{31} は R^3 又は保護基、 L^1 はヒドロキシ又は脱離基を表す。)

20

脱離基としての L^1 は、後記するスルホン酸の反応性誘導体の残基を挙げることができる。 R^{31} として表される保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル等のアシル、ベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル等のアルコキシカルボニル、ベンジル等のアラルキルを挙げることができる。一般式〔III〕で表されるアミンを適当な溶媒中、一般式〔II〕で表されるスルホン酸、又は、その反応性誘導体と反応させ、必要により保護基を除去して化合物〔I〕を製造する。反応溶媒としては、反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒、ピリジン、アセトニトリル、又はこれらの混合物を用いることができる。スルホン酸の反応性誘導体としては、スルホン酸ハライド(例、スルホン酸クロライド、スルホン酸プロマイド)、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリド等が用いられる。特にスルホン酸ハライドが好ましい。

30

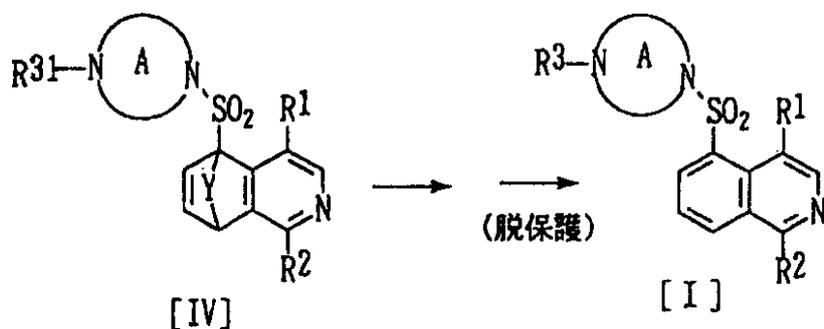
本反応においては、適当な塩基存在下に行うのが好ましい。かかる塩基としては、アルカリ金属炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム)、アルカリ金属炭酸塩(例、炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)のようなアルカリ、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン等の有機第3級アミンを用いることができる。溶媒としてピリジンのような塩基性溶媒を使用すれば、かかる塩基は不要であり、好ましい。

40

通常、本反応は室温で進行するが多いが、必要に応じて冷却又は、加熱して、 $-78 \sim 150$ 、好ましくは、 $0 \sim 120$ で行うことができる。塩基を使用する場合、反応性誘導体〔II〕の使用量は、アミン〔III〕に対して1～10倍モルの範囲が好ましく、より好ましくは、1～3倍モルである。塩基の使用量は、アミン〔III〕に対して1～10倍モルの範囲が好ましく、より好ましくは、1～3倍モルである。塩基を使用しない場合は、スルホン酸又は反応性誘導体〔II〕の使用量は、アミン〔III〕に対して等モル以下、好ましくは、0.5～0.1倍モルの範囲である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常、5分～70時間である。必要により、次いでそれ自体公知の方法で保護基を除去する。

製造法 2

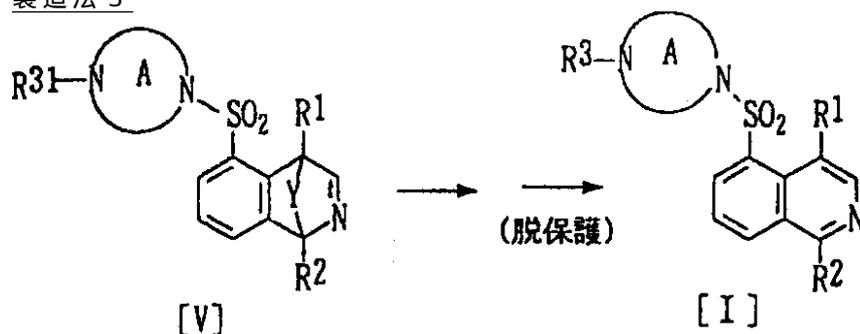
50



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{31} 、環Aは前記と同義。Yは、酸素原子、イオウ原子又は SO_2 を表す。) 10

一般式〔IV〕で表される化合物を酸処理又は加熱して芳香化し、必要により次いで保護基を除去することにより化合物〔I〕を製造する。本反応は、公知の方法(J.Chem.Soc.C.,1971,1227)に準じて行うことができる。

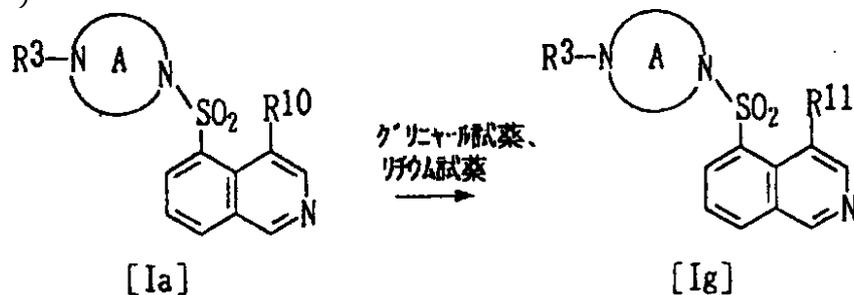
製造法3



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{31} 、環A、Yは、前記と同義。) 20

一般式〔V〕で表される化合物を酸処理又は加熱して芳香化し、必要により、次いで保護基を除去することにより化合物〔I〕を製造する。本反応は、公知の方法(J.Chem.Soc.C.,1971,1227)に準じて行うことができる。

製造法4(式〔I〕において、 R^2 が水素であり、かつ、 R^1 がハロゲン以外である化合物) 30



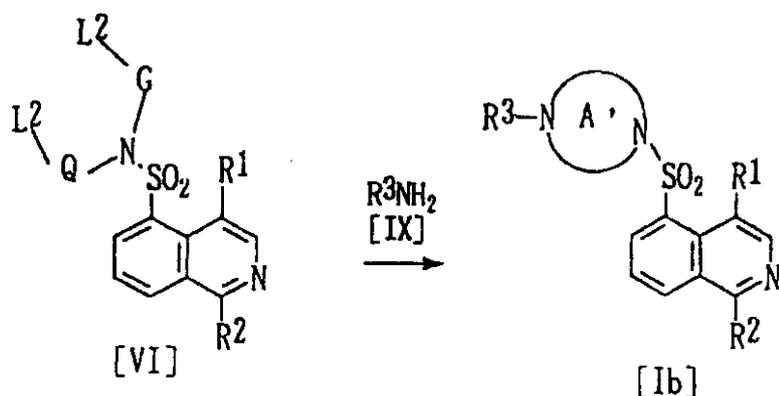
(式中、 R^3 、環Aは、前記と同義。 R^{11} は、 R^1 の前記定義のうちハロゲンを除いたもの、 R^{10} はハロゲンを表す。) 40

R^{10} で表されるハロゲンとしては、塩素又は臭素が好ましい。

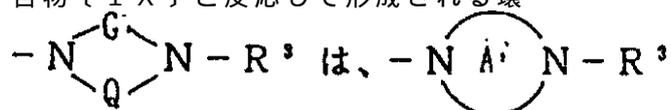
一般式〔Ia〕で表されるハロゲン体を R^{11} に対応するグリニヤール試薬若しくはアルキルリチウムなどの有機金属試薬、アルカリ金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、ナトリウムアルコラート(例、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート)などのアルカリ、又はシアン化カリウムで処理することにより化合物〔Ig〕(式〔I〕において R^2 が水素であり、かつ、 R^1 がハロゲン以外のもの)を製造する。本反応は、公知の方法(ヨーロッパ特許公開公報第429,341号)に準じて行うことができる。

環Aが非架橋環状アミノである化合物〔Ib〕は、以下のようにして製造することもできる。

製造法5(式〔I〕において、環Aが非架橋環状アミノである化合物) 50



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同義。Gは炭素数2～5のアルキレン、Qは炭素数1～4のアルキレンを表す。このようなアルキレンは、同一又は異なる1～4個の、環Aの置換基として定義した置換基を任意の位置に有していてもよい。ここに化合物〔VI〕が化合物〔IX〕と反応して形成される環

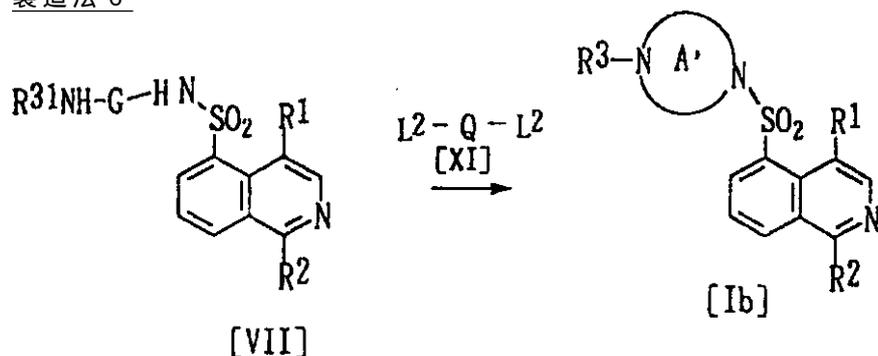


を表す。環A'は非架橋環状アミノ、 L^2 は脱離基を表す。)

脱離基としての L^2 は、塩素若しくは臭素等のハロゲン又はアセチルオキシ、メシルオキシ若しくはトシルオキシ等のアシルオキシを挙げることができる。

化合物〔VI〕(ハロゲン化物又は反応性誘導体)を化合物〔IX〕(R^3 に対応するアミン、 Guanidine又はアンモニア)と反応させることにより化合物〔Ib〕を製造する。本反応は、公知の方法(Acta.Chemica.Scand., 1991, 45, 621)に準じて行うことができる。

製造法 6



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{31} 、 L^2 、G、Qは、前記と同義)

化合物〔XI〕(ハロゲン化物又は反応性誘導体)と化合物〔VII〕とを反応させ、必要により、酸又はアルカリ処理して保護基を除去することにより化合物〔Ib〕を製造する。本反応は、公知の方法(Acta.Chemica.Scand., 1991, 45, 621)に準じて行うことができる。

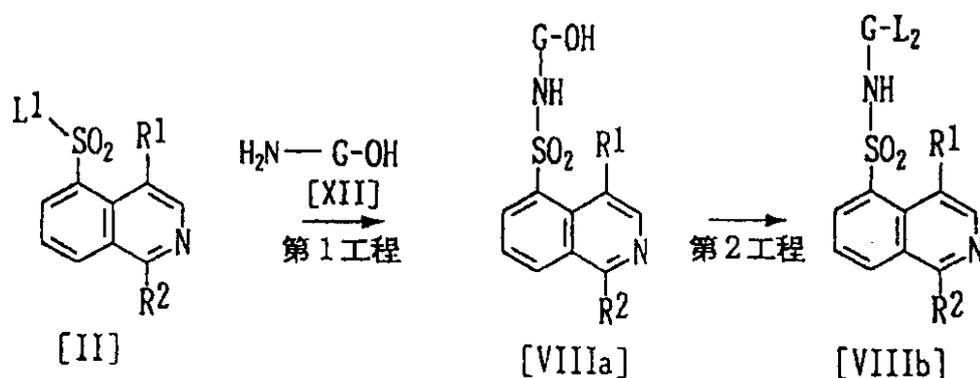
製造法 7

10

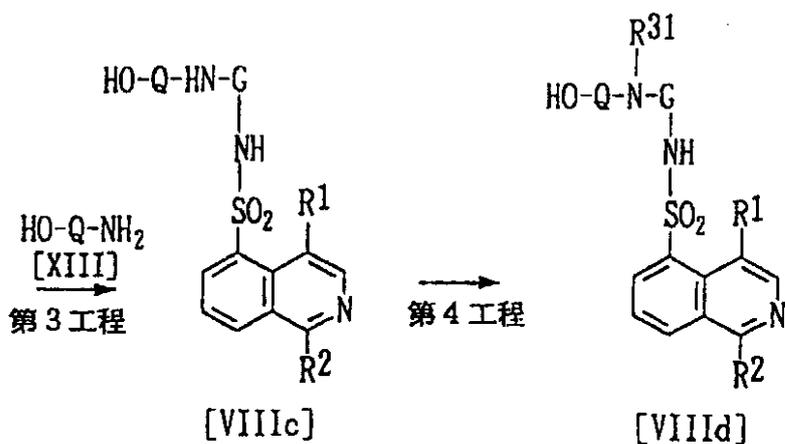
20

30

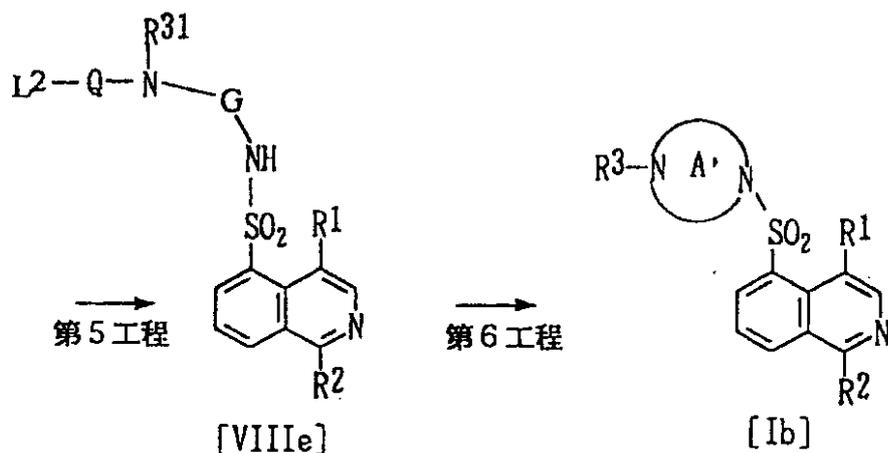
40



10



20



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{31} 、環 A' 、 G 、 Q 、 L^1 、 L^2 は、前記と同義。)

(第1工程) 式[XII]で表されるアミノアルキルアルコールと化合物[II]を製造法1と同様に反応させることにより、化合物[VIIIa]を製造する。

(第2工程) 化合物[VIIIa]のヒドロキシ基をそれ自体公知の方法で、ハロゲン(例、塩素、臭素)、アシルオキシ(例、トシルオキシ、メタンスルホニルオキシ、アセチルオキシ)に変換して、化合物[VIIIb]を製造する。

40

(第3工程) 化合物[VIIIb]とアミノアルキルアルコール[XIII]を適当な溶媒中、塩基の存在又は不存在下で、製造法1と同様に反応させることにより、化合物[VIIIc]を製造する。

(第4工程) 化合物[VIIIc]の2級アミノの窒素原子をそれ自体公知の方法で保護することにより、化合物[VIII d]を製造する。保護基としては、製造例1で例示したものをを用いることができる。

(第5工程) 常法に従い、化合物[VIII d]を[VIII e]に変換する。

(第6工程) 化合物[VIII e]を適当な溶媒中、塩基で処理し、必要により酸又はアルカリ処理して保護基を除去して化合物[Ib]を製造する。塩基としては、水素化ナト

50

リウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン等の有機第3級アミンを用いることができる。反応溶媒として製造法1で例示したものをを用い、同様の反応条件で反応させる。

化合物〔I b〕は、化合物〔V I I I d〕をトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルを用いて分子内脱水反応を行い、続いて保護基を除去することによっても得ることができる。

式〔I〕において、 R^1 がアルケニル又は $C_2 \sim C_6$ のアルキルである化合物は、上記のいずれかの方法で得た化合物〔I c〕（式〔I〕において、 R^1 がアルキニル）を還元することによっても製造することができる。例えば、化合物〔I c〕を炭酸バリウム又は炭酸カルシウムに担持したパラジウムやリンドラー触媒等を用い、メタノール、エタノール、酢酸エチル又はキノリン等を溶媒とし、常温常圧下、接触還元することにより R^1 がアルケニルの化合物を得ることができる。 R^1 がアルキニル又はアルケニルの化合物を白金、酸化白金、パラジウム・カーボン、ラネーニッケル等を触媒としてメタノール、エタノール又は酢酸等を溶媒として常温常圧下、又は必要により加熱、加圧して接触還元することにより R^1 がアルキルの化合物を得ることができる。

式〔I〕において、 R^1 がアルキルであり、かつ R^2 がヒドロキシ又はハロゲンの化合物は、上記のいずれかの方法で得た化合物〔I d〕（式〔I〕において、 R^1 がアルキル、 R^2 が水素を示す化合物）を酸化することによっても製造することができる。化合物〔I d〕を過酸化水素、過酸、tert-ブチルペルオキシド等の酸化剤を用い、酢酸、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒中で加熱し、イソキノリンN-オキシドとした後、無水酢酸中で加熱し、加水分解することにより R^2 がヒドロキシの化合物を得ることができる。また、イソキノリンN-オキシドをオキシ塩化リンや三臭化リンで加熱することにより R^2 がハロゲンの化合物を得ることができる。

式〔I〕において、環Aの窒素原子に置換基を有する化合物〔I e〕（式〔I〕において、 R^3 がアルキル又はアミノを示す化合物）は、上記のいずれかの方法で得た化合物〔I f〕（式〔I〕において、 R^3 が水素を示す化合物）に置換基を導入することによっても製造することができる。例えば、化合物〔I f〕を塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることにより、 R^3 がアルキルである化合物を得ることができる。また、化合物〔I f〕を塩基の存在下、イソウレア誘導体と反応させることにより、 R^3 がアミノである化合物を得ることができる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ、トリエチルアミン等の有機第3級アミン等を用いることができる。反応溶媒としては、エタノール、メタノール、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いることができる。化合物〔I f〕をS-メチルイソチオウレアやO-メチルイソウレア等と溶媒（テトラヒドロロン、エタノール又はメタノール等）中、室温又は加熱下で反応させることにより、 R^3 がアミノである化合物を得ることができる。

上記の製造法において、水酸基やアミノ基は、必要により、通常用いられる保護基で保護し、上記反応に付した後、酸処理、アルカリ処理、接触還元等のそれ自体公知の方法で保護基を除去することができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、トリフルオロアセチルを用いることができる。水酸基の保護基としては、メトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、tert-ブチル、ベンジル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等を用いることができる。ベンジル基で水酸基を保護した場合、接触還元の際、同時に脱ベンジル化を受け、遊離の水酸基となる。

出発原料〔I I〕は、参考例1と同様にして製造することができる。

出発原料〔I I I〕は、市販品を用いるか、又は参考例2と同様にして製造することができる。

出発原料〔I V〕と〔V〕は、「J.Chem.Soc.C.,1971,1227」の記載に従って製造することができる。

10

20

30

40

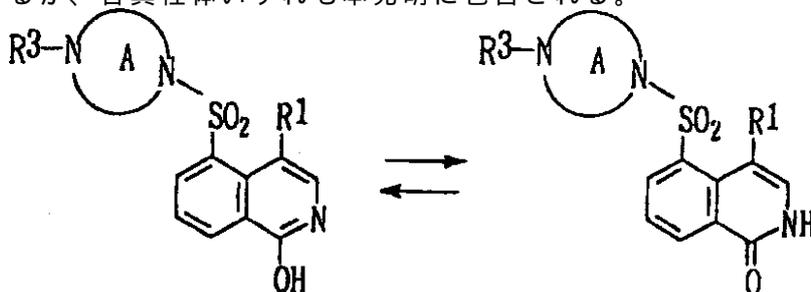
50

出発原料〔V I〕と〔V I I〕は、「Acta.Chemica.Scand.,1991,45,621」の記載に従って製造することができる。

出発原料〔I X〕と〔X I〕は、市販品を用いることができる。

出発原料〔X I I〕と〔X I I I〕は、市販品を用いることができる。

化合物〔I〕において、 R^2 がヒドロキシの化合物は、下記のように互変異性体が存在するが、各異性体いずれも本発明に包含される。



10

本発明化合物〔I〕には、不斉炭素を有し、光学異性体が存在するものもある。これらの各異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に包含される。通常はラセミ体で得られる。これらのラセミ体はそのままでも薬理活性を有するが、所望によりそれぞれの異性体に分割することができる。例えば、異性体混合物を公知の光学分割法、例えば、光学活性なカルボン酸（例、(+)-又は(-)-酒石酸、(+)-又は(-)-リンゴ酸）又は光学活性なスルホン酸（例、(+)-ショウノウスルホン酸）との塩を生成させ、分別結晶する方法、光学活性カラムを用いる方法によって分離することができる。また、光学異性体は、光学活性な原料化合物〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕、〔V I〕、〔V I I〕、〔X I I〕、〔X I I I〕又は〔I a〕（S配置又はR配置）を用いることにより得ることができる。本発明化合物〔I〕は、公知の方法により、前記した塩を形成させることができる。例えば、本発明化合物〔I〕の塩酸塩は、本発明化合物〔I〕を塩化水素のアルコール溶液又はエチルエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

20

本発明化合物〔I〕又はその塩を適当な溶媒（水も含む）から再結晶することにより溶媒和物（水和物も含む）が得られる場合がある。これらの溶媒和物も本発明に含まれる。例えば、本発明化合物〔I〕の水和物は、本発明化合物〔I〕を含水アルコールから再結晶することにより得られる場合がある。

30

本発明化合物は、結晶多形をとる場合がある。その結晶多形も本発明に含まれる。

このようにして製造される本発明化合物は、それ自体公知の手段により、遊離塩基の形又は酸付加塩の形で、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、分留、クロマトグラフィーにより単離精製することができる。

本発明化合物は、脳血管攣縮抑制作用を有するので、脳血管障害、特に脳出血後の脳血管攣縮による脳組織障害の予防・治療に有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%~99.5%、好ましくは0.5%~90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。中でも、静脈内投与又は経口投与が好ましい。

40

医薬としての用量は、年齢、体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、脳血管攣縮予防・治療剤としては、成人に対して本発明の有効成分量として、静脈内投与の場合、1日あたり、0.1~100mg/ヒトの範囲、好ましくは、1~30mg/ヒトの範囲である。経口投与の場合、1日あたり、1~1,000mg/ヒトの範囲、好ましくは、10~30mg/ヒトの範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に

50

分割して投与することもできる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は本発明化合物を適当な細かさにするにより製造される。散剤は本発明化合物を適当な細かさとし、ついで同様に細かくした医薬用担体、例えば、澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混じてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えば、ゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えば、コロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、を添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、本発明化合物の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。錠剤は賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、ついで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。粉末混合物は、適当に粉末化された物質を上記の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えば、ベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム）をも併用してもよい。粉末混合物は、まず結合剤、例えば、シロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルその他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物をついで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また本発明化合物は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠してもよい。シェラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆のようなものも用いる。他の経口投与剤型、例えば、溶液、シロップ、エリキシルなどもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、本発明化合物を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、本発明化合物を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパミント油、サッカリン）、その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要とあらば、経口投与のための用量単位処方、マイクロカプセル化してもよい。該処方はまた被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋め込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

組織内投与は、皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば、溶液や懸濁剤の形態を用いることにより行うことができる。これらのものは、本発明化合物の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば、水性や油性の媒体に懸濁し又

10

20

30

40

50

は溶解し、ついで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に安定剤、保存剤、乳化剤等を併用することもできる。

直腸投与は、本発明化合物を低融点の、水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール、登録商標）、高級エステル類（例えばパルミチン酸ミリスチルエステル）及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤を用いることによって行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、代表的な原料の製造を参考例を以て、本発明化合物の製造を実施例を以て及び代表的化合物の製剤例、試験例を掲げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに

10

限定されるものではない。なお、比旋光度は20 で測定した。
以下の実施例中、実施例2～11、14、17～20、23、25、27～30、32、34～38及び47は、特許請求の範囲外の参考例である。

参考例1

5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン

(1) 4-メチル-5-ニトロイソキノリン

濃硫酸45mlに4-メチルイソキノリン（Tetrahedron 1982,38,3347に従って製造）12.75gを氷冷下に加えた後、硝酸カリウム9.02gを濃硫酸34mlに溶かした液を0 以下で滴下した。30分間攪拌後、反応液をアンモニア水を含む氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ

20

マトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、淡黄色結晶12.0gを得た。

(2) 5-アミノ-4-メチルイソキノリン

(1)で得た4-メチル-5-ニトロイソキノリン12.0gのメタノール溶液120mlに酸化白金0.73gを加え、25 、1気圧の水素雰囲気下で2時間接触還元した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/アセトン=9/1）で精製し、淡褐色結晶9.12gを得た。

(3) 5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン

(2)と同様にして得た5-アミノ-4-メチルイソキノリン11.5gの濃塩酸懸濁液に-5 で亜硝酸ナトリウム7.2gを溶かした水溶液36mlを滴下した後、1時間攪拌した。この反応液を室温で亜硫酸ガスを飽和した酢酸200mlと塩化第二銅水和物4.1gからなる混合液へ滴下した。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、重曹水でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、得られた粗結晶をベンゼンで再結晶し、目的化合物（淡黄色結晶）8.1gを得た。

30

融点 113～118

参考例2

(S)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸塩

(1) (S)-3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[2-(N-p-トルエンスルホニル)アミノプロピル]アミノ]-1-プロパノール

L-アラニノールを常法通り、N,0-ジトシル化し、この0-トシルについて3-アミノ-1-プロパノールとの置換反応を行った。即ち、L-アラニノール3.2gのピリジン50ml溶液に、氷冷下、トシルクロライド17.7gを加え、室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮した後、エーテルを加え、1N-塩酸及び水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン150mlに溶解し、氷冷下、3-アミノプロパノールを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール/アンモニア水=8:1:0.1）で精製し、(S)-3-[N-[2-[N-[(p-トルエン)スルホニル]アミノ]プロピル]アミノ]-1-プロパノール10.2g（褐色油状物）を得た。この化合物10.2gをジオキサン-水（2:1）の混合溶液90mlに溶解し、氷冷下、1N-水酸化ナトリウム水溶液50mlとジ-tert-ブチルジカーボネート11.6gを加え、室温下一夜攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルム-水を加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和し

40

50

た後、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥後、濾過し、濾液を減圧留去し、(S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-[N-(p-トルエン)スルホニル]アミノ]プロピル]アミノ]-1-プロパノール(淡黄色油状物)13.7gを得た。これは精製せずに次の反応に用いた。

(2) (S)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸塩

(1)で得た化合物13.7gのテトラヒドロフラン溶液にトリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)を一気に加え、ドライヤーで加熱しながら20分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、無色油状物13.1gを得た。これを30%臭化水素の酢酸溶液180mlに溶解し、室温下30分間攪拌した。次いでフェノール13.4gを加え、60℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に少量のエタノールを加え析出した結晶を濾取し乾燥し、(S)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸塩6.44g(白色結晶)を得た。

$[\alpha]_D^{20}$: -13.60° (c=1.12, H₂O)

参考例3

2,7-ジメチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸

D-アラニノールの代わりに3-アミノブタン-1-オールを用い、参考例2と同様にして標題化合物を得た。

実施例1

ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

(1) 1-(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン1gとトリエチルアミン0.97gを溶かしたクロロホルム溶液30mlに氷冷下、5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン1gを加え、18時間攪拌した。反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物1.38gを得た。この油状物をエタノール30mlに溶かし、1N-塩酸20mlを加え、1時間環流した。反応液を濃縮した後、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、乾燥、留去し、白色結晶0.72gを得た。

(2) この結晶をクロロホルムに溶かし、塩化水素ガスで飽和したエタノール溶液を加え、濃縮し、析出した白色結晶を目的化合物として濾取した(0.8g)。

元素分析値(C₁₅H₁₉N₃O₂・2HCl・H₂Oとして)

計算値(%) C:45.42 H:5.80 N:10.61

実測値(%) C:45.82 H:5.69 N:10.56

IRスペクトル(KBr): (cm⁻¹) 3300, 1639, 1615, 1472, 1333, 1146, 764

実施例2

1-[(4-ブロモ-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

ピペラジン0.56gとトリエチルアミン0.66gのクロロホルム溶液に氷冷下、(4-ブロモ-5-クロロスルホニル)イソキノリン(特開平2-67274号公報に従って合成)1.0gを加え、2時間室温で攪拌した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、さらに実施例1(2)と同様に処理し、目的化合物0.45g(白色結晶)を得た。

融点 230-235

元素分析値(C₁₃H₁₄BrN₃O₂S・2HCl・1/2H₂Oとして)

計算値(%) C:35.62 H:3.87 N:9.59

実測値(%) C:35.38 H:3.63 N:9.45

実施例3

1-[(4-エチニル-5-イソキノリニル)スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

(1) 1-(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン2.72gとトリエチルアミン2.74gのクロロホルム溶液30mlに氷冷下、(4-ブロモ-5-クロロスルホニル)イソ

10

20

30

40

50

キノリン4.17gを加え、室温で12時間攪拌した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/アセトン = 19/1）で精製し、白色結晶の1-（tert-ブトキシカルボニル）-4- [（4-プロモ-5-イソキノリニル）スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン4.51gを得た。

（2）この化合物2.72g、ジクロロピス（トリフェニルホスフィン）パラジウム0.12g、ヨウ化銅0.06gのトリエチルアミン5mlの懸液にトリメチルシリルアセチレン1.14gを加え、封管中80℃で12時間攪拌した。反応液を濾過後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/アセトン = 9/1）で精製した後、得た結晶をメタノールに溶かし、1N-水酸化カリウム水溶液20mlを加え、室温で5分間攪拌後、水を加え、抽出、乾燥、濃縮し、1-（tert-ブトキシカルボニル）-4- [（4-エチニル-5-イソキノリニル）]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン2.06gを得た。

（3）この化合物0.24gのクロロホルム溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸2mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、2N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮し、さらに実施例1（2）と同様に処理し、目的化合物を白色結晶として0.16g得た。

融点 190-196

元素分析値（ $C_{16}H_{17}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として）

計算値（%） C:45.29 H:5.46 N:9.90

実測値（%） C:45.61 H:5.82 N:9.49

実施例 4

1- [（4-エチニル-5-イソキノリニル）スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

実施例3（2）で得た1-（tert-ブトキシカルボニル）-4- [（4-エチニル-5-イソキノリニル）]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.62gのメタノール溶液30mlに酸化パラジウム0.062gを加え、水素雰囲気下、25分間接触還元した後、濾過、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/アセトン = 9/1）で精製した。得られた結晶のエタノール溶液に1N-塩酸を加え、3時間還流した後、濃縮し、2N-水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。濃縮、乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 9/1）で精製し、さらに実施例1（2）と同様に処理し、目的化合物0.14g（白色結晶）を得た。

融点 210-215

元素分析値（ $C_{16}H_{19}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として）

計算値（%） C:47.02 H:5.63 N:10.29

実測値（%） C:46.98 H:5.90 N:10.24

実施例 5

1- [（4-エチル-5-イソキノリニル）スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

実施例4と同様に1-（tert-ブトキシカルボニル）-4- [（4-エチニル-5-イソキノリニル）]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.25gを用いて10時間接触還元し、後処理することにより、目的化合物を白色結晶として0.082g得た。

元素分析値（ $C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として）

計算値（%） C:46.80 H:6.09 N:10.24

実測値（%） C:46.50 H:5.75 N:10.47

IRスペクトル（KBr）：（ cm^{-1} ）3400, 1644, 1615, 1468, 1335, 1144, 1011, 589

実施例 6

ヘキサヒドロ-4- [（4-メチル-5-イソキノリニル）スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン-1-カルボキシイミダミド二塩酸塩

S-メチルイソチオウレア硫酸塩を常法（第4版実験化学講座22,有機合成IV,1992年,228頁）に従い、ベンジルオキシカルボニル化し、4倍モルのホモペラジンとテトラヒドロフラン中で反応させ、ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-カルボキシイミダミドを得た。

この化合物0.68gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.5gを用いて実施例1と同様に反応させ、目的化合物を白色結晶として0.16g得た。

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_5O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:42.07 H:5.92 N:15.34

実測値 (%) C:42.73 H:5.46 N:15.27

IRスペクトル (KBr): (cm^{-1}) 3300, 1653, 1607, 1327, 1148, 569

実施例 7

ヘキサヒドロ-1-[(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン2.25gのピリジン懸濁液30mlに無水酢酸2.0gを加え、60 で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、重曹水でアルカリ性とした後、クロロホルム抽出、乾燥、濃縮し、1-アセチル-ヘキサヒドロ-4-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン1.91gを油状物として得た。

この化合物1.91gを酢酸30mlに溶解し、室温で30%過酸化水素水0.94gを加え、70 で16時間攪拌した。反応液を水にあげ、炭酸カリウムでアルカリ性とし、生じた結晶を濾過し、白色結晶の5-(4-アセチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)スルホニル-4-メチルイソキノリン-2-オキシド1.87gを得た。

この化合物1.87gの無水酢酸40ml溶液を4時間還流した後、濃縮した。残渣をメタノール20mlに溶かし、2N-水酸化ナトリウム水溶液10ml加え、60 で5分間攪拌した後、水にあげ、1N-塩酸で酸性にし、クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=17/1)で精製し、1-アセチル-ヘキサヒドロ-4-[(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピンを1.15g得た。この化合物の1N-塩酸の懸濁液を11時間還流した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)で精製し、実施例1(1)と同様に処理し、目的化合物0.487gを白色結晶として得た。

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_3S \cdot HCl$ として)

計算値 (%) C:50.34 H:5.63 N:11.74

実測値 (%) C:49.80 H:5.57 N:11.37

IRスペクトル (KBr): (cm^{-1}) 1636, 1593, 1323, 1146, 1011, 762, 596

実施例 8

ヘキサヒドロ-1-[[4-(1-プロピニル)-5-イソキノリニル] スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

1-(トリメチルシリル)-1-プロピン0.24gと1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(4-プロモ-5-イソキノリル) スルホニル]ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.55gを用いて、実施例3と同様にして、目的化合物0.23g(白色結晶)を得た。

融点 250 (分解)

元素分析値 ($C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.40 H:5.60 N:11.20

実測値 (%) C:54.29 H:5.60 N:11.28

実施例 9

3-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -3,6-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン塩酸塩

3-ベンジル-6-エトキシカルボニル-3,6-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン(特開昭64-16783号公報の例2に従って合成)0.4gの酢酸10ml溶液に酸化白金0.4gを加え、4気圧で15時間水素添加した後、濾過した。濾液を濃縮し、重曹水でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、6-エトキシカルボニル-3,6-ジアザピシクロ-[3.2.2]ノナン0.2gを得た。この化合物を実施例1(1)と同様に、5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.336gと反応させ、6-エトキシカルボニル-3-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -3,6-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン(微黄色結晶)0.5gを得た

。この化合物を30%臭化水素の酢酸溶液に加え、6時間還流した。反応液を濃縮し、残渣に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 90/10/1）で精製した後、実施例1(2)と同様に処理し、目的の塩酸塩0.3g（微褐色結晶）を得た。

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.91 H:6.27 N:10.89

実測値 (%) C:52.95 H:6.01 N:10.72

IRスペクトル (KBr): (cm^{-1}) 3480, 3350, 1641, 1610, 1309, 1149, 1034, 765, 652

実施例 1 0

10

6-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -3,6-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン塩酸塩

3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,6-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン (特開昭64-16783号公報に準じた方法で合成) 0.35gを用いて、実施例1と同様に5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.374gと反応させ、その後トリフルオロ酢酸で保護基を外し、さらに塩酸塩とすることにより、目的化合物0.4g（微褐色結晶）を得た。

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.91 H:6.27 N:10.89

実測値 (%) C:53.23 H:6.15 N:10.76

IRスペクトル (KBr): (cm^{-1}) 3480, 3350, 1641, 1610, 1309, 1151, 1034, 765, 652

20

実施例 1 1

6-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -6,8-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩

6,8-ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン (「J. Med. Chem. 1991, 34, 662」に従って合成) 3.34gを用いて、実施例1と同様にして、目的化合物0.2g（微褐色結晶）を得た。

融点 249-253

元素分析値 ($C_{17}H_{21}N_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:46.36 H:7.17 N:9.54

実測値 (%) C:46.72 H:7.22 N:9.14

実施例 1 2

30

(S) - (+) -ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

参考例2で得た化合物(S)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸塩24.0gのテトラヒドロフラン40ml懸濁液に氷冷下、水酸化ナトリウム1.16g及び0.1N-水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、次にジ-tert-ブチルジカーボネート1.58gを滴下し、室温下一夜攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムで抽出した抽出液を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1）で精製して無色油状物1.5gを得た。これを実施例1と同様に5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン2.50gと反応させ、目的化合物0.53g（白色結晶）を得た。

融点 146-150

40

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.40 H:6.47 N:11.24

実測値 (%) C:51.40 H:6.68 N:11.26

[α]_D: +16.05° (c=1.07, H₂O)

実施例 1 3

1-[(4-ブロモ-5-イソキノリニル) スルホニル] -ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

ホモピペラジン1.5gの塩化メチレン溶液にトリエチルアミン、4-ブロモ-5-クロロスルホニルイソキノリンを添加し、室温攪拌、後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1）により精製後、実施例1と同様に処理し、目的化合

50

物0.55g (白色結晶)を得た。

融点 250-260 (分解)

元素分析値 ($C_{14}H_{16}BrN_3O_2S \cdot 2HCl$ として)

計算値 (%) C:37.94 H:3.64 N:9.48

実測値 (%) C:37.65 H:3.94 N:9.39

実施例 14

ヘキサヒドロ-1-[(4-メトキシ-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

金属ナトリウム0.35gをメタノールに溶解し、これに1-(4-ブromo-5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン2.35g、銅粉60mgを加え48時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得た残渣に氷水、クロロホルムに加え、クロロホルム層を抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた油状物0.3gを塩化メチレンに溶解し、トリフルオロ酢酸3mlを滴下、室温にて2時間攪拌後、氷水を加え、炭酸カリウムにて弱アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、常法に従って塩酸塩とし、目的化合物0.1g(白色結晶)を得た。

10

融点 274-276 (分解)

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_3S \cdot 2HCl$ として)

計算値 (%) C:45.69 H:5.37 N:10.66

実測値 (%) C:45.50 H:5.27 N:10.36

20

実施例 15

1-[(4-フルオロ-5-イソキノリニル)スルホニル]-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

4-ブromoイソキノリン25g(J. Am. Chem. Soc., 1942, 64, 783; 1951, 73, 687の合成法に準じ合成)を用い、4-フルオロイソキノリン5.87gを得た。この化合物を用いて参考例1と同様に処理して得られた5-クロロスルホニル-4-フルオロイソキノリン1.0gと1-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン1.6gを用い、実施例1と同様に反応させ、後処理して目的化合物1.40g(白色結晶)を得た。

融点 255-260 (分解)

元素分析値 ($C_{14}H_{16}FN_3O_2S \cdot 2HCl$ として)

計算値 (%) C:43.99 H:4.75 N:10.99

実測値 (%) C:43.72 H:4.68 N:10.85

30

実施例 16

1-[(4-クロロ-5-イソキノリニル)スルホニル]-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

4-クロロイソキノリン2.08g(J. Org. Chem., 1961, 26, 468に準じ合成)を用い、参考例1と同様に処理して得られた4-クロロ-5-クロロスルホニルイソキノリン1.30gと1-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン1.20gを用い、実施例1と同様にして、目的化合物0.80g(白色結晶)を得た。

融点 251-253 (分解)

元素分析値 ($C_{14}H_{16}ClN_3O_2S \cdot 2HCl$ として)

計算値 (%) C:42.17 H:4.55 N:10.54

実測値 (%) C:42.19 H:4.57 N:10.24

40

実施例 17

3-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

2-メチルピペラジン0.60gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.49gを用い、実施例1と同様にして、目的化合物0.47g(白色結晶)を得た。

融点 245-250 (分解)

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_2S \cdot 2HCl$ として)

計算値 (%) C:47.62 H:5.59 N:11.11

50

実測値 (%) C:47.53 H:5.27 N:11.12

実施例 1 8

2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン0.40gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.49gを用い、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.3g (白色結晶)を得た。

融点 250-255 (分解)

元素分析値 (C₁₅H₁₉N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:47.62 H:5.59 N:11.11

実測値 (%) C:47.54 H:5.81 N:10.85

10

実施例 1 9

3,5-ジメチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

2,6-ジメチルピペラジン0.23gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.48gを用い、実施例 1 と同様にして目的化合物0.47g (白色結晶)を得た。

融点 266-274 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.89 H:6.14 N:10.67

実施例 2 0

トランス-2,5-ジメチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

20

トランス-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン0.34gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.64gを用い、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.43g (白色結晶)を得た。

融点 260-271 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.79 H:6.03 N:10.57

実施例 2 1

ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

30

アメリカ特許US 3,040029号に従って合成したヘキサヒドロ-5-メチル-1H-1,4-ジアゼピンの1位を保護した1-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-5-メチル-1H-1,4-ジアゼピン0.64gを用いて、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.27g (白色結晶)を得た。

融点 270-275 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.84 H:6.14 N:10.63

実施例 2 2

ヘキサヒドロ-6-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

40

アメリカ特許US 3,040029号に従って合成したヘキサヒドロ-6-メチル-1H-1,4-ジアゼピン0.64gを用い、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.79g (白色結晶)を得た。

融点 264-271 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.98 H:6.02 N:10.72

実施例 2 3

シス-2,5-ジメチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン二塩酸塩

50

シス-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン0.43gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.48gを用い、実施例1と同様にして、目的化合物0.2g(白色結晶)を得た。

融点 258-263 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.69 H:6.15 N:10.61

実施例 2 4

ヘキサヒドロ-5-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩

10

アメリカ特許US 3,040,029号に従って合成したヘキサヒドロ-5-メチル-1H-1,4-ジアゼピン0.29gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.48gを用い、実施例1と同様にして目的化合物0.3g(白色結晶)を得た。

融点 271-274 (分解)

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · 2HClとして)

計算値 (%) C:48.98 H:5.91 N:10.71

実測値 (%) C:48.83 H:6.11 N:10.46

実施例 2 5

6-フルオロ-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

20

「J. Med. Chem., 1990, 33, 142」に従って合成した6-フルオロ-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.65gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.72gを用いて実施例1と同様にして、目的化合物0.35g(白色結晶)を得た。

融点 184-185

元素分析値 (C₁₅H₁₈FN₃O₂S · HClとして)

計算値 (%) C:50.07 H:5.32 N:11.68

実測値 (%) C:49.86 H:5.51 N:11.59

実施例 2 6

ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

30

「J. Med. Chem., 1990, 33, 142」に準じて合成したヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン2.8gの4位を保護した4-(tert-ブトキシカルボニル)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン1.07gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン1.21gを用い、実施例1と同様にして、目的化合物0.27g(白色結晶)を得た。

融点 156-162

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · HClとして)

計算値 (%) C:54.00 H:6.23 N:11.81

実測値 (%) C:53.89 H:6.38 N:11.64

実施例 2 7

(S)-3-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩

40

(S)-2-メチルピペラジン0.60gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.49gを用い、実施例1と同様にして目的化合物0.66g(白色結晶)を得た。

融点 270-273 (分解)

元素分析値 (C₁₅H₁₉N₃O₂S · HClとして)

計算値 (%) C:52.70 H:5.90 N:12.29

実測値 (%) C:52.85 H:5.78 N:12.39

[α]_D: -13.26°

実施例 2 8

(R)-3-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩

(R)-2-メチルピペラジン0.50gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.40gを用

50

い、実施例 1 と同様にして目的化合物0.52g (白色結晶) を得た。

融点 270-273 (分解)

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.35 H:6.03 N:11.97

実測値 (%) C:51.78 H:6.26 N:11.71

[α]_D: +17.97°

実施例 2 9

(S)-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン1.0gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン1.21gを用い、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.85g (白色結晶) を得た。 10

融点 271-275 (分解)

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl$ として)

計算値 (%) C:52.70 H:5.90 N:12.29

実測値 (%) C:52.40 H:5.63 N:12.00

[α]_D: -14.23° (c=1.02, H₂O)

実施例 3 0

(R)-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩

(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン0.34gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.40gを用い、実施例 1 と同様にして、目的化合物0.15g (白色結晶) を得た。 20

融点 271-275 (分解)

元素分析値 ($C_{15}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl$ として)

計算値 (%) C:52.70 H:5.90 N:12.29

実測値 (%) C:52.37 H:5.66 N:12.17

実施例 3 1

(R)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

製法 1

D-アラニノール15.0gを用いて参考例 2 及び実施例 1 2 と同様にして目的化合物1.42g (白色結晶) を得た。 30

融点 146-150

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.19 H:6.58 N:10.97

実測値 (%) C:50.15 H:6.55 N:10.82

[α]_D: -18.05° (c=1.14, H₂O)

製法 2

(1) D-アラニノール1.0gの塩化メチレン50ml溶液にトリエチルアミン2.02gを加え、氷冷下、5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン3.22gを加え、2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、(R)-2-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]アミノ-1-プロパノール(白色結晶)3.0gを得た。 40

(2) (1)で得た化合物1.1gのピリジン8ml溶液にp-トルエンスルホニルクロライド0.82gを加え一晩攪拌した。ピリジンを留去し、残渣に水を加えクロロホルムにて抽出後、乾燥、濃縮した。これをテトラヒドロフラン8mlに溶解し、3-アミノ-1-プロパノール0.80gを加え室温にて3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/1)で精製し、(R)-3-[N-[2-[[4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]アミノ]プロピル]アミノ]-1-プロパノール(淡黄色油状物)1.3gを得た。

(3) (2)で得た化合物5.8gのテトラヒドロフラン60ml溶液に0.1N-水酸化ナトリウム50m 50

lを加え、氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネート3.75gのテトラヒドロフラン40ml溶液を滴下し2時間攪拌した。溶媒を留去しクロロホルムにて抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=20/1）で精製し、(R)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-[[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]アミノ]プロピル]アミノ]-1-プロパノール7.34g（淡黄色油状物）を得た。

(4)(3)で得た化合物1.8gの無水テトラヒドロフラン30ml溶液にトリフェニルホスフィン1.62g、アゾジカルボン酸ジエチル1.07gを加え、20分加温した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸10mlを加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にてアルカリ性とし塩化メチレンにて抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1）で精製した後、実施例1(2)と同様にして、塩酸塩として目的化合物0.9g（白色結晶）を得た。

融点 146-150

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · HCl · 2H₂Oとして)

計算値 (%) C:49.03 H:6.69 N:10.72

実測値 (%) C:48.70 H:6.69 N:10.80

[]_D: -17.50° (c=1.11, H₂O)

実施例32

2-メチル-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.68gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.72gを用い、実施例1と同様にして目的化合物0.38g（白色結晶）を得た。

融点 208-210（分解）

元素分析値 (C₁₇H₂₃N₃O₂S · HClとして)

計算値 (%) C:55.20 H:6.54 N:11.36

実測値 (%) C:55.30 H:6.83 N:11.08

実施例33

5,7-ジメチル-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

5,7-ジメチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン0.77gと5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.48gを用い、実施例1と同様にして、目的化合物0.50g（白色結晶）を得た。

融点 280-282（分解）

元素分析値 (C₁₇H₂₃N₃O₂S · HClとして)

計算値 (%) C:55.20 H:6.54 N:11.36

実測値 (%) C:54.96 H:6.44 N:11.10

実施例34

ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-2-フェニル-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

フェニルグリシノール20.2gを用いて実施例12と同様に行い、目的化合物0.15g（白色結晶）を得た。

融点 218-221

元素分析値 (C₂₁H₂₃N₃O₂S · HCl · 2H₂Oとして)

計算値 (%) C:55.56 H:6.22 N:9.26

実測値 (%) C:55.55 H:5.68 N:9.36

実施例35

(R)-(-)-ヘキサヒドロ-1-[(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

(R)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン1.76gを用い、実施例7と同様にして目的化合物0.65g（淡黄色結晶）

10

20

30

40

50

を得た。

融点 232-235 (分解)

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.06 H:6.03 N:11.16

実測値 (%) C:51.17 H:6.08 N:11.04

[α]_D: - 32.14° (c=1.04, H₂O)

実施例 3 6

(S)-(+) -ヘキサヒドロ-1-[(1-ヒドロキシ-4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -7-メチル-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

(S)-(+) -ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン1.06gを用い、実施例 7と同様にして目的化合物0.30g (白色結晶) を得た。 10

融点 215-218 (分解)

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値 (%) C:45.12 H:6.63 N:9.87

実測値 (%) C:45.25 H:6.30 N:9.52

[α]_D: + 26.66° (c=1.13, H₂O)

実施例 3 7

3-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -3,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩 20

3-ベンジル-6-メトキシカルボニル-3,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (特開昭64-16783号公報に準じた方法で合成) 3.8gを用い、実施例 9と同様にして目的化合物2.50g (白色結晶) を得た。

融点 243-245

元素分析値 ($C_{16}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 2/3H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.52 H:5.88 N:11.48

実測値 (%) C:52.50 H:5.97 N:11.04

実施例 3 8

6-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -3,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩 30

3-(tert-ブトキシカルボニル)-3,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (特開昭64-16783号公報に準じた方法で合成) 1.0gを用い、実施例 10と同様にして、目的化合物1.5g (微褐色結晶) を得た。

融点 200-205

元素分析値 ($C_{16}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.45 H:6.09 N:11.03

実測値 (%) C:50.36 H:6.10 N:10.89

実施例 3 9

3,5-ジメチル-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル) スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩 40

参考例 3 で得た2,7-ジメチル-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸1.5gのピリジン30ml懸濁液に1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン1.58gを加え、次いで5-クロロスルホニル-4-メチルイソキノリン0.84gを加え室温下、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムにて抽出後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1) で精製し、常法通り塩酸塩とし、目的化合物0.70g (白色結晶) を得た。

融点 287-290 (分解)

元素分析値 ($C_{17}H_{23}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.89 H:6.65 N:11.09

実測値 (%) C:53.79 H:6.47 N:11.35 50

実施例 4 0

ヘキサヒドロ-3-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

実施例 1 2 と同様に合成したヘキサヒドロ-2-メチル-1H-1,4-ジアゼピン臭化水素酸塩0.72gを用い、実施例39と同様にして、目的化合物0.53g(白色結晶)を得た。

融点 290-294 (分解)

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.40 H:6.47 N:11.23

実測値 (%) C:51.98 H:6.95 N:11.18

実施例 4 1

(S)-(-)-ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに3-(S)-アミノブタン-1-オール(「J.Org.Chem.,1977,42,1650」に従って合成)2.0gを用い、3-アミノ-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて、実施例31の製法2と同様にして目的化合物1.10g(白色結晶)を得た。

融点 282-285

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.67 H:6.35 N:11.52

実測値 (%) C:52.79 H:6.19 N:11.51

$[\alpha]_D^{20}$: - 1.74° (c=1.03, H₂O)

実施例 4 2

(R)-(+)-ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに3-(R)-アミノブタン-1-オール(「J.Org.Chem.,1977,42,1650」に従って合成)2.0gを用い、3-アミノ-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例31の製法2と同様にして目的化合物1.20g(白色結晶)を得た。

融点 278-282 (分解)

元素分析値 ($C_{16}H_{21}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:50.19 H:6.58 N:10.97

実測値 (%) C:50.01 H:6.14 N:10.91

$[\alpha]_D^{20}$: + 2.53° (c=1.02, H₂O)

実施例 4 3

2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール1.30gを用い、3-アミノ-1-プロパノールの代わりに2-アミノエタノールを用いて、実施例31の製法2と同様にして、目的化合物0.30g(白色結晶)を得た。

融点 279-282 (分解)

元素分析値 ($C_{17}H_{23}N_3O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 (%) C:52.63 H:6.76 N:10.83

実測値 (%) C:52.22 H:6.83 N:10.63

実施例 4 4

2,7-ジメチル-ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに2-アミノブタン-1-オール1.0gを用い、さらに3-アミノ-1-プロパノールの代わりに1-アミノ-2-プロパノールを用い、実施例31の製法2と同様にして、目的化合物0.60g(白色結晶)を得た。

融点 256-260 (分解)

元素分析値 ($C_{17}H_{23}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.89 H:6.65 N:11.09

10

20

30

40

50

実測値 (%) C:54.19 H:6.57 N:11.14

実施例 4 5

(R) - (+) -ヘキサヒドロ-5-メチル-1- [(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに2-アミノエタノール0.83gを用い、3-アミノ-1-プロパノールの代わりに3-(R)-アミノブタン-1-オール(「J.Org.Chem.,1977,42,1650」に従って合成)を用いて、実施例31の製法2と同様にして目的化合物0.41g(白色結晶)を得た。

融点 284-288

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · HCl · 1/2H₂Oとして)

計算値 (%) C:52.67 H:6.35 N:11.52

実測値 (%) C:52.36 H:6.10 N:11.37

[α]_D: + 3.61° (c=1.05, H₂O)

実施例 4 6

(S) - (-) -ヘキサヒドロ-5-メチル-1- [(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩

D-アラニノールの代わりに2-アミノエタノール0.50gを用い、3-アミノ-1-プロパノールの代わりに3-(S)-アミノブタン-1-オール(「J.Org.Chem.,1977,42,1650」に従って合成)を用いて、実施例31の製法2と同様にして目的化合物0.27g(白色結晶)を得た。

融点 283-284

元素分析値 (C₁₆H₂₁N₃O₂S · HCl · H₂Oとして)

計算値 (%) C:51.40 H:6.47 N:11.23

実測値 (%) C:51.28 H:6.16 N:11.11

[α]_D: - 4.00° (c=1.10, H₂O)

実施例 4 7

(S) - (+) -2-(4-アミノブチル) -ヘキサヒドロ-1- [(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル] -1H-1,4-ジアゼピン三塩酸塩

(1) アルゴン気流下、N-tert-ブトキシカルボニル-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン5.0gのテトラヒドロフラン3ml溶液に、氷冷下1M-ボラン-テトラヒドロフランコンプレックス20mlを滴下し、室温にて、1.5時間攪拌した。反応液に水-テトラヒドロフラン10mlを加え、水層を無水炭酸カリウムで飽和させ、有機層を分離して除き、水槽をエーテルで3回抽出後、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し氷冷下25%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、室温下2時間攪拌後、濃縮して(S)-2-アミノ-6-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-ヘキサノール(無色油状物)2.15gを得た。

(2) D-アラニノールの代わりに(1)で得た化合物2.15gを用い、実施例31の製法2と同様にして、目的化合物0.47g(白色結晶)を得た。

融点 232-240 (分解)

元素分析値 (C₁₉H₂₈N₄O₂S · 3HCl · 9/2H₂Oとして)

計算値 (%) C:40.25 H:7.11 N:9.88

実測値 (%) C:40.03 H:7.67 N:9.74

[α]_D: + 30.68° (c=1.15, CH₃OH)

製剤例 1

処方(1ml中)

実施例21の化合物 3mg

塩化ナトリウム 9mg

注射用水 適量

1ml

10

20

30

40

50

調製法

実施例 26 の化合物及び塩化ナトリウムを注射用水に溶解後、メンブランフィルター（0.22 μm）を用いて濾過を行い、アンプルに充填後、滅菌を行い水性注射剤とする。

製剤例 2

処方（1バイアルあたり）

実施例26の化合物	3mg
マンニトール	50mg

調製法

実施例 26 の化合物及びマンニトールを注射用水に溶解後、メンブランフィルター（0.22 μm）を用いて無菌濾過を行い、バイアルに充填後、常法により凍結乾燥を行い、用時溶解型注射剤とする。

10

製剤例 3

処方（1錠 180mg中）

実施例31の化合物	10mg
乳糖	100mg
トウモロコシ澱粉	55mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9mg
ポリビニルアルコール（部分ケン化物）	5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

調製法

ポリビニルアルコール及びステアリン酸マグネシウムを除く上記成分を均一に混合した後、ポリビニルアルコール水溶液を結合剤として湿式造粒法にて打錠用顆粒を製造する。これにステアリン酸マグネシウムを混合した後に、打錠機を用いて1錠重量180mgに成形し内服錠とする。

20

製剤例 4

処方(1カプセル 220mg中)

実施例45の化合物	10mg
乳糖	187mg
微結晶セルロース	20mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

220mg

30

調製法

上記成分を均一に混合した後、カプセル充填機で硬カプセルに上記の220mgを充填し、硬カプセル剤とする。

製剤例 5

40

処方（顆粒1g中）

実施例26の化合物	10mg
乳糖	880mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	70mg
<u>ヒドロキシプロピルセルロース</u>	<u>40mg</u>
	1000mg

10

調製法

ヒドロキシプロピルセルロールを除く上記成分を均一に混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を結合剤として練合した後、造粒機にて造粒し、顆粒剤とする。

試験例 1

ラット大動脈のカルシウムイオノフォア収縮に対する作用

エーテル麻酔したラット（SD、雄、10 - 14週齢）を放血致死させ、胸部大動脈（約3 cm）を摘出した。脂肪および結合組織を除去し、約3 mm幅の輪状標本とした後、内腔を擦り、血管内皮細胞を除去した。標本を栄養液を満たしたマグナス槽の等尺性張力トランスデューサーに装着し、1gの静止張力を負荷した。マグナス槽の栄養液は混合ガス（95% O₂ + 5% CO₂）通気下、37 °Cに保ち、約20分毎に栄養液を交換しながら、標本を約1時間安定化させた。標本にカルシウムイオノフォアA23187を最終濃度1 μMとなるよう投与し、収縮が安定した後、被験化合物を累積的に投与した。この間の収縮弛緩反応を記録し、被験化合物の、A23187血管収縮に対する50%阻害濃度（IC₅₀（μM））を求めた。その結果、実施例1 2及び実施例2 6の化合物のIC₅₀は、それぞれ1.1及び0.74であった。一方、比較対照化合物の塩酸ファスジルのIC₅₀は5.1であった。なお、実験に用いた栄養液の組成は以下のごとくである。NaCl 115.9mM（以下同じ）；KCl 5.9；CaCl₂ 2.5；MgCl₂ 1.2；NaH₂PO₄ 1.2；NaHCO₃ 25.0；グルコース 11.5。これらを蒸留脱イオン水に溶解した。混合ガス飽和時のpHは、7.4であった。

20

30

本発明化合物は、カルシウムイオノフォアにより収縮した血管を弛緩させる作用を有し、その作用強度は、塩酸ファスジルよりもはるかに大きかった。

試験例 2

ラット中大脳動脈血流増加作用

ウレタン麻酔したラット（SD、雄、11-12週齢）の頭部を固定し、左頬の皮膚を切開し、頬筋を剥離した後、頬骨を露出した。中大脳動脈（MCA）直上の頭蓋骨に、歯科用電気ドリルを用いて直径約5 mmの孔をあけ、MCAを直視できるようにした。レーザードップラー血流計のプロープ（直径：1.0mm）をMCAと近接させ、MCA血流の変化を測定した。被験化合物は、生理食塩水に溶解、希釈し、大腿静脈からカニューレを介して3mg/kgを投与した。投与の容量は、0.1ml/100gとし、全量を約30秒かけて投与した。各化合物の作用は、薬物投与前に対する血流増加率で表し、作用持続時間は化合物投与前の値に戻るまでの時間とした。その結果、本発明化合物の血流増加率は、塩酸ファスジルと同等であったが、作用持続時間ははるかに長かった。塩酸ファスジルの作用持続時間は、2.3分であったが、実施例2 6及び実施例3 1の化合物の作用持続時間は、それぞれ31.2分及び36.0分であった。

40

本発明化合物は、ラット中大脳動脈血流を増加させる作用を有し、その作用持続時間は塩酸ファスジルよりもはるかに大きかった。

試験例 3

ラットのクモ膜下出血モデルにおける脳血管攣縮緩解作用

ペントバルビタールで麻酔したラット（SD、雄性、11-12週齢）を腹位に固定して頸背部を

50

正中切開し、頸椎穿刺により0.20mlの脳脊髄液を頭蓋内より除去し、次に別のラットの動脈血0.30mlを大槽内に注入した。その後、20分間20度、頭部を下に傾斜させ、脳底動脈からウィリス環に均一に血液を分布させた。翌日、ウレタン麻酔下に背位に固定後、頸部を切開し、気管カニューレを行なった。後頭骨を露出させた後、硬膜、くも膜および軟膜を切開し、脳底動脈を露出させた。切開部を流動パラフィンにて覆い、脳底動脈の血管径を顕微鏡下にビデオ装置に記録し、画像解析により脳底動脈の直径を求めた。被験化合物は左大腿静脈より1分間かけて3mg/kgを投与した。各化合物の作用は、脳底動脈径最大緩解時の投与前に対する増加率で表した。その結果、実施例1及び実施例21の化合物は、それぞれ21.4%及び15.1%の増加を示したが、塩酸ファスジルは、7.5%の増加を示したにすぎない。

10

試験例4

イヌのクモ膜下出血モデルにおける脳血管攣縮緩解作用

Varsosらの方法 [J.Neurosurgery 58, 11-17 (1983)] に準じて自家血大槽内二回注入モデル犬を作製した。実験初日に、ペントバルビタール麻酔下、血管造影により化合物投与前の脳底動脈血管を撮影した。その後、大槽内より4mlの脳脊髄液を除去し、同量の自己血を2ml/分の速度で注入した。血液注入後、30分間、30度に頭部を下に傾斜させ、脳底動脈からウィリス環に均一に血液を分布させた。実験3日目に、再度4mlの自己血の大槽内注入を行った。実験7日目に、ペントバルビタール麻酔下に脳血管造影を行い、遅延性脳血管攣縮が誘発されていることを確認した後、薬物の評価を行った。被験化合物は、左大腿静脈から1分間かけて3mg/kgを投与した。血管造影は薬物投与直前と投与開始10、20、30及び60分後に行った。各化合物の作用は、脳底動脈断面積最大時の投与前に対する増加率で表した。その結果、例えば、実施例21、実施例26及び実施例31の化合物の増加率は、それぞれ27.9%、37.1%及び34.1%であった。一方、比較対照化合物の塩酸ファスジルの増加率は、9.1%であった。即ち、本発明化合物は、塩酸ファスジルに比して、イヌのクモ膜下出血モデルにおいて非常に強い攣縮血管緩解作用を示し、脳底動脈もほぼ血液注入以前の内径にまで回復させた。

20

試験例5

ラットにおける脳血管攣縮の予防効果

ペントバルビタールで麻酔したラット (SD、雄性、11~13週齢) を腹位に固定して、頸背部を正中切開し、頸椎穿刺により脳脊髄液0.2mlを除去した。次に、人工脳脊髄液もしくはラットの動脈血0.30mlを1分間かけて大槽内に注入した。その後、10分間頭部を20度下方に傾斜させ、脳底動脈からWillis動脈輪に均一に血液を分布させた。切開部にテラマイシンを処置した後、傷口を縫合し、ピクシリン10mgを筋肉内に投与した。24時間後、ラットをウレタン (1.1g/kg腹腔内投与) 麻酔して背位に固定した。下降大動脈から逆行性にPBS/ホルマリン液で灌流固定した後、モナストラルブルーを下降大動脈から0.8ml注入して染色を行った。脳を摘出して脳底動脈部分を写真撮影し、脳底動脈径を測定した。薬物は生理食塩水に溶解して、血液注入の20分後に、右大腿静脈内に1分間かけて投与した。その結果、実施例31の化合物3mg/kgの静脈内投与群では、血液注入24時間後に誘発される脳底動脈の攣縮は認められなかった。一方、比較対照化合物の塩酸ファスジルは、10mg/kgの静脈内投与群で血液注入24時間後に誘発される脳底動脈の攣縮は認められなかった。

30

40

試験例6

ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける、脳梗塞に対する作用

ハロセン麻酔下に、雄性ラット (系統: Slc; SD, 週令: 7週) の総頸動脈を切開し、同部より内頸動脈を経て中大脳動脈起始部に達するまでナイロン栓子を挿入した。中大脳動脈血流遮断後、麻酔を止め、2時間後にナイロン栓子を抜き去ることにより血流の再開通を行なった。血流再開6時間後、脳を摘出し、トリフェニルテトラゾリウムクロライド (TTC) 染色により梗塞領域を判定し、梗塞体積を大脳皮質と線条体について測定した。薬物は、中大脳動脈閉塞30分前、閉塞開始直後、および1時間後の計3回、それぞれ1分間かけて静脈内に投与した。対照は生理食塩水投与とした。結果は平均値±標準誤差で表し、有意差検定は、Dunnettの方法で行った。その結果、実施例31の化合物は、0.1, 0.3mg/kg x

50

3回投与により、実施例26の化合物は、0.1mg/kg x 3回投与により、大脳皮質と線条体のいずれにおいても有意な梗塞抑制作用を示した。一方、塩酸ファスジルは、5mg/kg x 3回投与により、線条体においてのみ有意な梗塞抑制作用を示した。

試験例 7

ラット光化学誘発血栓性 (PIT) 中大脳動脈閉塞モデルにおける、脳梗塞に対する作用
雄性ラット (系統: Slc:SD, 週令: 7週) にハロタン 1~2% を含む混合ガス (亜酸化窒素 : 酸素 = 70 : 30) を吸入させて麻酔し、歯科用電気ドリルを用いて中大脳動脈 (MCA) 直上の頭蓋骨に直径約 5 mm の孔をあけ、MCA を直視できるようにした。ローズベンガル (RB) 20mg/kg を静脈内投与し、3次元マニピュレーターを用いて血栓モデル作製用光源のライト・ガイド (直径 3.0mm) を MCA と近接させ、RB 投与の 5 分後に MCA に緑色光を 10 分間照射した。24 時間後に断頭し、脳を摘出した。2 mm 間隔で前額断切片を作製し TTC 染色を行い、脳全体における梗塞体積を求めた。薬物は、緑色光照射終了直後、1 時間及び 2 時間後の計 3 回、それぞれ 1 分間かけて静脈内に投与した。対照は生理食塩水投与とした。結果は平均値 ± 標準誤差で表し、有意差検定は Dunnett の方法で行った。その結果、実施例 31 は、0.3, 3mg/kg x 3 回投与により、有意な梗塞抑制作用を示した。一方、塩酸ファスジルは、10mg/kg x 3 回投与により、有意な梗塞抑制作用を示した。

10

試験例 8

急性毒性

5 週齢の雄性 ddY マウス (1 群 6 例) に被験薬物を尾静脈より 60 秒間かけて投与し、以後 24 時間の死亡の有無を観察した。被験薬物は、生理食塩水又はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解、希釈して用いた。被験薬物として、実施例 1、実施例 2 1、実施例 2 2、実施例 2 4、塩酸ファスジルを用いた。その結果、本発明化合物及び対照化合物は、いずれも 40mg/kg で死亡例は見られなかった。

20

産業上の利用可能性

以上のように、本発明化合物は、対照化合物の塩酸ファスジルに比較して、はるかに低い薬用量で、優れた脳血管攣縮緩解作用を示した。また、その作用持続時間ははるかに長かった。この事実から、脳血管障害、特に脳出血後の血管攣縮による脳組織障害の予防・治療に有用である。さらに、本発明化合物は脳血管拡張作用、虚血性神経細胞保護作用を有し、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作、頭部外傷等に伴う後遺症の治療剤として有用である。

30

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 的場 ひろみ

(74)代理人

弁理士 村田 正樹

(74)代理人

弁理士 山本 博人

(73)特許権者

興和株式会社

愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

(74)代理人

特許業務法人アルガ特許事務所

(72)発明者 日高 弘義

愛知県名古屋市中区八幡山1101番地 1 5 104

(72)発明者 松浦 明

滋賀県滋賀郡志賀町高城293 14

(72)発明者 松崎 卓士

京都府長岡京市馬場1丁目5番20号

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表平06-510017(JP,A)

国際公開第93/013072(WO,A1)

特開平02-256617(JP,A)

特開昭61-227581(JP,A)

特開昭61-152658(JP,A)

特開昭58-121279(JP,A)

特開昭57-156463(JP,A)

梅村淳,脳梗塞 脳梗塞総論 脳虚血の生化学 - 遅発性神経細胞壊死の機序 -,日本臨床 CT, MRI時代の脳卒中学 - 新しい診断・治療体系 -,株式会社日本臨床社,1993年,増刊号上巻,第405-412頁

小暮久也,脳虚血の病態における研究の動向,医学のあゆみ,1989年,VOL.149,NO.10,pp.729-733

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D217/02

C07D217/22

C07D401/12

C07D471/08

C07D487/18

A61K 31/495

A61K 31/55

CA(STN)

REGISTRY(STN)