

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3625559号
(P3625559)

(45) 発行日 平成17年3月2日(2005.3.2)

(24) 登録日 平成16年12月10日(2004.12.10)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 313/14

C O 7 D 313/14

A 6 1 K 31/335

A 6 1 K 31/335

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

請求項の数 3 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願平8-19624	(73) 特許権者	597011463
(22) 出願日	平成8年2月6日(1996.2.6)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公開番号	特開平8-259559		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(43) 公開日	平成8年10月8日(1996.10.8)		ユトラーセ 35
審査請求日	平成11年1月27日(1999.1.27)	(74) 代理人	100077517
審査番号	不服2002-700(P2002-700/J1)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成14年1月15日(2002.1.15)	(74) 代理人	100092624
(31) 優先権主張番号	00367/95		弁理士 鶴田 準一
(32) 優先日	平成7年2月8日(1995.2.8)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	スイス(CH)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
		(74) 代理人	100081330
			弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

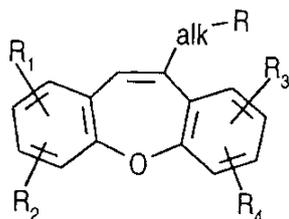
(54) 【発明の名称】 抗-神経変性活性10-アミノ脂肪族-ジベンゾ [b, f] オキセピン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式 I :

【化1】



(I),

10

(式中、alkはC₁ - C₄ - アルキレンであり；RはC₂ - C₇ - アルキニルアミノ又はN - C₂ - C₇ - アルキニル - N - C₁ - C₄ - アルキルアミノであり；そしてR₁ , R₂ , R₃ 及びR₄ はそれぞれ独立に、水素、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、原子番号35以下(35を含む)のハロゲン又はトリフルオロメチルである)により表わされる10-アミノアリファチル-ジベンゾ [b, f] オキセピン、又はその塩。

20

【請求項 2】

N - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン又はその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - メチル - N - プロブ - 2 - イニル - N - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン ;

N - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - (8 - tert - ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン ;

N - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン、もしくは

N - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン、又は

これらの塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗 - 神経変性活性の 10 - アミノ脂肪族 (aminoaliphatic) - ジベンゾ (dibenz) [b , f] オキセピン類 (oxepins) に関する。

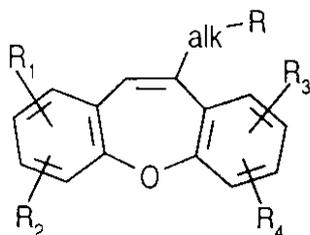
【0002】

【課題を解決するための手段】

本発明は、医薬の抗 - 神経活性成分としておよびその製造における次式 I :

【0003】

【化 4】



(I),

【0004】

(式中、alkは二価の脂肪族の基であり、Rは未置換であるか又は一価の脂肪族および/又は芳香族の基によりモノ - 又はジ - 置換されているか又は二価の脂肪族の基によりジ置換されているアミノ基でありそしてR₁ , R₂ , R₃ およびR₄ は各々互いに独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルである) で表わされる 10 - アミノ脂肪族 - ジベンゾ [b , f] オキセピン類およびその医薬として許容され得る塩の使用、およびまたそのようなものとして式 I の化合物およびその塩、それらの製造方法およびそれらを含んでなる医薬組成物に関する。

【 0 0 0 5 】

式 I の新規化合物は、例えば 10 - アミノ脂肪族 - ジベンゾ [b , f] オキセピン類であり、ここにおいて

a 1) 各々の場合において a 1 k がメチレンであるとき : R はメチルアミノ、ジメチルアミノ、N - メチルピペラジノおよび N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₃ は水素および 8 - メトキシ以外であり ; R はジメチルアミノおよびジエチルアミノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₃ は 8 - クロロ以外であるか ; 又は ; R はピロリジノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ , R₃ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であり、

10

b 1) a 1 k がエチレンであるとき : R₁ はメチルアミノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₃ は 6 - メチル以外であるか ; 又は ; R はジエチルアミノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₃ は 7 - メチル以外であるか又は基 R₂ , R₃ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₁ は 3 - メチル以外であり、

c 1) a 1 k がエチリデンであるとき : R はメチルアミノおよびジメチルアミノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素とは異っており、そして

d 1) a 1 k がプロピレンであるとき : R はジメチルアミノ以外であるか又は基 R₁ , R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₃ は水素又は 8 - トリフルオロメチル以外であるか ; 又は基 R₂ , R₃ および R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であるか又は R₁ は水素又は 3 - トリフルオロメチル以外であるか又は基 R₂ および R₄ の少なくとも 1 つは水素とは異っているか又は R₁ は 3 - クロロ以外でありそして R₃ は 8 - クロロ以外であるか、又は : R はピペリジノ以外であり、R₂ , R₃ および R₄ は水素以外であるか又は R₁ は 1 - ブロモ以外であるか又は R₁ , R₂ および R₄ は水素以外であるか又は R₃ は 9 - ブロモ以外であり ;

20

好ましくは式 I の新規化合物、例えば 10 - アミノ脂肪族 - ジベンゾ [b , f] オキセピン類であり、ここにおいて

a 2) R がアミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノであるか又は窒素を介して結合した 5 ~ 7 員環を有するアルキレンアミノ、オキサアルキレンアミノ、アザアルキレンアミノ、N - 低級アルキルアザアルキレンアミノ、N - ヒドロキシアアルキルアザアルキレンアミノ又は N - アルカノイルオキシアアルキルアザアルキレンアミノ基であるとき、a 1 k はメチレン又はエチレンとは異なり、そして

30

b 2) R がジ - 低級アルキルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、N - 低級アルキルピペリジノ、ピペラジノ、N - メチルピペラジノ、N - ホルミルピペラジノ、N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ、N - (2 - アセトキシエチル) ピペラジノ又は N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ピペラジノ基であり、R₁ および R₃ が水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルでありそして R₂ および R₄ が水素を示すとき、a 1 k はエチレン、1, 2 -、および 1, 3 - プロピレン、1, 2 -、1, 3 - および 1, 4 - ブチレンおよび 1, 3 - (2 - メチル) プロピレンとは異なり、そして

40

c 2) R が低級アルキルアミノであり、R₁ および R₃ が水素、ヒドロキシ、低級アルキル又は低級アルコキシでありそして R₂ および R₄ が水素であるとき、a 1 k はメチレンおよびエチレンとは異なる。

【 0 0 0 6 】

一価の脂肪族の基は、例えば低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル基 (これらの基は、未置換であるか又は遊離もしくはエーテル化もしくはエステル化ヒドロキシにより又は未置換もしくは脂肪族置換アミノにより置換される)、例えば低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、低級アルカノイルオキシ - 低

50

級アルキル、低級アルキルアミノ - 低級アルキル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル、低級アルキレンアミノ - 低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ - 低級アルケニル、低級アルコキシ - 低級アルケニル、低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ - 低級アルキニル、低級アルコキシ - 低級アルキニル、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニル又はジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキニルである。芳香脂肪族の基は、例えば未置換であるか又は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンおよびノ又はトリフルオロメチルにより置換されたフェニル - 低級アルキル基である。

【 0 0 0 7 】

一価の脂肪族又は芳香族の基によりモノ - 又はジ - 置換されたアミノ基は、従って例えば、低級アルキルアミノ；フェニル - 低級アルキルアミノ又はフェニル - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ（これらの各々は未置換であるか又は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンによりおよびノ又はトリフルオロメチルにより置換されている）；ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ - 低級アルキルアミノ、低級アルケニルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルケニルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルケニルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルケニルアミノ、低級アルキニルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキニルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、ジ（ヒドロキシ - 低級アルキル）アミノ、ヒドロキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ（低級アルコキシ - 低級アルキル）アミノ、低級アルコキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルケニルアミノ、低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルケニル低級アルキルアミノ、ジ（低級アルコキシ - 低級アルケニル）アミノ、低級アルコキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、低級アルキニル - 低級アルキルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノである。

【 0 0 0 8 】

二価の脂肪族の基は、例えば低級アルキレン基であり、そして、二価の脂肪族の基によりジ置換されたアミノ基の成分として、アザ - 、オキサ - 又はチア - 低級アルキレン基、例えば 3 - 又は 4 - アザ - 低級アルキレン（これは未置換であるか又は低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキルにより又は低級アルカノイルにより N - 置換されている）、3 - 又は 4 - オキサ - 低級アルキレン又は所望により S - 酸化 3 - 又は 4 - チア - 低級アルキレンである。

【 0 0 0 9 】

二価の脂肪族の基によりジ置換されたアミノ基は、例えば 3 ~ 8 員の低級アルキレンアミノ、3 - 又は 4 - アザ - 低級アルキレンアミノ（これは未置換であるか、又は低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキルにより又は低級アルカノイルにより N - 置換されている）、3 - 又は 4 - オキサ - 低級アルキレンアミノ又は所望により S - 酸化 3 - 又は 4 - 低級アルキレンアミノ、例えば特にピロリジノ、ピペリジノ、ジ - 低級アルキルピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、ヘプタメチレンイミノ、ピペラジノ、N - 低級アルキルピペラジノ、N - ヒドロキシ - 低級アルキルピペラジノ、N - 低級アルコキシ - 低級アルキルピペラジノ、N - 低級アルカノイルピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S - オキソチオモルホリノ又は S , S - ジオソチオモルホリ

10

20

30

40

50

ノである。

【0010】

以前および以降において、低級アルキルおよび化合物は、例えば7個まで、好ましくは4個までの炭素原子を有する低級アルキルおよび化合物であると理解すべきである。

ジ(ヒドロキシ-低級アルキル)アミノは、例えば、N, N(シヒドロキシ-C₂-C₄アルキル)アミノ、例えばN, N-ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ又はN, N-ジ(3-ヒドロキシプロピル)アミノである。

【0011】

ジ(低級アルコキシ-低級アルケニル)アミノは、例えば、N, N-ジ(C₁-C₄アルコキシ-C₂-C₄アルケニル)アミノ、例えばN, N-ジ(4-メトキシ-ブト-2-エニル)アミノである。 10

ジ(低級アルコキシ-低級アルキル)アミノは、例えばN, N-ジ(C₁-C₄アルコキシ-C₁-C₄アルキル)アミノ、例えばN, N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ、N, N-ジ(2-エトキシエチル)アミノ又はN, N-ジ(3-メトキシ-プロピル)アミノである。

【0012】

ジ-低級アルケニルアミノは、例えばN, N-ジ-C₂-C₄アルケニルアミノ、例えばN, N-ジアリルアミノ又はN-メチルアリル-N-アリルアミノである。

ジ-低級アルキルアミノは、例えば、N, N-ジ-C₁-C₄アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジブチルアミノ又はブチルメチルアミノである。 20

【0013】

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルケニル-低級アルキルアミノは、例えばN-(ジ-C₁-C₄アルキルアミノ-C₂-C₄アルケニル)-N-C₁-C₄アルキルアミノ、例えばN(4-ジメチルアミノブト-2-エニル)-N-メチルアミノである。

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルケニルアミノは、例えばN-(ジ-C₁-C₄アルキルアミノ-C₂-C₄アルケニル)アミノ、例えばN-(4-ジメチルアミノブト-2-エニル)アミノである。

【0014】

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキルアミノは、例えばN-(ジ-C₁-C₄アルキルアミノ-C₂-C₄アルキル)アミノ、例えばN-(4-ジメチルアミノブト-2-エニル)アミノである。 30

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキル-低級アルキルアミノは、例えばN-(ジ-C₁-C₄アルキルアミノ-C₂-C₄アルキル)-N-C₁-C₄アルキルアミノ、例えばN-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノ、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ又はN-(4-ジメチルアミノブチル)-N-メチルアミノである。

【0015】

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキルアミノは、例えばN-(ジ-C₁-C₄アルキルアミノ-C₂-C₄アルキル)アミノ、例えばN-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ、N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ、N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ又はN-(4-ジメチルアミノブチル)アミノである。 40

【0016】

ハロゲンは例えば35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は臭素である。

ヒドロキシ-低級アルケニル-低級アルキルアミノは、例えばN-(ヒドロキシ-C₂-C₄アルケニル)-N-(C₁-C₄アルキルアミノ)、例えばN-(4-ヒドロキシブト-2-エニル)-N-メチルアミノである。

【0017】

ヒドロキシ-低級アルケニルアミノは、例えばヒドロキシ-C₂-C₄アルケニルア 50

ミノ、例えば4 - ヒドロキシブト - 2 - エニルアミノである。

ヒドロキシ - 低級アルキニルアミノは、例えばヒドロキシ - C₂ - C₄ - アルキニルアミノ、例えば4 - ヒドロキシ - ブト - 2 - イニルアミノである。

ヒドロキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (ヒドロキシ - C₂ - C₄ アルキル) - N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えばN - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (3 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルアミノ又はN - (4 - ヒドロキシブチル) - N - メチルアミノである。

【0018】

ヒドロキシ - 低級アルキルアミノは、例えばヒドロキシ - C₂ - C₄ アルキルアミノ、例えば2 - ヒドロキシエチルアミノ、3 - ヒドロキシプロピルアミノ又は4 - ヒドロキシブチルアミノである。 10

N - ヒドロキシ - 低級アルキルピペラジノは、例えばN - (ヒドロキシ - C₁ - C₄ アルキル) ピペラジノ、例えばN - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ又はN - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジノである。

【0019】

N - 低級アルカノイルピペラジノは、例えばN - C₁ - C₇ アルカノイルピペラジノ、例えばN - アセチルピペラジノである。

N - 低級アルコキシ - 低級アルキルピペラジノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₁ - C₄ アルキル) ピペラジノ、例えばN - (2 - メトキシチエチル) ピペラジノ又はN - (3 - メトキシプロピル) ピペラジノである。 20

【0020】

N - 低級アルキルピペラジノは、例えばN - C₁ - C₄ アルキルピペラジノ、例えばN - メチルピペラジノ、N - エチルピペラジノ、N - プロピルピペラジノ又はN - ブチルピペラジノである。

低級アルコキシは、例えばC₁ - C₇ アルコキシ、好ましくはC₁ - C₅ アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、第二級ブチルオキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ又はヘブチルオキシ基である。

【0021】

低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルケニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、例えばN - (4 - アセトキシブト - 2 - エニル) - N - メチルアミノである。 30

低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルケニル) アミノ、例えばN - (4 - アセトキシブト - 2 - エニル) アミノである。

【0022】

低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルキニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、例えばN - (4 - アセトキシブト - 2 - イニル) - N - メチルアミノである。 40

低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルキニル) アミノ、例えばN - (4 - アセトキシブト - 2 - イニル) アミノである。

【0023】

低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルキル) - N - (C₁ - C₄ アルキル) アミノ、例えばN - (2 - アセトキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (2 - アセトキシエチル) - N - エチルアミノ、N - (3 - アセトキシプロピル) - N - メチルアミノ又はN - (4 - アセトキシブチル) - N - メチルアミノである。 50

【0024】

低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₇ アルカノイルオキシ - C₂ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - (2 - アセトキシエチル)アミノ、N - (3 - アセトキシプロピル)アミノ又はN - (4 - アセトキシブチル)アミノである。

低級アルケニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₂ - C₇ アルケニル) - N - (C₂ - C₇ アルキル)アミノ、特にN - (C₂ - C₄ アルケニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - ビニル - N - メチルアミノ、N - アリル - N - メチルアミノ、N - アリル - N - エチルアミノ、N - ブト - 2 - エニル - N - メチルアミノ、又はN - ブト - 3 - エニル - N - メチルアミノである。

10

【0025】

低級アルケニルアミノは、例えばN - (C₂ - C₇ アルケニル)アミノ、特にN - (C₂ - C₄ アルケニル)アミノ、例えばビニルアミノ、アリルアミノ、ブト - 2 - エニルアミノ又はN - ブト - 3 - エニルアミノ、特にアリルアミノである。

低級アルキニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₂ - C₄ アルキニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - プロパルギル - N - メチルアミノ、N - ブト - 2 - イニル - N - メチルアミノ又はN - ブト - 3 - イニル - N - メチルアミノである。

【0026】

低級アルキニルアミノは、例えばN - (C₂ - C₇ アルキニル)アミノ、特にN - (C₂ - C₄ アルキニル)アミノ、例えばプロパルギルアミノ、ブト - 2 - イニルアミノ又はN - ブト - 3 - イニルアミノ、特にプロパルギルアミノである。

20

低級アルコキシは、例えばC₁ - C₇ アルコキシ、好ましくはC₁ - C₄ アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ又はブチルオキシであるが、イソブチルオキシ、第二級ブチルオキシ、第三級ブチルオキシ又はC₅ - C₇ アルコキシ基、例えばペンチルオキシ、ヘキシルオキシ又はヘプチルオキシ基であってもよい。

【0027】

低級アルコキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルケニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - (4 - メトキシブト - 2 - エニル) - N - メチルアミノ、N - (4 - メトキシブト - 2 - エニル) - N - エチルアミノ又はN - (4 - エトキシブト - 2 - エニル) - N - メチルアミノである。

30

【0028】

低級アルコキシ - 低級アルケニルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルケニル)アミノ、例えばN - (4 - メトキシブト - 2 - エニル)アミノ又はN - (4 - エトキシブト - 2 - エチル)アミノである。

低級アルコキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルキニル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - (4 - メトキシブト - 2 - イニル) - N - メチルアミノ、N - (4 - メトキシブト - 2 - イニル) - N - エチルアミノ又はN - (エトキシブト - 2 - イニル) - N - メチルアミノである。

40

【0029】

低級アルコキシ - 低級アルキニルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルキニル)アミノ、例えばN - (4 - メトキシブト - 2 - イニル)アミノ、N - (4 - エトキシブト - 2 - イニル)アミノ又はN - (プロピルオキシブト - 2 - イニル)アミノである。

低級アルコキシ - 低級アルキルアミノは、例えばC₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルキルアミノ、例えば2 - メトキシエチルアミノ、2 - エトキシエチルアミノ、2 - プロピルオキシアミノ、3 - メトキシプロピルアミノ、3 - エトキシプロピルアミノ、

50

4 - メトキシブチルアミノ、2 - イソプロピルオキシエチルアミノ又は2 - ブチルオキシエチルアミノである。

【0030】

低級アルコキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルコキシ - C₂ - C₄ アルキル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (2 - エトキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (2 - プロピルオキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (3 - メトキシプロピル) - N - メチルアミノ、3 - エトキシプロピルアミノ又はN - (4 - メトキシブチル) - N - メチルアミノである。

【0031】

低級アルキルは、例えばC₁ - C₇ アルキル、好ましくはC₁ - C₄ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はブチルであるが、イソブチル、第二級ブチル又はC₅ - C₇ アルキル基、例えばペンチル、ヘキシル又はヘブチル基であってもよい。

低級アルキルアミノは、例えばC₁ - C₇ アルキルアミノ、好ましくはC₁ - C₄ アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ又はブチルアミノであるが、イソブチルアミノ、第二級ブチルアミノ又は第三級ブチルアミノ又はC₅ - C₇ アルキルアミノ基、例えばペンチルアミノ、ヘキシルアミノ又はヘブチルアミノ基であってもよくそして特にメチルアミノ又はプロピルアミノである。

【0032】

低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノは、例えばN - (C₁ - C₄ アルキルアミノ - C₂ - C₄ アルキル)アミノ、例えばN - (2 - メチルアミノエチル)アミノ、N - (3 - メチルアミノプロピル)アミノ、N - (4 - メチルアミノブチル)アミノ、N - (2 - エチルアミノエチル)アミノ、N - (3 - エチルアミノプロピル)アミノ又はN - (4 - エチルアミノブチル)アミノである。

【0033】

低級アルキレンアミノ - 低級アルキルアミノは、例えば3 ~ 8 員のアルキレンアミノ - C₂ - C₄ アルキルアミノ、例えば2 - ピロリジノエチルアミノ、2 - ピペリジノエチルアミノ、2 - ジメチルピペリジノエチルアミノ、2 - ヘキサメチレンイミノエチルアミノ、3 - ピロリジノプロピルアミノ、3 - ピペリジノプロピルアミノ、3 - ジメチルピペリジノプロピルアミノ又は3 - ヘキサメチレンイミノプロピルアミノである。

【0034】

フェニル - 低級アルキル - 低級アルキルアミノは、例えばN - (フェニル - C₁ - C₄ アルキル) - N - (C₁ - C₄ アルキル)アミノは、例えばN - ベンジル - N - メチルアミノ、N - (2 - フェニルエチル) - N - メチルアミノ又はN - (4 - フェニルブチル) - N - メチルアミノである。

フェニル - 低級アルキルアミノは、例えばフェニル - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、1 - 又は2 - フェニルエチルアミノ、3 - フェニルプロピルアミノ又は4 - フェニルブチルアミノである。

【0035】

式Iの化合物の塩は、例えば適当な鉱酸、例えばハロゲン化水素酸、硫酸又はリン酸、例えば塩化水素、臭化水素、スルファート又は硫酸水素塩とその例えば医薬として許容し得る酸付加塩、又は適当な脂肪族又は芳香族スルホン酸又はN - 置換スルファミン酸、例えばメタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、p - トルエンスルホナート又はN - シクロヘキシルスルファメート(シクラマート)との塩である。

【0036】

本発明に従った使用に対して提案された式Iの化合物の幾つかは、既に公知である。例えば、ドイツ公開公報第1793521において、医薬の抗副腎および中枢神経系 - ダンペンニング(dampening)活性成分、例えば医薬の鎮静およびナルコーシス - 強化

10

20

30

40

50

成分として、式 I (式中、a l k はメチレン又はエチレンでありそして R はアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、N - メチルピペラジン、N - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン、N - (2 - アセトキシエチルピペラジン、N - (2 - ピバロイル - オキシエチル)ピペラジン又は N - メチルオキピペラジン)でありそして R₁ , R₂ , R₃ および R₄ は水素、低級アルキル、低級アルコキシおよび/又はハロゲンである)の化合物が提案されている。

【0037】

本発明は、以下の驚くべき知見に基づいている；すなわちアウサリ等、J . Neurosc i e n c e 13, 4042 - 4053 (1993) に従った実験手順において新生ラットに投与された、約 0 . 1 m g / k g s . c . の用量又はそれ以下の用量で、式 I の化合物はアポ下垂症の (a p o p o t i c) 細胞壊死に対する顔面運動ニューロンに対し顕著な保護作用を示し、そしてグロヴィッツおよびパターンソン、S o c . Neurosc . A b s t r . 20, 246, 113 . 2 (1994) に従った実験手順において完全に成長したラットに 0 . 275 m g / k g s . c . およびそれ以下の投与後、カイニン酸の投与によってもたらされる細胞壊死に対して4日間、顕著な保護作用を示す。このモデルにおいて、1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル)ピロリジンは、0 . 25 m g / k g s . c . の投与後に、アポ下垂症の細胞壊死に対する顔面運動ニューロンに対し顕著な保護作用を示す。

【0038】

式 I の化合物およびその医薬として許容し得る塩は、従って、既に知られた抗副腎および中枢神経系 - ダンペンニング用途に加えて、神経変性疾患、特にアポ下垂症の細胞壊死が役目を果たしている疾患、例えば大脳虚血、アルツハイマーおよびパーキンソン病、筋萎縮性外側強膜炎、緑内障および又全身のもしくは糖尿病性の末梢の神経障害に対して優先的に適合している。

【0039】

本発明は、第一の面において、式 I (式中、a l k は低級アルキレンであり、R はアミノ、低級アルキルアミノ；フェニル - 低級アルキルアミノ又はフェニル - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ (これらの各々は未置換であるか又は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンによりおよび/又はトリフルオロメチルにより置換されている)；ヒドロキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ - 低級アルキルアミノ、低級アルケニルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルケニルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルケニルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルケニルアミノ、低級アルキニルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルキニルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキニルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキニルアミノ、ジ (ヒドロキシ - 低級アルキル) アミノ、ヒドロキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ (低級アルコキシ - 低級アルキル) アミノ、低級アルコキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルケニルアミノ、低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、ヒドロキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、ジ (低級アルコキシ - 低級アルケニル) アミノ、低級アルコキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルケニル - 低級アルキルアミノ、低級アルキニル - 低級アルキルアミノ、低級アルコキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノ、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキニル - 低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキニル - 低級

アルキルアミノ、3～8員の低級アルキレンアミノ；3-又は4-アザ低級アルキレンアミノ（これは未置換であるか又は低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキルにより又は低級アルカノイルによりN-置換されている）；3-又は4-オキサ-低級アルキレンアミノ又は所望によりS-酸化3-又は4-チア-低級アルキレンアミノでありそして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は互いに独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルである）の化合物およびその医薬として許容し得る塩の用途、およびそのようなものとして式Iの前記定義の如き新規化合物、特に式I（式中、alkがメチレン又はエチリデンであるときRは未置換であるか又は低級アルキル、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、N-メチルピペラジノ、N-メチルピペラジノ、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ、N-(2-アセトキシエチル)ピペラジノ、N-(2-ピバロイルオキシエチル)ピペラジノおよびN-メチルホモピペラジノによりモノ-又はジ-置換されているアミノ以外でありそして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は水素、低級アルキル、低級アルコキシおよび/又はハロゲンである）の新規化合物およびその塩に関する。

10

【0040】

本発明は特に式I（式中、alkは低級アルキレンであり、Rはアミノ、低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ又はフェニル-低級アルキル-低級アルキルアミノ（これらの各々は未置換であるか又は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンによりおよび/又はトリフルオロメチルにより置換されている）；低級アルケニルアミノ、低級アルキニルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、3～8員の低級アルキレンアミノ；3-又は4-アザ低級アルキレンアミノ（これは未置換であるか又は低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキルにより又は低級アルカノイルによりN-置換されている）；3-又は4-オキサ-低級アルキレンアミノ又は所望によりS-酸化された3-又は4-チア-低級アルキレンアミノであり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルである）の化合物およびその医薬として許容し得る塩の用途、さらにまたそのようなものとしての式Iの前記定義の如き新規化合物、特に式I（式中、alkがメチレン又はエチリデンであるとき、Rは未置換であるか又は低級アルキル、ピロリジノ、ピペリジノ、モノホリノ、N-メチルピペラジノ、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ、N-(2-アセトキシエチル)ピペラジノ、N-(2-ピバロイルオキシエチル)ピペラジノおよびN-メチルホモピペラジノによりモノ-又はジ-置換されたアミノ以外であり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は水素、低級アルキル、低級アルコキシおよび/又はハロゲンである）の新規化合物およびその塩並びにそれらの化合物および塩の製造方法に関する。

20

30

【0041】

本発明は、特に式I（式中、alkはメチレンであり、Rはアミノ、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又はブチルアミノ；フェニル- C_1 - C_4 アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ又はフェネチルアミノ、これらは未置換であるか、又は C_1 - C_4 アルキル例えばメチル、 C_1 - C_4 アルコキシ、例えばメトキシ、35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は臭素によりおよび/又はトリフルオロメチルにより置換されている；フェニル- C_1 - C_4 アルキル- C_1 - C_4 アルキルアミノ、例えばN-ベンジル-N-メチルアミノ、これらは未置換であるか又は C_1 - C_4 アルキル、例えばメチル、 C_1 - C_4 アルコキシ、例えばメトキシ、35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は臭素によりおよび/又はトリフルオロメチルにより置換されている； C_2 - C_7 アルケニルアミノ、例えばアルリアミノ、メチルアリルアミノ又はブト-2-エチルアミノ、 C_2 - C_7 アルキニルアミノ、例えばプロパルギルアミノ又はブト-2-イニルアミノ、N- C_2 - C_7 アルケニル-N- C_1 - C_4 アルキルアミノ、例えばN-アリル-N-メチルアリルアミノ、N-アリル-N-エチルアミノ、N-メチルアリル-N-メチルアミノ又はN-ブト-2-エニル-N-メチルアミノ、N- C_2 - C_7 アルキニ

40

50

ル - N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えば N - プロパルギル - N - メチルアミノ、
 N - プロパルギル - N - エチルアミノ又は N - ブト - 2 - イニル - N - メチルアミノ、ジ
 - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル
 - N - プロピルアミノ又は N - ブチル - N - メチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モ
 ルホリノ、ピペラジノ、N - C₁ - C₄ アルキルピペラジノ、例えば N - メチル
 ピペラジノ、又は N - (ヒドロキシ - C₂ - C₄ アルキル)ピペラジノ、例えば N
 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジノであり、そして R₁ , R₂ , R₃ およ
 び R₄ は、互いに独立に水素、C₁ - C₄ アルキル、例えばメチル、C₁ - C₄
 アルコキシ、例えばメトキシ、35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は
 臭素、又はトリフルオロメチルである)の化合物およびその医薬として許容し得る塩の用途、およびまたそのようなものとしての式 I の前記定義の如き新規化合物およびその塩並びに該化合物およびその塩の製造方法に関する。

10

【0042】

本発明は、更に特に式 I (式中、a l k はメチレンであり、R は C₂ - C₇ アルケニ
 ルアミノ、例えばアリルアミノ、メチルアリルアミノ、又はブト - 2 - エニルアミノ、C
 2 - C₇ アルキニルアミノ、例えばプロパルギルアミノ又はブト - 2 - イニルアミノ
 、N - C₂ - C₇ アルケニル - N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えば N - アリ
 ル - N - メチルアミノ、N - アリル - N - エチルアミノ、N - メチルアリル - N - メチル
 アミノ又は N - ブト - 2 - エニル - N - メチルアミノ、N - C₂ - C₇ アルキニル -
 N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えば N - プロパルギル - N - メチルアミノ、N -
 プロパルギル - N - エチルアミノ、又は N - ブト - 2 - イニル - N - メチルアミノ、又は
 ピロリジノ、ピペリジノ又はモルホリノであり、R₁ および R₃ は互いに独立に水素
 、C₁ - C₄ アルキル、例えばメチル、C₁ - C₄ アルコキシ、例えばメトキシ
 、35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は臭素、又はトリフルオロメチル
 であり、そして R₂ および R₄ は水素である)の化合物およびその塩並びに該化合物
 および該塩の製造方法に関する。

20

【0043】

本発明は、最も特に式 I (式中、a l k はメチレンであり、R は C₂ - C₇ アルケニ
 ルアミノ、例えばアリルアミノ、メチルアリルアミノ、又はブト - 2 - エニルアミノ、C
 2 - C₇ アルキニルアミノ、例えばプロパルギルアミノ又はブト - 2 - イニルアミノ
 、N - C₂ - C₇ アルケニル - N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えば N - アリ
 ル - N - メチルアミノ、N - アリル - N - エチルアミノ、N - メチルアリル - N - メチル
 アミノ又は N - ブト - 2 - エニル - N - メチルアミノ、N - C₂ - C₇ アルキニル -
 N - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えば N - プロパルギル - N - メチルアミノ、N -
 プロパルギル - N - エチルアミノ又は N - ブト - 2 - イニル - N - メチルアミノ、又はフ
 エニル - C₁ - C₄ アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ又はフェネチルアミノ (こ
 れらは未置換であるか又は C₁ - C₄ アルキル、例えばメチル、C₁ - C₄ ア
 ルコキシ、例えばメトキシ、35までの原子番号を有するハロゲン、例えば塩素又は臭素
 によりおよび/又はトリフルオロメチルにより置換されている)であり、そして R₁ ,
 R₂ , R₃ および R₄ は水素である)の化合物およびその塩ならびにそれら化合物
 および塩の製造方法およびそれらの使用に関する。

30

40

【0044】

本発明は、特に

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ -
 2 - イニルアミノ ;

N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン ;

N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルア
 ミン ;

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン ;

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロブ - 2 - イニルア

50

ミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピルアミン；

1 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - ヒペリジン；

4 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - モルホリン；

N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン；

1 - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピルアミン； 10

N - メチル - N - プロブ - 2 - イニル - N - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

1 - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン；

1 - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン； 20

N - (8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン；

1 - (8 - 第三級数ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン；

1 - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン；

1 - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン； 30

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - ベンジルアミン；

N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピル - N - ベンジルアミン；

N - アリル - N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - 4 - メチル - ピペラジン；

1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピペラジン； 40

N , N - ジエチル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N , N - ジメチルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン；

N - [1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルエチル) - N , N - ジメチルアミン；

N - [1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルエチル) - N - メチルアミン；

1 - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - 4 - メチル - ピペラジン；

N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N , N - ジ 50

メチルアミン；

N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - ブチル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - (8 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N , N - ジメチルアミンおよび

N - (8 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N , N - ジエチルアミン

およびその医薬として許容し得る塩、さらにまた

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピルアミン；

1 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - ピペリジン；

4 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - モルホリン；

N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

1 - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピルアミン；

N - メチル - N - プロプ - 2 - イニル - N - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

1 - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

1 - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

N - (8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

1 - (8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン；

N - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

1 - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン；

N - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン；

1 - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン；

N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン；

N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

10

20

30

40

50

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピル - N - ベンジルアミンおよび

N - アリル - N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミンそれら自身、

それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

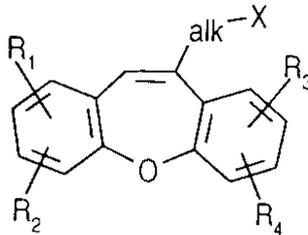
【 0045 】

式 I の新規化合物の製造方法は、

a) 次式 I I :

【 0046 】

【 化 5 】



(II)

【 0047 】

で表わされる化合物を次式 I I I :

Y - R

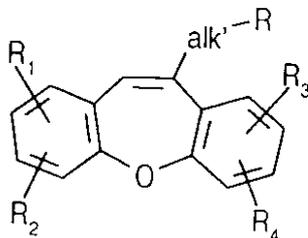
(両式中、基 X および Y の一方は、反応性エステル化ヒドロキシでありそして他方は遊離の又は一時的に保護されたアミノであり、そして R₁ , R₂ , R₃ および R₄ は先に定義された意味と同一である)

で表わされる化合物と縮合させ、次いで一時的に導入されたアミノ保護基を再び除去するか、又は

b) 次式 I V :

【 0048 】

【 化 6 】



(IV),

【 0049 】

(式中、alk はオキソにより又は遊離のもしくはエステル化ヒドロキシにより置換された低級アルキレン基である)

で表わされる化合物において、酸素機能の置換によって、基 alk を還元し対応する基 alk を形成し、次いで

所望より各々の場合においてプロセスに従って得ることのできる化合物を式 I の異なる化合物に変換し、プロセスに従って得ることのできる異性体混合物をその成分に分離し次いで目的の異性体を単離し、および/又はプロセスに従って得ることのできる塩を遊離化合物に変換するか又はプロセスに従って得ることのできる遊離化合物を塩に変換することを含んでなる。

【 0050 】

プロセス変法 a) に従って式 I I および式 I I I の出発物質における反応性エステル化ヒドロキシは、例えば、ハロゲン化水素酸又は有機スルホン酸、例えばハロゲン、例えば

10

20

30

40

50

塩素、臭素又はヨウ素、又は未置換又は低級 - アルキル - 、ハロ - および / 又はニトロ - 置換ベンゼンスルホニルオキシ、例えばベンゼンスルホニルオキシ、p - プロモベンゼンスルホニルオキシ又は p - トルエンスルホニルオキシ、又は低級アルカンスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシでエステル化されたヒドロキシである。

【0051】

式 I I の化合物と式 I I I の化合物との反応は、常法で、例えば塩基縮合剤、例えば第三級の又は立体障害二元有機窒素塩基、例えばトリ - 低級アルキルアミン又は立体障害ジ - 低級アルキルアミン、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルアミン、又は複素芳香族塩基、例えばピリジン又はジメチルアミノピリジンの存在下、好都合には有機溶剤、例えばトルエン中、そして所望により、冷却しながら又は加熱しながら、例えば約 0 ~ 約 80 の温度範囲内で行なわれる。

10

【0052】

第一級アミノ基の中間保護に対する適当なアミノ保護基は、通常のアミノ保護基、特に加溶媒分解により除去できるアミノ - 保護基である。そのような基は、例えば、カルボン酸から又は炭酸の半エステルから由来するアシル基、例えば未置換又はハロゲン化低級アルカノイル、例えば低級アルカノイル、例えばホルミル、アセチル又はピパロイル、ポリハロ - 低級アルカノイル、例えばトリフルオロアセチル、低級アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル又は第三級ブチルオキシカルボニル、又は未置換又は置換フェニル - 低級アルコキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、およびまたシリル基、例えばトリ - 低級アルキルシリル、例えばトリメチルシリルである。

20

【0053】

これらのアミノ - 保護基の除去は、常法により、例えば、酸例えば水性鉱酸、例えばハロゲン化水素酸、又はアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液又は、特にトリ - 低級アルコキシカルボニルの除去に対してはスルホン酸、例えばメタンスルホン酸の存在下ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン中、又は、特にホルミルの除去に対しては、適当なシリル化合物、例えばハロゲン化トリ - 低級アルキルシリル、例えば臭化トリメチルシリル、又はシジラザン、例えばヘキサメチルジシラザンの存在下、加溶媒分解剤例えば水を用いて処理することにより行なわれる。

【0054】

式 I I および式 I I I の出発物質は、公知であるか又は式 I I および式 I I I の公知の化合物の製造方法に準じて製造できる。

30

例えば、式 I I (式中、a l k はメチレンでありそして X は反応性エステル化ヒドロキシである) の化合物は、例えば次の如く得られる：式 V および式 V I

【0055】

【化 7】



40

【0056】

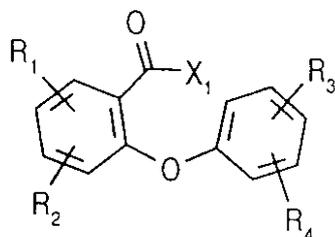
(式中、X₁ はハロゲンでありそして X₂ は水素又はヒドロキシである) の化合物を、常法より互いに縮合させる；縮合は約 100 ~ 約 180 の温度範囲で好ましく行なわれそして、出発物質として式 V (式中、X₂ はヒドロキシでありそして X₁ は、例えば、塩素である) の化合物を用いるとき、好ましくは銅 / ヨウ化銅 (I) の存在下で行なわれ、そして出発物質として式 V (式中、X₂ は水素でありそして X₁ は例えばフ

50

ッ素である)の化合物を用いるとき、好ましくはジメチルアセトアミドに溶解した炭酸カリウムの存在下で行なわれ、得られた次式VII :

【0057】

【化8】



(VII)

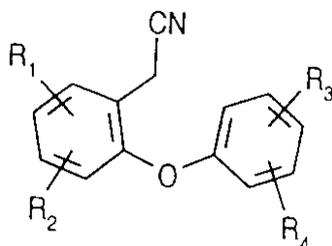
10

【0058】

の化合物中の基 - C(=O) - X₁ を、常法により、例えばジ - 軽金属水素化物、例えばテトラヒドロフランに溶解した水素化アルミニウムリチウムで処理することによりヒドロキシメチルに還元し、ヒドロキシメチル基は常法により、例えばハロゲン化水素酸、特に臭化水素酸と共に加熱することによりハロメチルに変換され、ハロゲン原子は常法により、例えばシアン化アルカリ金属、例えばエタノールに溶解したシアン化ナトリウムで処理することによりシアンにより置換され、そして得られた次式VII I :

【0059】

【化9】



(VIII)

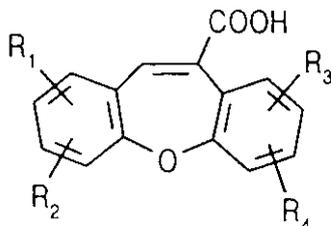
20

【0060】

の化合物を常法により、例えばアルカリ金属アルコノラート、例えばナトリウムメタノラートの存在下、シュウ酸ジ - 低級アルキルエステル、例えばジエチルオキサラートと反応させ、酸性条件下で処理し、次いで得られた次式IX :

【0061】

【化10】



(IX)

30

40

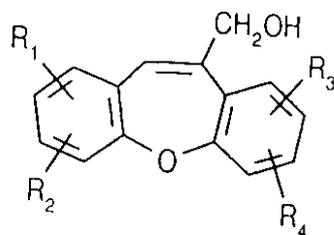
【0062】

のカルボキシ基を、常法により、例えば窒素塩基、例えばN - メチルモルホリンの存在下、好ましくはエーテル性の溶剤、例えばジメトキシメタン中でハロギ酸エステル、例えばイソブチルクロロホルマートをを用いて処理し次いでジ - 軽金属水素化物、例えば水に溶解した水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより還元し、次いで得られた次式X :

【0063】

【化11】

50



(X)

【0064】

の化合物を、基 X を導入する試剤、例えばハロゲン化水素酸又はハロゲン化スルホニル、10

例えば塩化メタンスルホニルで処理する。
式 I I (式中、a l k はエチレン、プロピレン等又はエチリデン、プロピリデン等である)の化合物のより高級の類似体は、例えば、酸 I X の段階で、常法により鎖延長を行うことにより又は常法によりカルボキシ基を目的の 1 - オキソアルキル基に変換することにより得ることができる。

【0065】

式 I I (式中、X は遊離の又は保護されたアミノである)の化合物は、例えば、前記の如く得られた反応性エステルから、メタノールに溶解したアンモニアの通常標準溶液により得ることができそして所望により常法によりアミノ保護基を引き続き導入することにより得ることができる。20

プロセス変法 b) に係る式 I V の出発物質において、エステル化ヒドロキシは、例えば、カルボン酸で又はカルボン酸の半エステル、例えば未置換又はハロゲン化低級アルカノイルオキシ、例えば低級アルカノイルオキシ、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、又はピバロイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ又は第三級ブチルオキシカルボニルオキシ、又は未置換又は置換フェニル - 低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキシカルボニルオキシでエステル化されたヒドロキシである。

【0066】

式 I V の化合物の還元は、常法により、例えばジ - 軽金属水素化物例えばテトラヒドロフランに溶解した水素化アルミニウムリチウムで処理することによって行なわれる。30

式 I V (式中、a l k は 位で基 R に結合した - オキソ - 低級アルキルである)の出発物質は、例えば式 I X の対応する酸又はその同族体から、式 I I I (式中、Y は遊離の又は一時的に保護されたアミノである)のアミンと、常法により反応させることにより、例えば酸ハロゲン化剤、例えばジメチルホルムアミドの存在下塩化オキサリルで処理することによって得ることができる。次いで、これらの出発物質から、部分還元により次いで、所望によりエステル化することにより、式 I V (式中、a l k は遊離の又はエステル化されたヒドロキシである)の対応化合物を得ることができる。式 I V (式中、a l k は 位で基 R に結合した (- 1) - オキソ - 低級アルキルである)の出発物質は、例えば対応するメチルケトンからハロゲン化により、例えば N - ブロモ - 又は N - クロロ - スクシンイミドを用い次いで引き続き式 I I (式中、Y は遊離の又は一時的に保護された40

【0067】

プロセスに従って得ることのできる化合物は、常法により式 I の別異の化合物に変換してもよい。

例えば式 I (式中、R は未置換アミノである)の化合物において、アミノ基は常法より 1 種又は 2 種の同一の又は異なる一価の脂肪族の又は芳香脂肪族の基により又は二価の脂肪族の基により置換され得る。同様の方法で、式 I (式中、R は一価の脂肪族の又は芳香脂肪族の基により置換されたアミノである)の化合物中に、更に一価の脂肪族又は芳香族の基を導入することが可能である。

【0068】

得られた塩は、例えば塩基例えばアルカリ金属水酸化物、金属炭酸塩又は炭酸水素塩を用い又は当初に述べた他の塩形成塩基を用い又は酸、例えば鉱酸例えば塩化水素酸又は当初に述べた他の塩形成塩を用いて処理することにより自体公知の方法で遊離化合物に変換できる。

得られた塩は、自体公知の方法で異なる塩に変換でき、例えば、酸付加塩は、無機塩が不溶性でありそして従って反応の平衡から除去される適当な溶剤中、異なる酸の適当な金属塩、例えばナトリウム、バリウム又は銀塩を用いて処理することにより変換できそして塩基性塩は、遊離酸を遊離化することにより異なる塩に変換できそして再び変換することにより塩に変換できる。

【0069】

それらの塩を含めて式 I の化合物は又水和物の形で得ることができ、又はそれらの結晶化のため用いられる溶剤を含むことができる。

遊離形態の新規化合物とそれらの塩の形態にある新規化合物と間に密接な関係があることを考慮すると、以前および以降において遊離化合物およびそれらの塩への言及は、所望により対応する塩および遊離化合物を含めて、それぞれ適当なものとしておよび好都合なものとして理解されるべきである。

【0070】

得られたジアステレオ異性体の混合物およびラセミ化合物の混合物は、公知の方法で例えばクロマトグラフィーおよび/又は分別結晶により成分間の物理化学的差異に基づき純粋なジアステレオ異性体およびラセミ体に分離できる。得られたラセミ体は、公知の方法により例えば光学活性溶剤から再結晶により、微生物の助けにより又は得られたジアステレオ異性体又はラセミ化合物の混合物を光学活性補助化合物と、例えば式 I の化合物中に存在する酸性、塩基性又は官能的に変性可能な基に従い、ジアステレオ異性体塩又は官能性誘導体の混合物を形成するため光学活性酸、塩基又は光学活性アルコールと反応させ次いで所望のエナンチオマーが適当な常法で遊離化されるジアステレオ異性体にそれを分離することにより分離することもできる。適当な塩基、酸、およびアルコールの例は、光学活性アルカロイド塩基、例えばストリキニン、シンコニン又はブルシン、又は D - 又は L - (1 - フェニル)エチルアミン、3 - ピペコリン、エフェドリン、アンフェタミンおよび類似の合成的に得ることのできる塩基、光学活性カルボン酸又はスルホン酸、例えばキナ酸又は D - 又は L - 酒石酸、D - 又は L - ジ - o - トルオイル酒石酸、D - 又は L - マンデル酸又は D - 又は L - ショウノウスルホン酸、又は光学活性アルコール、例えばボルネオール又は D - 又は L - (1 - フェニル)エタノールである。

【0071】

本発明は、プロセスの任意の工程で中間体として得ることのできる化合物を出発化合物として用いそして残りの工程を行うか、又は出発を化合物を塩の形で用いるか又は、特に反応条件下で形成する、これらのプロセスの形態にも関する。本発明は、本発明の化合物に対し特に開発された新規出発物、特に好ましいものとして当初に記載した式 I の化合物を生成するこれらの出発物質、それらの製造方法および中間体としてのそれらの使用に関する。

【0072】

これは、例えば式 I V (式中、alk が - 位で基 R に結合した - オキシ - 低級アルキルである) のアミド、特にカルボニルおよびその塩並びにその製造方法に関する。

従って、本発明は、次式 I V a :

【0073】

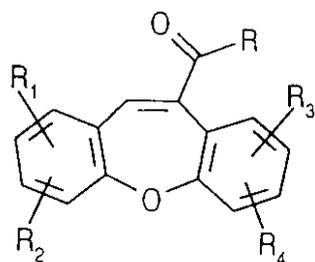
【化 1 2】

10

20

30

40



(IVa),

【 0 0 7 4 】

(式中、Rは未置換であるか又は一価の脂肪族および/又は芳香脂肪族の基によりモノ -
又はジ - 置換されているか又は二価の脂肪族の基によりジ置換されているアミノ基であり、
そしてR₁ , R₂ , R₃ およびR₄ は各々互いに独立に水素、低級アルキル、
低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルである)

10

で表わされる新規化合物およびその塩並びにその製造方法に関する。

【 0 0 7 5 】

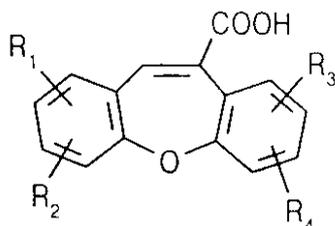
本発明は、好ましくは、当初において好ましいものとして記載された式 I の化合物を生成
するこれらの化合物およびそれらの塩並びにそれらの製造方法に関する。

式 I V a の新規化合物の製造方法は、対応するアミドを形成するため、次式 I X :

【 0 0 7 6 】

【 化 1 3 】

20



(IX),

【 0 0 7 7 】

(式中、R , R₁ , R₂ , R₃ およびR₄ は先に定義した意味と同じである)

30

で表わされる化合物を次式 I I I :



(式中、Yは遊離の又は一時的に保護されたアミノである)

で表わされるアミンと反応させ、一時的に導入されたアミノ - 保護基を再び除去し次いで、
所望により各々の場合、プロセスに従って得ることのできる化合物を式 I の別異の化合物に
変換し、プロセスに従って得ることのできる異性体の混合物をその成分に分離し次いで
所望の異性体を分離しおよび/又はプロセスに従って得ることのできる塩を遊離化合物に
変換するか又はプロセスに従って得ることのできる遊離化合物を塩に変換することを含んで
なる。

【 0 0 7 8 】

40

対応するアミドを形成するため式 I V a 化合物の反応は、常法により、例えばジメチルホルム
アミドの存在下、酸ハロゲン化剤例えば塩化オキサリルで処理することにより行なわれる。

本発明はまた、有効成分として、本発明に係る式 I の化合物又はその医薬として許容し得る
塩を含んでなる医薬組成物およびその製造方法に関する。

【 0 0 7 9 】

本発明に係る化合物又はその医薬として許容し得る塩を含んでなる、本発明に係る医薬組成
物は、薬理的に活性な成分単独を又は医薬として許容し得る担体と共に含んでなる、
温血動物に対する経腸、例えば経口又は直腸および非経口投与用医薬組成物に関する。有
効成分の日用量は、年令および個々の条件並びに投与方法依存する。

50

【 0 0 8 0 】

新規医薬組成物は、例えば約 1 0 % ~ 約 8 0 %、好ましくは約 2 0 % ~ 約 6 0 % の有効成分を含んでなる。経腸投与又は非経口投与のための本発明に係る医薬組成物は、例えば単位用量形態、例えば糖剤、錠剤、カプセル剤又は坐剤の形態である。それらは、自体公知の方法で、例えば通常の混合、顆粒化糖剤化、溶解又は凍結乾燥プロセスによって製造される。例えば、経口投与用医薬組成物は、有効成分を固体担体と一緒にし、所望により得られた混合物を顆粒化し、次いで所望により又は必要により、適当な賦形剤を錠剤又は糖剤コアに添加した後、混合物又は顆粒を加工することによって得ることができる。

【 0 0 8 1 】

適当な担体は、特に充填剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、アニトール又はソルビトール、セルロース製品および/又はリン酸カルシウム、例えばリン酸三石灰又はリン酸水素カルシウム、更にまた結合剤、例えばトウモロコシ、小麦、米を用いたデンプンペースト又はジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび/又はポリビニルピロリドン、所望により崩壊剤、例えば前記デンプン、およびカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。賦形剤は、特に流動化剤、流動調節剤、および滑沢剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸およびその塩、例えばステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、および/又はポリエチレングリコールである。糖剤コアには、所望により適当な腸容皮が設けられ、特にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/又は二酸化チタンを含んでもよい濃糖溶液が用いられ、又は適当な有機溶剤又は溶剤混合物のコーティング溶液又は腸容皮の製造に対し、適当なセルロース製品、例えばアセチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液が用いられる。染料又は顔料を、例えば同一物であることの確認目的に対し又は異なる用量の有効成分を示すため錠剤又は糖剤コーティングに添加してもよい。

【 0 0 8 2 】

他の経口投与医薬製剤は、硬ゼラチンカプセル剤であり、更にまたゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールもしくはソルビトールから造られる軟密封カプセルである。硬カプセル剤は、顆粒の形態、例えば充てん剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプンおよび/または潤滑剤例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムおよび所望により安定剤との混合物中に有効成分を含有しうる。軟カプセル剤中に、有効成分は好ましくは適当な液体、例えば脂肪油、パラフィン油もしくは液体ポリエチレングリコール中に懸濁もしくは溶解され、また安定剤を加えることもできる。

【 0 0 8 3 】

適当な直腸医薬製剤は、例えば坐剤であり、これは有効成分と坐剤基材物質との結合わせからなる。適当な坐剤基材物質は、例えば中性もしくは合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールもしくは高級アルカノールである。更に有効成分と基材物質の組合せを含有するゼラチン直腸カプセル剤も使用できる。適当な、基材物質には、例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン系炭化水素が含まれる。

【 0 0 8 4 】

非経口投与に対しては、水溶性の形態の、例えば水溶性塩の形態にある有効成分の水溶性溶液、例えば対応する油性懸濁液を注入するかおよび/又は注射することが適当であり、適当な親油性溶剤又はビヒクル、例えば脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、又は粘度増加物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランおよび所望により安定剤を含有する水性注入懸濁液が用いられる。

【 0 0 8 5 】

有効成分の用量は、温血動物の種、年令、および個々の条件および投与方法に依存する。通常の場合、適当な日用量は、約 7 5 k g の患者に対する経口投与の場合、約 1 0 m g ~ 約 2 5 0 m g である。

10

20

30

40

50

以下の実施例は更に本発明を説明するものであり；温度は、摂氏で示されそして圧力はミリバール（mbar）単位で与えられる。

【0086】

【実施例】

例1：N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン

メチルプロパルギルアミン（4.5 g, 65 mmol）を、ベンゼン（75 ml）およびメタノール（25 ml）に溶解する。40 で、ベンゼン（25 ml）に溶解した10 - プロモメチルジベンゾ [b , f] オキセピン（7.0 g, 25 mmol）の溶液を30分にわたって滴下する。添加が完了すると、混合物を40 - 50 で更に30分間攪拌し、水中に注ぎ、水で3回洗い次いで5%のメタンスルホン酸で抽出する。酸性水性相を濃アンモニアで塩基性にし次いでジエチルエーテルで抽出する。エーテル相を硫酸ナトリウムで乾燥し次いで蒸発により濃縮する。残留物を石油エーテルから再結晶し、N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン、別名10 - (N - プロパルギル - N - メチル - アミノ)メチルジベンゾ [b , f] オキセピン（5.3 g, 77%）を得る。融点：66 - 67

10

【0087】

例2：N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン塩酸塩

50 で、10 - プロモエチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンの0.5 ml（1.74 mmol）の溶液を、0.9 mlの無水メタノールに溶解した0.3 ml（4 mmol）のアリルアミンの溶液に噴出させ次いで混合物を30分間攪拌する。第三ブチルメチルエーテルおよび酢酸エチルを添加し、次いで混合物を各々20 mlの1 N塩酸で3回抽出し、一緒にした水性相を水酸化カリウムペレットで塩基性にし次いで酢酸エチルで2回抽出し、次いで有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。0.35 ml（0.7 mmol）の2 Nエーテル性塩酸を、2 mlのジエチルエーテルに溶解した粗製アミン（180 mg）に添加し、次いで沈殿した白色塩酸塩をジエチルエーテルで洗浄し次いで40 で高真空下で乾燥する。200 mg（667 μmol）の表題化合物、別名10 - アリルアミノメチルジベンゾ [b , f] オキセピンを白色結晶の形態で得る；融点：148 - 158；¹H - NMR（CD₃OD, 200 MHz）：3.74（d, 2H）；4.35（d, 2H）；5.55（m, 2H）；5.95（m, 1H）；7.20 - 7.58（m, 9H）；MS：263（M⁺, 遊離塩基）, 222, 208, 181, 165, 152。

20

30

【0088】

例3：N - アリル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン塩酸塩

10 - プロモメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびN - メチル - アリルアミンから例2に準じて製造する。収率：71%；融点：153 - 156；¹H - NMR（CD₃OD, 200 MHz）：2.85（s, 3H）；3.86（d, 2H）；4.50（s br, 2H）；5.60（d, 1H）；5.68（s, 1H）；6.00（m, 1H）；7.20 - 7.60（m, 9H）；MS：277（M⁺, 遊離塩基）, 208, 181, 152。

40

【0089】

例4：N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン

遊離塩基として、N - プロモメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびN - メチル - N - プロパルギルアミンから例2に準じて製造し、ヘキサン/酢酸エチル4：1を用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理しそして少量の石油エーテルから結晶化させる。収率：74%；融点：67 - 68；¹H - NMR（CDCl₃, 300 MHz）：2.30（d, 1H）；2.42（s, 3H）；3.48（t, 2H）；3.65（s, 2

50

H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.08 - 7.36 (m, 7H) ; 7.56 (m, 1H) ; MS : 275 (M⁺), 232, 208, 181, 165, 152 ; 分析 : C 82.77% (82.88) ; H 6.18% (6.22) ; N 4.99% (5.09)。

表題化合物は、例1に係る生成物と同一である。

【0090】

例5 : N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロブ - 2 - イニルアミンオキサレート

例2に準じて製造する ; エタノールに溶解したシュウ酸を用いた遊離塩基からのオキサレート塩。融点 : 202 - 205 ; 分析 : C 68.79% (69.03) ; H 5.29% (5.24) ; N 3.86% (3.83)。

10

【0091】

例6 : N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン (塩酸塩の形で)

3mlのトルエンに溶解した1.0g (3.48mmol)の10-ブロモメチル-ジベンゾ [b , f] オキセピンを、40 で30mlのNH₃ 飽和メタノールに添加し次いで混合物を35 50 で1時間攪拌し次いで室温で一夜攪拌する。溶剤を部分に除去し、次いで反応混合物を第三級ブチルメチルエーテルに吸収させ、0.1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し次いで1N塩酸で抽出する。水性相を水酸化ナトリウムペレットで塩基性にし次いで第三級ブチルメチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し次いで溶剤を除去する。349mg (1.56mmol) (= 45%)のN - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミンを薄黄色オイルの形で得る ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル ; UV) : R₅ = 0.09。

20

【0092】

例7 : N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロブ - 2 - イニルアミン塩酸塩

1mlのジオキサソおよび9mlのジクロロメタンに溶解した1.1g (3.044mmol)のN - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - プロブ - 2 - イニル - カルバミン酸第三級ブチルエステルおよび1.45mlのメタンスルホン酸の混合物を、室温で1時間攪拌し、2N水酸化ナトリウム溶液を混合し次いで混合物をジクロロメタンで2回抽出する。有機相を回転蒸発器を用いて濃縮し、酢酸エチルに吸収させ次いで1N塩酸で3回抽出し、次いで水性相を水酸化カリウムペレットで塩基性にし、ジクロロメタンで3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。粗製の薄褐色オイルを2NEーテル性塩酸に溶解し次いで濃縮する。粗製塩酸塩 (ベージュ色結晶) を、酢酸エチル/メタノールから再結晶する。386mg (1.30mmol) (42%)のN - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロブ - 2 - イニルアミン塩酸塩、別名10-プロパルギルアミノメチルジベンゾ [b , f] オキセピン塩酸塩を白色結晶の形で得る ; 融点 : 181 - 183 ; MS : 261 (M⁺、遊離塩基), 222, 181, 165, 152。

30

出発物質は、例えば次の方法で製造できる :

a) ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - カルバミン酸第三級ブチルエステル

40

2.25g (10.3mmol)のジ - 第三級ブチルジカーボネート (BOC)₂ Oを、20mlのジクロロメタンに溶解した2.3g (10.3mmol)のN - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミンの溶液を室温で添加し、次いで混合物を30分間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて溶剤を除去する。3.61gのジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - カルバミン酸第三級ブチルエステルを粗製黄色オイルの形で得、このオイルは放置すると固体になる。TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル/ヘキサン = 9 : 1 ; UV) : R_f = 0.36。

b) ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - プロブ - 2 - イニル - カルバミン酸第三級ブチルエステル

50

1.0 g (3.091 mmol) のジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - カルバミン酸第三級ブチルエステルを、10 ml のジメチルホルムアミド中に装入し、0.22 g (4.636 mmol) の55%水素化ナトリウム懸濁液(オイル中)を、室温で添加し、混合物を15分間撹拌し次いで0.279 ml (3.709 mmol) の臭化プロパルギルを室温で滴下する。1時間後、水および少量のブラインを注意深く添加し次いで第三級ブチルメチルエーテルを混合する。有機相を水で4回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。1.106 g (3.06 mmol) (= 98.8%) のジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - プロパ - 2 - イニル - カルバミン酸第三級ブチルエステルを、褐色オイルの形で得る; TLC (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン = 9 : 1; UV) : $R_f = 0.45$ 。

10

【0093】

例8 : N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピルアミン塩酸塩

10 - プロモメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびプロピルアミンから例2に準じて製造する; 収率: 19%; 融点: 142 - 145 ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) : 1.01 (t, 3H); 1.76 (m, 2H); 3.03 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 7.19 - 7.69 (m, 10H); MS: 265 (M^+ , free base), 222, 207, 181。

【0094】

例9 : N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピルアミントシラート

20

10 - プロモメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびN - メチル - N - プロピルアミンから例2に準じて製造する。酢酸エチルに溶解した1当量のp - トルエンスルホン酸を用いて製造したトシラートはジクロロメタン/第三級ブチルメチルエーテルから晶出する。収率: 68%; 融点: 179 - 180 ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) : 0.97 (t, 3H); 1.78 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 3.15 (mbr, 2H); 4.50 (mbr, 2H); 7.17 - 7.75 (m, ca. 13H); MS: 279 (M^+ , 遊離塩基), 250, 207。

【0095】

30

例10 : 1 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチルピペリジン塩酸塩

5 ml のテトラヒドロフランに溶解した1.954 g (6.395 mmol) のジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル - ピペラジン - 1 - イル - メタノン (methanone) を、15 ml のテトラヒドロフランに懸濁した365 mg (9.59 mmol) の水素化アルミニウムリチウムの懸濁液に0 で滴下し、次いで混合物を室温で一夜撹拌する。混合物を0.37 ml の水、4 N の水酸化ナトリウムおよび1.11 ml の水で加水分解し、濾過し、次いで濾液に酢酸エチルで抽出する。得られた帯緑色オイルを、エーテル性塩酸を用い塩酸塩を変換し、この塩酸塩をヘキサンおよび少量の第三級ブチルメチルエーテルから再結晶し、1.29 g (3.93 mmol) (= 61%) の1 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - ピペリジン塩酸塩を白色結晶の形で得る; 融点: 172 - 173 ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) : 1.40 - 2.00 (mbr, 6H); 3.00 (tbr, 2H); 3.52 (dbr, 2H); 4.47 (s, 2H); 7.26 - 7.63 (m, 9H); MS: 291 (M^+ , 遊離塩基), 208, 181, 152。

40

出発物質は、例えば次の方法で製造できる:

a) ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル - ピペリジン - 1 - イル - メタノン

1.1 ml の (12.59 mmol) 塩化オキサリルおよび1滴のジメチルホルムアミドを、20 ml のジクロロメタンに溶解した3.0 g (12.59 mmol) のジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸の溶液に室温に加え次いで混合物を4時間撹拌する。次いで1.86 ml (18.88 mmol) のピペリジンおよび2.62 ml (18

50

． 88 ml) のトリエチルアミンを、添加し次いで混合物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を塩酸およびブラインで1回洗い、次いで有機相を乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーに委ね次いで第三級ブチルメチルエーテルから再結晶し、2.64 g (8.6 mmol) (= 69%) のジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル - ピペリジン - 1 - イル - メタノンを、薄黄色結晶の形で得る；融点 127 - 128 ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 1.30 - 1.50 (mbr , 2H) ; 1.50 - 1.70 (mbr , 4H) ; 3.30 - 3.45 (mbr , 2H) ; 3.63 - 3.78 (mbr , 2H) ; 6.92 (s , 1H) ; 7.10 - 7.40 (m , 8H) ; MS : 305 (M^+) , 221 , 193 , 165 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : R_f = 0 . 32。

10

【 0096 】

例 11 : 4 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル - モルホリン塩酸塩

ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル - モルホリン - 4 - イル - メタノンから例 10 に準じて製造する；収率：62%；無色結晶；融点：213 - 215 ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : 2.95 (m , 2H) ; 3.32 (m (d) , 2H) ; 3.90 (m (d) , 2H) ; 4.25 (t , 2H) ; 4.40 (s , 2H) ; 7.11 - 7.45 (m , 9H) . MS : 293 (M^+ , 遊離塩基) , 208 , 181 , 152。

出発物質は、例えば次のように製造できる：

a) ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル - モルホリン - 4 - イル - メタノン

20

ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸およびモルホリンから例 10 a に準じて製造する；収率：62%；黄色オイル； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 3.30 (mbr , 4H) ; 3.62 (mbr , 4H) ; 6.90 - 7.28 (m , 9H) ; MS : 307 (M^+) , 221 , 193 , 165 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : R_f = 0 . 17。

【 0097 】

例 12 : N - (1 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン塩酸塩

10 - プロモメチル - 1 - クロロジベンゾ [b , f] オキセピンおよび N - メチル - N - プロパルギルアミンから例 2 に準じて製造する。収率：75%；融点：測定せず（白色フォーム）； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 2.35 (t , 1H) ; 2.45 (s , 3H) ; 3.51 (d , 2H) ; 3.70 (s , 2H) ; 7.10 - 7.40 (m , 7H) ; 7.61 (m , 1H) 。

30

出発物質は、例えば次の方法で製造できる：

a) 2 - クロロ - 6 - フェノキシ - ベンズアルデヒド

150 ml のジメチルアセトアミドに溶解した 15.8 g (10 mmol) の 2 - クロロ - 6 - フルオロベンズアルデヒド、9.4 g (100 mmol) のフェノールおよび 20.7 g (150 mmol) の炭酸カリウムの混合物を、4時間加熱還流する。混合物を放冷し、水を加え次いで混合物を第三級ブチルメチルエーテルで3回抽出する。有機相を 2 N の水酸化ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。バルブ管蒸留 (175 , 0.04 mbar) により、19.46 g (83.64 mmol) (= 83.6%) の 2 - クロロ - 6 - フェノキシ - ベンズアルデヒドを黄色オイルの形で得る； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 6.75 - 7.45 (m , 8H) ; 10.58 (s , 1H) 。

40

b) (2 - クロロ - 6 - フェノキシ - フェニル) メタノール

約 40 ml のテトラヒドロフランに溶解した 19.0 g (77.67 mmol) の 2 - クロロ - 6 - フェノキシベンズアルデヒドを、室温で 30 分にわたって、約 150 ml のテトラヒドロフランに懸濁させた 4.42 g (116.5 mmol) の水素化アルミニウムリチウムの懸濁液に滴下する。次いで、混合物を 4 時間加熱還流し、冷却し次いで 4.4 ml の水、4.4 ml の 4 N 水酸化ナトリウムおよび 13.2 ml の水を用いて加水分解

50

する。反応混合物を30分間煮沸還流し、冷却し次いで濾過し、次いで吸引フィルター残留物を酢酸エチル中に3回吸収させ、15分間煮沸還流し次いで濾過する。一緒にした濾液を濃縮する。17.97g (76.57mmol) (=94%)の粗製(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-メタノールを黄色オイルの形で得る; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1; UV): $R_f = 0.68$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.90 (s, 2H); 6.76 - 7.40 (m, 8H)。

c) (2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)プロモメタン

17.5g (70.94mmol)の(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-メタノールを、150mlの48%臭化水素酸中で3時間加熱還流する。混合物を冷却し、水を加え次いで混合物を酢酸エチルで3回抽出する。有機相をブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。21.21g (>100%)の粗製(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-プロモメタンを黄色オイルの形で得る; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1; UV): $R_f = 0.70$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 4.78 (s, 2H); 6.70 - 7.41 (m, 8H)。

d) (2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)アセトニトリル

16.5mlのエタノールに溶解した21.0g (70.57mmol)の(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-プロモメタンの溶液を、80°Cで9.2mlの水および2.3mlのエタノールに溶解した4.5g (91.74mmol)のシアン化ナトリウムの溶液に滴下し、次いで反応混合物を4時間煮沸還流する。冷却後、混合物を回転蒸発器を用いて濃縮し、残留物を酢酸エチルに吸収させ次いで有機相を水で2回洗いそしてブラインで1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し次いで酢酸エチルを用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理し10.82g (44.40mmol) (=63%)の(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-アセトニトリルを複色オイルの形で得る; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル; UV): $R_f = 0.42$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.96 (s, 2H); 6.74 - 7.46 (m, 8H)。

e) 1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-カルボン酸

10.82g (44.40mmol)の(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-アセトニトリルおよび7.85g (53.72mmol)のシュウ酸ジエチルエステルを、室温で新たに調製したナトリウムエタノラート溶液(50mlのエタノールに溶解した1.5g (53.72mmol)のナトリウム)に加え次いで混合物を18時間攪拌する。混合物を1N塩酸で酸性にし、回転蒸発器を用いて濃縮し次いで酢酸エチルで2回抽出し、次いで有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮し15.99gの粗製中間体(3(2-クロロ-6-フェノキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-ニトロ-プト-2-エン酸エチルエステルを得る。15.0g (約43.6mmol)の前記中間体を、105mlの水酢酸中に装入し次いで20分間攪拌し、51.9mlの水および51.9mlの硫酸をゆっくり添加し、次いで混合物を4時間加熱還流し次いで室温で18時間加熱する。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗いそして4N水酸化ナトリウムで3回洗い、次いで水性相を酢酸エチルで1回抽出する。水性相を濃塩酸で酸性にし次いで酢酸エチルで3回抽出し、次いで有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。7.71g (28.27mmol) (=60.3%)の1-クロロ-ジベン

f) (1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イル)メタノール

2.0ml (18.33mmol)のN-メチルモルホリンおよび2.4ml (18.33mmol)のイソブチルクロロホルマートを、-15°Cでジメトキシエタンに溶解した5.0g (18.33mmol)の1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-カルボン酸の溶液に添加する。5分後、濾過を行い次いで-15°Cで15mlの水に溶解した1.39g (36.67mmol)の水素化ホウ素ナトリウムの溶液を濾液に添加す

10

20

30

40

50

る。混合物を -15℃ で15分間攪拌し、次いで35 mlの1 N塩酸を加え次いで混合物を室温に加温する。反応混合物を水酸化ナトリウムで塩基性にし次いで酢酸エチルで4回抽出する。有機相を水で1回洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。4.58 g (17.7 mmol) (=96.6%)の粗製(1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イル)メタノールを黄色オイルの形で得る; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1; UV): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 2.42 (s, 1H); 4.71 (s, 2H); 7.10 - 7.45 (m, 7H)。

g) 10-プロモメチル-1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン

4.5 g (17.70 mmol)の(1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イル)-メタノールを、50 mlの48%臭化水素酸中で2時間加熱還流する。混合物を冷却し、水を加え次いで混合物を酢酸エチルで3回抽出する。有機相をブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し次いで濃縮する。5.57 gの粗製生成物を得、これは放置(3日)すると固体になる。第三級ブチルメチルエーテル/ヘキサンから再結晶し、2.205 g (6.86 mmol) (=38.7%)の10-プロモメチル-1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピンを薄いベージュ色結晶の形で得る; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル; UV): R_f = 0.73; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 4.60 (s, 2H); 7.15 - 7.58 (m, 8H)。

【0098】

例13: 1-(1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-ピロリジン塩酸塩

10-プロモメチル-1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピンおよびピロリジンから例2に準じて製造する; 収率: 51%; 黄色フォーム; 融点: 測定せず(黄色フォーム); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.78 (m, 4H); 2.65 (m, 4H); 3.65 (s, 2H); 7.10 - 7.45 (m, 7H) 7.68 (d, 1H)。

【0099】

例14: N-(1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-N-メチル-N-プロピルアミン塩素塩

10-プロモメチル-1-クロロ-ジベンゾ[b, f]オキセピンおよびN-メチル-プロピルアミンから例2に準じて製造する; 収率: 25%; ベージュ固体; 融点: 測定せず(ベージュ色フォーム); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 0.88 (t, 3H); 1.55 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.43 (t, 2H); 3.55 (s, 2H); 7.08 - 7.35 (m, 7H); 7.61 (d, 1H)。

【0100】

例15: N-メチル-N-プロパ-2-イニル-N-(3-トリフルオロメチル-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-アミン

10-プロモメチル-3-トリフルオロメチル-ジベンゾ[b, f]オキセピン、およびN-メチル-プロパルギルアミンから例2に準じて製造する。ヘキサン/酢酸エチル1:1を用いシリカゲルで遊離塩基としてクロマトグラフィー処理し次いで少量の石油エーテルから再結晶する; 収率: 56%; 融点: 66 - 68; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.80 (t, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.46 (d, 2H); 3.65 (s, 2H); 6.91 (s, 1H); 7.15 - 7.58 (m, 7H); MS: 343 (M^+), 342, 300, 276, 249, 205, 178, 152。

出発物質は、例えば次の方法で製造できる:

a) 2-フェノキシ-4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドおよびフェノールから例12に準じて製造する。収率: 78%; 薄色の結晶、ヘキサンから結晶化させる; 融点: 57 - 59; TLC(シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1; UV): R_f = 0.71; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7.08 - 7.50 (m, 7

10

20

30

40

50

H) ; 8.05 (d, 1H) ; 10.60 (s, 1H) . MS : 262 / 265 (M⁺), 217, 188.

b) 3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸

38 ml の無水酢酸に溶解した 10.0 g (37.59 mmol) の 2 - フェノキシ - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアルデヒド、10.09 g (56.40 mmol) 馬尿酸および 3.70 g (45.10 mmol) の酢酸ナトリウムの混合物を、85 で 80 時間加熱し、次いで 32 に冷却し、19 ml の水を加え次いで混合物を 65 で 30 分間加熱する。混合物を約 5 に冷却した後、19 ml の濃硫酸を滴下し次いで混合物を 2 時間加熱還流する (浴 : 140) 。冷却後形成した褐色沈殿物を濾過し次いで 50 % 酢酸で洗い、水性になるまで水で洗いそして乾燥し 7.42 g (24.23 mmol) (= 65 %) の 3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸をベージュ色結晶形で得る ; 融点 : 180 ; ¹H - NMR (CDCl₃ , 200 MHz) : 7.2 - 7.65 (m , 8 H) ; 8.09 (s , 1 H) .

10

c) (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル) - メタノール

3 - トリフルオロメチル - 10 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸から例 12 f) に準じて製造する。生成物を第三級ブチルメチルエーテル / ヘキサンから結晶化させる ; 収率 : 75.2 % ; 白色結晶 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : R_f = 0.31 ; ¹H - NMR (CDCl₃ , 200 MHz) : 2.76 (s br , 1 H) ; 4.72 (s , 2 H) ; 6.96 (s , 1 H) ; 7.16 - 7.48 (m , 7 H) .

20

d) 10 - プロモメチル - 3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン

(3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル) - メタノールから例 12 g) に準じて製造する。生成物をヘキサンから結晶化させる ; 収率 : 92 % 、白色結晶 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : R_f = 0.70 ; ¹H - NMR (CDCl₃ , 200 MHz) : 4.55 (s , 2 H) ; 7.04 (s , 1 H) ; 7.20 - 7.60 (m , 7 H) ; MS : 356 / 354 (M⁺) , 275 , 249 , 219 , 206 , 205 , 178 , 176 .

【 0101 】

例 16 : 1 - (3 - トリフルオロメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン塩酸塩

30

10 - プロモメチル - 3 - トリフルオロメチルジベンゾ [b , f] オキセピンおよびピロリジンから例 2 に準じて製造する。収率 : 86 % ; 薄いベージュ色結晶 ; 融点 : > 220 ; ¹H - NMR (CD₃ OD , 200 MHz) : 1.90 - 2.20 (m , 4 H) ; 2.25 (m , 2 H) ; 3.55 (m , 2 H) ; 4.59 (s , 2 H) ; 7.30 - 7.70 (m , 8 H) . MS : 345 (M⁺ , 遊離塩基) , 276 , 249 , 205 , 178 , 152 .

【 0102 】

例 17 : N - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロブ - 2 - イニルアミン塩酸塩

40

10 - プロモメチル - 7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよび N - メチル - プロパルギルアミンから例 2 に準じて製造する。収率 : 68 % ; ベージュ色結晶 ; 融点 : 189 - 195 ; ¹H - NMR (CD₃ OD , 200 MHz) : 2.96 (s , 3 H) ; 3.49 (m (t) , 1 H) ; 4.15 (m (d) , 2 H) ; 4.60 (s br , 1 H) ; 7.20 - 7.65 (m , 8 H) ; MS : 309 (M⁺ , 遊離塩基) , 266 , 244 , 242 , 241 , 215 , 205 , 176 , 163 , 152 .

出発物質は、例えば次の方法で製造できる :

a) 2 - (3 - クロロフェノキシ) ベンズアルデヒド

2 - フルオロ - ベンズアルデヒドおよび 3 - クロロフェノールから例 12 a) に準じて製造する。収率 : 69 % ; パルブ管蒸留後黄色オイル ; ¹H - NMR (CDCl₃ , 2

50

00 MHz) : 6.92 - 7.38 (m , 6 H) ; 7.55 (m , 1 H) ; 7.95 (m , 1 H) ; 10.48 (s , 1 H) 。

b) 7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸

2 - (3 - クロロフェノキシ) - ベンズアルデヒドから例 15 b) に準じて製造する。第三級ブチルメチルエーテル / ヘキサンから結晶化させる。収率 : 25 % ; 薄い黄色の結晶 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : $R_f = 0.15$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 7.05 - 7.50 (m , 8 H) ; 7.90 (s , 1 H) 。 MS : 274 / 272 (M^+) 。

c) (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル) メタノール

7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボンから例 12 f) に準じて製造する。収率 : オイルの形で 94 % ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : $R_f = 0.038$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 1.72 (s br , 1 H) ; 4.67 (s , 2 H) ; 6.91 (s , 1 H) ; 7.10 - 7.40 (m , 7 H) ; MS : 260 / 258 (M^+) , 217 / 215 。

d) 10 - ブロモメチル - 7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン

(7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル) - メタノールから例 12 g) に準じて製造する。生成物はヘキサンから結晶化される。収率 : 56 % ; 殆ど白色固体 ; 融点 : 117 - 119 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : $R_f = 0.70$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 4.51 (s , 2 H) ; 7.03 (s , 1 H) ; 7.24 - 7.50 (m , 7 H) ; MS : 324 / 322 / 320 (M^+ , Br - Cl - 同位体分布) , 243 / 241 (Cl - 同位体分布) , 206 / 205 , 178 / 176 。

【 0103 】

例 18 : 1 - (7 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン塩酸塩

10 - ブロモメチル - 8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよび N - メチル - プロパルギルアミンから例 2 に準じて製造する。収率 : 35 % 、白色結晶 ; 融点 : 分解 > 60 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) : 1.95 - 2.20 (m , 4 H) ; 3.25 (m , 2 H) ; 3.55 (m , 2 H) ; 4.52 (s , 2 H) ; 7.20 - 7.45 (m , 7 H) ; 7.60 (d , 1 H) 。 MS : 311 (M^+ , 遊離塩基) , 244 , 242 , 241 , 215 , 205 , 178 , 176 , 163 , 152 。

【 0104 】

例 19 : N - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン塩酸塩

10 - ブロモメチル - 8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよび N - メチル - プロパルギルアミンから例 2 に準じて製造する。収率 : 35 % 、白色結晶 ; 融点 : 分解 > 60 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 2.33 (t , 1 H) ; 2.42 (s , 3 H) ; 3.48 (d , 2 H) ; 3.62 (s , 2 H) ; 3.78 (s , 3 H) ; 6.80 - 6.90 (m , 2 H) ; 7.05 - 7.32 (m , 6 H) 。

出発物質は、例えば次の方法で製造できる :

a) 2 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - ベンズアルデヒドから例 15 b) に準じて 8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸を製造する。シリカゲルクロマトグラフィー処理し (溶離剤 : 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) 、次いで酢酸エチル / ヘキサン 7 : 3 から結晶化させる。収率 : 19 % 、ベージュ色結晶 ; 融点 : 150 ; TLC (シリカゲル ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1 ; UV) : $R_f = 0.58$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 3.80 (s , 3 H) ; 6.92 (dd , 1 H) ; 7.17 - 7.45 (m , 7 H) ; 8.13 (s , 1 H) ; MS : 268 (M^+) 。

b) (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル) メタノール 8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸から例 12 f) に準じて製造す

10

20

30

40

50

る。収率：褐色オイルの形で96%；TLC（シリカゲル；酢酸エチル／ヘキサン = 1 : 1；UV）： $R_f = 0.31$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，300MHz）：1.80（s br，1H）；3.78（s，3H）；4.69（s，2H）；6.82 - 7.33（m，8H）；MS：254（ M^+ ），211，182，181，168，165，153，152。

c) 10 - プロモメチル - 8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン

（8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル）メタノールから例12g）に準じて製造する。生成物はヘキサン／第三級メチルエーテルから結晶化される。収率：96%、薄い褐色の結晶；TLC（シリカゲル；酢酸エチル；UV）： $R_f = 0.70$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，200MHz）：3.80（s，3H）；4.52（s，2H）；6.86 - 7.37（m，8H）。

10

【0105】

例20：N - （8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル） - N - メチル - プロブ - 2 - イニルアミン塩酸塩

10 - プロモメチル - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびN - メチル - プロパルギルアミンから例2に準じて製造する。収率：24%、ベージュ色結晶；融点：135 - 145； $^1\text{H-NMR}$ （ CD_3OD ，200MHz）：1.35（s，9H）；2.96（s，3H）；3.52（t，1H）；4.17（d，2H）；7.15 - 7.60（m，9H）；EI - MS：331（ M^+ ），264，249，237，207。

20

出発物質は、次の方法で製造できる：

a) 2 - （4 - 第三級ブチル - フェノキシ）ベンゾアルデヒド

2 - フルオロ - ベンズアルデヒドおよび4 - 第三級ブチルフェノールから例12a）に準じて製造する。収率：77%、高真空蒸留（93 - 100，0.9mbar）後に黄横オイル；TLC（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1；UV）： $R_f = 0.65$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，200MHz）：1.35（s，9H）；6.75 - 7.55（m，7H）；7.92（dd，1H）；10.50（s，1H）；MS：254（ M^+ ），239。

b) 8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸

2 - （4 - 第三級ブチル - フェノキシ） - ベンズアルデヒドから例15b）に準じて製造する。ヘキサンから再結晶する。収率16%薄い黄色の結晶：72；TLC（シリカゲル；ヘキサン／酢酸エチル = 4 : 1；UV）： $R_f = 0.46$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，200MHz）：1.31（s，9H）；7.15 - 7.45（m，8H）；7.62（d，1H）；8.10（s，1H）；MS：295（ M^+ ），279，239。

30

c) （8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル）メタノール

8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - カルボン酸から例12f）に準じて製造する。収率：クロマトグラフィー処理（シリカゲル／酢酸エチル = 9 : 1）およびバルブ管蒸留（100，0.3mbar）後にオイルの形で30%；TLC（シリカゲル；ヘキサン／酢酸エチル = 9 : 1；UV）： $R_f = 0.11$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，200MHz）：1.30（s，9H）；1.72（s br，1H）；4.75（s，2H）；6.92（s，1H）；7.06 - 7.45（m，7H）；MS：280（ M^+ ），265，237。

40

d) 10 - プロモメチル - 8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン

（8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イル） - メタノールから例12g）に準じて製造する。収率：85%、褐色オイル；TLC（シリカゲル；酢酸エチル／ヘキサン = 1 : 1；UV）： $R_f = 0.58$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，200MHz）：1.31（s，9H）；4.58（s，2H）；7.05 - 7.45（m，7H）；7.60（d，1H）；MS：344 / 342（ M^+ ），263。

【0106】

50

例 2 1 : 1 - (8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - イルメチル)
- ピロリジン塩酸塩

1 0 - ブロモメチル - 8 - 第三級ブチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン (上記参照) およびピロリジンから、例 2 に準じて製造する。収率：7 6 %、黄色結晶；融点：1 8 4 - 1 8 5 ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 2 0 0 MHz) : 1 . 4 8 (s , 9 H) ; 1 . 9 5 - 2 . 2 2 (m b r , 4 H) ; 3 . 2 5 (m b r , 2 H) ; 3 . 5 3 (m b r , 2 H) ; 4 . 5 7 (s , 2 H) ; 7 . 1 8 - 7 . 5 8 (m , 8 H) ; MS : 3 3 3 (M^+ , 遊離塩基) , 2 6 4 , 2 4 9 , 2 3 7 , 2 0 7 .

【 0 1 0 7 】

例 2 2 : N - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - イルメチル) - N -
メチル - N - プロプ - 2 - イニルアミン塩酸塩

1 0 - ブロモメチル - 6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよび N - メチル - プロパルギルアミンから例 2 に準じて製造する。収率：1 4 %、白色結晶；融点：1 8 8 - 1 9 0 ; $^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基) (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 2 . 2 8 (t , 1 H) ; 2 . 4 0 (s , 3 H) ; 3 . 4 5 (d , 2 H) ; 3 . 6 3 (s , 2 H) ; 6 . 9 3 - 7 . 5 0 (m , 8 H) ; MS : 3 1 0 , 3 1 2 ($\text{M}^+ + 1$, 遊離塩基) 。

出発物質は、例えば次の方法で製造できる：

a) [2 - (2 - クロロフェノキシ) フェニル] メタノール

2 - (2 - クロロフェノキシ) - 安息香酸から例 1 2 b) に準じて製造し、高真空下で蒸留する。収率：5 3 %、黄色オイル；TLC (シリカゲル；酢酸エチル) ; $R_f = 0 . 7 4$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 2 . 6 0 (s b r , 1 H) ; 4 . 7 8 (s , 2 H) ; 6 . 7 0 - 7 . 5 0 (m , 8 H) . FD - MS : 2 3 4 , 2 3 6 (M^+) 。

b) [2 - (2 - クロロフェノキシ) - フェニル] - プロモメタン

[2 - (2 - クロロフェノキシ) - フェニル] メタノールから例 1 2 c) に準じて製造する。ヘキサンから結晶化させる。収率：9 7 %粗製、わずかに帯褐色のオイル； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 4 . 6 8 (s , 2 H) ; 6 . 7 0 (d d , 1 H) ; 7 . 0 2 - 7 . 5 2 (m , 7 H) ; TLC (シリカゲル；ヘキサン / 酢酸エチル = 7 : 3 ; UV) $R_f = 0 . 6 9$ 。

c) [2 - (2 - クロロフェノキシ) - フェニル] アセトニトリル

[2 - (2 - クロロフェノキシ) - フェニル] - プロモメタンから例 1 2 d) に準じて製造する。収率：9 9 %、粗製、褐色オイル；TLC (シリカゲル；ヘキサン / 酢酸エチル = 7 : 3 ; UV) : $R_f = 0 . 5 2$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 3 . 9 0 (s , 2 H) ; 6 . 6 5 - 7 . 5 3 (m , 8 H) ; MS : 2 9 5 (M^+) , 2 7 9 , 2 3 9 。

d) 6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - カルボン酸

[2 - (2 - クロロフェノキシ) フェニル] アセトニトリルから例 1 2 e) に準じて製造する。収率：8 5 %、黄色結晶； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 6 . 7 0 - 7 . 5 0 (m , 7 H) ; 8 . 3 2 (d d , 1 H) 。

e) (6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - イル) メタノール

6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - カルボン酸から例 1 2 f) に準じて製造する。収率：9 9 %粗製、褐色オイル；TLC (シリカゲル；ヘキサン / 酢酸エチル = 7 : 3 ; UV) : $R_f = 0 . 0 7$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 3 . 4 5 (s , 2 H) ; 6 . 7 0 - 7 . 4 9 (m , 8 H) 。

f) 1 0 - ブロモメチル - 6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピン

(6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - イル) - メタノールから例 1 2 g) に準じて製造する。収率：8 %、帯褐色 - オレンジ色オイル； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 2 0 0 MHz) : 4 . 5 3 (s , 2 H) ; 7 . 0 5 - 7 . 6 0 (m , 8 H) 。

【 0 1 0 8 】

例 2 3 : 1 - (6 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 1 0 - イルメチル) ピロリ

10

20

30

40

50

ジン塩酸塩

10 - ブロモメチル - 6 - ブロモ - ジベンゾ [b , f] オキセピンおよびピロリジンから例 2 に準じて同様に製造する。収率：20%、ベージュ色結晶；融点：198 - 200；¹H - NMR (遊離塩基) (CDCl₃, 200 MHz)：1.78 (m, 4H)；2.57 (m, 4H)；3.62 (s, 2H)；6.89 - 7.50 (m, 8H)；MS：312, 314 (M⁺ + 1, 遊離塩基)。

【0109】

例 2 4：

例 1 ~ 2 3 に記載した方法と同様の方法により、次の化合物を製造することも可能である：

N - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチル - N - プロピル - 2 - イニルアミン；

1 - (1 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン；

N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン別名 10 - ベンジルアミノメチル - ジベンゾ [b , f] オキセピン；

N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン；

N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - プロピル - N - ベンジルアミンおよび

N - アリル - N - ベンジル - N - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) アミン

およびその塩。

【0110】

例 2 5：

50 mg の 1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) ピロリジン又はその塩、例えばその塩酸塩を各々含んでなる錠剤は、次の如く製造できる：

組成物 (10000 個の錠剤)	500.0 g
------------------	---------

有効成分	500.0 g
------	---------

ラクトース	
-------	--

ジャガイモデンプン	8.0 g
-----------	-------

ゼラチン	60.0 g
------	--------

タルク	10.0 g
-----	--------

ステアリン酸マグネシウム	20.0 g
--------------	--------

二酸化ケイ素 (高分散性)	適量
---------------	----

エタノール	
-------	--

有効成分をラクトースおよび 292 g のジャガイモデンプンと混合し、次いで混合物をゼラチンのエタノール性溶液で湿潤させ次いで篩を通して粒状化する。乾燥後、残りのジャガイモデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび二酸化ケイ素を混合し、混合物を圧縮し、各々有効成分含量 50.0 mg を有する各々 145.0 mg の錠剤を得、これは所望により、微細投与のため切り目を設けることもできる。

【0111】

例 2 6：

有効成分として 3 mg の 1 - (ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ピロリジン又はその塩を含んでなる、可溶化剤として 20% シクロデキストリンを含有する滅菌濾過溶液を、無菌条件下、加熱しながら、防腐剤としてフェノールを含んでなる滅菌ゼラチン溶液と、1.0 ml の溶液が次の組成を有するように混合する：

10

20

30

40

有効成分	3mg
ゼラチン	150.0mg
フェノール	4.7mg
可溶化剤として20%シクロデキストリンを有する蒸留水	1.0ml

【0112】

例27:

5mgの1-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)ピロリジン又はその塩、例えばそのナトリウム塩を含んでなる、注射用滅菌乾燥物質の製造のため、先の例で言及した式Iの化合物の1種5mgを20mgのアニトールおよび可溶化剤として20%シクロデキストリンを含有する1mlの水性溶液中に有効成分として溶解する。溶液を滅菌濾過し次いで、無菌条件下、2mlのアンプルに充填し、深冷凍結しそして凍結乾燥する。

10

【0113】

例28:

各々100mgの1-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)ピロリジン又はその塩、例えばその塩酸塩を含有する、10000個のフィルム・コーティング錠を次のように製造することができる:

有効成分	1000g	20
トウモロコシデンブ	680g	
コロイドケイ酸	200g	
ステアリン酸マグネシウム	20g	
ナトリウムカルボキシメチルデンブ	250g	
水	適量	

有効成分として先の例で言及した式Iの化合物の1種、50gのトウモロコシデンブおよびコロイドケイ酸の混合物を、250gのトウモロコシデンブおよび2.2kgの脱イオン水から造ったデンブペーストを用いて加工し、湿潤塊を形成する。この塊を3mmメッシュサイズの篩を通し次いで流動床乾燥器内で45で30分間乾燥する。乾燥した顆粒を1mmメッシュサイズを通過させ、先に篩別した混合物(1mm篩)330gのトウモロコシデンブ、ステアリン酸およびナトリウムカルボキシデンブと混合し次いでわずかに凸面の錠剤に圧縮する。

30

【0114】

例29:

例25~28に記載した方法と同様の方法で、例1~24のいずれかに係る異なる化合物又は以下の化合物又は各々の場合その塩を含んでなる医薬組成物を製造することもできる:

- 1-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-4-メチル-ピペラジン;
- 1-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン;
- 10-アリルアミノメチルジベンゾ[b, f]オキセピン;
- 10-アミノメチルジベンゾ[b, f]オキセピン;
- 10-ベンジルアミノメチルジベンゾ[b, f]オキセピン;
- 10-ブチルアミノメチルジベンゾ[b, f]オキセピン;
- N, N-ジエチル-N-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)アミン;
- N-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-N, N-ジメチルアミン;
- N-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-N-メチルアミン;
- 1-(ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)ピロリジン;
- N-[1-ジベンゾ[b, f]オキセピン-10-イルメチル)-N, N-ジメチルアミン;

40

50

N - [1 - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - N - メチルアミン ;
1 - (8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - 4 - メチル
- ピペラジン ;
(8 - メトキシ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ジメチルアミン
;
(8 - メトシキ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - メチルアミン ;
(8 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ジメチルアミン ;
(8 - クロロ - ジベンゾ [b , f] オキセピン - 10 - イルメチル) - ジエチルアミン。

フロントページの続き

- (72)発明者 クラウディア ベートシャート
兵庫県宝塚市寿楽荘2 - 17 - 301
- (72)発明者 カスパー ツィメルマン
スイス国, 4125 リーヘン, イメンバッハシュトラーセ 20

合議体

審判長 竹林 則幸
審判官 横尾 俊一
審判官 渕野 留香

- (56)参考文献 特開昭50 - 35182 (JP, A)
特公昭42 - 13117 (JP, B2)
米国特許第3100207 (US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D313/14
REGISTRY(STN)
CA(STN)