モサブラミン代謝物の合成 (第 1 報) アルコール性代謝物

田代千秋,* 湯浅修二, 出水賢一

吉富製薬 (株) 中央研究所

Synthesis of Metabolites of Mosapramine. I. Synthesis of Alcholic Metabolites

Chiaki TASHIRO,* Syuji YUASA, and Kenichi DEMIZU

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.

955 Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikugo-gun, Fukuoka 871, Japan

(Received September 17, 1991)

Four alcholic metabolites of ($\pm$)-3-chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-peperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine(mosapramine), a new antipsychotic drug, were synthesized in order to determine their chemical structures. A mixture of 10-ethoxy-3-chloro-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine and 11-ethoxy isomer was used as a starting material. Isomeric intermediates, *i.e.* 10-oxo-3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine and 11-oxo isomer, were separated by chromatography with silica gel. The metabolites were obtained by NaBH₄ reduction of the corresponding 10-oxo or 11-oxo compounds followed by introduction of spiro-piperidine moieties into propyl side chain.

Keywords—mosapramine; metabolite; synthesis; 10-hydroxy-3-chloroiminodibenzyl isomer; 11-hydroxy isomer; 2-oxopolyhydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine

Mosapramine, ($\pm$)-3-chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine (**1**) (2 塩酸塩の治験番号: Y-516) は、三環系抗うつ薬の基本骨格である 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine 環と、特異な化学構造を有する spiroamine 部が trimethylene 鎖を介して結合した精神分裂病治療薬である。¹⁾ **1** は類似構造を有する精神分裂病治療薬 clocapramine²⁾ に比べて、抗精神病活性が増強され、これに反映して、優れた抗幻覚・妄想作用を有することが示唆されている。³⁾ このことは臨床上確認され、既にモサブラミン塩酸塩を含む製剤が臨床に供されている。

ヒト及び各種の動物における **1** の代謝についても、既に詳細な検討が行われており、有馬ら⁴⁾ は、**1** を投与したラット及びイヌの糞中から 9 種の代謝物を単離し、各種のスペクトルの解析に基づいて推定された化学構造を提示している (Chart 1)。

すなわち構造類似の carpipramine⁵⁾ 及び clocapramine⁶⁾ と同様に、**1** の主要な代謝経路は 10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine 環の 2, 8, 10 及び 11 位の水酸化であり、これらに加えて、spiroamine 部の脱水素反応も進行した結果、総計 9 種の代謝物が生成している。

これらの代謝物のうちで、**1** の脱水素体に該当する 3-chloro-5-[3-(2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine (**2**) については既に合成標品¹⁾ との直接比較によって同定済みである。

そこで今回は、アルコール誘導体である代謝物 4 種の化合物 **3—5** 及び **6** について、推定構造の

Chart 1

確認のための合成標品の提供を目的とした合成を試みたので報告する。

本報において最も慎重な検討を必要としたのは、どの工程において 10 位の置換体と 11 位の置換体を分離し、さらに、どの工程の生成物について、どのような手段を用いて 10 位及び 11 位の置換基を決定するかに関してである。著者らは、10 位又は 11 位に carbonyl 基を有する合成中間体に着目し、これらがプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルにおいて示す磁気異方性効果を置換位置の決定に利用できるものと期待した。そこで、鍵中間体である 3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10-oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (16) 及びその 11-oxo 異性体 (17) の合成法及び分離法を検討した。

類似化合物の製法として、5-acetyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine を出発原料として用いて、10-ethoxy-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine を経る 4 工程の反応で 10-oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine を合成する方法⁶⁾が報告されている。そこで、この方法を参考にして、鍵中間体の先駆物質の 3-chloro-10-ethoxy-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 及び 11-ethoxy 異性体の混合物 (14) に chloropropyl 基を導入し、化合物 (15) とした後、ethoxy 基を加水分解して oxo 体 (16, 17) を合成する方法を採用し、oxo 体で分割し、これを還元し、spiroamine と反応させ、目的化合物を得た。

すなわち、5-acetyl-3-chloro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (11)⁷⁾ に臭素を付加させ、dibromo 体 (12) に導いた後、これを希アルカリ溶液で脱臭化水素して 5-acetyl-3-chloro-10-bromo-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine と、その 11-bromo 異性体の混合物 (13) に導き、続いて、13 を sodium ethoxide と反応させて 10-ethoxy 体及び 11-ethoxy 体の混合物 (14) を得た。14 を液体アンモニア中で製造した lithium amide を縮合剤として用い、1-bromo-3-chloropropane と処理して、3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10-ethoxy-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 及び 11-ethoxy 異性体の混合物 (15) を得た。15 を希塩酸で加水分解し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して、当初の合成目標に設定した 16 及び 17 をそれぞれ mp 109—111°C 及び mp 98—99.5°C の無色針状結晶として得ることが出来た。

16 及び 17 における carbonyl 基の置換位置は、以下に述べる 3 点に着目して両者の $^1\text{H-NMR}$ を解析し、決定した。すなわち、1) carbonyl 基のオルト位 (16 では 9 位、17 では 1 位) に存在する芳香環のプロトンはその隣接基効果によって最も低磁場で共鳴する。2) 17 の 1 位のプロトンは、メタ位に存在する塩素原子の置換基効果により 16 の 9 位のプロトンに比べ 0.06 ppm 程度高磁場で共鳴する。3) スピン結合定数を考慮すると、16 の 9 位のプロトンは 2 組の二重線 (J_{ortho} : 8 Hz; J_{meta} : 2 Hz) として、17 の 1 位のプロトンは二重線 (J_{ortho} : 8 Hz) として出現することが推測される。

事実、carbonyl 基のオルト位のプロトンは、16 においては 8.13 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz) ppm に、17 においては 8.05 (1H, d, $J=8$ Hz) ppm に観測されており、これらの化学シフト及びスピン結合定数から、前者は 10-oxo 体、後者は 11-oxo 体であることが明確になった。

このようにして得られた 16 及び 17 をそれぞれ NaBH_4 で還元して、(±)-3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10-hydroxy-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (18) 及びその (±)-11-hydroxy 異性体 (19) に導いた後、両者を (±)-2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine (20)¹⁾ と反応させて、目的とする化合物 (±)-3-chloro-10-hydroxy-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (3) 及び、その 11-hydroxy 異性体 (5) を、それぞれ mp 175—176°C 及び mp 161—164°C の無色結晶として得た。また、18 及び 19 を 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine (21)¹⁾ と反応させて、(±)-3-chloro-10-hydroxy-5-[3-(2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (4) 及び、その 11-hydroxy 異性体 (6) をそれぞれ mp 142—146°C 及び mp 211—214°C

Chart 2

の無色結晶として得た (Chart 2).

なお、ここで得た **3—5** 及び **6** についてラットの糞中から単離された対応する代謝物と比較した。**3** 及び **5** については質量分析スペクトル (MS) 及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で、**4** 及び **6** については MS 及び ^{13}C -NMR の各スペクトルを代謝物のスペクトルと比較したところ完全に一致した。さらに、 ^1H -NMR で追認することにより、これら 4 種の化合物に対して提出されていた推定構造の妥当性が証明された。

なお、有馬らの報告には、生体試料から単離した代謝物の光学純度に関する記載が見当たらないので、代謝経路における立体特異性の有無については考察することが出来なかった。**3** 及び **5** はそれぞれ 2 個の不斉炭素原子が存在するが、著者らは、それらの合成中間体である **18**, **19** 及び **20** をラセミ体のままで次の工程に使用した。したがって合成された **3** 及び **5** は、いずれも 2 種の diastereomer のラセミ体の混合物と考えられる。たまたま両者においては、2 個の不斉中心が互いに隔たった距離を占めている。そのため 2 種の diastereoisomer 間に物性面で際だった差異が生じなかったため両者の分離、あるいはスペクトル解析による識別に成功しなかった。これら立体化学に関する問題点の解明が、今後に残された課題である。

実 験 の 部

機器分析 MS スペクトル: 日本電子製 JMS-01 SG2 型. 赤外線吸収 (IR) スペクトル: 日本分光製 IRA-2 型. NMR スペクトル: 日本電子製 JNM-GSX400 及び JNM-FX100 型. 薄層クロマトグラフィー (TLC): Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck; UV 254 nm). カラムクロマトグラフィー: Silica Gel 60 (70—230 mesh, ASTM, Merck). **16** 及び **17** の同定用 HPLC: ポンプ: LC-3A, カラム: Zorbax SIL (島津, 4.6 mm i.d.×20 cm) と (4.6 mm i.d.×20 cm) の連結, 移動層: dichloromethane-MeOH-28% NH₄OH (94:6:0.5), 溶出速度 1.5 ml/min, 分光光度計: (SPD-6A) 波長 254 nm, 各種のクロマトグラフィーに用いた移動層は容積比. 融点はすべて未補正.

3-Chloro-10-ethoxy-5H-dibenz[*b,f*]azepine 及び **11-Ethoxy 異性体の混合物 (14)** 10-Ethoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine⁷⁾ の合成法と同一の方法を 5-acetyl-3-chloro-5H-dibenz[*b,f*]-azepine⁸⁾ に適用して調製した 5-acetyl-3-chloro-10-bromo-5H-dibenz[*b,f*]azepine 及び 11-bromo 異性体の混合物 (**13**) 101 g を EtOH 200 ml に溶解して、金属 Na 50 g を EtOH 1 l に溶解した溶液中に攪拌しながら加えた後、5.5 h 攪拌下加熱還流した。反応液を水 5 l に注ぎ、ether 各 1 l で 2 回抽出した。水洗し、MgSO₄ で乾燥後、濃縮して得た粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (30:1) で溶出する目的物の画分を濃縮し、これを hexane で再結晶し、mp 105—113°C 黄色の結晶 16 g を得た。Anal. Calcd C₁₈H₁₄ClNO: C, 70.72; H, 5.19; N, 5.15. Found: C, 70.56; H, 5.10; N, 5.05. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3370—3350 (NH), 1460. MS *m/z*: 271 (M⁺). ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 7.40—6.30 (7H, m, ArH), 4.90 (1H, m, NH), 4.67—4.60 (1H, s×2, =CH-, 異性体の混合物であることに由来), 3.98 (2H, q, *J*=7 Hz OCH₂CH₃), 1.45 (3H, t, *J*=7 Hz CH₂CH₃).

3-Chloro-5-(3-chloropropyl)-10-ethoxy-5H-dibenz[*b,f*]azepine 及び **11-Ethoxy 異性体の混合物 (15)** Liq. NH₃ 150 ml に Fe(NO₃)₃·9H₂O 50 mg, 金属 Li 1.24 g を順に加え、反応液が無色になるまで攪拌し、LiNH₂ を調製した。これに 3-chloro-10-ethoxy-5H-dibenz[*b,f*]azepine 及び 11-ethoxy 異性体の混合物 (**14**) 16 g の toluene (110 ml) 溶液を加え、30 min 攪拌した後、徐々に加温し、Liq. NH₃ を蒸発させた。50°C で 5 min 攪拌した後、30°C に冷却し、1-bromo-3-chloropropane 31 g を加え、30°C で 10 min, 30—50°C で 40 min, 50°C で 1 h 攪拌した。反応液に水 100 ml を加え、水洗し、トルエン層を MgSO₄ で乾燥後、濃縮して得た油状物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーに付し, hexane-AcOEt (30: 1) で溶出する画分を集めて, 濃縮乾固し, 目的物の粗製体 (副生物の 5-allyl 体を少量含む) 22 g を淡黄色の油状物として得た. MS m/z : 347 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 7.52—7.23 (1H, m), 7.03 (6H, s), 4.67—4.60 (1H, $s \times 2$, $=\text{CH-}$, 異性体の混合物であることに由来), 4.02 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.98—3.72 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=6$ Hz), 1.98 (2H, quintet, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.45 (3H, t, $J=6$ Hz).

3-Chloro-5-(3-chloropropyl)-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine 及び 11-Oxo 異性体 (16 及び 17) 15 の粗製体 22 g を dioxane 180 ml に溶かし, 2N 塩酸水 360 ml を加え, 1.5 h 加熱還流した. 水 400 ml を加え, iso- Pr_2O 300 ml で 2 回抽出し, 水洗後 MgSO_4 で乾燥し, 濃縮した. これをシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで分離精製した. 最初のフラクションを濃縮したもの (約 5 g) に iso- Pr_2O を加え, 結晶化させ mp 98—99.5°C の 3-chloro-5-(3-chloropropyl)-11-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine (17) を得た. Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$: C, 63.76; H, 4.72; N, 4.37. Found: C, 63.88; H, 4.80; N, 4.32. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1665 (C=O). MS m/z : 319 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.37—7.03 (5H, m, ArH), 6.95 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 4.11 (2H, t, $J=6$ Hz, NCH_2CH_2), 3.92 (2H, s, COCH_2Ar), 3.54 (2H, t, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.11 (2H, quintet, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

後半のフラクション (約 9 g) より 17 の結晶を分離した母液より mp 109—111°C の 3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine (16) を得た. Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}$: C, 63.76; H, 4.72; N, 4.37. Found: C, 63.60; H, 4.76; N, 4.35. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1665 (C=O). MS m/z : 319 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz, ArH), 7.51 (1H, ddd, $J=8$, 7, 2 Hz, ArH), 7.28—6.95 (5H, m, ArH), 4.10 (2H, t, $J=6$ Hz, NCH_2CH_2), 3.94 (2H, s, COCH_2Ar), 3.56 (2H, t, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2.13 (2H, quintet, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

3-Chloro-5-(3-chloropropyl)-11-hydroxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine (19) 17 の結晶 2.5 g を EtOH 50 ml に溶かし, NaBH_4 240 mg を 30—40°C で加え, 1 夜放置した. これに 5% 塩酸 10 ml を加え, 減圧下濃縮し, iso- Pr_2O 各 30 ml で 3 回抽出, 水洗し, MgSO_4 で乾燥した. これを濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-AcOEt (10: 1) で溶出する画分を集めて, 濃縮乾固し, 油状物 2.2 g を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3360 (OH). MS m/z : 321 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 7.39—6.75 (7H, m), 5.09—4.72 (1H, m), 3.88 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.48 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.51—2.88 (2H, m), 2.27—1.75 (3H, m).

3-Chloro-5-(3-chloropropyl)-10-hydroxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine (18) 16 1.1 g に 19 の合成例と同一の方法を適用して油状物 0.9 g を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3360 (OH). MS m/z : 321 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4) δ : 7.50—6.80 (7H, m), 5.10—4.70 (1H, m), 3.90 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.48 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.45—2.84 (2H, m), 2.28—1.70 (3H, m).

($\pm$)-3-Chloro-10-hydroxy-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine (3) 18 の油状物 0.9 g を EtOH 8 ml に溶かし, K_2CO_3 0.6 g と少量の KI 及び 2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine (20) 1.15 g を加え, 16 h 加熱還流した. 水 30 ml を加え CHCl_3 各 20 ml で 2 回抽出し, 水洗後, MgSO_4 で乾燥して濃縮した. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 -MeOH-AcOH (85: 10: 5) で溶出する画分を集め濃縮乾固し, mp 175—176°C の結晶 0.5 g を得た. Anal. Calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 66.72; H, 7.20; N, 11.11. Found: C, 67.88; H, 7.32; N, 11.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (OH), 3300 (NH), 1700 (C=O). MS m/z : 494 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45—6.80 (7H, m), 5.76 (1H, s), 5.24—4.96 (1H, m), 3.95—3.60 (3H, m), 3.56—2.16 (12H, m), 2.10—1.10 (12H, m).

(±)-3-Chloro-10-hydroxy-5-[3-(2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (4) 18 の油状物 2.2 g を EtOH 10 ml に溶かし, K_2CO_3 1.5 g と少量の KI 及び 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine (21) 4.2 g を加え, 16 h 加熱還流した. 濃縮後, 水 50 ml を加え $CHCl_3$ 各 30 ml で 2 回抽出, 水洗後 $MgSO_4$ で乾燥して濃縮した. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH-AcOH (85 : 10 : 5) で溶出する画分を集めて, 濃縮乾固後, EtOH より再結晶し, mp 142—146°C の結晶 1.0 g を得た. *Anal.* Calcd $C_{28}H_{33}ClN_4O_2 \cdot H_2O$: C, 65.81; H, 6.90; N, 10.96. Found: C, 66.16; H, 6.74; N, 10.92. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1700 (C=O). MS m/z : 492 (M^+). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.51—6.82 (7H, m), 5.11—4.91 (1H, m), 3.91—3.51 (2H, m), 3.51—2.34 (15H, m), 2.34—1.34 (10H, m).

(±)-3-Chloro-11-hydroxy-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (5) 19 の油状物 2 g を EtOH 6 ml に溶かし, K_2CO_3 1.6 g と少量の KI 及び 20 2.40 g を加え, 16 h 加熱還流した. 減圧下濃縮後, 水 50 ml を加え $CHCl_3$ 各 30 ml で 2 回抽出し, 水洗後, $MgSO_4$ で乾燥して濃縮した. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH-AcOH (85 : 10 : 5) で溶出する画分を集め, 濃縮乾固して mp 161—164°C の結晶 1.0 g を得た. *Anal.* Calcd $C_{28}H_{33}ClN_4O_2$: C, 67.93; H, 7.13; N, 11.32. Found: C, 67.67; H, 7.31; N, 11.19. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3200 (NH), 1700 (C=O). MS m/z : 494 (M^+). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.40—6.74 (7H, m), 5.86—5.49 (1H, s), 5.23—4.86 (1H, m), 4.00—3.66 (3H, m), 3.43—2.14 (11H, m), 2.14—0.95 (12H, m).

(±)-3-Chloro-11-hydroxy-5-[3-(2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine (6) 19 の油状物 2 g を EtOH 6 ml に溶かし, K_2CO_3 1.6 g と少量の KI 及び 21 2.45 g を 16 h 加熱還流した. これに水 50 ml を加え, $CHCl_3$ 各 30 ml で 2 回抽出し, 水洗後 $MgSO_4$ で乾燥し濃縮した. これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH-AcOH (85 : 10 : 5) で溶出する画分を集めて, 濃縮乾固して mp 211—214°C の結晶 1.0 g を得た. *Anal.* Calcd $C_{28}H_{33}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 66.99; H, 6.83; N, 11.16. Found: C, 67.06; H, 6.91; N, 11.16. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1700 (C=O). MS m/z : 492 (M^+). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46—6.74 (7H, m), 5.11—4.91 (1H, m), 3.88—3.67 (2H, m), 3.50—2.14 (14H, m), 2.10—1.34 (10H, m).

引用文献

- 1) 田代千秋, 堀井一郎, 福田武美, 薬誌, **109**, 93 (1989).
- 2) M. Nakanishi, C. Tashiro, T. Munakata, T. Tumagari, H. Imamura, *J. Med. Chem.*, **13**, 644 (1970); M. Nakanishi, T. Tumagari, A. Nakanishi, *Arzneim.-Forsch.*, **21**, 391 (1971).
- 3) 福田武美, 瀬戸口通英, 森本保人, 正路英典, 津曲立身, 丸山 裕, 日薬理誌, **86**, 197 (1985).
- 4) 有馬徳行, 杉本健二, 衛藤公洋, 広津京一, 薬物動態, **4**, 3 (1989); *idem, ibid.*, **4**, 81 (1989).
- 5) A. Bieder, B. Decouvelaere, C. Gaillard, J. Gaillot, *Xenobiotica*, **15**, 421 (1985).
- 6) 吉富製薬株式会社, 特開昭 58-85882 (1983).
- 7) J. R. Geigy Chemical Corp., 特公昭 39-1687, 日本国特許 426166 号 [*Chem. Abstr.*, **61**, P1815f (1964)]; J. R. Geigy Chemical Corp., Br. Patent, 943275 [*Chem. Abstr.*, **62**, P9116g (1965)].
- 8) J. R. Geigy Chemical Corp., U.S. Patent 3056774 [*Chem. Abstr.*, **58**, P12526a (1963)].