(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-206438
(P2017-206438A)
(43)公開日　平成29年11月24日(2017.11.24)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 498/04	(2006.01)	C07D	498/04	116	4C072
A61K 31/553	(2006.01)	C07D	498/04	CSP	4C086
A61P 25/28	(2006.01)	A61K	31/553		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	25/28		
		A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　請求項の数 8　ＯＬ　（全 38 頁）

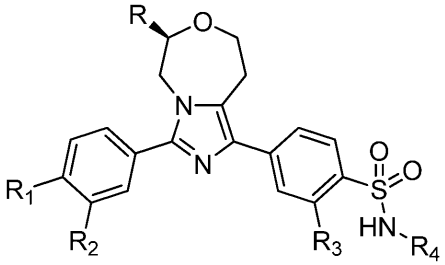
(21)出願番号　特願2014-169189 (P2014-169189)
(22)出願日　平成26年8月22日 (2014.8.22)

(71)出願人　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川　芳樹
(74)代理人　100128381
弁理士　清水　義憲
(74)代理人　100126653
弁理士　木元　克輔
(72)発明者　高石　守
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３　エーザイ株式会社　筑波研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物（ＴＥＴＲＡＨＹＤＲＯＩＭＩＤＡＺＯ［１，５－ｄ］［１，４］ＯＸＡＺＥＰＩＮＥＣＯＭＰＯＵＮＤ）

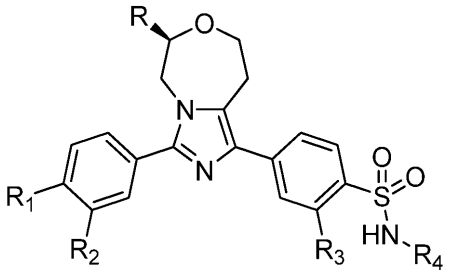
(57)【要約】
【課題】グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用を有する、テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩を提供すること。
【解決手段】式（Ｉ）：



(Ｉ)

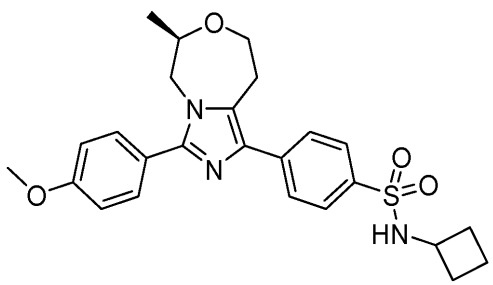
［式中、Ｒは、メチル基又はフルオロメチル基であり、$Ｒ_1$は、フッ素原子、メトキシ基又はフルオロメチルオキシ基等であり、$Ｒ_2$は、水素原子であり、$Ｒ_3$は、水素原子であり、$Ｒ_4$は、エチル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、シクロブチル基又はシクロプロピル基等である。］
で示される化合物又はその薬剤学的に許容される塩。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】

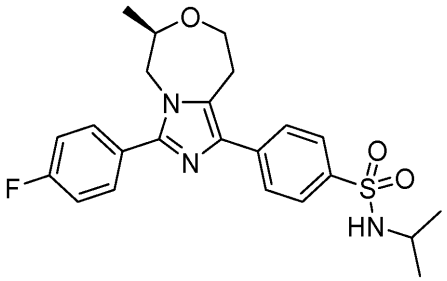


(I)

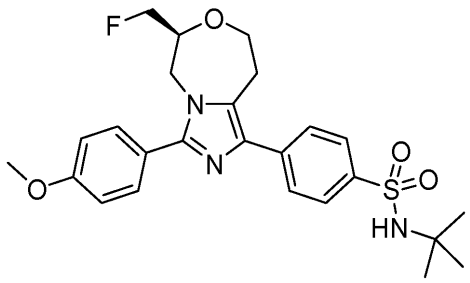
［式中、
Ｒは、メチル基又はフルオロメチル基であり、
Ｒ$_1$は、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、フルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基又はオキセタン－３－イルオキシ基であり、
Ｒ$_2$は、水素原子であり、
Ｒ$_3$は、水素原子であり、
Ｒ$_4$は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基又は１－メチルシクロブチル基である］
で示される化合物、又はその薬剤学的に許容される塩。
【請求項２】
以下の化合物から選ばれる化合物又はその薬剤学的に許容される塩：
（Ｒ）－Ｎ－イソプロピル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドライミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド、
（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド。
【請求項３】
下記の化学式で示される、（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド
【化２】



又はその薬剤学的に許容される塩。
【請求項４】
下記の化学式で示される、（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド
【化３】



又はその薬剤学的に許容される塩。
【請求項５】
下記の化学式で示される、（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド
【化４】



又はその薬剤学的に許容される塩。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩、及び薬剤学的に許容される１つ以上の賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項７】
グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療のための、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
前記疾患又は症状がアルツハイマー病である、請求項７に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体の拮抗作用を有する、テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩に関する。本発明はまた、上記化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
グルタミン酸は哺乳類の中枢神経系において記憶・学習などの高次機能を調節する主要な興奮性神経伝達物質の一つとして知られている。グルタミン酸受容体は、イオンチャネ

ル共役型受容体（ｉｏｎｏｔｒｏｐｉｃ　ｇｌｕｔａｍａｔｅ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ；ｉＧｌｕ受容体）とＧタンパクと共役した代謝型受容体（ｍｅｔａｂｏｔｒｏｐｉｃ　ｇｌｕｔａｍａｔｅ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ；ｍＧｌｕ受容体）の二つに大別される。（非特許文献１参照）。

ｉＧｌｕ受容体はそのアゴニストの種別からＮ－メチル－Ｄアスパラギン酸（Ｎ－ｍｅｔｈｙｌ－Ｄ－ａｓｐａｒｔａｔｅ；ＮＭＤＡ）受容体、α－アミノ－３－ヒドロキシ－５－メチル－４－イソオキサゾールプロピオン酸（α－ａｍｉｎｏ－３－ｈｙｄｒｏｘｙ－５－ｍｅｔｈｙｌ－４－ｉｓｏｘａｚｏｌｅｐｒｏｐｉｏｎｉｃ　ａｃｉｄ；ＡＭＰＡ）受容体及びカイニン酸受容体の三つに分類される。一方、ｍＧｌｕ受容体は８つのサブタイプ（ｍＧｌｕＲ１～８）が存在し、共役する情報伝達系及び薬理学的特性によりグループＩ（ｍＧｌｕＲ１，ｍＧｌｕＲ５）、グループＩＩ（ｍＧｌｕＲ２，ｍＧｌｕＲ３）及びグループＩＩＩ（ｍＧｌｕＲ４，ｍＧｌｕＲ６，ｍＧｌｕＲ７，ｍＧｌｕＲ８）に分類される。グループＩＩおよびグループＩＩＩ　ｍＧｌｕＲは主に神経終末で自己受容体或いはヘテロ受容体として発現し、Ｇｉタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、特定のK^{+}あるいはCa^{2+}チャネル活性を調節している（非特許文献２参照）。

グルタミン酸受容体の中でも、グループＩＩ　ｍＧｌｕＲの拮抗剤は、動物モデルに於いて認知機能改善作用を示し、また抗うつ作用・抗不安作用を示すことから、グループＩＩ　ｍＧｌｕＲ拮抗剤は新規認知機能改善薬や抗うつ薬としての効能が示唆されている（非特許文献３、４、５参照）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００３】

【非特許文献１】Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５８，５９７－６０３，１９９２

【非特許文献２】Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｓｃｉ．，１４，１３（１９９３）

【非特許文献３】Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．，４６（７），９０７－９１７(２００４)

【非特許文献４】Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０４（３），２３３－２４４（２００４）

【非特許文献５】Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．，６６，４０－５２（２０１３）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明の課題は、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用を有する、テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩を提供することにある。

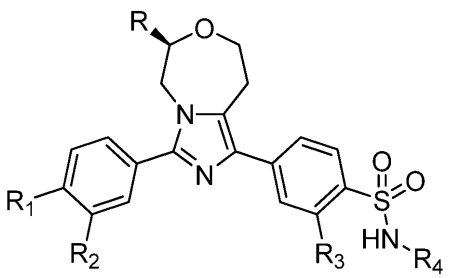
【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明は、以下の［１］から［１７］に関する。

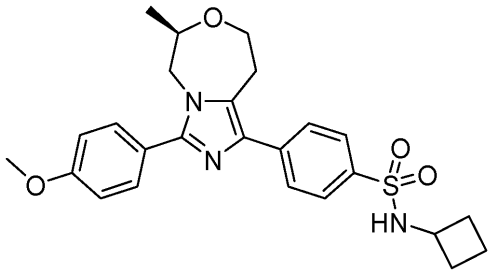
［１］式（Ｉ）：

【化１】

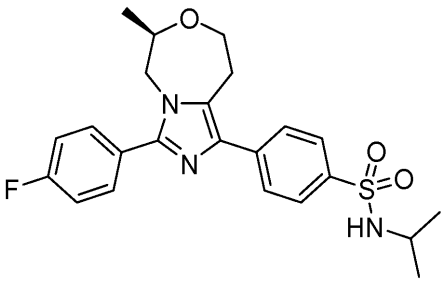


(I)

［式中、
Ｒは、メチル基又はフルオロメチル基であり、
Ｒ$_1$は、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、フルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基又はオキセタン－３－イルオキシ基であり、
Ｒ$_2$は、水素原子であり、
Ｒ$_3$は、水素原子であり、
Ｒ$_4$は、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基又は１－メチルシクロブチル基である］
で示される化合物、又はその薬剤学的に許容される塩。
［２］以下の化合物から選ばれる化合物又はその薬剤学的に許容される塩：
（Ｒ）－Ｎ－イソプロピル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドライミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、
（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド、
（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド
［３］下記の化学式で示される、（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド
【化２】



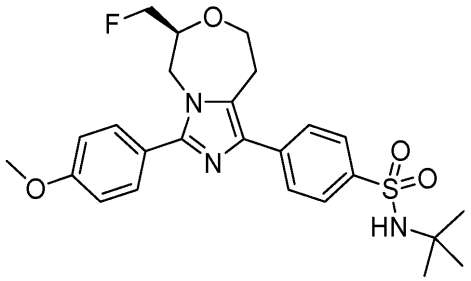
又はその薬剤学的に許容される塩。
［４］下記の化学式で示される、（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド
【化３】



又はその薬剤学的に許容される塩。

［５］下記の化学式で示される、（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

【化４】



又はその薬剤学的に許容される塩。

［６］上記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩、及び薬剤学的に許容される１つ以上の賦形剤を含む医薬組成物。

［７］グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療のための、上記［６］に記載の医薬組成物。

［８］上記疾患又は症状がアルツハイマー病である、上記［７］に記載の医薬組成物。

［９］上記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療方法。

［１０］上記疾患又は症状がアルツハイマー病である、上記［９］に記載の治療方法。

［１１］グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療に使用される、上記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩。

［１２］上記疾患又は症状がアルツハイマー病である、上記［１１］に記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩。

［１３］グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療のための医薬組成物の製造のための、上記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩の使用。

［１４］上記疾患又は症状がアルツハイマー病である、上記［１３］に記載の使用。

［１５］医薬組成物の活性成分としての使用のための、上記［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩。

［１６］医薬組成物が、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状の治療のための医薬組成物である、上記［１５］に記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩。

［１７］上記疾患又は症状がアルツハイマー病である、上記［１６］に記載の化合物又はその薬剤学的に許容される塩。

【発明の効果】

【０００６】

本発明に係る式（Ｉ）で示される化合物（以下、テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物ともいう。）又はその薬剤学的に許容される塩は、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用を有している。したがって、本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩は、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患又は症状、例えばアルツハイマー病の治療薬剤としての利用可能性を有している。

【発明を実施するための形態】

【０００７】

以下に、本願明細書において使用する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説

明する。

【０００８】

本願明細書中においては、化合物の化学式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体及び異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体及びラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においてはそれらに限定されず、いずれもが含まれる。なお、いずれかの異性体、ラセミ化合物、又はその他異性体の混合物が他の異性体に比べて強い活性を示すこともある。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一結晶形又はそれらの混合物であってもよく、無水物以外に水和物又は溶媒和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。

本発明には、式（Ｉ）の化合物の同位体標識された化合物も含まれる、これは１つ又はそれ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量か質量数と異なった原子質量か質量数を有する原子で置き換えられていること以外、式（Ｉ）の化合物と同一である。本発明の化合物に組み入れることができる同位元素は、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、リン、硫黄およびヨウ素の同位元素であり、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{123}Ｉ、および^{125}Ｉ等が含まれる。

前述の同位元素および／又は他の同位元素を含む本発明の化合物とその薬剤学的に許容できる誘導体（例えば、塩）は本願明細書の特許請求の範囲内にある。本発明の同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈおよび／又は^{14}Ｃなどの放射性同位元素が組み入れられた化合物、は医薬および／又は基質の組織分布アッセイに有用であろう。^{3}Ｈと^{14}Ｃはそれらの調製と検出の容易さのため有用と考えられている。同位元素^{11}Ｃおよび^{18}ＦはＰＥＴ（陽電子放射断層撮影）で有用と考えられており、同位元素^{125}ＩはＳＰＥＣＴ（単光子放出コンピュータ断層撮影）で有用と考えられており、これらの同位元素は脳イメージングですべて有用である。^{2}Ｈなどのより重い同位元素による置換は、より高い代謝的安定性による生体内半減期を増加又は必要用量の減少等のある種の治療上の利点を生じさせ、それ故に、ある状況下では有用と考えられている。本発明の式（Ｉ）の同位体標識化合物は容易に利用可能な同位体ラベルされた試薬を非同位体ラベルされた試薬の代わりに用いて、以下の図式および／又は実施例に開示された手順を行うことによって、一様に調製することができる。

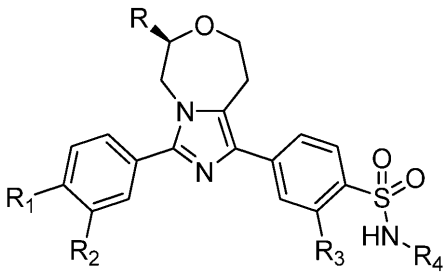
【０００９】

本発明の式（Ｉ）のテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物は、薬剤学的に許容される酸付加塩の形態でもよい。薬剤学的に許容される塩としては、具体的には、例えば無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩など）、有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩など）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩など）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など）などの酸付加塩が挙げられる。また、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などの無機塩基塩が挙げられる。

【００１０】

本発明の実施態様は、式（Ｉ）：

【化５】



(I)

［式中、Ｒ，Ｒ$_1$，Ｒ$_2$，Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、上記［１］の定義と同義である。］
で示される化合物又はその薬剤学的に許容される塩である。

【００１１】

具体的には、本発明のテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩としては、以下の化合物から選ばれる、テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩が好ましい。

（Ｒ）－Ｎ－イソプロピル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドライミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、

（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド、

（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド、

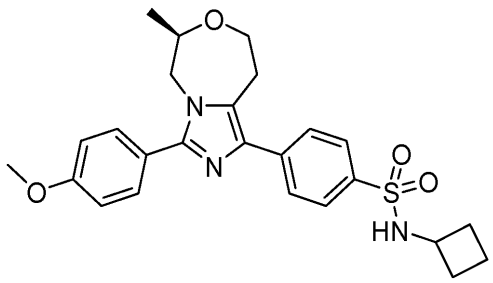
（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

【００１２】

更に好ましいテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩としては、

下記の化学式で示される、（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

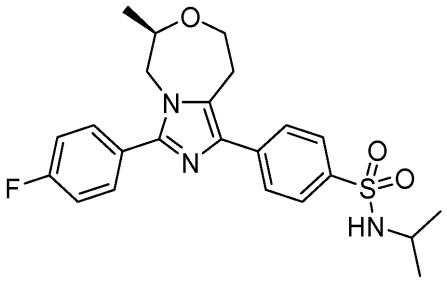
【化６】



又はその薬剤学的に許容される塩；

下記の化学式で示される、（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミド

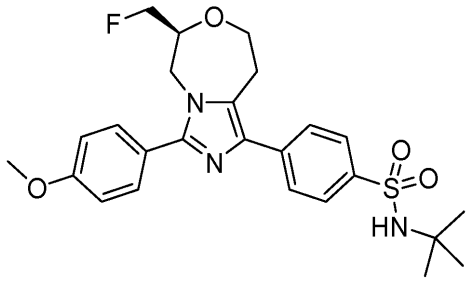
【化７】



又はその薬剤学的に許容される塩；

下記の化学式で示される、（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミド

【化８】



又はその薬剤学的に許容される塩が挙げられる。

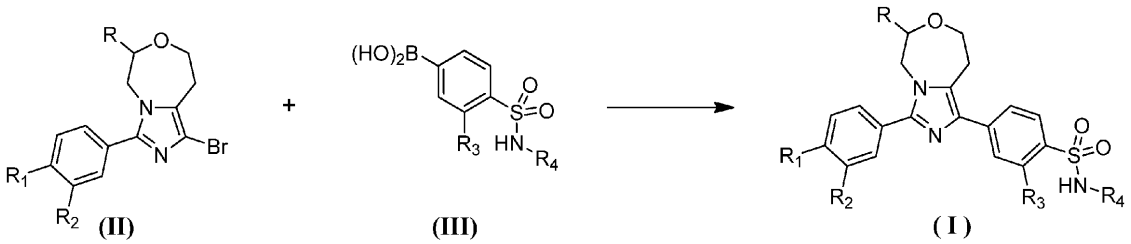
【００１３】

次に、本発明の式（Ｉ）の化合物［以下、化合物（Ｉ）という、他式で表される化合物についても同様に表記する］又はその薬剤学的に許容される塩の製造法について説明する。

【００１４】

スキーム１

【化９】



【００１５】

式（Ｉ）（式中、Ｒ，R_1，R_2，R_3及びR_4は、上記と同義である）の化合物をスキーム１により、例えば、式（ＩＩ）の化合物と式（ＩＩＩ）の化合物を鈴木－宮浦反応によって調製することができる。鈴木－宮浦反応は、式（ＩＩ）の化合物と式（ＩＩＩ）の化合物を、例えば、パラジウム触媒と塩基の存在下、必要ならば、リン配位子を添加し、溶媒中で加熱処理することにより行うことができる。パラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、Pd_2DBA_3あるいは$(A-taPhos)_2PdCl_2$等を使用することができる。また、塩基として、例えば、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウムあるいは炭酸セシウム等を使用することができる。また、リン配位子として、例えば、トリフェニルホスフィン、ブチルジ（１－アダマンチル）ホスフィ

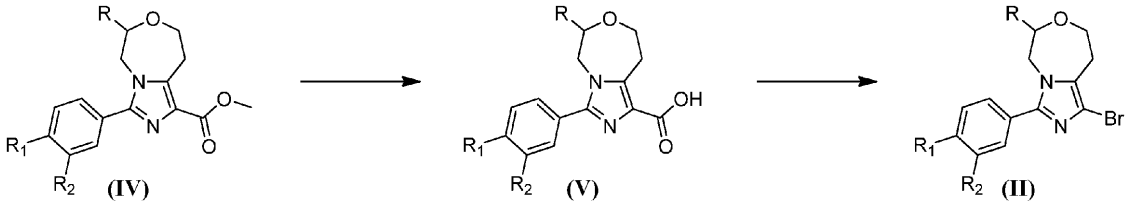
ンあるいは２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルを使用することができる。反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、水あるいはそれらの混合溶媒等を使用することができる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行い、必要に応じてマイクロ波による加熱も使用できる。

Ｒ$_1$が例えば、アルコキシ基の場合は、ＭＯＭ、ベンジルまたはメチルなどで保護された対応するアルコール化合物を脱保護して得られる化合物から、ＤＭＦまたはＴＨＦ等の溶媒中、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基存在下、アルキルブロミド、アルキルヨージドまたはアルキルトリフラート等でアルキル化することでも製造することができる。反応は、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

【００１６】

スキーム２

【化１０】



【００１７】

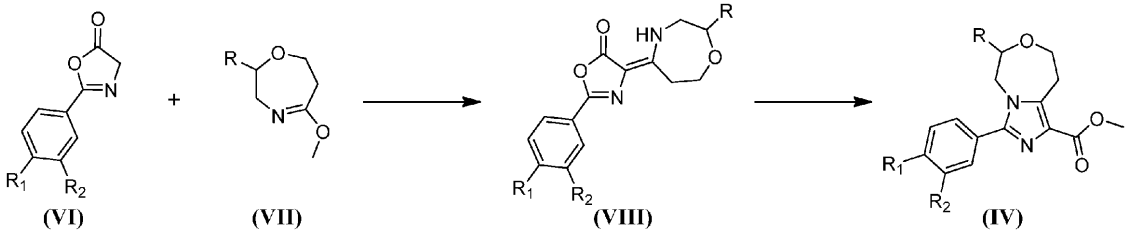
式（ＩＩ）（式中、Ｒ，Ｒ$_1$及びＲ$_2$は、上記と同義である）の化合物をスキーム２により、例えば、式（ＩＶ）の化合物をエステル加水分解、及びここで得られる式（Ｖ）の化合物を脱炭酸的ブロム化することにより調製することができる。式（ＩＶ）の化合物のエステル加水分解に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、メタノール、エタノール、ＴＨＦあるいはその含水溶媒を使用することができる。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（Ｖ）の化合物の脱炭酸的ブロム化反応に使用する溶媒は、特に制限されず、例えば、ＤＭＦ、エタノールあるいはＤＭＦとエタノールの混合溶媒を使用することができる。また、ブロム源としては、例えば、ＮＢＳ等を用いることができる。また、塩基として炭酸カリウム等を用いることで反応は加速され、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

Ｒ$_1$が例えば、アルコキシ基の場合は、ＭＯＭ、ベンジルまたはメチルなどで保護された対応するアルコール化合物を脱保護して得られる化合物から、ＤＭＦまたはＴＨＦ等の溶媒中、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基存在下、アルキルブロミド、アルキルヨージドまたはアルキルトリフラート等でアルキル化することでも製造することができる。反応は、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

【００１８】

スキーム３

【化１１】



【００１９】

式（ＩＶ）（式中、Ｒ，Ｒ$_1$及びＲ$_2$は、上記と同義である）の化合物をスキーム３により、例えば、式（ＶＩ）の化合物を、式（ＶＩＩ）の化合物と縮合、及びここで得られる式（ＶＩＩＩ）の化合物を塩基で処理することにより調製することができる。式（ＶＩ

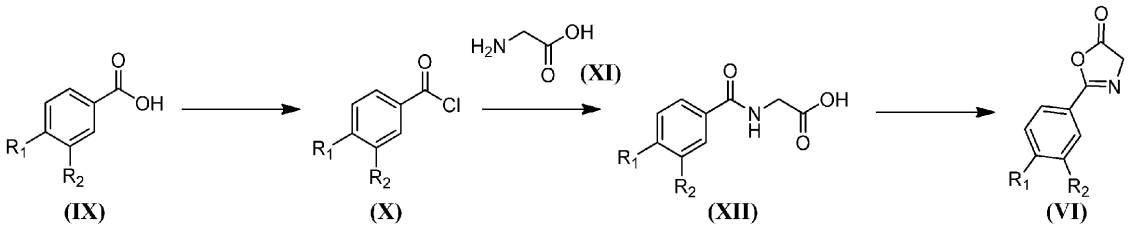
）の化合物と式（ＶＩＩ）の化合物の縮合反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＥあるいはそれらの混合溶媒等が使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行い、必要に応じてマイクロ波による加熱も使用できる。式（ＶＩＩＩ）の化合物の塩基処理に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、メタノールが使用できる。塩基には、例えば、ナトリウムメトキシドが使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行い、必要に応じてマイクロ波による加熱も使用できる。

R_1が例えば、アルコキシ基の場合は、ＭＯＭ、ベンジルまたはメチルなどで保護された対応するアルコール化合物を脱保護して得られる化合物から、ＤＭＦまたはＴＨＦ等の溶媒中、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等の塩基存在下、アルキルブロミド、アルキルヨージドまたはアルキルトリフラート等でアルキル化することでも製造することができる。反応は、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

【００２０】

スキーム４

【化１２】



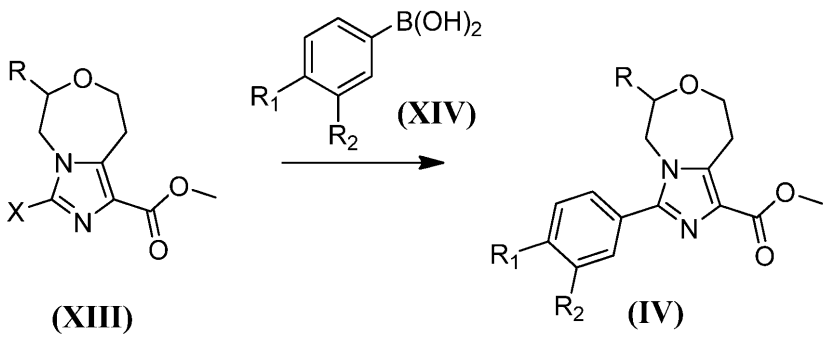
【００２１】

式（ＶＩ）（式中、R_1及びR_2は、上記と同義である）の化合物をスキーム４により、例えば、式（ＩＸ）の化合物を酸クロリド化、及びここで得られる式（Ｘ）の化合物と式（ＸＩ）の化合物との塩基性条件下でのアミド化、及びここで得られる式（ＸＩＩ）の化合物の環化反応により調製することができる。式（ＩＸ）の化合物の酸クロリド化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン、あるいはＤＣＭ等が使用できる。また、反応には、例えば、オキサリルクロリドあるいはチオニルクロリド等が使用でき、ＤＭＦの添加で反応は促進される。反応は加熱することで促進されるが、通常、氷冷から溶液の還流温度で行う。式（Ｘ）の化合物と式（ＸＩ）の化合物のアミド化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン、ＴＨＦ、ＤＣＭ、水あるいはそれらの混合溶媒等が使用できる。また、塩基には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が使用できる。反応は通常、氷冷から溶液の還流温度で行う。式（ＸＩＩ）の化合物の環化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエンあるいはＴＨＦ等が使用できる。また、環化反応には、クロロギ酸メチル、クロロギ酸イソプロピルあるいはＤＣＣ等が使用できる。反応は通常、－７８℃から溶液の還流温度で行う。

【００２２】

スキーム５

【化１３】



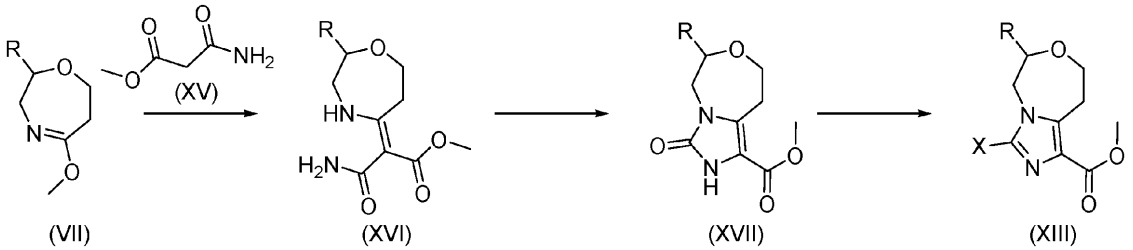
【００２３】

式（ＩＶ）（式中、Ｒ，Ｒ$_1$及びＲ$_2$は、上記と同義である）の化合物をスキーム５により、例えば、式（ＸＩＩＩ）（式中、Ｘはハロゲンを意味する）の化合物と式（ＸＩＶ）の化合物との鈴木－宮浦反応によって調製することもできる。鈴木－宮浦反応は、式（ＸＩＩＩ）の化合物と式（ＸＩＶ）の化合物を、例えば、パラジウム触媒と塩基の存在下、必要ならば、リン配位子を添加し、溶媒中で加熱処理することにより行うことができる。パラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、Ｐｄ$_2$ＤＢＡ$_3$あるいは（Ａ－ｔａＰｈｏｓ）$_2$ＰｄＣｌ$_2$等を使用することができる。また、塩基として、例えば、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウムあるいは炭酸セシウム等を使用することができる。また、リン配位子として、例えば、トリフェニルホスフィン、ブチルジ（１－アダマンチル）ホスフィンあるいは２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニルを使用することができる。反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサンあるいはベンゼン等を使用することができる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行い、必要に応じてマイクロ波による加熱も使用できる。

【００２４】

スキーム６

【化１４】



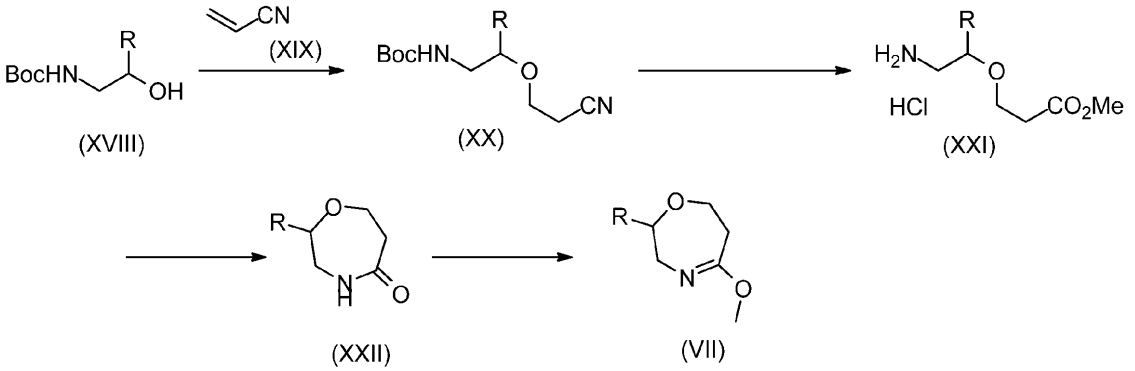
【００２５】

式（ＸＩＩＩ）（式中、Ｒは、上記と同義であり、Ｘはハロゲンを意味する）の化合物をスキーム６により、例えば、式（ＶＩＩ）の化合物を、式（ＸＶ）の化合物と縮合、及びここで得られる式（ＸＶＩ）の化合物を、ホフマン転位型反応を行い、ここで得られる式（ＸＶＩＩ）の化合物を、ハロゲン化することにより調製することができる。式（ＶＩＩ）の化合物と式（ＸＶ）の化合物の縮合反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＥあるいはそれらの混合溶媒等が使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行い、必要に応じてマイクロ波による加熱も使用できる。式（ＸＶＩ）の化合物の転位反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＥあるいはそれらの混合溶媒等が使用できる。また、反応には、ヨードベンゼンジアセタート等が使用できる。反応は、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（ＸＶＩＩ）の化合物のハロゲン化に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、トルエン等が使用できる。また、反応には、オキシ塩化リンあるいはオキシ臭化リンが使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

【００２６】

スキーム７

【化１５】



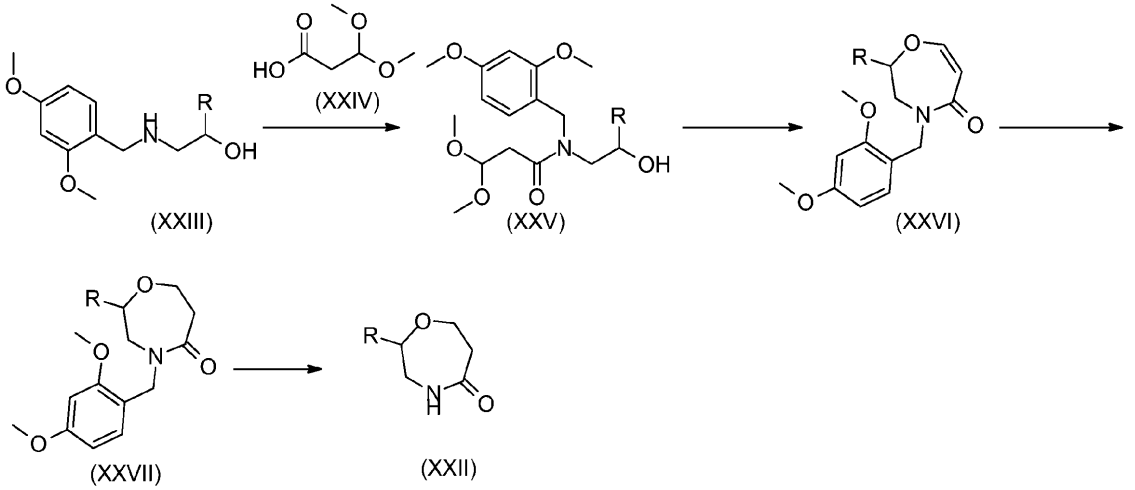
【００２７】

式（ＶＩＩ）（式中、Ｒは、上記と同義である）の化合物をスキーム７により、例えば、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物と式（ＸＩＸ）の化合物の１，４－付加反応、及びここで得られる式（ＸＸ）の化合物の酸性条件下の加アルコール分解反応、及びここで得られる式（ＸＸＩ）の化合物の塩基性条件下の環化反応、及びここで得られる式（ＸＸＩＩ）の化合物のＯ－アルキル化の４工程で調製することができる。式（ＸＶＩＩＩ）の化合物の１，４－付加反応には、式（ＸＩＸ）の化合物を溶媒に用いる事ができる。また、塩基にはＤＢＵ、ＴＥＡあるいはＤＩＰＥＡ等が使用できる。通常、氷冷から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸ）の化合物の加アルコール分解反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば１，４－ジオキサン等が使用できる。また、酸には塩化水素等が使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸＩ）の化合物の環化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、メタノール等が使用できる。また、塩基にはＤＢＵ、ＴＥＡ，炭酸カリウムあるいは炭酸セシウムが使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸＩＩ）の化合物のＯ－アルキル化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、ＤＣＭ、トルエン等が使用できる。アルキル化剤にはトリメチルオキソニウムテトラフルオロボラートあるいはジメチル硫酸等が使用できる。通常、氷冷から溶液の還流温度で行う。

【００２８】

スキーム８

【化１６】



【００２９】

式（ＸＸＩＩ）（式中、Ｒは、上記と同義である）の化合物はスキーム８により、例えば、式（ＸＸＩＩＩ）の化合物と式（ＸＸＩＶ）の化合物の脱水縮合反応、及びここで得られる式（ＸＸＶ）の化合物の酸性条件下の環化反応、及びここで得られる式（ＸＸＶＩ）の化合物の水素添加反応、及びここで得られる式（ＸＸＶＩＩ）の化合物の脱保護反応

の４工程でも調製することができる。式（ＸＸＩＩＩ）の化合物と式（ＸＸＩＶ）の化合物の脱水縮合反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、ＴＨＦ、ＤＭＦあるいはＤＣＭ等が使用できる。また、縮合剤には、ＤＣＣ、ＥＤＣ、ＨＯＢＴ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵあるいはそれらを組み合わせて使用することができる。また、反応の際に、ＤＩＰＥＡあるいはＴＥＡ等を添加剤に用いることができる。反応は、通常、氷冷から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸＶ）の化合物の環化反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、ＴＨＦ、アセトニトリル、トルエンあるいはキシレン等が使用できる。また、酸には、例えば、ＰＴＳあるいはＰＰＴＳ等が使用できる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸＶＩ）の化合物の水素添加反応に使用する溶媒としては不活性な溶媒であれば、特に制限されず、例えば、メタノール、エタノールあるいはＴＨＦ等が使用できる。触媒には、パラジウム／炭素、水酸化パラジウム／炭素あるいは酸化白金等が使用できる。反応は、通常、室温から溶液の還流温度で行う。式（ＸＸＶＩＩ）の化合物の脱保護反応は、例えば、ＴＦＡ等の溶媒中で行うことができる。また、添加剤として、例えば、トリエチルシラン等のスカベンジャーを使用することができる。反応は加熱することで促進されるが、通常、室温から溶液の還流温度で行う。

【００３０】

かくして得られる本発明の式（Ｉ）の化合物は、必要に応じて、常法により、薬剤学的に許容される塩とすることができる。その製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法などを適宜組み合わせて行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液を酸溶液で中和滴定することなどが挙げられる。また、必要に応じて、それ自体周知の溶媒和物形成反応に付すことにより、本発明の式（Ｉ）の化合物を溶媒和物に変換することができる。

【００３１】

以上が化合物（Ｉ）の製造方法の代表例であるが、化合物（Ｉ）の製造方法における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。化合物（Ｉ）がフリー体として得られる場合、上記の化合物（Ｉ）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。同様に、化合物（Ｉ）が化合物（Ｉ）の塩として得られる場合、化合物（Ｉ）のフリー体に、常法に従って変換することができる。また、化合物（Ｉ）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【００３２】

本明細書で使用されるとき、用語「組成物」は、特定の量で特定の成分を含む生成物、並びに特定の量で特定の成分の組み合わせにより直接的又は間接的にもたらされる任意の生成物を含む。医薬組成物に関するそのような用語は、活性成分及び担体を構成する不活性成分を含む生成物を含み、並びに任意の２つ以上の成分の組み合わせ、錯化若しくは凝集、又は１つ以上の成分の解離、又は１つ以上の成分の他の種類の反応、若しくは１つ以上の成分の相互作用により、直接的又は間接的にもたらされるあらゆる生成物を含むことを意図する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物を薬剤学的に許容される担体と混合して作製されるあらゆる組成物を含む。「薬剤学的に許容される」とは、担体、稀釈剤又は賦形剤は、製剤の他の成分と適合性がなければならず、摂取者に有害であってはならないことを意味する。

【００３３】

本発明の化合物はグループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体への結合能として１００ｎＭ以下のＩＣ５０値を示しているものが殆どであり、好ましくは３０ｎＭ以下のＩＣ５０値を示す。

【００３４】

本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩は、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用を有している。したがって、グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患の治療剤としての利用可能性を有している。グループＩＩ代謝型グルタミン酸受容体拮抗作用が有効な疾患とは、例えばアルツハイマー病が挙げられる。

【００３５】

本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩は、通常の方法により製剤化が可能であり、剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）、外用剤（経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等）とすることができる。

【００３６】

経口用固形製剤を製造する場合には、本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等を添加し、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤を製造することができる。また、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等は、必要に応じて、皮膜コーティングを施してもよい。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース等を、結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を、崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等を、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム等を、着色剤としては、例えば、酸化チタン等を、コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤は、通常、医薬品として利用できる薬効を示す限り、任意の量の本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩あるいはそれらの溶媒和物を含むことができる。

【００３７】

注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）を製造する場合には、本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩に、必要に応じて、ｐＨ調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤等を添加し、常法により注射剤を製造することができる。また、凍結乾燥して、用時溶解型の凍結乾燥製剤としてもよい。

ｐＨ調整剤や緩衝剤としては、例えば、有機酸または無機酸および／またはその薬剤学的に許容される塩等を、懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース等を、溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート８０等を、抗酸化剤としては、例えば、α－トコフェロール等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等を、等張化剤としては、例えば、ブドウ糖等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

これらの注射剤は、通常、医薬品として利用できる薬効を示す限り、任意の量の本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩あるいはそれらの溶媒和物を含むことができる。

【００３８】

外用剤を製造する場合には、本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩に、基剤原料を添加し、必要に

応じて、例えば、上記の保存剤、安定剤、ｐＨ調整剤、抗酸化剤、着色剤等を加えて、常法により、例えば、経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等を製造することができる。

使用する基剤原料としては、例えば、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。具体的には例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、乳化剤、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料を挙げることができる。

これらの外用剤は、通常、医薬品として利用できる薬効を示す限り、任意の量の本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩あるいはそれらの溶媒和物を含むことができる。

【００３９】

本発明に係るテトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン化合物又はその薬剤学的に許容される塩の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は１日あたり経口投与で約３０μｇ～１０ｇ、好ましくは１００μｇ～５ｇ、さらに好ましくは１００μｇ～１ｇを、注射投与で約３０μｇ～１ｇ、好ましくは１００μｇ～５００ｍｇ、さらに好ましくは１００μｇ～３００ｍｇをそれぞれ１回又は数回に分けて投与する。

【００４０】

本発明の化合物は生理活性低分子化合物の標的タンパクを捕捉するためのケミカルプローブとすることができる。すなわち、本発明の化合物は、当該化合物の活性発現に必須な構造部分とは異なる部分に、Ｊ．Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ．Ｓｏｃ．Ｊｐｎ．Ｖｏｌ．５１，Ｎｏ．５，２００３，ｐ４９２－４９８または　ＷＯ２００７／１３９１４９等に記載の手法で標識基、リンカー等を導入することでアフィニティークロマトグラフィープローブ、フォトアフィニティープローブ等に変換することができる。

ケミカルプローブに用いる標識基、リンカー等は、例えば以下の（１）ないし（５）からなる群に示される基が挙げられる。

（１）光親和性標識基（例えば、ベンゾイル基、ベンゾフェノン基、アジド基、カルボニルアジド基、ジアジリジン基、エノン基、ジアゾ基およびニトロ基等）および化学親和性基（例えば、アルファー炭素原子がハロゲン原子で置換されたケトン基、カルバモイル基、エステル基、アルキルチオ基、α、β－不飽和ケトン、エステル等のマイケル受容体、およびオキシラン基等）等のタンパク質標識基、

（２）－Ｓ－Ｓ－、－Ｏ－Ｓｉ－Ｏ－、単糖（グルコース基、ガラクトース基等）または二糖（ラクトース等）等の開裂可能なリンカー、および酵素反応で開裂可能なオリゴペプチドリンカー、

（３）ビオチン、３－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４Ｈ－３ａ，４ａ－ジアザ－４－ボラ－ｓ－インダセン－３－イル）プロピオニル基等のフィッシングタグ基、

（４）^{125}Ｉ、^{32}Ｐ、^{3}Ｈ、^{14}Ｃなどの放射性標識基；フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、ウンベリフェロン、７－ニトロフラザニル、３－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４Ｈ－３ａ，４ａ－ジアザ－４－ボラ－ｓ－インダセン－３－イル）プロピオニル基等の蛍光標識基；ルミフェリン、ルミノール等の化学発光基；ランタノイド金属イオン、ラジウムイオン等の重金属イオン等の検出可能なマーカー、または

（５）ガラスビーズ、ガラスベット、マイクロタイタープレート、アガロースビーズ、アガロースベッド、ポリスチレンビーズ、ポリスチレンベッド、ナイロンビーズ、ナイロンベッド等の固相担体と結合させる基等。

上記の（１）ないし（５）からなる群より選択される標識基等を上記文献に記載の方法等に準じて本発明の化合物に導入して調製されるプローブは、新たな創薬ターゲットの探索等に有用な標識タンパクの同定のためのケミカルプローブとして用いることができる。

【００４１】

以下、本発明を実施例、製造例及び試験例により詳細に説明する。しかし、本発明はこれらに限定されることはない。また、実施例において使用される略語は当業者に周知の慣用的な略語である、いくつかの略語は以下に示す。
（Ａ－ｔａＰｈｏｓ）$_2$ＰｄＣｌ$_2$：ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）
ＤＢＮ：１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノン－５－エン
ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥ：１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩
ＨＦＩＰ：ヘキサフルオロイソプロパノール
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＮＭＭ：Ｎ－メチルモルフォリン
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－ジクロロパラジウム・ジクロロメタン錯体
ＰＴＳ：パラトルエンスルホン酸
ＰＰＴＳ：ピリジニウム　パラトルエンスルホン酸
ＴＥＡ：トリエチルアミン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴スペクトルメトリー
プロトン核磁気共鳴スペクトルの化学シフトは、テトラメチルシランに対するδ単位（ｐｐｍ）で記録、カップリング定数はヘルツ（Ｈｚ）で記録されている。分裂パターンは、ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、ｔ：トリプレット、ｑ：カルテット、ｑｕｉｎ：クインテット、ｂｒ：ブロード。

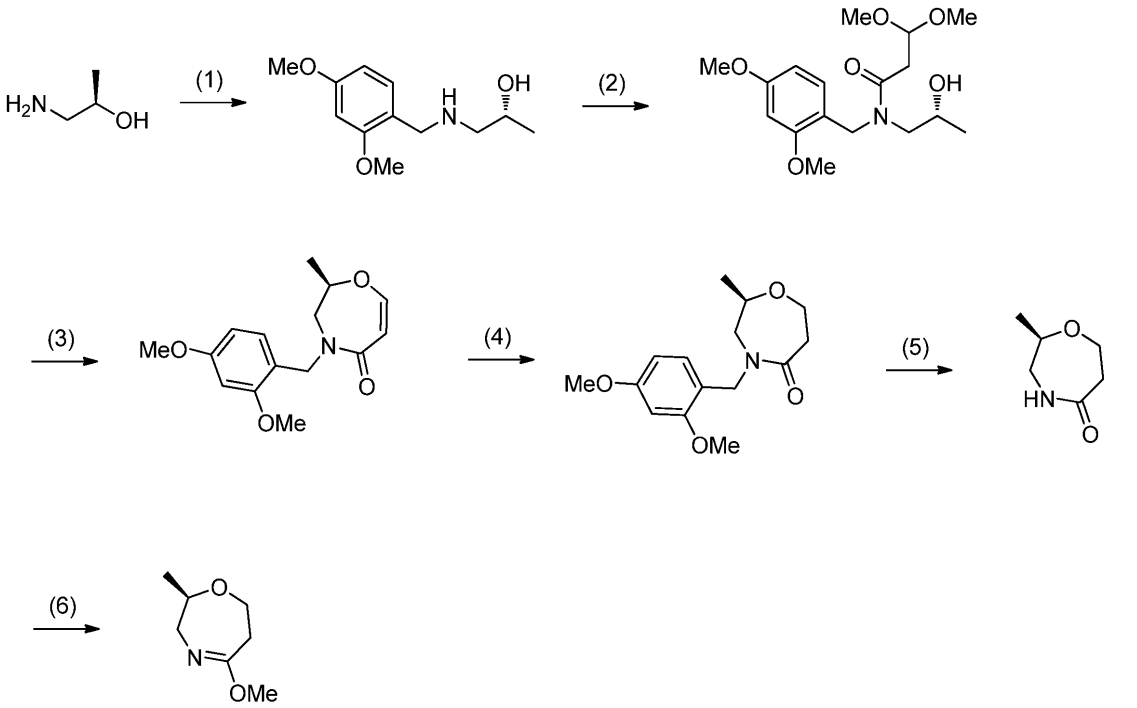
【００４２】

以下の実施例及び製造例中の「室温」は通常約１０℃から約３５℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。
製造例及び実施例化合物の化学名は「Ｅ－ノートブック」バージョン１２（パーキンエルマー社）を用いて、化学構造から発生させた。

【００４３】

製造例１
（Ｒ）－５－メトキシ－２－メチル－２，３，６，７－テトラヒドロ－１，４－オキサゼピンの合成

【化１７】



【００４４】

（１）（Ｒ）－１－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）プロパン－２－オールの合成

（Ｒ）－（－）－１－アミノ－２－プロパノール（ＣＡＳ　Ｎｏ．２７９９－１６－８；２４．０ｇ，３２０ｍｍｏｌ）と酢酸（４０．２ｍＬ，７０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４４０ｍＬ）溶液に、室温で２，４－ジメトキシベンズアルデヒド（ＣＡＳ　Ｎｏ．６１３－４５－６５；５５．８ｇ，３３６ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。室温で反応液にナトリウム　トリアセトキシボロヒドリド（１０２ｇ，４７９ｍｍｏｌ）を加え、１８時間撹拌した。反応後溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）と酢酸エチル（５００ｍＬ）を加え、有機層を分離した。得られた水層にクロロホルム（３００ｍＬ）を加え、有機層を分離した。得られた有機層を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルを用いてろ過精製（酢酸エチル）し、粗製の標記化合物（７２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．４，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝３．１，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），６．３９－６．４８（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【００４５】

（２）（Ｒ）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）－３，３－ジメトキシプロパンアミドの合成

製造例１－（１）で得られた化合物（７４．７ｇ，３３２ｍｍｏｌ）と３，３－ジメトキシプロピオン酸（ＣＡＳ　Ｎｏ．６１９１－９８－６：３８．５ｇ，２８７ｍｍｏｌ）とＥＤＣ（９５ｇ，４９７ｍｍｏｌ）とＨＯＢＴ（６７．２ｇ，４９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５００ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１７３ｍＬ，９９５ｍｍｏｌ）を加え１４時間撹拌した。反応液に水（１Ｌ）と酢酸エチル（１Ｌ）を加え、有機層を分離した。得られた有機層を水（１Ｌ）、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（６１ｇ，１７

９ｍｍｏｌ）を得た。
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【００４６】
（３）（Ｒ）－４－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１，４－オキサゼピン－５（２Ｈ）－オンの合成
製造例１－（２）で得られた化合物（５３．５ｇ，１５７ｍｍｏｌ）のトルエン（９００ｍＬ）溶液に、室温でＰＰＴＳ（１９．７ｇ，７８．４ｍｍｏｌ）を加え、７時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（３０．５ｇ，１１０ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），３．３９－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４３－６．４８（ｍ，３Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）．
【００４７】
（４）（Ｒ）－４－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成
製造例１－（３）で得られた化合物（３０．５ｇ，１１０ｍｍｏｌ）のメタノール（５００ｍＬ）溶液に、室温で２０％水酸化パラジウム／炭素（３ｇ，５０％含水）を加え、水素雰囲気下、４０℃で１８時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、反応液をセライト（登録商標）でろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（２９．１ｇ，１０４ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝２．２，１１．０，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝２．３，５．５，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４３－６．４８（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）．
【００４８】
（５）（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成
製造例１－（４）で得られた化合物（３０．５ｇ，１１０ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１５０ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルシラン（２６．２ｍＬ，１６４ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、標記化合物（１２．３ｇ，９５ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．４８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝２．５，１０．９，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝０．９，７．６，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝３．９，８．４，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．７６（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝２．５，５．３，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－６．０７（ｍ，１Ｈ）．
【００４９】
（６）（Ｒ）－５－メトキシ－２－メチル－２，３，６，７－テトラヒドロ－１，４－オキサゼピンの合成

製造例１－（５）で得られた化合物（１３．４ｇ，１０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液に、室温でトリメチルオキソニウム　テトラフルオロボラート（１６．８ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を加え、１８時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。得られた水層にＤＣＭを加え、有機層を分離した。得られた有機層を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧下留去して、標記化合物（１３．７ｇ，９６ｍｍｏｌ）を得た。

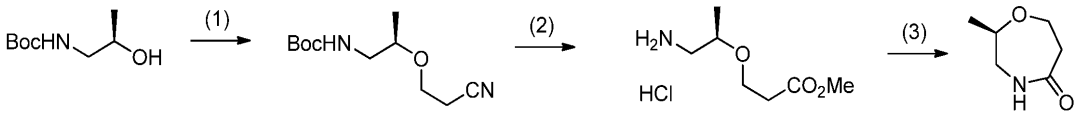
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，４．５，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．９２（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．８５－３．９３（ｍ，１Ｈ）．

【００５０】

製造例２

（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

【化１８】



【００５１】

（１）（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－シアノエトキシ）プロピル）カルバマートの合成

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシプロピル）カルバマート（ＣＡＳ　Ｎｏ．１１９７６８－４４－４；７１．０ｇ，４０５ｍｍｏｌ）のアクリロニトリル（４００ｍＬ）溶液に、室温でＤＢＵ（２７．３ｍＬ，１８２ｍｍｏｌ）を加え、同温にて５時間撹拌した。反応液に酢酸（１０．４ｍＬ，１８２ｍｍｏｌ）を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（６３．１ｇ，２７６ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１０－１．２０（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），２．５９（ｄｄ，Ｊ＝６．３，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝６．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｔｄ，Ｊ＝６．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【００５２】

（２）（Ｒ）－メチル　３－（（１－アミノプロパン－２－イル）オキシ）プロパノアート　塩酸塩の合成

製造例２－（１）で得られた化合物（６３．１ｇ，２７６ｍｍｏｌ）を４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（６９１ｍＬ）と５－１０％塩化水素／メタノール溶液（１４０ｍＬ）に溶解し、５０℃で３時間撹拌した。反応液に、４Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（３１１ｍＬ）を更に加え、５０℃で３時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、減圧下濃縮し、粗製の標記化合物（７６．９ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　１６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【００５３】

（３）（Ｒ）－２－メチル－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

製造例２－（２）で得られた化合物（７６．９ｇ）のメタノール（６９３ｍＬ）溶液に、室温でＤＢＵ（１３２ｍＬ，８８４ｍｍｏｌ）を加え、１６時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）にて２回精製し、標記化合物（２１．５ｇ，１６６ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．４８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝２．５，１０．

９，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝０．９，７．６，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝３．９，８．４，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．７６（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝２．５，５．３，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－６．０７（ｍ，１Ｈ）．

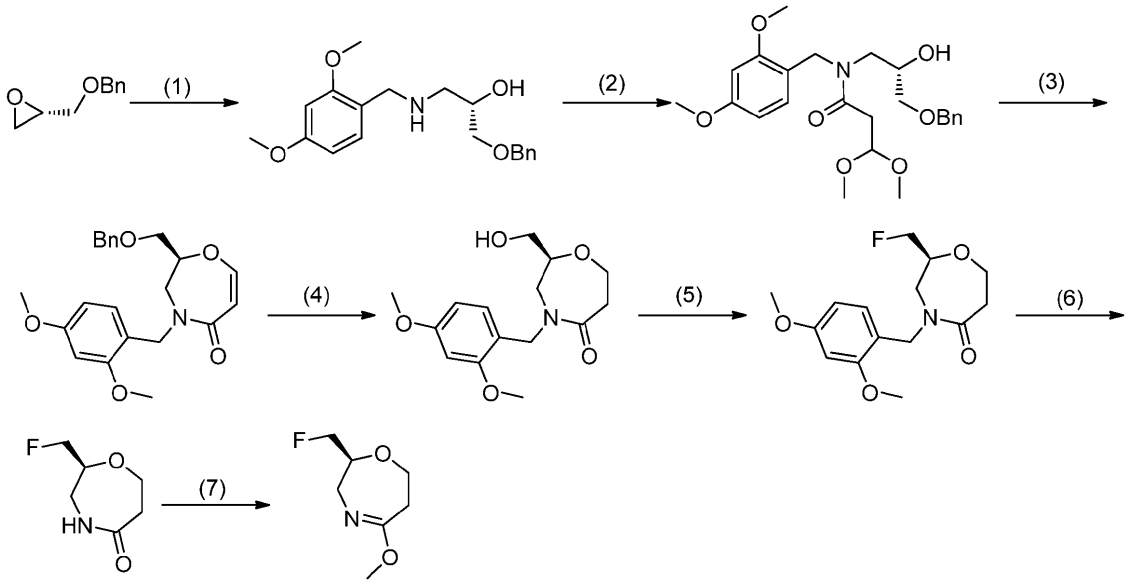
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　１３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００５４】

製造例３

（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－５－メトキシ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１，４－オキサゼピンの合成

【化１９】



【００５５】

（１）（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）プロパン－２－オールの合成

２，４－ジメトキシベンジルアミン（ＣＡＳ　Ｎｏ．２０７８１－２０－８；４６．７ｍＬ，３１０．６ｍｍｏｌ）と（Ｓ）－（＋）－ベンジルグリシジルエーテル（ＣＡＳ　Ｎｏ．１６４９５－１３－９；５０．０ｇ，３０４．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０Ｌ）溶液に、水冷下、リチウム　ビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド（８７ｇ，３０４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて２０時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。減圧下、溶媒を留去して、粗製の標記化合物（１１９．４ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００５６】

（２）（Ｓ）－Ｎ－（３－（ベンジルオキシ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－３，３－ジメトキシプロパンアミドの合成

製造例３－（１）で得られた化合物（１１９．４ｇ）と３，３－ジメトキシプロピオン酸（４７．０ｇ，３５０．１ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（１５９ｍＬ）のＤＭＦ（８００ｍＬ）溶液に、室温にて、ＥＤＣ（８８ｇ，４５６．７ｍｍｏｌ）とＨＯＢＴ（４５６．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間撹拌した後、酢酸エチルと飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。有機層をシリカゲルパッド（ＮＨシリカゲル＋シリカゲル，酢酸エチル）に通した。得られた濾液を、減圧下濃縮して、粗製の標記化合物（１２５．５ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４７０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００５７】

（３）（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（２，４－ジメトキシベンジル

）－３，４－ジヒドロ－１，４－オキサゼピン－５（２Ｈ）－オンの合成

製造例３－（２）で得られた化合物（１２５．５ｇ）とＰＰＴＳ（３５．２ｇ，１４０．２ｍｍｏｌ）のキシレン（１Ｌ）溶液を６時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を反応混合物に加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（５７．７ｇ，１５０ｍｍｏｌ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，４０６［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００５８】

（４）（Ｓ）－４－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（ヒドロキシメチル）－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

製造例３－（３）で得られた化合物（５７．７ｇ，１５０．５ｍｍｏｌ）と２０％水酸化パラジウム／炭素（６ｇ，５０％含水）と酢酸（２０ｍＬ）とエタノール（６００ｍＬ）の混合物を、水素雰囲気下、４～５ＭＰａ、７０℃で５０時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。不溶物をセライト（登録商標）上で除去し、酢酸エチルで洗浄した。減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル　→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（３３．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．１，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，１１．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝２．３，５．１，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４３－６．４７（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３１８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００５９】

（５）（Ｓ）－４－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（フルオロメチル）－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

製造例３－（４）で得られた化合物（３３．７ｇ，１１４．１ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（４９．２ｍＬ，２８５．３ｍｍｏｌ）とテトラブチルアンモニウム　ジフルオロトリフェニルシリカート（７３．９ｇ，１３６．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）溶液にペルフルオロブタンスルホニルフルオリド（４５．１ｍＬ，２５１．０ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応混合物を室温で６４時間撹拌した。減圧下、反応混合物を濃縮した。得られた残渣に、トルエン／酢酸エチル（５／１）混合溶媒と飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で更に２回洗浄した。減圧下、有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）とＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて順次精製し、粗製の標記化合物（４１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝２．３，１１．３，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），４．００（ｄｄｄ，Ｊ＝２．３，５．１，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４４－６．４７（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００６０】

（６）（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

製造例３－（５）で得られた化合物（４１ｇ）のＴＦＡ（３００ｍＬ）溶液にトリエチルシラン（２７．４ｍＬ，１７１．７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。減圧下、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（１５ｇ，１０１．９４ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝２．０，５．１，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，１１．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝３．５，８．６，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．７８（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，５．１，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．５３（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【００６１】

（７）（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－５－メトキシ－２，３，６，７－テトラヒドロ－１，４－オキサゼピンの合成

製造例３－（６）で得られた化合物（１５ｇ，１０１．９４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）溶液に、トリメチルオキソニウム　テトラフルオロボラート（１７．３４ｇ，１１７．２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応溶液を室温で１４時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を室温で３０分撹拌した。混合物にクロロホルムを加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。減圧下、有機層を濃縮し、標記化合物（１４．９ｇ，９３ｍｍｏｌ）を得た。

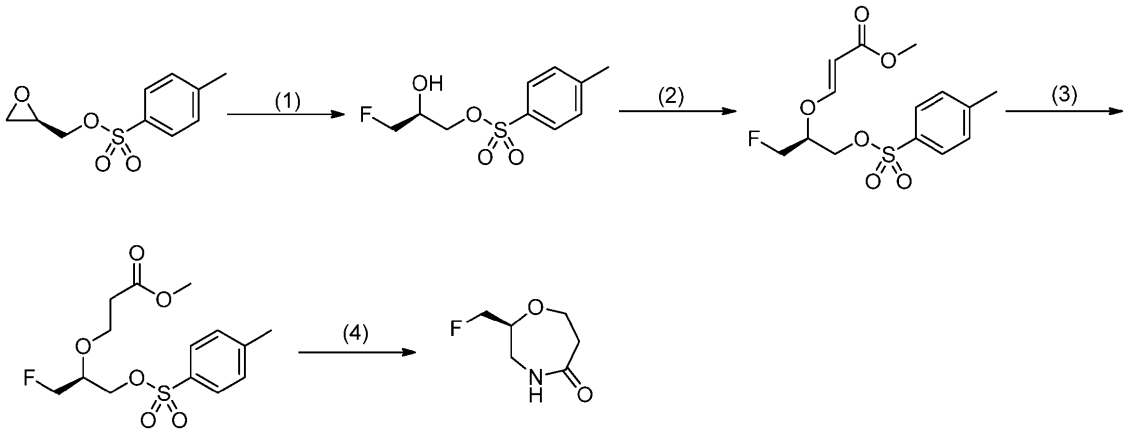
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，４．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．９６（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝３．１，４．３，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．５０（ｍ，２Ｈ）．

【００６２】

製造例４

（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

【化２０】



【００６３】

（１）（Ｓ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシプロピル－４－メチルベンゼンスルフォナートの合成

（Ｒ，Ｒ）－（－）－Ｎ，Ｎ’－ビス（３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルサリシリデン）－１，２－シクロヘキサンジアミノコバルト（ＩＩ）（９．２６ｇ，１５．３ｍｍｏｌ）、ＨＦＩＰ（６４．４ｍＬ，６１３ｍｍｏｌ）と、ＤＢＮ（１．５１ｍＬ，１２．３ｍｍｏｌ）の混合物に、ジエチルエーテル（１Ｌ）、（２Ｒ）－（－）－グリシジルトシラート（ＣＡＳ　Ｎｏ．１１３８２６－０６－５；５０．０ｇ，２１９ｍｍｏｌ）とベンゾイルフルオリド（３３．４ｍＬ，３０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、７Ｍアンモニア／メタノール溶液（１５０ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時

間攪拌し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル（３００ｍＬ）を加え、水と飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（４５．５ｇ，１８３ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．２８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．１８（ｍ，３Ｈ），４．３４－４．５４（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２７１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００６４】

（２）（Ｓ，Ｅ）－メチル　３－（（１－フルオロ－３－（トシルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）アクリラートの合成

製造例４－（１）で得られた化合物（４５．５ｇ，１８３ｍｍｏｌ）、ＮＭＭ（１２．１ｍＬ，１１０ｍｍｏｌ）、とプロピオン酸メチル（ＣＡＳ　Ｎｏ．９２２－６７－８；１９．８ｍＬ，２３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３１５ｍＬ）溶液を、氷冷下、３時間攪拌した。反応混合物に酢酸（６．２９ｍＬ，１１０ｍｍｏｌ）を加え、続いて水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、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（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（４９．２ｇ，１４８ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．４６（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），４．１１－４．３７（ｍ，３Ｈ），４．４２－４．６６（ｍ，２Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．７６－７．８３（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００６５】

（３）（Ｓ）－メチル　３－（（１－フルオロ－３－（トシルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）プロパノアートの合成

製造例４－（２）で得られた化合物（４８．８ｇ，１４７ｍｍｏｌ）と５％パラジウム／炭素（６．２５ｇ，５０％含水）のエタノール（２７９ｍＬ）懸濁液を、水素雰囲気下、室温で２時間攪拌した。不溶物を除去した後、減圧下、濾液を濃縮し、粗製の標記化合物（４５．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．４６（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．８７（ｍ，３Ｈ），４．０８（ｄｔ，Ｊ＝１．６，５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．５３（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３５７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【００６６】

（４）（Ｓ）－２－（フルオロメチル）－１，４－オキサゼパン－５－オンの合成

製造例４－（３）で得られた化合物（４５．８ｇ，１３７ｍｍｏｌ）と７Ｍアンモニア／メタノール溶液（３９１ｍＬ，２．７４ｍｏｌ）の混合物をオートクレーブ内、１３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、減圧下、混合物を濃縮した。残渣にメタノール（３００ｍＬ）とＤＢＵ（４１．０ｍＬ，２７４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を１００℃にて、３時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下、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（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（１０．４ｇ，７０．７ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝２．

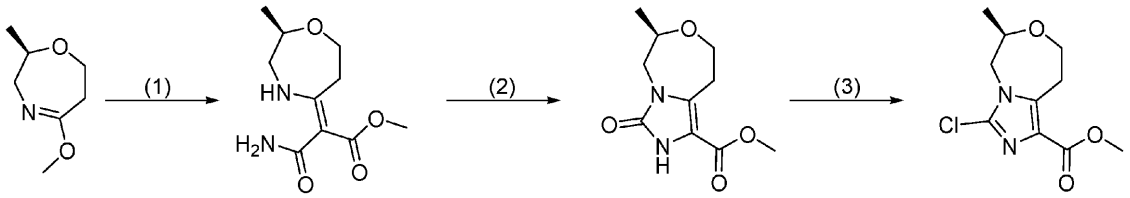
０，５．１，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，１１．３，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝３．５，８．６，１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．７８（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，５．１，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．５３（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

【００６７】

製造例５

（Ｒ）－メチル　３－クロロ－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

【化２１】



【００６８】

（１）（Ｒ）－メチル　３－アミノ－２－（２－メチル－１，４－オキサゼパン－５－イリデン）－３－オキソプロパノアートの合成

製造例１－（６）で得た化合物（１６．０ｇ，１５６ｍｍｏｌ）とメチル　カルバモイルアセタート（ＣＡＳ　Ｎｏ．５１５１３－２９－２；１８．３ｇ，１５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）／ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（１４．２ｇ，６２．２ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．７３－２．８１（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．６６（ｍ，５Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），４．０４－４．１０（ｍ，１Ｈ）．

【００６９】

（２）（Ｒ）－メチル　６－メチル－３－オキソ－２，３，５，６，８，９－ヘキサヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

製造例５－（１）で得た化合物（１４．２ｇ，６２．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）／トルエン（１００ｍＬ）溶液に、ヨードベンゼンジアセタート（２４．１ｇ，７４．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で６０時間撹拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）と飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで３度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（９．９７ｇ，４４．１ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．０，１６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【００７０】

（３）（Ｒ）－メチル　３－クロロ－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

製造例５－（２）で得られた化合物（９．９７ｇ，４４．１ｍｍｏｌ）とオキシ塩化リン（６０ｍＬ）の混合物を、１１０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、

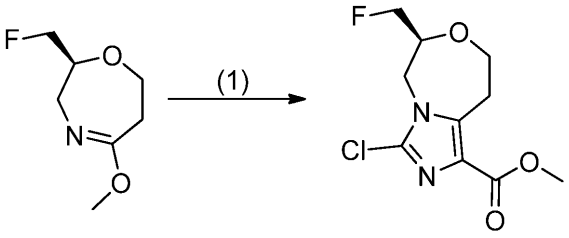
減圧下、濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（５．９４ｇ，２４．３ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．３０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），３．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，１０．８，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８８－３．９８（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．３１（ｍ，１Ｈ）．
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００７１】

製造例６

（Ｓ）－メチル　３－クロロ－６－（フルオロメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

【化２２】



【００７２】

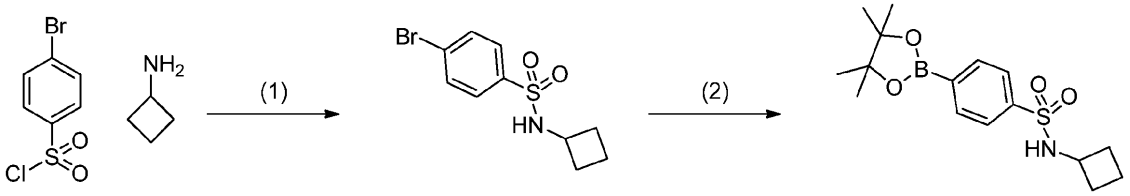
製造例３－（７）で得た化合物（９．３９ｇ，５８．３ｍｍｏｌ）から、製造例５－（１）、（２）、（３）に準じて、標記化合物（１．７７ｇ，６．７４ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，１１．４，１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．９８－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．６５（ｍ，３Ｈ）．
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００７３】

製造例７

Ｎ－シクロブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２３】



【００７４】

（１）４－ブロモ－Ｎ－シクロブチルベンゼンスルホンアミドの合成

シクロブチルアミン（ＣＡＳ　Ｎｏ．２５１６－３４－９；３０６ｍｇ，４．３１ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（０．８１８ｍＬ，５．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下、４－ブロモベンゼンスルホニルクロリド（ＣＡＳ　Ｎｏ．９８－５８－８；１ｇ，３．９１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温に戻し、２０時間撹拌した。反応液に水を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（７４２ｍｇ，２．５６ｍｍｏｌ）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．５６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８８（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．２８（ｍ，２Ｈ），３．６９－

３．９１（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．８０（ｍ，２Ｈ）．

【００７５】

（２）Ｎ－シクロブチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

製造例７－（１）で得られた化合物（７４０ｍｇ，２．５５ｍｍｏｌ）と酢酸カリウム（１．００ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）とビス（ピナコラート）ジボロン（１．９４ｇ，７．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、室温にて、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（９３ｍｇ，１２８μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃にて３時間撹拌した後、室温に冷却し、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルで希釈した後、水で１回洗浄し、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（８５０ｍｇ，２．５２ｍｍｏｌ）を得た。

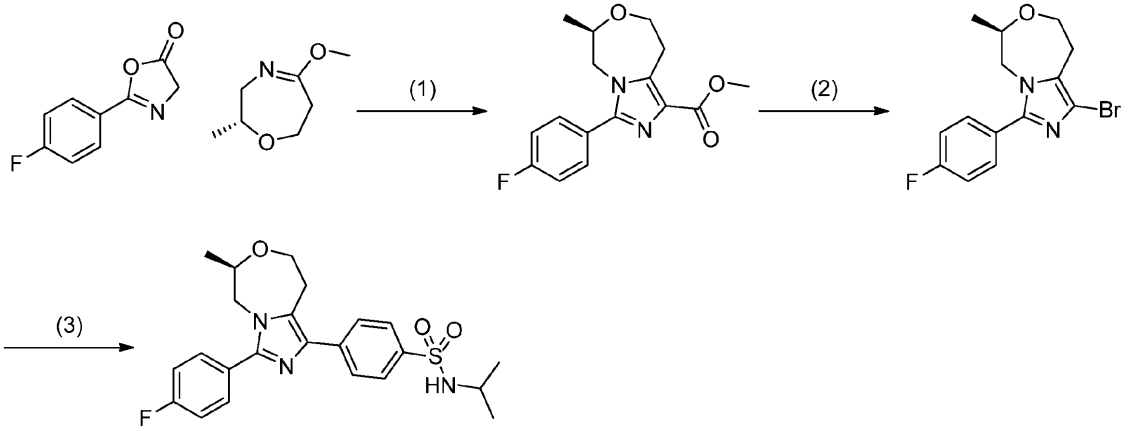
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３６（ｓ，１２Ｈ），１．４６－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．８２（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．１７（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．８６（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．９８（ｍ，２Ｈ）．

【００７６】

実施例１

（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミドの合成

【化２４】



【００７７】

（１）（Ｒ）－メチル　３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

製造例１－（６）で得られた化合物（１．０ｇ，６．９８ｍｍｏｌ）と２－（４－フルオロフェニル）オキサゾール－５（４Ｈ）－オン（ＣＡＳ　Ｎｏ．１０５６６９－２１－４；１．３８ｇ，７．６８ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液を３時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール（５０ｍＬ）に溶解し、ナトリウムメトキシド（４９０ｍｇ，９．０８ｍｍｏｌ）を加え、３時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、氷冷下、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配させた。有機層を飽和塩化ナトリウム水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物を含む粗精製物（８７５ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【００７８】

（２）（Ｒ）－１－ブロモ－３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピンの合成

実施例１－（１）で得られた化合物（８７５ｍｇ）と５Ｎ水酸化ナトリウム（１．１５ｍＬ，５．７５ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応液を５Ｎ塩酸で酸性にし、減圧下、溶媒を留去した。残渣にエタノールを加え、不溶物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をＤＭＦ（１５ｍＬ）とエタノール（５ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（９９３ｍｇ，７．１９ｍｍｏｌ）とＮＢＳ（７６８ｍｇ，４．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（３１０ｍｇ，０．９５３ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），２．９５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝１１．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０９－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．５１（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００７９】

（３）（Ｒ）－４－（３－（４－フルオロフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）－Ｎ－イソプロピルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例１－（２）で得られた化合物（１６５ｍｇ，０．５０７ｍｍｏｌ）と４－（Ｎ－イソプロピルスルファモイル）フェニルボロン酸（１７３ｍｇ，０．７１０ｍｍｏｌ）と（Ａ－ｔａＰｈｏｓ）$_{2}$ＰｄＣｌ$_{2}$（３５．９ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）と１Ｎ炭酸ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を含むＤＭＥ（７ｍＬ）溶液を、マイクロ波照射下、１４０℃で６０分撹拌した。反応混合物をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール）にて精製し、標記化合物（１６０ｍｇ，０．３６１ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．０９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），３．１５－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．２８（ｍ，３Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．１Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）．

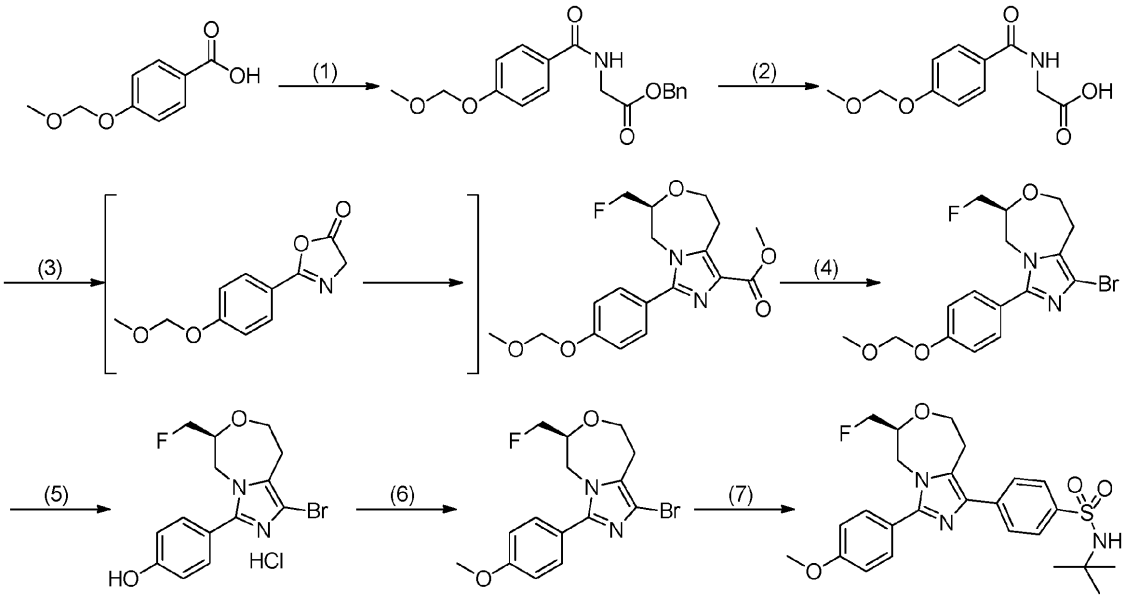
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８０】

実施例２

（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２５】



【００８１】

（１）ベンジル　２－（４－（メトキシメトキシ）ベンズアミド）アセタートの合成

グリシン　ベンジルエステル　ｐ－トルエンスルホナート（ＣＡＳ　Ｎｏ．１７３８－７６－７；１８．３ｇ，５４．３ｍｍｏｌ）、４－メトキシメトキシ安息香酸（ＣＡＳ　Ｎｏ．２５４５８－４４－０；９．０ｇ，４９．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２５．８ｍｌ，１４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（１４．２ｇ，７４．１ｍｍｏｌ）とＨＯＢＴ（１０．０ｇ，７４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で１８時間撹拌した後、クロロホルムと飽和塩化ナトリウム水溶液に分配させた。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（１４．１ｇ，４２．８ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：３．４８（ｓ，３Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），６．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．００－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．５１（ｍ，５Ｈ），７．７１－７．８７（ｍ，２Ｈ）．

【００８２】

（２）２－（４－（メトキシメトキシ）ベンズアミド）酢酸の合成

実施例２－（１）で得られた化合物（１４．１ｇ，４２．８ｍｍｏｌ）と１０％パラジウム－炭素（５０ｗｔ％含水品；１．５ｇ）のエタノール（３００ｍＬ）懸濁液を、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮する事で、標記化合物（１０．２ｇ，４２．８ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：３．４５（ｓ，３Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），６．９８－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．６１－８．０１（ｍ，２Ｈ）．

【００８３】

（３）（Ｓ）－メチル　６－（フルオロメチル）－３－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

実施例２－（２）で得られた化合物（３．００ｇ，１２．５ｍｍｏｌ）とＮＭＭ（１．４５ｍＬ，１３．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、－１０℃でクロロギ酸メチル（１．０２ｍＬ，１３．２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応液を同温で１時間撹拌し、その後、反応液をゆっくりと室温に戻しながら２時間撹拌した。生じたアミン塩酸塩をセライト上で濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣と製造例３－（７）で得られた化合

物（２．０２ｇ，１２．５ｍｍｏｌ）をトルエン（５０ｍＬ）に溶解させ、６時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をメタノール（４０ｍＬ）に溶解させ、ナトリウムメトキシド（６７７ｍｇ，１２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を２．５時間加熱還流した後、室温に戻し、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物を含む粗精製物（２．１５ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８４】

（４）（Ｓ）－１－ブロモ－６－（フルオロメチル）－３－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピンの合成

実施例２－（３）で得た化合物（２．１５ｇ）から、実施例１－（２）の方法に準じて、標記化合物（１．１５ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．９１－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．７２（ｍ，４Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８５】

（５）（Ｓ）－４－（１－ブロモ－６－（フルオロメチル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－３－イル）フェノール　塩酸塩の合成

実施例２－（４）で得た化合物（１．１５ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）と濃塩酸（１ｍＬ，１２ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）溶液を６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（１．０９ｇ，２．８９ｍｍｏｌ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８６】

（６）（Ｓ）－１－ブロモ－６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピンの合成

実施例２－（５）で得た化合物（１００ｍｇ，０．２６５ｍｍｏｌ）と炭酸セシウム（２５９ｍｇ，０．７９４ｍｍｏｌ）とメチル　ｐ－トルエンスルホナート（７４ｍｇ，０．３９７ｍｍｏｌ）とＤＭＦ（４ｍＬ）の混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加えた。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（８２ｍｇ，０．２３１ｍｍｏｌ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$，３５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８７】

（７）（Ｓ）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（６－（フルオロメチル）－３－（４－メトキシフェニル）－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例２－（６）で得られた化合物（２７ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ）と４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノスルフォニル）ベンゼンボロン酸（２９．３ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）から、実施例１－（３）の方法に準じて、標記化合物（２２ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２３（ｓ，９Ｈ），３．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．３，１１．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．９２（ｍ，１Ｈ）

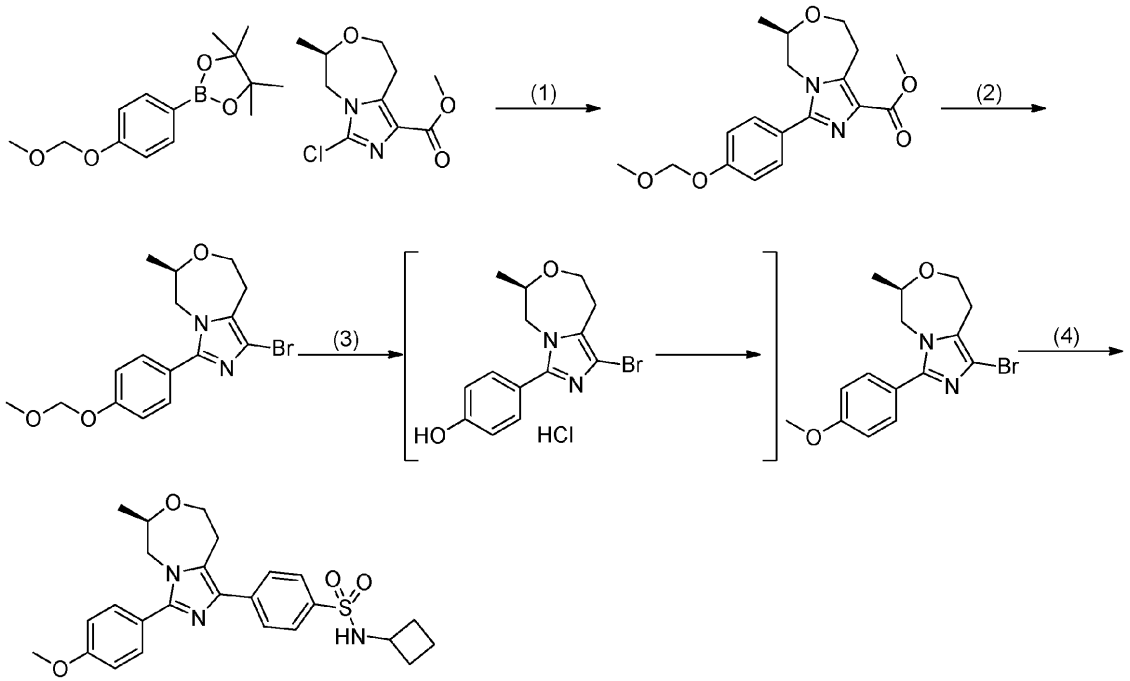
，３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．６３（ｍ，５Ｈ），６．９６－７．０４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．９３（ｍ，２Ｈ）．
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００８８】

実施例３

（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化２６】



【００８９】

（１）（Ｒ）－メチル　３－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－カルボキシラートの合成

製造例５－（３）で得られた化合物（１ｇ，４．０９ｍｍｏｌ）と２－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（ＣＡＳ　Ｎｏ．９３６２５０－１５－６；２．７０ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）（４７２ｍｇ，０．４０９ｍｍｏｌ）と１Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（７．３６ｍＬ）とＤＭＥ（１６ｍＬ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で３０分撹拌した。反応が進行していなかったので、反応混合物を酢酸エチルと飽和塩化ナトリウム水溶液に分配させ、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、原料を回収した。回収した原料と２－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．７０ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）と（Ａ－ｔａＰｈｏｓ）$_{2}$ＰｄＣｌ$_{2}$（２３２ｍｇ，０．３２７ｍｍｏｌ）と１Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（７．３６ｍＬ）とＤＭＥ（１６ｍＬ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で３０分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和塩化ナトリウム水溶液に分配させ、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（１．０７ｇ，３．０９ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．２２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈ

z，3H），3．10（ddd，J＝16．4，10．9，2．3Hz，1H），3．50（s，3H），3．59－3．75（m，2H），3．86－3．99（m，4H），4．01－4．11（m，1H），4．16－4．26（m，2H），5．22（s，2H），7．11（d，J＝8．2Hz，2H），7．41（d，J＝8．6Hz，2H）．

ＥＳＩ－ＭＳ　m／z　347［M＋H］$^+$

【００９０】

（２）（Ｒ）－１－ブロモ－３－（４－（メトキシメトキシ）フェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピンの合成

実施例２－（４）の方法に準じて、実施例３－（１）で得られた化合物（１．０７ｇ，３．０８９ｍｍｏｌ）から、標記化合物（８３３ｍｇ，２．２６８ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：1．22（ｄ，Ｊ＝6．3Ｈｚ，3Ｈ），2．91－3．01（ｍ，1Ｈ），3．02－3．10（ｍ，1Ｈ），3．50（ｓ，3Ｈ），3．56－3．64（ｍ，1Ｈ），3．69（ｑｕｉｎ，Ｊ＝7．1Ｈｚ，1Ｈ），3．90（ｄｄ，Ｊ＝14．8，8．6Ｈｚ，1Ｈ），4．13－4．28（ｍ，2Ｈ），5．21（ｓ，2Ｈ），7．10（ｄ，Ｊ＝9．0Ｈｚ，2Ｈ），7．34－7．42（ｍ，2Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　m／z　367［M＋H］$^+$

【００９１】

（３）（Ｒ）－１－ブロモ－３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピンの合成

実施例２－（５）の方法に準じて、実施例３－（２）で得られた化合物（８３３ｍｇ，２．２６８ｍｍｏｌ）から、対応するフェノール体（６５９ｍｇ）を得た。得られた化合物（１６３ｍｇ）を、実施例２－（６）の方法に準じてメチル化し、標記化合物（１３０ｍｇ，０．３８６ｍｍｏｌ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　m／z　337［M＋H］$^+$

【００９２】

（４）（Ｒ）－Ｎ－シクロブチル－４－（３－（４－メトキシフェニル）－６－メチル－５，６，８，９－テトラヒドロイミダゾ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例１－（３）の方法に準じて、実施例３－（３）で得られた化合物（２１ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ）と製造例７－（２）で得られた化合物（４２ｍｇ，０．１２５ｍｍｏｌ）から、標記化合物（１４．１ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：1．25（ｄ，Ｊ＝6．6Ｈｚ，3Ｈ），1．43－1．65（ｍ，2Ｈ），1．68－1．82（ｍ，2Ｈ），2．01－2．19（ｍ，2Ｈ），3．07－3．23（ｍ，1Ｈ），3．24－3．37（ｍ，1Ｈ），3．67（ｄｄ，Ｊ＝11．9，10．4Ｈｚ，1Ｈ），3．73－3．90（ｍ，2Ｈ），3．87（ｓ，3Ｈ），3．96（ｄｄ，Ｊ＝14．8，8．2Ｈｚ，1Ｈ），4．12－4．32（ｍ，2Ｈ），4．89（ｄ，Ｊ＝9．0Ｈｚ，1Ｈ），7．01（ｄ，Ｊ＝9．0Ｈｚ，2Ｈ），7．46（ｄ，Ｊ＝8．6Ｈｚ，2Ｈ）、7．68－7．78（ｍ，2Ｈ），7．79－7．91（ｍ，2Ｈ）．

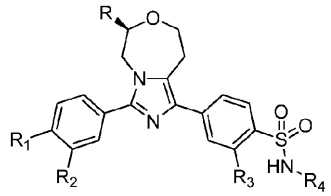
ＥＳＩ－ＭＳ　m／z　468［M＋H］$^+$

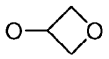
【００９３】

表１及び表２に記載の化合物は上記実施例の何れかの方法に準じて合成した。

【００９４】

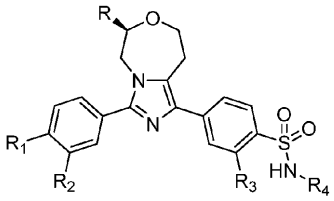
【表１】



実施例 No.	R	R_1	R_2	R_3	R_4	ESI-MS $[M+H]^+$
4	CH_3	OCH_2F	H	H	$CH(CH_3)_2$	474
5	CH_3	OCH_2F	H	H	tert-butyl	488
6	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	$CH(CH_3)_2$	470
7	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	tert-butyl	484
8	CH_3	OCH_3	H	H	$CH(CH_3)_2$	456
9	CH_3	$OCHF_2$	H	H	tert-butyl	506
10	CH_3	OCH_3	H	H	tert-butyl	470
11	CH_3		H	H	$CH(CH_3)_2$	498
12	CH_3	$OCHF_2$	H	H	$CH(CH_3)_2$	492
13	CH_3	F	H	H	tert-butyl	458
14	CH_3	F	H	H	CH_3	416
15	CH_3	F	H	H	CH_2CH_3	430
16	CH_3	F	H	H	cyclopropyl	442
17	CH_3	F	H	H	1-methylcyclobutyl	470
18	CH_3	OCH_2F	H	H	cyclopropyl	472
19	CH_3	OCH_2F	H	H	cyclobutyl	486
20	CH_3	OCH_2F	H	H	CH_3	446
21	CH_3	OCH_2F	H	H	CH_2CH_3	460
22	CH_3	OCH_2F	H	H	1-methylcyclobutyl	500
23	CH_3	$OCHF_2$	H	H	cyclopropyl	490
24	CH_3	$OCHF_2$	H	H	cyclobutyl	504
25	CH_3	$OCHF_2$	H	H	CH_3	464
26	CH_3	$OCHF_2$	H	H	CH_2CH_3	478
27	CH_3	$OCHF_2$	H	H	1-methylcyclobutyl	518
28	CH_3	OCH_3	H	H	cyclopropyl	454
29	CH_3	OCH_3	H	H	CH_3	428
30	CH_3	OCH_3	H	H	CH_2CH_3	442
31	CH_3	OCH_3	H	H	1-methylcyclobutyl	482
32	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	cyclopropyl	468
33	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	cyclobutyl	482
34	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	CH_3	442
35	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	CH_2CH_3	456

【００９５】

【表２】



実施例 No.	R	R_1	R_2	R_3	R_4	ESI-MS $[M+H]^+$
36	CH_3	OCH_2CH_3	H	H	1-methylcyclobutyl	496
37	CH_3	F	H	H	cyclobutyl	456
38	CH_2F	F	H	H	cyclobutyl	474
39	CH_2F	F	H	H	1-methylcyclobutyl	488
40	CH_2F	F	H	H	$CH(CH_3)_2$	462
41	CH_2F	F	H	H	tert-butyl	476
42	CH_2F	F	H	H	CH_2CH_3	448
43	CH_2F	OCH_3	H	H	$CH(CH_3)_2$	474
44	CH_2F	OCH_3	H	H	cyclobutyl	486
45	CH_2F	OCH_3	H	H	1-methylcyclobutyl	500
46	CH_2F	OCH_3	H	H	CH_2CH_3	460
47	CH_2F	OCH_3	H	H	cyclopropyl	472
48	CH_2F	OCH_2CH_3	H	H	$CH(CH_3)_2$	488
49	CH_2F	OCH_2CH_3	H	H	cyclopropyl	486
50	CH_2F	OCH_2CH_3	H	H	CH_2CH_3	474
51	CH_2F	OCH_2F	H	H	$CH(CH_3)_2$	492
52	CH_2F	OCH_2F	H	H	tert-butyl	506
53	CH_2F	$OCHF_2$	H	H	$CH(CH_3)_2$	510
54	CH_2F	$OCHF_2$	H	H	tert-butyl	524
55	CH_2F	OCH_2CH_3	H	H	tert-butyl	502
56	CH_2F	OCH_2F	H	H	CH_2CH_3	478
57	CH_2F	OCH_2F	H	H	1-methylcyclobutyl	518
58	CH_2F	OCH_2F	H	H	cyclobutyl	504
59	CH_2F	$OCHF_2$	H	H	CH_2CH_3	496
60	CH_2F	$OCHF_2$	H	H	cyclobutyl	522
61	CH_2F	$OCHF_2$	H	H	1-methylcyclobutyl	536

【００９６】

試験例１　ｍＧｌｕＲ２への親和性

（ヒト代謝型グルタミン酸受容体２（ｍＧｌｕＲ２）安定発現ＨＥＫ２９３細胞の細胞膜画分調製）

ヒトｍＧｌｕＲ２およびヒトグルタミン酸トランスポーターＳＬＣ１Ａ３安定発現ＨＥＫ２９３細胞を、１０％牛胎仔血清含有ダルベッコ改変イーグル培地（５０ｕｎｉｔｓ／ｍＬ　ペニシリン、５０μｇ／ｍＬ　ストレプトマイシン、６０μｇ／ｍＬ　ゲネチシン、４００μｇ／ｍＬ　ハイグロマイシンＢ、２ｍＭ　グルタミン）を用いて、３７℃、５％　CO_2下で培養した。コンフルエント状態の細胞培養をＰＢＳ（－）で２回洗浄した後、セルスクレーパーで剥離し、４℃、１５００ｒｐｍ、５分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈渣を１０ｍＭ　ＥＤＴＡ含有２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７

．４）中で、ソニケーターを用いて細胞を破砕した後、４℃、１，５００ｘｇ、３０分間遠心分離した。得られた上清を４℃、４０，０００ｘｇにて遠心分離し、沈渣を得た。さらに得られた沈渣を１０ｍＭ　ＥＤＴＡ含有２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．４）に再懸濁させ、１回遠心洗浄した。次に沈渣を０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ含有２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液に懸濁し、４℃、４０，０００ｘｇにて遠心洗浄することで、細胞膜画分を得た。得られた細胞膜画分は、タンパク質濃度が３ｍｇ／ｍＬになるように０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ含有２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液に懸濁し、－８０℃で保存した。

（［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ結合試験）

上記で調製した凍結細胞膜画分を用時融解して、結合試験用緩衝液（終濃度；２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　$MgCl_2$、３μＭ　ＧＤＰ、３００μｇ／ｍＬ　サポニン、０．１％　ＢＳＡ）にて希釈した。プレート上で膜タンパク質　１．８～３μｇ／ａｓｓａｙの細胞膜画分に実施例化合物を添加して、室温３０分間インキュベーションを行った。その後、グルタミン酸（終濃度１０μＭ）を添加して室温１５分間インキュベーションを行った後、０．８ｋＢｑ［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳと５８８μｇ　ＷＧＡ－ＳＰＡビーズを添加して、室温で１時間インキュベーションを行った。プレートを２，５００ｒｐｍ、室温で遠心分離した後、トップカウントを用いて細胞膜画分に結合した［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ量を測定した。

グルタミン酸非存在下で上記反応を行った場合における［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ結合量を非特異的結合とし、グルタミン酸存在下で得られた［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ結合量との差を特異的結合とした。各実施例化合物の様々な濃度における特異的結合阻害率より、阻害曲線を得た。特異的［^{35}Ｓ］ＧＴＰγＳ結合量が５０％抑制される各実施例化合物の濃度（IC_{50}値）を阻害曲線より算出し、表３に示した。

【００９７】

【表３】

実施例Ｎｏ.	GTPγS binding assay IC_{50} (nM)	実施例Ｎｏ.	GTPγS binding assay IC_{50} (nM)	実施例Ｎｏ.	GTPγS binding assay IC_{50} (nM)
1	3.7	22	3.1	43	2.2
2	3.1	23	1.6	44	2.3
3	5.0	24	2.7	45	2.2
4	3.3	25	3.1	46	6.0
5	2.7	26	3.7	47	6.3
6	3.2	27	2.3	48	3.6
7	3.6	28	7.4	49	11.2
8	3.1	29	26.8	50	9.5
9	2.7	30	7.4	51	11.9
10	1.8	31	3.0	52	4.1
11	7.1	32	3.9	53	4.7
12	1.4	33	3.0	54	4.9
13	4.0	34	7.0	55	2.9
14	9.8	35	1.8	56	10.7
15	4.1	36	1.3	57	4.1
16	4.2	37	2.3	58	15.3
17	2.3	38	2.2	59	3.9
18	3.6	39	0.9	60	4.6
19	6.3	40	2.6	61	3.7
20	21.8	41	2.1		
21	11.3	42	9.8		

【００９８】

試験例２　ラット新奇物体認識試験　（Novel ObjectRecognition；NOR試験）

６週齢の雄性Ｌｏｎｇ－Ｅｖａｎｓラットを試験に用いた。試験開始前２日間、ラットを投与などの実験操作および試験装置（幅４０ｃｍｘ奥行３０ｃｍｘ高さ４５ｃｍの黒または灰色のプラスチック製ケージ）に対して馴化させた。試験化合物は０．１Ｎ塩酸に溶解し、経口投与した。その３０分後、スコポラミン臭化水素酸塩を０．３ｍｇ／ｋｇにて腹腔内投与し、認知機能障害を誘発させた。さらにその３０分後、試験装置内に３分間馴化させた後、獲得試行として試験装置に同じ形をしたブロックを二つ置き、５分間それぞれのブロックに対する探索時間を計測した。獲得試行の２時間後、３分間ラットを試験装置内に馴化させた後、ケージ内に獲得試行時と同じブロックと異なる形の新しいブロック１つずつ置き保持試行を実施した。それぞれのブロックに対する探索時間を３分間計測し、各ブロックに対する探索時間の合計に対して、新しく変えたブロックに対する探索時間の割合を弁別指標（Ｄｉｓｃｒｉｍｉｎａｔｉｏｎ　Ｉｎｄｅｘ）として算出した。媒体のみを投与した群（媒体群）、スコポラミンのみを投与した群（スコポラミン単独群）、および試験化合物とスコポラミンを投与した群における弁別指標を比較することで、ラット新奇物体認識機能（認知機能）に対する試験化合物の作用を評価した。

弁別指標（Ｄｉｓｃｒｉｍｉｎａｔｉｏｎ　Ｉｎｄｅｘ）は、平均値及び標準誤差で示した。媒体群とスコポラミン単独投与群間の統計学的有意性は、対応のないt検定により解析した。スコポラミン単独投与群と各検体群間の統計学的有意性については、一元配置分散分析後、Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較検定により解析した。有意水準はいずれも両側５％とする。媒体群と比較して、スコポラミン単独投与群で有意な弁別指標の低下が起きて

いる場合に認知機能障害が十分に誘発できていると判断し、試験化合物の評価を行った。解析はＰｒｉｓｍ　５　ｆｏｒ　Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標）日本語版ｖｅｒ．５．０３を用いて行った。表４にスコポラミン誘発障害群と化合物処置群とを比較して統計学的に有意差を認めた最小有効用量を示した。

【００９９】

【表４】

実施例 Ｎｏ．	最小有効用量 (mg/kg, p.o.)
1	1
2	3
3	1

フロントページの続き

(72)発明者　佐藤　信裕
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３　エーザイ株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　元木　貴史
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３　エーザイ株式会社　筑波研究所内
(72)発明者　澁口　朋之
茨城県つくば市東光台５丁目１番地３　エーザイ株式会社　筑波研究所内

Ｆターム(参考)　4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE09 FF05 GG01 HH01 HH02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZC42