

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5572996号  
(P5572996)

(45) 発行日 平成26年8月20日(2014.8.20)

(24) 登録日 平成26年7月11日(2014.7.11)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 O 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 O 3
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02

請求項の数 25 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-118187 (P2009-118187)	(73) 特許権者	000000206
(22) 出願日	平成21年5月15日(2009.5.15)		宇部興産株式会社
(65) 公開番号	特開2010-265220 (P2010-265220A)		山口県宇部市大字小串1978番地の96
(43) 公開日	平成22年11月25日(2010.11.25)	(72) 発明者	鈴木 尚登
審査請求日	平成24年3月23日(2012.3.23)		山口県宇部市大字小串1978番地の96
			宇部興産株式会社内
		(72) 発明者	津▲崎▼ 康則
			山口県宇部市大字小串1978番地の96
			宇部興産株式会社内
		(72) 発明者	吉村 公彦
			山口県宇部市大字小串1978番地の96
			宇部興産株式会社内
		(72) 発明者	萩原 昌彦
			山口県宇部市大字小串1978番地の96
			宇部興産株式会社内

最終頁に続く

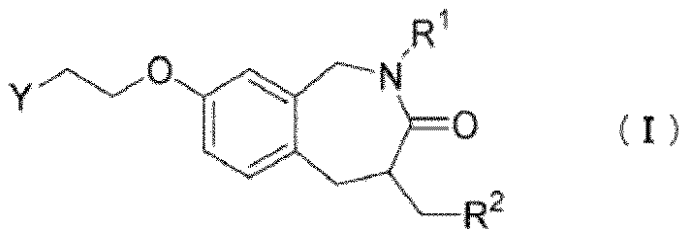
(54) 【発明の名称】 ベンズアゼピノン化合物を有効成分として含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

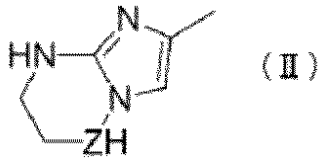
一般式(I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基又はハロゲンC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル基、C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルカノイルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基又は(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基を示し、Yは、一般式(II)：

## 【化 2】



[ 式中、Z は、C H 又は窒素原子を示す。 ]  
を示す。 )

で表されるベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基又はクロロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又は 2, 2, 2-トリクロロエチル基である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

20

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup> が、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基又は 2, 2, 2-トリフルオロエチル基である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup> が、エチル基、トリフルオロメチル基又は 2, 2, 2-トリフルオロエチル基である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 6】

R<sup>2</sup> が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

30

40

## 【請求項 7】

R<sup>2</sup> が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウ

50

ンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項8】

R<sup>2</sup>が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2 - フェネチル基、3 - フェニルプロピル基、4 - フェニルブチル基、5 - フェニルペンチル基、6 - フェニルヘキシル基、7 - フェニルヘプチル基、8 - フェニルオクチル基、9 - フェニルノニル基、10 - フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル基又はクロロC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル基であり、

R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>アルキル基、C<sub>7</sub> - C<sub>18</sub>アラルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>アルカノイルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル基、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基又は(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

20

Yが、一般式(II)である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項10】

R<sup>1</sup>が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基又は2, 2, 2 - トリクロロエチル基であり、

30

R<sup>2</sup>が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert - ペンチル基、1 - メチルブチル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1 - アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

40

Yが、一般式(II)である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項11】

R<sup>1</sup>がエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基又は2, 2, 2 - トリフルオロエチル基であり、

R<sup>2</sup>が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、

50

ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

Yが、一般式(I I)である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10

【請求項12】

R<sup>1</sup>が、エチル基、トリフルオロメチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基であり、

R<sup>2</sup>が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、7-フェニルヘプチル基、8-フェニルオクチル基、9-フェニルノニル基、10-フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

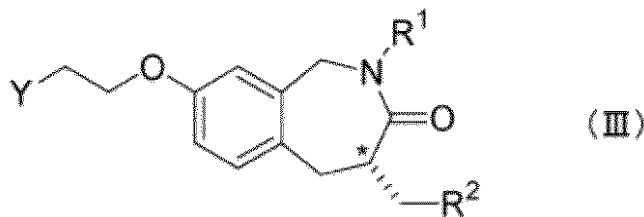
20

Yが、一般式(I I)である請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項13】

一般式(I)で表されるベンズアゼピノン化合物が、下記一般式(III)：

【化3】



30

(式中、\*の付いた炭素原子は、立体配置(S)を有し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは前記と同意義を示す。)

で表される、請求項1に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項14】

ベンズアゼピノン化合物が請求項13に記載の一般式(III)で表される、請求項2に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

40

【請求項15】

ベンズアゼピノン化合物が請求項13に記載の一般式(III)で表される、請求項3に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項16】

ベンズアゼピノン化合物が請求項13に記載の一般式(III)で表される、請求項4に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項17】

50

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 5 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 1 8】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 6 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 1 9】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 7 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

10

【請求項 2 0】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 8 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 2 1】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 9 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 2 2】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 1 0 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

20

【請求項 2 3】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 1 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 2 4】

ベンズアゼピノン化合物が請求項 1 3 に記載の一般式 (III) で表される、請求項 1 2 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

30

【請求項 2 5】

ベンズアゼピノン化合物が、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -

40

50





(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、

10

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 10 - フェニル ) デシル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 10 - フェニル ) デシル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、

20

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

30

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

40

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル、又は

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メ

50

チル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル

である請求項 1 に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、医薬として有用な新規ベンズアゼピノン化合物及びその薬理学上許容される塩に関する。より詳細には、本発明に係るベンズアゼピノン化合物は、 $\alpha$  インテグリン受容体（特に、 $\alpha$  3、 $\alpha$  5 及び  $\alpha$  6）の拮抗薬であることから、 $\alpha$  インテグリン受容体が関与する疾患、例えば、骨粗鬆症、血管再狭窄、新脈管形成、アテローム性動脈硬化症、炎症性関節炎、関節リウマチ、癌、転移性腫瘍増殖及び線維化疾患、並びにその他  $\alpha$  インテグリン受容体が関与する疾患に対する治療剤及び / 又は予防剤として有用である。

10

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

インテグリンは、細胞接着現象及びシグナル伝達過程を仲介するヘテロ二量体の膜貫通糖タンパク質複合体であり、 $\alpha$  - サブユニット及び  $\beta$  - サブユニットから構成される。リガンド結合に関する相対親和性及び特異性は、様々な  $\alpha$  - サブユニットと  $\beta$  - サブユニットとの組合せにより決まる。

インテグリン  $\alpha$  3 及び  $\alpha$  5 は、多くの細胞型において発現し、破骨細胞の骨マトリックスへの接着のみならず、血管平滑筋細胞、腫瘍細胞及び血管内皮細胞等の遊走、接着または増殖等のいくつかの生物学的に関連する過程を仲介することが示されている。特に、腫瘍の転移、固形腫瘍の成長（新形成）、骨粗鬆症、パジェット病、悪性腫瘍体液性高カルシウム血症、骨減少症、腫瘍性血管新生を含む血管新生、慢性関節リウマチを含む関節炎、乾癬及び平滑筋細胞の遊走（例えば、再狭窄、動脈硬化症）を含む各種の状態及び疾病状態において役割を演じることも示唆されている。

20

インテグリン  $\alpha$  6 は、上皮細胞が関与する生理学的プロセス及び疾患（例えば、炎症、創傷治癒及び腫瘍）において重要な役割を果たしている。特に、肺、皮膚、腎、肝、子宮などで、性周期や炎症による組織損傷時に発現上昇が知られており、炎症細胞や TGF- $\beta$  などのサイトカインの制御を通して、これらの臓器の炎症、線維化などに関与していると考えられている。

30

腫瘍及び線維化疾患に関しては、インテグリン  $\alpha$  6 のみならず、インテグリン  $\alpha$  3 も関与しており、両方のインテグリンを阻害することは、腫瘍及び線維化の抑制に有用であると考えられる。（非特許文献 1 乃至 3 参照）

これまで、本発明の化合物と類似したベンズアゼピノン化合物が開示されており、それらの化合物がインテグリン  $\alpha$  3 及び  $\alpha$  5 阻害作用を有することは知られている（特許文献 1 乃至 8 参照）。しかしながら、薬効や体内動態等の面で、十分な効果が発揮されているとは言い難い。また、それらの化合物がインテグリン  $\alpha$  6 阻害作用を有することは具体的に開示されていない。

従って、効力、薬力学的特性並びに経口生物学的利用能及び作用時間などの薬物動態特性において、更に優れた  $\alpha$  インテグリン受容体拮抗作用を有する非ペプチド系の低分子化合物の開発が望まれている。更に、上記何れの文献にも本発明の化合物に係るベンズアゼピノン環の側鎖に縮環したイミダゾール環構造を有するベンズアゼピノン化合物についての具体的な開示はない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 3 】

【特許文献 1】WO 96 / 00574 A 公報パンフレット

【特許文献 2】WO 96 / 00730 A 公報パンフレット

【特許文献 3】WO 98 / 14192 A 公報パンフレット

50

【特許文献4】WO 98 / 15278 A 公報パンフレット  
 【特許文献5】WO 99 / 06049 A 公報パンフレット  
 【特許文献6】WO 99 / 15170 A 公報パンフレット  
 【特許文献7】WO 99 / 15178 A 公報パンフレット  
 【特許文献8】WO 02 / 90325 A 公報パンフレット

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Cell, 96, 319 (1999)

【非特許文献2】J. Med. Chem., 45, 1045 (2002)

【非特許文献3】Mol. Cell Biol., 27, 4444 (2007)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者等は、 $\alpha$ インテグリン受容体 ( $\alpha$ 3、 $\alpha$ 5及び $\alpha$ 6)拮抗作用を有する化合物の合成とその薬理作用について、鋭意研究を行った結果、新規なベンズアゼピノン化合物が、強力な $\alpha$ インテグリン受容体拮抗作用を有し、且つ優れた経口吸収性及び作用の持続性を有することを見出し、本発明を完成した。従って、本発明は、強力な $\alpha$ インテグリン受容体拮抗作用、且つ優れた経口吸収性及び作用の持続性を有する新規なベンズアゼピノン化合物及びその薬理学上許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供するものである。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、ベンズアゼピノン化合物について鋭意研究を重ねた結果、ベンズアゼピノン環の8位に特定のヘテロアリアル基で置換されたエトキシ基を有する一連のベンズアゼピノン化合物、すなわち、ヘテロアリアル基が5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル基又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]トリアジン-6-イル基を有する一連のベンズアゼピノン化合物が、強力な $\alpha$ インテグリン受容体(特に、 $\alpha$ 3、 $\alpha$ 5及び $\alpha$ 6)拮抗作用、且つ優れた経口吸収性及び作用の持続性を有することを見出し、本発明をなすに至った。

30

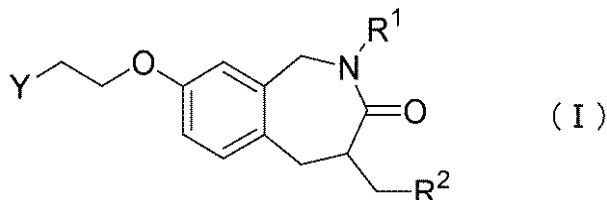
【0007】

本発明は、

(1) 下記一般式(I)

【0008】

【化1】



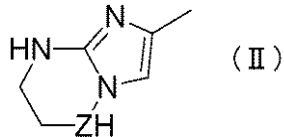
40

【0009】

(式中、 $R^1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル基又はハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、 $R^2$ は、保護されていてもよいカルボキシ基を示し、Yは、一般式(II)

【0010】

## 【化2】



## 【0011】

[式中、Zは、CH又は窒素原子を示す。]  
を示す。)

- で表される化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (2)  $R^1$  が、 $C_1 - C_4$ アルキル基、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル基又はクロロ $C_1 - C_4$ アルキル基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (3)  $R^1$  が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基又は2, 2, 2-トリクロロエチル基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (4)  $R^1$  がエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (5)  $R^1$  が、エチル基、トリフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (6)  $R^2$  が、 $C_1 - C_{12}$ アルキル基、 $C_7 - C_{18}$ アラルキル基、 $C_2 - C_5$ アルカノイルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、( $C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基又は(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (7)  $R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ピパロイルオキシメチル基、1-ピパロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、
- (8)  $R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、

フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である、前記 (1) 記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(9)  $R^2$  が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2 - フェネチル基、3 - フェニルプロピル基、4 - フェニルブチル基、5 - フェニルペンチル基、6 - フェニルヘキシル基、7 - フェニルヘプチル基、8 - フェニルオクチル基、9 - フェニルノニル基、10 - フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である、前記 (1) 記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(10)  $R^1$  が、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フルオロ  $C_1 - C_4$  アルキル基又はクロロ  $C_1 - C_4$  アルキル基であり、

$R^2$  が、 $C_1 - C_{12}$  アルキル基、 $C_7 - C_{18}$  アラルキル基、 $C_2 - C_5$  アルカノイルオキシ基で置換された  $C_1 - C_2$  アルキル基、( $C_1 - C_4$  アルコキシ) カルボニルオキシ基で置換された  $C_1 - C_2$  アルキル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基又は (5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、Y が一般式 (II) である、前記 (1) 記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(11)  $R^1$  が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基又は 2, 2, 2 - トリクロロエチル基であり、

$R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert - ペンチル基、1 - メチルブチル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1 - アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル基又は (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

Y が一般式 (II) である、前記 (1) 記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(12)  $R^1$  がエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル基であり、

$R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェ

10

20

30

40

50

ニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

Yが一般式(II)である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(13) R<sup>1</sup>が、エチル基、トリフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、

10

R<sup>2</sup>が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、7-フェニルヘプチル基、8-フェニルオクチル基、9-フェニルノニル基、10-フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基であり、

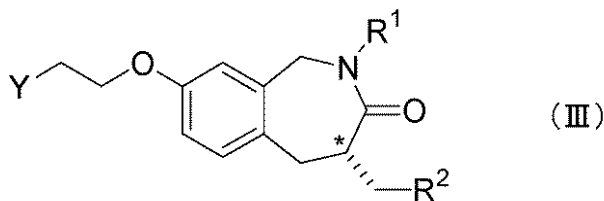
Yが一般式(II)である、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

20

(14) 下記一般式(III)

【0012】

【化3】



30

【0013】

(式中、\*の付いた炭素原子は、立体配置(S)を有し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは前記と同意義を示す。)

で表される、前記(1)記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(15) 一般式(III)で表される、前記(2)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(16) 一般式(III)で表される、前記(3)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(17) 一般式(III)で表される、前記(4)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

40

(18) 一般式(III)で表される、前記(5)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(19) 一般式(III)で表される、前記(6)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(20) 一般式(III)で表される、前記(7)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(21) 一般式(III)で表される、前記(8)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、

(22) 一般式(III)で表される、前記(9)に記載のベンズアゼピノン化合物又は

50

その薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、  
 (23)一般式(III)で表される、前記(10)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、  
 (24)一般式(III)で表される、前記(11)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、  
 (25)一般式(III)で表される、前記(12)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、  
 (26)一般式(III)で表される、前記(13)に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬、  
 (27)ベンズアゼピノン化合物が、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸イソプロピル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸イソプロピル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ヘプチル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ヘプチル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル、  
 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2

10

20

30

40

50

- a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、  
 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (10 - フェニル) デシル、  
 (4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (10 - フェニル) デシル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、  
 (4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (N, N - ジメチルアミノカルボニル)メチル、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (N, N - ジメチルアミノカルボニル)メチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [2 - (モルホリン - 4 - イル)]エチル、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [2 - (モルホリン - 4 - イル)]エチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3]ジオキソレン - 4 - イル)メチル、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a ]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 (5 - メチル - 2 - オキソ - [1, 3]ジオキソレン - 4 - イル)メチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b ] [1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b ] [1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b ] [1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2

10

20

30

40

50



キシメチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル、又は

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチルである、前記 ( 1 ) に記載のベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬に関する。

【発明の効果】

【0014】

本発明の一般式 ( I ) で表わされるベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬は、溶解性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ ( bioavailability ; BA )、in vitro 活性、in vivo 活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、更に、優れた v インテグリン受容体 ( 特に、v 3、v 5 及び v 6 ) 拮抗作用を示すことから、本発明により、v インテグリン受容体 ( 特に、v 3、v 5 及び v 6 ) が関与する疾患 ( 例えば、骨粗鬆症、血管再狭窄、動脈硬化、解離性動脈瘤、一過性脳虚血発作、卒中発作、狭心症、アテローム性動脈硬化症、炎症性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、癌、転移性腫瘍増殖、臓器での異常結合組織増殖、線維症 ( 特に、肺線維症、嚢胞性線維症、皮膚線維症、肝線維症、肝硬変、尿道線維症、腎線維症、心臓線維症、乳児心内膜線維症、腓線維症、皮膚の障害角化、強皮症、多発性硬化症、肉腫、創傷治癒 ) ) の予防・治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】マトリゲル血管新生試験におけるコントロール群、Vehicle 群及び被験化合物投与群の、摘出マトリゲルより抽出された FITC - dextran 量を示すグラフ

である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

前記一般式(I)で示される化合物において、 $R^1$ の示す「 $C_1 - C_6$ アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基又は2,3-ジメチルブチル基のような直鎖状若しくは分枝状の $C_1 - C_6$ アルキル基が挙げられ、好ましくは、 $C_1 - C_4$ アルキル基であり、更に好ましくは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基又はsec-ブチル基であり、特に好ましくは、エチル基である。

10

【0017】

$R^1$ の示す「ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基」の「ハロゲン」部分は、ハロゲン原子を意味し、そのようなハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好ましくは、フッ素原子又は塩素原子であり、特に好ましくは、フッ素原子である。

20

【0018】

$R^1$ の示す「ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基」としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジプロモメチル基、ジヨードメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-プロモエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2,2-ジクロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、パーフルオロプロピル基、1-フルオロメチルエチル基、1-ジフルオロメチルエチル基、1-トリフルオロメチルエチル基、1-フルオロ-1-メチルエチル基、4-フルオロブチル基、パーフルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、パーフルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基又はパーフルオロヘキシル基のような前記のハロゲン原子が1又は2以上置換した前記の「 $C_1 - C_6$ アルキル基」が挙げられ、好ましくは、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル基又はクロロ $C_1 - C_4$ アルキル基であり、更に好ましくは、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基又は2,2,2-トリクロロエチル基であり、特に好ましくは、トリフルオロメチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基である。

30

【0019】

$R^1$ としては、好ましくは、 $C_1 - C_4$ アルキル基、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル基又はクロロ $C_1 - C_4$ アルキル基であり、更に好ましくは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基又は2,2,2-トリクロロエチル基であり、更により好ましくは、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基であり、特に好ましくは、エチル基、トリフルオロメチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基である。

40

【0020】

一般式(I)の $R^2$ が示す保護されていてもよいカルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル

50

基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、若しくはドデシル基のような $C_1 - C_{12}$ アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、若しくはフェニルドデシル基のような $C_7 - C_{18}$ アラルキル基；アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、1-アセトキシプロピル基、1-アセトキシブチル基、プロパノイルオキシメチル基、1-プロパノイルオキシエチル基、ブタノイルオキシメチル基、1-ブタノイルオキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、1-ピバロイルオキシプロピル基若しくは1-ピバロイルオキシブチル基のような $C_2 - C_5$ アルカノイルオキシ基で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、1-プロポキシカルボニルオキシエチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル基、ブトキシカルボニルオキシメチル基、1-ブトキシカルボニルオキシエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルオキシメチル基若しくは1-*tert*-ブトキシカルボニルオキシエチル基のような( $C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基；N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基若しくはN,N-ジエチルアミノカルボニルメチル基のようなN,N-ジアルキルアミノカルボニルアルキル基；2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル基若しくは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル基のような2-(N,N-ジアルキルアミノ)エチル基；2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-ピペリジノエチル基若しくは2-(4-メチルピペリジノ)エチル基のようなN、O及びSから選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素飽和単環置換のアルキル基；又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基若しくは(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基などの生体内で容易に脱保護されてカルボキシ基に変換しうる基が挙げられ、

好ましくは、 $C_1 - C_{12}$ アルキル基、 $C_7 - C_{18}$ アラルキル基、 $C_2 - C_5$ アルカノイルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、( $C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基又は(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基であり、

更に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基であり、

更により好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチル

10

20

30

40

50

プロピル基、ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基であり、

特に好ましくは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、7-フェニルヘプチル基、8-フェニルオクチル基、9-フェニルノニル基、10-フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基である。

【0021】

Zは、CH又は窒素原子を示す。

【0022】

Yとしては、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル基又は1,2,3,4-テトラヒドロイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-イル基である。

【0023】

本発明の一般式(I)で表されるベンズアゼピノン化合物において、好ましくは、

(1) R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基又はクロロC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基である化合物、

(2) R<sup>1</sup>が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基又は2,2,2-トリクロロエチル基である化合物、

(3) R<sup>1</sup>が、エチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基である化合物、

(4) R<sup>1</sup>が、エチル基、トリフルオロメチル基又は2,2,2-トリフルオロエチル基である化合物、

(5) R<sup>2</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル基、C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>アラルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルカノイルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基又は(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、

(6) R<sup>2</sup>が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基

10

20

30

40

50

、 1 - エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、  
 (7)  $R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピパロイルオキシメチル基、 1 - ピパロイルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、  
 (8)  $R^2$  が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2 - フェネチル基、3 - フェニルプロピル基、4 - フェニルブチル基、5 - フェニルペンチル基、6 - フェニルヘキシル基、7 - フェニルヘプチル基、8 - フェニルオクチル基、9 - フェニルノニル基、10 - フェニルデシル基、ピパロイルオキシメチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物である。

10

20

## 【0024】

また、上記の(1) - (4)、(5) - (8)の群においては、番号が大きくなるに従って、より好ましい化合物を示し、 $R^1$ を群(1) - (4)から、 $R^2$ を群(5) - (8)から任意に選択し、また、これらを任意に組み合わせて得られた化合物も好ましい化合物である。

そのような化合物は、

(9)  $R^1$  が、 $C_1 - C_4$ アルキル基、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル基又はクロロ $C_1 - C_4$ アルキル基であり、

$R^2$  が、 $C_1 - C_{12}$ アルキル基、 $C_7 - C_{18}$ アラルキル基、 $C_2 - C_5$ アルカノイルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、( $C_1 - C_4$ アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された $C_1 - C_2$ アルキル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基又は(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、

30

(10)  $R^1$  が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基又は2, 2, 2 - トリクロロエチル基であり、

$R^2$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1 - メチルブチル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1 - アセトキシエチル基、ピパロイルオキシメチル基、1 - ピパロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、 2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ

40

50

レン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、

(11) R<sup>1</sup> がエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル基であり、

R<sup>2</sup> が、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、

(12) R<sup>1</sup> が、エチル基、トリフルオロメチル基又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル基であり、

R<sup>2</sup> が、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ベンジル基、2 - フェネチル基、3 - フェニルプロピル基、4 - フェニルブチル基、5 - フェニルペンチル基、6 - フェニルヘキシル基、7 - フェニルヘプチル基、8 - フェニルオクチル基、9 - フェニルノニル基、10 - フェニルデシル基、ピバロイルオキシメチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基で保護されていてもよいカルボキシ基である化合物、

を挙げることができる。

#### 【0025】

本発明において、一般式 (I) を有する好ましい化合物としては、

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 2 - プロピル - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ブチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - イソブチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (sec - ブチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ジフルオロメチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒド

10

20

30

40

50

ロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テト  
 ラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 -  
 テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4  
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル ) - 2 , 3 , 4 ,  
 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

10

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 ,  
 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 2 - プロピル - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1  
 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ  
 ヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ  
 [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テ  
 トラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

20

2 - ブチル - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 ,  
 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - イソブチル - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1  
 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テト  
 ラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ( sec - ブチル ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイ  
 ミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 ,  
 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ジフルオロメチル - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミ  
 ダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 , 4 , 5  
 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

30

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 ,  
 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ( 2 - フルオロエチル ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド  
 ロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 , 3 ,  
 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テト  
 ラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2  
 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

40

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル  
 ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸又は

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル )  
 - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

或いはそれらのカルボキシ基が保護基 ( 該保護基は、C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキル基、C<sub>7</sub> - C<sub>18</sub>  
 アラルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルカノイルオキシ基で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル基  
 、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ ) カルボニルオキシ基で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル基、N

50

, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基又は(5 - フェニル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基である。)で保護された化合物であり、

【0026】

更に好ましくは、

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ジフルオロメチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 -

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - ジフルオロメチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 -

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (2 - フルオロエチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸又は

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

或いはそれらのカルボキシ基が保護基(該保護基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec - ブチル基、tert - ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert - ペンチル基、1 - メチルブチル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基

10

20

30

40

50

、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシメチル基、1 - アセトキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1 - エトキシカルボニルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基である。)で保護された化合物であり、

【0027】

更により好ましくは、

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

10

(4 S) - 2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

20

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4 S) - 2 - エチル - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

30

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2 - トリフルオロメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸又は

40

(4 S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

或いはそれらのカルボキシ基が保護基(該保護基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1 - エチルプロピル基、ブチル基、3, 3 - ジメチルブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基、フェニルドデシル基、アセトキシ

50

メチル基、ピバロイルオキシメチル基、1 - ピバロイルオキシエチル基、N, N - ジメチルアミノカルボニルメチル基、2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル基又は(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル基である。)で保護された化合物であり、

【0028】

特に好ましくは、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸イソプロピル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸イソプロピル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ヘプチル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ヘプチル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ベンジル、

3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル)エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4

10

20

30

40

50

, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 10 - フェニル ) デシル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ]  
 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -  
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 10 - フェニル )  
 ) デシル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4  
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシメチル、  
 ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -  
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ピバロイルオキシ  
 メチル、

10

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4  
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカ  
 ルボニル ) メチル、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -  
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチ  
 ルアミノカルボニル ) メチル、

20

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4  
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イ  
 ル ) ] エチル、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -  
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリ  
 ン - 4 - イル ) ] エチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリ  
 ミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4  
 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ -  
 [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル、

30

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) -  
 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2  
 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル )  
 ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフル  
 オロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸、

40

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル )  
 ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2  
 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフル  
 オロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エ  
 チル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1

50



バロイルオキシメチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル、

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル、又は

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチルである化合物等である。

【 0 0 2 9 】

本発明の有効成分である一般式 ( I ) を有する化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【 0 0 3 0 】

[ 方法 1 ]

「方法 1」は、一般式 ( I ) において、 $R^2$  がカルボキシ基である本発明の化合物 ( I a ) を一般的に製造する方法である。

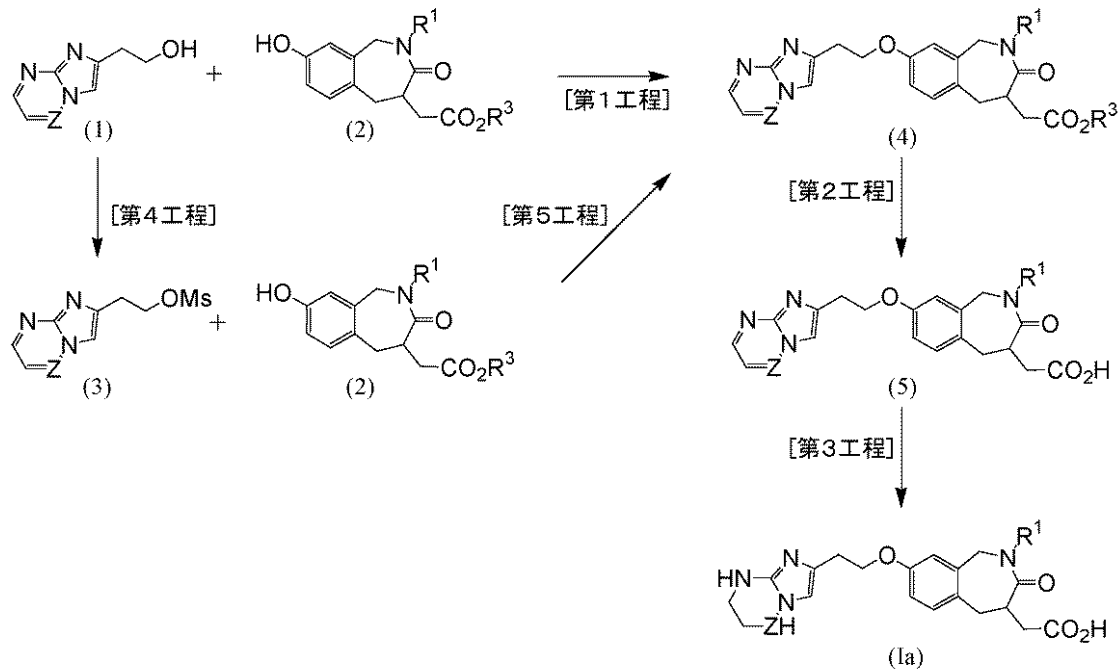
【 0 0 3 1 】

10

20

30

## 【化4】



10

20

## 【0032】

(式中、R<sup>1</sup>及びZは前記と同意義を示し、R<sup>3</sup>は、R<sup>2</sup>の示す保護されていてもよいカルボキシ基の保護基と同意義を示し、Msはメタンスルホニル基を示す。)

## 【0033】

第1工程は、有機溶媒中、化合物(1)と化合物(2)とを、トリフェニルホスフィン及び縮合剤を用いて反応させることにより、化合物(4)を製造する工程である。

化合物(1)は、例えば、WO97/25325号公報に記載の方法に準じて製造することができ、化合物(2)は、例えば、WO98/14192号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

化合物(1)の使用量は、化合物(2)に対して、通常、1乃至10倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至3倍モルである。

30

使用される縮合剤としては、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキシアミド又は1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を挙げることができ、好ましくは、アゾジカルボン酸ジイソプロピルである。

トリフェニルホスフィンの使用量は、化合物(2)に対して、通常、1乃至5倍モルであり、好ましくは、1乃至3倍モルである。

縮合剤の使用量は、化合物(2)に対して、通常、1乃至5倍モルであり、好ましくは、1乃至3倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン若しくはニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホリルアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類又はアミド類であり、特に好ましくは、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドである。

40

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-50乃至150であり、好ましくは、-20乃至100である。

50

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

【0034】

第2工程は、水、又は水と有機溶媒の混合溶媒中で、化合物(4)を塩基を用いて加水分解を行うことにより、化合物(5)を製造する工程である。

使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化カルシウム等の無機水酸化物類を挙げることができ、好ましくは水酸化リチウム、又は水酸化ナトリウムである。

塩基の使用量は、化合物(4)に対して、通常、1乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至50倍モルである。

使用される溶媒としては、例えば、水、又は水と有機溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；又はジメチルスルホキシド等のスルホキシド類又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類若しくはエーテル類)との混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-50乃至150であり、好ましくは、-20乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

【0035】

第3工程は、有機溶媒中、化合物(5)を、還元剤を用いて反応を行うことにより、本発明の化合物(1a)を製造する工程である。

使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム若しくは水素化リチウムアルミニウム等の水素化物、或いは塩化水素含有の有機溶媒中、水素ガス雰囲気下、パラジウム-活性炭素若しくはパラジウム黒等の金属パラジウム類；又は白金-炭素等の金属白金類を挙げることができ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウム、又は水素ガス雰囲気下でのパラジウム-活性炭素である。

還元剤の使用量は、化合物(5)に対して、水素化物を使用する場合は、通常、1乃至100倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至50倍モルであり、水素ガス雰囲気下での金属パラジウム類若しくは金属白金類を使用する場合は、通常、0.01乃至10倍重量であり、好ましくは、0.05乃至5倍重量である。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、メタノール、エタノール若しくはテトラヒドロフランである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至50である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

【0036】

第4工程及び第5工程は、化合物(4)を製造する別工程である。

第4工程は、有機溶媒中、化合物(1)とメタンスルホニルクロリドとを、塩基で処理することにより、化合物(3)を製造する工程である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類

10

20

30

40

50

；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム - t e r t - ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、トリエチルアミンである。塩基の使用量は、化合物（１）に対して、通常、１乃至１０倍モルであり、好ましくは、１乃至５０倍モルである。

メタンスルホニルクロリドの使用量は、化合物（１）に対して、通常、１乃至５０倍モルが用いられ、好ましくは、１乃至１０倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、１，４ - ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、 - ５０ 乃至 １００ であり、好ましくは、 - ２０ 乃至 ５０ である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、１時間乃至２４時間であり、好ましくは、１時間乃至１２時間である。

#### 【 ０ ０ ３ ７ 】

第５工程は、有機溶媒中、化合物（３）と化合物（２）とを塩基で処理することにより、化合物（４）を製造する工程である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、１，８ - ジアザビシクロ [ ５ . ４ . ０ ] - ７ - ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム - t e r t - ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、水素化ナトリウムである。塩基の使用量は、化合物（２）に対して、通常、１乃至１０倍モルが用いられ、好ましくは、１乃至５倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、１，４ - ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド若しくはN - メチル - ２ - ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類であり、特に好ましくは、テトラヒドロフランである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、 - ５０ 乃至 １５０ であり、好ましくは、 - ２０ 乃至 １００ である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、１時間乃至４８時間であり、好ましくは、１時間乃至２４時間である。

#### 【 ０ ０ ３ ８ 】

##### [ 方法 ２ ]

「方法２」は、一般式（I）において、R<sup>2</sup>が保護されたカルボキシ基である本発明の化合物（I b）及びR<sup>2</sup>がカルボキシ基である本発明の化合物（I a）を製造する別法である。

#### 【 ０ ０ ３ ９ 】

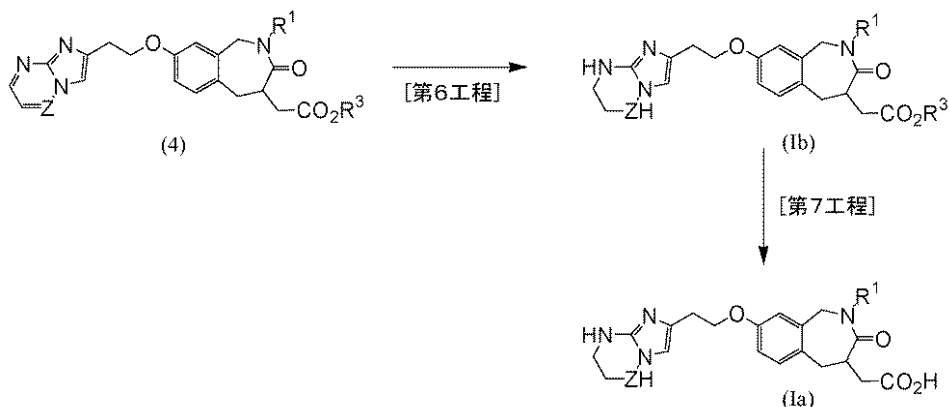
10

20

30

40

## 【化5】



10

## 【0040】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びZは前記と同意義を示す。)

## 【0041】

第6工程は、有機溶媒中、化合物(4)を還元することにより、本発明の化合物(Ib)を製造する工程である。本工程は、化合物(5)の代わりに化合物(4)を使用する他は、前記「第3工程」に準じて行われる。

## 【0042】

第7工程は、有機溶媒中、化合物(Ib)を、塩基を用いて加水分解することにより、本発明の化合物(Ia)を製造する工程である。本工程は、化合物(4)の代わりに化合物(Ib)を使用する他は、前記「第2工程」に準じて行われる。

20

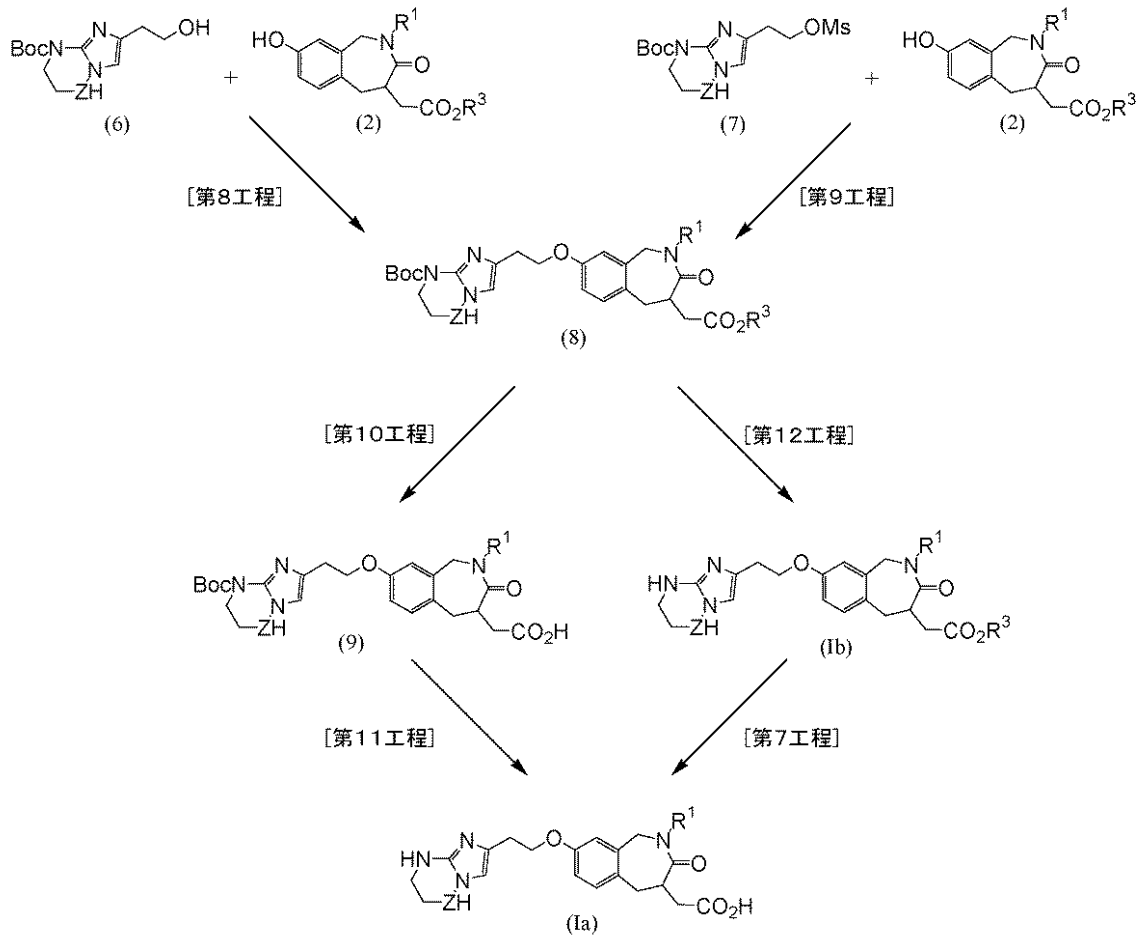
## 【0043】

## [方法3]

「方法3」は、一般式(I)において、R<sup>2</sup>が保護されたカルボキシ基である本発明の化合物(Ib)及びR<sup>2</sup>がカルボキシ基である本発明の化合物(Ia)を製造する別法である。

## 【0044】

## 【化6】



10

20

## 【0045】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Z及びMsは前記と同意義を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示す。)

## 【0046】

第8工程は、有機溶媒中、化合物(6)と化合物(2)とを縮合させることにより、化合物(8)を製造する工程である。本工程は、化合物(1)の代わりに、化合物(6)を使用する他は、前記「第1工程」に準じて行われる。化合物(6)は、後記「方法5」により製造することができる。

30

## 【0047】

第9工程は、有機溶媒中、化合物(7)と化合物(2)とを塩基で処理することにより、化合物(8)を製造する工程である。本工程は、化合物(3)の代わりに化合物(7)を使用する他は、前記「第5工程」に準じて行われる。化合物(7)は、後記「方法5」により製造することができる。

## 【0048】

第10工程は、水、又は水と有機溶媒の混合溶媒中で、化合物(8)から化合物(9)を製造する工程である。本工程は、化合物(4)の代わりに化合物(8)を使用する他は、前記「第2工程」に準じて行われる。

40

## 【0049】

第11工程は、有機溶媒中、化合物(9)を酸で処理することにより、本発明の化合物(1a)を製造する工程である。

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；蟻酸、酢酸、プロピオン酸又は酪酸等の脂肪族カルボン酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等の有機スルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸

50

類又は脂肪族カルボン酸類である。酸の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至100倍モルであり、好ましくは、1乃至50倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至72時間であり、好ましくは、1時間乃至48時間である。

本工程は、不活性気体存在下で実施しても良い。使用される不活性気体としては、例えば、窒素、ヘリウム、又はアルゴン等を挙げることができる。

#### 【0050】

第12工程は、有機溶媒中、化合物(8)を酸で処理することにより本発明の化合物(Ib)を製造する工程である。本工程は、化合物(9)の代わりに化合物(8)を使用する他は、前記「第11工程」に準じて行われる。

#### 【0051】

第12工程で得られた本発明の化合物(Ib)を使用し、前記「第7工程」を經由して、本発明の化合物(Ia)を製造することができる。

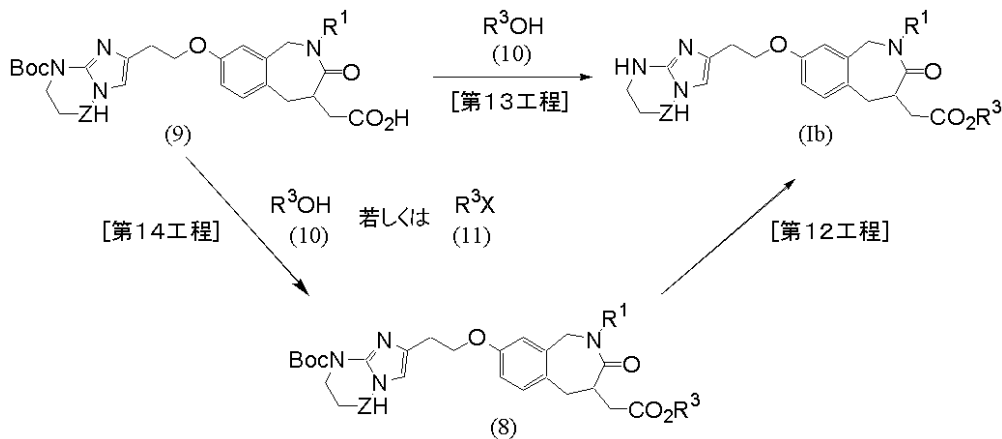
#### 【0052】

##### [方法4]

「方法4」は、一般式(I)において、R<sup>2</sup>が保護されたカルボキシ基である本発明の化合物(Ib)を製造する別法である。

#### 【0053】

##### 【化7】



#### 【0054】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Z及びBocは前記と同意義を示し、Xは塩素原子、臭素原子、沃素原子を示す。)

#### 【0055】

第13工程は、無溶媒若しくは有機溶媒中、化合物(9)と化合物(10)とを酸で処理することにより化合物(Ib)を製造する工程である。

化合物(10)は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。

化合物(10)の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至50倍モルであり、好ましくは、1乃至10倍モルであるが、溶媒として大過剰に用いることもできる。

使用される酸としては、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等の有機スルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸類である。酸の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至100倍モルであり、好ましくは、1乃至50倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、エーテル類である。

10

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

本工程は、不活性気体存在下で実施しても良い。使用される不活性気体としては、例えば、窒素、ヘリウム、又はアルゴン等を挙げることができる。

#### 【0056】

第14工程は、有機溶媒中、化合物(9)を化合物(10)または化合物(11)と反応させることにより化合物(8)を製造する工程である。

20

化合物(11)は、公知であるか、又は公知の方法に従って製造することができる。

化合物(10)を用いる場合には、有機溶媒中、縮合剤と添加剤を用いて行われ、化合物(11)を用いる場合には、有機溶媒中、塩基を用いて反応させることができる。

化合物(10)と反応させる場合、使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート等を挙げることができ、好ましくは、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又は1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファートである。縮合剤の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至10倍モルであり、好ましくは、1乃至3倍モルである。

30

添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又は4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができる。添加剤の使用量は、化合物(9)に対して、通常、0.01乃至10倍モルであり、好ましくは、0.1乃至3倍モルである。

化合物(10)の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至50倍モルであり、好ましくは、1乃至10倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、又はアミド類であり、更に好ましくは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミドである。

40

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

50

本反応は、不活性気体存在下で実施しても良い。使用される不活性気体としては、例えば、窒素、ヘリウム、又はアルゴン等を挙げることができる。

化合物(11)を用いる場合には、使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム-tert-ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは、無機塩基であり、更に好ましくは、炭酸カリウムである。塩基の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至10倍モルが用いられ、好ましくは、1乃至5倍モルである。

10

化合物(11)の使用量は、化合物(9)に対して、通常、1乃至10倍モルであり、好ましくは、1乃至5倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグリム等のエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル等のニトリル類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類、アミド類又はニトリル類であり、更に好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドである。

20

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

本反応は、不活性気体存在下で実施しても良い。使用される不活性気体としては、例えば、窒素、ヘリウム、又はアルゴン等を挙げることができる。

30

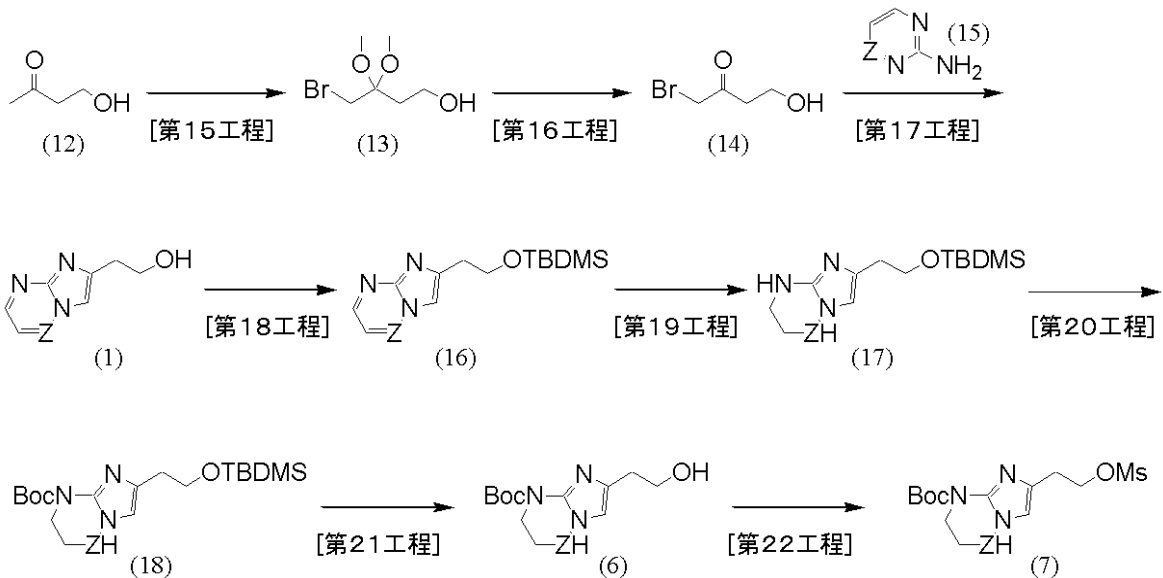
【0057】

[方法5]

「方法5」は、「方法1」における化合物(1)、並びに「方法3」における化合物(6)及び化合物(7)を製造する方法である。

【0058】

## 【化 8】



10

## 【 0 0 5 9 】

(式中、Z、Boc、及びMsは前記と同意義を示し、TBDMsはtert-ブチルジメチルシリル基を示す。)

## 【 0 0 6 0 】

20

第15工程は、メタノール中、化合物(12)を臭素化剤と反応させることにより、化合物(13)を製造する工程である。

使用される臭素化剤としては、例えば、臭素、臭化水素若しくはテトラブチルアンモニウムトリプロミド等を挙げることができ、好ましくは、臭素である。臭素化剤の使用量は、化合物(12)に対して、通常、1乃至10倍モルであり、好ましくは、1乃至5倍モルである。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、-50乃至150であり、好ましくは、-20乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

30

## 【 0 0 6 1 】

第16工程は、有機溶媒中、化合物(13)を酸で処理することにより、化合物(14)を製造する工程である。

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸若しくはカンファースルホン酸等の有機スルホン酸類を挙げることができ、好ましくは、無機酸類であり、特に好ましくは、硫酸である。酸の使用量は、化合物(13)に対して、通常、1乃至50倍モルであり、好ましくは、1乃至20倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグリム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

40

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至150であり、好ましくは、0乃至100である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至72時間であり、好ましくは、1時間乃至48時間である。

50

## 【 0 0 6 2 】

第 1 7 工程は、有機溶媒中、化合物 ( 1 4 ) と化合物 ( 1 5 ) とを縮合させることにより、化合物 ( 1 ) を製造する工程である。

化合物 ( 1 5 ) は、公知であるか、又は公知の化合物より公知の方法に従って製造することができる。化合物 ( 1 5 ) の使用量は、化合物 ( 1 4 ) に対して、通常、1 乃至 1 0 倍モルであり、好ましくは、1 乃至 5 倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1, 4 - ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド若しくはN - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0 乃至 1 5 0 であり、好ましくは、0 乃至 1 0 0 である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1 時間乃至 4 8 時間であり、好ましくは、1 時間乃至 2 4 時間である。

## 【 0 0 6 3 】

第 1 8 工程は、有機溶媒中、化合物 ( 1 ) をイミダゾール及びtert - ブチルジメチルシリルクロリドで処理することにより、化合物 ( 1 6 ) を製造する工程である。

イミダゾールの使用量は、化合物 ( 1 ) に対して、通常、1 乃至 5 0 倍モルであり、好ましくは、1 乃至 1 0 倍モルである。

tert - ブチルジメチルシリルクロリドの使用量は、化合物 ( 1 ) に対して、通常、1 乃至 5 0 倍モルであり、好ましくは、1 乃至 1 0 倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1, 4 - ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド若しくはN - メチル - 2 - ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アミド類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0 乃至 1 0 0 であり、好ましくは、0 乃至 5 0 である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1 時間乃至 2 4 時間であり、好ましくは、1 時間乃至 1 2 時間である。

## 【 0 0 6 4 】

第 1 9 工程は、有機溶媒中、化合物 ( 1 6 ) を還元剤で処理することにより、化合物 ( 1 7 ) を製造する工程である。本工程は、化合物 ( 5 ) の代わりに化合物 ( 1 6 ) を使用する他は、前記「第 3 工程」に準じて行われる。

## 【 0 0 6 5 】

第 2 0 工程は、有機溶媒中、化合物 ( 1 7 ) を、塩基存在下で二炭酸ジtert - ブチル及び4 - ジメチルアミノピリジンで処理することにより、化合物 ( 1 8 ) を製造する工程である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン若しくはジイソプロピルエチルアミン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化ナトリウム等の無機塩基；又はメチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウム - tert - ブトキシド等の有機塩基を挙げることができ、好ましくは

10

20

30

40

50

、アミン類である。塩基の使用量は、化合物(17)に対して、通常、1乃至10倍モルであり、好ましくは、1乃至5倍モルである。

二炭酸ジtert-ブチルの使用量は、化合物(17)に対して、通常、1乃至50倍モルであり、好ましくは、1乃至10倍モルである。

4-ジメチルアミノピリジンの使用量は、化合物(17)に対して、通常、0.1乃至5倍モルであり、好ましくは、0.1乃至1倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、ハロゲン化炭化水素類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至100であり、好ましくは、0乃至50である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

#### 【0066】

第21工程は、有機溶媒中、化合物(18)を酸で処理することにより、化合物(6)を製造する工程である。

使用される酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸若しくは硝酸等の無機酸類；又はメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン sulfonic 酸、ナフタレン sulfonic 酸若しくはカンファースルホン酸等の有機 sulfonic 酸類を挙げることができ、好ましくは、有機 sulfonic 酸類であり、特に好ましくは、p-トルエン sulfonic 酸である。酸の使用量は、化合物(18)に対して、通常、1乃至10倍モルであり、好ましくは、1乃至5倍モルである。

使用される有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール若しくはエチレングリコール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン若しくはジグライム等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド若しくはN-メチル-2-ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは、アルコール類である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常、0乃至100であり、好ましくは、0乃至50である。

反応時間は、反応温度によって変化するが、通常、1時間乃至24時間であり、好ましくは、1時間乃至12時間である。

#### 【0067】

第22工程は、有機溶媒中、化合物(6)を、塩基存在下において、メタンスルホニルクロリドで処理することにより、化合物(7)を製造する工程である。本工程は、化合物(1)の代わりに化合物(6)を使用する他は、前記「第4工程」に準じて行われる。

#### 【0068】

本発明の有効成分である化合物(III)は、ラセミ体の化合物(2)の代わりにその光学活性体((S)体)(WO98/14192号公報若しくはWO2004/089890号公報参照)を用い、前記「方法1」乃至「方法3」に記載の方法に準じて本発明の化合物(I)と同様に製造することができる。また、本発明の化合物(I)のラセミ体化合物を光学分割するか、若しくはその製造中間体(例えば、化合物(4)、(5)、(8)及び(9))を光学分割し誘導することによっても、所望の光学活性体である本発明の化合物(III)を製造することができる。光学分割の方法としては、通常の方法、例えば、光学分割カラムを用いるカラムクロマトグラフィー法、優先晶析法、ジアステレオマー塩で分割する方法を適宜選択して行うことができる。

## 【 0 0 6 9 】

上記の各反応において生成した目的化合物は、常法に従って反応混合物より得ることができる。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と混和しない酢酸エチル等の有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶；再沈殿；又は通常有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、シリカゲル、アルミナ等の担体を使用した吸着カラムクロマトグラフィー法；イオン交換クロマトグラフィー法；又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。））を適宜組み合わせ、適切な溶離液で溶出することによって分離、精製することができる。

10

## 【 0 0 7 0 】

本発明の有効成分である一般式（Ⅰ）で表わされるベンズアゼピノン化合物は、水和物若しくは溶媒和物として存在することができ、それらも本発明に包含される。

## 【 0 0 7 1 】

本発明の有効成分である化合物（Ⅰ）は、必要に応じて、常法に従って薬理上許容される付加塩に変換できるが、反応混合物から直接付加塩として分離することもできる。

薬理上許容される付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸付加塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸付加塩が挙げられ、好ましくは、塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩である。

20

## 【 0 0 7 2 】

本発明の有効成分である一般式（Ⅰ）で表わされる化合物は強力な  $\alpha$  インテグリン受容体（特に、 $\alpha$  3、 $\alpha$  5 及び  $\alpha$  6）の拮抗薬であることから、 $\alpha$  インテグリン受容体が関与する疾患、例えば骨粗鬆症、血管再狭窄、新脈管形成、アテローム性動脈硬化症、炎症性関節炎、関節リウマチ、癌、転移性腫瘍増殖及び線維化疾患、並びにその他  $\alpha$  インテグリン受容体が関与する疾患に対する治療剤及び / 又は予防剤として有用である。

30

## 【 0 0 7 3 】

本発明の有効成分である化合物（Ⅰ）又はその薬理学的に許容される塩を上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合は、それ自体（原末のまま）或いは適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与（好ましくは、経口的に）により投与することができる。

## 【 0 0 7 4 】

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$  - デンプン、デキストリン若しくはカルボキシメチルデンプン等のデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度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、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウム等の珪酸塩誘導体；リン酸水素カルシウム等のリン酸塩誘導体；炭酸カルシウム等の炭酸塩誘導体；又は硫酸カルシウム等の硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；又はポリエチレングリコール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム若しくはカルボキシメチルスタ

40

50

ーチ等の化学修飾されたデンプン又はセルロース誘導体；或いは架橋ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟等のワックス類；硼酸；グリコール；D, L - ロイシン；フマル酸若しくはアジピン酸等のカルボン酸類；安息香酸ナトリウム等のカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウム等のラウリル硫酸塩；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物等の珪酸類；又は、前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン）等のパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸；又は、ソルビン酸）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料又は香料等）、希釈剤（例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール又はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等）、注射用溶剤（例えば、水、エタノール又はグリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10

## 【0075】

本発明の有効成分である化合物（I）又はその薬理学上許容される塩の投与量は、患者の症状、年齢、体重等の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.01mg/Kg（好ましくは0.05mg/Kg）、上限500mg/Kg（好ましくは50mg/Kg）を、非経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.001mg/Kg（好ましくは0.005mg/Kg）、上限50mg/Kg（好ましくは5mg/Kg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

20

## 【実施例】

## 【0076】

以下に実施例、参考例、試験例及び製剤例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

## 【0077】

## 実施例1

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 塩酸塩

30

## 【0078】

1 - ( a ) 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン

4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン 169 g ( 1.92 mol ) のメタノール 1.9 L 溶液に、臭素 300 g ( 1.88 mol ) を - 5 で 30 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで徐々に昇温させ、2 時間攪拌した。次いで、2 規定硫酸 3.84 L ( 3.84 mol ) を 0 で添加し、10 で 3.5 時間攪拌し、さらに室温で 22 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液に塩化ナトリウム 325 g を添加し、クロロホルム：メタノール = 2 : 1 ( V / V ) 混合溶液 5.4 L で抽出した。更に、水層をクロロホルム：メタノール = 9 : 1 ( V / V ) 混合溶液 1.7 L で 4 回抽出した。併せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧濃縮し、標記の化合物 215 g ( 純分 176 g ) を淡褐色油状物として得た。(収率 55%)

40

マススペクトル ( C I , m / z ) : 167 ( M <sup>+</sup> ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , ppm ) : 2.14 ( t , J = 6.4 Hz , 1 H ) , 2.93 ( t , J = 5.5 Hz , 2 H ) , 3.89 - 3.95 ( m , 4 H ) 。

## 【0079】

1 - ( b ) 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エタノール

実施例 1 - ( a ) と同様の反応で得られた 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - ブタノン 420 g ( 純分 351 g , 2.10 mol ) のエタノール 4.4 L 溶液に、2 - アミノピ

50

リミジン 210 g (2.21 mol) を加え、20 時間加熱還流した。

反応終了後、反応溶液に、炭酸カリウム 392 g (2.84 mol) 及び塩化ナトリウム 565 g に水 4 L を添加して得られた水溶液の上清液 3 L を加え、次いで、クロロホルム 7 L で抽出した。更に、水層をクロロホルム：メタノール = 3 : 1 (V/V) 混合溶液 3 L で 3 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル 酢酸エチル：エタノール：28%アンモニア水：水 = 70 : 25 : 2.5 : 2.5 (V/V/V/V)）に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 104 g を淡茶色固体として得た。（収率 30%）

マススペクトル (CI, m/z) : 164 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.86 (td, J<sub>1</sub>=6.8Hz, J<sub>2</sub>=0.5Hz, 2H), 3.74 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.00 (dd, J<sub>1</sub>=6.7Hz, J<sub>2</sub>=4.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.46 (dd, J<sub>1</sub>=4.2Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz, 1H), 8.90 (dd, J<sub>1</sub>=6.7Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz, 1H)。

【0080】

1 - (c) 8 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル

実施例 1 - (b) で得られた 2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エタノール 0.39 g (2.40 mmol) のテトラヒドロフラン 55 mL 溶液に、8 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル (WO 98 / 14192 号公報参照) 0.69 g (2.00 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 0.74 g (2.80 mmol) を加え、氷冷下で撹拌した。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.53 g (2.60 mmol) のテトラヒドロフラン 2.6 mL 溶液を 3 分間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温後、14 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：テトラヒドロフラン：メタノール = 18 : 1 : 1 (V/V/V)）に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.31 g を無色油状物として得た。（収率 32%）

マススペクトル (CI, m/z) : 491 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.44 (dd, J<sub>1</sub>=16.8Hz, J<sub>2</sub>=5.4Hz, 1H), 2.83-3.03 (m, 3H), 3.30 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.75-3.92 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.96 (d, J=16.6Hz, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.39 (td, J<sub>1</sub>=6.6Hz, J<sub>2</sub>=1.3Hz, 2H), 5.32 (d, J=16.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.36 (dd, J<sub>1</sub>=6.7Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, 1H), 8.51 (dd, J<sub>1</sub>=4.0Hz, J<sub>2</sub>=2.1Hz, 1H)。

【0081】

1 - (d) 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 塩酸塩

実施例 1 - (c) で得られた 8 - [2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 0.28 g (0.57 mmol) のエタノール 11 mL 溶液に、3.2 M の塩化水素 / エタノール溶液 5.5 mL と 10%パラジウム炭素 0.14 g を加え、水素雰囲気下、1 時間室温で撹拌した。

反応終了後、反応溶液をセライト（商品名）で濾別し、残渣をエタノール洗浄して得られた濾液を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.28 g を微黄色泡状物として得た。（収率 93%）

マススペクトル (FAB, m/z) : 495 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.01 (dd, J<sub>1</sub>=17.0Hz, J<sub>2</sub>=4.0Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.8

10

20

30

40

50

7(t, J=5.7Hz, 2H), 4.04(q, J=7.1Hz, 2H), 4.11-4.29(m, 5H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.3Hz, 1H), 8.23(brs, 1H), 12.29(brs, 1H)。

【0082】

実施例 2

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 - ( d ) で得られた 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 塩酸塩 0.054 g ( 0.10 mmol ) を、メタノール：テトラヒドロフラン = 1 : 1 混合溶液 2 mL に溶解し、水 0.2 mL 及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.3 mL を氷冷下で加え、室温で 2 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に酢酸 0.025 mL を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を固相抽出 ( カートリッジ ; Sep - Pak C18 ( 5 g / 20 mL ( Waters 社製 ) 、溶出溶媒 ; 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 アセトニトリル : 0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 = 3 : 7 ( V / V ) ) にて精製し、標記の化合物 31.6 mg を微黄色泡状物として得た。(収率 54%)

マススペクトル ( F A B , m / z ) : 467 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub> , ppm ) : 1.96-2.00(m, 2H), 2.40(dd, J<sub>1</sub>=17.2Hz, J<sub>2</sub>=5.1 Hz, 1H), 2.62-2.72(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.2Hz, J<sub>2</sub>=3.8Hz, 1H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.87(t, J=5.7Hz, 2H), 4.03-4.30(m, 5H), 5.32(d, J=16.1Hz, 1H), 6.57-6.84(m, 3H), 7.04(d, J=8.3Hz, 1H), 8.18(brs, 1H), 12.16(brs, 2H)。

【0083】

実施例 3

3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【0084】

3 - ( a ) 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エタノール

3 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアジン 1.92 g ( 20.0 mmol ) のエタノール 40 mL 溶液に、実施例 1 - ( a ) で得られた 1 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - プタノン 3.67 g ( 22.0 mmol ) を加え、2 時間加熱還流した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣に、クロロホルム：メタノール = 9 : 1 ( V / V ) 混合溶液 200 mL を添加し、不溶物を濾別した。濾液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 30 : 1 9 : 1 ( V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.24 g を黄色固体として得た。(収率 7%)

マススペクトル ( C I , m / z ) : 165 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( CDCl<sub>3</sub> , ppm ) : 3.13(td, J<sub>1</sub>=5.5Hz, J<sub>2</sub>=0.5Hz, 2H), 4.09(t, J= 5.5Hz, 2H), 7.85(s, 1H), 8.33(d, J=1.9Hz, 1H), 8.40(d, J=1.9Hz, 1H)。

【0085】

3 - ( b ) 8 - [ 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル

実施例 3 - ( a ) と同様の反応で得られた 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エタノール 0.81 g ( 4.94 mmol ) のテトラヒドロフ

ラン 50 mL 溶液に、8 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル ( WO 9 8 / 1 4 1 9 2 号公報参照 ) 1 . 6 6 g ( 4 . 8 0 m m o l ) 及びトリフェニルホスフィン 1 . 7 6 g ( 6 . 7 1 m m o l ) を加え、氷冷下で撹拌した。次いで、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 1 . 2 6 g ( 6 . 2 3 m m o l ) のテトラヒドロフラン 9 mL 溶液を 4 5 分間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温後、1 2 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : テトラヒドロフラン = 9 : 1 ( V / V ) ) に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0 . 7 7 g を黄色泡状物として得た。 ( 収率 3 3 % )

マスペクトル ( C I , m / z ) : 492 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , ppm ) : 1.26 ( t , J = 7.2 Hz , 3H ) , 2.44 ( dd , J<sub>1</sub> = 16.8 Hz , J<sub>2</sub> = 5.4 Hz , 1H ) , 2.83 - 3.05 ( m , 3H ) , 3.35 - 3.39 ( m , 2H ) , 3.78 - 3.88 ( m , 1H ) , 3.91 - 4.02 ( m , 2H ) , 4.10 - 4.24 ( m , 1H ) , 4.16 ( q , J = 7.2 Hz , 2H ) , 4.37 - 4.44 ( m , 2H ) , 5.32 ( d , J = 16.8 Hz , 1H ) , 6.65 ( d , J = 2.7 Hz , 1H ) , 6.82 ( dd , J<sub>1</sub> = 8.5 Hz , J<sub>2</sub> = 2.7 Hz , 1H ) , 7.02 ( d , J = 8.5 Hz , 1H ) , 7.90 ( s , 1H ) , 8.31 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) , 8.40 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) 。

【 0 0 8 6 】

3 - ( c ) 8 - [ 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸

実施例 3 - ( b ) で得られた 8 - [ 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 4 9 . 2 m g ( 0 . 1 0 0 m m o l ) のエタノール 1 mL 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 0 0 μ L ( 2 0 0 μ m o l ) を加え、室温下で 2 0 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 1 mL を加え、クロロホルム : メタノール = 9 : 1 ( V / V ) 混合溶液 3 0 mL で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 2 5 : 1 ( V / V ) クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 2 5 : 1 : 0 . 1 ( V / V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 2 8 . 7 m g を微黄色固体として得た。 ( 収率 6 2 % )

マスペクトル ( C I , m / z ) : 464 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( D M S O - d <sub>6</sub> , ppm ) : 2.36 ( dd , J<sub>1</sub> = 16.8 Hz , J<sub>2</sub> = 5.1 Hz , 1H ) , 2.59 - 2.73 ( m , 2H ) , 2.97 - 3.03 ( m , 1H ) , 3.24 ( t , J = 6.6 Hz , 2H ) , 3.71 - 3.82 ( m , 1H ) , 4.13 - 4.25 ( m , 3H ) , 4.35 ( t , J = 6.6 Hz , 2H ) , 5.30 ( d , J = 16.8 Hz , 1H ) , 6.81 - 6.85 ( m , 2H ) , 7.01 - 7.04 ( m , 1H ) , 8.27 ( s , 1H ) , 8.53 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) , 8.63 ( d , J = 2.0 Hz , 1H ) 。

【 0 0 8 7 】

3 - ( d ) 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 3 - ( c ) で得られた 8 - [ 2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イル ) エトキシ ] - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 2 6 . 4 m g ( 0 . 0 5 7 m m o l ) のエタノール 1 . 7 mL 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 3 . 5 m g ( 0 . 0 9 3 m m o l ) を加え、室温下で 1 時間撹拌し、更に水素化ホウ素ナトリウム 2 . 5 m g ( 0 . 0 6 6 m m o l ) を加え、同温度で 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣を高速液体クロマトグラフィー ( カラム ; T S K - G E L O D S - 8 0 T s ( 2 0 m m × 2 5 0 m m ( T O S O H 社製 ) 、溶離液 ; アセトニトリル : 水 : トリフルオロ酢酸 = 3 0 0 : 7 0 0 : 1 ( V / V / V ) 、流速 ; 2

10

20

30

40

50

0 mL/min)にて精製し、標記の化合物 8.9 mg を白色泡状物として得た。(収率 27%)

マススペクトル(CI, m/z): 468 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>CN, ppm): 2.45(dd, J<sub>1</sub>=16.8Hz, J<sub>2</sub>=4.8Hz, 1H), 2.72-2.82(m, 2H), 2.87-2.92(m, 2H), 2.99-3.06(m, 1H), 3.18-3.25(m, 2H), 3.37-3.41(m, 2H), 3.74-3.85(m, 1H), 4.01-4.22(m, 5H), 5.30(d, J=16.8Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 6.80-6.85(m, 2H), 7.04(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 13.62(brs, 1H)。

【0088】

実施例 4

(4S)-3-オキソ-8-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸

10

【0089】

4-(a)2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

実施例 1-(b)で得られた2-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エタノール60.0g(368mmol)のジメチルホルムアミド300mL溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド61.0g(405mmol)及びイミダゾール55.1g(810mmol)を室温に加え、同温度で12時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500mLに注加し、トルエン800mLで2回抽出した。併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で乾燥後、減圧濃縮することにより、標記の化合物70.3gを淡褐色固体として得た。(収率69%)

20

マススペクトル(CI, m/z): 278 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.03(s, 6H), 0.88(s, 9H), 3.05(td, J<sub>1</sub>=6.8Hz, J<sub>2</sub>=0.6Hz, 2H), 4.01(t, 2H), 6.81(dd, J<sub>1</sub>=6.6Hz, J<sub>2</sub>=4.2Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 8.36(dd, J<sub>1</sub>=6.6Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz, 1H), 8.49(dd, J<sub>1</sub>=4.2Hz, J<sub>2</sub>=2.0Hz, 1H)。

【0090】

4-(b)2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

実施例 4-(a)で得られた2-(2-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン60.0g(216mmol)のメタノール650mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム20.5g(542mmol)を室温に加え、同温度で5時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を350mLの容量まで減圧濃縮し、水500mLに注加した。酢酸エチル500mLで2回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン350mLに溶解し、トリエチルアミン35.6mL(256mmol)、4-ジメチルアミノピリジン2.60g(21.3mmol)、及び二炭酸ジtert-ブチル55.9g(256mmol)を室温に加え、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500mLに注加し、酢酸エチル500mLで2回抽出した。併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で乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物80.2gを黄色油状物として得た。(収率97%)

40

マススペクトル(CI, m/z): 381 (M<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 0.04(s, 6H), 0.89(s, 9H), 1.54(s, 9H), 2.03-2.11(m, 2H), 2.78(td, J<sub>1</sub>=7.2Hz, J<sub>2</sub>=0.7Hz, 2H), 3.80-3.90(m, 6H), 6.43(s, 1H)。

【0091】

4-(c)2-(2-ヒドロキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

実施例 4 - ( b ) で得られた 2 - [ 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) エチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 8 0 . 2 g ( 2 1 0 m m o l ) のメタノール 1 5 0 m L 溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物 4 7 . 9 g ( 2 5 2 m m o l ) を室温で加え、同温度で 3 . 5 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 0 0 m L に注加し、酢酸エチル 3 0 0 m L で 8 回、次いでクロロホルム / メタノール = 4 : 1 ( V / V ) 混合溶液 2 0 0 m L で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 5 8 . 0 g を黄色固体として得た。(収率定量的)

マススペクトル ( C I , m / z ) : 267 ( M <sup>+</sup> )。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , ppm ) : 1.56(s,9H),2.08-2.16(m,2H),2.36(s,1H),2.72(td,J<sub>1</sub>=5.4Hz,J<sub>2</sub>=0.7Hz,2H),3.84-3.93(m,6H),6.44(s,1H)。

【 0 0 9 2 】

4 - ( d ) 2 - ( 2 - メタンスルホニルオキシエチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

実施例 4 - ( c ) で得られた 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 2 0 . 0 g ( 7 4 . 8 m m o l ) のジクロロメタン 1 5 0 m L 溶液に、トリエチルアミン 1 1 . 5 m L ( 8 2 . 3 m m o l )、及びメタンスルホニルクロリド 6 . 3 7 m L ( 8 2 . 3 m m o l ) を室温で加え、同温度で 2 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 0 0 m L に注加し、酢酸エチル 3 0 0 m L で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 2 0 . 6 g を褐色油状物として得た。(収率 8 0 % )

マススペクトル ( C I , m / z ) : 345 ( M <sup>+</sup> )。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , ppm ) : 1.55(s,9H),2.06-2.14(m,2H),2.97(s,3H),3.01(td,J<sub>1</sub>=6.7Hz,J<sub>2</sub>=0.5Hz,2H),3.82-3.86(m,2H),3.91(t,J=6.2Hz,2H),4.48(t,J=6.7Hz,2H),6.52(s,1H)。

【 0 0 9 3 】

4 - ( e ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - t e r t - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル

( 4 S ) - 8 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル ( W O 2 0 0 4 / 0 8 9 8 9 0 号公報参照 ) 3 . 8 7 g ( 1 1 . 2 m m o l ) のテトラヒドロフラン 4 0 m L 溶液に、水素化ナトリウム ( 鋳物油 6 0 % 分散物 ) 4 6 9 m g ( 1 1 . 7 m m o l ) を室温で加え、30分間撹拌した。次いで、実施例 4 - ( d ) で得られた 2 - ( 2 - メタンスルホニルオキシエチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 3 . 5 4 g ( 1 0 . 2 m m o l ) のテトラヒドロフラン 1 0 m L 溶液を室温で添加し、同温度で 2 0 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 2 0 0 m L に注加し、酢酸エチル 1 0 0 m L で 2 回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル - クロロホルム : メタノール = 1 4 : 1 ( V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 4 . 6 0 g を淡茶色泡状物として得た。(収率 7 6 % )

マススペクトル ( C I , m / z ) : 595 ( M <sup>+</sup> + 1 )。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , ppm ) : 1.27(t,J=7.2Hz,3H),1.54(s,9H),2.05-2.13(m,2H),2.44(dd,J<sub>1</sub>=16.8Hz,J<sub>2</sub>=5.6Hz,1H),2.87-3.05(m,5H),3.82-3.99(m,7H),4.11-4.24(m,5H),5.33(d,J=16.8Hz,1H),6.50(s,1H),6.64(d,J=2.4Hz,1H),6.80(dd,J<sub>1</sub>=8.5Hz,J<sub>2</sub>=2.7Hz,1

10

20

30

40

50

H), 7.00(d, J=8.5Hz, 1H)。

【 0 0 9 4 】

4 - ( f ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ  
[ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル  
塩酸塩

実施例 4 - ( e ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 4 . 6 0 g ( 7 . 7 4 m m o l ) のテトラヒドロフラン 8 m L 溶液に、酢酸 8 m L、及び水 2 4 m L を加え、7 0 で 7 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 0 : 1 0 : 3 ( V / V / V ) ) に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた油状物をエタノール 4 m L に溶解し、2 . 7 規定の塩化水素 / エタノール溶液 8 . 6 m L を添加後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 3 . 1 0 g を淡黄色泡状物として得た。(収率 7 5 % )

マススペクトル ( F A B , m / z ) : 495 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub> , ppm ) : 1.17(t, J=7.1Hz, 3H), 1.94-2.02(m, 2H), 2.63-2.76(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.5Hz, J<sub>2</sub>=3.9Hz, 1H), 3.78-3.89(m, 3H), 4.04(q, J=7.1Hz, 2H), 4.11-4.29(m, 5H), 5.32(d, J=16.6Hz, 1H), 6.81-6.85(m, 3H), 7.05(d, J=9.3 Hz, 1H), 8.23(brs, 1H), 12.28(brs, 1H)。

【 0 0 9 5 】

4 - ( g ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸

実施例 4 - ( f ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 塩酸塩 1 0 0 m g ( 0 . 1 8 8 m m o l ) をテトラヒドロフラン / エタノール = 1 : 1 ( V / V ) 混合溶液 1 . 0 m L に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 . 1 3 m L ( 1 . 1 3 m m o l ) を加え、0 で 1 0 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液に酢酸 7 5 μ L ( 1 . 3 2 m m o l ) を加え、Sep - Pak ( 商品名 ) で無機塩を除去した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 0 : 1 0 : 6 ( V / V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 6 7 . 2 m g を白色固体として得た。(収率 7 7 % )

マススペクトル ( F A B , m / z ) : 467 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( CDCl<sub>3</sub> , ppm ) : 2.06-2.12(m, 3H), 2.41(dd, J<sub>1</sub>=15.5Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz, 1H), 2.78-2.95(m, 4H), 3.10(dd, J<sub>1</sub>=17.6Hz, J<sub>2</sub>=4.4Hz, 1H), 3.44(t, J=5.4Hz, 2H), 3.74-3.85(m, 5H), 4.13-4.27(m, 3H), 5.16(d, J=16.6Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 6.54(d, J=2.4Hz, 1H), 6.76(dd, J<sub>1</sub>=8.5Hz, J<sub>2</sub>=2.7Hz, 1H), 6.86(d, J=8.5Hz, 1H)。

【 0 0 9 6 】

実施例 5

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル 塩酸塩

5 - ( a ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2

## - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸

実施例 4 - ( e ) と同様の方法で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - t e r t - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸エチル 7 . 0 0 g ( 1 1 . 8 m m o l ) を t e r t - ブチルメチルエーテル 2 0 m L 溶液に、精製水 1 0 m L、水酸化リチウム一水和物 1 . 0 4 g ( 2 4 . 8 m m o l ) を加え 5 0 で 3 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液に精製水 1 0 0 m L 及び t e r t - ブチルメチルエーテル 5 0 m L を加え、水層を分離した。得られた水層に、1 規定の塩化水素水溶液を添加して p H 5 . 0 に調整し、クロロホルム：メタノール = 8 : 2 ( V / V ) 混合溶液 5 0 0 m L で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより標記の化合物 7 . 2 5 g を淡黄色泡状物として得た。(収率定量的)

マスペクル ( F A B , m / z ) : 567 ( M <sup>+</sup> + 1 ) 。

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub>, ppm ) : 1.47(s, 9H), 1.97-2.04(m, 2H), 2.39(dd, J<sub>1</sub>=16.8Hz, J<sub>2</sub>=4.9Hz, 1H), 2.61-2.72(m, 2H), 2.85(t, J=6.7Hz, 2H), 3.00(dd, J<sub>1</sub>=17.6Hz, J<sub>2</sub>=3.7Hz, 1H), 3.72-3.92(m, 5H), 4.10-4.28(m, 5H), 5.30(d, J=16.6Hz, 1H), 6.75-6.83(m, 3H), 7.01-7.05(m, 1H), 12.15(brs, 1H)。

【 0 0 9 7 】

5 - ( b ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸プロピル塩酸塩

実施例 5 - ( a ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - t e r t - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 7 0 3 m g ( 1 . 2 4 m m o l ) と 1 - プロピルアルコール 1 . 8 6 m L ( 2 4 . 8 m m o l ) を混合させ、4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 1 2 . 4 m L ( 4 9 . 6 m m o l ) を加えて、窒素ガス雰囲気下、4 5 で 4 . 5 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル クロロホルム : メタノール = 1 9 : 1 ( V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 5 3 3 m g を淡黄色泡状物として得た。(収率 7 9 % )

マスペクル ( F A B , m / z ) : 509 ( M <sup>+</sup> + 1 )

<sup>1</sup>H - N M R スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub>, ppm ) : 0.88(t, J=7.4Hz, 3H), 1.51-1.63(m, 2H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.63-2.77(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.8Hz, J<sub>2</sub>=4.2Hz, 1H), 3.79-3.89(m, 3H), 3.96(t, J=6.6Hz, 2H), 4.10-4.29(m, 5H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.3Hz, 1H), 8.18(brs, 1H), 12.24(brs, 1H)。

【 0 0 9 8 】

## 実施例 6

( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸イソプロピル塩酸塩

実施例 5 - ( a ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - t e r t - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 6 4 0 m g ( 1 . 1 3 m m o l ) と 2 -

10

20

30

40

50

プロピルアルコール 2.00 mL (26.1 mmol) を混合させ、4 規定の塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 11.3 mL (45.2 mmol) を加えて、窒素ガス雰囲気下、45 で 4.5 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 19:1 (V/V)) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 424 mg を淡黄色泡状物として得た。

(収率 69%)

マスペクル (FAB, m/z): 509 (M<sup>+</sup> + 1)

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 1.16(d, J=6.2Hz, 3H), 1.17(d, J=6.2Hz, 3H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.63-2.72(m, 2H), 2.89(t, J=6.3, 2H), 3.00(dd, J<sub>1</sub>=17.7Hz, J<sub>2</sub>=4.0Hz, 1H), 3.76-3.89(m, 3H), 4.11-4.26(m, 5H), 4.86(septet, J=6.2Hz, 1H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.3Hz, 1H), 8.19(brs, 1H), 12.26(brs, 1H)。

10

【0099】

実施例 7

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ヘプチル 塩酸塩

実施例 5 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (8 - tert - ブトキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 70.0 mg (0.124 mmol) とヘプチルアルコール 88 μL (0.62 mmol) を混合させ、4 規定の塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 1.55 mL (6.20 mmol) を加えて、窒素ガス雰囲気下、50 で 4 時間加熱撹拌した。

20

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル クロロホルム: メタノール = 14:1 (V/V)) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 58.2 mg を淡黄色泡状物として得た。(収率 78%)

マスペクル (FAB, m/z): 565 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 0.86(t, J=6.8Hz, 3H), 1.24-1.28(m, 8H), 1.52-1.57(m, 2H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.63-2.76(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.1Hz, J<sub>2</sub>=3.9Hz, 1H), 3.77-3.89(m, 3H), 3.99(t, J=6.6Hz, 2H), 4.11-4.28(m, 5H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.3Hz, 1H), 8.25(brs, 1H), 12.33(brs, 1H)。

30

【0100】

実施例 8

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸ウンデシル 塩酸塩

実施例 5 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [2 - (8 - tert - ブトキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 704 mg (1.24 mmol) と 1 - ウンデシルアルコール 1.30 mL (6.26 mmol) を混合させ、4 規定の塩化水素 / 1, 4 - ジオキサン溶液 12.4 mL (49.6 mmol) を加えて、窒素ガス雰囲気下、45 で 4 時間加熱撹拌した。

40

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル クロロホルム: メタノール = 19:1 (V/V)) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 527 mg を淡黄色泡状物として得た。(収率 65%)

マスペクル (FAB, m/z): 621 (M<sup>+</sup> + 1)

50

$^1\text{H}$  - NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , ppm) : 0.85(t, J=6.7Hz, 3H), 1.21-1.31(m, 16H), 1.50-1.58(m, 2H), 1.94-2.02(m, 2H), 2.63-2.76(m, 2H), 2.89(t, J=6.3Hz, 2H), 3.01(dd,  $J_1=17.3\text{Hz}$ ,  $J_2=3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.89(m, 3H), 3.99(t, J=6.5Hz, 2H), 4.11-4.28(m, 5H), 5.31(d, J=16.6Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.5Hz, 1H), 8.22(brs, 1H), 12.29(brs, 1H)。

【0101】

実施例 9

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 10 - フェニル ) デシル 塩酸塩

10

実施例 5 - ( a ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 984 mg ( 1.74 mmol ) と 10 - フェニル - 1 - デシラルコール 2.12 g ( 8.68 mmol ) を混合させ、4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサソ溶液 17.4 mL ( 69.6 mmol ) を加えて、窒素ガス雰囲気下、50 で 4 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル / クロロホルム : メタノール = 19 : 1 ( V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 815 mg を淡黄色泡状物として得た。 ( 収率 65% )

20

マスペクトル ( FAB , m / z ) : 683 (  $M^+ + 1$  )

$^1\text{H}$  - NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.25-1.59(m, 16H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.63-2.76(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.00(dd,  $J_1=17.6\text{Hz}$ ,  $J_2=3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.89(m, 3H), 3.98(t, J=6.6Hz, 2H), 4.10-4.28(m, 5H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=9.3Hz, 1H), 7.13-7.29(m, 5H), 8.21(brs, 1H), 12.23(brs, 1H)。

【0102】

実施例 10

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル 塩酸塩

30

【0103】

10 - ( a ) ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル

実施例 5 - ( a ) で得られた ( 4 S ) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 77.4 mg ( 0.137 mmol ) のジクロロメタン 1 mL 溶液に、N - ( 2 - ヒドロキシルエチル ) モルホリン 33  $\mu\text{L}$  ( 0.27 mmol ) 、 4 - ジメチルアミノピリジン 1.7 mg ( 0.014 mmol ) 及び 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 53.0 mg ( 0.276 mmol ) を添加し、アルゴンガス雰囲気下、室温で 16 時間撹拌した。

40

反応終了後、反応溶液にジクロロメタン 3 mL を注加し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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で乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 71.7 mg を淡黄色泡状物として得た。 ( 収率 77% )

マスペクトル ( FAB , m / z ) : 680 (  $M^+ + 1$  )

50

$^1\text{H}$  - NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.45(s, 9H), 1.94-2.02(m, 2H), 2.38-2.41(m, 4H), 2.63-2.83(m, 4H), 3.02(dd,  $J_1=17.2\text{Hz}$ ,  $J_2=4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.52-3.55(m, 4H), 3.70-3.90(m, 5H), 4.09-4.26(m, 7H), 5.29(d,  $J=16.4\text{Hz}$ , 1H), 6.71(s, 1H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.01(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H)。

【0104】

10 - (b) (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル 塩酸塩

実施例 10 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 [ 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) ] エチル 71.7 mg ( 0.105 mmol ) のジクロロメタン 1 mL 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサソラン溶液 2.00 mL ( 8.00 mmol ) を加えて、窒素ガス雰囲気下、室温で 12 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル クロロホルム : メタノール = 8 : 1 ( V / V ) ) に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 55.1 mg を淡黄色泡状物として得た。 ( 収率 80% )

マスペクトル ( FAB , m / z ) : 580 (  $M^+ + 1$  )

$^1\text{H}$  - NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.94-2.01(m, 2H), 2.56-2.82(m, 3H), 2.89(t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.04(dd,  $J_1=17.5\text{Hz}$ ,  $J_2=4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.75-3.96(m, 7H), 4.11-4.41(m, 7H), 5.38(d,  $J=16.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80-6.86(m, 3H), 7.05(d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.26(brs, 1H), 11.31(brs, 1H), 12.35(brs, 1H)。

【0105】

実施例 11

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキサソレン - 4 - イル ) メチル 塩酸塩

【0106】

11 - (a) (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキサソレン - 4 - イル ) メチル

実施例 5 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 113 mg ( 0.200 mmol ) のジメチルホルムアミド 1.0 mL 溶液に、炭酸水素ナトリウム 21 mg ( 0.25 mmol ) を加え、アルゴンガス雰囲気下及び氷冷下で撹拌した。次いで、4 - クロロメチル - 5 - メチル - 1 , 3 - ジオキサソール - 2 - オン 29.7 mg ( 0.200 mmol ) を加え、同温度で 2.5 時間撹拌した。室温に昇温後、炭酸カリウム 55.3 mg ( 0.400 mmol ) を加え、室温で 6 時間撹拌した。更に 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 1 , 3 - ジオキサソール - 2 - オン 7.4 mg ( 0.050 mmol ) を加え、室温で 15.5 時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を水 10 mL に注加し、酢酸エチル 30 mL で抽出した。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で乾燥した後、減圧濃縮

10

20

30

40

50

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（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール = 39 : 1 25 : 1 (V/V)）に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 116 mg を茶色油状物として得た。（収率 86%）

マススペクトル (FAB, m/z) : 679 (M<sup>+</sup> + 1)。  
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.54(s, 9H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.49(dd, J<sub>1</sub>=17.0Hz, J<sub>2</sub>=4.8Hz, 1H), 2.84-3.06(m, 5H), 3.78-4.00(m, 7H), 4.15-4.29(m, 3H), 4.81(d, J=13.8Hz, 1H), 4.91(d, J=13.8Hz, 1H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 6.64(d, J=2.7Hz, 1H), 6.81(dd, J<sub>1</sub>=8.4Hz, J<sub>2</sub>=2.7Hz, 1H), 7.00(d, J=8.6Hz, 1H)。

【0107】

11 - (b) (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル 塩酸塩

10

実施例 11 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( 5 - メチル - 2 - オキソ - [ 1 , 3 ] ジオキソレン - 4 - イル ) メチル 107 mg ( 0 . 158 mmol ) のジクロロメタン 3 mL 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 593 μL ( 2 . 37 mmol ) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 23 時間攪拌した。更に 4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 319 μL ( 1 . 28 mmol ) を加え、20 時間攪拌した。

20

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール = 19 : 1 9 : 1 (V/V)）に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた油状物をジクロロメタン 5 mL に溶解し、4 規定の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 49 μL ( 0 . 20 mmol ) を添加後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 57.4 mg を白色泡状物として得た。（収率 59%）

マススペクトル (FAB, m/z) : 579 (M<sup>+</sup> + 1)。  
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.94-2.01(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.54-2.80(m, 3H), 2.89(t, J=6.1Hz, 2H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.2Hz, J<sub>2</sub>=3.5Hz, 1H), 3.81-3.89(m, 3H), 4.10-4.29(m, 5H), 4.91(d, J=14.2Hz, 1H), 4.98(d, J=14.2Hz, 1H), 5.32(d, J=16.4Hz, 1H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.04(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(brs, 1H), 12.19(brs, 1H)。

30

【0108】

実施例 12

(4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル 塩酸塩

【0109】

12 - (a) (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) メチル

40

実施例 5 - (a) で得られた (4S) - 3 - オキソ - 8 - [ 2 - ( 8 - tert - ブトキシカルボニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル ) エトキシ ] - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸 113 mg ( 0 . 200 mmol ) のジメチルホルムアミド 1 mL 溶液に、炭酸カリウム 55.3 mg ( 0 . 400 mmol ) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で攪拌した。次いで、2 - クロロ - N , N - ジメチルアセトアミド 26 μL ( 0 . 25 mmol ) を加え、同温度で 8 時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を水 10 mL に注加し、酢酸エチル 30 mL で抽出した。有機層

50

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で乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝40：19：1（V/V））に付し、分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物131mgを黄色油状物として得た。（収率定量的）マスペクトル（FAB, m/z）：652（M<sup>+</sup>+1）。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>, ppm）：1.54(s, 9H), 2.05-2.13(m, 2H), 2.64(dd, J<sub>1</sub>=17.0 Hz, J<sub>2</sub>=5.5Hz, 1H), 2.84-3.17(m, 11H), 3.82-3.98(m, 7H), 4.15-4.26(m, 3H), 4.64(d, J=14.4Hz, 1H), 4.85(d, J=14.4Hz, 1H), 5.31(d, J=16.1Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.63(d, J=2.7Hz, 1H), 6.80(dd, J<sub>1</sub>=8.5Hz, J<sub>2</sub>=2.7Hz, 1H), 7.02(d, J=8.5Hz, 1H)。

【0110】

12-(b)(4S)-3-オキソ-8-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸(N,N-ジメチルアミノカルボニル)メチル 塩酸塩

実施例12-(a)で得られた(4S)-3-オキソ-8-[2-(8-tert-ブトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸(N,N-ジメチルアミノカルボニル)メチル125mg(0.192mmol)のジクロロメタン4mL溶液に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサソ溶液864μL(3.46mmol)を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で19.5時間撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝19：19：1（V/V））に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物50.2mgを白色泡状物として得た。（収率44%）

マスペクトル（FAB, m/z）：552（M<sup>+</sup>+1）。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（DMSO-d<sub>6</sub>, ppm）：1.93-2.01(m, 2H), 2.55(dd, J<sub>1</sub>=16.8Hz, J<sub>2</sub>=5.9 Hz, 1H), 2.66-2.92(m, 10H), 3.12(dd, J<sub>1</sub>=17.1Hz, J<sub>2</sub>=3.9Hz, 1H), 3.76-3.88(m, 3H), 4.10-4.31(m, 5H), 4.70(d, J=14.6Hz, 1H), 4.81(d, J=14.6Hz, 1H), 5.30(d, J=16.1Hz, 1H), 6.76-6.85(m, 3 H), 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 7.97(brs, 1H)。

【0111】

実施例13

(4S)-3-オキソ-8-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸ピバロイルオキシメチル 塩酸塩

【0112】

13-(a)(4S)-3-オキソ-8-[2-(8-tert-ブトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸ピバロイルオキシメチル

実施例5-(a)で得られた(4S)-3-オキソ-8-[2-(8-tert-ブトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸900mg(1.59mmol)のアセトン5mL溶液に、トリエチルアミン0.66mL(4.8mmol)、及びピバロイルオキシメチルクロリド0.69mL(4.8mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水50mLに注加し、酢酸エチル20mLで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：クロロホルム：メタノール＝13：1（V/V））に付

10

20

30

40

50

した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 570 mg を無色泡状物として得た。(収率 53%)

マスペクル (FAB, m/z) : 681 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.14(s, 9H), 1.45(s, 9H), 1.94-2.01(m, 2H), 2.58(dd, J<sub>1</sub>=16.8Hz, J<sub>2</sub>=4.9Hz, 1H), 2.70-2.82(m, 4H), 3.01(dd, J<sub>1</sub>=17.6Hz, J<sub>2</sub>=3.9Hz, 1H), 3.69-3.73(m, 2H), 3.80-3.90(m, 3H), 4.10-4.23(m, 5H), 5.30(d, J=16.4Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.00(d, J=9.3Hz, 1H)。

【0113】

13-(b)(4S)-3-オキソ-8-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸ピパロイルオキシメチル 塩酸塩

10

実施例 13-(a) で得られた (4S)-3-オキソ-8-[2-(8-tert-ブトキシカルボニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)エトキシ]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-4-酢酸ピパロイルオキシメチル 550 mg (0.808 mmol) のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液に、酢酸 2 mL、及び水 2 mL を加え、50 °C で 19 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 14:19:1 (V/V)) に付した。分離した目的物を含む画分を減圧濃縮して得られた油状物を 4 規定の塩化水素 / 1,4-ジオキサソラン溶液 1.0 mL (4.0 mmol) に溶解し、次いで減圧濃縮することにより、標記の化合物 341 mg を淡黄色泡状物として得た。(収率 68%)

20

マスペクル (FAB, m/z) : 581 (M<sup>+</sup> + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 1.14(s, 9H), 1.93-2.01(m, 2H), 2.58(dd, J<sub>1</sub>=16.9 Hz, J<sub>2</sub>=4.8Hz, 1H), 2.65-2.81(m, 2H), 2.89(t, J=6.2Hz, 2H), 3.02(dd, J<sub>1</sub>=17.3Hz, J<sub>2</sub>=3.9Hz, 1H), 3.80-3.89(m, 3H), 4.11-4.32(m, 5H), 5.31(d, J=16.4Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 6.80-6.85(m, 3H), 7.03(d, J=9.3Hz, 1H), 8.24(brs, 1H), 12.32(brs, 1H)。

【0114】

試験例 1

30

v<sub>3</sub> 蛋白結合試験

Davisらの方法 (Proc. Natl. Acad. Sci., 96(16), 9269 (1999)) を一部改変して行った。

Echistatin (SIGMA社製)、Fluorescein Amine Labeling Kit for Peptides and Proteins (Panvera社製、P2058) 及び Gel Filtration of Proteins Kit (P2101、Panvera社製) を用いて、フルオロセイン イソチオシアネート (以下、FITC と略する) - Echistatin を調製した。次いで、137 µL のトリス緩衝液 (10 mM Tris base、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>、pH 7.4) 中に、1 µL の 200 nM FITC-Echistatin (終濃度 1 nM) 及び 2 µL の 100 mg/mL 牛血清アルブミン (以下、BSA と略する; SIGMA社製) (終濃度 1 mg/mL) を混和した。

40

これに 10 µL の被験化合物を添加した後、50 µL の 4 nM v<sub>3</sub> (CC1019、CHEMICON社製) (終濃度 1 nM) を加えて、37 °C で、30 分間インキュベーションを行った。BEACON 2000 (Panvera社製) で蛍光偏光度を測定することにより、Echistatin と v<sub>3</sub> 蛋白の結合を評価した。Echistatin と v<sub>3</sub> 蛋白の結合を 50% 阻害するのに必要な被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を EXSAS (アームステックス社製) を用いて算出した。試験結果を表 1 に示す。

【0115】

## 【表 1】

表 1

被験化合物 実施例番号	$\alpha v \beta 3$ 蛋白阻害 I C <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 2	1.2
実施例 3	1.3
実施例 4	0.6
化合物 A	7.1

10

## 【0116】

被験化合物のうち、化合物 A は、国際公開第 98 / 14192 号の実施例 40 の化合物のラセミ体である 8 - [ 2 - [ 6 - (メチルアミノ)ピリジン - 2 - イル ] - 1 - エトキシ ] - 3 - オキソ - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 4 - 酢酸であり、 $\alpha v \beta 3$  阻害作用を有する対照化合物である。

本試験において、本発明の化合物は、対照化合物と比較して優れた  $\alpha v \beta 3$  阻害作用を示した。

## 【0117】

20

## 試験例 2

 $\alpha v \beta 3$  発現細胞接着試験

J u k i a n o らの方法 ( E x p . C e l l R e s . , 225 ( 1 ) , 132 ( 1996 ) ) を一部改変して行った。

ヒトビトロネクチン ( C H E M I C O N 社製 ) を、リン酸緩衝生理食塩水 ( 以下、P B S と略する ) で 10  $\mu$  g / m L に調製した。これを 96 穴プレート ( M S 9586 F、S U M I R O N 社製 ) 上に 100  $\mu$  L / 穴で分注し、室温で 1 時間コーティングを行った後、コーティング溶液を除去して乾燥させた。その後、ダルベッコ変法イーグル培地 ( 以下、D M E M と略する ) に溶かした 1 . 0 % B S A でブロッキング処理を 1 時間行った後、P B S で洗浄を行い、これをコーティングプレートとして接着試験に用いた。添加因子セット E G M 2 ( C l o n e t i c s 社製 ) 及び 10 % 牛胎仔血清 ( 以下、F B S と略する ) を含む内皮細胞基本培地 E B M 2 ( C l o n e t i c s 社製 ) で培養した H U V E C ( ヒト臍滞血管内皮細胞 ) ( C l o n e t i c s 社製 ) をトリプシン - エチレンジアミン四酢酸を用いて剥離させ、P B S を用いて洗浄回収した後、50 % ヒト血清含有 D M E M に懸濁して H U V E C の細胞溶液を調製した。ヒトビトロネクチンコーティングプレートに H U V E C 細胞溶液及び被験化合物を含む 50 % ヒト血清含有 D M E M 溶液をそれぞれ 50  $\mu$  L / 穴で添加して、接着試験を開始した。

30

接着試験は、5 % 炭酸ガスインキュベーター ( 37 ) 内で 1 時間実施した。接着試験終了後、上清を吸引除去してプレートを P B S で洗浄し、クリスタルバイオレット染色を行い、細胞数を測定した。ヒトビトロネクチンへの結合を 50 % 阻害するために必要な被験化合物の濃度 ( I C<sub>50</sub> 値 ) を E X S A S ( アームシステックス社製 ) を用いて算出した。試験結果を表 2 に示す。

40

## 【0118】

## 【表 2】

表 2

被験化合物 実施例番号	$\alpha v \beta 3$ 発現細胞接着阻害 I C <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 2	61
化合物 A	161

## 【0119】

10

本試験において、本発明の化合物は、対照化合物と比較して優れた  $\alpha v \beta 3$  発現細胞接着阻害作用を示した。

## 【0120】

## 試験例 3

 $\alpha v \beta 6$  発現細胞接着試験

Goodmanらの方法(J. Med. Chem., 45, 1045(2002))を一部改変して行った。

ヒトフィブロネクチン(CHEMICON社製)を、PBSで100  $\mu$ g/mLに調製した。これを96穴プレート(MS9586F、SUMIRON社製)上に100  $\mu$ L/穴で分注し、室温で1時間コーティングを行い、コーティング溶液を除去して乾燥させた。その後、DMEMに溶かした1.0% BSAでブロッキング処理を1時間行った後、PBSで洗浄を行い、これをコーティングプレートとして接着試験に用いた。10% FBSを含むMcCoy's 5A培地で培養したHT-29細胞(大日本製薬株式会社製)をトリプシン-エチレンジアミン四酢酸を用いて剥離させ、PBSを用いて洗浄回収した後、DMEMに懸濁してHT-29細胞溶液を調製した。ヒトフィブロネクチンコーティングプレートにHT-29細胞溶液及び被験化合物を含むDMEM溶液をそれぞれ50  $\mu$ L/穴で添加して、接着試験を開始した。

20

接着試験は、5%炭酸ガスインキュベーター(37 )内で2時間実施した。接着試験終了後、上清を吸引除去してプレートをPBSで洗浄した。次いで、クリスタルバイオレット染色を行い、細胞数を測定した。ヒトフィブロネクチンへの結合を50%阻害するために必要な被験化合物の濃度(I C<sub>50</sub> 値)をEXSAS(アームシステックス社製)を用いて算出した。試験結果を表3に示す。

30

## 【0121】

## 【表 3】

表 3

被験化合物 実施例番号	$\alpha v \beta 6$ 発現細胞接着阻害 I C <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 2	441
実施例 4	296
化合物 A	>100000

40

## 【0122】

本試験において、本発明の化合物は、対照化合物と比較して優れた  $\alpha v \beta 6$  発現細胞接着阻害作用を示した。

## 【0123】

## 試験例 4

## マトリゲル血管新生試験

氷冷下、液状のマトリゲル(BD Bio社製)に終濃度4  $\mu$ g/mLとなるように

50

bFGF（塩基性線維芽細胞成長因子；PEPRO TECH社製）を混和した。体重により群分け（1群5匹）したC57BLマウス（雄、8週齢、日本チャールス・リバー株式会社供給）に、フローセン吸入麻酔下、腹部皮下の左右2箇所それぞれ0.5mLのマトリゲルを注入し、被験化合物の投与を開始した。被験化合物は、注射用蒸留水に溶解し、10mL/kgの投与液量で10mg/kg、30mg/kg及び100mg/kgを1日2回、4日間強制経口投与した。コントロール群（bFGF無処置マトリゲル注入、被験化合物非投与群）及びVehicle群（bFGF処置マトリゲル注入、被験化合物非投与群）には、注射用蒸留水を同様の方法で投与した。最終投与の翌日、マウスをフローセン吸入麻酔下、40mg/mLで生理食塩液に溶解したFITC-dextran（SIGMA社製）を、マウス総頸静脈より5mL/kgで投与した。20分後、マウスからマトリゲルを摘出し、摘出マトリゲルの重量を測定した後、0.5%BSAを含む生理食塩液1mLと共に組織細胞破碎装置（FastPrep FP100A Instrument、Qbiogene社製）で破碎して上清を回収した。この上清に含まれるFITC-dextran量を蛍光プレートリーダー（Spectra Fluor、TECAN社製）で測定した。摘出マトリゲルより抽出されたFITC-dextran量を新生血管内の血液量として血管新生阻害効果を評価した。被験化合物は、本発明の実施例1の化合物を用いた。試験結果を図1に示す。

10

## 【0124】

本試験において、本発明の化合物は、優れた血管新生阻害作用を示した。

## 【0125】

20

## 製剤例

## （製剤例1）（ハ-ドカプセル剤）

50mgの実施例1の化合物、128.7mgの乳糖、70mgのセルロース及び1.3mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末250mgを3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

## 【0126】

## （製剤例2）（錠剤）

50mgの実施例1の化合物、124mgの乳糖、25mgのセルロース及び1mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

30

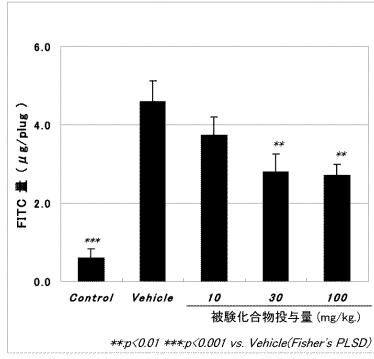
## 【産業上の利用可能性】

## 【0127】

本発明の一般式（1）で表わされるベンズアゼピノン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬は、優れたvインテグリン受容体（特に、v3、v5及びv6）拮抗作用を示し、又、経口吸収性や作用の持続性等で、医薬品化合物として優れた性質を有することから、医薬として、好適には、vインテグリン受容体が関与する疾患（例えば、骨粗鬆症、血管再狭窄、動脈硬化、解離性動脈瘤、一過性脳虚血発作、卒中発作、狭心症、アテローム性動脈硬化症、炎症性関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、癌、転移性腫瘍増殖、臓器での異常結合組織増殖、線維症（特に、肺線維症、嚢胞性線維症、皮膚線維症、肝線維症、肝硬変、尿道線維症、腎線維症、心臓線維症、乳児心内膜線維症、腓線維症、皮膚の障害角化、強皮症、多発性硬化症、肉腫、創傷治癒）の治療若しくは予防のための医薬として有用である。

40

【 図 1 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	43/00 1 0 5
		A 6 1 P	43/00 1 1 1
		C 0 7 D	487/04 1 4 4

- (72)発明者 和田 幸周  
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 丸山 正雄  
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 藤井 伸芳  
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 阿賀 康弘  
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

審査官 池上 京子

- (56)参考文献 特許第5359879(JP, B2)  
 特表2004-528373(JP, A)  
 特表2002-528380(JP, A)  
 特表2002-533387(JP, A)  
 特表2002-536370(JP, A)  
 特表2001-501936(JP, A)  
 特表平10-504808(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
 C 0 7 D  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )