

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3733606号
(P3733606)

(45) 発行日 平成18年1月11日(2006.1.11)

(24) 登録日 平成17年10月28日(2005.10.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 5 0

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 0 8

C O 7 D 513/04 (2006.01)

C O 7 D 513/04 3 9 1

請求項の数 2 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願平7-6172
 (22) 出願日 平成7年1月19日(1995.1.19)
 (65) 公開番号 特開平8-198879
 (43) 公開日 平成8年8月6日(1996.8.6)
 審査請求日 平成13年5月17日(2001.5.17)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100089200
 弁理士 長井 省三
 (72) 発明者 角田 隆
 茨城県日立市川尻町2810 レガードS
 1-203

最終頁に続く

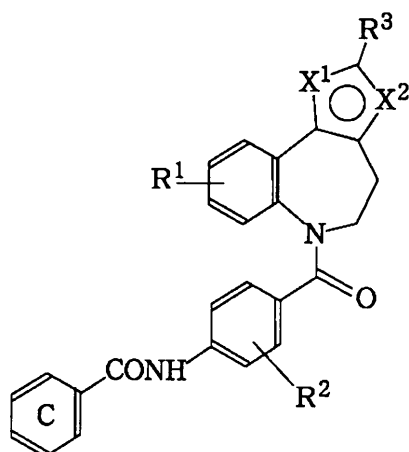
(54) 【発明の名称】 縮合ベンズアゼピン誘導体の新規製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(Ⅰ)

【化1】



(Ⅰ)

(式中, R^1 と R^2 は同一又は異なって, 水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基, 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基又は低級アルコキシ基を意味し,
 R^3 は,

a) 水素原子,

b) 未置換若しくは以下の基で置換された低級アルキル基, 低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基,

アミノ基; モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基; アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルカノイルアミノ基; 保護されたアミノ基; 1 - ピロリジニル基; ピペリジノ基; モルホリノ基; 環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい 1 - ピペラジニル, 1 - イミダゾリジニル基, 1 - ホモピペラジニル基若しくは 1 - ピラゾリジニル基; グアニジノ基; アミジノ基; 水酸基; 低級アルコキシ基; シアノ基; カルバモイル基; カルボキシ基; 低級アルコキシカルボニル基; 低級アルカノイルオキシ基; 低級アルキル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 水酸基若しくはカルボキシ基で置換されていてもよいフェニル基, イミダゾリル基, ピリジル基, ピラジニル基, ピリミジニル基, ピリダジニル基, ピラゾリル基, ピロリル基, テトラゾリル基, トリアゾリル基, チアゾリル基若しくはオキサゾリル基;

c) 炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基,

d) アミノ基; 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基若しくは低級アルカノイル基 (これらの基はアミノ基; モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基; 1 - ピロリジニル基; ピペリジノ基; モルホリノ基; 又は環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい 1 - ピペラジニル基, 1 - イミダゾリジニル基若しくは 1 - ホモピペラジニル基でさらに置換されていてもよい) でモノ若しくはジ置換されたアミノ基; 1 - ピロリジニル基; ピペリジノ基; モルホリノ基; 低級アルキル基で置換されていてもよい 1 - ピペラジニル基, 1 - イミダゾリジニル基若しくは 1 - ホモピペラジニル基,

e) グアニジノ基, アミジノ基、又は

f) 水酸基, 低級アルコキシ基, メルカプト基, 低級アルキルチオ基を意味し,

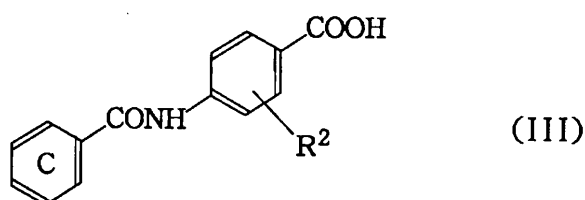
X^1 , X^2 は, 一方は式 $=N-$ で示される基, 他方は式 $-NR^4-$, $-O-$ 又は $-S-$ で示される基 (R^4 は水素原子, 低級アルキル基又はアミノ基の保護基を意味する。) を意味し,

環 C は置換基を有していてもよいベンゼン環を意味する。)

で示される縮合ベンズアゼピン誘導体又はその塩を製造する方法であって、

一般式 (I I I)

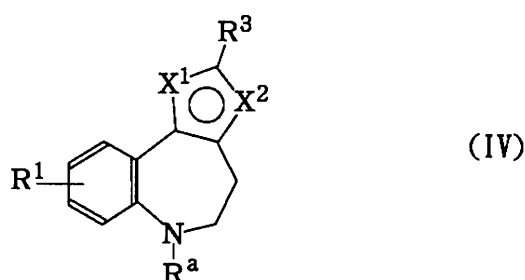
【化 2】



(式中, R^2 及び環 C は前記の意味を有する。)

で示される化合物又はその反応性誘導体と一般式 (I V)

【化 3】



(式中, R^1 , R^3 , X^1 及び X^2 は前記の意味を有し, R^a は水素原子又はアミノ基の保護

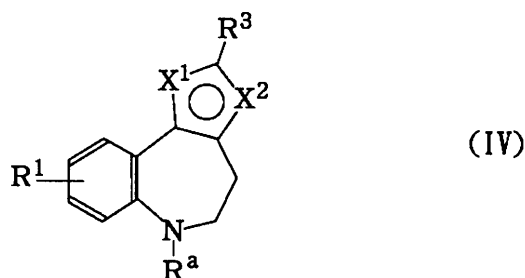
基を意味する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させて製造する方法。

【請求項 2】

下記一般式 (IV) で示される化合物又はその塩。

【化 6】



10

(式中, R^1 は水素原子を意味し,

R^3 はメチル基を意味し,

R^a は水素原子; 又は、脂肪族又は芳香族アシル基、カルバモイル基、カルバミド基、フタロイル基から選択されるアミノ基の保護基; を意味し,

X^1 , X^2 は、一方は式 $=N-$ で示される基, 他方は式 $-NH-$ で示される基を意味する。)

【発明の詳細な説明】

20

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な新規芳香族複素環縮合ベンズアゼピン誘導体の新規製造法、並びに有用な新規合成中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】

アルギニンバソプレシン (AVP) は、視床下部 - 下垂体系にて生合成・分泌される 9 個のアミノ酸からなるペプチドである。AVP は生体内において 2 種類の受容体 (V_1 受容体及び V_2 受容体) を介し、様々な生理活性を示すことが知られている。それらのうち、代表的な作用として以下の 2 つが挙げられる。

30

【0003】

(1) 血管系においては、 V_1 受容体を介してイノシトールリン脂質代謝系を亢進させ、平滑筋の収縮反応により昇圧作用を示す。

【0004】

(2) 腎集合管においては、 V_2 受容体を介して cAMP を増加させ、水再吸収促進により抗利尿作用を示す。

【0005】

上記の作用により AVP は体液の恒常性維持に重要な役割を果たしている為、AVP の産生・分泌異常又は AVP に対する各種臓器の反応性の異常は、種々の疾患 (心不全、低ナトリウム血症、腎疾患、高血圧浮腫等) の発症や悪化因子として関与していると考えられ

40

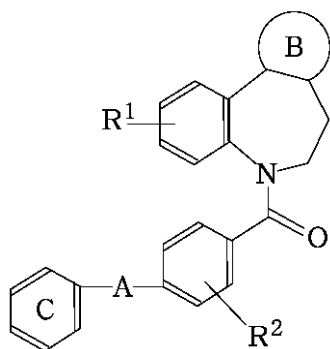
【0006】

【発明が解決しようとする課題】

こうした背景のもと、先に本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する新規化合物の合成について鋭意研究を行った結果、下式で示される新規な芳香族複素環縮合ベンズアゼピン誘導体が意外にも優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有することを初めて知見し、特許出願した (国際出願番号第 94/01183 号明細書参照)。

【0007】

【化 16】



10

【 0 0 0 8 】

(上式中の各記号の意味については，上記国際出願明細書中の記載を参照。)

【 0 0 0 9 】

【 課題を解決するための手段 】

本発明者等は，上記縮合ベンズアゼピン誘導体の別途製造法について更に研究を進めた結果，下記第 1 製法及び第 2 製法で示される新規製造法が上記縮合ベンズアゼピン誘導体の優れた製造法であること，及び各製法において中間体として用いられる下式 (IV) 及び (VI) で示される新規化合物が，上記縮合ベンズアゼピン誘導体を収率よく合成するための優れた中間体であることを知見して本発明を完成した。

20

【 0 0 1 0 】

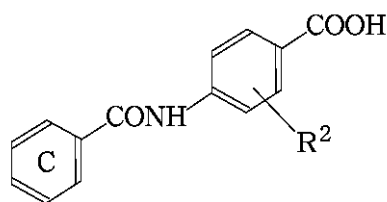
以下，本発明の製造法につき詳述する。

【 0 0 1 1 】

第 1 製法 (アミド化 A)

【 0 0 1 2 】

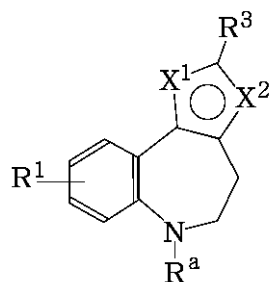
【 化 1 7 】



(III)

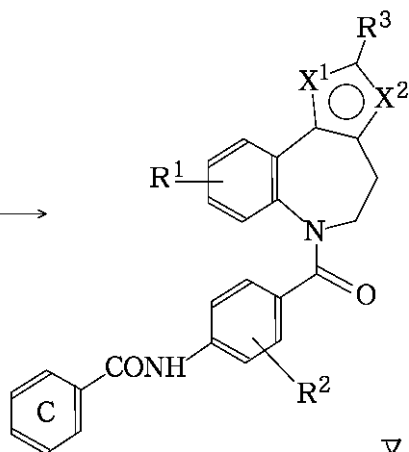
又はその反応性誘導体

+



(IV)

又はその塩



(I)

又はその塩

【 0 0 1 3 】

(式中の各記号は下記の意味を有する。)

R^1 , R^2 : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルコキシ基

R^3 :

a) 水素原子、

b) 未置換若しくは以下の基で置換された低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基

アミノ基；モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基；

アミノ基，モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基；

で置換された低級アルカノイルアミノ基；保護されたアミノ基；1 - ピロリジニル基；ピペリジノ基；モノホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい1 - ピペラジニル基，1 - イミダゾリジニル基，1 - ホモピペラジニル基若しくは1 - ピラゾリジニル基；グアニジノ基；アミジノ基；水酸基；低級アルコキシ基；シアノ基；カルバモイル基；カルボキシル基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイルオキシ基；低級アルキル基，ハロゲン原子，低級アルコキシ基，アミノ基，モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基，水酸基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基，イミダゾリル基，ピリジニル基，ピラジニル基，ピリミジニル基，ピリダジニル基，ピラゾニル基，ピロリル基，テトラゾリル基，トリアゾリル基，チアゾリル基若しくはオキサゾリル基

c) 炭素数3～8のシクロアルキル基

d) アミノ基；低級アルキル基，低級アルケニル基，低級アルキニル基若しくは低級アルカノイル基（これらの基はアミノ基；モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基；1 - ピロリジニル基；ピペリジノ基；モノホリノ基；又は環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい1 - ピペラジニル基，1 - イミダゾリジニル基若しくは1 - ホモピペラジニ

10

20

30

40

50

ル基でさらに置換されていてもよい)でモノ若しくはジ置換されたアミノ基; 1 - ピロリジニル基; ピペリジノ基; モルホリノ基; 低級アルキル基で置換されていてもよい 1 - ピペラジニル基, , 1 - イミダゾリジニル基若しくは 1 - ホモピペラジニル基,

e) グアニジノ基, アミジノ基

f) 水酸基, 低級アルコキシ基, メルカプト基, 低級アルキルチオ基

X^1 , X^2 : 一方は式 $=N-$ で示される基, 他方は式 $-NR^4-$, $-O-$ 又は $-S-$ で示される基

R^4 : 水素原子, 低級アルキル基又はアミノ基の保護基

環 C: 置換基を有していてもよいベンゼン環)

本製法は, 式 (III) で示される保護されていてもよい置換安息香酸又はその反応性誘導体と, 式 (IV) で示される保護されていてもよい含窒素芳香族 5 員環縮合ベンズアゼピン誘導体又はその塩とを, 常法によりアミド化し, 必要により保護基を除去することにより, 目的化合物 (I) を製造する方法である。

10

【0014】

ここに, 化合物 (III) の反応性誘導体としては, そのメチルエステル, エチルエステル, イソブチルエステル, tert - ブチルエステルなどの通常のエステル; 酸クロライド, 酸ブロマイドの如き酸ハライド; 酸アジド; p - ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や 1 - ヒドロキシスクシンイミド, 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの N - ヒドロキシカルバミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル; 対称型酸無水物: アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物, あるいは塩化ジフェニルホスホリル, N - メチルモルホリンと反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物; が挙げられる。

20

【0015】

また, 化合物 (III) を遊離酸で反応させるとき, あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど, ジシクロヘキシルカルボジイミド, カルボニルジイミダゾール, ジフェニルホスホリルアジド, ジエチルホスホリルシアニドや 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

【0016】

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが, 通常ジクロロメタン, ジクロロエタン, クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類, ベンゼン, トルエン, キシレン等の芳香族炭化水素類, エーテル, テトラヒドロフラン等のエーテル類, 酢酸エチル等のエステル類, アセトニトリル, N, N - ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中, 反応性誘導体によっては冷却下, 冷却下乃至室温下, あるいは室温乃至加熱下に行われる。

30

【0017】

尚, 反応に際して, 化合物 (III) を過剰に用いたり, N - メチルモルホリン, トリメチルアミン, トリエチルアミン, N, N - ジメチルアニリン, ピリジン, 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン, ピコリン, ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが, 反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また, ピリジン塩酸塩, ピリジン p - トルエンスルホン酸塩, N, N - ジメチルアニリン塩酸塩等の弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。この場合, ベンゼン環に縮合した含窒素芳香族 5 員環と強酸が塩を形成し, 遊離の弱塩基が触媒となる。ピリジンは溶媒とすることもできる。

40

【0018】

特に, アセトニトリル, N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒中, ピリジン, N, N - ジメチルアニリン等の塩基, 又はピリジン塩酸塩等の塩の存在下に反応させるのが好適である。

【0019】

本反応においては, 他にメルカプト基や反応性のアミノ基, カルボキシ基, ヒドロキシ基などが存在しない方が好ましいが, 保護基を導入して反応させた後保護基を除去することに

50

よって目的物とすることができる。

【 0 0 2 0 】

保護基の脱離は、保護基の種類によって異なる。

【 0 0 2 1 】

例えばアミノ基の保護基が置換又は未置換のベンジルオキシカルボニル基などである場合には接触還元が好適であり、場合によっては臭化水素酸/酢酸、臭化水素酸/トリフルオロ酢酸、フッ化水素酸などによる酸処理が用いられる。tert-ブトキシカルボニル基などの他のウレタン型保護基は臭化水素酸/酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、塩酸/酢酸、塩酸/ジオキサンなどによる酸処理が有利である。

【 0 0 2 2 】

また、アミノ基の保護基がアミノ窒素と一体となって形成するフタルイミド基のときはヒドラジン、メチルヒドラジン、エチルヒドラジンなどのヒドラジン類、アンモニアやメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミンなどの一級アミンで処理することによりフタロイル基を脱離させて一級アミノ基とすることができる。

【 0 0 2 3 】

また、カルボキシ基の保護基が、メチル基、エチル基であるときは、ケン化により、ベンジル基や各種置換ベンジル基は接触還元やケン化により、tert-ブチル基は上記と同様の酸処理により、トリメチルシリル基は水と接触させることにより、それぞれ容易に除去される。

【 0 0 2 4 】

メルカプト基や水酸基の保護基は、大方、ナトリウム/液体アンモニア処理やフッ化水素処理により除去できる他、保護基の種類によっては（例えばO-ベンジル、O-ベンジロキシカルボニル、S-p-ニトロベンジル）接触還元を適用して、また、アシル系の保護基であるときは酸又はアルカリの存在下加水分解することにより除去することができる。

【 0 0 2 5 】

これらの処理は、常法によって行うことが可能である。

【 0 0 2 6 】

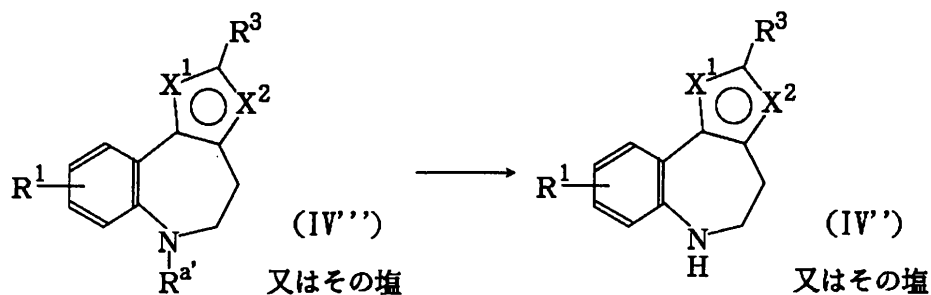
原料化合物(IV)は、後述する環化反応などにより製造することが可能であるが、新規化合物であることが確認されており、この化合物(IV)が目的化合物(I)を合成するための優れた中間体であることは、本発明により初めて知見された。

【 0 0 2 7 】

なお、化合物(IV)が、ベンズアゼピン環の窒素原子に保護基を有する下式(IV''')で示される化合物である場合は保護基を除去し、化合物(IV'')とした後、本製造法の中間体として用いる。

【 0 0 2 8 】

【 化 1 8 】



【 0 0 2 9 】

(式中、 R^1 及び R^3 は前記の意味を有し、 $\text{R}^{a'}$ は保護基を意味する。)

また、原料化合物(IV)のうち、目的化合物(I)を製造する上で特に有利な化合物は下式(IV')で示される化合物である。

10

20

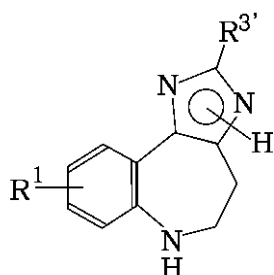
30

40

50

【 0 0 3 0 】

【 化 1 9 】



(IV')

又はその塩

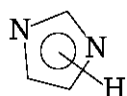
10

【 0 0 3 1 】

(式中、 R^1 は前記の意味を、 $R^{3'}$ は水素原子、炭素数3～8のシクロアルキル基、又は保護されたアミノ基もしくはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基を意味する。なお、式中

【 0 0 3 2 】

【 化 2 0 】



20

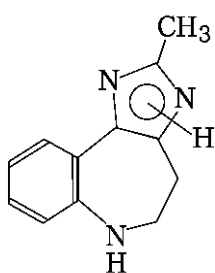
【 0 0 3 3 】

で示される部分は、前記 X^1 、 X^2 のうち一方が式 $=N-$ で示される基であり、他方が $-NH-$ で示される基である場合を意味する。以下同様。)

更に式(IV')中で示される化合物中、好ましいのは下式で示される化合物(1-a)である。

【 0 0 3 4 】

【 化 2 1 】



(1-a)

又はその塩

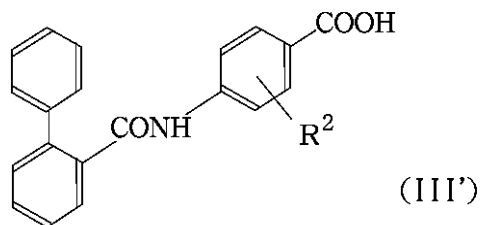
40

【 0 0 3 5 】

一方、原料化合物(III)のうち、目的化合物を製造する上で特に有利な化合物は、下式(III')で示される化合物又はその反応性誘導体である。

【 0 0 3 6 】

【 化 2 2 】



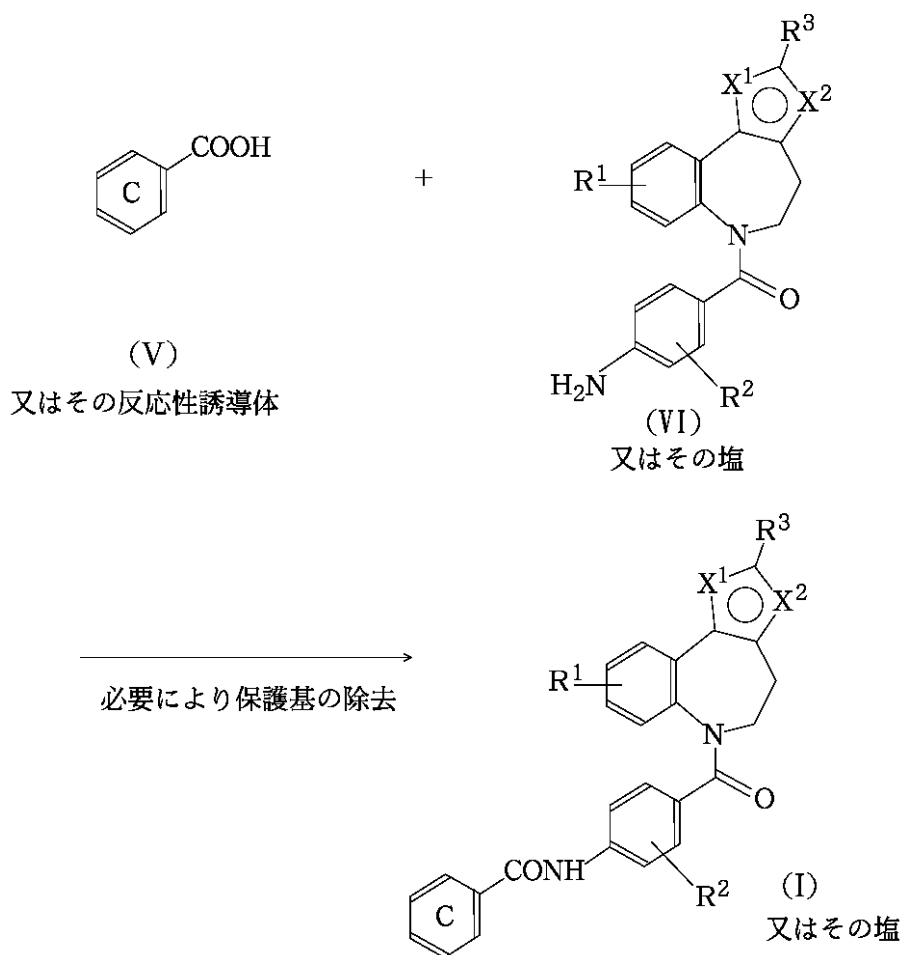
10

【 0 0 3 7 】

第 2 製法 (アミド化 B)

【 0 0 3 8 】

【 化 2 3 】



20

30

40

【 0 0 3 9 】

(式中 , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 及び環 C は前記の意味を有する。)

本製法は、保護基を有していてもよいカルボン酸 (V) 又はその反応性誘導体と、保護基を有していてもよいアミン (VI) 又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、目的化合物 (I) を製造する方法である。

【 0 0 4 0 】

反応性誘導体の種類、反応条件、保護基の脱離等は、第 1 製法と同様であり、同様に実施できる。

【 0 0 4 1 】

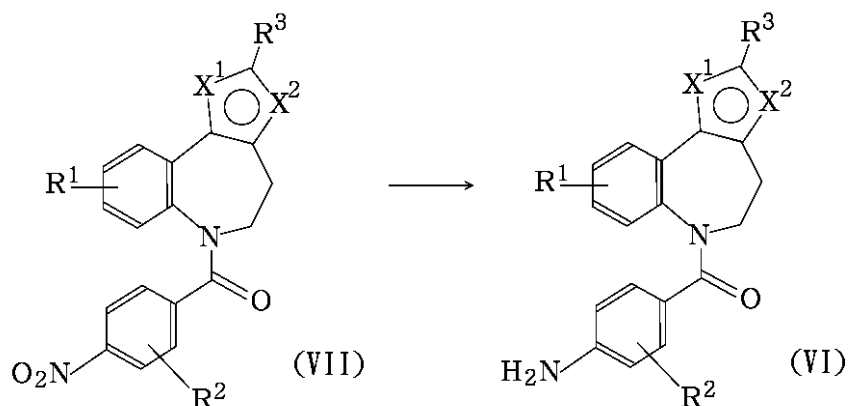
なお、原料化合物 (VI) は、ニトロ基を有する下式 (VII) で示される化合物を還元する

50

ことにより容易に入手できる。

【 0 0 4 2 】

【 化 2 4 】



10

【 0 0 4 3 】

(上式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 及び X^2 は前記の意味を有する。)

化合物 (VII) は、前記のアミド化、あるいは後述する環化等により製造可能である。化合物 (VI) 及び (VII) は新規化合物であることが確認されており、これらの化合物 (VI) 及び (VII) が目的化合物 (I) を合成するための優れた中間体であることは、本発明により初めて知見された。

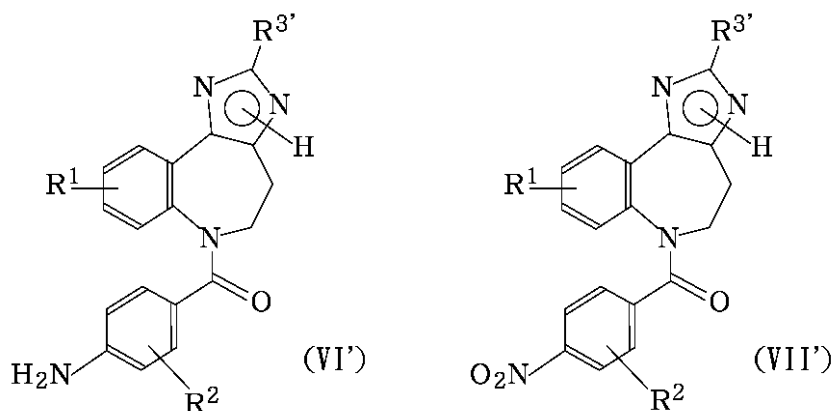
20

【 0 0 4 4 】

また、原料化合物 (VI) 及び (VII) のうち、目的化合物 (I) を製造する上で特に有利な化合物は下式 (VI') 及び (VII') で示される化合物である。

【 0 0 4 5 】

【 化 2 5 】



30

【 0 0 4 6 】

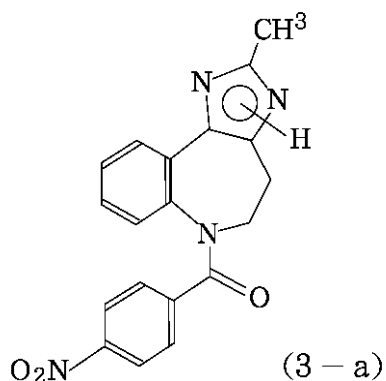
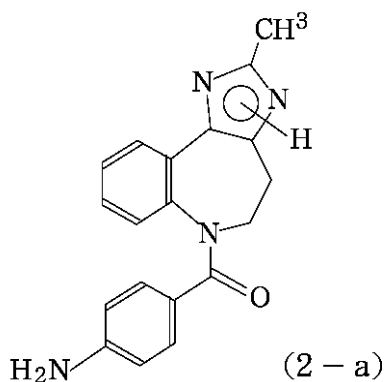
(式中、 R^1 、 R^2 及び $R^{3'}$ は前記の意味を有する。)

更に式 (VI') 及び (VII') 中で示される化合物中、好ましいのは下式で示される化合物 (2-a) 及び (3-a) である。

【 0 0 4 7 】

【 化 2 6 】

40



10

【 0 0 4 8 】

(原料化合物の製造法)

本発明の製造法により製造される化合物 (I) の原料化合物 (前記の式 (IV), (VI) 及び (III) で示される化合物) は, 夫々下記に示される方法により製造できる。

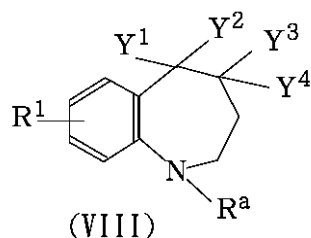
【 0 0 4 9 】

(1) 化合物 (IV) の製造法

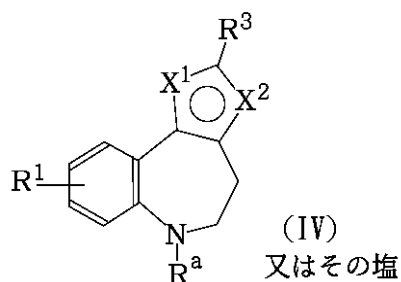
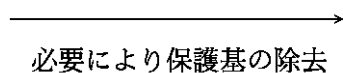
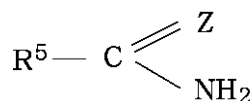
【 0 0 5 0 】

【 化 2 7 】

20



+



30

【 0 0 5 1 】

(式中 R^1 , R^3 , R^a , X^1 及び X^2 は前記の意味を有し, Y^1 と Y^2 , Y^3 と Y^4 の一方はオキソ基 (=O) を, 他方はハロゲン原子及び水素

原子 () を, R^5 は保護されていてもよい R^3 と同様の基

40

【 0 0 5 2 】

を, Z は式 =NH, =O 又は =S で示された基を意味する)

イミダゾール環, オキサゾール環又はチアゾール環が縮合した化合物 (IV) は, 環窒素原子上に保護基 (具体的には, アセチル基, ベンゾイル基等のアシル基; メトキシカルボニル基, エトキシカルボニル基, ベンジルオキシカルボニル基等のアルキル若しくはアラル

50

キルオキシカルボニル基；メタンスルホニル基，ベンジルスルホニル基，トルエンスルホニル基等のアルキル，アラルキル又はアリールスルホニル基等）を有するハロケトン（VI II）に，式（IX）で示される対応するアミジン類，グアニジン類，アミド類，ウレア類，チオアミド類，チオウレア類を反応させ，必要により保護基を除去することにより，製造できる。

【0053】

本反応では，対応するチオアミド若しくはチオウレア，アミジン若しくはグアニジン，又はカルボン酸アミド若しくはウレア誘導体が酸との間で塩を形成している場合がある。また，反応を促進するために，水酸化ナトリウム，水酸化カリウム，炭酸ナトリウム，炭酸カリウム，炭酸水素ナトリウム，炭酸水素カリウム等の無機塩基若しくは弱酸と強塩基との塩，又はピリジン，ジイソプロピルエチルアミン，1，5 - ジアザビシクロ〔4，3，0〕ノン - 5 - エン等の有機塩基の存在下に行うことがある。反応に用いる溶媒としては，ジクロロメタン，クロロホルム，ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒，メチルアルコール，エチルアルコール，イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒，エーテル，テトラヒドロフラン，ジオキサンなどのエーテル系溶媒，アセトニトリル，ジメチルホルムアミド，ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が好ましく，反応温度は，室温乃至溶媒の還流温度において行うのが好ましい。

【0054】

また，反応は，場合によっては加圧下若しくはアルゴン等の不活性ガス中で行われる。

【0055】

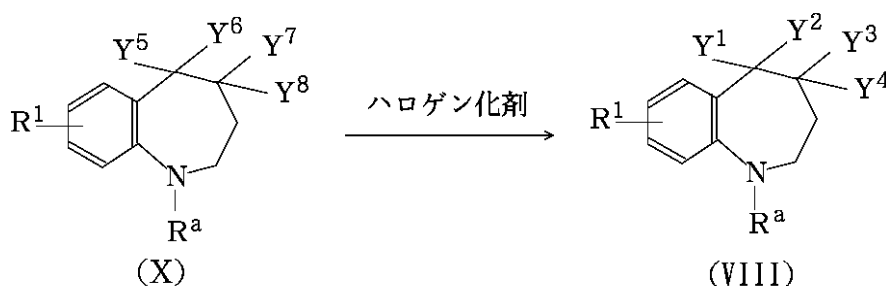
尚，この反応において，アミジン，グアニジン類を用いた場合にもオキサゾール類が生成することがある。この場合，アンモニア気流中，炭酸アンモニウム，酢酸アンモニウム，ホルムアミド類添加等の条件下に反応を行うとイミダゾール類を主生成物として与えることができる。特に過剰のアミジン，グアニジン類及び過剰の炭酸カリウム存在下にクロロホルムを溶媒として加熱還流下に反応させることが好ましい。

【0056】

この反応に用いられる原料化合物（VII I）は，下記反応式で示されるように，ハロゲン化剤を作用させることにより製造できる。

【0057】

【化28】



【0058】

（式中， R^1 ， R^a ， Y^1 ， Y^2 ， Y^3 及び Y^4 は前記の意味を有し， Y^5 と Y^6 ，

Y^7 と Y^8 は，一方が一体となってオキシ基；他方が共に水素原子 $\begin{pmatrix} \diagup & \text{H} \\ \diagdown & \text{H} \end{pmatrix}$

【0059】

を意味する。）

ハロゲン化の工程で用いられるハロゲン化剤としては，飽和環状ケトンのハロゲン化に用いられるハロゲン化剤であればいずれでもよいが，臭化銅（II），塩化銅（II）などのハロゲン化銅（II）等の金属試薬，ジオキサンジブロミド，フェニルトリメチルアンモニウ

10

20

30

40

50

ムトリブロミド，ピリジニウムヒドロブロミド，ペルブロミド，ピロリドンヒドロトリブロミドなどのピリジン， α -ピロリドン，4級アンモニウム，ジオキサン等の過臭化物等が好適に用いられるが，塩素，臭素などのハロゲン単体や塩化水素，臭化水素酸等のハロゲン化水素酸を用いることもできる。

【0060】

金属試薬や，過臭化物を用いる反応は，通常化合物（X）とこのハロゲン化剤とをジクロロメタン，クロロホルム，四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒，エーテル，テトラヒドロフラン，ジオキサンなどのエーテル系溶媒，メチルアルコール，エチルアルコールなどのアルコール系溶媒，ベンゼン，トルエン，キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒，酢酸，酢酸エチルなどの反応に不活性な有機溶媒又は水又はこれらの混合溶媒中，必要により少量のハロゲン化水素など触媒の存在下で，室温乃至加熱下を実施するのが有利である。

10

【0061】

また，ハロゲン化剤としてハロゲン単体を，ジクロロメタン，クロロホルム，四塩化炭素等のハロゲン化炭素，若しくは，エチレングリコール若しくは酢酸等の反応に不活性な溶媒中において，化合物（X）に作用させることもできる。好適には臭素を用いて室温下クロロホルム中で実施できる。

【0062】

または，ハロゲン化剤としてハロゲン化水素酸を用い，その酸性溶液中若しくは水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性溶液中において化合物（X）に作用させることにより得ることもできる。このときの反応温度は - 30 乃至使用する溶媒の還流温度で行うのが好ましい。

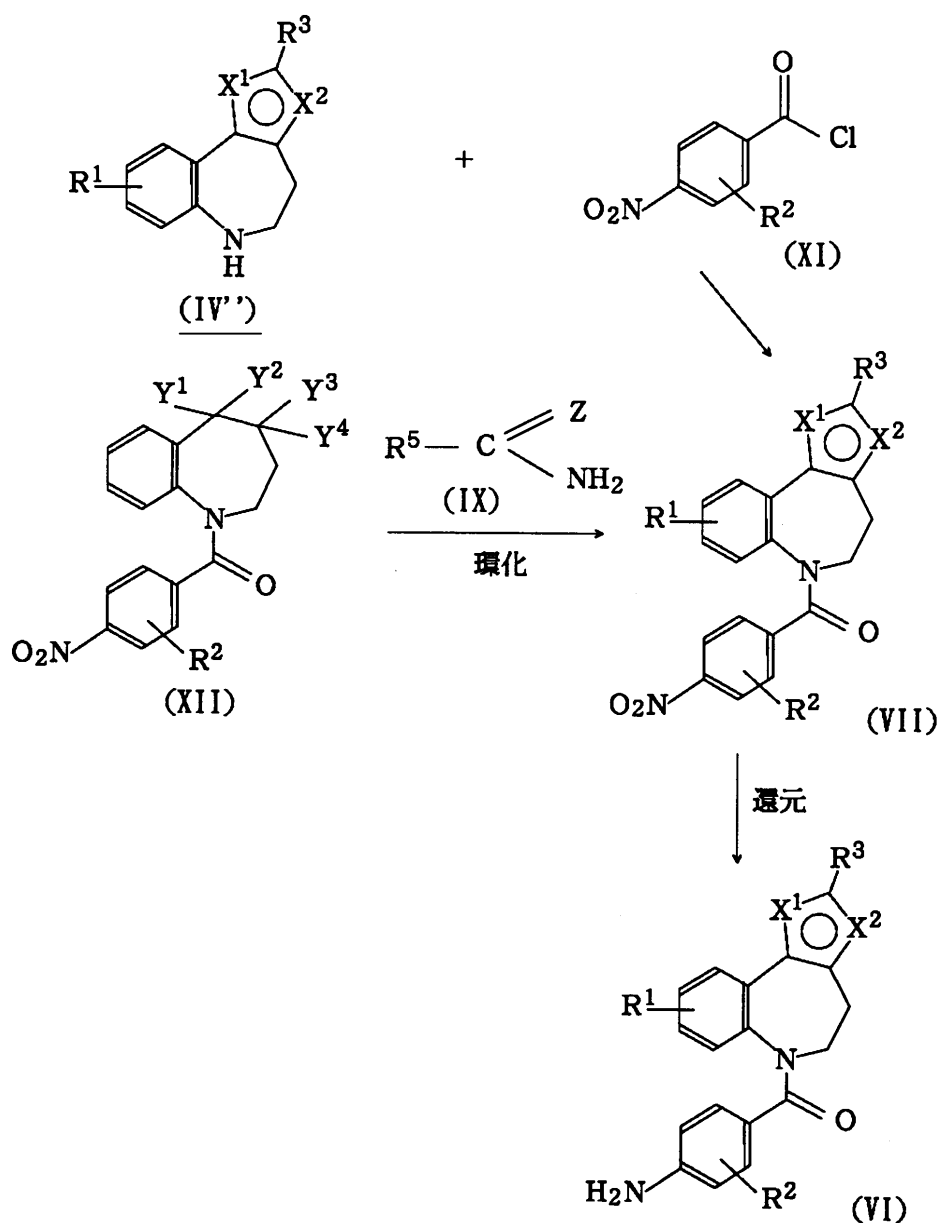
20

【0063】

（2）化合物（VI）の製造法

【0064】

【化29】



【 0 0 6 5 】

(式中, $R^1, R^2, R^3, R^5, X^1, X^2, Y^1, Y^2, Y^3$ 及び Y^4 は前記の意味を有する。)

化合物 (VI) は, 式 (IV) で示される化合物と, 式 (XI) で示される化合物とをアミド化し, 化合物 (VII) を得た後, 還元するか, 又は化合物 (XII) と化合物 (IX) とを反応させる環化反応により, 化合物 (VII) を得た後, 還元することにより得ることができる。

【 0 0 6 6 】

上記アミド化は, 前記第 1 製法に記載の方法と同様にして行うことが可能であり, 又, 環化反応は, 前記 (1) (化合物 (IV) の製造法) に記載の方法を適用することができる。

【 0 0 6 7 】

また, 上記還元反応は, 例えば ▲ 1 ▼ 適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は ▲ 2 ▼ 適当な不活性溶媒中, 金属もしくは金属塩と酸又は金属若しくはアルカリ金属水酸化物, 硫化物, アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。

【 0 0 6 8 】

▲ 1 ▼ の還元触媒を用いる場合, 使用される溶媒としては, 例えば水, 酢酸, メタノール, エタノール, イソプロパノール等のアルコール類, ヘキサン, シクロヘキサン等の炭化水素類, ジオキサン, テトラヒドロフラン, ジエチルエーテル, ジエチレングリコールジ

10

20

30

40

50

), (VI) 及び (VII) にはラセミ法, 光学活性体, ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する場合がある。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより, あるいは一般的なセラミ分割法により〔例えば, 一般的な光学活性酸 (酒石酸等) とのジアステレオマー塩に導き, 光学分割する方法。〕立体か化学的に純粋な異性体に導くことができる。また, ジアステレオマーの混合物は常法, 例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

【0076】

以下, 上記の本発明の製造法により製造し得る目的化合物 (I) について詳細に説明する。

【0077】

式 (I) で示される目的化合物の環 C が示す置換基を有していもよいベンゼン環のベンゼン環上の置換基は, 当該技術分野でベンゼン環上の置換基として通常用いられている置換基であることができる。環 C のベンゼン環は 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基を有することができる。また, 環 C のベンゼン環の置換基は o (オルト) 位にあることが好ましい。それらの置換基としては, 例えば, 置換若しくは非置換のアルキル基, アルケニル基若しくはアルキニル基, 置換若しくは非置換のシクロアルキル基若しくはシクロアルケニル基, 置換若しくは非置換のアリール基, 置換若しくは非置換の飽和若しくは不飽和の複素環基, 更にはハロゲン原子, 水酸基, アルコキシ基, 置換されたアルコキシ基, アルケニルオキシ基, アルキニルオキシ基, シクロアルキルオキシ基, シクロアルケニルオキシ基, アリールオキシ基, アラルキルオキシ基, アラルケニルオキシ基若しくはアラルキニルオキシ基, メルカプト基, アルキルチオ基, アルケニルチオ基, アルキニルチオ基, シクロアルキルチオ基, シクロアルケニルチオ基, アリールチオ基, アラルキルチオ基, アラルケニルチオ基若しくはアラルキニルチオ基, アルコキシカルボニル基, アルケニルオキシカルボニル基, アルキニルオキシカルボニル基, シクロアルキルオキシカルボニル基, シクロアルケニルオキシカルボニル基, アリールオキシカルボニル基, アラルキルオキシカルボニル基, アラルケニルオキシカルボニル基若しくはアラルキニルオキシカルボニル基, アルキルアミノカルボニル基, 脂肪族若しくは芳香族アシル基若しくはアシルオキシ基, カルバモイル基, カルボキシ基, スルホン基, オキソ基, チオキソ基, シアノ基, ニトロ基, アミノ基, モノ若しくはジ置換されているアミノ基, グアニジノ基, アミジノ基, 置換若しくは非置換のイミノ基を挙げることができる。ベンゼン環の置換基としては, 更に置換若しくは非置換で場合によりヘテロ原子 (例えば, 窒素原子, 酸素原子及び/又は硫黄原子 1 ~ 3 個) を含み, ベンゼン環の隣接する 2 個の炭素原子に結合してベンゼン環と縮合環を形成する 2 価の基, 例えば, 低級アルキレン基, 低級アルケニレン基, 低級アルキニレン基若しくは低級アルキレンジオキシ基を挙げることができる。

【0078】

前記ベンゼン環上の置換基である「置換されたアルキル基」, 「置換されたアルケニル基」, 「置換されたアルキニル基」の置換基としては, 例えば, シクロアルキル基, シクロアルケニル基, 置換若しくは非置換のアリール基, 置換若しくは非置換の飽和若しくは不飽和の複素環基, ハロゲン原子, 水酸基, アルコキシ基, アルケニルオキシ基, アルキニルオキシ基, シクロアルキルオキシ基, シクロアルケニルオキシ基, アリールオキシ基, アラルキルオキシ基, アラルケニルオキシ基若しくはアラルキニルオキシ基, メルカプト基, アルキルチオ基, アルケニルチオ基, アルキニルチオ基, シクロアルキルチオ基, シクロアルケニルチオ基, アリールチオ基, アラルキルチオ基, アラルケニルチオ基若しくはアラルキニルチオ基, アルコキシカルボニル基, アルケニルオキシカルボニル基, アルキニルオキシカルボニル基, シクロアルキルオキシカルボニル基, シクロアルケニルオキシカルボニル基, アリールオキシカルボニル基, アラルキルオキシカルボニル基, アラルケニルオキシカルボニル基若しくはアラルキニルオキシカルボニル基, アルキルアミノカルボニル基, 脂肪族若しくは芳香族アシル基若しくはアシルオキシ基, カルボキシ基, スルホン基, オキソ基, チオキソ基, カルバモイル基, シアノ基, ニトロ基, アミノ基, モノ若しくはジ置換されているアミノ基, 保護されたアミノ基, グアニジノ基, アミジノ基

10

20

30

40

50

、置換若しくは非置換のイミノ基等を挙げることができる。

【0079】

前記、「置換されたアルコキシ基」の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、フタルイミド基等が挙げられる。

【0080】

「置換されたシクロアルキル若しくはシクロアルケニル基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基等が挙げられる。

10

【0081】

「置換されたアリール基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基等が挙げられる。

【0082】

「置換された飽和若しくは不飽和の複素環基」としては、含窒素複素環が好ましく、更に好ましく含窒素芳香族5～6員環（さらに好ましくは、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基若しくはオキサゾリル基）および含窒素飽和4～7員環（さらに好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、ピラゾリジニル基）である。置換基としては低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、水酸基、カルボキシ基等が挙げられる。

20

【0083】

「モノ若しくはジ置換されているアミノ基」の置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基等が挙げられ、これらの基はさらに以下の基等で置換されていてもよい。

【0084】

アミノ基；モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい1-ピペラジニル基，1-イミダゾリジニル基若しくは1-ホモピペラジニル基

30

「置換イミノ基」の置換基としては、アルキル基、アリール基、アラルキル基等が挙げられる。

【0085】

前述した環Cのベンゼン環上の置換基の内、

a) ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されてもよい低級アルキル基，低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基，

b) ハロゲン原子，シアノ基，水酸基，カルボキシ基，低級アルコキシカルボニル基，低級アルカノイル基，低級アルカノイルオキシ基，カルバモイル基，低級アルキルアミノカルボニル基若しくはフタルイミド基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；水酸基；メルカプト基；低級アルキルチオ基

40

c) ハロゲン原子；シアノ基

d) カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイル基；低級アルキルアミノカルボニル基

e) アミノ基；モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基；低級アルカノイルオキシ基；1-ピロリジニル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい1-ピペラジニル基，1-イミダゾリジニル基若しくは1-ホモピペラジニル基，

50

f) シクロアルキル基,

g) 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 水酸基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基,

h) 低級アルキル基, シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいイミダゾリル基, トリアゾリル基, テトラゾリル基, ピロリル基, ピリジル基, ピラジニル基若しくはピリミジニル基が好ましく, さらに好ましくは, 低級アルキル基; 低級アルコキシ基; 水酸基; ハロゲン原子; シクロアルキル基; 低級アルキル基, 低級アルケニル基, 低級アルキニル基, ハロゲン原子, 低級アルコキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 水酸基若しくはカルボキシル基で置換されていてもよいフェニル基; 低級アルキル基で置換されていてもよいイミダゾリル基, トリアゾリル基, テトラゾリル基若しくはピロリル基であり, 最も好ましくは, 非置換若しくは低級アルキル基で置換されたフェニル基である。

【0086】

本明細書中の一般式の定義において特に断らない限り, 「低級」なる用語は, 炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分岐状の炭素鎖を意味する。

【0087】

「アルキル基」としては直鎖若しくは分岐状のアルキル基が挙げられ, 好ましくは低級アルキル基である。「低級アルキル基」は炭素数が 1 ~ 6 個のアルキル基であり例えば, 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-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, イソヘキシル基, 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, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基を挙げることができる。特に, メチル基及びエチル基が好ましい。

【0088】

「アルケニル基」としては直鎖若しくは分岐状のアルケニル基が挙げられ, 好ましくは低級アルケニル基である。「低級アルケニル基」は炭素数が 2 ~ 6 個のアルケニル基であり, 具体的にはビニル基, アリル基, 1-プロペニル基, イソプロペニル基, 1-ブテニル基, 2-ブテニル基, 3-ブテニル基, 2-メチル-1-プロペニル基, 2-メチルアリル基, 1-メチル-1-プロペニル基, 1-メチルアリル基, 1, 1-ジメチルビニル基, 1-ペンテニル基, 2-ペンテニル基, 3-ペンテニル基, 4-ペンテニル基, 3-メチル-1-ブテニル基, 3-メチル-2-ブテニル基, 3-メチル-3-ブテニル基, 2-メチル-1-ブテニル基, 2-メチル-2-ブテニル基, 2-メチル-3-ブテニル基, 1-メチル-1-ブテニル基, 1-メチル-2-ブテニル基, 1-メチル-3-ブテニル基, 1, 1-ジメチルアリル基, 1, 2-ジメチル-1-プロペニル基, 1, 2-ジメチル-2-プロペニル基, 1-エチル-1-プロペニル基, 1-エチル-2-プロペニル基, 1-ヘキセニル基, 2-ヘキセニル基, 3-ヘキセニル基, 4-ヘキセニル基, 5-ヘキセニル基, 1, 1-ジメチル-1-ブテニル基, 1, 1-ジメチル-2-ブテニル基, 1, 1-ジメチル-3-ブテニル基, 3, 3-ジメチル-1-ブテニル基, 1-メチル-1-ペンテニル基, 1-メチル-2-ペンテニル基, 1-メチル-3-ペンテニル基, 1-メチル-4-ペンテニル基, 4-メチル-1-ペンテニル基, 4-メチル-2-ペンテニル基, 4-メチル-3-ペンテニル基等を挙げることができる。

【0089】

「アルキニル基」としては直鎖若しくは分岐状のアルキニル基が挙げられ, 好ましくは低級アルキニル基である。「低級アルキニル基」は, 炭素数が 2 ~ 6 個の直鎖又は分岐状の

10

20

30

40

50

アルキニル基であって、エチニル基，1 - プロピニル基，2 - プロピニル基，1 - ブチニル基，2 - ブチニル基，3 - ブチニル基，1 - メチル - 2 - プロピニル基，1 - ペンチニル基，2 - ペンチニル基，3 - ペンチニル基，4 - ペンチニル基，3 - メチル - 1 - ブチニル基，2 - メチル - 3 - ブチニル基，1 - メチル - 2 - ブチニル基，1 - メチル - 3 - ブチニル基，1，1 - ジメチル - 2 - プロピニル基，1 - ヘキシニル基，2 - ヘキシニル基，3 - ヘキシニル基，4 - ヘキシニル基，5 - ヘキシニル基等を例示することができる。

【0090】

「シクロアルキル基」又は「シクロアルケニル基」は，好ましくは炭素数3～8個のシクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり，例えば，シクロプロピル基，シクロブチル基，シクロペンチル基，シクロヘキシル基，シクロヘプチル基，シクロオクチル基，シクロプロペニル基，シクロブテニル基，シクロペンテニル基，シクロヘキセニル基，シクロヘプテニル基，シクロオクテニル基等であり，シクロヘキシル基又はシクロヘキセニル基がそれぞれ好ましい。

10

【0091】

「アリール基」は，好ましくは炭素数6～14のアリール基であり，例えば，フェニル基，ビフェニル基，ナフチル基，アントリル基，フェナントリル基等であり，フェニル基及びナフチル基が好ましく，特にフェニル基が好ましい。

【0092】

「アルコキシ基」としては，直鎖又は分岐状のアルコキシ基が挙げられ，好ましくは低級アルコキシ基である。

20

【0093】

「低級アルコキシ基」は，好ましくはアルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシ基であり，例えば，メトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基，イソプロキシ基，ブトキシ基，イソブトキシ基，sec - ブトキシ基，tert - ブトキシ基，ペンチルオキシ（アミルオキシ）基，イソペンチルオキシ基，tert - ペンチルオキシ基，ネオペンチルオキシ基，2 - メチルブトキシ基，1，2 - ジメチルプロポキシ基，1 - エチルプロポキシ基，ヘキシルオキシ基等であり，中でもメトキシ基及びイソプロキシ基，特にメトキシ基が好ましい。

【0094】

「アルカノイル基」としては直鎖若しくは分岐状のアルカノイル基が挙げられ，好ましくは低級アルカノイル基である。「低級アルカノイル基」は飽和脂肪族カルボン酸から誘導された炭素数1～6個の低級アシル基であり，例えば，ホルミル基，アセチル基，プロピオニル基，ブチリル基，イソブチリル基，バレリル基，イソバレリル基，ピバロイル基又はヘキサノイル基等が好適である。

30

【0095】

「アルカノイルオキシ基」は好ましくは前記の低級アルカノイル基をアルカノイル部分として含む基であり，例えば，アセトキシ基やプロピオニルオキシ基が挙げられる。

【0096】

「アルカノイルアミノ基」は好ましくは前記の低級アルカノイル基をアルカノイル部分として含む基であり，例えば，アセタミド基やプロピオニルアミノ基が挙げられる。

40

【0097】

「ハロゲン原子」としては，フッ素原子，塩素原子，臭素原子，ヨウ素原子が挙げられる。

【0098】

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は，前記低級アルキル基の具体的な基でモノ又はジ置換されたアミノ基を意味し，具体的には例えばメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，イソプロピルアミノ基，ブチルアミノ基，イソブチルアミノ基，sec - ブチルアミノ基，tert - ブチルアミノ基，ペンチル（アミル）アミノ基，イソペンチルアミノ基，ネオペンチルアミノ基，tert - ペンチルアミノ基，ヘキシルアミノ

50

基などのモノ低級アルキルアミノ基やジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，ジイソプロピルアミノ基，ジブチルアミノ基，ジイソブチルアミノ基，エチルメチルアミノ基，メチルプロピルアミノ基などの対称型若しくは非対称型のジ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

【0099】

「アラルキル基」，「アラルケニル基」又は「アラルキニル基」は，好ましくは上記のアリール部分（特にフェニル基又はナフチル基）と低級アルキル，低級アルケニル又は低級アルキニル部分とからなるアラルキル基，アラルケニル基又はアラルキニル基である。

【0100】

「アルケニルオキシ基」，「アルキニルオキシ基」，「シクロアルキルオキシ基」，「シクロアルケニルオキシ基」，「アリールオキシ基」，「アラルキルオキシ基」，「アラルケニルオキシ基」若しくは「アラルキニルオキシ基」，更に「アルキルチオ基」，「アルケニルチオ基」，「アルキルニルチオ基」，「シクロアルキルチオ基」，「シクロアルケニルチオ基」，「アリールチオ基」，「アラルキルチオ基」，「アラルケニルチオ基」若しくは「アラルキニルチオ基」は，好ましくはアルケニルオキシ基で例示すればアルケニル部分に前記の低級アルケニル基を有する低級アルケニルオキシ基等炭化水素基部分に低級炭化水素鎖を有するそれぞれの基である。

【0101】

「アルコキシカルボニル基」は，好ましくはアルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシカルボニル基であり，例えば，メトキシカルボニル基，エトキシカルボニル基，プロポキシカルボニル基，イソプロポキシカルボニル基，ブトキシカルボニル基，イソブトキシカルボニル基，*sec*-ブトキシカルボニル基，*tert*-ブトキシカルボニル基，ペンチルオキシカルボニル基，イソペンチルオキシカルボニル基，ネオペンチルオキシカルボニル基，*tert*-ペンチルオキシカルボニル基，ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルコールと，カルボニル基とでエステル形成された基を挙げることができる。

【0102】

同様に，「アルケニルオキシカルボニル基」，「アルキニルオキシカルボニル基」，「シクロアルキルオキシカルボニル基」，「シクロアルケニルオキシカルボニル基」，「アリールオキシカルボニル基」，「アラルキルオキシカルボニル基」，「アラルケニルオキシカルボニル基」，「アラルキニルオキシカルボニル基」若しくは「アルキルアミノカルボニル」も，好ましくはそれぞれ，例えばアルケニル部分に前記の低級アルケニル基を有する低級アルケニルオキシカルボニル基等である。

【0103】

「脂肪族アシル基」は，好ましくは飽和若しくは不飽和の低級脂肪酸から誘導された低級アシル基であり，例えば前記の低級アルカノイル基が好適である。「芳香族アシル基」としては，例えば，ベンゾイル基，トルオイル基，サリチル基，ナフトイル基又はフタロイル基を挙げることができる。又，「アシルオキシ基」は，前記の低級アルカノイル基又は芳香族アシル基をアシル部分として含む基であり，例えば，アセトキシ基やホベンゾイルオキシ基等が好適である。

【0104】

「保護されたアミノ基」としては，脂肪族または芳香族アシル基，カルバモイル基，カルバミド基，フタロイル基等で保護されたアミノ基が挙げられ，同様に「アミノ基の保護基」の保護基も脂肪族または芳香族アシル基，カルバモイル基，カルバミド基，フタロイル基等が挙げられる。

【0105】

本発明の製造法により製造し得る目的化合物（I）並びに本発明の新規中間体（IV），（VI），及び（VII）の塩としては，無機酸若しくは有機酸との酸付加塩，あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり，製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては，具体的には塩酸，臭化水素酸，ヨウ化水素酸，硫酸，硝酸若しくはリン酸等の鉱酸，又

10

20

30

40

50

は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エルチアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。更に、4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等との反応で得られる塩であり、好ましくはメチルヨードまたはベンジルクロリド等との塩である。

【0106】

10

また、本発明の製造法により製造される目的化合物(I)並びに本発明新規中間体(IV)、(VI)、及び(VII)には、不斉炭素原子に基づく光学異性体や二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体が存在することがある。本発明はこれら幾何異性体、光学異性体など各種異性体の混合物及び分離されたものを包含する。また、本発明の製造法により製造される目的化合物(I)並びに本発明新規中間体(IV)、(VI)、及び(VII)の化合物には、水和物、各種溶媒和物、互変異性体、結晶多形等が存在する場合もあり、上記化合物はそれらをすべて包含するものである。

【0107】

また、本発明新規中間体(IV)、(VI)、及び(VII)が中間体化合物又は本発明反応に関与しない部位にアミノ基、カルボニル基、ヒドロキシ基、メルカプト基を有する場合には、適当な保護基、すなわち容易にアミノ基、カルボニル基、ヒドロキシ基、メルカプト基に転化可能な官能基に置き換えておくことがその後の製造工程上好ましい場合がある。このような保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いることができる。そのほか、例えば容易にカルボニル基に転化可能な官能基としては、例えばヒドロキシメチレン基(CH-OH)を挙げることができ、このような官能基もカルボニル基の保護基として使用することができる。本発明新規中間体(IV)、(VI)、及び(VII)には、これらの保護基に置き換えられた化合物をも包含される。

20

【0108】

30

【発明の効果】

本発明の製造法は、医薬品として有用性の高い目的化合物(I)又はその塩を収率良く製造し得る工業的な製造法として有用である。

【0109】

また、本発明の新規中間体(IV)、(VI)、及び(VII)は、目的化合物(I)を、収率よく合成するための優れた合成中間体として有用である。

【0110】

【実施例】

以下に実施例として、本発明の製造法による目的化合物の製造例を掲げ、具体的に説明する。

40

【0111】

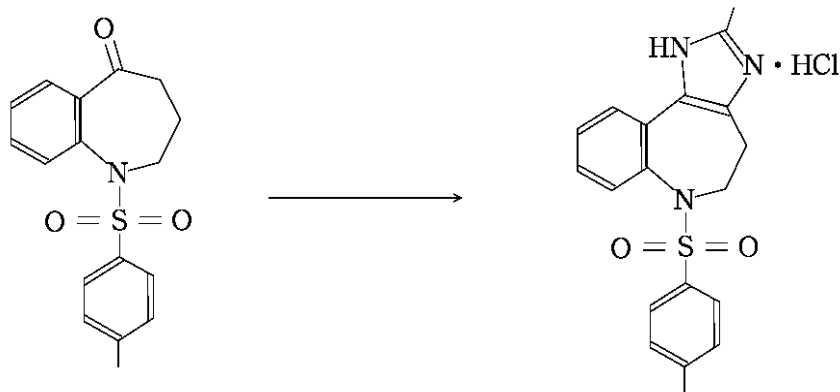
なお、目的化合物の原料化合物には新規なものも含まれており、それらの化合物の製造例についても参考例として説明する。

【0112】

参考例1

【0113】

【化31】



10

【0114】

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 - ベンズアゼピン - 5 - オン 16 g を 240 ml のクロロホルムに溶解し、室温にて臭素 2.61 ml を 80 ml のクロロホルムに溶解した溶液を滴下した。反応液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を 480 ml のクロロホルムに溶解した後、アセトアミジン塩酸塩 24 g および炭酸カリウム 49 g を加え、アルゴン気流下に 20 時間加熱還流した。反応液を冷却した後に水洗を施し、クロロホルム層を取り、これを無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去した後に得られた残渣を 160 ml のエチルアルコールに溶解し、これに 12.7 ml の 4 N 塩酸 - 酢酸エチル溶液を加え、氷冷した。析出した結晶を濾取し、乾燥して 15.7 g の (2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 6 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - イミダゾ [4, 5 - d] [1] ベンズアゼピン塩酸塩を得た。

20

【0115】

融点：> 250

元素分析値 (C₁₉H₁₉N₃O₂S · HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
計算値	58.53	5.17	10.78	8.22	9.09
実験値	58.30	5.36	10.54	8.17	9.04

30

¹H - NMR (δ ppm in DMSO - d₆, TMS 内部標準) :

2.34 (3 H, s), 2.57 (1 H, s),
7.23 (2 H, d), 7.3 - 7.5 (計 5 H),
7.96 (1 H, d).

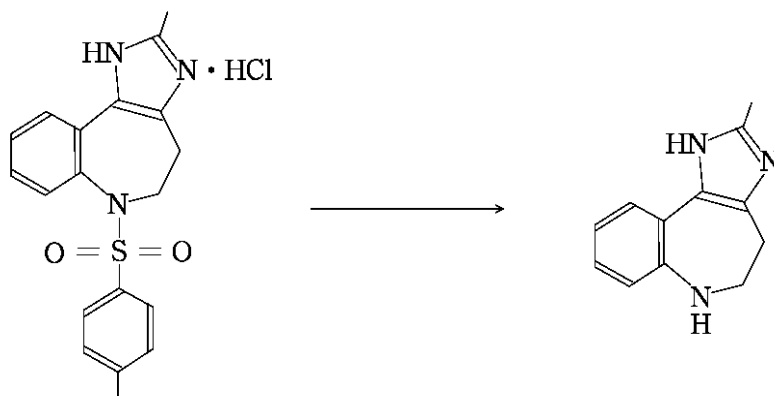
MASS (FAB) : 353 (M⁺ + 1)

参考例 2

【0116】

【化32】

40



10

【0117】

2 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 6 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - イミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピン塩酸塩 8 . 0 g を 4 0 m l の濃硫酸に溶解した後に 7 0 ° の油浴中にて 1 時間加温した。反応液を 1 6 0 m l の氷水中に注ぎ , 温度を 2 0 ° に保ちながら 6 2 g の水酸化ナトリウムを 1 8 5 m l の水に溶解した溶液を加えて塩基性にした。ここに 2 5 0 m l の酢酸エチルを加え , 無機物を濾去した後に分液操作を行なった。酢酸エチル層を取った後に水層を 1 5 0 m l の酢酸エチルにて再度抽出をした。酢酸エチル層を含ませ , これを少量の飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化を行ない , 析出した結晶を濾取後 , 乾燥して 3 . 0 g の 2 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピンを得た。

20

【0118】

融点 : 1 8 0 - 1 8 2 °

元素分析値 (C₁₂H₁₃N₃)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.34	6.56	21.09
実験値	72.25	6.63	20.96

30

¹H - NMR (δ ppm in CDCl₃ , TMS 内部標準) :

2 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 0 0 (2 H , t) ,
3 . 3 6 (2 H , t) , 4 . 3 0 (1 H , br) ,
6 . 6 9 (1 H , t) , 6 . 8 7 (1 H , q) ,
7 . 0 (1 H , m) , 7 . 8 (1 H , br . d) .

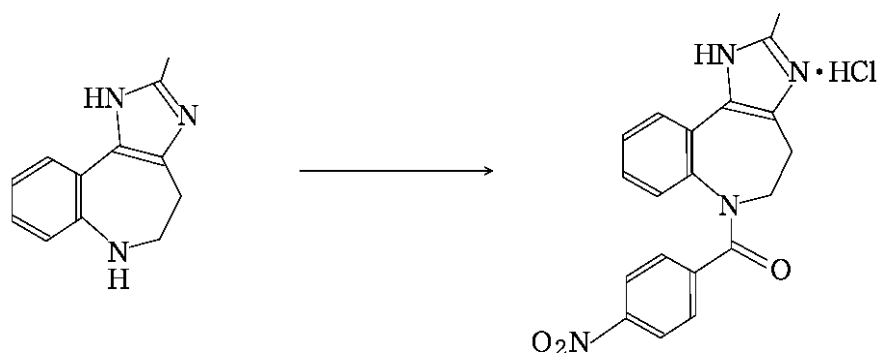
MASS (FAB) : 2 0 0 (M⁺ + 1)

参考例 3

【0119】

【化 3 3】

40



10

【0120】

[その1]

2 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピン 500 mg を 10 ml のアセトニトリルに懸濁し , 0 . 61 ml のピリジンを加え , 氷冷下に 512 mg の p - ニトロベンゾイルクロリドを加えた後に 1 時間加熱還流した。反応液を氷冷し結晶を濾取し , これを少量のアセトニトリルにて洗浄した。これを乾燥して , 900 mg の 2 - メチル - 6 - (4 - ニトロベンゾイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒ

20

【0121】

[その2]

2 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピン 500 mg を 10 ml の N , N - ジメチルホルムアミドに溶解し , 870 mg のピリジン塩酸塩を加え , 氷冷下に 512 mg の p - ニトロベンゾイルクロリドを加えた後に室温に戻し , 3 時間攪拌した。反応液を氷冷し結晶を濾取し , これを少量の N , N - ジメチルホルムアミドにて洗浄した。これを乾燥して , 700 mg の 2 - メチル - 6 - (4 - ニトロベンゾイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピン塩酸塩を得た。

30

【0122】

融点 : > 250

元素分析値 (C₁₉H₁₆N₄O₃ · HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	59.30	4.45	14.56	9.21
実験値	58.94	4.56	14.52	9.17

¹H - NMR (δ ppm in DMSO - d₆ , TMS 内部標準) :

2.71 (3H , s) , 3.13 (2H) , 4.97 (1H) ,
6.94 (1H , d) , 7.08 (1H , t) ,
7.2 - 7.4 (計 3H) , 8.05 (2H , d) ,
8.20 (1H , d) .

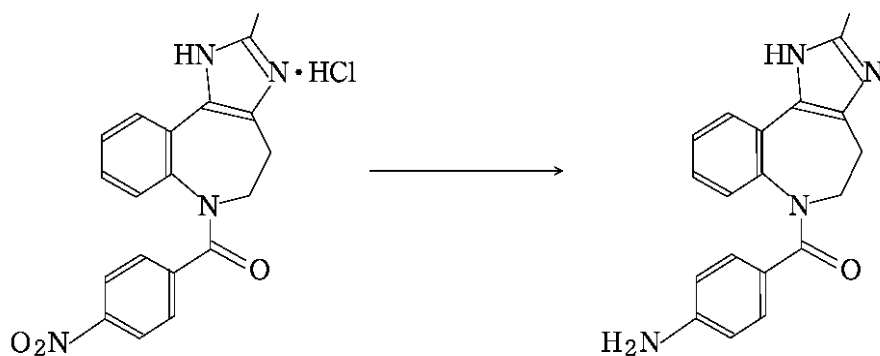
MASS (FAB) : 349 (M⁺ + 1)

参考例 4

【0123】

【化34】

40



10

【 0 1 2 4 】

2 - メチル - 6 - (4 - ニトロベンゾイル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピン塩酸塩 1 . 7 0 g を 3 4 m l のメチルアルコールに懸濁し , 0 . 5 m l のラネーニッケルを加え常圧にて水素添加を行なった。水素の吸収が終了した後に , 反応液を濾過して濃縮した。得られた残渣に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし攪拌を行ない , 析出した固体を濾取して定量的に 6 - (4 - アミノベンゾイル) - 2 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] [1] ベンズアゼピンを得た。

20

【 0 1 2 5 】

融点 : > 2 5 0

元素分析値 ($C_{19}H_{18}N_4O \cdot 0.25H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	70.68	5.78	17.35
実験値	70.77	5.79	17.40

1H - NMR (δ ppm in DMSO - d_6 , TMS 内部標準) :

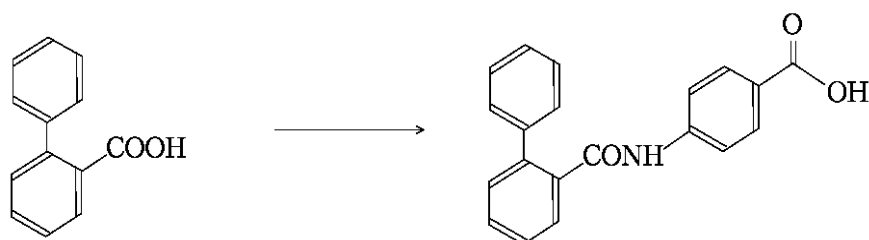
2 . 3 2 (3 H , s) , 2 . 8 6 (2 H , m) ,
3 . 0 4 (1 H , m) , 4 . 9 7 (1 H , m) ,
6 . 2 3 (2 H , d) , 6 . 3 - 6 . 8 (計 3 H) ,
6 . 8 7 (1 H , m) , 7 . 1 6 (1 H , m) ,
8 . 1 (1 H , b r) .

MASS (FAB) : 3 1 9 ($M^+ + 1$)

参考例 5

【 0 1 2 6 】

【 化 3 5 】



40

【 0 1 2 7 】

o - フェニル安息香酸 3 . 0 g を 1 5 m l の塩化メチレンに溶解し , 冷却下に触媒量の N , N - ジメチルホルムアミド及び 1 . 9 8 g の塩化チオニルを加えた。徐々に常温とし同

50

温度で1時間攪拌後減圧下に溶媒を留去した。残渣にベンゼン15mlを加えて再度減圧下に濃縮した。得られた油状物をアセトン20mlに溶解し氷冷下にp-アミノ安息香酸2.08g, N, N-ジメチルアニリン2.02gを加え徐々に常温とした。同温度で1.5時間攪拌後反応液に水20mlを添加し析出物を濾取した。減圧下に乾燥し白色結晶性粉末の4-(ピフェニル-2-イルカルボキサミド)安息香酸4.52gを得た。

【0128】

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in DMSO- d_6 , TMS内部標準):

7.28~7.61 (9H), 7.66 (2H, d),

7.86 (2H, d), 10.57 (1H, s)

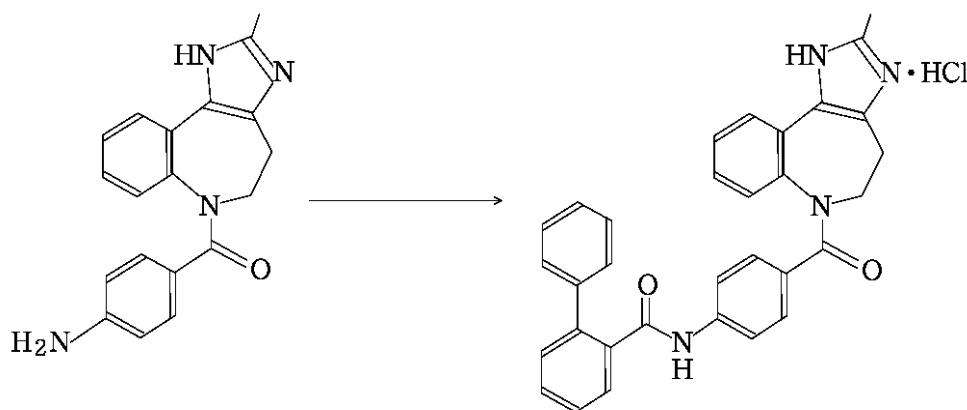
MS (EI): 317 (M^+)

10

実施例1

【0129】

【化36】



20

【0130】

o-フェニル安息香酸373mgをジクロロメタン7.5mlに溶解し、-15℃, 攪拌下に塩化オキザリル0.25mlおよび触媒量のジメチルホルムアミドを加え、2時間かけて室温に戻し、さらに2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、さらに3回ジクロロメタンにて共沸を施した。得られた残渣を5mlのアセトニトリルに溶解し、これを氷冷攪拌下に6-(4-アミノベンゾイル)-2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンズアゼピン500mgおよびピリジン0.38mlのアセトニトリル10mlの懸濁液に滴下した。反応液を室温に戻し、ついで、30分間加熱還流を行なった。反応液を氷冷した後に0.2mlの4N塩酸-酢酸エチルを加えた後にさらに30分間攪拌した。固体を濾取し、これをアセトニトリルにて洗浄した。乾燥後に得られた固体700mgを14mlのエチルアルコールに懸濁し、30分間加熱還流した。懸濁液を室温に戻しこれを濾取して620mgの4'-[(2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンズアゼピン-6-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩を得た。

30

40

【0131】

融点: >250

元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	70.07	5.24	10.21	6.46
実験値	70.01	5.33	10.00	6.23

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in DMSO- d_6 , TMS内部標準):

2.68 (3H, s), 2.98 (1H, t),

50

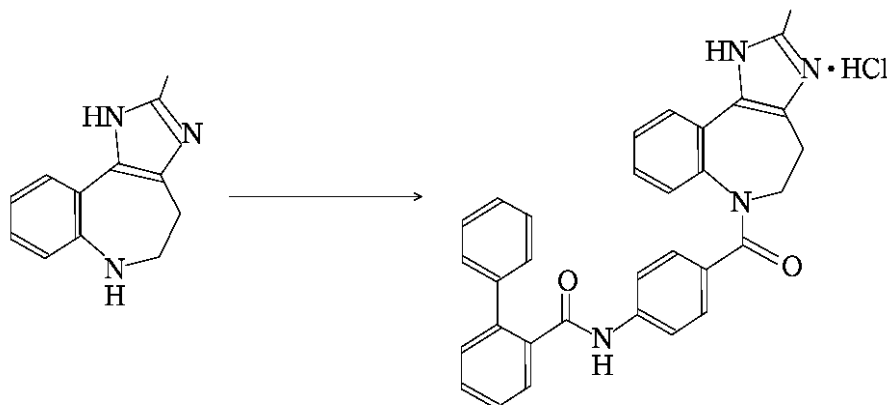
3.12 (2H, m), 4.99 (1H, m),
 6.8 - 7.0 (計3H), 7.13 (1H, t),
 7.2 - 7.6 (計12H), 8.11 (1H, d),
 10.30 (1H, s), 14.7 (計2H).

MASS (FAB): 499 ($M^+ + 1$)

実施例 2

【0132】

【化37】



10

20

【0133】

4 - (2 - フェニルベンズアミド)安息香酸 0.96 g, 乾燥テトラヒドロフラン 9.6 ml, N, N - ジメチルホルムアミド 3 滴の懸濁液に氷冷下塩化チオニル 0.414 g を加える。反応液を室温としてさらに 1 時間攪拌した後減圧下に溶媒を留去する。残渣にトルエン 20 ml を加えて再び減圧下に溶媒留去し得られた残渣を 7.5 ml の乾燥アセトニトリルに加熱溶解した後室温として酸クロリド溶液とする。

【0134】

2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - d] [1] ベンズアゼピン 0.5 g, 乾燥アセトニトリル 15 ml, ピリジン 0.608 ml の懸濁液に氷冷下, 先に調整した酸クロリド溶液を加える。室温とした後約 1 時間加熱還流する。反応液を冷却した後 4 N 塩酸 - 酢酸エチル 0.3 ml を加えて攪拌し析出固体を濾取, 乾燥して粗製物 1.18 g を得た。

30

【0135】

このものを 10 ml のエタノールに懸濁して 30 分加熱還流した後冷却, 濾取乾燥して 0.79 g の 4' - [(2 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - d] [1] ベンズアゼピン - 6 - イル)カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド塩酸塩を得た。

【0136】

ここで得られたものの物性, 各種スペクトルデータは実施例 1 で得られたものと一致した。

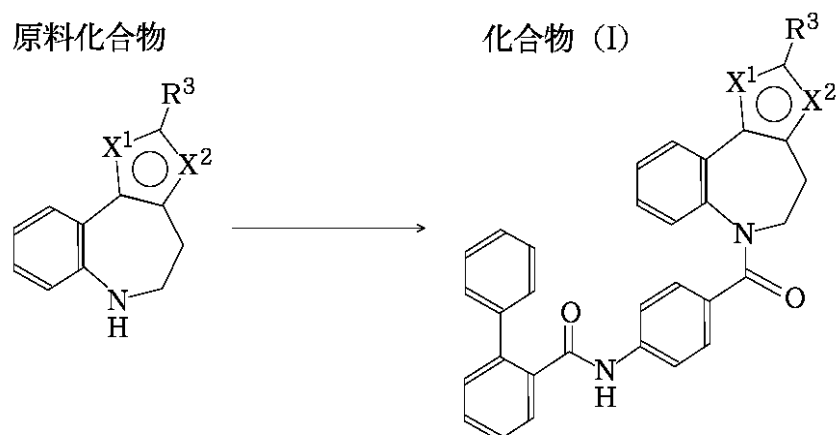
40

【0137】

下表の原料化合物を用いて, 実施例 2 と同様に対応する化合物 (I) を合成できる。尚, 下表の原料化合物は参考例 1 ~ 2 と同様にして製造される。

【0138】

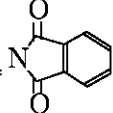
【化38】



10

【 0 1 3 9 】

【 表 1 】

原料化合物	X ¹	X ²	R ³
化合物 A	—NH—	= N—	—C ₂ H ₅
B	—NH—	= N—	—n—C ₃ H ₇
C	—NH—	= N—	—CH ₂ — 
D	—NH—	= N—	
E	= N—	—S—	—N(CH ₃) ₂
F	= N—	—S—	—CH ₃
G	—O—	= N—	—CH ₃
H	—NH—	= N—	—(CH ₂) ₄ N 

20

30

40

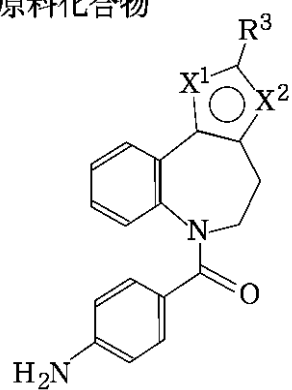
【 0 1 4 0 】

下表の原料化合物を用いて、実施例 1 と同様に対応する化合物 (I) を合成できる。尚、
 下表の原料化合物は参考例 3 ~ 4 と同様にして製造される。

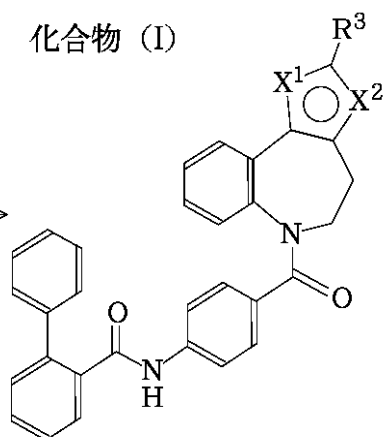
【 0 1 4 1 】

【 化 3 9 】

原料化合物



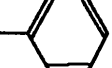
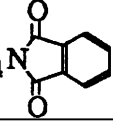
化合物 (I)



10

【 0 1 4 2 】

【 表 2 】

原料化合物	X ¹	X ²	R ³
化合物 A'	—NH—	= N—	—C ₂ H ₅
B'	—NH—	= N—	—n—C ₃ H ₇
C'	—NH—	= N—	—CH ₂ — 
D'	—NH—	= N—	
E'	= N—	—S—	—N(CH ₃) ₂
F'	= N—	—S—	—CH ₃
G'	—O—	= N—	—CH ₃
H'	—NH—	= N—	—(CH ₂) ₄ N— 

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 山崎 敦城
茨城県水戸市三の丸 1 - 7 - 2 9 - 5 0 6
- (72)発明者 田中 昭弘
茨城県土浦市永国 1 1 5 0 - 2

審査官 胡田 尚則

- (56)参考文献 V. PEESAPATI, et.al, ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INTERNATIONAL, 1 9 9 3 年, Vo
l.25, No.5, p.602-606
- GEORGE R. PROCTOR, et.al, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1 9
7 8 年, (8), p.862-870

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D487/04 150
C07D498/04 108
C07D513/04 391
CA(STN)
REGISTRY(STN)