

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 2 月 24 日(24.02.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/021676 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 243/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/064040
- (22) 国際出願日: 2010 年 8 月 20 日(20.08.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
61/235988 2009 年 8 月 21 日(21.08.2009) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 辻森 久元 (TSUJIMORI, Hisayuki) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 平良 伸一 (TAIRA, Shinichi) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1

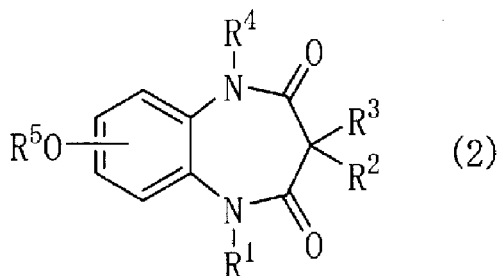
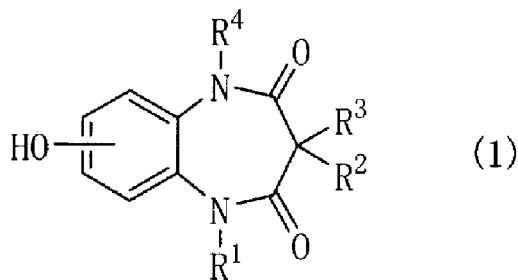
-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 湯川 浩孝 (YUKAWA, Hirotaka) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 阿部 薫 (ABE, Kaoru) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sae-gusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING BENZO[B][1,4]DIAZEPINE-2,4-DIONE COMPOUND

(54) 発明の名称: ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン化合物の製造方法



(57) Abstract: Provided is a process for industrially advantageously, easily, and efficiently producing a key intermediate for a benzo[b][1,4]diazepine-2,4-dione compound that is a therapeutic agent for arrhythmia. The process is for producing a compound represented by general formula (1) (wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same or different and each represents a hydrogen atom or a lower alkyl), and is characterized by eliminating the protective group (R⁵) of a compound represented by general formula (2) (wherein R¹, R², R³, and R⁴ are the same as defined above, and R⁵ represents a protective group for the hydroxy group).

(57) 要約: 本発明は、不整脈の治療薬であるベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン化合物の鍵中間体を、工業的に有利に、簡便かつ効率的に製造する方法を提供する。一般式 (1) [式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。] で表される化合物の製造方法であって、一般式 (2) [式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記に同じ。R⁵は水酸基の保護基を示す。] で表される化合物の保護基 (R⁵) を脱保護することを特徴とする製造方法。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン化合物の製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、医薬品等の製造中間体として有用なベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン化合物の製造方法、及び該製造方法に使用される原料化合物に関する。

背景技術

[0002] 心房細動（以下「AF」という）は、臨床診療で最も一般的に認められる不整脈である。AFは、致死性の不整脈ではないものの、心原性脳塞栓症の原因となることから生命予後及びQOLに大きな影響を及ぼす不整脈と認識されてきている。AFの発症は、加齢と共に増大すること、及び発作を繰り返してAFが慢性化（重症化）することが知られている（非特許文献1及び非特許文献2）。

[0003] 洞調律への回復が困難となり心原性脳塞栓症リスクが増大するAFの慢性化を防ぐためには、早期の除細動及びその後の再発予防（洞調律の維持）が必要である。薬物療法として抗不整脈薬（クラスI群及びIII群）が主に用いられているが、治療効果は不十分であり、催不整脈作用等の副作用も大きな問題となっている（非特許文献3）。

[0004] AFは、心房内伝導遅延、心房不応期の短縮及び不均一性が発生基盤となり、心房性期外収縮が引き金となって発症している（非特許文献4）。心房筋の不応期を延長することにより、心房細動の停止（除細動）又は発生の予防が可能となることが知られている。哺乳類心筋の活動電位持続時間は、電位依存性の K^+ チャネルによって主に決定されている。 K^+ チャネルを阻害することにより、心筋の活動電位持続時間が延長し、その結果不応期が延長することが知られている（非特許文献5）。クラスIII群の抗不整脈薬（例えば、ドフェチリド等）の作用機序はHERGでコードされた K^+ 電流（ I_{Kr} ）を

阻害することにあるが、 I_{K_r} は心房だけでなく心室にも存在するため、torsades de pointes等の心室性不整脈を引き起こす危険性を有している（非特許文献6）。

[0005] 一方、ヒトの心房のみに特異的に発現する K^+ チャネルとして、 $K_v1.5$ でコードされた、 K^+ 電流（ $I_{K_{ur}}$ ）が発見されている（非特許文献7、非特許文献8及び非特許文献9）。また、ヒトにおいて心房特異的に発現する K^+ チャネルとして、 $GIRK1$ 及び $GIRK4$ という2つの遺伝子によってコードされたムスカリン性 K 電流（ $I_{K_{Ach}}$ ）が知られている（非特許文献10）。そのため、心室筋の活動電位持続時間延長による不整脈作用を除外するためには、心房筋に対して選択的に作用する $I_{K_{ur}}$ 電流（ $K_v1.5$ チャネル）又は $I_{K_{Ach}}$ 電流（ $GIRK1/4$ チャネル）を選択的に遮断する薬剤が有効であると考えられている。

[0006] 本出願人は、上記の $K_v1.5$ チャネル又は $GIRK1/4$ チャネルを選択的に遮断することができる化合物の探索を行った結果、新規なベンゾ[*b*][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン化合物が所望の化合物になり得ることを見出し、該化合物について特許出願を行っている（特許文献1）。なお、特許文献1は、本件国際特許出願の優先権の基礎となる米国仮出願61/235988の出願日（2009年8月21日）において未公開であった。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：WO 2009/104819；2009年8月27日公開（PCT/JP2009/053623；2009年2月20日出願）

非特許文献

[0008] 非特許文献1：The Journal of American Medical Association, 285, 2370-2375（2001）

非特許文献2：Circulation, 114, 119-123（2006）

非特許文献3：Am. J. Cardiol., 72, B44-B49（1993）

非特許文献4 : Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4, 899-910 (2005)

非特許文献5 : Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5, 1034-49 (2006)

非特許文献6 : Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001)

非特許文献7 : Cric. Res., 73, 1061-1076 (1993)

非特許文献8 : J. Physiol., 491, 31-50 (1996)

非特許文献9 : Cric. Res., 80, 572-579 (1997)

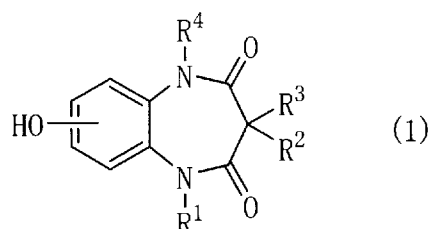
非特許文献10 : Nature 374, 135-141 (1995)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 特許文献1に記載の新規ベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン化合物は不整脈の治療薬として有用であり、一般式 (1)

[0010] [化1]



[0011] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表される化合物（鍵中間体）を経由して製造される。そのため、一般式 (1) で表される化合物を簡便かつ効率的に製造する方法が望まれていた。本発明の目的は、工業的に有利であり、簡便かつ効率的な一般式 (1) で表される化合物の製造方法、及び該製造方法に使用される原料化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

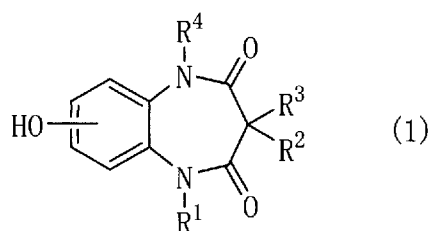
[0012] 本発明者は、上記の課題を解決すべく一般式 (1) で表される化合物の製造方法について鋭意研究を重ねた結果、入手容易な 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン、2, 6-ジフルオロニトロベンゼン等を出発原料に用いて、エ

業的に有利に、簡便且つ効率的に所望の一般式（１）で表される化合物に導くことができることを見出した。本発明は、かかる知見に基づき完成されたものである。

[0013] 本発明は、下記の項１～７に示す、ベンゾ〔b〕〔１，４〕ジアゼピン-２，４-ジオン化合物の製造方法、及び該製造方法に使用される原料化合物を提供する。

[0014] 項１． 一般式（１）

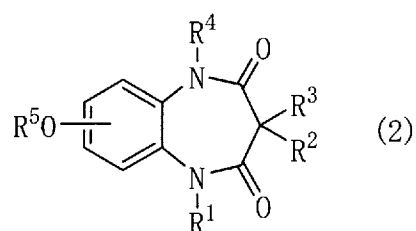
[0015] [化2]



[0016] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式（２）

[0017] [化3]



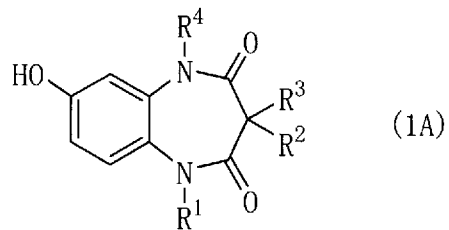
[0018] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物の保護基（ R^5 ）を脱保護することを特徴とする製造方法。

[0019] 項２． 一般式（１Ａ）

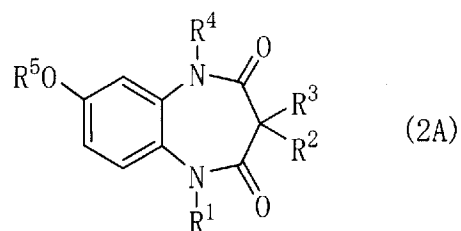
[0020]

[化4]

[0021] [式中、R¹、R²、R³及びR⁴は前記に同じ。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式（2A）

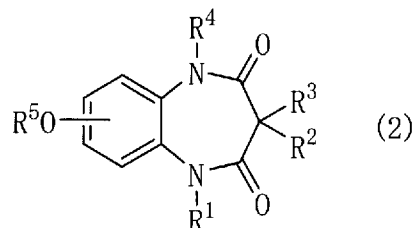
[0022] [化5]

[0023] [式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は前記に同じ。]で表される化合物の保護基（R⁵）を脱保護することを特徴とする項1に記載の製造方法。

[0024] 項3. R⁵が置換されていてもよいベンジル基であり、接触水素還元剤の存在下に還元して置換されていてもよいベンジル基を脱保護する項1又は2に記載の製造方法。

[0025] 項4. 一般式（2）

[0026] [化6]

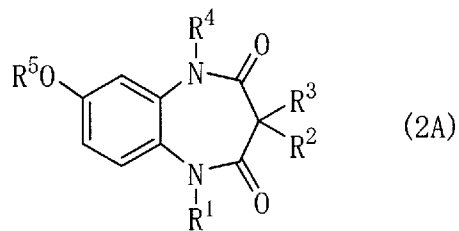


[0027] [式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。R⁵は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物。

[0028] 項 5. 一般式 (2A)

[0029] [化7]

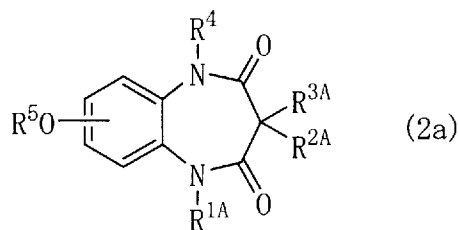


[0030] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物。

[0031] 項 6. 一般式 (2a)

[0032] [化8]

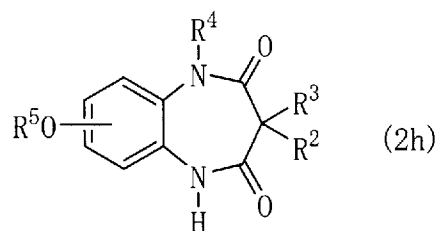


[0033] [式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、同一又は異なって、低級アルキル基を示す。 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

で表される項 4 に記載の化合物。

[0034] 項 7. 一般式 (2h)

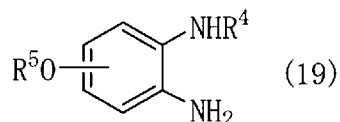
[0035] [化9]



[0036] [式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式（１９）

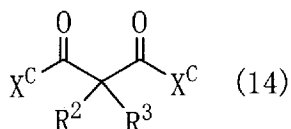
[0037] [化10]



[0038] [式中、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

で表される化合物又はその塩、及び一般式（１４）

[0039] [化11]



[0040] [式中、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 X^{C} は、同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表される化合物を反応させることを特徴とする製造方法。

発明の効果

[0041] 本発明の製造方法によれば、一般式（１）で表されるベンゼン環上に水酸基を有するベンゾ〔b〕〔１，４〕ジアゼピン-２，４-ジオン化合物を、工業的に有利に、簡便且つ効率的に製造することができる。

発明を実施するための形態

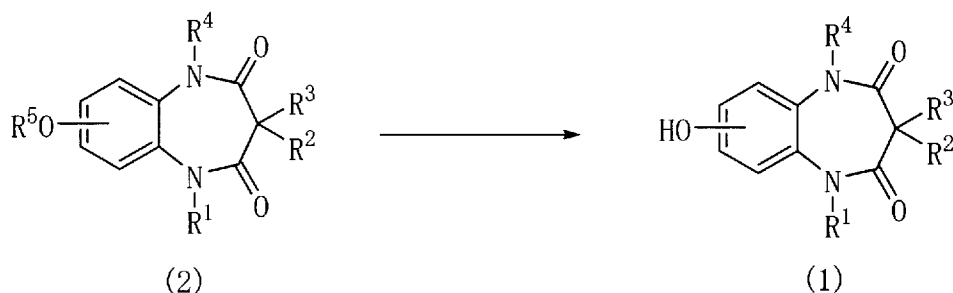
[0042] 以下、本発明の一般式（１）で表されるベンゾ〔b〕〔１，４〕ジアゼピン-２，４-ジオン化合物の製造方法について、以下に詳細に説明する。

[0043] 一般式（２）で表される化合物を一般式（１）で表される化合物に導く反応は、適当な溶媒中、保護基（ R^5 ）を脱保護することにより行うことができる。

[0044] 反応式－１

[0045]

[化12]



[0046] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。特に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル基等の炭素数1～4のアルキル基が好ましい。

[0047] R^5 で示される水酸基の保護基としては、例えば、置換されていてもよいベンジル基が挙げられる。

[0048] 置換されていてもよいベンジル基の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、フェニル基、アシル基等が挙げられる。ベンジル基のベンゼン環は、これらから選ばれる少なくとも1～5個（特に1～3個）の置換基で置換されていてもよい。

[0049] 低級アルキル基としては、上記の R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 で示される低級アルキル基の中から選択することができる。

[0050] 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。

[0051] 低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基が挙げられる。特に、炭素数1～4のアルコキシ基が好ましい。

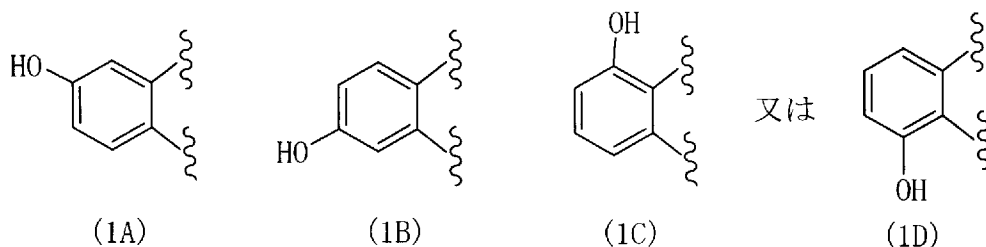
[0052] アシル基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ヘキサノイル、ピバロイル基等の低級（例えば、炭素数1～6）アルカノイル基；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の低級（例えば、炭素数 1～6）アルコキシカルボニル基；ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル基等のアロイル基；ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等の適切な置換基で置換されていてもよいアリール低級（例えば、炭素数 1～6）アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

[0053] 置換されていてもよいベンジル基の好適な例としては、ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2, 6-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、クロロベンジル、フルオロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、2, 6-ジフルオロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、p-アセチルベンジル基等が挙げられる。

[0054] 一般式（1）で表される化合物において、ベンゼン環上の水酸基の結合位置は特に限定はなく、一般式（1）で表される化合物は下記の一般式（1A）～（1D）で表される化合物を包含する。好ましくは一般式（1A）又は（1B）で表される化合物である。なお、式中、波線は構造式を省略する意味を表す。

[0055] [化13]

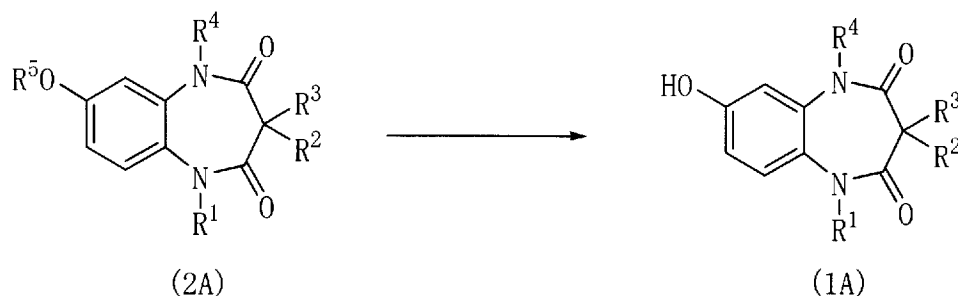


[0056] 上記反応式－1のうち好ましい具体例として、次の反応式－1Aが挙げられる。

[0057] 反応式－1A

[0058]

[化14]



[0059] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

本反応の典型例である、 R^5 がベンジル基である場合について以下に説明する。一般式(2)で表される化合物を一般式(1)で表される化合物に導く反応は、適当な溶媒中、接触水素還元剤の存在下に還元(脱ベンジル化)することにより行うことができる。

[0060] 溶媒としては、還元反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定はなく、例えば、蟻酸、酢酸等のカルボン酸類；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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級(例えば、炭素数1~6)アルコール類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の炭素数1~3のアルコール類である。

[0061] 接触水素還元剤としては、例えば、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、白金-炭素、白金、白金黒、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。

[0062] 接触水素還元剤の使用量は、典型的には、一般式(2)で表される化合物に対して通常0.1~40重量%、好ましくは1~20重量%である。

[0063] 該反応は、通常、1~20気圧、好ましくは1~10気圧、より好ましくは1~5気圧の水素雰囲気中で行うことができる。反応温度は、通常-20

～150℃、好ましくは0～100℃である。該反応は一般に0.5～100時間程度で終了する。また、該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

[0064] 上記の反応式－1において、ベンゼン環上の水酸基の保護基として上記所定の保護基（R⁵）を採用することを特徴とする。これにより、一般式（2）で表される化合物の製造にいたる工程でベンゼン環上の水酸基を適切に保護し、その後、温和な条件で脱保護して一般式（1）で表される化合物に効率的に導くことができる。上記保護基（R⁵）のうち、特に置換されていてもよいベンジル基が好適である。

[0065] 一般式（2）で表される化合物は、後述する一般式（2a）～（2i）で表される化合物を包含する。一般式（2a）～（2i）で表される化合物は、上記の脱保護反応により、それぞれ対応するフェノール性水酸基を有する化合物（1a）～（1i）に変換される。

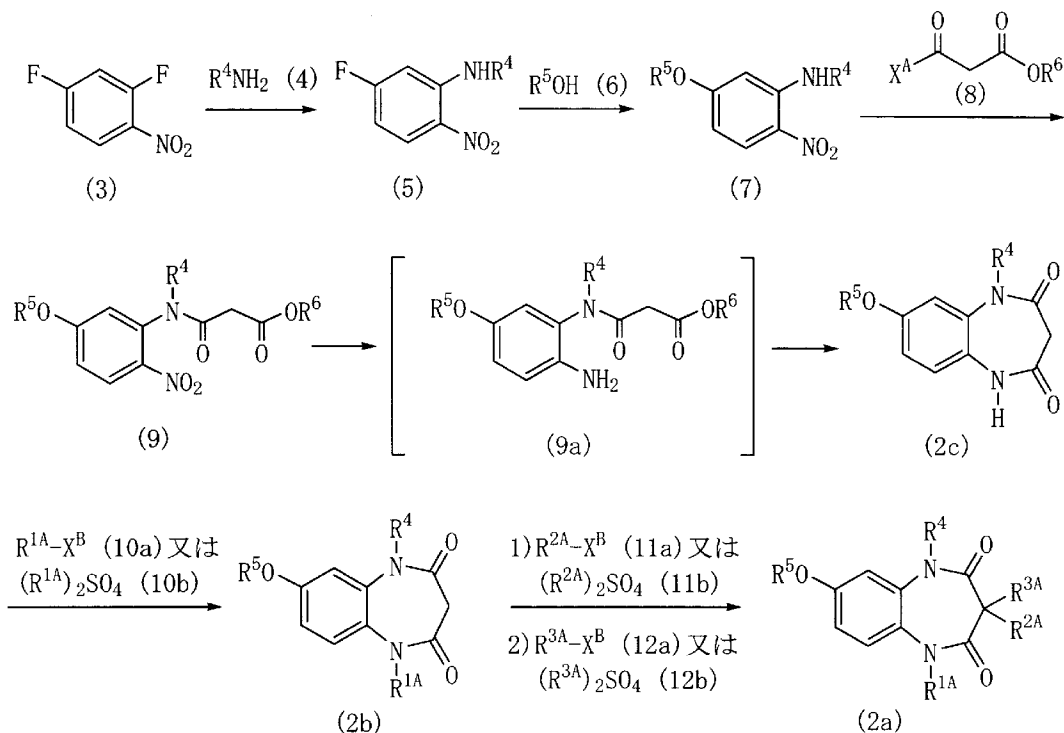
[0066] 次に、一般式（2a）～（2i）で表される化合物の製造方法を以下に説明する。

[0067] 一般式（2a）～（2c）で表される化合物は、例えば、反応式－2に記載される工程により製造することができる。

[0068] 反応式－2

[0069]

[化15]



[0070] [式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。 R^6 は低級アルキル基を示す。 X^A はハロゲン原子を示す。 X^B は脱離基を示す。]

R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。特に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル基等の炭素数1～4のアルキル基が好ましい。

[0071] R^6 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。特に、メチル、エチル、イソプロピル基等の炭素数1～3のアルキル基が挙げられる。

[0072] X^A で示される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。好ましくは塩素原子である。

[0073] X^B で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、有機スルホニルオキシ基（例えば、*p*-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ノナフロブタンスルホニル等）等が挙げられる。好ましくはヨウ素原子、*p*-トルエンスルホニルオキシ基である。

[0074] 化合物（３）→（５）：

一般式（３）で表される化合物と一般式（４）で表される化合物との反応は、適当な溶媒中で行うことができる。

[0075] 溶媒としては、例えば、水；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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級（例えば、炭素数１～６）アルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、水；メタノール、エタノール等の炭素数１～３のアルコール類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒である。

[0076] 一般式（３）で表される化合物と一般式（４）で表される化合物との使用割合は、通常前者１モルに対して、後者を０．５～１０モル、好ましくは０．８～１０モル、より好ましくは１．８～５．０モルとすればよい。

[0077] 該反応の反応温度は、通常、－２０～１５０℃、好ましくは－２０～１００℃である。該反応は一般に０．５～１０時間程度で終了する。

[0078] 化合物（５）→（７）：

一般式（５）で表される化合物と一般式（６）で表される化合物との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下、さらに必要に応じ層間移動触媒の存在下に行うことができる。

[0079] 溶媒としては、例えば、水；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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族

炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級（例えば、炭素数1～6）アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0080] 塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基の中から広く使用することができる。無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸物；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；ナトリウムアミド等のアルカリ金属アミド；水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5（DBN）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7（DBU）、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）等が挙げられる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用することができる。

[0081] 塩基性化合物の使用量は、一般式（5）で表される化合物1モルに対して、通常0. 5～10モル、好ましくは0. 5～6モルである。

[0082] 一般式（5）で表される化合物と一般式（6）で表される化合物との使用割合は、通常前者1モルに対して、後者を0. 5～10モル、好ましくは0. 8～5. 0モル、より好ましくは0. 9～3. 0モルとすればよい。

[0083] 層間移動触媒は反応を促進するために用いることができ、例えば、第4級

アンモニウム塩、ホスホニウム塩、ピリジニウム塩等が挙げられる。

[0084] 第4級アンモニウム塩としては、例えば、炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれた基が窒素原子に結合した第4級アンモニウム塩を挙げることができる。

[0085] 第4級アンモニウム塩の具体例として、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムアイオダイド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、亜硫酸水素テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、トリブチルメチルアンモニウムクロリド、トリブチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムクロリド、テトラペンチルアンモニウムブロミド、テトラヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクチルアンモニウムクロリド、メチルトリヘキシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルオクタデカニルアンモニウムクロリド、メチルトリデカニルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、フェニルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。

[0086] ホスホニウム塩としては、例えば、炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基がリン原子に結合したホスホニウム塩を挙げることができる。ホスホニウム塩の具体例として、テトラブチルホスホニウムクロリド等が挙げられる。

[0087] ピリジニウム塩としては、例えば、炭素数1～18の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が窒素原子に結合したピリジニウム塩を挙げることができる。斯かるピリジニウム塩の具体例として、1-ドデカニルピリジニウムクロリド等が挙げられる。

[0088] 上記相間移動触媒は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

[0089] 相間移動触媒の使用量は、一般式(5)で表される化合物1モルに対して

、通常0.01～1モル、好ましくは0.02～0.5モルである。

[0090] 上記反応は、通常－10～150℃、好ましくは0～120℃にて行われ、通常0.5～80時間にて終了する。必要に応じ、公知の塩形成方法を用いて、塩酸塩、1/2硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の塩に変換することもできる。

[0091] 化合物(7)→(9)：

一般式(7)で表される化合物又はその塩と一般式(8)で表される化合物の反応は、適当な溶媒中に行うことができる。

[0092] 溶媒としては、例えば、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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類である。

[0093] 一般式(8)で表される化合物の使用量は、一般式(7)で表される化合物1モルに対して、通常0.5～2モル、好ましくは0.7～1.3モル、より好ましくは0.9～1.2モルである。

[0094] 上記反応は、通常0～150℃、好ましくは0～120℃にて行われ、通常1～80時間にて終了する。

[0095] 化合物(9)→(9a)：

一般式(9)で表される化合物を一般式(9a)で表される化合物へ導く反応は、適当な溶媒中、接触水素還元剤の存在下に行うことができる。

[0096] 溶媒としては、還元反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定はなく、例えば、蟻酸、酢酸等のカルボン酸類；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メチルエーテル、エチレング

リコールジメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級（例えば、炭素数 1～6）アルコール類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；*N,N*-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の炭素数 1～3 のアルコール類である。

[0097] 接触水素還元剤としては、例えば、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、白金-炭素、白金、白金黒、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。

[0098] 接触水素還元剤の使用量は、典型的には、一般式（9）で表される化合物に対して通常 0.1～40 重量%、好ましくは 1～20 重量%である。

[0099] さらに、接触水素還元剤の触媒活性を減弱させ得る物質（即ち被毒物質）を添加することが好適である。該被毒物質としては、例えば、ジフェニルスルフィド、ジメチルスルフィド等のスルフィド類；ジピリジル、エチレンジアミン等が挙げられる。好ましくはジフェニルスルフィドである。これにより、一般式（9）で表される化合物の R⁵がベンジル基の場合でも、脱ベンジル化を起こさずにニトロ基を選択的に還元してアミノ基に変換することができる。

[0100] 被毒物質を使用する場合、その使用量は、典型的には、一般式（9）で表される化合物 1 モルに対して、通常、0.0001～0.2 モル、好ましくは 0.001 モル～0.1 モルである。

[0101] 該反応は、通常、0.5～20 気圧、好ましくは 1～10 気圧、より好ましくは 1～5 気圧の水素雰囲気中で行うことができる。反応温度は、通常 -20～50℃、好ましくは -10～40℃である。該反応は一般に 0.5～100 時間程度で終了する。

[0102] 一般式（9a）で表される化合物は粗生成物のまま次の閉環反応に供することができる。

[0103] 化合物 (9 a) $\rightarrow$ (2 c) :

一般式 (9 a) で表される化合物を一般式 (2 c) で表される化合物へ導く反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行うことができる。

[0104] 溶媒としては、閉環反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定はなく、例えば、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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等；又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類である。

[0105] 塩基性化合物としては、公知の無機塩基及び有機塩基の中から広く使用することができる。無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸物；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等；ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられる。有機塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等が挙げられる。これらの塩基性化合物は、1種単独で又は2種以上混合して使用することができる。

[0106] 塩基性化合物の使用量は、一般式 (9 a) で表される化合物 1 モルに対して、通常、0. 001 ~ 10 モル、好ましくは 0. 2 ~ 2 モルである。特に、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムビストリメチルシリルアミド

、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基性化合物を用いた場合には、該塩基性化合物の使用量は、化合物（9 a）1モルに対し、通常0.1～0.8モル程度の触媒量でよい。

[0107] 化合物（2 c）→（2 b）：

一般式（2 c）で表される化合物と、一般式（10 a）又は（10 b）で表される化合物（以下、低級アルキル化剤（10）と表記する）との反応は、無溶媒又は通常の不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下、さらに必要に応じ層間移動触媒の存在下に行うことができる。

[0108] 不活性溶媒としては、例えば、水；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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級（例えば、炭素数1～6）アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ヘキサメチリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤；又はこれらの混合溶媒等を使用できる。

[0109] 塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸物；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等；ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5（DBN）、1

、 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を使用できる。これらの塩基性化合物は、1 種単独で又は 2 種以上混合して使用される。

[0110] 塩基性化合物の使用量は、一般式 (2 c) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0. 5 ~ 10 モル、好ましくは 0. 5 ~ 6 モルである。

[0111] 層間移動触媒は反応を促進するために用いることができ、例えば、反応式-2 の化合物 (5) から (7) へ変換する工程で用いた層間移動触媒 (第 4 級アンモニウム塩、ホスホニウム塩、ピリジニウム塩等) を用いることができる。相間移動触媒の使用量は、化合物 (2 c) 1 モルに対して、通常 0. 01 ~ 1 モル、好ましくは 0. 01 ~ 0. 5 モルである。

[0112] また上記反応は、必要に応じて反応促進剤として、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化アルカリ金属化合物を反応系内に添加して行うことができる。ヨウ化アルカリ金属化合物の使用量は、化合物 (2 c) 1 モルに対して、通常 0. 1 ~ 10 モル、好ましくは 0. 8 ~ 3. 0 モルである。

[0113] 一般式 (2 c) で表される化合物と低級アルキル化剤 (10) との使用割合は、通常前者 1 モルに対して、後者を少なくとも 1 モル、好ましくは 1 ~ 1. 5 モル、より好ましくは 1 ~ 1. 3 モルとすればよい。

[0114] 上記反応は、通常 -20 °C ~ 100 °C、好ましくは 0 °C ~ 80 °C の温度条件下、0. 5 ~ 80 時間程度にて終了する。

[0115] 化合物 (2 b) → (2 a) :

一般式 (2 b) で表される化合物と、一般式 (11 a) 又は (11 b) で表される化合物 (以下、低級アルキル化剤 (11) と表記する) との反応、及び、これにより得られた化合物と一般式 (12 a) 又は (12 b) で表される化合物 (以下、低級アルキル化剤 (12) と表記する) との反応は、前記反応式-2 における、一般式 (2 c) で表される化合物と低級アルキル化剤 (10) との反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0116] ここで、低級アルキル化剤 (11) における低級アルキル基 (R^{2A}) と、

低級アルキル化剤（１２）における低級アルキル基（ R^{3A} ）とが異なる場合には、一般式（２ｂ）で表される化合物１モルに対して、低級アルキル化剤（１１）を０．５モル以上（特に０．５～１．５モル）、次いで低級アルキル化剤（１２）を１モル以上（特に１～３モル）段階的に反応させることができる。

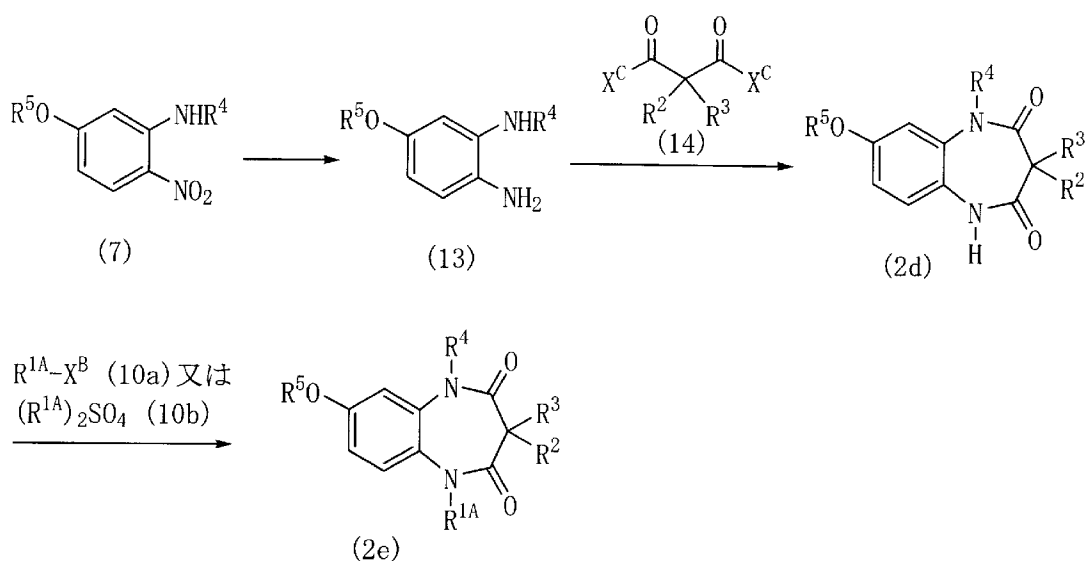
[0117] 低級アルキル化剤（１１）における低級アルキル基（ R^{2A} ）と、低級アルキル化剤（１２）における低級アルキル基（ R^{3A} ）とが同じ場合には、化合物（２ｂ）１モルに対して、低級アルキル化剤（１１）及び／又は（１２）を合計２モル以上（特に２～５モル）用いて、一段階に反応させることができる。

[0118] 上記反応式－２に示す各工程を経て、一般式（２ａ）～（２ｃ）で表される化合物を製造することができる。

[0119] 一般式（２ｄ）及び（２ｅ）で表される化合物は、例えば、反応式－３に記載される工程により製造することができる。

[0120] 反応式－３

[0121] [化16]



[0122] [式中、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X^B は前記に同じ。 X^C は、同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

X^oで示される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、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは塩素原子である。

[0123] 化合物 (7) → (13) :

一般式 (7) で表される化合物を一般式 (13) で表される化合物へ導く反応は、前記反応式-2における、一般式 (9) で表される化合物を一般式 (9a) で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。得られた一般式 (13) で表される化合物は、必要に応じ、公知の塩形成方法を用いて、塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の塩に変換することもできる。塩にすることにより、一般的に不安定である一般式 (13) で表されるフェニレンジアミン化合物を安定に取得することができる。

[0124] 化合物 (13) → (2d) :

一般式 (13) で表される化合物と一般式 (14) で表される化合物の反応は、前記反応式-2における、一般式 (7) で表される化合物を一般式 (9) で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0125] 具体的には、一般式 (13) で表される化合物又はその塩と一般式 (14) で表される化合物の反応は、適当な溶媒中に行うことができる。

[0126] 溶媒としては、例えば、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メチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アセトニトリル等の極性溶剤、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類である。

[0127] 一般式 (14) で表される化合物の使用量は、一般式 (13) で表される化合物 1 モルに対して、通常 0.5 ~ 1.5 モル、好ましくは 0.7 ~ 1.3 モル、より好ましくは 0.8 ~ 1.2 モルである。

[0128] 上記反応は、通常 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ にて行われ、通常 $1 \sim 80$ 時間にて終了する。

[0129] 化合物 (2d) $\rightarrow$ (2e) :

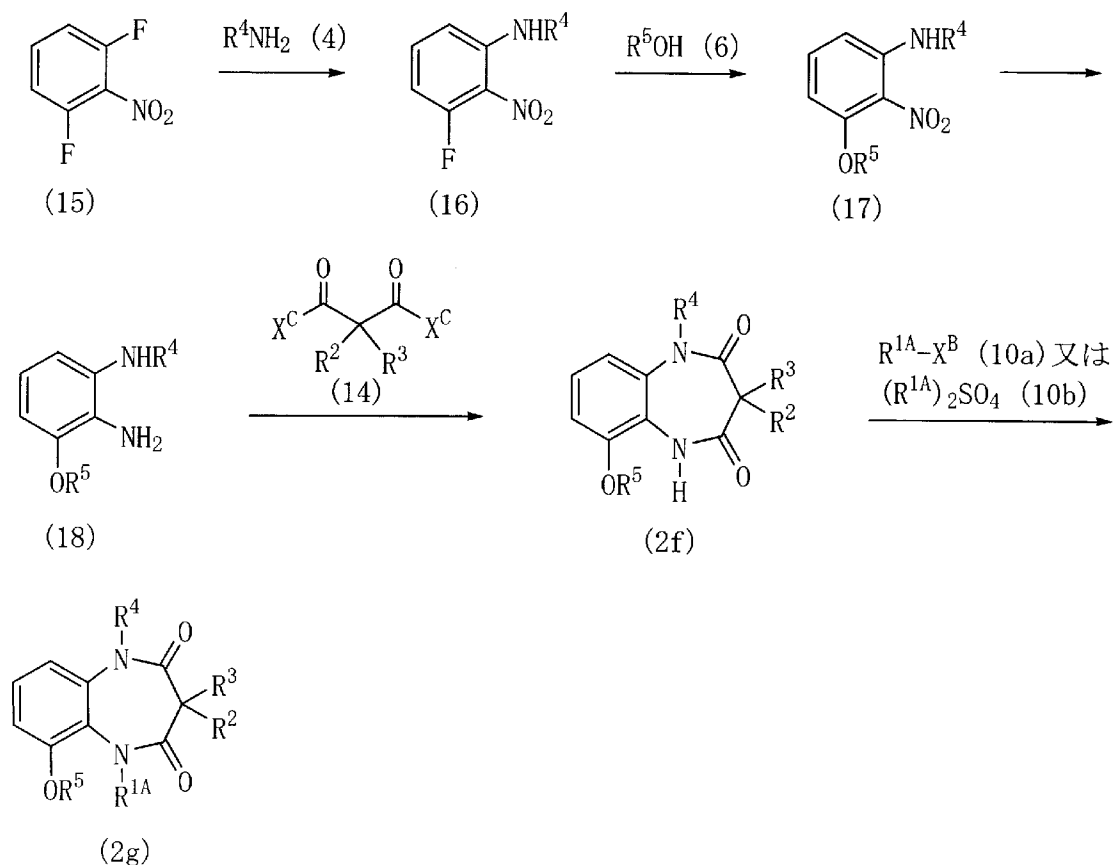
一般式 (2d) で表される化合物と低級アルキル化剤 (10) の反応は、前記反応式-2における、一般式 (2c) で表される化合物から一般式 (2b) で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0130] 上記反応式-3に示す各工程を経て、一般式 (2d) 及び (2e) で表される化合物を製造することができる。

[0131] 一般式 (2f) 及び (2g) で表される化合物は、例えば、反応式-4に記載される工程により製造することができる。

[0132] 反応式-4

[0133] [化17]



[0134] [式中、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^B 及び X^C は前記に同じ。]

化合物（１５）→（１６）：

一般式（１５）で表される化合物と一般式（４）で表される化合物の反応は、前記反応式－２における、一般式（３）で表される化合物から一般式（５）で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0135] 化合物（１６）→（１７）：

一般式（１６）で表される化合物と一般式（６）で表される化合物の反応は、前記反応式－２における、一般式（５）で表される化合物から一般式（７）で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0136] 化合物（１７）→（１８）：

一般式（１７）で表される化合物を一般式（１８）で表される化合物へ導く反応は、前記反応式－３における、一般式（７）で表される化合物から一般式（１３）で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。得られた一般式（１８）で表される化合物は、必要に応じ、公知の塩形成方法を用いて、塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の塩に変換することもできる。塩にすることにより、一般的に不安定である一般式（１８）で表されるフェニレンジアミン化合物を安定に取得することができる。

[0137] 化合物（１８）→（２f）：

一般式（１８）で表される化合物と一般式（１４）で表される化合物の反応は、前記反応式－３における、一般式（１３）で表される化合物から一般式（２d）で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

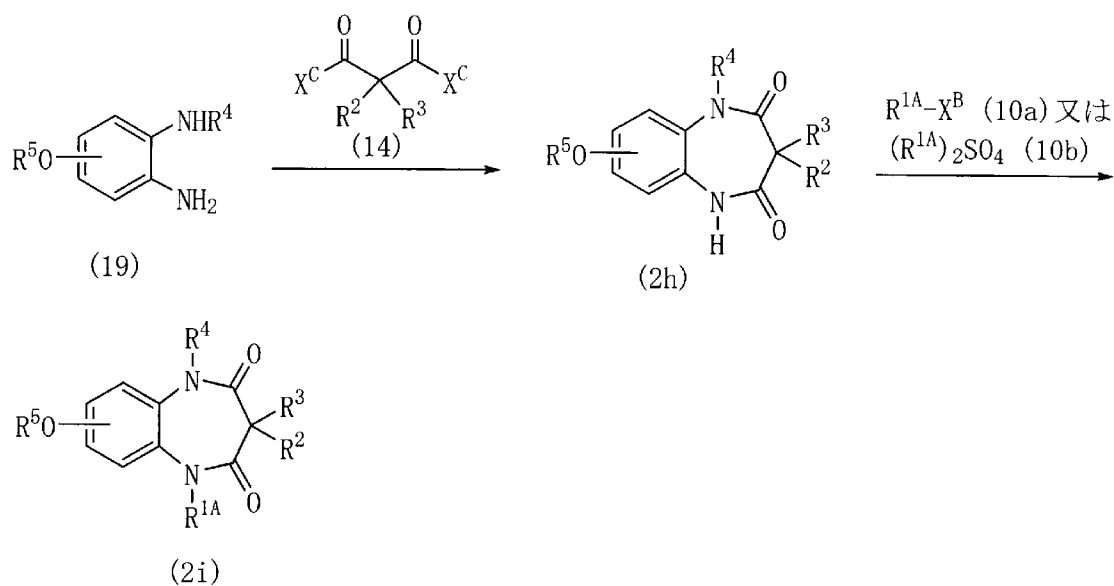
[0138] 化合物（２f）→（２g）：

一般式（２f）で表される化合物と低級アルキル化剤（１０）の反応は、前記反応式－２における、一般式（２c）で表される化合物から一般式（２b）で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0139] 一般式（２h）及び（２i）で表される化合物は、例えば、反応式－５に記載される工程により製造することができる。

[0140] 反応式－５

[0141] [化18]

[0142] [式中、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^B 及び X^C は前記に同じ。]化合物 (19) $\rightarrow$ (2h) :

一般式 (19) で表される化合物と一般式 (14) で表される化合物の反応は、前記反応式－３における、一般式 (13) で表される化合物から一般式 (2d) で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0143] 化合物 (2h) $\rightarrow$ (2i) :

一般式 (2h) で表される化合物と低級アルキル化剤 (10) の反応は、前記反応式－２における、一般式 (2c) で表される化合物から一般式 (2b) で表される化合物へ導く反応と同様の反応条件下で行うことができる。

[0144] なお、上記の反応式の各工程では、反応終了後に反応混合物から公知の単離操作（例えば、濾過、濃縮、抽出等）及び公知の精製手段（例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）を適用して、目的とする化合物を得ることができる。

実施例

[0145] 以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定さ

れるものではない。

[0146] 実施例 1

5-フロロ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

2, 4-ジフロロニトロベンゼン 46.7 g (0.29 モル) のメタノール溶液 (200 mL) に、氷冷下、40%メチルアミンの水溶液 61 mL (0.71 モル) を滴下後、同温下、1 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、析出晶を濾取後、水洗した。得られた結晶を 50°C で乾燥して黄色粉末の標題化合物 47.6 g (収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.00 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.3–6.4 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 2.6 Hz), 8.0–8.3 (1H, br), 8.1–8.3 (1H, m)

[0147] 実施例 2

5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

5-フロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン 40.8 g (0.24 モル) のトルエン溶液 (200 mL) に、ベンジルアルコール 49.6 mL (0.48 モル)、テトラブチルアンモニウムクロリド 6.66 g (24.0 ミリモル)、炭酸カリウム 40.0 g (0.29 モル) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応液を冷却し、水 100 mL を加えた後、60–70°C 下で 1 時間攪拌した。混合液を氷冷下 30 分攪拌後、析出晶を濾取し、得られた結晶を水洗後、50°C で乾燥して橙色粉末の標題化合物 57.1 g (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.98 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.3–7.5 (5H, m), 8.15 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 8.26 (1H, brs)

[0148] 実施例 3

5-フロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン 510 mg (3 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の溶液に、ベンジルアルコール 0.93 mL (9 ミリモル)、炭酸カリウム 1.24 g (9 ミリモル) を加え、60–70°C で 8 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え析出晶を濾取

した。得られた結晶を水洗後、50℃で乾燥して橙色粉末の5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 680mg（収率88%）を得た。

[0149] 実施例4

ベンジルアルコール0.93mL（9ミリモル）のN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）の溶液に、ナトリウムt-ブトキシド865mg（9ミリモル）を加え、室温下30分攪拌後、5-フロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン 510mg（3ミリモル）を加え、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え析出晶を濾取した。得られた結晶を水洗後、50℃で乾燥して橙色粉末の5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 710mg（収率92%）を得た。

[0150] 実施例5

2,4-ジフロロニトロベンゼン5.0g（31.4ミリモル）のトルエン溶液（50mL）に、氷冷下、40%メチルアミンの水溶液8.2mL（94.2ミリモル）を滴下後、35-40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで抽出後、水洗した。得られた有機層に、ベンジルアルコール 6.5mL（62.8ミリモル）、テトラブチルアンモニウムブロミド 1.0g（3.1ミリモル）、炭酸カリウム5.2g（37.6ミリモル）を加え、4時間加熱還流した。反応液を冷却後、水（25mL）を加えて、70℃下で1時間攪拌した。混合液を氷冷下30分攪拌後、析出晶を濾取し、得られた結晶を水洗後、50℃で乾燥して橙色粉末の5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 7.8g（収率96%）を得た。

[0151] 実施例6

2,4-ジフロロニトロベンゼン50.0g（0.31モル）のトルエン溶液（500mL）に、氷冷下、40%メチルアミンの水溶液82mL（0.94モル）を滴下後、35-40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで抽出後、水洗した。得られた有機層を約半量に減圧濃縮した。得られた溶液にベンジルアルコール65mL（0.63モル）、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート 10.7g（31.5ミリモル）、

炭酸カリウム 65.2 g (0.47 モル)、水 (5 mL) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (250 mL) を加えて、70°C 下で 1 時間攪拌した。混合液を氷冷下 30 分攪拌後、析出晶を濾取した。得られた結晶を水洗後、メタノール (500 mL) に加え、30 分加熱還流後、10°C 以下で 1 時間攪拌した。析出晶を濾取した後、メタノール (100 mL) で洗浄した。得られた結晶を 50°C で乾燥して橙色粉末の 5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 76.9 g (収率 95%) を得た。

[0152] 実施例 7

N-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)-N-メチルマロンアミド酸エチルエステルの合成

5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 51.6 g (0.20 モル) のトルエン 230 mL の懸濁液に、50°C 下、エチルマロニルクロリド 30.7 mL (0.24 モル) のトルエン溶液 (20 mL) を滴下後、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエタノール (100 mL) を加え、再び減圧留去した。残渣にエタノール (100 mL) を加え、分散洗浄後、析出晶を濾取した。得られた結晶を 50°C で乾燥して淡黄色粉末の標題化合物 71.0 g (収率 95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23 (2.52H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (0.48H, t, J = 7.1 Hz), 3.14 (1.68H, d, J = 3.7 Hz), 3.24 (2.52H, s), 3.39 (0.48H, s), 3.5-3.7 (0.32H, br), 4.0-4.2 (1.68H, m), 4.24 (0.32H, q, J = 7.1 Hz), 5.13 (0.32H, s), 5.17 (1.68H, s), 6.9-7.2 (2H, m), 7.3-7.5 (5H, m), 8.11 (0.16H, d, J = 9.2 Hz), 8.14 (0.84H, d, J = 9.2 Hz)

[0153] 実施例 8

8-ベンジルオキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

N-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニル)-N-メチルマロンアミド酸エチルエステル 20.0 g (53.7 ミリモル) のメタノール (40

0 mL) の懸濁液に、10%パラジウム炭素 4.00 g (含水率 52.1%)、およびジフェニルスルフィド 0.18 mL (1.08 ミリモル) を加え、20°C 以下で接触水素添加を行った。反応液を濾過後、25°C 以下で溶媒を減圧留去した。残渣にトルエン (50 mL) を加えた後、再び 25°C 以下で溶媒を減圧留去した。残渣にトルエン (100 mL) を加えた後、ナトリウム*t*-ブトキシド 1.03 g (10.7 ミリモル) を室温下に加え、終夜撹拌した。反応液に水 (40 mL) を加え、1 時間撹拌後、析出晶を濾取し、トルエンで洗浄した。得られた結晶を 60°C で乾燥し、白色粉末の標題化合物 12.4 g (収率 78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3.35 (2H, s), 3.38 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.8–6.9 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.3–7.5 (5H, m), 9.22 (1H, brs)

[0154] 実施例 9

7-ベンジルオキシ-1-エチル-5-メチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

8-ベンジルオキシ-1-メチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオン 33.4 g (113 ミリモル)、テトラブチルアンモニウムブロミド 7.28 g (22.6 ミリモル)、25%水酸化ナトリウム水溶液 20.8 g (130 ミリモル) を、トルエン 167 mL と水 150 mL の混合液に加えた後、ヨウ化エチル 10.4 mL (130 ミリモル) を加え、80°C で 4 時間反応した。反応液を冷却後、酢酸エチル (334 mL) で抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル (70 mL) を加え、加熱溶解後、ヘキサン (35 mL) を加え、再び加熱した。混合液を 40–50°C 下で 30 分撹拌後、氷冷下で 1 時間撹拌し、析出晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチル–ヘキサン (1:1; 50 mL) で洗浄後、60°C で乾燥し、淡黄色粉末の標題化合物 39.6 g (アンモニウム塩を含む) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.2–3.4 (2H, m),

3.36 (3H, s), 3.5–3.7 (1H, m), 4.1–4.3 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 8.9 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0155] 実施例 10

8-ベンジルオキシ-1-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン 1.01 g (3.43ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の溶液に、氷冷下、ナトリウム t-ブトキシド 330 mg (3.43ミリモル) を加え、氷冷下 30分攪拌後、硫酸ジエチル 0.51 mL (3.69ミリモル) を加え、氷冷下、6時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチル (20 mL) で抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 50%エタノール (9 mL) から再結晶した。析出晶を濾取し、50%エタノールで洗浄後、60°Cで乾燥し、淡黄色粉末の7-ベンジルオキシ-1-エチル-5-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン 760 mg (収率 69%) を得た。

[0156] 実施例 11

7-ベンジルオキシ-1-エチル-3, 3, 5-トリメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

氷冷下、1-エチル-7-ベンジルオキシ-5-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン 35.2 g (109ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (300 mL) の懸濁液に、水素化ナトリウム (60%油性) 5.2 g (130ミリモル) を加え、0°Cで 30分攪拌後、ヨウ化メチル 8.1 mL (130ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を滴下した。反応液を同温で1時間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液を0°Cまで冷却後、水素化ナトリウム (60%油性) 7.8 g (195ミリモル) を加え、0°Cで 30分攪拌後、ヨウ化メチル 12.2 mL (196ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を滴下した。反応液を同温で2時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反

応液に氷水を加えて、析出結晶を濾取した。得られた結晶を水洗後、メタノール（210 mL）に加え、加熱攪拌した後、室温で終夜放置した。析出晶を50%メタノールで洗浄後、60℃で乾燥して白色粉末の標題化合物38.3 g（収率定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.6–3.8 (1H, m), 4.1–4.3 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0157] 実施例12

7-ベンジルオキシ-1-エチル-3, 5-ジメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

氷冷下、1-エチル-7-ベンジルオキシ-5-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン4.31 g（13.3ミリモル）のジメトキシエタン（20 mL）の懸濁液に、氷冷下、ナトリウムt-ブトキシド1.53 g（15.9ミリモル）を加えた後、室温で30分攪拌後、氷冷下、p-トルエンスルホン酸メチル2.6 mL（17.2ミリモル）のジメトキシエタン（2 mL）を加え、氷冷下、2時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチル（50 mL）で抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を留去して、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：2：3＝酢酸エチル：n-ヘキサン）に付した。溶媒を留去し、無色液体の標題化合物3.78 g（収率84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.2–3.3 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.5–3.7 (1H, m), 4.2–4.4 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0158] 実施例13

7-ベンジルオキシ-3-ブチル-1-エチル-3, 5-ジメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

氷冷下、7-ベンジルオキシ-1-エチル-3,5-ジメチル-1,5-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジアゼピン-2,4-ジオン500mg(1.48ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)の溶液に、水素化ナトリウム(60%油性)129mg(3.23ミリモル)を加え、0°Cで30分攪拌後、ヨウ化ブチル0.336mL(2.95ミリモル)を加えた。反応液を0°Cで30分攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチル(20mL)で抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を留去して、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:1:2=酢酸エチル:n-ヘキサン)に付した。溶媒を留去し、無色液体の標題化合物520mg(収率89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.61(3H, t, J = 6.9 Hz), 0.8-1.1 (6H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.6-3.8 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.3-7.5 (5H, m)

[0159] 実施例14

5-ベンジルオキシ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン塩酸塩の合成

5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン20g(77.4ミリモル)のトルエン(300mL)の懸濁液に、5%白金炭素2.15g(含水率53.1%)を加え、4気圧下で接触水素添加を行った。反応液を濾過して触媒を除去し、2-プロパノール(40mL)で触媒を洗浄し、先の濾液と合わせた。混合液に氷冷下、濃塩酸6.6mL(77.4ミリモル)を加え、同温下、30分攪拌した。得られた析出結晶を濾取し、2-プロパノール(60mL)で洗浄後、50°Cで乾燥して淡桃色結晶の標題化合物18.6g(収率91%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.72 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.2-6.4 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 9.2-10.2 (4H, br)

[0160] 実施例15

5-ベンジルオキシ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン1/2硫酸塩

の合成

5-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 10.00 g (38.7 ミリモル) の 2-プロパノール (170 mL) の懸濁液に、5%白金炭素 0.50 g (DRY) を加え、常圧で接触水素添加を行った。反応液を濾過して触媒を除去し、2-プロパノール (20 mL) で触媒を洗浄し、先の濾液と合わせた。混合液に氷冷下、97%硫酸 1.06 mL (19.3 ミリモル) を加え、同温下、30分攪拌した。得られた析出結晶を濾取し、2-プロパノール (40 mL) で洗浄後、40°C で乾燥して淡紫色結晶の標題化合物 9.07 g (収率 94.7%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.72 (3H, s), 2.8-4.2 (4H, br), 5.09 (2H, s), 6.2-6.4 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.3-7.5 (5H, m)

[0161] 実施例 16

8-ベンジルオキシ-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

氷冷下、5-ベンジルオキシ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン塩酸塩 18.0 g (68.0 ミリモル) の N,N-ジメチルアセトアミド (90 mL) 溶液に、ジメチルマロン酸ジクロリド 9.9 mL (74.9 ミリモル) を滴下した。同温で 2.5 時間攪拌後、水 (90 mL) を加えた。反応液を 10°C 以下で 30 分攪拌後、析出結晶を濾取した。得られた結晶を水洗後、メタノール (180 mL) に加え、加熱還流した。混合液を冷却後、10°C 以下で 30 分攪拌し、析出結晶を濾取した。得られた結晶をメタノール (36 mL) で洗浄後、60°C で乾燥し、白色粉末の標題化合物 18.3 g (収率 83%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8-1.7 (6H, br), 3.41 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 8.55 (1H, brs)

[0162] 実施例 17

8-ベンジルオキシ-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b]

] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

氷冷下、5-ベンジルオキシ-N¹-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン1/2硫酸塩 1.11 g (4.0ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 懸濁液に、ジメチルマロン酸ジクロリド 0.68 g (4.0ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液を滴下した。反応液を同温で4時間攪拌後、水 (8 mL) を加えた。混合液を10°C以下で30分攪拌後、析出結晶を濾取した。得られた結晶を水洗後、60°Cで乾燥し、微桃色粉末の標題化合物0.75 g (収率57.8%) を得た。

[0163] 実施例18

8-ベンジルオキシ-3, 3-ジエチル-1-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例16と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.5-1.9 (4H, br), 3.40 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.7-6.9 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 8.80 (1H, brs)

[0164] 実施例19

7-ベンジルオキシ-1-エチル-3, 3, 5-トリメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

氷冷下、8-ベンジルオキシ-1, 3, 3-トリメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン6.0 g (18.5ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (30 mL) 溶液に、ナトリウムt-ブトキシド1.96 g (20.4ミリモル) を加え、30分攪拌後、ヨウ化エチル 1.63 mL (20.4ミリモル) を滴下した。反応液を10-20°Cで4時間攪拌した。反応液に水 (42 mL) を加え、10°C以下で30分攪拌後、析出結晶を濾取した。結晶をメタノール (60 mL) に加え、加熱還流後、10°C以下で30分攪拌した。結晶を濾取し、メタノールで洗浄後、60°Cで乾燥して、白色粉末の標題化合物5.90 g (収率91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.6–3.8 (1H, m), 4.1–4.3 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0165] 実施例 20

7-ベンジルオキシ-1-ブチル-3,3,5-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 19 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.83 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.85 (3H, s), 1.1–1.3 (2H, m), 1.4–1.6 (2H, m), 1.52 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.5–3.7 (1H, m), 4.2–4.4 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0166] 実施例 21

7-ベンジルオキシ-1-イソペンチル-3,3,5-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 19 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.82 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.85 (3H, s), 0.87 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.3–1.5 (3H, m), 1.52 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.5–3.7 (1H, m), 4.2–4.4 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0167] 実施例 22

1-エチル-7-ヒドロキシ-3,3,5-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

1-エチル-7-ベンジルオキシ-3,3,5-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオン 15.0 g (42.6 ミリモル) のエタノール (150 mL) 溶液に、10%パラジウム炭

素 1. 66 g (含水率 54.8%) を加え、40–50°C 下、3 気圧下で接触水素添加を行った。反応液を濾過して触媒を除去後、エタノールを留去した。得られた残渣にメタノール (105 mL) 及び水 (105 mL) を加え加熱攪拌した。溶解を確認後、氷冷で 1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を 50% メタノール (30 mL) で洗浄後、60°C で乾燥して白色粉末の標題化合物 10.7 g (収率 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.90 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.6–3.8 (1H, m), 4.1–4.3 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, brs)

[0168] 実施例 23

1-エチルー7-ベンジルオキシ-3,3,5-トリメチルー1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオン 39.8 g (113 ミリモル) のメタノール (400 mL) 溶液に、20% 水酸化パラジウム炭素 4.00 g を加え、室温下、常圧で接触水素添加を行った。反応液を濾過して触媒を除去後、メタノールを留去した。得られた残渣にエタノール (120 mL) を加え加熱攪拌した。溶解を確認後、水 (40 mL) を加え、再び加熱した。室温近くまで冷却後、氷冷で 1 時間攪拌し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を 50% エタノール (40 mL) で洗浄後、60°C で乾燥して白色粉末の 1-エチルー7-ヒドロキシ-3,3,5-トリメチルー1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオン 24.3 g (収率 82%) を得た。

[0169] 実施例 24

1-ブチルー7-ヒドロキシ-3,3,5-トリメチルー1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 22 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.82 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.88 (3H, s), 1.1–1.3 (2H, m), 1.3–1.6 (2H, m), 1.54 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.5–3.7 (1

H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 (1H, brs)

[0170] 実施例 2 5

7-ヒドロキシ-1-イソペンチル-3, 3, 5-トリメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.82 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.86 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.88 (3H, s), 1.3-1.5 (3H, m), 1.54 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.5-3.7 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 6.8-7.0 (1H, br), 7.16 (1H, d, J = 9.0 Hz)

[0171] 実施例 2 6

3, 3-ジエチル-8-ヒドロキシ-1-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.72 (6H, brs), 1.3-1.9 (4H, br), 3.30 (3H, s), 6.64 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.3-9.8 (1H, br), 10.12 (1H, brs)

[0172] 実施例 2 7

3-ブチル-1-エチル-7-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 2 2 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.63 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.8-1.2 (6H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.6-3.8 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, brs)

[0173] 実施例 2 8

1-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオン (1-Ethyl-7-hydroxy-5-methyl-1,5-

dihydro-benzo[b] [1,4]diazepine-2,4-dione) の合成

適当な出発原料を用い、実施例 23 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.96 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.39 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.5–3.7 (1H, m), 3.9–4.2 (1H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.7 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.5–10.5 (1H, br)

[0174] 実施例 29

5-ベンジルオキシ-N-エチル-2-ニトロアニリンの合成

2,4-ジフロロニトロベンゼン 16.7 g (0.105 モル) のトルエン溶液 (167 mL) に、氷冷下、70%エチルアミンの水溶液 25 mL (0.315 モル) を滴下後、35–40°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで抽出後、水洗し、得られた有機層を約半量に減圧濃縮した (濃縮溶液には、5-フロロ-N-エチル-2-ニトロアニリンの粗生成物を含む。)。得られた溶液に、ベンジルアルコール 21.7 mL (0.21 モル)、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンスルフェート 3.56 g (0.01 ミリモル)、炭酸カリウム 21.76 g (0.157 モル)、及び水 (1.7 mL) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却し、水 (84 mL) を加えた後、70°C で 1 時間攪拌した。混合液を氷冷下 30 分攪拌後、析出晶を濾取し、得られた結晶を水洗後、得られた結晶を 50°C で乾燥して黄色粉末の標題化合物 17.7 g (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.28 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.22 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 9.2 Hz), 7.2–7.5 (5H, m), 8.14 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.1–8.3 (1H, br)

[0175] 実施例 30

5-ベンジルオキシ-N-イソブチル-2-ニトロアニリンの合成

2,4-ジフロロニトロベンゼン 8.0 g (50.3 ミリモル) のトルエン溶液 (40 mL) に、氷冷下、イソブチルアミン 25 mL (121 ミリモ

ル)を滴下後、35-40℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで抽出後、水洗し、得られた有機層を約半量に減圧濃縮した(濃縮溶液には、5-フロロ-N-イソブチル-2-ニトロアニリンの粗生成物を含む)。得られた溶液に、ベンジルアルコール10.4 mL(100ミリモル)、テトラブチルアンモニウムヒドロゲンスルフェート1.71 g(5.0ミリモル)、炭酸カリウム10.42 g(75.4ミリモル)、水(0.8 mL)を加え、3時間加熱還流した。反応液を冷却後、水(84 mL)を加えた後、トルエンで抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を流去し、得られた残渣にシクロペンチルエーテルを加え、1時間攪拌した。析出晶を濾取し、得られた結晶を50℃で乾燥して黄色粉末の標題化合物12.2 g(収率81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.03 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.8-2.1 (1H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 9.5 Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.38 (1H, brs)

[0176] 実施例 3 1

5-ベンジルオキシ-N¹-エチルベンゼン-1, 2-ジアミン塩酸塩の合成
適当な出発原料を用い、実施例 1 4 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.06 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.08 (2H, s), 6.3-6.4 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 9.2-10.3 (4H, br)

[0177] 実施例 3 2

5-ベンジルオキシ-N¹-イソブチルベンゼン-1, 2-ジアミン塩酸塩の合成
適当な出発原料を用い、実施例 1 4 と同様にして標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.97 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.7-2.0 (1H, m), 2.84 (2H, d, J = 7.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.2-6.4 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 9.7-10.3 (4H, br)

[0178] 実施例 3 3

8-ベンジルオキシ-1-エチル-3,3-ジメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 1 6 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m: 1.02 (3H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.72 (3H, s), 3.7-4.2 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.3-7.6 (5H, m), 8.6-9.1 (1H, br)

[0179] 実施例 3 4

8-ベンジルオキシ-1-イソブチル-3,3-ジメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 1 6 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m: 0.71 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.99 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.7-1.9 (1H, m), 3.2-3.5 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 5.08 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 8.55 (1H, brs)

[0180] 実施例 3 5

7-ベンジルオキシ-1,5-ジエチル-3,3-ジメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 1 9 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m: 0.84 (3H, s), 1.0-1.2 (6H, m), 1.48 (3H, s), 3.5-3.7 (2H, m), 4.2-4.4 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.3 (1H, m), 7.3-7.5 (5H, m)

[0181] 実施例 3 6

7-ベンジルオキシ-1-エチル-5-イソブチル-3,3-ジメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 1 9 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m: 0.73 (6H, dd, $J = 5.7$ Hz, 6.5 Hz), 0.83 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.6-1.8 (1H, m), 3.1-3.

3 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.3-7.5 (5H, m)

[0182] 実施例 3 7

1, 5-ジエチルー7-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルー1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.88 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.54 (3H, s), 3.5-3.8 (2H, m), 4.2-4.5 (2H, m), 6.8-7.0 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.2-7.7 (1H, br)

[0183] 実施例 3 8

1-エチルー7-ヒドロキシ-5-イソブチルー3, 3-ジメチルー1, 5-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジアゼピン-2, 4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.78 (6H, dd, $J = 6.8$ Hz, 13.5 Hz), 0.87 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.7-2.0 (1H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.0-4.3 (1H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 6.8 (2H, m), 6.9-7.2 (1H, br), 7.18 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)

[0184] 実施例 3 9

3-フロロ-N-メチルー2-ニトロアニリンの合成

2, 6-ジフロロニトロベンゼン 7.90 g (49.7 ミリモル) のメタノール溶液 (39.5 mL) に、氷冷下、40%メチルアミンのメタノール溶液 12.2 mL (119 ミリモル) を滴下後、同温で 0.5 時間、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、析出晶を濾取後、水洗した。得られた結晶を 50°C で乾燥して赤色粉末の標題化合物 7.84 g (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.98 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz, 8.9 Hz), 6.57 (1H, d, 8.9 Hz), 7.2-7.4 (2H, m)

[0185] 実施例 40

3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリンの合成

3-フロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン 7.84 g (46.1 ミリモル) のトルエン溶液 (39 mL) に、ベンジルアルコール 9.54 mL (92.2 ミリモル)、テトラブチルアンモニウムブロミド 1.49 g (4.62 ミリモル)、炭酸カリウム 7.64 g (55.3 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (39 mL) を加え、トルエン抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を減圧留去して赤色粉末の標題化合物 11.9 g (収率 100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.90 (3H, d, J = 4.9 Hz), 5.15 (2H, s), 6.2-6.4 (2H, m), 7.0-7.5 (7H, m)

[0186] 実施例 41

3-ベンジルオキシ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン塩酸塩の合成

3-ベンジルオキシ-N-メチル-2-ニトロアニリン 7.19 g (27.8 ミリモル) のトルエン (80 mL) の懸濁液に、5%白金炭素 0.80 g (dry) を加え、常圧下で接触水素添加を行った。反応液を濾過して触媒を除去し、トルエン (10 mL) で触媒を洗浄し、洗浄液を先の濾液と合わせた。混合液に、氷冷下、1 規定塩酸エタノール溶液 28 mL (28.0 ミリモル) を加え同温下、30 分攪拌した。20 度以下で溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、トルエン (15 mL) で洗浄後、40°C で乾燥して橙色結晶の標題化合物 6.30 g (収率 85%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.80 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.4-6.6 (4H, br), 6.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 8.4 Hz), 7.3-7.6 (5H, m)

[0187] 実施例 42

6-ベンジルオキシ-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

適当な出発原料を用い、実施例 16 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.8–1.7 (6H, br), 3.45 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 8.1 Hz), 7.3–7.5 (5H, m), 7.89 (1H, brs)

[0188] 実施例 4 3

6-ベンジルオキシ-5-エチル-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

氷冷下、6-ベンジルオキシ-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオン 2.5 g (7.7 ミリモル) の N,N -ジメチルアセトアミド (12.5 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム 0.37 g (8.5 ミリモル) を加え、30 分撹拌した後、ヨウ化エチル 0.68 mL (8.5 ミリモル) を滴下し、10–20°C で 2 時間撹拌した。反応液に水 (17.5 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水洗後、溶媒を留去した。得られた残渣に 70% メタノール水溶液を加え、1 時間加熱還流後、氷冷下、30 分撹拌した。結晶を濾取し、70% メタノール水溶液で洗浄後、60°C で乾燥し白色粉末の標題化合物 2.71 g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.77 (3H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.52 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.3–3.7 (1H, m), 4.2–4.4 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.8–7.0 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 8.4 Hz), 7.3–7.5 (5H, m)

[0189] 実施例 4 4

5-エチル-6-ヒドロキシ-1,3,3-トリメチル-1,5-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン-2,4-ジオンの合成

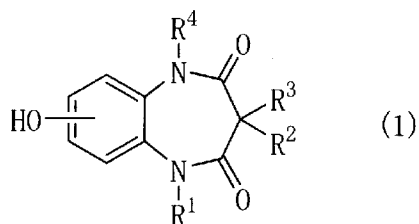
適当な出発原料を用い、実施例 2 3 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.70 (3H, s), 0.81 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.4–3.6 (2H, m), 4.0–4.2 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 8.4 Hz), 10.30 (1H, brs)

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1)

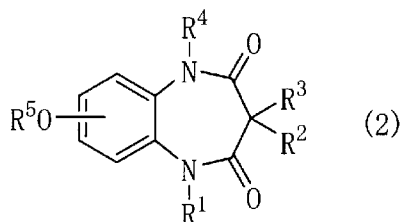
[化1]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式 (2)

[化2]

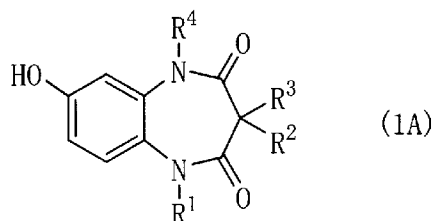


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物の保護基 (R^5) を脱保護することを特徴とする製造方法。

[請求項2] 一般式 (1A)

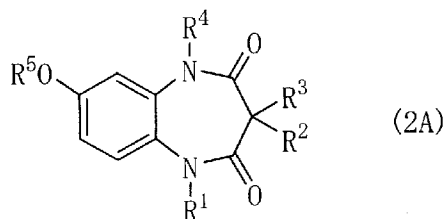
[化3]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記に同じ。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式 (2A)

[化4]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

で表される化合物の保護基 (R^5) を脱保護することを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

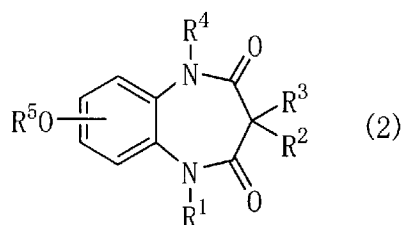
[請求項3]

R^5 が置換されていてもよいベンジル基であり、接触水素還元剤の存在下に還元して置換されていてもよいベンジル基を脱保護する請求項1又は2に記載の製造方法。

[請求項4]

一般式 (2)

[化5]



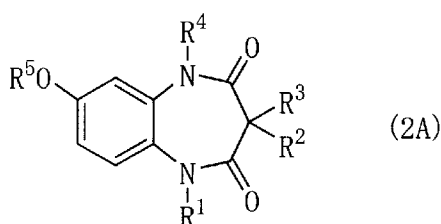
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物。

[請求項5]

一般式 (2A)

[化6]

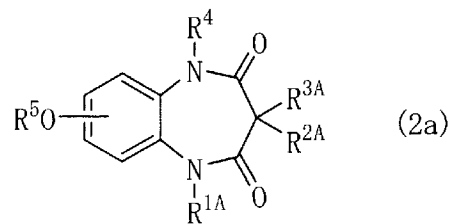


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物。

[請求項6] 一般式 (2 a)

[化7]

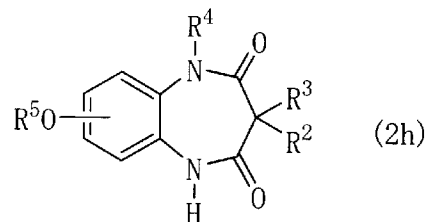


[式中、 R^{1A} 、 R^{2A} 及び R^{3A} は、同一又は異なって、低級アルキル基を示す。 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

で表される請求項4に記載の化合物。

[請求項7] 一般式 (2 h)

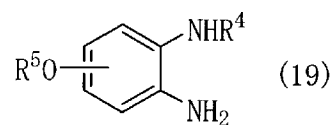
[化8]



[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示す。 R^5 は水酸基の保護基を示す。]

で表される化合物の製造方法であって、一般式 (19)

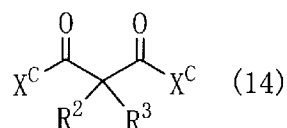
[化9]



[式中、 R^4 及び R^5 は前記に同じ。]

で表される化合物又はその塩、及び一般式 (14)

[化10]



[式中、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 X° は、同一又は異なって、ハロゲン原子を示す。]

で表される化合物を反応させることを特徴とする製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/064040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D243/12 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D243/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GB 1210809 A (ROUSSEL-UCLAF), 04 November 1970 (04.11.1970), example XIV & DE 1668634 B2 & US 4001408 A	4, 5 1-3, 6, 7
A	WO 2007/026959 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 March 2007 (08.03.2007), entire text & EP 1919907 A2 & US 2009/0264404 A1 & JP 2007-091733 A	1-7
A	WO 2001/077143 A2 (GLAXO GROUP LTD.), 18 October 2001 (18.10.2001), entire text & EP 1268517 A2 & US 2003/0158082 A1 & JP 2003-530404 A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 September, 2010 (09.09.10)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2010 (21.09.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D243/12 (2006.01) i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D243/12			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 0 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 0 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 0 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求項の番号
X A	GB 1210809 A (ROUSSEL-UCLAF) 1970.11.04, Example XIV & DE 1668634 B2 & US 4001408 A		4, 5 1-3, 6, 7
A	WO 2007/026959 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2007.03.08, 全文 & EP 1919907 A2 & US 2009/0264404 A1 & JP 2007-091733 A		1-7
A	WO 2001/077143 A2 (GLAXO GROUP LIMITED) 2001.10.18, 全文 & EP 1268517 A2 & US 2003/0158082 A1 & JP 2003-530404 A		1-7
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 9 . 0 9 . 2 0 1 0		国際調査報告の発送日 2 1 . 0 9 . 2 0 1 0	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 大野 晃 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 3 5 4 2