

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4364637号
(P4364637)

(45) 発行日 平成21年11月18日 (2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年8月28日 (2009.8.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 223/16 (2006.01)

C O 7 D 223/16 C S P B

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/553

請求項の数 10 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-518554 (P2003-518554)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月31日 (2002.7.31)
 (65) 公表番号 特表2005-502644 (P2005-502644A)
 (43) 公表日 平成17年1月27日 (2005.1.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/008523
 (87) 国際公開番号 W02003/013545
 (87) 国際公開日 平成15年2月20日 (2003.2.20)
 審査請求日 平成17年7月26日 (2005.7.26)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP01/09235
 (32) 優先日 平成13年8月9日 (2001.8.9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100076141
 弁理士 市之瀬 官夫

最終頁に続く

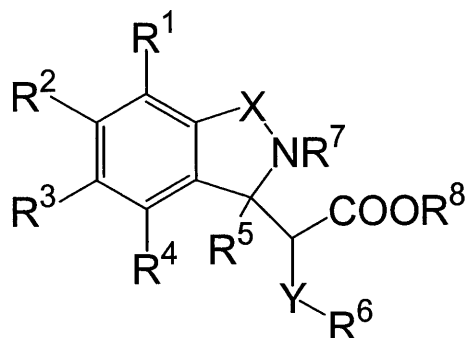
(54) 【発明の名称】 新規なベンゾ縮合ヘテロ環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物、

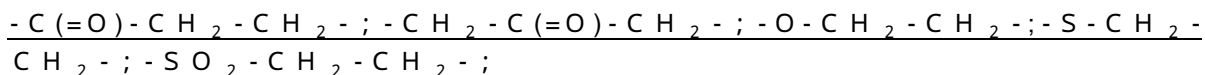
【化 1】



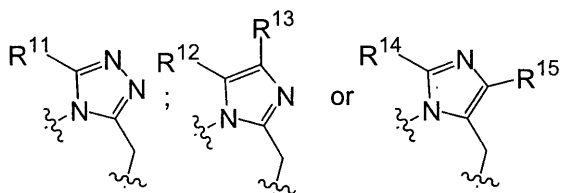
一般式 I

式中、

X は、-CH₂-CH₂-CH₂-; -NR⁹-C(=O)-CH₂-; -NR¹⁰-CH₂-CH₂-;



【化 2】



10

を表し、

Y は、O ; S ; NH ; N-CH₃ または CH₂ を表し ;

R¹、R²、R³、R⁴ は、水素 ; または R¹、R²、R³、R⁴ の 1 個または 2 個は、独立して、ハロゲン ; ヒドロキシ ; 低級アルキル ; 低級アルキルオキシ ; 低級アルキルオキシカルボニル ; ヒドロキシカルボニル ; アミノ ; 低級アルキルアミノ ; ジ(低級アルキル)-アミノ ; 低級アルキルカルボニルアミノ ; トリフルオロメチルを表し ; およびその他は水素である ;

R⁵ は、水素 ; 低級アルキル ; フェニル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル ; トリフルオロメチルで置換されたモノ、ジ置換フェニル ; ピリジル ; ベンジルまたは低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオでもってフェニル環が置換されたモノ-、またはジ-置換ベンジルを表す。

20

R⁶ は、フェニル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル ; トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニル ; ピリジル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリジル ; ピリミジニル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル ; トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表す。

30

R⁷ は、水素 ; 低級アルキル ; シクロアルキル ; 低級アルキルカルボニル ; ベンジル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環に任意に置換された置換ベンジルを表し ;

R⁸ は、水素 ; 低級アルキル ; 低級アルキルカルボニルオキシ-低級アルキルを表し ;

R⁹ は、水素 ; 低級アルキル ; 低級アルケニル ; 低級アルキニル ; 低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル ; 低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル ; テトラゾール-5-イル-低級アルキル ; 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル ; 2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル ; 2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル ; 2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル ; アミノ-低級アルキル ; 低級アルキルアミノ-低級アルキル ; ジ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキル ; アミノカルボニル-低級アルキル ; 低級アルキルアミノカルボニル-低級アルキル ; ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニル-低級アルキル ; ヒドロキシ-低級アルキル ; 低級アルキルオキシ-低級アルキル ; ベンジル ; 低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ

40

50

- 置換ベンジルを表し；

R^{10} は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル；低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；テトラゾール-5-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル；アミノ-低級アルキル；低級アルキルアミノ-低級アルキル；ジ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキル；アミノカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジル；ベンジルカルボニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルカルボニル；低級アルキルカルボニル；フェニルカルボニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシで置換されたモノ-またはジ-置換フェニルカルボニル；低級アルキルカルボニル；低級アルキルオキシ-低級アルキルカルボニル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキルカルボニルを表し；

10

20

R^{11} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルを表し；

30

R^{12} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニルを表す；

R^{13} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキルを表し；

R^{14} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；アミノカルボニル；アルキルアミノカルボニル；ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニルを表し；

40

R^{15} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；アミノカルボニル；低級アルキルアミノカルボニル；ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニルを表し；

または光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、純粋なジアステレオマー

50

、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物、メソ形または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 2】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および X は上記請求項 1 で定義されたものと同一であり、さらに、

R^6 はピリミジニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表し；

Y は酸素を表し；

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 3】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、X および Y は上記請求項 1 で定義したものと同一であり、さらに、

R^5 はフェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-、またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニルを表し、

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 4】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、および Y は上記請求項 1 で定義したものと同一であり、さらに、

X は $-NR^9-C(=O)-CH_2-$ を表し、

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 5】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、X および Y は上記請求項 1 で定義したものと同一であり、

R^2 は水素を表し、

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 6】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、X および Y は上記請求項 1 で定義したものと同一であり、さらに、

R^1 は水素を表し、

R^2 は水素を表し、

R^4 は水素を表し、

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 7】

一般式 I の化合物、但し、式中の R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、X および Y は上記請求項 1 で定義したものと同一であり、さらに、

R^1 は水素を表し、

R^2 は水素を表し、

R^3 は水素またはハロゲンを表し、

R^4 は水素を表し、

または医薬的に許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 8】

一般式 I の化合物、但し、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は上記請求

10

20

30

40

50

項 1 で定義したものと同一であり、さらに、

R¹ は水素を表し、

R² は水素を表し、

R³ は水素またはハロゲンを表し、

R⁴ は水素を表し、

R⁵ はフェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニルを表し、

R⁶ はピリミジニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表し、

R⁷ は水素を表し、

R⁸ は水素を表し、

R⁹ は低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル；低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；テトラゾール-5-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4 H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2-オキソ-3 H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルを表し、

X は -NR⁹-C(=O)-CH₂- を表し、

Y は酸素を表し、

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項 9】

次のものからなる群から選ばれる化合物：

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6 S*)-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4 H-2,3,5,10 b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸；

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6 S*)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4 H-2,3,5,10 b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸；

(±)-(S*)-((5 S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S*)-[(5 S*)-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-4-{(5 S*)-5-[(S*)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル；

(±)-(S*)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸；

10

20

30

40

50

(±)-(S*)-((5 S*)-1-カルボキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-4-((5 S*)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(3-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-1-[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(2-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-1-フェネチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

(±)-(S*)-((5 S*)-1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,3,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]

10

20

30

40

50

[1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 4, 6-トリメチル-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-[(5 S*)-1-(4-ブチル-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S*)-[(5 S*)-1-(2, 6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S*)-2-オキソ-1, 5-ジフェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸 ;

(±)-4-[(5 S*)-5-[(S*)-カルボキシ-(4, 6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-1-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

(±)-(S*)-[(5 S*)-7-クロロ-1-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(3, 5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 ;

(±)-(1 S*)-((5 S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(1 S*)-[(5 S*)-7-クロロ-1-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(1 S*)-((5 S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S*)-[(5 S*)-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S*)-[(5 S*)-1-(4-ブチルベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 ;

10

20

30

40

50

3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-7-クロロ-1-(2, 6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-m-トリル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-エチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-エチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2, 4, 6-トリメチル-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-エチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-エチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-1-カルボキシメチル-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S*)-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-1-(2, 3, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-5-ピフェニル-3-イル-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-5-ピフェニル-3-イル-2-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-5-ピフェニル-3-イル-1-カルボキシメチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5 S*)-5-ピフェニル-3-イル-2-オキソ-1-(2, 3, 6-トリフルオロ-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

10

20

30

40

50

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S*)-[(5S*)-5-ブチル-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(R*)-[(5S*)-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5S*)-1-(4-ブチル-ベンジル)-5-(3-ブチル-フェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5S*)-5-(3-ブチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-[(5S*)-5-(3-ブチル-フェニル)-1-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸ジメチルカルバモイルメチルエステル;

または医薬品として許容可能なそのような化合物の塩。

【請求項10】

高血圧の治療、冠状動脈疾患の治療、心不全の治療、腎虚血および心筋虚血の治療、腎不全の治療、脳虚血の治療、痴呆の治療、片頭痛の治療、くも膜下出血の治療、レーノー症候群の治療、門脈圧亢進の治療、肺高血圧症の治療、アテローム性動脈硬化の治療、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、炎症の治療、肺繊維症の治療、結合組織疾患の治療、胃潰瘍および十二指腸潰瘍の治療、指潰瘍の治療、癌の治療、前立腺肥大の治療、勃起不全の治療、聴力損失の治療、黒内障の治療、慢性気管支炎の治療、喘息の治療、グラム陰性菌による敗血症の治療、ショックの治療、鎌状赤血球貧血の治療、糸球体腎炎の治療、腎仙痛の治療、緑内障の治療、糖尿病合併症、血管または心臓外科手術または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症の治療および予防、疼痛の治療からなる群から選ばれる使用のために意図された薬剤の製造のための、請求項1乃至9のいずれか1つの化合物または医薬品として許容可能なそれらの塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式Ⅰの新規なベンゾ-縮合ヘテロ環化合物類および医薬組成物の調製における活性成分としてのそれらの使用に関するものである。本発明は、また、それらの化合物の製造方法、一般式Ⅰの化合物を1種又は1種以上含有する医薬組成物、および、特にエンドセリン受容体拮抗薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

エンドセリン類(ET-1、ET-2、およびET-3)は、ほとんど全ての組織において産生され、活性を示す、21個のアミノ酸からなるペプチドである(M.柳沢ら:Nature(1988)332:411)。エンドセリン類は、強力な血管収縮剤であり、心臓、腎臓、内分泌および免疫の諸機能の重要なメディエーターである(MA McMillenら:J. Am. Coll. Surg. (1995)180:621)。それらは気管支収縮に関与し、神経伝達物質の遊離、炎症細胞の活性化、線維化、細胞増殖および細胞分化を調節する(GM Rubanyら:Pharmacol. Rev. (1994

10

20

30

40

50

) 46 : 328)。

【非特許文献1】M. 柳沢ら : Nature (1988) 332 : 411

【非特許文献2】MA McMullenら : J. Am. Coll. Surg. (1995) 180 : 621

【非特許文献3】GM Rubanyira : Pharmacol. Rev. (1994) 46 : 328

【0003】

2種類のエンドセリン受容体が哺乳動物においてクローン化され、特性が記述されている (ET_A, ET_B) (H. Araiら : Nature (1990) 348 : 730 ; T. 桜井ら : Nature (1990) 348 : 732)。ET_A受容体は、ET-3に対するよりもET-1およびET-2に対してより高い親和性を特徴とする。それは、血管平滑筋細胞に多く発現し、血管収縮性および増殖性反応を媒介する (EH Ohlsteinら : Drug Dev. Res. (1993) 29 : 108)。これとは対照的に、ET_B受容体は、3種類のエンドセリンイソペプチドに対して同等の親和性を有し、線状形態のエンドセリン、テトラ-アラ-エンドセリンおよびサラホトキシンス6Cに結合する (Y. 小川ら : BBRC (1991) 178 : 248)。この受容体は、血管内皮および平滑筋に局在し、肺および脳においても同様にとくに豊富である。内皮細胞からのET_B受容体は、一酸化窒素および/またはプロスタサイクリンの遊離を介して、ET-1およびET-3に対する一過性血管拡張反応を媒介し、一方、平滑筋細胞からのET_B受容体は、血管収縮作用を及ぼす (MJ Sumnerら : Brit. J. Pharmacol. (1992) 107 : 858)。ET_AおよびET_B受容体は、構造がきわめて類似しており、G-蛋白質共役受容体というスーパーファミリーに属する。

【非特許文献4】H. Araiら : Nature (1990) 348 : 730 ; T. 桜井ら : Nature (1990) 348 : 732

【非特許文献5】EH Ohlsteinら : Drug Dev. Res. (1993) 29 : 108

【非特許文献6】Y. 小川ら : BBRC (1991) 178 : 248

【非特許文献7】MJ Sumnerら : Brit. J. Pharmacol. (1992) 107 : 858

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ET-1については、高血圧、敗血症、アテローム性動脈硬化、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、腎不全、片頭痛、喘息などのいくつかの疾患状態での血漿および組織濃度の上昇から考えて、病態生理学的役割が示唆されている。その結果、エンドセリン受容体拮抗剤が、潜在的治療薬として広汎に研究されてきた。エンドセリン受容体拮抗剤は、くも膜下出血に続く脳血管痙攣、心不全、肺高血圧、全身性高血圧、神経原性炎症、腎不全、心筋梗塞などの種々の疾患において前臨床的および/または臨床的有效性を証明している。

【0005】

今日、唯一のエンドセリン受容体拮抗薬が市販されており、いくつかは臨床試験中である。しかし、これらの分子は、合成の複雑さ、低溶解度、高分子量、好ましくない薬物動態、または安全性の問題 (たとえば肝酵素の増加) など、多くの弱点をもっている。

【0006】

一般式Iの化合物のエンドセリン受容体に関する阻害活性は、後記の試験方法を用いて証明することができる。

一般式Iの化合物の効力および有効性を評価するために、つぎの試験を用いた：

1) ヒトET受容体をもつCHO細胞由来膜へのエンドセリンの結合阻害：

競合的結合試験のために、ヒト組換えET_AまたはET_B受容体を発現するCHO細胞の膜を用いた。組換えCHO細胞由来のミクロソーム膜を調製し、結合測定は先に記述され

10

20

30

40

50

ている通りに行った (V. Breuら: FEBS Lett. 1993; 334: 210)。

【非特許文献8】V. Breuら: FEBS Lett. 1993; 334: 210
【0007】

測定は、ポリプロピレンマイクロタイタープレート上の、25 mMのMnCl₂、1 mMのEDTAおよび0.5% (w/v)のBSAを含有する50 mMのトリス/HCl緩衝液 (pH 7.4) 200 μL中で実施した。0.5 μgの蛋白質を含有する膜を、8 pMの [¹²⁵I] ET-1 (4000 cpm) および種々の濃度に濃度を増加させた無標識拮抗剤とともに、20 で2時間インキュベートした。極大結合および極小結合を、それぞれ100 nMのET-1を含有する、および含有しない試料において判定した。2時間後に、GF/Cフィルターを含むフィルタープレート (スイス国チューリッヒ市のCanberra Packard S.A.社から入手したユニフィルタープレート) で濾過した。各ウエルに50 μLのシンチレーションカクテル (MicroScint 20、スイス国チューリッヒ市Canberra Packard S.A.社製) を加え、フィルタープレートをマイクロプレートカウンター (TopCount、スイス国チューリッヒ市Canberra Packard S.A.社製) で計測した。

10

【0008】

試験化合物はすべてDMSOに溶解させ、それで希釈し、添加した。測定は、結合に有意には干渉しないことが見出された2.5%のDMSOの存在下で実施した。ET-1の特異的結合を50%阻害する拮抗剤濃度として、IC₅₀を算出した。対照化合物について、つぎのIC₅₀値が見出された: ET_A細胞: ET-1の場合0.075 nM (n=8)、ET-3の場合118 nM (n=8); ET_B細胞: ET-1の場合0.067 nM (n=8)、ET-3の場合0.092 nM (n=3)。

20

【0009】

一般式Iの化合物を用いて得られたIC₅₀値を表1に示す。

【0010】

【表 1】

表1:

実施例の化合物	IC ₅₀ ET _A [nM]	IC ₅₀ ET _B [nM]	
実施例 14	13	126	
実施例 26	29	701	
実施例 27	8	52	10
実施例 36	17	240	
実施例 37	12	507	
実施例 38	7	26	
実施例 39	11	23	
実施例 43	4	83	
実施例 45	2	29	
実施例 55	1	4	
実施例 65	3	23	20
実施例 94	1	42	
実施例 98	3	10	
実施例 102	1	3	
実施例 104	61	749	
実施例 116	6	353	
実施例 154	36	947	
実施例 157	15	368	
実施例 174	18	180	30
実施例 198	6	62	
実施例 200	3	29	
実施例 205	5	39	
実施例 210	7	12	

【0011】

2) 摘出ラット大動脈リング (ET_A 受容体) およびラット気管リング (ET_B 受容体) に対するエンドセリン誘起収縮作用の阻害:

エンドセリン拮抗剤の機能的阻害能を、ラット大動脈リング (ET_A 受容体) でのエンドセリン-1 誘発収縮の阻害およびラット気管リング (ET_B 受容体) でのサラホトキシン S6c 誘発収縮の阻害によって評価した。成熟ウィスターラットを麻酔し、放血させて屠殺した。胸大動脈または気管を摘出し、切離し、3~5mmのリングに切断した。内膜表面を緩やかにこすって、内皮/上皮を除去した。各リングを、クレープス-ヘンセライト溶液 (mM単位で; NaCl 115、KCl 4.7、MgSO₄ 1.2、KH₂PO₄ 1.5、NaHCO₃ 25、CaCl₂ 2.5、グルコース10) を満たし、37 に保持し、95%O₂ および5%CO₂ を通気した10mlの摘出臓器浴中に懸垂させた。リングをカトランスデューサに接続し、等尺性張力を記録した (フランス国パリ市EMKA Technologies SA)。リングは、静止張力3g (大動脈) ま

40

50

たは2 g (気管)まで引張った。試験化合物またはその賦形剤とともに10分間インキュベーションしたのち、蓄積量のET-1 (大動脈)またはサラホトキシンS6c (気管)を添加した。濃度比、すなわち異なる濃度の試験化合物によって誘起されたEC₅₀の右方向へのシフトを計算することによって、試験化合物の機能的阻害能を評価した。EC₅₀は、半極大収縮を生じるのに必要なエンドセリン濃度であり、pA₂は、EC₅₀値の2倍のシフトを誘起する拮抗剤濃度の負対数である。

式Iの化合物を用いて得られたpA₂値を表2に示す。

【0012】

【表2】

10

表2:

実施例の化合物	pA ₂ (大動脈リング)	pA ₂ (気管リング)
実施例35	8.19	6.28
実施例36	6.87	
実施例37	7.35	
実施例38	7.39	
実施例93	8.38	6.74
実施例94	8.18	6.18
実施例102	8.55	7.56
実施例153	6.98	
実施例190	7.95	6.11
実施例198	9.04	7.07

20

30

【0013】

それらのエンドセリン結合阻害能のゆえに、上記の化合物は、エンドセリンによる血管収縮、増殖または炎症の増大と関連した諸疾患の治療に使用できる。かかる疾患の例は、高血圧、冠状動脈疾患、心不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、くも膜下出血、レーノー症候群、門脈圧亢進、および肺高血圧症である。それらはまた、アテローム性動脈硬化、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、炎症、肺繊維症、結合組織症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、指潰瘍、癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、喘息、グラム陰性菌による敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛ならびにエンドセリンに関連していることが現在既知のその他の疾患にも使用できる。

40

【0014】

それらの化合物は、経口的に、経直腸的に、非経口的に、たとえば静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内、経皮投与により、または舌下に、あるいは眼科用製剤として、またはエアゾールとして、投与できる。応用例は、カプセル剤、錠剤、経口投与用懸濁剤または液剤、座剤、注射剤、点眼液、軟膏剤またはエアゾール/ネブライザーである。

【0015】

50

好ましい適用法は、静脈内、筋肉内または経口投与ならびに点眼液である。使用する用量は、特定の活性成分のタイプ、患者の年齢および前提条件ならびに適用法の種類に依存する。通常は、1日当たり体重1kg当たり0.1~50mgの用量が考慮される。化合物の製剤は、不活性な、あるいはまた薬力学的に活性な、賦形剤を含有しうる。たとえば、錠剤または顆粒剤は、多くの結合剤、充填賦形剤、担体物質または希釈剤を含有することができよう。

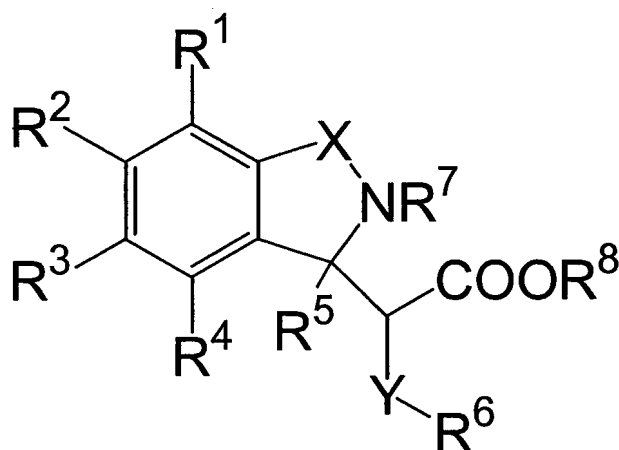
【0016】

本発明は、一般式Iの新規なベンゾ-縮合ヘテロ環化合物類に関するものである。

【0017】

【化8】

10



20

一般式 I

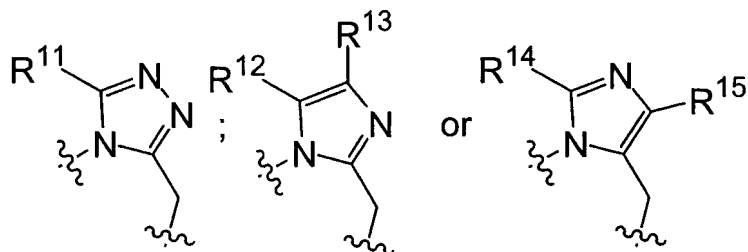
式中、

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ； $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

30

【0018】

【化9】



40

を表し；

Yは、O；S；NH；N-CH₃またはCH₂を表し；

R¹、R²、R³、R⁴は、水素；またはR¹、R²、R³、R⁴の1個または2個は、独立して、ハロゲン；ヒドロキシ；低級アルキル；低級アルキルオキシ；低級アルキルオ

50

キシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；アミノ；低級アルキルアミノ；ジ(低級アルキル)-アミノ；低級アルキルカルボニルアミノ；トリフルオロメチルを表し；およびその他は水素である；

R⁵ は、水素；低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ、ジ置換フェニル；ピリジル；ベンジルまたは低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオでもってフェニル環が置換されたモノ-、またはジ-置換ベンジルを表す；

10

R⁶ は、フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニル；ピリジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリジル；ピリミジニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表す；

20

R⁷ は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルカルボニル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環に任意に置換された置換ベンジルを表し；

R⁸ は、水素；低級アルキル；低級アルキルカルボニルオキシ-低級アルキルを表し；

R⁹ は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル；低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；テトラゾール-5-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル；アミノ-低級アルキル；低級アルキルアミノ-低級アルキル；ジ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキル；アミノカルボニル-低級アルキル；低級アルキルアミノカルボニル-低級アルキル；ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルを表し；

30

40

R¹⁰ は、水素；低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル；低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；テトラゾール-5-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル；アミノ-低級

50

アルキル；低級アルキルアミノ-低級アルキル；ジ-(低級アルキル)-アミノ-低級アルキル；アミノカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジル；ベンジルカルボニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルカルボニル；低級アルキルカルボニル；フェニルカルボニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシで置換されたモノ-またはジ-置換フェニルカルボニル；低級アルキルカルボニル；低級アルキルオキシ-低級アルキルカルボニル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキルカルボニルを表し；

10

R^{11} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルを表し；

20

R^{12} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニルを表す；

R^{13} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキルを表し；

30

R^{14} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；フェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換フェニル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；アミノカルボニル；アルキルアミノカルボニル；ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニルを表し；

40

R^{15} は、水素；低級アルキル；シクロアルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシカルボニル；ヒドロキシカルボニル；低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシカルボニル-低級アルキル；アミノカルボニル；低級アルキルアミノカルボニル；ジ-(低級アルキル)-アミノカルボニルを表し；

および光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体のようなエナンチオマー混合物、純粋なジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物およびメソ形および医薬品として許容可能なそれらの塩。

50

【 0 0 1 9 】

一般式 I の定義において、もし別に記載されていなければ、用語の低級アルキルまたは低級アルキルオキシは、1乃至7個の炭素原子、好ましくは、1乃至4個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖基を意味する。低級アルキル基および低級アルキルオキシ基の例としては、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*iso*-ブトキシ、*sec*-ブトキシおよび*tert*-ブトキシが挙げられる。低級アルキレンジオキシ基としては、好ましくは、メチレン-ジオキシ、エチレン-ジオキシ、プロピレンジオキシおよびブチレンジオキシの各基が挙げられる。低級アルカノイル基の例としては、アセチル、*n*-プロパノイル、*i*-プロパノイル、*n*-ブタノイル、*i*-ブタノイル、*sec*-ブタノイルおよび*t*-ブタノイルが挙げられる。低級アルケニル及び低級アルキニルは、エチニル、プロベニル、ブテニル、2-メチル-プロベニル、およびエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、2-メチル-ペンチニル等のような基を意味する。低級アルケニルオキシは、アリルオキシ、ビニルオキシおよびプロベニルオキシ等を意味する。

10

用語のシクロアルキルは、3乃至7個の炭素原子をもつ飽和環状炭化水素環を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる、これらは、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキルおよび低級アルキルオキシ-低級アルキルの基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 0 】

20

用語のアルキルおよびシクロアルキルに関連して概略した置換基は、明確性の理由で、請求項1乃至8で記載した一般式 I の定義では省略されているが、一般式 I および請求項1乃至8におけるこれらの定義は、あたかも上記置換基がそこに含まれているが如く、解釈すべきである。

【 0 0 2 1 】

用語の医薬品として許容可能な塩は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸または臭化水素酸；硫酸、リン酸、硝酸、クエン酸、ギ酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸、メチルスルホン酸、*p*-トルオールスルホン酸等のような無機酸または有機酸との塩を含み、一般式1の化合物の場合には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の無機塩基との酸として存在する。

30

【 0 0 2 2 】

一般式 I の化合物は、1個又は複数の不斉炭素原子を有していてもよく、光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマー、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体混合物およびそれらのメソ形の形態で調製できる。本発明はこのような形態の全てを包含する。混合物は、例えば、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC、または結晶化等の既知の方法で分離できる。

【 0 0 2 3 】

それらのエンドセリン結合阻害能のゆえに、上記一般式 I の化合物およびそれらの医薬品として許容しうる塩は、エンドセリンによる血管収縮、増殖または炎症の増大と関連した諸疾患の治療に使用できる。かかる疾患の例は、高血圧、冠状動脈疾患、心不全、腎虚血、心筋虚血、腎不全、脳虚血、痴呆、片頭痛、クモ膜下出血、レーノー症候群、門脈圧亢進および肺高血圧である。それらはまた、アテローム性動脈硬化の治療、バルーンまたはステント血管形成術後の再狭窄の予防、炎症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、癌、前立腺肥大、勃起不全、聴力損失、黒内障、慢性気管支炎、ぜん息、グラム陰性菌による敗血症、ショック、鎌状赤血球貧血、糸球体腎炎、腎仙痛、緑内障、糖尿病合併症の治療および予防、血管または心臓外科手術または臓器移植後の合併症、シクロスポリン治療の合併症、疼痛ならびにエンドセリンに関連していることが現在既知のその他の疾患にも使用できる。

40

【 0 0 2 4 】

これらの組成物は、錠剤、糖剤、ゼラチンカプセル剤、乳剤、液剤または懸濁剤などの経

50

腸または経口形態で、噴霧剤などの経鼻形態で、または直腸内へ座剤の形態で投与することができる。これらの化合物は、筋肉内に、非経口的に、または静脈内に、たとえば注射液の形で、投与することもできる。

【0025】

これらの医薬組成物は、式 I の化合物あるいはそれらの医薬品として許容しうる塩を、ラクトース、とうもろこし、またはその誘導体、滑石、ステアリン酸またはこれらの材料の塩などの製薬業界において通常用いられている無機および/または有機賦形剤と組合せて含有することができる。

【0026】

ゼラチンカプセルには、植物油、ワックス類、脂肪類、液状または半液状ポリオール類などが使用できる。液剤およびシロップ剤の調製には、たとえば水、ポリオール類、サッカロース（蔗糖）、グルコースなどが使用できる。注射剤は、たとえば水、ポリオール類、アルコール類、グリセリン、植物油、レシチン、リボソームなどを用いて調製できる。座剤は、天然油または水素化油、ワックス類、脂肪酸類（脂肪類）、液状または半液状ポリオール類などを用いて調製する。

【0027】

該組成物は、さらに、保存剤、安定化向上性物質、粘度向上または調製物質、溶解性向上物質、甘味剤、染料、味覚向上性化合物、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、酸化防止剤などを含有することができる。

【0028】

式 I の化合物は、1 種又は 1 種以上の他の治療上有用な物質、たとえばフェントラミン、フェノキシベンズアミン、アテノロール、プロプラノロール、チモロール、メトプロロール、カルテオロールなどの β -および α -遮断薬；ヒドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、フロセキナンなどの血管拡張薬；ジルチアゼム、ニカルジピン、ニモジピン、ベラパミル、ニフェジピンなどのカルシウム拮抗薬；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリルなどの ACE 阻害薬；ピナシジルなどのカリウム活性化剤；アンギオテンシン II 受容体拮抗薬；ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセトラミド、ブメタニド、フロセミド、メトラゾン、クロルタリドンなどの利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンなどの交感神経遮断薬；高血圧または他の心疾患を治療するのに役立つその他の治療薬と併用することもできる。

【0029】

用量は、広い範囲内で変わりうるが、特定の状況に適応すべきである。一般に、経口用形態での 1 日当り投与量は、体重約 70 kg の成人の場合、約 3 mg ~ 約 3 g の間、好ましくは約 10 mg ~ 約 1 g の間、とくに好ましくは 5 mg ~ 300 mg の間とすべきである。該用量は、1 日当り等重量の 1 ~ 3 回量に分けて投与することが好ましい。通例どおり、小児には、体重および年齢に適合したより低い用量を与えるべきである。

一般式 I の好ましい化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および X が上記一般式 I で定義したものと同一であり、さらに、

R^6 がピリミジニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表し、

Y が酸素を表し、

および医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【0030】

好ましい化合物の別のグループは、一般式 I の化合物で、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6

、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、XおよびYは上記一般式1で定義したものと同一であり、さらに、

R^5 がフェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-、またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニルを表し、

および医薬品として許容可能なそれらの塩である。

好ましい化合物の第3のグループは、一般式Iの化合物で、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、およびYが上記一般式Iで定義したものと同一であり、さらに、

Xが $-NR^9-C(=O)-CH_2-$ を表し、

および医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【0031】

好ましい化合物の第4のグループは、一般式Iの化合物で、式中の R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、XおよびYが上記一般式Iで定義したものと同一であり、

R^2 が水素を表し、

および医薬品として許容可能な塩である。

さらに好ましい化合物のグループは、一般式Iの化合物で、式中の R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、XおよびYは上記一般式Iで定義したものと同一であり、さらに、

R^1 が水素を表し、

R^2 が水素を表し、

R^4 が水素を表し、

および医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【0032】

特に好ましい化合物のグループは、一般式Iの化合物で、式中の R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、XおよびYが上記一般式Iで定義したものと同一であり、さらに、

R^1 が水素を表し、

R^2 が水素を表し、

R^3 が水素またはハロゲンを表し、

R^4 が水素を表し、

および医薬的に許容可能なそれらの塩である。

【 0 0 3 3 】

好ましい化合物の別のグループは、一般式 I の化合物で、式中の R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} が上記一般式 I で定義したものと同一であり、さらに、

R^1 が水素を表し、

R^2 が水素を表し、

R^3 が水素またはハロゲンを表し、

R^4 が水素を表し、

R^5 がフェニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-、ジ-またはトリ-置換フェニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-、ジ-置換フェニルを表し、

R^6 がピリミジニル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、低級アルキルチオで置換されたモノ-またはジ-置換ピリミジニル；トリフルオロメチルで置換されたモノ-置換ピリミジニルを表し、

R^7 が水素を表し、

R^8 が水素を表し、

R^9 が低級アルキル；低級アルケニル；低級アルキニル；低級アルキルがフェニルで置換できるヒドロキシカルボニル-低級アルキル；低級アルキルがフェニルで置換できる低級アルキルオキシカルボニル-低級アルキル；ヒドロキシ-低級アルキル；低級アルキルオキシ-低級アルキル；テトラゾール-5-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-チアジアゾール-3-イル-低級アルキル；2,5-ジヒドロ-5-チオキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル-低級アルキル；2-オキソ-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-4-イル-低級アルキル；ベンジル；低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-(低級アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル、低級アルキルチオ、アルキレン-ジオキシ、エチレンオキシでフェニル環が置換されたモノ-またはジ-置換ベンジルを表し、

X が $-NR^9-C(=O)-CH_2-$ を表し、

Y が酸素を表し、

および医薬品として許容可能なそれらの塩である。

【 0 0 3 4 】

特に好ましい化合物は下記のものである：

(\pm)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S^{*})-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸；

(\pm)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S^{*})-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸；

(±)-(S^{*})-((5 S^{*})-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-4-((5 S^{*})-5-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル;

10

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

20

(±)-(S^{*})-((5 S^{*})-1-カルボキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-((5 S^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

30

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-4-((5 S^{*})-5-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル;

40

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(3-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-

50

テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-{(5 S^{*})-1-[2-(1-メチル-1 H-インドール-3-イル)-エチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル}-酢酸；

10

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(2-クロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-{(5 S^{*})-2-オキソ-1-フェネチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル}-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

20

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-{(5 S^{*})-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル}-酢酸；

30

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,3,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

40

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリメチル-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,3,4-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

50

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(4-ブチル-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-2-オキソ-1,5-ジフェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸;

10

(±)-4-[(5 S^{*})-5-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステル;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

20

(±)-(S^{*})-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸;

30

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸;

(±)-(1 S^{*})-((5 S^{*})-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

40

(±)-(1 S^{*})-[(5 S^{*})-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(1 S^{*})-((5 S^{*})-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-

50

2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})- 1 -(4 -ブチルベンジル)- 7 -クロロ- 2 -オキソ- 5 -フェニル- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})- 7 -クロロ- 2 -オキソ- 5 -フェニル- 1 -(2, 4, 6 -トリフルオロ-ベンジル)- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

10

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})- 7 -クロロ- 1 -(2, 6 -ジクロロ-ベンジル)- 2 -オキソ- 5 -フェニル- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-((5 S^{*})- 7 -クロロ- 1 -メチル- 2 -オキソ- 5 -フェニル- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジエチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 1 -(4 -メトキシ-ベンジル)- 2 -オキソ- 5 -m-トリル- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

20

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 5 -(3 -エチル-フェニル)- 1 -(4 -メトキシ-ベンジル)- 2 -オキソ- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 5 -(3 -エチル-フェニル)- 2 -オキソ- 1 -(2, 4, 6 -トリメチル-ベンジル)- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

30

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 5 -(3 -エチル-フェニル)- 2 -オキソ- 1 -(2, 3, 4 -トリフルオロ-ベンジル)- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 5 -(3 -エチル-フェニル)- 2 -オキソ- 1 -(2, 4, 6 -トリフルオロ-ベンジル)- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 1 -(4 -メトキシ-ベンジル)- 5 -(3 -メトキシ-フェニル)- 2 -オキソ- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

40

(±)-(S^{*})-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-[(5 S^{*})- 5 -(3 -メトキシ-フェニル)- 2 -オキソ- 1 -(2, 4, 6 -トリフルオロ-ベンジル)- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-酢酸 ;

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})- 1 -カルボキシメチル- 5 -(3 -メトキシ-フェニル)- 2 -オキソ- 2, 3, 4, 5 -テトラヒドロ- 1 H -ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン- 5 -イル]-(4, 6 -ジメチル-ピリミジン- 2 -イルオキシ)-酢酸 ;

50

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-1-(2,3,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ピフェニル-3-イル-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ピフェニル-3-イル-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

10

(±)-(S^{*})-((5 S^{*})-5-ピフェニル-3-イル-1-カルボキシメチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ピフェニル-3-イル-2-オキソ-1-(2,3,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

20

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ブチル-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(R^{*})-[(5 S^{*})-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

30

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-1-(4-ブチル-ベンジル)-5-(3-ブチル-フェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-(3-ブチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

40

(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-(3-ブチル-フェニル)-1-(2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸；

(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸ジメチルカルバモイルメチルエステル；

および医薬品として許容可能なこれらの塩。

50

【 0 0 3 5 】

本発明の一般式 I の化合物は、以下に略述される一般的反応順序に従って調製することができる。簡素化、明確性の理由で一般式 I の化合物を導く合成可能な部分のみを記載する。

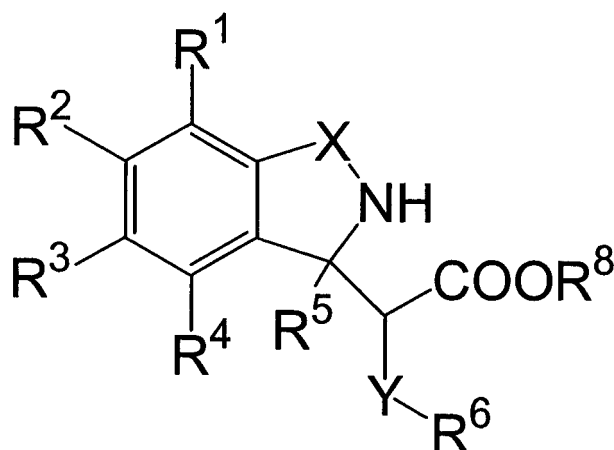
R^7 が水素原子を表さない場合、一般式 I の望ましい化合物は、式 I I の化合物をアルキル化剤またはアシル化剤 $R^7 - G^1$ (但し、 G^1 は塩素、臭素、または沃素のような反応基を表す。) と反応させることによって調製することができる。一般式 I で、 R^7 が水素原子を表さず、 R^8 が水素原子を表す、化合物の最終生成物を得るには、 R^8 がアルキル基 (例えば、メチル) を表す中間体を用いて反応を行ない、次いで、第 2 のステップで水中で塩基または酸のどちらかの存在下、追加溶剤 (例えば、メタノール、THF 等) を存在させまたは存在させずに、中間体を開裂させるのが好ましい。

10

R^7 が水素原子を表す場合、一般式 I の望ましい化合物は下記に示す式 I I I の化合物を反応させて直接に得られる。

【 0 0 3 6 】

【 化 1 0 】



20

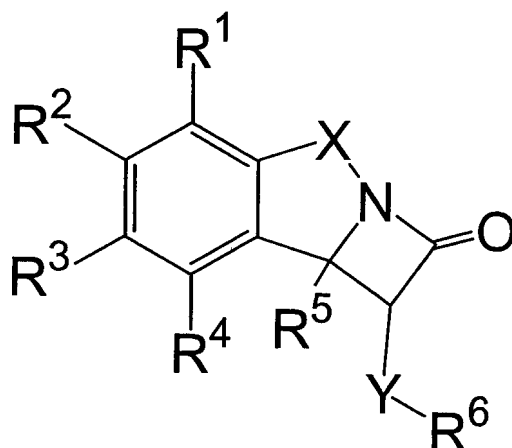
式 II

30

式 I I の望ましい化合物は、式 I I I の化合物を塩基 (例えば、LiOH、NaOH、KOH、トリエチルアミン、DBU、DBN 等) または酸 (例えば、HCl、TFA) のどちらかを存在させ、メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の追加溶媒の存在または非存在下、0 と 100 の間の温度で、水またはアルコール $R^8 - OH$ と反応させて調製できる。

【 0 0 3 7 】

【化 1 1】



式 III

10

Y が O , S または NH を表し、R⁶ がフェニルまたは置換フェニルを表す場合、式 III の化合物は、塩基（例えば、トリエチルアミン等）と活性化剤（例えば、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロリド (BOP)、フェニル-N-メチル-N-フェニルホスホロアミドクロリド酸または2-クロロ-N-メチルヨウ化ピリジニウム) の存在下式 I V の化合物を式 V の化合物と反応させるか、あるいは、式 V の化合物の酸クロリドを溶媒（例えば、DCM や THF 等またはこれらの混合液）中で、0 と 80 の間の温度で反応させて調製できる。これらの製法は、次の文献に記載されている。

20

D.R. Shridhar, B. Ram, V. L. Narayana, Synthesis, (1982), 63-65; D.R. Shridhar, B. Ram, V. L. Narayana, A. K. Awasthi, G. J. Reddy, Synthesis, (1984) 846-847; S. G. Amin, R. D. Glazer, M. S. Manhas, Synthesis, (1979), 210-213; M. S. Manhas, S. G. Amin, R. D. Glazer, J. Heterocyclic Chem., 16, (1979), 283-288; M. Miyake, N. Tokutake, M. Kirisawa, Synthesis, 14, (1984), 353-362, S. D. Sharma, A. Saluja, S. Bhaduri, Indian J. Chem. Sect. B, 39, (2000), 156-159. もし、Y が NH-を表す場合は、米国特許 3 5 6 0 4 8 9、(1 9 7 1) に記載されているように、式 V の化合物を予め p-メトキシ-ベンジルオキシカルボニルで保護し；得られた式 III の化合物は標準的な手法に従って脱保護化する（例えば、T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994）。Y が N-CH₃ を表し、R⁶ がフェニルもしくは置換フェニルを表す場合、または、Y が CH₂ を表し、R⁶ がフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニルもしくは置換ピリミジニルを表す場合、式 I I I の化合物は、次に記載する文献に記載された方法に類似して、式 I V の化合物を式 V の化合物のエステル誘導体と反応させて調製できる。

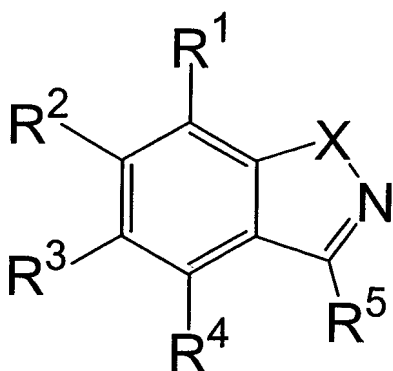
30

40

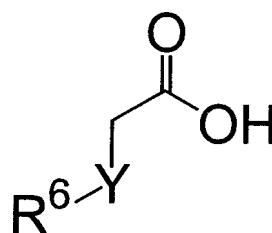
J. W. Clader, D. A. Duane, M. A. Caplen, M. S. Domalski, S. Dugar, J. Med. Chem., 39, (1996), 3684-3693 や F. H. van der Steen, H. Kleijn, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, Tetrahedron Letters, 30, (1989), 765-768.

【0 0 3 8】

【化 1 2】



式 IV



式 V

10

【 0 0 3 9】

20

式 I V の化合物は例えば次の文献に記載された方法に従って調製できる：

- N. H. Martin, C. W. Jefford in *Helv. Chim. Acta*, 75, (1982), 762-774;
 M. G. Bock, R. M. DiPardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, D. F. Veber, R. M. Freidinger, J. Hirshfield, J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, 52, (1987);
 H. Umemiya, H. Fukasawa, M. Ebisawa, L. Eyrolles, E. Kawachi, G. Eisenmann, H. Gronemeyer, Y. Hashimoto, K. Shudo, H. Kagechika, *J. Med. Chem.*, 40, (1997);
 R. C. Effland, G. C. Helsey, J. J. Tegeler, *J. Heterocyclic Chem.* 19 (1982), 537-539 3232-3239.;
 J. B. Bremner, E. J. Browne, I. W. K. Gunawardana, *Aust. J. Chem.* 37 (1984) 129-141;
 E. J. Trybulski, R. I. Fryer, E. Reeder, A. Walser, J. Blount, *J. Med. Chem.* 26 (1983), 1596-1601;
 E. J. Trybulski, E. Reeder, J. F. Blount, A. Walser, R. I. Fryer, *J. Org. Chem.* 47 (1982), 2441-2447;
 E. J. Trybulski, R. I. Fryer, E. Reeder, S. Vitone, L. Todaro, *J. Org. Chem.* 51 (1986), 2191-2202;
 E. J. Trybulski, L. E. Benjamin, J. V. Earley, R. I. Fryer, N. W. Gilman, *J. Med. Chem.* 26 (1983), 1589-1596;
 J. B. Hester, A. D. Rudzik, B. V. Kamdar, *J. Med. Chem.* 14 (1971), 1078-1081;
 A. Walser, R. I. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.* 20 (1983), 551-558;
 A. Walser, L. E. Benjamin, T. Flynn, C. Mason, R. Schwartz, R. I. Fryer, *J. Org. Chem.* 43 (1978), 936-944;
 R. I. Fryer, J. V. Earley, N. W. Gilman, W. Zally, *J. Heterocyclic Chem.* 13 (1976), 433-437;
 R. I. Fryer, Z.-Q. Gu, C.-G. Wang, *J. Heterocyclic Chem.* 28 (1991), 1661-1669;
 M. Gall, B. V. Kamdar, *J. Org. Chem.* 46 (1981), 1575-1585;
 A. Walser, R. F. Lauer, R. I. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.* 15 (1978), 855-858;
 N. W. Gilman, P. Rosen, J. V. Earley, C. M. Cook, J. F. Blount, L. M. Todaro, *J. Org. Chem.* 58 (1993), 3285-3298;
 A. Walser, T. Flynn, C. Mason, R. I. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.* 23 (1986) 1303

30

40

50

-1314;

G. Romeo, M. C. Aversa, P. Gianetto, P. Ficarra, M. G. Vigorita, Org. Magn. Reson., 15, (1981), 33-36;

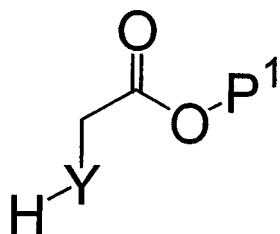
H. J. Breslin, M. J. Kukla, D. W. Ludovici, R. Mohrbacher, W. Ho, J. Med. Chem., 38, (1995). 771-793.

【 0 0 4 0 】

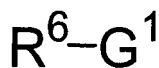
式 V の化合物は、例えば、塩基の存在下、クロロ-、ブromo-、またはヨード酢酸と化合物 R^6-YH から標準的な手法（例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, Wiley New York, 1985）で調製するか、あるいは、塩基（例えば、トリエチルアミン、 K_2CO_3 、 NaH ）の存在下、THF、DMF 等の溶媒中で、式 V I の化合物（ P^1 は低級アルキルのような保護基を表す。）を式 V I I の化合物（ G^1 は塩素原子、臭素原子、またはメチル-スルホニル基を表す。）と反応させ、次いでエステル開裂させて調製する。

【 0 0 4 1 】

【 化 1 3 】



式 VI

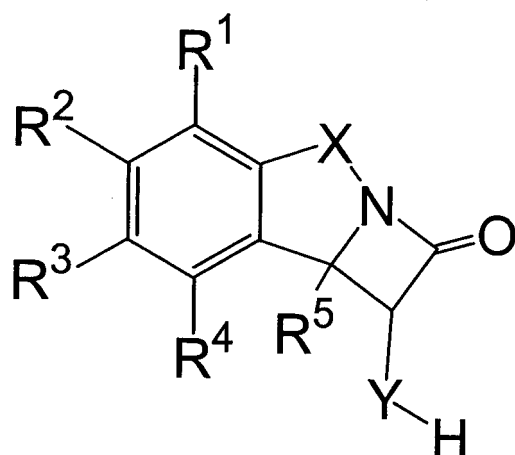


式 VII

Y が O、S、NH または $N-CH_3$ を表し、 R^6 がピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニルまたは置換ピリミジニル基を表す場合、式 I I I の化合物は、塩基（例えば、 K_2CO_3 、トリエチルアミン、 NaH ）の存在下、アセトン、DMF、THF、DCM またはこれらの混合溶媒中、0 と 80 の間の温度で、式 V I I I の化合物を式 V I I の化合物と反応させて好ましく調製される。

【 0 0 4 2 】

【化 1 4】

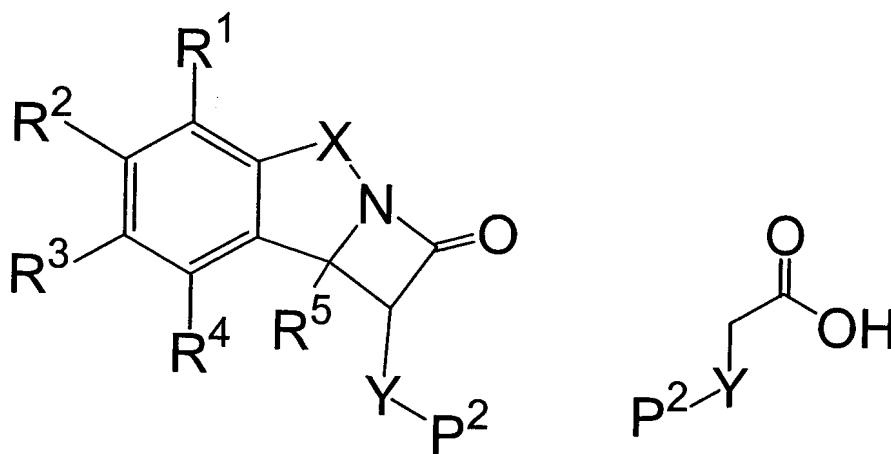


式 VIII

式VIIIの化合物は式IXの化合物の保護基 P^2 を開裂させて調製される、式IXの化合物は、式Vの化合物と式Vの化合物の反応について記載した条件下で、引き続き式Vの化合物を式Xの化合物と反応させて調製される。適当な保護基 P^2 はYの性質に従って選ばれる。このような保護基 P^2 を開裂するには、標準的な手法（例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1999; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994）が適用される。ベンジル保護基は、例えば、Yが酸素を表す式Iの化合物の好ましい保護基である。YがNHを表す式Iの化合物にとって、フタルイミド保護基は、例えば、C. Humschwerlen, G. Schmid, Helv. Chim. Acta 66 (1983), 2206-2209に記載されているように、好ましい保護基である。YがN-CH₃を表す式Iの化合物にとって、例えばベンジルオキシカルボニル保護基は好ましいものである。Yがイオウを表す式Iの化合物に対して、例えば、ジメトキシトリフェニルメチルまたはトリフェニルメチル保護基は好ましい保護基である。

【0043】

【化 1 5】



式 IX

式 X

10

20

30

40

50

【実施例】

【0044】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。温度はすべて 度で示す。

【0045】

化合物はすべて、 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) によって、場合によっては、 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (Varian Oxford、300 MHz; ケミカルシフトを、使用した溶媒に対する ppm で示す; 多重度: s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線; m = 多重線、br = ブロード、結合常数は H_z におけるもの) によって、LC-MS¹ (HPL1100 Binary Pump および DAD 付き Finnegan Navigator; カラム: 4.6 x 50 mm、Devlosil RP Aqueous、5 μm 、120 A、勾配: 水中アセトニトリル 5 ~ 95%、1 分、0.04% トリフルオロ酢酸含有、流量: 4.5 ml/分) によって、または LC-MS² (Waters Micro mass; ESI プロブおよびアライアンス 2790 HT 付き ZMD プラットホーム; カラム: 2 x 30 mm、Gromsil ODS 4、3 μm 、120 A; 勾配: 水中アセトニトリル 0 ~ 100%、6 分、0.05% ギ酸含有、流量: 0.45 ml/分) によって、 t_R は分で示す; tlc (メルク社製 tlc プレート、シリカゲル 60 F₂₅₄) によって、また場合により融点によって、同定・確認した。また化合物のあるものは用意した HPLC (2 個の Varian SD-1 スターポンプ、PL-ELS 1000 ディテクター、カラム 60 x 21.2 mm、Phenomenex AQUA、5 μm 、勾配: 10-95% 水中にアセトニトリル 10 ~ 95%、3.5 分、ギ酸 0.5% 含有) または MPLC (Labomatic MD-80-100 ポンプ、Linear UVIS-201 ディテクター、カラム: 350 x 18 mm、Labogel-RP-18-5 s-100、勾配: 水中 10% メタノールから 100% メタノール) によって精製した。

【0046】

略語のリスト:

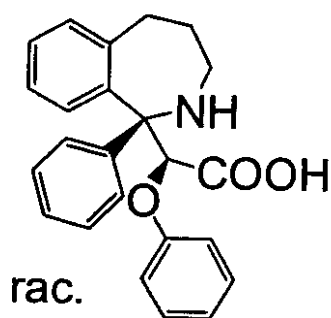
Aq.	水性
atm	大気中
CyHex	シクロヘキサン
DBN	1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DMA P	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
Hex	ヘキサン
HV	高真空下条件
MCPBA	m-クロロ過安息香酸
min	分
THF	テトラヒドロフラン
rt	室温
sat.	飽和
t_R	保持時間
tlc	薄層クロマトグラフィー

【0047】

実施例 1

【0048】

【化 16】



10

a) 実施例 2 に記載した方法に従い、1-フェニル-4,5-ジヒドロキシ-3H-ベンゾ[*c*]アゼピン(実施例 2)とフェノキシ-酢酸から出発して、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-フェノキシ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンを生成した。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 1.59-1.81(m, 2H), 2.45(dd, *J*=11.7, 14.5, 1H), 2.66(dd, *J*=7.3, 14.8, 1H), 3.10(dt, *J*_d=3.8, *J*_t=12.8, 1H), 4.09(dt, *J*_d=13.6, *J*_t=3.6, 1H), 5.72(s, 1H), 6.73-7.27(m, 14H). LC-MS²: *t*_R=5.51分, [M+1]⁺=356.23, [M-1]⁻=354.17.

20

b) ジオキサン(8ml)中に(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-フェノキシ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オン(480mg, 1.35mmol)を含む溶液と6MのHCl水溶液(7ml)を75℃で2時間、90℃で1時間攪拌する。37% HCl水溶液(1ml)を加え、混合液を90℃で30時間、室温で64時間攪拌する。有機溶媒を真空中で蒸発させ、残留液をpH6の酸性にする。残留物を用意したHPLCで精製し、(±)-(1*S*^{*}, 1'*S*^{*})-フェノキシ-(1'-フェニル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*c*]アゼピン-1'-イル]-酢酸(140mg)を白色粉末として得る。LC-MS¹: *t*_R=0.79分, [M+1]⁺=374.06.

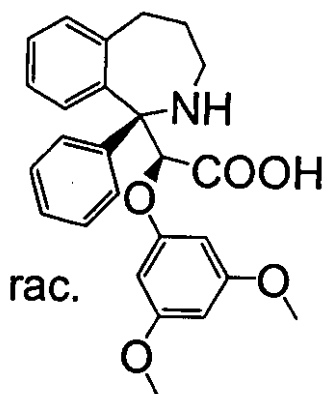
30

【0049】

実施例 2

【0050】

【化 17】



40

a) 乾燥DCM(100ml)とトリエチルアミン(10.3ml, 74.0mmol)に3-フェニルプロピルアミン(10.6ml, 74.0mmol)を含む溶液に0℃で

50

塩化ベンゾイル (8 . 6 m l , 7 4 . 0 m m o l) を加える。この懸濁液を室温で 1 6 時間攪拌する。この混合液を水に注入し、酢酸エチル (E A) で 2 回抽出する。有機相を 2 M の H C l 水溶液で 1 回、N a H C O ₃ 飽和水で 1 回、さらに N a C l 飽和水で 1 回水洗する。有機相を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させて、N - (3 - フェニル - プロピル) - ベンズアミド (1 7 . 8 g) を淡黄色油として得る。L C - M S ² : t_R = 4 . 5 6 分, [M + 1]⁺ = 2 4 0 . 1 2 .

b) Helv. Chim. Acta, 75, (1982), 765-774 の N. H. Martin, C. W. Jefford により提供される方法に類似して、N - (3 - フェニル - プロピル) - ベンズアミドから 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [c] アゼピンを生成する。L C - M S ² : t_R = 2 . 9 5 分, [M + 1]⁺ = 2 2 2 . 0 9 .

c) アセトン (5 0 m l) 中に、3 , 5 - ジメトキシ - フェノール (5 g , 3 2 . 4 m m o l)、プロモ酢酸エチル (3 . 6 m l , 3 2 . 4 m m o l) および炭酸カリウム (6 . 7 g , 4 8 . 5 m m o l) を含む混合液を 5 時間還流させる。この混合液をろ過し、ろ液を蒸発させて、(3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (8 g) の無色油を得る。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 . 3 0 (t , J = 7 , 3 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 4 . 2 7 (d , J = 7 , 2 H) , 4 . 5 6 (s , 2 H) , 6 . 0 8 (d , J = 2 , 2 H) , 6 . 1 2 (t , J = 2 , 1 H) .

d) T H F (5 0 m l) とメタノール (2 0 m l) 中に (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (7 . 8 g , 3 2 . 5 m m o l) を含む溶液に、水 (5 0 m l) に溶かした水酸化リチウム - 水和物 (3 . 4 g , 8 1 . 0 m m o l) を 0 で添加する。この溶液を室温で 4 時間攪拌し、次いで 1 M の H C l 水溶液に注ぐ。水相を酢酸エチル (E A) で 2 回抽出する。有機相を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥、蒸発させて (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 酢酸 (6 . 7 5 g) をオレンジ色の固体として得る。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3 . 7 1 (s , 3 H) , 4 . 5 1 (s , 2 H) , 6 . 0 6 - 6 . 0 8 (m , 3 H) . L C - M S ² : t_R = 4 . 3 8 分, [M + 1]⁺ = 2 4 1 . 2 7 .

e) 乾燥 D C M (1 5 m l) とトリエチルアミン (1 . 1 m l , 7 . 9 6 m m o l) に 1 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [c] アゼピン (4 4 0 m g , 1 . 9 9 m m o l) と (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 酢酸 (5 0 7 m g , 2 . 3 9 m m o l) を含む溶液に、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (7 6 0 m g , 2 . 9 9 m m o l) を 0 で加える。この懸濁液を室温で 3 時間攪拌する。この混合液を D C M に注入し、有機相を N a H C O ₃ の飽和水溶液で 1 回、N a C l の飽和水溶液で 1 回洗浄する。有機相を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥、蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン : E A (酢酸エチル) 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、(±) - (1 S⁺, 9 b S⁺) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 9 b - フェニル - 3 , 4 , 5 , 9 b - テトラヒドロ - 1 H - 2 a - アザ - ベンゾ [a] - シクロブタ [c] シクロヘプテン - 2 - オン (2 5 0 m g) の褐色固体を得る。L C - M S ² : t_R = 5 . 5 1 分, [M + 1]⁺ = 4 1 6 . 3 2 .

f) ジオキサン (7 m l) と水 (2 0 μ l) に 2 . 4 M の H C l を含む溶液中に (±) - (1 S⁺, 9 b S⁺) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - 9 b - フェニル - 3 , 4 , 5 , 9 b - テトラヒドロ - 1 H - 2 a - アザ - ベンゾ [a] - シクロブタ [c] シクロヘプテン - 2 - オン (2 5 0 m g , 6 0 2 μ m o l) を含む溶液を 5 5 で 2 時間攪拌する。3 7 % の H C l 水溶液 (2 . 7 5 m l) を段階的に添加し、さらに合計 1 1 5 時間、7 5 にまで段階的に加熱をした後、有機相を真空中で蒸発させる。残留溶液を p H 6 の酸性にして形成した沈殿物をろ過分離する。褐色固体を準備した H P L C で精製し、(±) - (1 S⁺, 1 ' S⁺) - (3 , 5 - ジメトキシ - フェノキシ) - (1 ' - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 1 ' - イル) - 酢酸 (6 0 m g) の赤褐色固体を得る。L C - M S ² : t_R = 4

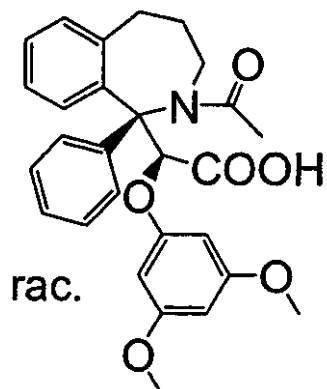
. 0 3 分, $[M+1]^+=434.34$, $[M-1]^-=432.23$.

【0051】

実施例 3

【0052】

【化18】



10

(±)-(1S*, 1'S*)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-(1'-フェニル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1'-イル)-酢酸 (34 mg, 78 μmol, 実施例 2)、N-エチルジイソプロピルアミン (67 μl, 390 μmol) およびクロロトリメチルシラン (12 μl, 94 μmol) が乾燥 THF (4 ml) に含まれる溶液を 55 で 2 時間撹拌する。混濁溶液を室温に冷却し、塩化アセチル (8.3 μl, 117 μmol) を添加する。溶液を室温で 2 時間撹拌する。混合液を 0.1 M の HCl 水溶液に注入する。水性相を DCM で 2 回抽出する。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥、蒸発させる。粗生成物を用意した HPLC で精製し、(±)-(1S*, 1'S*)-(2'-アセチル-1'-フェニル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1'-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (5 mg) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.96 分, $[M+1]^+=476.17$.

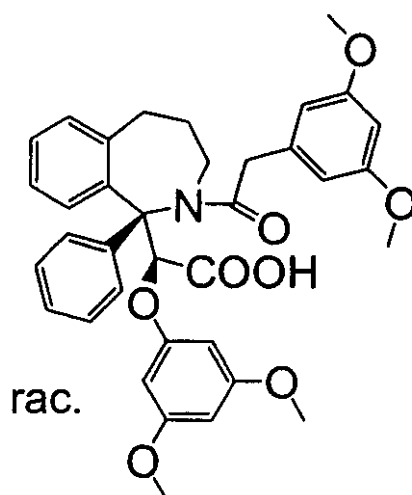
20

【0053】

実施例 4

【0054】

【化19】



40

a) (3,5-ジメトキシフェニル)酢酸 (75 mg, 383 μmol) が乾燥トルエン (5 ml) と塩化チオニル (111 μl, 1.53 mmol) に含有している懸濁液を 85 で 2 時間撹拌し、溶媒を蒸発させて粗 (3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-塩化アセチルの淡褐色固体を得る。

50

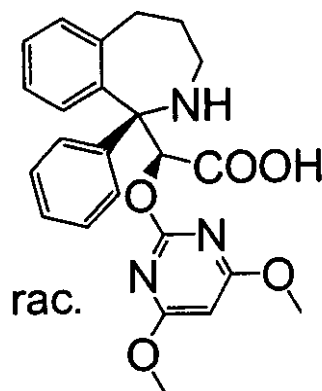
b) (±)-(1S*, 1'S*)-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-(1'-フェニル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1'-イル)-酢酸 (34 mg, 78 μmol, 実施例2)、N-エチルジイソプロピルアミン (67 μmol, 390 μmol) およびクロロトリメチルシラン (12 μl, 94 μmol) が乾燥THF (4 ml) に含まれる溶液を55 で2時間攪拌する。混濁溶液を室温に冷却し、塩化アセチル (8.3 μl, 117 μmol) を添加する。溶液を室温で2時間攪拌する。乾燥THF (1 ml) に溶かした粗 (3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-塩化アセチルの半分を加える。溶液を室温で2時間攪拌する。混合液を0.1 MのHCl水溶液に注入する。水性相をDCMで2回抽出し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥、蒸発させる。粗生成物を用意したHPLCで精製し、(±)-(1S*, 1'S*)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-{2'-[2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-アセチル]-1'-フェニル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1'-イル}-酢酸 (4.3 mg) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.06分, [M+1]⁺=612.20.

【0055】

実施例5

【0056】

【化20】



a) 0 の乾燥THF (300 ml) 中にNaH (鉱油中に60%) (13.2 g, 330 mmol) を含む懸濁液に、乾燥THF (100 ml) に溶かしたベンジルアルコール (16.4 ml, 158 mmol) を添加する。混合液を0 で30分、45 で30分さらに室温で1時間攪拌する。乾燥THF (100 ml) に溶かしたプロモ-酢酸 (20 g, 144 mmol) を混合液に添加する。懸濁液を65 で6時間、室温で16時間攪拌する。この混合物を水に注入し、酢酸エチル (EA) で2回抽出する。水性相を酸性にし、酢酸エチル (EA) で2回抽出し、さらにMgSO₄で乾燥し、蒸発させる。ベンジロキシ-酢酸 (18 g) の淡黄色油を得る。LC-MS²: t_R=3.17分, [M+1]⁺=165.02.

b) DCM (30 ml) 中に、1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-3H-ベンゾ[c]アゼピン (1.16 g, 5.24 mmol, 実施例2)、ベンジロキシ酢酸 (1.3 g, 7.86 mmol) およびトリエチルアミン (3.65 ml, 26.2 mmol) を含む溶液に、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (2.67 g, 10.5 mmol) を0 で2つに分けて添加する。この混合液を室温にしてから、一晚攪拌し、さらにDCMで希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液と塩水で洗浄する。水性相をDMCでさらに抽出する。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を0-10%のメタノール含有DCMで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジロキシ-9b-フェニル-3,4,

5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(124mg)の黄色固体を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 1.56-1.76(m, 1H), 1.76-1.92(m, 1H), 2.44-2.56(m, 1H), 2.66-2.80(m, 1H), 3.08-3.26(m, 1H), 4.12-4.25(m, 1H), 4.36(d, J=10.8, 1H), 4.52(d, J=10.8, 1H), 5.21(s, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.09-7.51(m, 1H). LC-MS¹: t_R=1.11分, [M+1]⁺=370.10.

c) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ベンジルオキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(124mg, 0.338mmol)とPd/C(104mg, 10%Pd)がTHF(6ml)、エタノール(6ml)および酢酸(0.2ml)に含まれる混合液を6気圧の水素下40で一晩攪拌する。2番目のPd/C(104mg)を加え、6気圧の水素下、50で、さらに2時間攪拌を続ける。混合液をろ過し、ろ液を蒸発させて、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(92mg)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.94分, [M-1]⁻=280.10, LC-MS²: t_R=4.17分, [M+1]⁺=280.13.

d) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(45mg, 0.161mmol)を、NaH(8.5mg, 鉱油中に60%, 0.209mmol)がTHF(2ml)に含有する懸濁液に加える。この混合液を室温で1時間攪拌し、4,6-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-ピリミジン(45mg, 0.209mmol、実施例8)を加える。攪拌を16時間続ける。混合液をEA(酢酸エチル)とNaHCO₃に分配し、有機相をNaHCO₃の飽和水溶液と塩水で洗い、水性相をEA(酢酸エチル)でもってさらに抽出する。有機相を一緒にしてMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を用意したヘプタン:EA(酢酸エチル)が3:7の薄層クロマトグラフィー(t_{lc})プレートでクロマトグラフィーして精製し、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(41mg)の固体を得る。LC-MS¹: t_R=1.19分, [M+1]⁺=418.13.

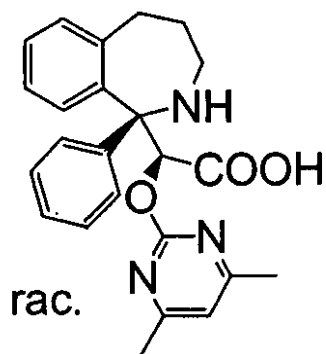
e) 水(0.25ml)にLiOH·H₂O(8.2mg, 0.2mmol)を含む溶液を、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(41mg, 0.1mmol)がTHF(0.5ml)とメタノール(0.25ml)に含まれる溶液に室温で添加する。得られた溶液を3時間攪拌し、さらに水(0.1ml)に含まれる追加のLiOH·H₂O(12mg, 0.3mmol)を添加する。4時間後にさらに水(0.1ml)に含まれる別のLiOH·H₂O(25mg, 0.6mmol)を添加する。室温で16時間、50で4時間攪拌を続ける。1NのHCl水溶液を加えて反応混合物を中和し、凍結乾燥する。Rp-C₁₈シリカゲルを用いたHPLCで粗製生物を精製して、(±)-(1S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-((1S^{*})-1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-イル)-酢酸(40mg)の白色凍結乾燥物を得る。LC-MS¹: t_R=0.85分, [M+1]⁺=436.14.

【0057】

実施例6

【0058】

【化 2 1】



10

a) 4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジンにNaOH水溶液中のヨウ化メチルでアルキル化し、次いで生成した4,6-ジメチル-2-メチルスルファニル-ピリミジンをDCM中の過酢酸で酸化させて2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジンを調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.62 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), LC-MS¹: t_R = 0.72分, $[M+1]^+ = 187.07$

20

b) 実施例5に記載した方法で、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン (45mg, 0.161mmol、実施例5) と 2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン (39mg, 0.209mmol) から出発して、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン (61mg) を調製する。LC-MS¹: t_R = 1.13分, $[M+1]^+ = 386.13$.

30

c) (±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン (61mg, 0.38mmol) を、実施例5に記載した方法で、LiOH·H₂Oと反応させて(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((1S*)-1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-イル)-酢酸 (30ml) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R = 0.82分, $[M+1]^+ = 404.13$.

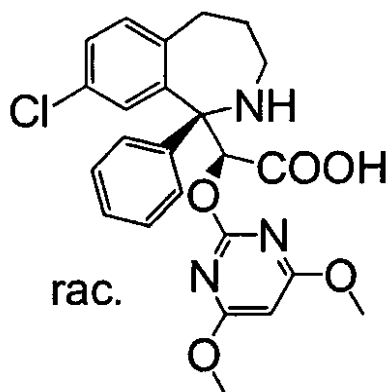
【0059】

実施例7

【0060】

40

【化 2 2】



10

a) 実施例 2 に類似して 8-クロロ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[*c*]アゼピンを調製する。LC-MS¹: $t_R = 0.80$ 分, $[M+1]^+ = 256.02$.

b) 8-クロロ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[*c*]アゼピンから出発して実施例 2 の方法により (±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]-シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンを得る。LC-MS¹: $t_R = 1.28$ 分, $[M+1]^+ = 404.02$.

20

c) ジオキサンに 5% の 4*M* の HCl を存在させ、THF/エタノール中の (±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]-シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンを水素化して (±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ヒドロキシ-8-クロロ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]-シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンを得る。¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): 1.36-1.54 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 11.7, 14.0$, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.9, 15.0$, 1H), 3.03 (dt, $J_d = 3.7, J_t = 13.6$, 1H), 3.93 (dt, $J_d = 13.6, J_t = 3.3$, 1H), 5.24 (d, $J = 6.4$, 1H), 6.24 (d, $J = 6.4$, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 2.2$, 1H). LC-MS¹: $t_R = 0.92$ 分, $[M+1]^+ = 313.98$.

30

d) (±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ヒドロキシ-8-クロロ-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*-アザ-ベンゾ[*a*]-シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンを 2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン (実施例 8) と反応させ、そのあと実施例 5 に記載した方法で γ -ラクタム加水分解により、(±)-(1*S*^{*})-((1*S*^{*})-8-クロロ-1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*c*]-アゼピン-1-イル)-(4,6-ジ-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸の白色粉末を得る。LC-MS¹: $t_R = 0.90$ 分, $[M+1]^+ = 470.12$.

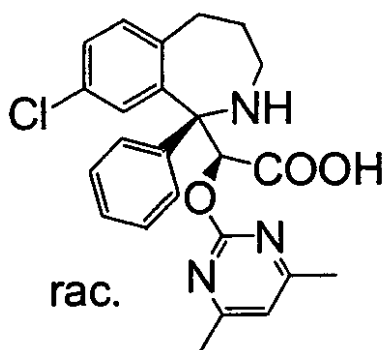
40

【0061】

実施例 8

【0062】

【化 2 3】



10

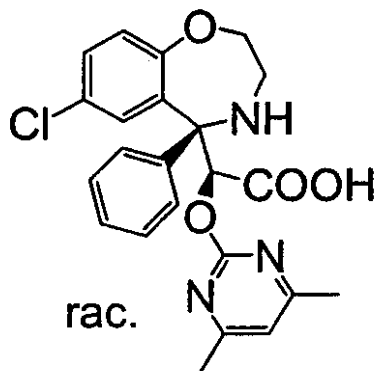
実施例 5 の方法に続き、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-8-クロロ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(実施例 7)と2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(実施例 6)から出発して、(±)-(S*)-((1S*)-8-クロロ-1-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-イル)-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.86分, [M+1]⁺=438.12. 【0063】

20

実施例 9

【0064】

【化 2 4】



30

a) J. B. Bremner, E. J. Browne, I. W. K. Gunawardana in Aust. J. Chem. 37 (1984), 129-141に記載される方法に従って7-クロロ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサアゼピンを調製する。

40

b) 乾燥DCM(20ml)とトリエチルアミン(5.4ml, 38.7mmol)中に7-クロロ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサアゼピン(2.0g, 7.76mmol)とベンジルオキシ-酢酸(実施例 5c)(1.93g, 11.6mmol)を含む溶液に、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸 クロリド(3.95g, 15.5mmol)を0 で加える。この懸濁液を0 で攪拌し、室温まで徐々に加温する。18時間攪拌を続ける。混合液をNaHCO₃の飽和水溶液に注入し、DCMで3回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、ついで蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン:EA(酢酸エチル) 1:1)で精製し、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オ

50

ン(3.04 g)の白色固体を得る。

LC-MS²: t_R=5.39分, [M+1]⁺=406.15; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 3.38 (ddd, J=3.3, 9.3, 13.7, 1H), 3.78 (ddd, J=2.7, 9.5, 12.3, 1H), 4.08 (ddd, J=2.6, 3.5, 13.7, 1H), 4.20 (dt, J_d=12.3, J_t=3.5, 1H), 4.37 (d, J=11.2, 1H), 4.49 (d, J=11.2, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 4H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 3H).

c) エタノール(30 ml)と1,2-ジクロロベンゼン(6 ml)に、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(1.0 g, 2.46 mmol)を含む溶液に、木炭(100 mg)に10% Pdを含むエタノール(1 ml)懸濁液を加える。この混合物を水素ガス(バルーン)の雰囲気下で70分攪拌する。触媒をろ過し、ろ液を真空中で蒸発させる。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、固形物を収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(707 mg)の黄白色の粉末を得る。LC-MS²: t_R=4.10分, [M+1]⁺=316.05, [M-1]⁻=313.81.

10

20

d) 乾燥THF(6 ml)と乾燥DMF(2 ml)にNaH(鉱油中に60%)を含む懸濁液に、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(250 mg, 792 μmol)を加える。混合液を室温で5分間攪拌して、2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(実施例6)(221 mg, 1.19 mmol)を加える。混合液を室温で3時間攪拌し、EA(酢酸エチル)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液で1回、水で2回洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させる。生成物は溶媒の蒸発の際に徐々に晶析する。固体物を収集しジエチルエーテルで洗い乾燥させて、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(269 mg)の白色結晶を得る。LC-MS²: t_R=4.99分, [M+1]⁺=422.17.

30

e) THF(3 ml)、メタノール(2 ml)および2Nの水酸化リチウム(2 ml)水溶液に(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(200 mg, 474 μmol)を含む溶液を60で5時間攪拌する。10%の酢酸水溶液(大体2.5 ml)を添加してpH5に調整し、得られた混合液をDCMで3回抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物を予め用意した薄層クロマトグラフィープレート(メタノール10%を含むDCM)で精製して、(±)-(1S⁺, 5'S⁺)-(7'-クロロ-5'-フェニル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサアゼピン-5'-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(143 mg)の無色形を得る。LC-MS²: t_R=3.63分, [M+1]⁺=440.21, [M-1]⁻=438.08.

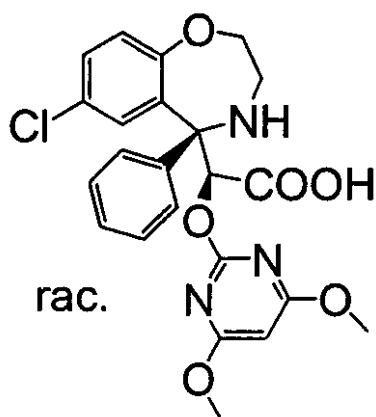
40

【0065】

実施例10

【0066】

【化 25】



10

a) 乾燥THF(6ml)と乾燥DMF(2ml)に、NaH(鉱油中に60%)(52mg、1.3mmol)を含む懸濁液に、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン(実施例9)(250mg、792μmol)を加える。混合液を室温で5分間攪拌し、2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン(実施例8)(260mg、1.19mmol)を加える。攪拌を3時間続けてから混合液をEA(酢酸エチル)で希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液で1回、水で2回洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させる。生成物をジエチルエーテルから析出させ、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン(329mg)の白色結晶を得る。LC-MS²: t_R=5.30分, [M+1]⁺=454.20.

20

b) THF(4ml)、メタノール(3ml)および2Nの水酸化リチウム(2ml)水溶液に、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]-シクロプタ[c]シクロヘプテン-2-オン(200mg、441μmol)を含む溶液を50℃で6時間攪拌する。有機相を取り除き、水溶液を水で希釈し、10%の酢酸水溶液(約3ml)で酸性にする。混合液をDCMで3回抽出する。有機相を蒸発し、粗製生物を用意した薄層クロマトグラフィー(tlc)-プレート(DCM:メタノール:水:酢酸 100:20:2:1)で精製し、(±)-(1S*, 5'S*)-(7'-クロロ-5'-フェニル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサアゼピン-5'-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(96mg)の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.88分, [M+1]⁺=472.26, [M-1]⁻=470.06.

30

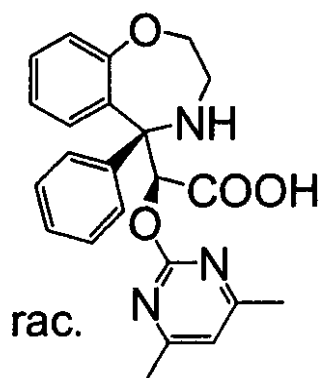
【0067】

40

実施例11

【0068】

【化 26】



10

a) 木炭 (200 mg) に 10% Pd を含むエタノール (10 ml) 懸濁液に、THF : エタノール 1:1 (15 ml) 中に、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (360 mg, 887 μmol, 実施例 9) を含む溶液、次いで、酢酸 (約 0.5 ml) を加える。この混合液を 7 気圧の水素ガス雰囲気下、室温で 2.5 時間撹拌する。触媒をろ取り、ろ液を蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, EA (酢酸エチル)) で精製して、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (235 mg) の白色結晶固体を得る。LC-MS²: t_R=3.72 分, [M+1]⁺=282.10, [M-H]⁻=280.00.

20

b) 乾燥 THF (6 ml) および乾燥 DMF (2 ml) に (±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (227 mg, 807 μmol) を含む溶液に、NaH (鉱油中に 60%) (46 mg, 1.15 mmol) を加える。この混合液を室温で 5 分撹拌し、2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン (195 mg, 1.05 mmol, 実施例 6) を加える。得られた混合液を室温で 2 時間撹拌し、次いで EA (酢酸エチル) で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液で、さらに水で洗浄する。有機相を蒸発させ、生成物を晶析し、得られた結晶を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-(1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (196 mg) の白色結晶を得る。LC-MS²: t_R=4.66 分, [M+1]⁺=388.19.

30

40

c) THF (5 ml)、メタノール (5 ml) および水 (2 ml) に、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-(1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-5-オキサ-2a-アザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (100 mg, 258 μmol) と水酸化リチウム-水和物 (18 mg, 429 μmol) を含む溶液を 55 °C で 18 時間、65 °C で 144 時間撹拌し、さらに水酸化リチウム-水和物 (30 mg, 715 μmol) を加える。この溶液を 65 °C で 24 時間撹拌を続ける。酢酸を加えて pH 5 に調整する。溶媒を除去し、粗生成物を用意した HPLC で精製する。溶媒を除去し、粗生成物を用意した HPLC で精製する。生成成分物を凍結乾燥して、(±)-(1S⁺, 5'S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-(5'-フェニル-2',3',4',5',-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサアゼピン-5'-イル)

50

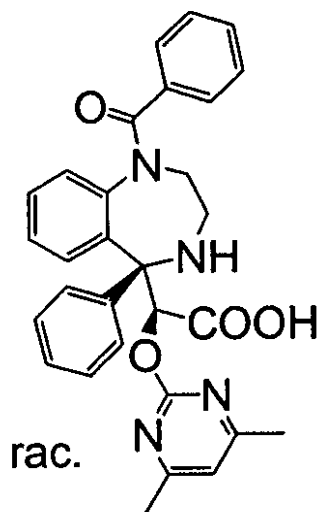
-酢酸 (58 mg) の白色凍結乾燥物を得る。LC-MS² : $t_R = 3.38$ 分、 $[M+1]^+ = 406.10$, $[M-1]^- = 404.09$.

【0069】

実施例 12

【0070】

【化27】



10

20

a) 文献 (L. H. Sternbach, E. Reeder, G. A. Archer, J. Org. Chem. 28 (1963), 2456-2459) に記載された方法により、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (実施例 14) から出発して、5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピンを調製する。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 3.82-3.88 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 3H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H). LC-MS¹ : $t_R = 0.76$ 分, $[M+1]^+ = 223.05$.

30

b) 塩化ベンゾイル (0.64 ml, 5.5 mmol) を、DCM (25 ml) 中に 5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン (1.11 g, 5 mmol) とトリエチルアミン (1.05 ml, 7.5 mmol) を含む溶液に 10 で徐々に添加する。この混合液を室温で 2 時間攪拌し、EA (酢酸エチル) で希釈し、さらに水で洗浄する。水相を EA (酢酸エチル) でさらに抽出し、有機相を塩水で洗浄する。一緒にした有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させる。残留物を沸騰ジエチルエーテル中に懸濁させる。固体物質を集めて追加のジエチルエーテルで洗い、乾燥させてフェニル-(5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-メタノン (0.7 g) のベージュ色の結晶を得る。LC-MS¹ : $t_R = 0.69$ 分, $[M+1]^+ = 327.03$.

40

c) ベンジルオキシアセチル クロリド (0.45 ml, 2.74 mmol) を、DCM (15 ml) にフェニル-(5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-メタノン (0.69 g, 2.11 mmol) とトリエチルアミン (0.88 ml, 6.33 mmol) を含む溶液に 0 でゆっくりと添加する。この混合液を室温にし、16 時間攪拌し、EA (酢酸エチル) で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液、水、塩水で洗浄する。水性相を EA (酢酸エチル) でもう 1 回抽出する。一緒にした有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させる。生成物を EA (酢酸エチル) / ジエチルエーテルで晶析し、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-5-ベンゾイル-1-ベンジルオキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘ

50

プテン-2-オン(0.9 g)の白色固体を得る。LC-MS¹: t_R=1.13分, [M+1]⁺=475.05.

d) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-5-ベンゾイル-1-ベンジルオキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(1.6 g, 3.35 mmol)がTHF(45 ml)、エタノール(15 ml)および酢酸(0.5 ml)に含まれる溶液を、Pd/C(0.5 g, 10% Pd)のTHF(3 ml)懸濁液で処理する。混合液を7気圧の水素下、45℃で22時間撹拌する。触媒をろ取り、ろ液を蒸発させる。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、ろ取り、ジエチルエーテルで洗い、乾燥し、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-5-ベンゾイル-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(1.23 g)の白色結晶を得る。LC-MS¹: t_R=0.89分, [M+1]⁺=384.96.

10

e) K₂CO₃(1.25 g, 9 mmol)、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-5-ベンゾイル-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(1.15 g, 3 mmol)および2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(0.67 g, 3.6 mmol, 実施例6)がDMF(30 ml)に含まれる混合液を40℃で58時間撹拌し、EA(酢酸エチル)で希釈し水で3回洗浄する。水相をEA(酢酸エチル)でもう一度抽出する。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥、蒸発させて、未精製の(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-5-ベンゾイル-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(1.5 g)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.05分, [M+1]⁺=491.00.

20

f) 2NのLiOH・H₂O(2 ml)溶液を、未精製の(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-5-ベンゾイル-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(491 mg, 1 mmol)がTHF(8 ml)とメタノール(4 ml)に含まれる溶液に添加する。得られた溶液を室温で40時間撹拌し、その後10%のクエン酸水溶液で希釈し、DCMで3回抽出する。有機相を水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を予め用意したDCM:メタノールが9:1の薄層クロマトグラフィー(tlc)プレートで精製して、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-1-ベンゾイル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(130 mg)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.95分, [M+1]⁺=509.02.

30

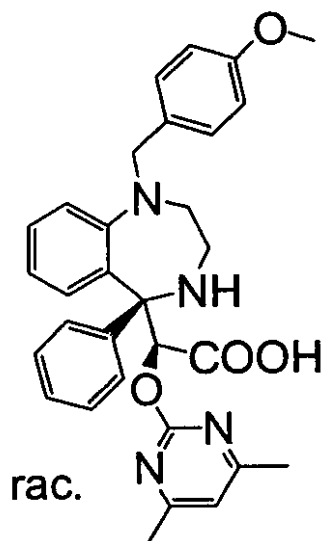
【0071】

実施例13

【0072】

40

【化 28】



10

a) DMF (75 ml) に 5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン (6.0 g, 27 mmol, 実施例 12) を含む氷冷溶液に、NaH (1.3 g, 鋳油中に 55%, 29.7 mmol) を少量ずつ加える。この混合液を室温で 15 分間攪拌し、その後 DMF (5 ml) に 4-メトキシ塩化ベンジル (4.53 ml, 32.4 mmol) を含む溶液を加える。橙色懸濁液を室温で 8 時間攪拌し、EA (酢酸エチル) で希釈し、冷水で洗浄する。水性相を EA (酢酸エチル) でさらに 2 回抽出する。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥してから、蒸発する。粗生成物を DCM:メタノールが 30:1 乃至 20:1 で溶出するシリカゲルをもつカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン (8.0 g) の橙色固体を得る。LC-MS¹: t_R=0.86 分, [M+1]⁺=343.07.

20

b) 1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン (27.31 g, 76.62 mmol) から出発して、実施例 12 に記載した方法に従い、[2+2]-環化付加反応と水素添加を行い、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (28.87 g) の白色粉末を得る。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.30 (d, J=15, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (d, J=13.5, 1H), 4.50 (d, J=13.5, 1H), 4.53 (d, J=15, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 7H), 7.64-7.70 (m, 1H). LC-MS¹: t_R=0.96 分, [M+1]⁺=415.04.

30

40

c) 実施例 12 に記載されているのと同様に、4,6-ジメチルピリミジンの導入とーラクタムの開裂を行ない、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.95 分, [M+1]⁺=525.06.

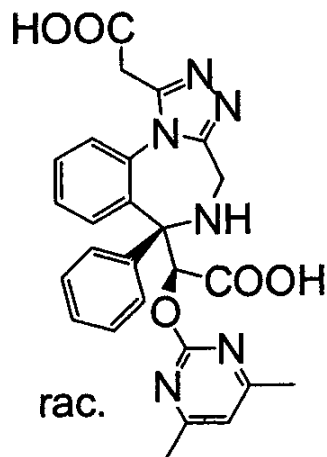
【0073】

実施例 14

【0074】

50

【化 29】



10

a) M. G. Bock, R. M. DiPardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, D. F. Veber, R. M. Freidinger, J. Hirshfield, J. P. Springer, J. Org. Chem., 52, (1987), 3232-3239, に記載されている方法に似た方法で 2-アミノベンゾフェノンとプロモ-アセチルプロマイドから出発して 5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS²: t_R=3.09 分, [M+1]⁺=237.00.

20

b) A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, B. Yaremko, M. O'Donnell, J. Med. Chem. 34 (1991), 1209-1221 に記載されている方法に従い、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンとエチル 3-ヒドラジノ-3-オキソプロピオネートから出発して、(6-フェニル-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-イル)-酢酸エチルエステルを調製する。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, J=7.1, 3H), 4.04-4.17 (m, 5H), 5.49 (d, J=12.8, 1H), 7.31-7.48 (m, 5H), 7.51-7.70 (m, 4H). LC-MS²: t_R=3.91 分, [M+1]⁺=347.18, [M-1]⁻=344.81.

30

c) 0 で、(6-フェニル-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-イル)-酢酸エチルエステル (770 mg, 2.22 mmol)、トリエチルアミン (1.55 ml, 11.11 mmol) が DCM (20 ml) に含まれる溶液に、ベンジルオキシ塩化アセチル (616 mg, 3.33 mmol) を添加する。この混合液を 0 で 40 分間、さらに室温で 20 時間攪拌し、それから EA (酢酸エチル) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液で 3 回洗浄する。水性相を EA (酢酸エチル) で抽出する。一緒にした有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発する。残留固体をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過し、追加のジエチルエーテルで洗い、乾燥して、(±)-((1S⁺, 10bS⁺)-1-ベンジルオキシ-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロブタ[f]アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステル (863 mg) のヴェージュ色の粉末を得る。LC-MS²: t_R=4.53 分, [M+1]⁺=495.28, [M-1]⁻=493.17.

40

d) (±)-((1S⁺, 10bS⁺)-1-ベンジルオキシ-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロブタ[f]アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステル (860 mg, 1.74 mmol) が THF (25 ml)、エタノール (10 ml) および酢酸 (2 ml) に含まれる溶液に、Pd/C (500 mg, 10% Pd) の THF 懸濁液を加える。この混合液を 7 気圧の水素下、50 で 57 時間攪拌する。Pd 触媒をろ過し、ろ液を蒸発させる。残留物を DCM (10 ml

50

に溶かし、EA(酢酸エチル)(250ml)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で2回、水で1回洗浄する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて、(±)-((1S*, 10bS*)-1-ヒドロキシ-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステル(491mg)のベージュ色の粉末を得る。¹H NMR-(300MHz, CDCl₃): 1.24(t, J=7.1, 3H), 2.97(d, J=16.8, 1H), 3.41(d, J=17.0, 1H), 4.16(q, J=7.1, 2H), 4.33(d, J=14.6, 1H), 5.35(d, J=14.8, 1H), 5.49(s, 1H), 6.90(sbr, 3H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.52(d, J=7.7, 1H), 7.61(t, J=7.7, 1H), 7.70(t, J=7.5, 1H), 7.90(d, J=7.7, 1H). LC-MS²: t_R=3.35分, [M+1]⁺=405.35, [M-1]⁻=403.21.

10

e) 50 で、K₂CO₃(341mg, 2.47mmol)、その後2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(184mg, 0.989mmol, 実施例6)を、(±)-((1S*, 8aS*)-1-ヒドロキシ-2-オキソ-8a-フェニル-1,8a-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]-アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステル(200mg, 0.495mmol)がアセトン(5ml)に含まれる溶液に添加する。この混合液を5時間攪拌し、EA(酢酸エチル)(75ml)で希釈し、水で2度洗う。有機相を蒸発させ、粗生成物を、6%のメタノールを含有するDMCで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、(±)-((1S*, 10bS*)-1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]-アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステル(205mg)の無色の泡状物を得る。LC-MS²: t_R=4.13分, [M+1]⁺=511.34, [M-1]⁻=509.06.

20

f) 2NのLiOH溶液(2ml)を、(±)-((1S*, 10bS*)-1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]-アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステルがTHF(6ml)とメタノール(5ml)に含まれる溶液に添加し、この混合液を50 で1時間攪拌してから、酢酸(0.24ml)で中和する。減圧下で有機溶媒を蒸発させて、生成物をRp-C₁₈シリカゲル上で脱塩する。生成分画物を凍結乾燥して、(±)-(S*)-((6S*)-1-カルボキシメチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(195mg)の黄白色の粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.12分, [M+1]⁺=501.41, [M-1]⁻=499.47.

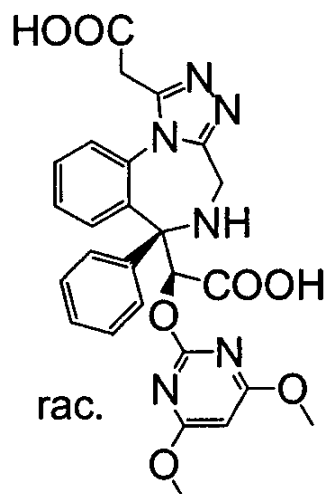
30

【0075】

実施例15

【0076】

【化 3 0】



10

実施例 14 と類似する方法で(±)-((1*S*^{*}, 10*bS*^{*})-1-ヒドロキシ-2-オキソ-10*b*-フェニル-1,10*b*-ジヒドロ-2*H*,3*H*-2*a*,4,5,6*a*-テトラアザ-ベンゾ[*h*]シクロプタ[*f*]-アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステルを2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン(実施例 8)と反応させ、次いでエステルとラクタム機能を開裂して、(±)-(*S*^{*})-((6*S*^{*})-1-カルボキシメチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4*H*-2,3,5,10*b*-テトラアザ-ベンゾ[*e*]アズレン-6-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS²: $t_R = 3.35$ 分, $[M + 1]^+ = 533.39$, $[M - 1]^- = 531.33$.

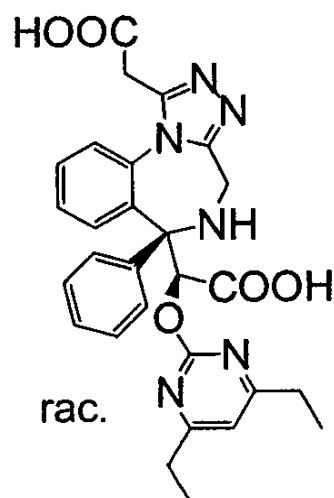
20

【0077】

実施例 16

【0078】

【化 3 1】



30

40

a) ヘプタン-3,5-ジオン(36.35 g, 0.284 mol)とチオ尿素(18 g, 0.236 mol)を含むエタノール(500 ml)懸濁液に、37% HCl 水溶液(65 ml)を徐々に添加する。得られた黄色溶液を60℃で2時間、90℃で2時間、室温で16時間攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、残留物を沸騰アセトンに懸濁する。固体物質を集め、アセトンで洗い、乾燥して、4,6-ジエチル-ピリミジン-2-チオール(23 g)の黄色粉末を得る。この物質を1MのNaOH水溶液(600 ml)に溶かし、ヨウ化メチル(30 ml, 0.478 mol)で処理する。得られたエマルジョンを室温で5時間攪

50

拌し、その後E A (酢酸エチル) で2回抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発し、粗4,6-ジエチル-2-メチルスルファニル-ピリミジン(18.28g)の赤色油状物を得る。過酢酸(37ml, 酢酸中に39%, 0.22mol)を、先に得た油状物のDCM(250ml)溶液に0 でゆっくりと添加する。混合液を室温にし、16時間撹拌を続け、その後、NaHCO₃飽和水溶液で3回洗浄する。水性相をDCMでもう1回抽出する。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥させる。溶媒を蒸発させると生成物の結晶が得られる。この固体物質をHV下で乾燥させて、4,6-ジエチル-2-メタンスルホニル-ピリミジン(20.09g)の淡ピンクの結晶を得る。¹H NMR-(300 MHz, CDCl₃): 1.32 (t, J=7.5, 6H), 2.87 (q, J=7.5, 4H), 3.34 (s, 3H), 7.22 (s, 1H). LC-MS¹: t_R=0.78分, [M+1]⁺=215.05.

10

b) 実施例14に似た方法で、(±)-((1S^{*}, 10bS^{*})-1-ヒドロキシ-2-オキソ-10b-フェニル-1, 10b-ジヒドロ-2H, 3H-2a, 4, 5, 6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]-アズレン-6-イル)-酢酸エチルエステルを4,6-ジエチル-2-メタンスルホニル-ピリミジンと反応させ、次いでエステルとラクタム機能を開裂して、(±)-((S^{*})-((6S^{*})-1-カルボキシメチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=3.57分, [M+1]⁺=529.32, [M-1]⁻=526.96.

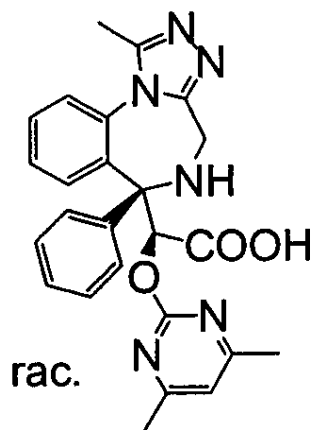
20

【0079】

実施例17

【0080】

【化32】



30

a) A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, B. Yaremko, M O'Donnel, J. Med. Chem. 34 (1991), 1209-1221に記載されている方法に従い、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレンを調製する。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 2.64 (s, 3H), 4.08 (d, J=12.8, 1H), 5.49 (d, J=12.8, 1H), 7.36-7.55 (m, 7H), 7.65 (dd, J=2.6, 8.6, 1H). LC-MS¹: t_R=0.88分, [M+1]⁺=309.07.

40

b) 実施例14に類似する方法で、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン(500mg, 1.62mmol)をベンジルオキシアセチルクロリドと反応させて、(±)-((1S^{*}, 10bS^{*})-1-ベンジルオキシ-9-クロロ-6-メチル-10b-フェニル-1, 10b-ジヒドロ-3H-2a, 4, 5, 6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-2-オン(397mg)のベージュ色の固体を調製

50

する。LC-MS²: t_R=4.61分, [M+1]⁺=457.26, [M+HCOOH-1]⁻=500.99.

c) 実施例14に記載されている方法に従い、(±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-1-ベンジルオキシ-9-クロロ-6-メチル-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-2-オン(397mg)を水素添加して、(±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-1-ヒドロキシ-6-メチル-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-2-オン(137mg)のベージュ色の固体を得る。LC-MS²: t_R=2.92分, [M+1]⁺=333.25, [M-1]⁻=331.07.

10

d) (±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-1-ヒドロキシ-6-メチル-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-2-オンを、2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジンと反応させ、次いで実施例14に記載したと同様にラクタムを開裂させて、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S^{*})-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=3.29分, [M+1]⁺=457.41, [M-1]⁻=454.99.

または、(±)-(S^{*})-((6S^{*})-1-カルボキシメチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-((4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(40mg, 0.08mmol, 実施例14)を含むDMF(3ml)溶液を80℃で90分間撹拌する。この溶液を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテルに懸濁する。固体物質を集め、ジエチルエーテルで洗い、乾燥させて、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S^{*})-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸(34mg)の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.29分, [M+1]⁺=457.46, [M-1]⁻=455.32.

20

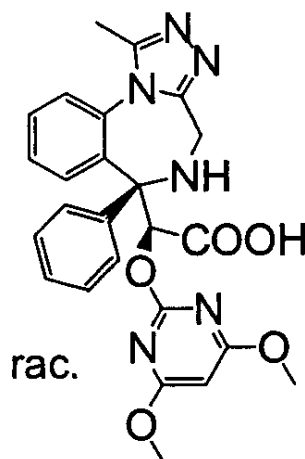
【0081】

実施例18

30

【0082】

【化33】



40

実施例17に記載された方法により、(±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-1-ヒドロキシ-6-メチル-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-2-オン(実施例17)と2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン(実施例8)から出発して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-

50

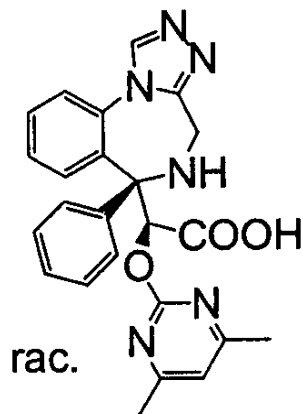
2-イルオキシ)-((6S⁺)-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=3.44分, [M+1]⁺=489.34, [M-1]⁻=487.46.

【0083】

実施例19

【0084】

【化34】



a) 文献(J. Szmuszkowicz, M. E. Greig, J. Med. Pharm. Chem. 4 ((1961), 259-296)に記載された方法により、シュウ酸メチルヒドラジドを調製する。¹H-NMR(300MHz, D₆-DMSO): 3.74(s, 3H), 4.59(s br, 2H), 10.22(s br, 1H), ¹³C-NMR(75MHz, D₆-DMSO): 53.4, 155.9, 161.4.

b) 文献(A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, B. Yaremko, M. O'Donnell, J. Med. Chem. 34 (1991), 1209-1221)に記載されている方法に類似する方法で、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例14)とシュウ酸メチルヒドラジドとから出発して、6-フェニル-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸メチルエステルの黄白色の粉末を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 4.01(s, 3H), 4.07(d, J=12.7, 1H), 5.55(d, J=12.7, 1H), 7.34-7.65(m, 9H). LC-MS²: t_R=3.81分, [M+1]⁺=319.22, [M-1]⁻=317.12.

c) 実施例14に記載した方法で、[2+2]-環化付加反応、水素添加、4,6-ジメチルピリミジン側鎖の導入を行い、(±)-(1S⁺, 10bS⁺)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,4,5,6a-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-6-カルボン酸メチルエステルの白色固体を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.31(s, 6H), 3.75(s, 3H), 4.39(d, J=14.8, 1H), 5.41(d, J=14.8, 1H), 6.56(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.75-7.12(m, 5H), 7.35(dd, J=1.3, 8.1, 1H), 7.62(dt, J_d=1.4, J_t=7.7, 1H), 7.77(dt, J_d=1.3, J_t=7.7, 1H), 8.87(dd, J=1.3, 8.1, 1H). LC-MS²: t_R=4.02分, [M+1]⁺=483.54, [M-1]⁻=317.12.

d) 2NのLiOH・H₂O溶液(1.5ml)を、(±)-(1S⁺, 10bS⁺)-1-(4,

6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H,3H-2,4,5,6-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]-アズレン-6-カルボン酸メチルエステル(220mg, 0.456mmol)がTHF(7ml)とメタノール(5ml)に含まれる懸濁液に添加し、得られた透明な溶液を50℃で2時間攪拌する。この溶液を酢酸(0.24ml)で中和し、蒸発する。粗生成物をR_p-C₁₈シリカゲル上で脱塩して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S⁺)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸(205mg)の白色の粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.30分, [M+1]⁺=443.25, [M-1]⁻=441.05.

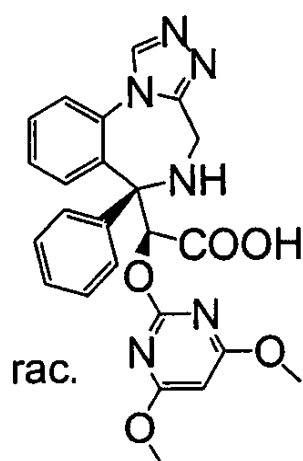
【0085】

10

実施例20

【0086】

【化35】



20

実施例19に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 10bS⁺)-1-ヒドロキシ-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H,3H-2,4,5,6-テトラアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-6-カルボン酸メチルエステルと2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン(実施例8)から出発して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-((6S⁺)-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル)-酢酸の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.49分, [M+1]⁺=475.36, [M-1]⁻=473.21.

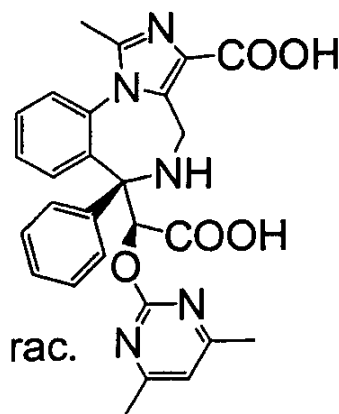
30

【0087】

実施例21

【0088】

【化 3 6】



10

a) 文献 (R. I. Fryer, J. V. Earley, N. W. Gilman, W. Zally, J. Heterocyclic Chem. 13 (1976), 433-437; A. Walser, T. Flynn, C. Mason, R. I. Fryer, J. Heterocyclic Chem. 23 (1986), 1303-1314)) に記載されている方法に従って、2-アミノ-5-クロロ-ベンゾフェノンから出発して、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステルを調製する。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): 1.29 (t, $J=7.1$, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.96 (d, $J=12.4$, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 5.69 (d, $J=12.4$, 1H), 7.33-7.55 (m, 6H), 7.81-7.86 (m, 2H). LC-MS 1 : $t_R=0.95$ 分, $[\text{M}+1]^+=380.05$.

20

b) 実施例 14 に記載した方法と同様に、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸エチルエステル (1.02 g, 2.7 mmol) による [2+2]-環化付加反応を行ない、(±)-(1S*, 10bS*)-1-ベンジルオキシ-9-クロロ-6-メチル-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,5,6a-トリアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-4-カルボン酸エチルエステル (1.1 g) の白色結晶を得る。LC-MS 1 : $t_R=1.07$ 分, $[\text{M}+1]^+=528.14$.

30

c) 実施例 14 に類似した方法で、(±)-(1S*, 10bS*)-1-ベンジルオキシ-9-クロロ-6-メチル-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,5,6a-トリアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-4-カルボン酸エチルエステルを室温で 30 時間にわたり水素添加を実施する。これにより、(±)-(1S*, 10bS*)-1-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,5,6a-トリアザ-ベンゾ[h]シクロプタ[f]アズレン-4-カルボン酸エチルエステルの白色粉末を得る。LC-MS 1 : $t_R=0.78$ 分, $[\text{M}+1]^+=404.08$.

40

d) 実施例 14 に記載したと同様に、4,6-ジメチルピリミジンの導入、 β -ラクタムとエチルエステルの開裂を行なう。この粗生成物を用意した Rp-C_{18} シリカゲルの HPLC で精製して、(±)-(6S*)-6-[(S*)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸の黄白色の固体を得る。LC-MS 1 : $t_R=0.69$ 分, $[\text{M}+1]^+=500.17$.

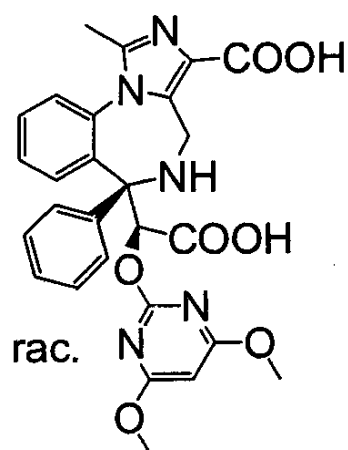
【0089】

実施例 22

【0090】

50

【化 3 7】



10

実施例 2 1 に似た方法で、(±)-(6S^{*})-6-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.76 分, [M+1]⁺=532.18.

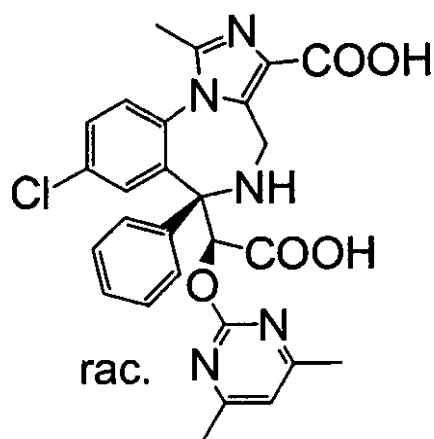
【0091】

20

実施例 2 3

【0092】

【化 3 8】



30

a) (±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-1-ベンジルオキシ-9-クロロ-6-メチル-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,5,6a-トリアザ-ベンゾ[h]シクロブタ[f]アズレン-4-カルボン酸エチルエステル (3.05 g, 5.76 mmol, 実施例 2 1) の水素添加を、室温で、水素 7 気圧下、THF (50 ml)、エタノール (100 ml)、ジオキサン (10 ml) 中の 4 N の HCl 溶液中で、Pd/C (2 g, 10% Pd) を用い、1.5 時間かけて行ない、(±)-(1S^{*}, 10bS^{*})-9-クロロ-1-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソ-10b-フェニル-1,10b-ジヒドロ-2H,3H-2a,5,6a-トリアザ-ベンゾ[h]シクロブタ[f]アズレン-4-カルボン酸エチルエステル (1.8 g) の白色結晶を得る。LC-MS¹: t_R=0.84 分, [M+1]⁺=438.08; LC-MS²: t_R=3.78 分, [M+1]⁺=438.22, [M-1]⁻=436.13.

40

b) 実施例 2 1 に記載したと同様に、4,6-ジメチルピリミジンの導入、エステルとラクタムの開裂を行い (±)-(6S^{*})-6-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-

50

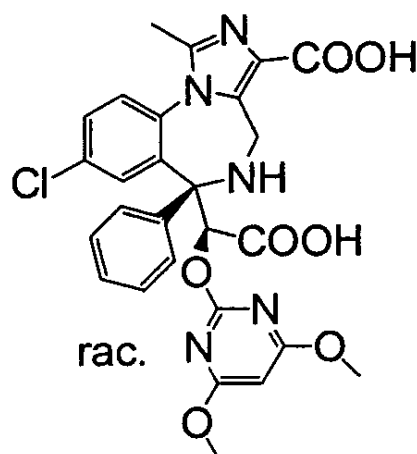
2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸の白色粉末を得る。LC-MS¹: $t_R=0.77$ 分, $[M+1]^+=534.12$.

【0093】

実施例24

【0094】

【化39】



10

20

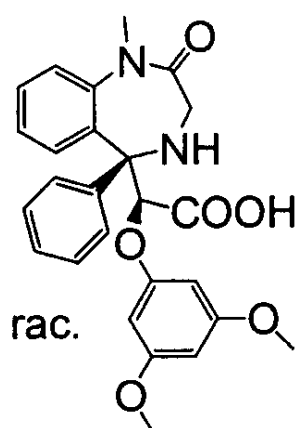
実施例23の方法に似た方法で、(±)-(6S⁺)-6-[(S⁺)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-2,5,10b-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-3-カルボン酸を調製する。LC-MS¹: $t_R=0.82$ 分, $[M+1]^+=566.16$.

【0095】

実施例25

【0096】

【化40】



30

40

a) DMF (8 ml) に 5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (3.0 g, 12.7 mmol, 実施例14) を含む溶液を、DMF (5 ml) に NaH (630 mg, 鉍油中に 55%, 1.2 mmol) を含む懸濁液に徐々に添加する。得られたスラリーを氷浴で冷却し、ヨウ化メチル (0.87 ml, 14.0 mmol) を加える。混合液を室温で4時間攪拌し、EA (酢酸エチル) で希釈し、水で洗う。水性相を EA (酢酸エチル) でさらに2回抽出し、一緒にした有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させる。残留油はメタノールを添加すると結晶になる。結晶を集め、メタノールで洗い、乾燥して、1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (2.94 g) の黄白色の結晶を得る。LC-MS¹: $t_R=0.71$ 分, $[M$

50

$+1]^+ = 251.06$.

b) 実施例 1 に記載されている様に、1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(1.03g, 4.1mmol)を、トリエチルアミン(2.9ml, 20.5mmol)、(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(1.13g, 5.33mmol)、およびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸 クロリド(2.1g, 8.2mmol)で処理し、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(780mg)の淡ベージュ色の粉末を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 2.56(s, 3H), 3.68(s, 6H), 3.81(d, $J=13.5$, 1H), 4.43(d, $J=13.5$, 1H), 5.78(s, 1H), 5.98-6.03(m, 2H), 6.08-6.12(m, 1H), 7.22-7.36(m, 6H), 7.42-7.56(m, 2H), 7.66-7.71(m, 1H), LC-MS¹: $t_R=0.97$ 分, $[M+1]^+=445.10$.

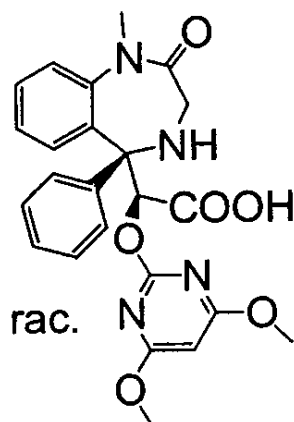
c) ジオキサン(12ml)と6NのHCl(8ml)水溶液に、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(780mg, 1.75mmol)を含む溶液を70℃で2.5時間撹拌する。減圧下で有機溶媒を除去し、残留溶液をNaOH水溶液で中和する。形成する沈殿物を集め、ろ液を蒸発させる。沈殿物とろ液の両方をRp-C₁₈シリカゲルのHPL-クロマトグラフィで精製して、(±)-(S*)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-((5S*)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸(55mg)の淡ベージュ色の固体を得る。LC-MS¹: $t_R=0.83$ 分, $[M+1]^+=463.09$.

【0097】

実施例 26

【0098】

【化41】



a) M. G. Bock, R. M. DiPardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, D. F. Veber, R. M. Freidinger, J. Hirshfield, J. P. Springer, J. Org. Chem., 52, (1987), 3232-3239に記載されている方法に類似する方法で2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンと臭化ブロムアセチルから出発して、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS²: $t_R=3.96$ 分, $[M+1]^+=271.00$.

b) 乾燥DMF(20ml)に溶かした7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[

e) [1,4]ジアゼピン-2-オン(10 g, 36.9 mmol)を、乾燥DMF(60 ml)にNaH(鉱油中に60%)(1.77 g, 44.3 mmol)を含む懸濁液に0 で添加する。この混合液を室温で45分間攪拌してから0 に冷却し、乾燥DMF(10 ml)に溶かしたヨウ化メチル(2.53 ml, 40.6 mmol)を加える。この混合液を室温で2時間攪拌する。この懸濁液を水に添加し、EA(酢酸エチル)で3回抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン:EA(酢酸エチル) 4:1~2:1)で精製し、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(7.1 g)の淡褐色の固体を得る。LC-MS¹: t_R=0.92分, [M+1]⁺=284.98.

10

c) 実施例5に記載したと同様にベンジルオキシ-酢酸で[2+2]-環化付加反応を行なう。これにより、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンの淡ページュ色の固体を得る。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 2.47(s, 3H), 3.66(d, J=13.6, 1H), 4.31(d, J=13.6, 1H), 4.39(s, 2H), 5.11(s, 1H), 6.91-7.40(m, 13H), LC-MS²: t_R=1.14分, [M+1]⁺=432.99.

d) 実施例5に記載したと同様に、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを6気圧の水素下、室温で6時間水素化分解する。これにより、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンと、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンが5:4の混合物(分離せず)を得る。LC-MS²: t_R=0.88分, [M+1]⁺=342.91; LC-MS²(脱塩素化物): t_R=0.81分, [M+1]⁺=309.00.

20

e) 実施例5に記載したと同様に、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンと(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンの混合物に4,6-ジメトキシピリミジン部位を導入する。2成分、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-5-メトキシ-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンと(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンをヘプタン:EA(酢酸エチル)が2:1で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで分離する。LC-MS²: t_R=1.12分, [M+1]⁺=481.00; LC-MS²(脱塩素化物): t_R=1.04分, [M+1]⁺=447.04.

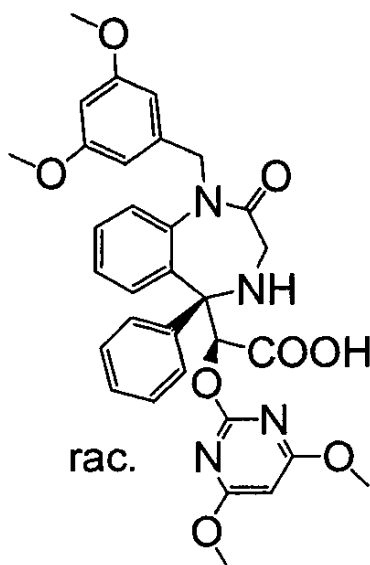
30

40

f) 実施例5に記載されていると同様に、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンをLiOH·H₂Oで処理して、(±)-(S*)-((5S*)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸の白色固体を得る。LC-MS²: t_R=0.63分, [M+1]⁺=465.04

50

【 0 0 9 9 】
 実施例 2 7
 【 0 1 0 0 】
 【 化 4 2 】



a) 5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(15.0 g, 63.5 mmol, 実施例 14)を、DMF(150 ml)にNaH(3.05 g, 鋇油中に55%, 76.2 mmol)を含む懸濁液に少量ずつ添加する。混合液をDMF(70 ml)で希釈する。3,5-ジメトキシ臭化ベンジル(16.14 g, 69.8 mmol)を加え、混合物を室温で16時間撹拌する。暗黄色の溶液をEA(酢酸エチル)で希釈し、水で洗う。水性相をEA(酢酸エチル)でもう1回抽出し、一緒にした有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発させる。残留物をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過し、追加のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(14.97 g)の淡黄色固体を得る。LC-MS²: t_R=0.94分, [M+1]⁺=387.13.

b) 実施例 5 に記載したと同じ方法で、1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(2.45 g, 6.34 mmol)を用いて、[2+2]-環化付加反応を行なう。EA(酢酸エチル)/エタノールから、生成物を結晶化して(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(2.0 g)の淡ベージュ色の結晶を得る。LC-MS²: t_R=1.20分, [M+1]⁺=535.07.

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(2.0 g, 3.7 mmol)を50、7気圧の水素下で20時間水素化分解して、(±)-(1S*,9bS*)-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(1.85 g)の無色の泡状物質を得る。LC-MS²: t_R=0.97分, [M+1]⁺=445.05.

d) 実施例 5 に記載した方法で、(±)-(1S*,9bS*)-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]

シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン(500mg, 1.13mmol)に4,6-ジメトキシピリミジン部位を導入する。これにより、(±)-(1*S*⁺, 9*bS*⁺)-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン(357mg)の無色の泡状物質を得る。LC-MS²: *t*_R=1.17分, [M+1]⁺=583.08.

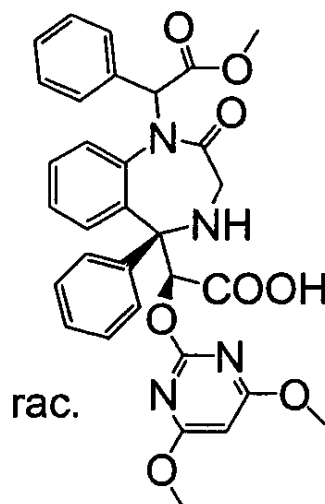
e) 実施例5に記載されていると同様に、(±)-(1*S*⁺, 9*bS*⁺)-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン(28mg, 0.048mmol)をLiOH・H₂Oで処理し、(±)-(1*S*⁺)-[(5*S*⁺)-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]-4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸(14mg)の白色固体を得る。LC-MS²: *t*_R=0.98分, [M+1]⁺=601.12.

【0101】

実施例28

【0102】

【化43】



a) 実施例27に記載したと同じに、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-2-オン(12.0g, 50.8mmol, 実施例14)を、*p*-ブromo-フェニル-酢酸メチルエステル(8.77ml, 55.9mmol)と反応させて(±)-(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-1-イル)-フェニル酢酸メチルエステル(12.21g)の淡ピンク色の粉末を得る。LC-MS²: *t*_R=0.98分, [M+1]⁺=385.11.

b) 実施例14に記載したのと同様に、(±)-(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-1-イル)-フェニル酢酸メチルエステル(12.20g, 31.7mmol)とベンジルオキシアセチルクロリド(6.4ml, 41.3mmol)を用いて、[2+2]-環化付加反応を行なう。これにより、(±)-(1*S*⁺, 9*bS*⁺)-1-ベンジルオキシ-2,4-ジオキソ-9*b*-フェニル-1,3,4,9*b*-テトラヒドロ-2*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-5-イル)-フェニル酢酸メチルエステル(16.73g)の淡ピンク色粉末を得る。ジアステレオマー異性体の分離は行なわない。LC-MS²: *t*_R=1.19分, [M+1]⁺=533.21.

10

20

30

40

50

c) 実施例 14 に記載したと同様に、 (\pm) -(R/S)-((1S⁺, 9bS⁺)-1-ベンジルオキシ-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-フェニル-酢酸メチルエステル(16.73mmol, 31.4mmol)を水素化分解して、 (\pm) -(R/S)-((1S⁺, 9bS⁺)-2,4-ジオキソ-1-ヒドロキシ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-フェニル-酢酸メチルエステル(9.39g)の無色の泡状物質を得る。LC-MS²: t_R=0.94分, [M+1]⁺=443.14.

d) 実施例 14 に記載したと同様に、4,6-ジメトキシピリミジン(実施例 8)を導入する。これにより、 (\pm) -(R/S)-((1S⁺, 9bS⁺)[1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-フェニル-酢酸メチルエステルの白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=1.04分, [M+1]⁺=581.15.

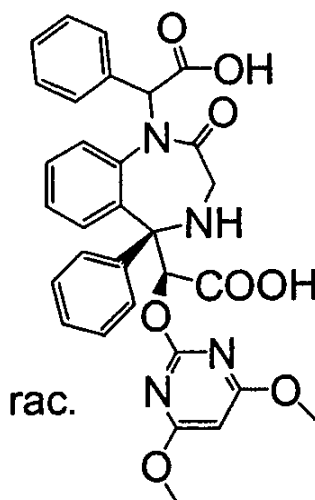
e) 実施例 14 に類似した方法で、 (\pm) -(R/S)-((1S⁺, 9bS⁺)[1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル(1.5g, 2.6mmol)をLiOH・H₂O(271mg, 6.5mmol)で室温で16時間さらに55℃で2時間処理し、HPLCで精製して、 (\pm) -(S⁺)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-((R/S)-メトキシカルボニル-フェニル-メチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸(365mg)の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=0.93分, [M+1]⁺=599.19.

【0103】

実施例 29

【0104】

【化44】



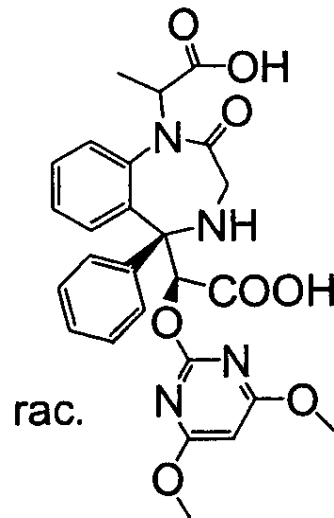
(\pm) -(R/S)-{(5S⁺)-5-[(S⁺)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-フェニル-酢酸(420mgの白色粉末)を実施例 28 のステップ e) の第 2 生成物として分離する。LC-MS²: t_R=0.83分, [M+1]⁺=585.17.

【0105】

実施例 30

【0106】

【化45】



10

実施例 28 に類似する方法で、5-フェニル-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン（実施例 14）と(±)-エチル-2-ブロモプロピオン酸エチルから出発して、(±)-(2R/S)-2-{(5S)-5-[(S)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-プロピオン酸を調製する。LC-MS²: t_R=0.86分, [M+1]⁺=523.14.

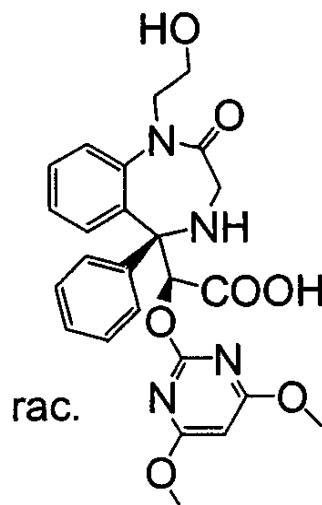
20

【0107】

実施例 31

【0108】

【化46】



30

40

a) 実施例 27 に記載した方法で、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(3.0g, 12.7mmol, 実施例 14)を酢酸 2-プロモ-エチルエステル(2.33g, 14.0mmol)と反応させて、酢酸 2-(2-オキシ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-エチルエステル(4.0g)の淡黄色の油状物を得る。LC-MS²: t_R=0.81分, [M+1]⁺=323.09.

50

b) 実施例 14 に記載した方法に従って、酢酸 2-(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-エチルエステルから出発して(±)-(S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=0.81分, [M+1]⁺=495.17.

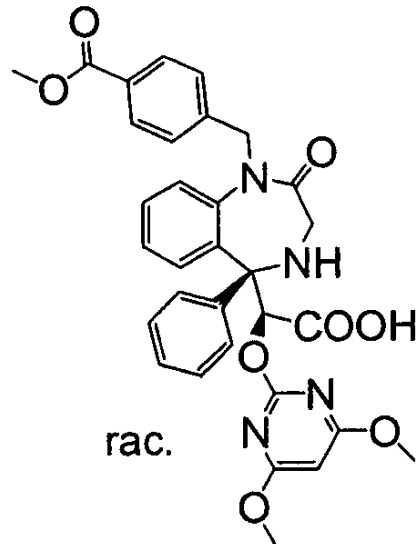
【0109】

実施例 32

【0110】

【化47】

10



20

実施例 28 に記載された方法に従って、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 14)と4-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して(±)-4-{(5S^{*})-5-[(S^{*})-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS²: t_R=0.92分, [M+1]⁺=599.22.

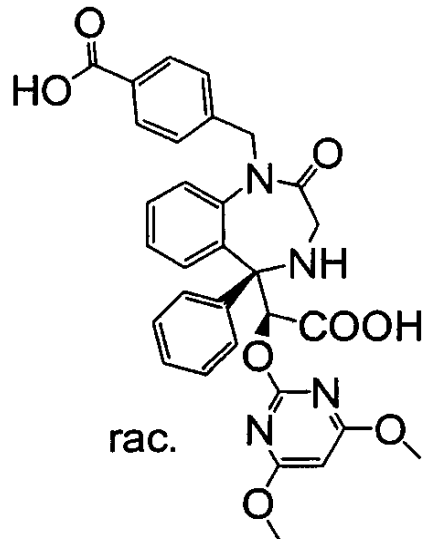
30

【0111】

実施例 33

【0112】

【化 4 8】



10

(±)-4-((5S)-5-((S)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸を実施例32の調製の最終ステップで第2の生成物として分離する。LC-MS²: t_R=0.81分, [M+1]⁺=585.19.

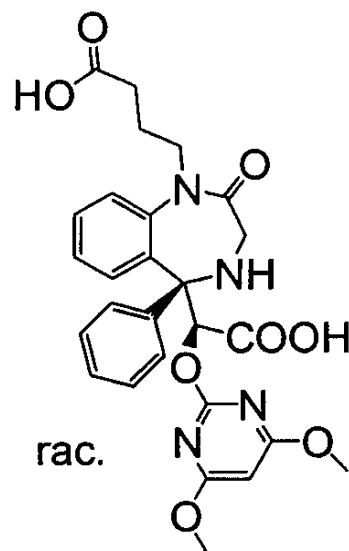
20

【0113】

実施例34

【0114】

【化49】



30

40

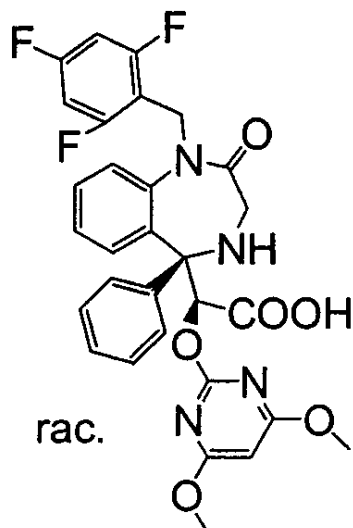
実施例28に記載した方法に従って、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例14)と4-プロモ-酪酸エチルエステルから出発して、(±)-4-((5S)-5-((S)-カルボキシ-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酪酸を調製する。LC-MS²: t_R=0.73分, [M+1]⁺=537.17.

【0115】

実施例35

【0116】

【化 50】



10

a) 実施例 12 に記載されていると同じに、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (2.0 g, 4.8 mmol, 実施例 13) を、2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン (1.26 g, 5.8 mmol, 実施例 8) と反応させて、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (2.49 g) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.18 分, [M+1]⁺=553.10.

20

b) 水 (25 ml) に硝酸アンモニウムセリウム (IV) (7.41 g, 13.5 mmol) を含む溶液を、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (2.49 g, 4.5 mmol) を含むアセトニトリル (60 ml) 懸濁液に 0 で添加する。この混合液を室温で 4 時間攪拌し、水で希釈し、DCM で 3 回抽出する。有機相を水で 2 回、塩水で 3 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させる。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、集め、追加のジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (1.45 g) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.98 分, [M+1]⁺=433.03.

30

c) (±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2-オン (216 mg, 0.5 mmol)、K₂CO₃ (208 mg, 1.5 mmol) および 2,4,6-トリフルオロ臭化ベンジル (169 mg, 0.75 mmol) の混合物を 60 で 18 時間攪拌する。さらに、2,4,6-トリフルオロ臭化ベンジル (50 mg) と K₂CO₃ (50 mg) を添加し、50 で攪拌を 18 時間続ける。この混合物を水で希釈し、EA (酢酸エチル) で 2 回抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物を用意した EA (酢酸エチル): ヘプタンが 7:3 のプレートのクロマトグラフィーで精製して、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シク

40

50

ロヘプテン-2-オン(268mg)の殆ど無色の泡状物を得る。LC-MS¹: t_R=1.18分, [M+1]⁺=577.05.

d) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-3,4,5,9b-テトラヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2-オン(260mg, 0.45mmol)を、実施例12に記載されていると同じに、LiOH・H₂O(2Nの水溶液2ml)で処理し、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸(150mg)の無色の泡状物を得る。LC-MS¹: t_R=1.08分, [M+1]⁺=595.06.

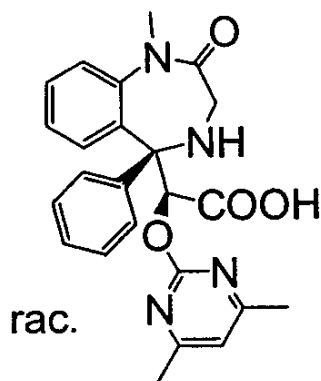
10

【0117】

実施例36

【0118】

【化51】



20

実施例26に類似して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5S^{*})-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.82分, [M+1]⁺=433.05.

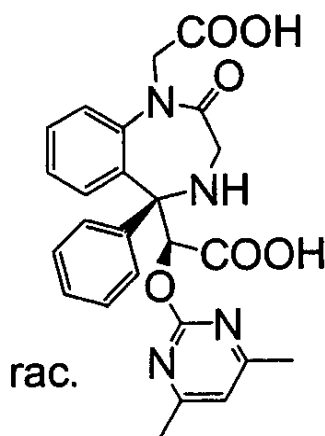
30

【0119】

実施例37

【0120】

【化52】



40

a) 乾燥DMF(15ml)にNaH(鉱油中に60%)(230mg, 5.75mmol)を含む懸濁液に、5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オ

50

ン(1.0 g, 4.23 mmol, 実施例 25)を、2回に分けて添加する。この混合液を乾燥 DMF (40 ml)で希釈し、プロモ酢酸エチル(932 mg, 6.09 mmol)を加える。この混合物を室温で1時間攪拌し、EA(酢酸エチル)で希釈すると再び透明になる。有機相を水で洗い、水性相をEA(酢酸エチル)で抽出する。一緒にした有機相を水でさらに3回洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させる。得られた油状物をヘキサンで数回処理し、デカントする。残留するオレンジ色の油状物を真空下で乾燥させ、(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酢酸エチルエステル(1.2 g)の黄色の泡状物/ガム状物質を得る。LC-MS²: t_R=4.09分, [M+1]⁺=323.20.

10

b) 乾燥 DCM (20 ml) に(2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酢酸エチルエステル(1.2 g, 3.72 mmol)を含む溶液に、ベンジルオキシ-酢酸(928 mg, 5.58 mmol, 実施例 5)、その後トリエチルアミン(2.59 ml, 18.6 mmol)を加える。溶液を氷浴で冷却し、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド(1.90 g, 7.46 mmol)を2回に分けて添加する。混合物を0 で攪拌し、ゆっくりと室温にする。混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃の飽和水で洗浄する前に、攪拌を16時間続ける。水性相をDCMで2回抽出する。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン:EA(酢酸エチル) 1:1)で精製して、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ベンジルオキシ-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5'-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル(1.56 g)のほとんど無色の泡状物を得る。LC-MS²: t_R=5.04分, [M+1]⁺=471.29.

20

c) 木炭(250 mg)に10% Pdを含むエタノール(5 ml)懸濁液に、エタノール(15 ml)とTHF(5 ml)に(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ベンジルオキシ-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5'-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル(1.55 g, 3.29 mmol)を含む溶液を添加し、得られた反応混合物を2気圧の水素下、室温で1時間攪拌する。次いで酢酸(0.5 ml, 8.74 mmol)を加え、7気圧の水素下40 で16時間攪拌を続ける。さらに、エタノール(3 ml)に懸濁させた木炭(200 mg)に担持させた10% Pdを加え、7気圧の水素下、40 でさらに5時間攪拌を続ける。触媒をセライトでろ取し、無色のろ液を蒸発させて、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ヒドロキシ-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5'-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル(1.25 g)の無色の泡状物を得る。LC-MS²: t_R=3.86分, [M+1]⁺=381.29, [M-1]⁻=379.09.

30

d) 乾燥 THF (6 ml) と乾燥 DMF (2 ml) に NaH (鉱油中に60%) (60 mg, 1.5 mmol) を含む懸濁液に、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-ヒドロキシ-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5'-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル(400 mg, 1.05 mmol)を加える。この混合物を2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(実施例 7)(255 mg, 1.37 mmol)を加える前に、室温で10分間攪拌する。攪拌を6時間続ける。さらに、NaH(300 mg, 750 μmol)と2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(100 mg, 537 μmol)を添加する。室温で2時間後反応混合物をEA(酢酸エチル)で希釈し、NaHCO₃飽和水で洗い、その後水で2回洗う。有機相を蒸発、乾燥させ、その後乾燥 THF (6 ml) と乾燥 DMF (2 ml) に再び溶かす。NaH(50 mg, 1.25 mmol)、その後2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(180 mg, 967 μmol)を加え、得られた混合物を室温

40

50

で45分間撹拌する。反応混合物を上記と同じに再び抽出する。有機相を蒸発させる。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン：EA（酢酸エチル）

1：1）で精製し、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9*b*-フェニル-1,3,4,9*b*-テトラヒドロ-2*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロ-ブタ[*c*]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル(483mg)の無色の泡状物を得る。LC-MS²：t_R=4.74分，[M+1]⁺=487.14，[M-1]⁻=484.90.

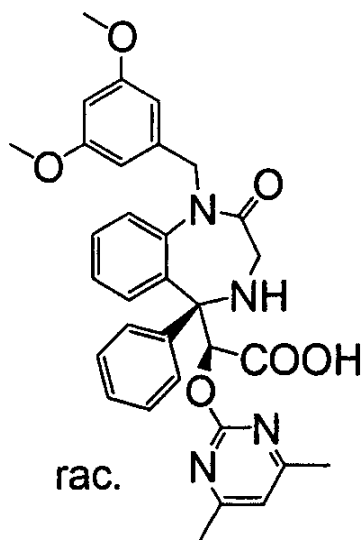
e) THF (8ml)、メタノール (6ml) および2*N*の水酸化リチウム (4ml) に、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9*b*-フェニル-1,3,4,9*b*-テトラヒドロ-2*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロ-ブタ[*c*]シクロヘプテン-5-イル)-酢酸エチルエステル (250mg, 514 μmol) の溶液を65℃で2時間撹拌する。有機溶媒を蒸発させて残留溶液を10%酢酸水溶液 (8ml) を加えて酸性にし、水 (10ml) で希釈し、DCMで3回洗う。水性相を一部蒸発させ、粗生成物を用意したHPLCで精製し、(±)-(1*S*^{*})-((5*S*^{*})-1-カルボキシメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (58mg) の白色の凍結乾燥物を得る。LC-MS²：t_R=3.40分，[M+1]⁺=477.39，[M-1]⁻=475.08.

【0121】

実施例38

【0122】

【化53】



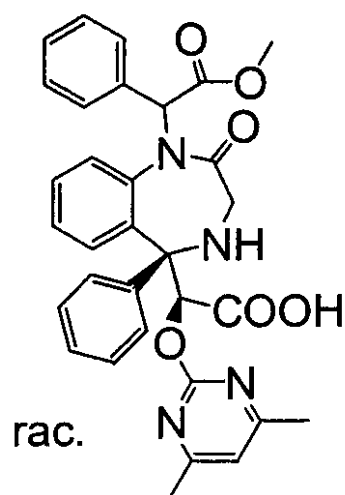
実施例27に類似する方法で、(±)-(1*S*^{*})-((5*S*^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹：t_R=0.88分，[M+1]⁺=569.22.

【0123】

実施例39

【0124】

【化 5 4】



10

実施例 28 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-((R/S)-メトキシカルボニル-フェニル-メチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.88分, [M+1]⁺=567.19.

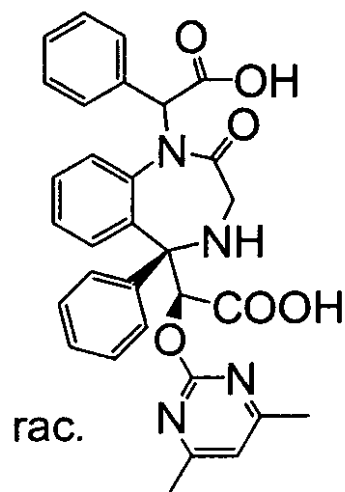
20

【0125】

実施例 40

【0126】

【化 5 5】



30

実施例 29 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-[(5S⁺)-1-((R/S)-カルボキシ-フェニル-メチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.79分, [M+1]⁺=553.17.

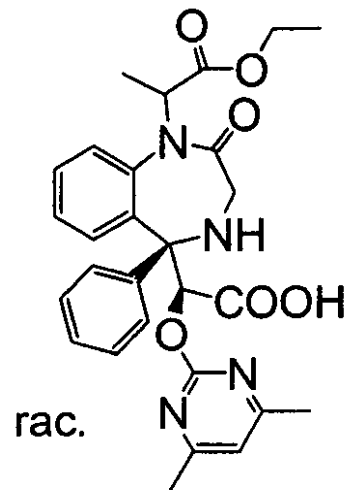
40

【0127】

実施例 41

【0128】

【化 5 6】



10

実施例 30 に類似する方法で、(±)-(2R/S)-2-[(5S*)-5-[(S*)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-プロピオン酸エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.84分, [M+1]⁺=519.28.

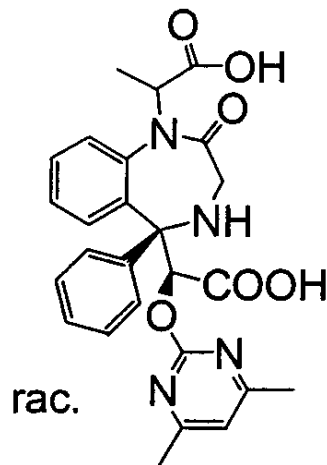
20

【0129】

実施例 42

【0130】

【化 5 7】



30

実施例 30 に類似する方法で、(±)-(R/S)-2-[(5S*)-5-[(S*)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-プロピオン酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.73分, [M+1]⁺=491.24.

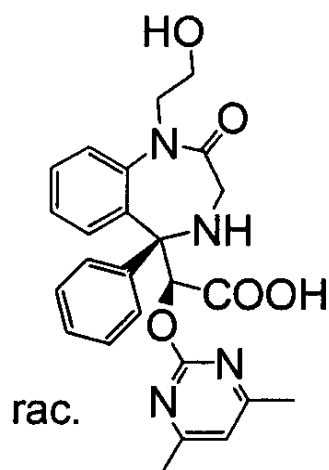
40

【0131】

実施例 43

【0132】

【化 5 8】



10

実施例 31 に類似する方法で、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.77分, [M+1]⁺=462.16.

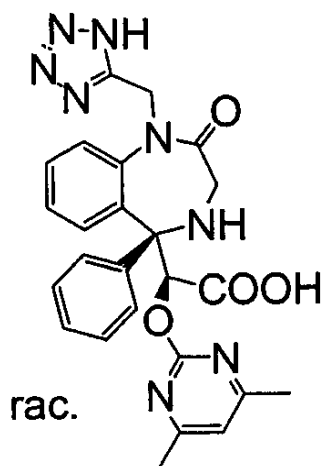
20

【0133】

実施例 44

【0134】

【化 5 9】



30

a) 5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 14)とクロロアセトニトリルから出発し、実施例 27 に類似する方法で、(±)-[(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-アセトニトリルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.96分, [M+1]⁺=440.14.

40

b) DMF (4 ml) 中に、(±)-[(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-アセトニトリル(150 mg, 0.34 mmol)、NaN₃ (23 mg, 0.36 mmol) および NH₄Cl (20 mg, 0.38 mmol) を含む混合液を 60 °C で 1 時間撹拌する。追加の NaN₃

50

(23 mg) と NH_4Cl (20 mg) を加え、17 時間撹拌を続ける。さらに NaN_3 (23 mg) と NH_4Cl (20 mg) を加え、この混合液を 60 でさらに 8 時間撹拌してから 1 N の HCl 水溶液で希釈し、EA (酢酸エチル) で 3 回抽出する。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させて、(±)-[(1 S^* , 9 bS^*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9 b -フェニル-5-(1 H -テトラゾール-5-イルメチル)-5,9 b -ジヒドロ-1 H -2 a ,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (160 mg) の白色固体を得る。LC-MS¹: $t_R=0.88$ 分, $[M+1]^+=483.17$.

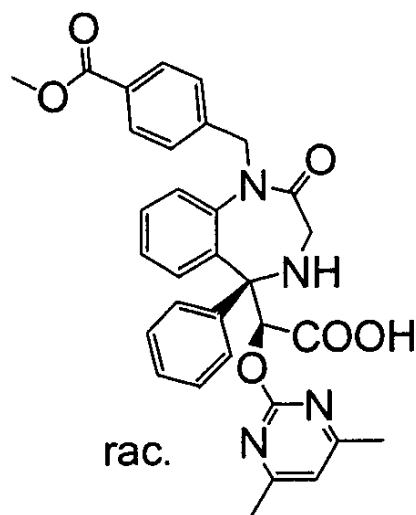
c) (±)-[(1 S^* , 9 bS^*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9 b -フェニル-5-(1 H -テトラゾール-5-イルメチル)-5,9 b -ジヒドロ-1 H -2 a ,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (160 mg) を、実施例 14 に記載したと同じ方法で、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2 N の水溶液 2 ml) で処理し、(±)-(S^*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S^*)-2-オキソ-5-フェニル-1-(1 H -テトラゾール-5-イルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H -ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 (96 mg) の白色粉末を得る。LC-MS¹: $t_R=0.79$ 分, $[M+1]^+=501.19$.

【0135】

実施例 45

【0136】

【化60】



実施例 32 に類似する方法で、(±)-4-[(5 S^*)-5-[(S^*)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: $t_R=0.87$ 分, $[M+1]^+=567.20$.

【0137】

実施例 46

【0138】

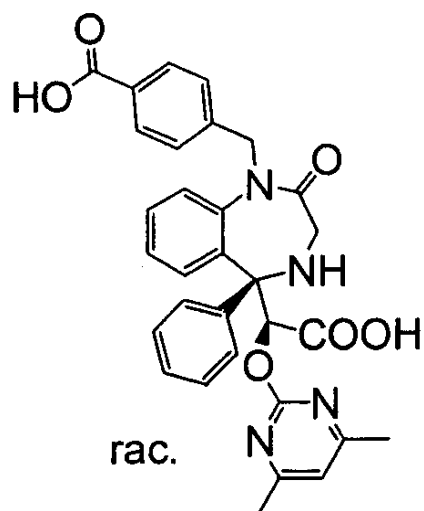
10

20

30

40

【化 6 1】



10

実施例 33 に類似する方法で、(±)-4-[(5*S*⁺)-5-[(*S*⁺)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}-安息香酸を調製する。LC-MS¹ : $t_R = 0.77$ 分, $[M+1]^+ = 553.18$.

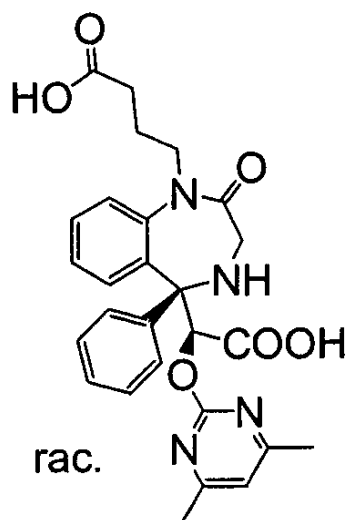
20

【0139】

実施例 47

【0140】

【化 6 2】



30

40

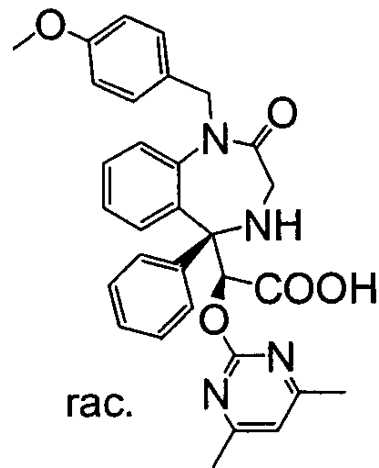
実施例 34 に類似する方法で、(±)-4-[(5*S*⁺)-5-[(*S*⁺)-カルボキシ-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキシ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-酪酸を調製する。LC-MS¹ : $t_R = 0.70$ 分, $[M+1]^+ = 505.17$.

【0141】

実施例 48

【0142】

【化 6 3】



10

実施例 12 に記載した方法で、(±)-(1*S*⁺, 9*bS*⁺)-1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オン (200 mg, 0.38 mmol, 実施例 35 に類似する方法で調製) を、LiOH・H₂O (2*N* の水溶液 1.5 ml) で処理して、(±)-(1*S*⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5*S*⁺)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 (223 mg) の白色固体を得る。LC-MS²: *t*_R=4.32 分, [M+1]⁺=539.47, [M-1]⁻=536.85.

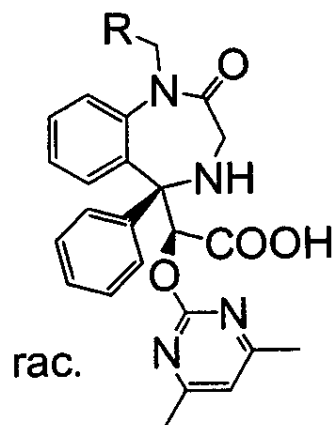
20

【0143】

実施例 49 乃至 103

【0144】

【化 6 4】



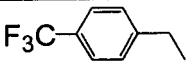

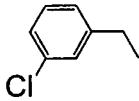
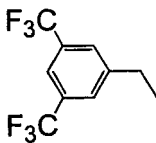
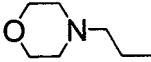
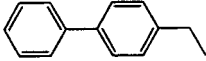
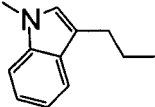

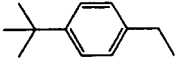
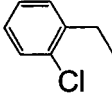
30

40

実施例 62 乃至 116 は、(±)-(1*S*⁺, 9*bS*⁺)-1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-3,4,5,9*b*-テトラヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2-オンと適当なアルキル化剤から出発して、実施例 35 に類似した方法で調製する

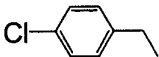
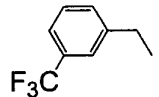
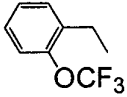
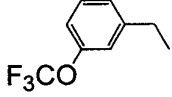
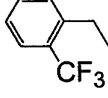
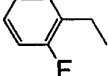
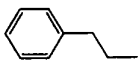
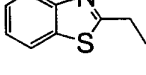
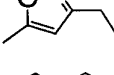
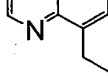
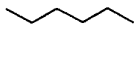
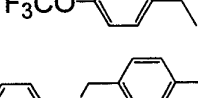
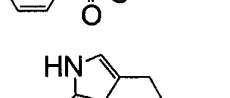
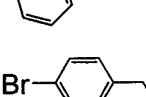
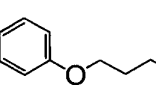

【0145】

【表 3】

実施例	R	t _R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺	
49		0.85	577.07	
50		0.81	473.13	10
51		0.92	543.08	
52		1.13	645.05	
53		0.63	532.12	20
54		1.01	585.12	
55		0.92	576.13	
56		0.63	490.13	
57		0.93	565.16	30
58		0.87	542.98	

【 0 1 4 6 】

【表 4】

59		0.82	543.05
60		0.84	577.06
61		0.85	593.09
62		0.86	593.07
63		0.84	577.04
64		0.77	527.10
65		0.78	523.11
66		0.78	566.03
67		0.67	514.07
68		0.62	560.09
69		0.84	503.10
70		0.87	593.08
71		0.75	663.08
72		0.74	562.12
73		0.84	586.98
74		0.80	553.11

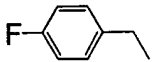
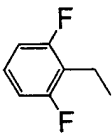
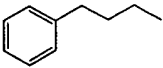
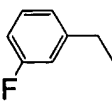
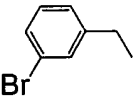

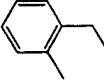
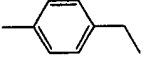
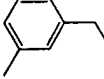
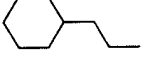
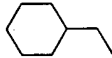
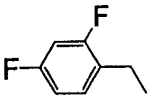
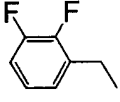
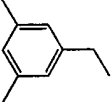
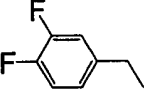
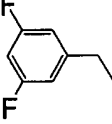
10

20

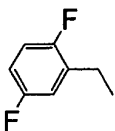
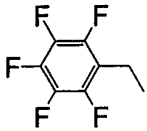
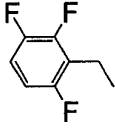
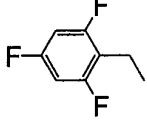
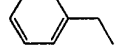
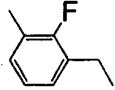
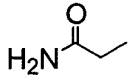
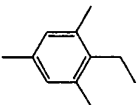
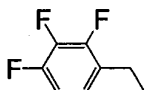
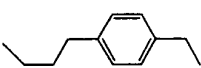
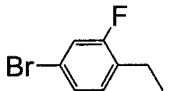
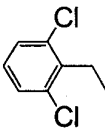
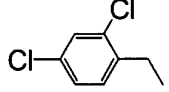
30

40

【表 5】

75		0.77	527.08	
76		0.76	545.04	
77		0.81	537.11	10
78		0.77	527.08	
79		0.83	587.00	
80		0.62	521.08	
81		0.79	523.08	20
82		0.81	523.09	
83		0.81	523.06	
84		0.89	529.12	
85		0.84	515.08	30
86		0.80	545.03	
87		0.80	545.04	
88		0.85	537.16	40
89		0.80	545.09	
90		0.80	545.06	

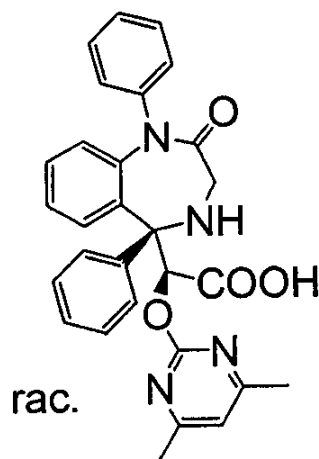
【表 6】

91		0.78	544.99	
92		0.82	598.99	10
93		0.77	563.03	
94		0.78	563.06	
95		0.76	509.04	20
96		1.04	541.07	
97		0.59	476.07	
98		1.15	551.12	
99		1.05	563.07	30
100		1.23	565.15	
101		1.11	604.99	
102		1.06	577.03	40
103		1.16	577.03	

実施例 104

【0149】

【化 6 5】



10

a) 文献 (J. C. Antilla, S. L. Buchwald, Org. Lett. 2 (2001), 2077-2079) に記載されている方法で、2-アミノ-ベンゾフェノンから2-フェニルアミノ-ベンゾフェノン酸を調製する。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.69 (dt, $J_t=7.0$, $J_d=1.2$, 1H), 7.10 (t, $J=7.6$, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.69 (d, $J=7.0$, 2H). LC-MS²: $t_R=6.13$ 分, $[M+1]^+=274$.

20

b) DCM (24 ml) に2-フェニルアミノ-ベンゾフェノン (2.73 g, 10 mmol) を含む冷却 (0) 溶液に、水 (5 ml) を加え、その後で臭化プロモアセチル (2.0 ml, 23 mmol) を加える。室温で15時間撹拌を続ける。層を分離させ、有機相を塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥させ、真空中で溶媒を除去し、N-(2-ベンゾイル-フェニル)-2-プロモ-N-フェニル-アセトアミド (3.84 g) を得る。この物質はこれ以上精製しない。LC-MS²: $t_R=5.27$ 分, $[M+1]^+=394$.

c) N-(2-ベンゾイル-フェニル)-2-プロモ-N-フェニル-アセトアミド (0.27 g, 0.68 mmol) をアンモニア飽和メタノール (7 N) に溶かし、45 に15時間加熱する。真空中で溶媒を除去し、粗生成物をDCMに溶解させ、水、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をシリカ (ヘプタン中10% EtOAc 含有) のカラムクロマトグラフィーで精製し、1,5-ジフェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]アゼピン-2-オン (0.1 g) を得る。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.01 (d, $J=9.9$, 1H), 4.94 (d, $J=9.9$, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$, 1H), 7.2-7.5 (m, 11H), 7.7 (m, 2H). LC-MS²: $t_R=4.57$ 分, $[M+1]^+=313$.

30

d) DCM (3 ml) 中に1,5-ジフェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]アゼピン-2-オン (0.1 g, 0.320 mmol) とベンジルオキシ塩化アセチル (0.066 ml, 0.416 mmol) を有する冷却 (0) 溶液に、トリエチルアミン (0.225 ml, 1.60 mmol) を滴下する。氷浴を室温にまで15時間以上加温する。反応混合物をEA (酢酸エチル) で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液で抽出し、水相をEA (酢酸エチル) (2 x) で抽出する。一緒にした有機相を塩水で洗い、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で溶媒を除去して、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-5,9b-ジフェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (0.13 g) の淡黄色の泡状物質を得る。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.03 (d, $J=12.8$, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.50 (d, $J=11.1$, 1H), 4.58-4.66 (m, 2H), 5.4 (s, 1H), 6.8

40

50

5 (m, 1H), 6.88 (dd, J=1.6, 7.3, 1H), 7.0-7.2 (m, 5H), 7.2-7.5 (m, 8H). LC-MS²: t_R=5.3分, [M+1]⁺=461.

e) Pd/C (0.03g, 10%)に、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ベンジルオキシ-5, 9b-ジフェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (0.13g, 0.283mmol)、THF (0.8ml)、エタノール (2ml) および酢酸 (0.03ml) を加える。反応混合物を水素7気圧下50℃で20時間攪拌する。Pd触媒を取り除き、溶媒を真空中で除去して、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ヒドロキシ-5, 9b-ジフェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (0.07g) の白色粉末を得る。このものはさらに精製しないで用いる。LC-MS²: t_R=4.04分, [M+1]⁺=371.

10

f) DMF (2ml) に(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-ヒドロキシ-5, 9b-ジフェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (0.07g, 0.189mmol) と2-メタンスルホニル-4, 6-ジメチル-ピリミジン (0.042g, 0.226mmol, 実施例6) を有する溶液にK₂CO₃ (4.89g, 35.4mmol) を加える。得られた懸濁液を50℃に48時間にわたって加熱し、DCMで希釈し、水 (2×)、塩水 (2×) で洗い、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をEA (酢酸エチル) に懸濁させて、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5, 9b-ジフェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (0.05g) の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=4.90分, [M+1]⁺=477.

20

g) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5, 9b-ジフェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (0.05g, 0.105mmol) がTHF (0.55ml) とメタノール (0.2ml) に有する溶液にLiOH・H₂O (2Nの水溶液0.067ml) を加える。混合液を室温で15時間攪拌し、1NのHClでpH=5に調整し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物を用意したシリカ (CH₂Cl₂中に5% MeOH) の薄層クロマトグラフィーで精製して、(±)-(S^{*})-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-2-オキソ-1, 5-ジフェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸 (0.024g) の淡黄色粉末を得る。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 2.23 (s, 6H), 3.4-3.8 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.0-7.5 (m, 12H). LC-MS²: t_R=4.97分, [M+1]⁺=495.

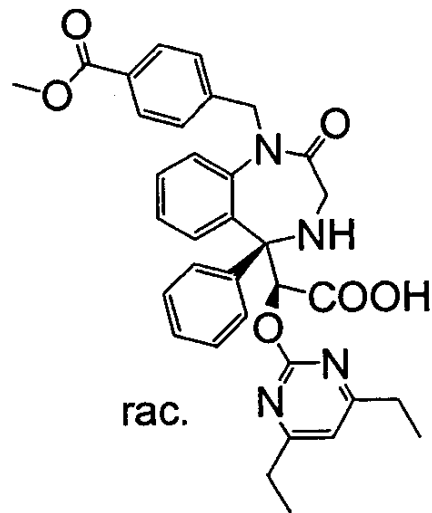
30

【0150】

実施例105

【0151】

【化 6 6】



10

実施例 29 および 45 に類似する方法で、(±)-4-{{(5*S*⁺)-5-[(*S*⁺)-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}}-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: $t_R = 0.96$ 分, $[M+1]^+ = 595.25$.

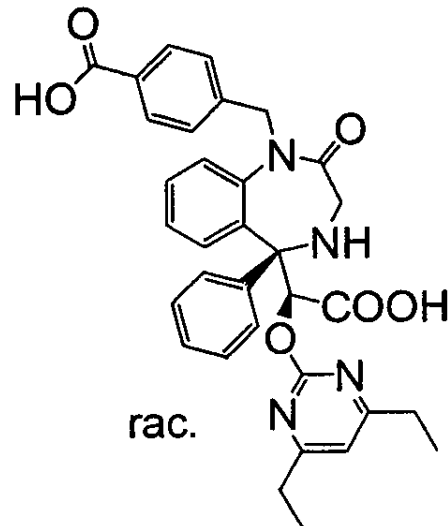
20

【0152】

実施例 106

【0153】

【化 6 7】



30

実施例 29 および 33 に類似する方法で、(±)-4-{{(5*S*⁺)-5-[(*S*⁺)-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチル}}-安息香酸を調製する。LC-MS¹: $t_R = 0.84$ 分, $[M+1]^+ = 581.22$.

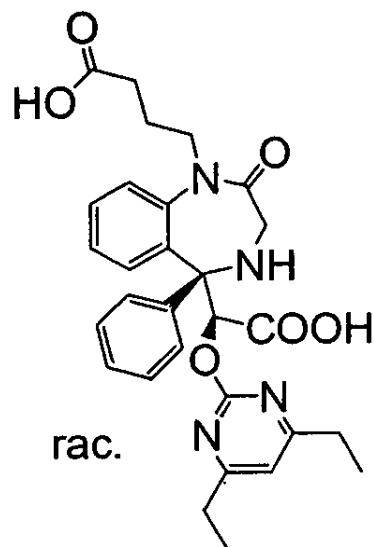
40

【0154】

実施例 107

【0155】

【化 6 8】



10

実施例 29 および 34 に類似する方法で、(±)-4-{(5S⁺)-5-[(S⁺)-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-酪酸を調製する。LC-MS¹

20

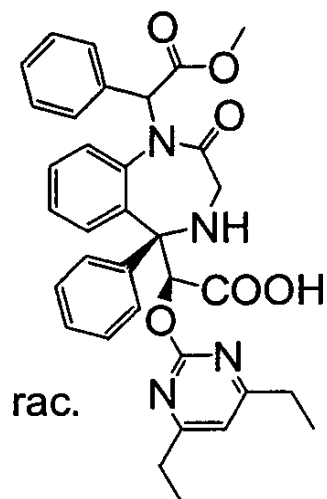
: t_R=0.76分, [M+1]⁺=533.21.

【0156】

実施例 108

【0157】

【化 6 9】



30

実施例 29 および 30 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-(R/S)-メトキシカルボニル-フェニル-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸をジアステレオマー異性体のラセミ体混合物として調製する。LC-MS¹: t_R=0.96分, [M+1]⁺=595.26.

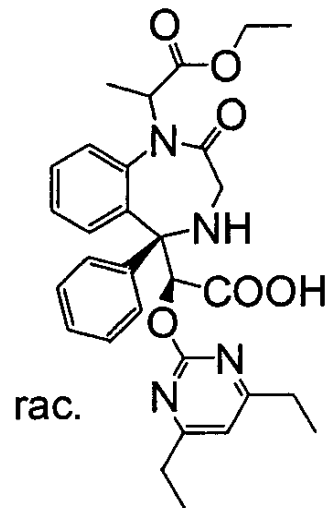
40

【0158】

実施例 109

【0159】

【化 7 0】



10

実施例 29 および 31 に類似する方法で、(±)-(2R/S)-2-((5S⁺)-5-[(S⁺)-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-プロピオン酸エチルエステルをジアステレオマー異性体のラセミ体混合物として調製する。LC-MS¹: t_R=0.92 分, [M+1]⁺=547.19.

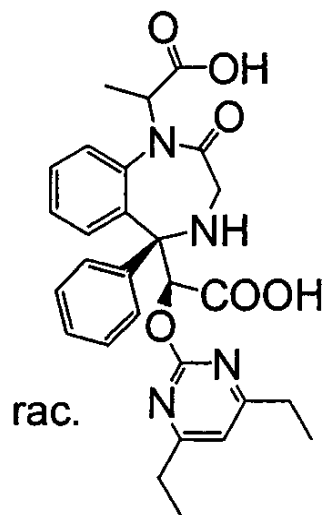
20

【0160】

実施例 110

【0161】

【化 7 1】



30

実施例 29 および 30 に類似する方法で、(±)-(2R/S)-2-((5S⁺)-5-[(S⁺)-カルボキシ-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-メチル]-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル}-プロピオン酸をジアステレオマー異性体のラセミ体混合物として調製する。LC-MS¹: t_R=0.79 分, [M+1]⁺=519.15.

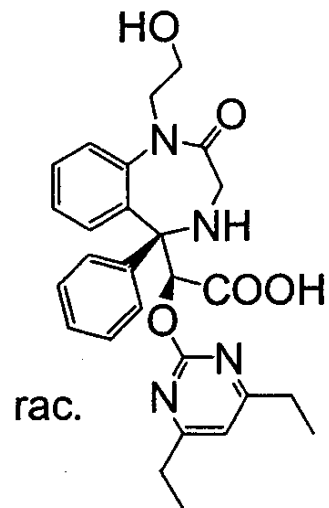
40

【0162】

実施例 111

【0163】

【化 7 2】



10

実施例 29 および 43 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹ : t_R=0.74 分, [M+1]⁺=491.16.

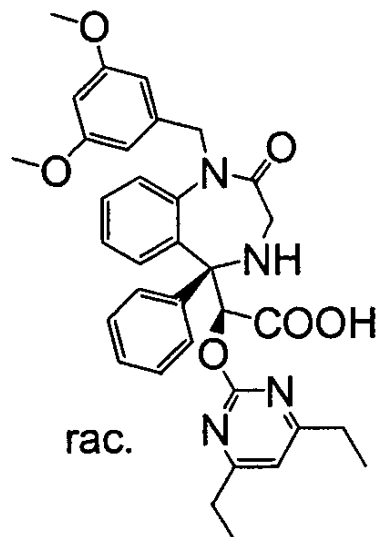
20

【0164】

実施例 112

【0165】

【化 7 3】



30

実施例 27 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹ : t_R=1.02 分, [M+1]⁺=597.27.

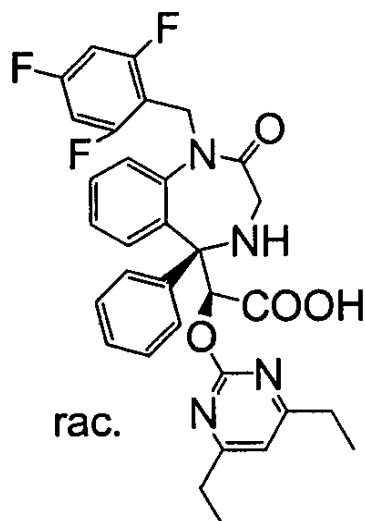
40

【0166】

実施例 113

【0167】

【化 7 4】



10

実施例 28 と 48 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=5.02 分, [M+1]⁺=591.39, [M-1]⁻=589.29.

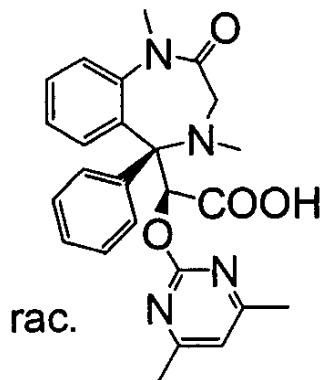
20

【0168】

実施例 114

【0169】

【化 7 5】



30

(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5S⁺)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸 (100 mg, 0.231 mmol, 実施例 36) が水 (8 ml)、メタノール (8 ml) およびホルムアルデヒド水溶液 (0.2 ml, 36%) に含まれる溶液に Pd/C (100 mg, 10% Pd) を加える。この混合液を 3 気圧の水素下室温で 18 時間攪拌し、触媒をろ過して取り除く。ろ液の有機溶媒を蒸発させて、残りの水性相を DCM で 3 回抽出する。有機相を蒸発させて、生成物を用意した DCM:メタノールが 9:1 の薄層クロマトグラフィープレートで精製して、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-1,4-ジメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (57 mg) の白色粉末を得る。LC-MS²: t_R=3.40 分, [M+1]⁺=447.10, [M-1]⁻=445.14.

40

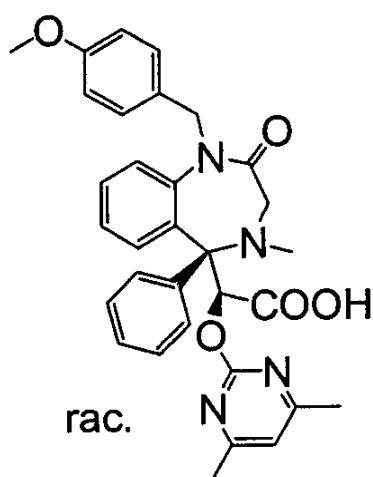
【0170】

実施例 115

50

【 0 1 7 1 】

【 化 7 6 】



10

実施例 1 1 4 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S⁺)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸 (実施例 4 8) から出発して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S⁺)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.95分, [M+1]⁺=553.16.

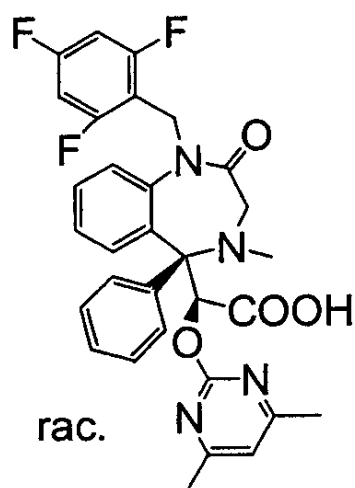
20

【 0 1 7 2 】

実施例 1 1 6

【 0 1 7 3 】

【 化 7 7 】



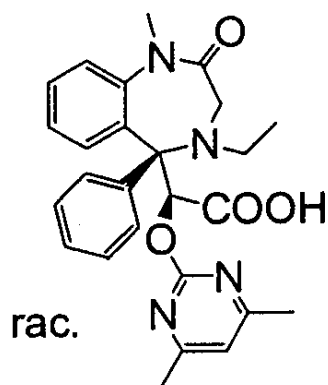
30

40

実施例 1 1 4 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S⁺)-2-オキソ-5-フェニル-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸 (実施例 9 4) から出発して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5 S⁺)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.06分, [M+1]⁺=577.00.

50

【 0 1 7 4 】
 実施例 1 1 7
 【 0 1 7 5 】
 【 化 7 8 】

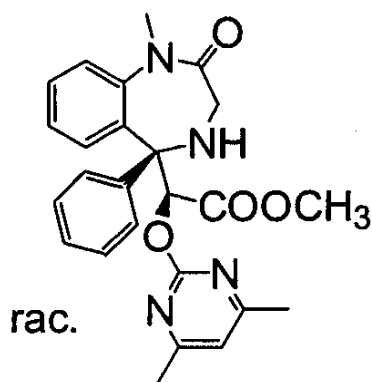


10

実施例 1 1 4 に類似する方法で、(±)-(S*)-((5S)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (実施例 3 6) から出発して、(±)-(S*)-((5S*)-4-エチル-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.75 分, [M+1]⁺=461.16.

20

【 0 1 7 6 】
 実施例 1 1 8
 【 0 1 7 7 】
 【 化 7 9 】



30

(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (5.0 g, 12 mmol, 実施例 3 6) を含むメタノール (250 ml) 溶液に、ナトリウムメチラート (10.14 g, 186 mmol) を 0 で添加する。この溶液を室温で 3 時間攪拌して、水 (600 ml) にクエン酸 (12.6 g, 一水和物) が含まれる水溶液に注入し、EA (酢酸エチル) で 3 回抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5S*)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸メチルエステル (5.04 g) の白色泡状物を得る。LC-MS¹: t_R=0.94 分, [M+1]⁺=447.07.

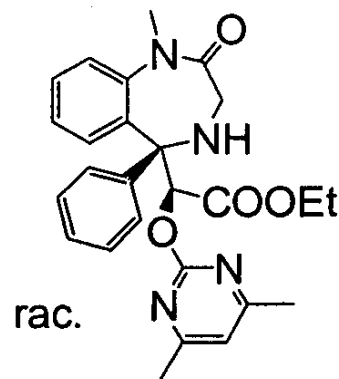
40

【 0 1 7 8 】
 実施例 1 1 9

50

【 0 1 7 9 】

【 化 8 0 】



10

実施例 1 1 8 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S⁺)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.89分, [M+1]⁺=461.13.

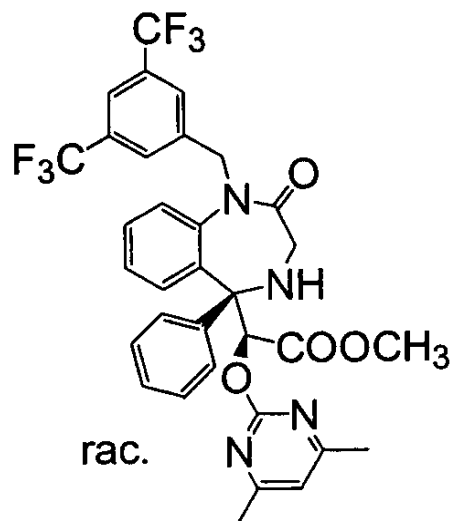
【 0 1 8 0 】

実施例 1 2 0

20

【 0 1 8 1 】

【 化 8 1 】



30

(±)-(1S⁺, 9b S⁺)-5-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1 H-2 a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(実施例 5 2) から出発して、(±)-(S⁺)-[(5 S⁺)-1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.24分, [M+1]⁺=659.02.

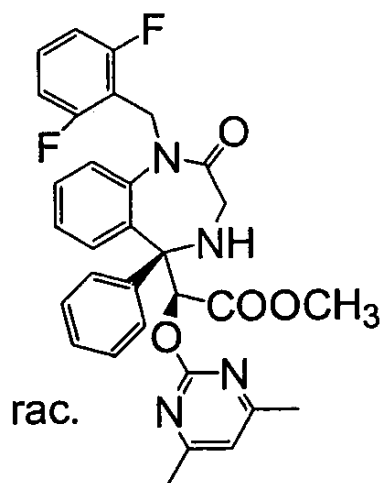
40

【 0 1 8 2 】

実施例 1 2 1

【 0 1 8 3 】

【化 8 2】



10

実施例 1 1 8 に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-5-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 7 6) から出発して、(±)-(S⁺)-[(5S⁺)-1-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.13 分, [M+1]⁺=559.06.

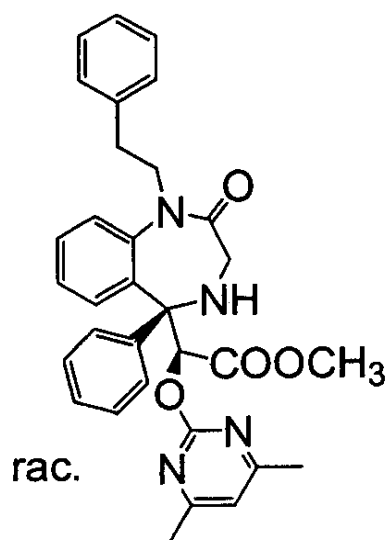
20

【0184】

実施例 1 2 2

【0185】

【化 8 3】



30

40

実施例 1 1 8 に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-フェネチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 6 5) から出発して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5S⁺)-2-オキソ-1-フェネチル-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.14 分, [M+1]⁺=537.07.

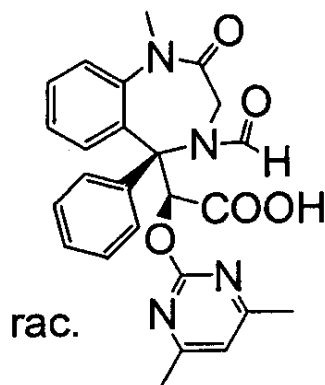
【0186】

50

実施例 1 2 3

【 0 1 8 7 】

【 化 8 4 】



10

a) (±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸メチルエステル(447 mg, 1 mmol, 実施例 118)を、無水酢酸(1.9 ml)とギ酸(0.76 ml)の混合液に5 で加える。この混合液を室温で1時間攪拌してから、NaHCO₃の冷却飽和水に注ぐ。水性相をEA(酢酸エチル)で3回抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させる。粗生成物をDCM:メタノールの割合が9:1で展開する薄層クロマトグラフィープレートで精製して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-4-ホルミル-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸メチルエステル(210 mg)の無色の泡状物質を得る。LC-MS¹: t_R=0.97分, [M+1]⁺=475.06.

20

b) (±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-4-ホルミル-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸メチルエステル(200 mg, 0.42 mmol)がTHF(6 ml)、メタノール(3 ml)、および2 NのLiOH水(1 ml)に含まれる溶液を室温で1時間攪拌する。この溶液を10%クエン酸水に注ぎ、EA(酢酸エチル)で3回抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させHV下で乾燥させて、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-4-ホルミル-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸(220 mg)の無色の泡状物質を得る。LC-MS¹: t_R=0.89分, [M+1]⁺=461.04.

30

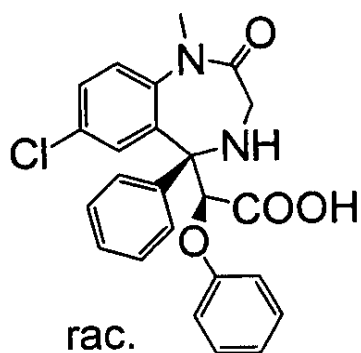
【 0 1 8 8 】

実施例 1 2 4

【 0 1 8 9 】

40

【化 8 5】



10

a) 実施例 5 に類似する方法で、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)とフェノキシ-酢酸から、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-5-メチル-1-フェノキシ-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS²: t_R=5.05分, [M+1]⁺=419.16, [M-1]⁻=417.08.

20

b) 実施例 25 に類似する方法で、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-5-メチル-1-フェノキシ-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]-ジアゼピン-5-イル)-フェノキシ-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=4.41分, [M+1]⁺=437.21, [M-1]⁻=435.19.

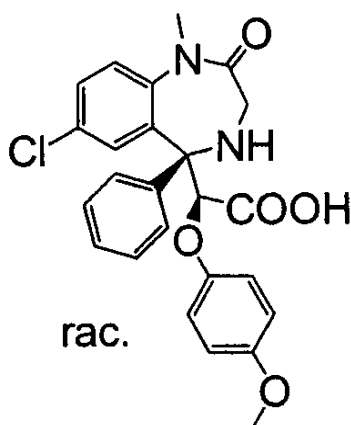
【0190】

実施例 125

【0191】

【化 8 6】

30



40

a) 実施例 1 に類似する方法で、4-メトキシ-フェノールとブromo-酢酸エチルエステルから(4-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルを調製する。LC-MS²: t_R=4.18分, [M+1]⁺=211.06.

b) 実施例 2 に類似する方法で、(4-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから(4-メトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=3.09分, [M-1]

50

$\tau = 1.81.04.$

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と(4-メトキシ-フェノキシ)-酢酸から(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4-メトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.01分, [M+1]⁺=449.08.

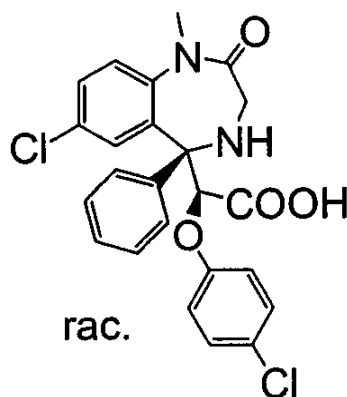
d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4-メトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4-メトキシ-フェノキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹: t_R=0.89分, [M+1]⁺=467.09.

【0192】

実施例 126

【0193】

【化87】



a) 実施例 2 に類似する方法で、4-クロロ-フェノールとブromo-酢酸エチルエステルから、(4-クロロ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルを調製する。

b) 実施例 2 に従って、(4-クロロ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから(4-クロロ-フェノキシ)-酢酸を得る。

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と(4-クロロ-フェノキシ)-酢酸から、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4-クロロ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.19分, [M+1]⁺=453.01.

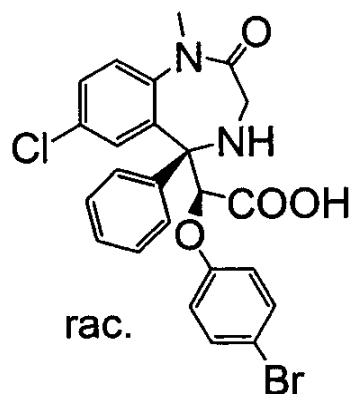
d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4-クロロ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4-クロロ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.07分, [M+1]⁺=471.00.

【0194】

実施例 127

【 0 1 9 5 】

【 化 8 8 】



10

a) 実施例 2 に類似する方法で、4-ブromo-フェノールとブromo-酢酸エチルエステルとから、(4-ブromo-フェノキシ)-酢酸エチルエステルを調製する。

b) 実施例 2 に従って、(4-ブromo-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから(4-ブromo-フェノキシ)-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=3.78分, [M-1]⁻=228.91.

20

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロキシ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と(4-ブromo-フェノキシ)-酢酸とから(±)-(1S⁺,9bS⁺)-1-(4-ブromo-フェノキシ)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.10分, [M+1]⁺=498.93.

d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-1-(4-ブromo-フェノキシ)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S⁺)-(4-ブromo-フェノキシ)-((5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.97分, [M+1]⁺=516.89.

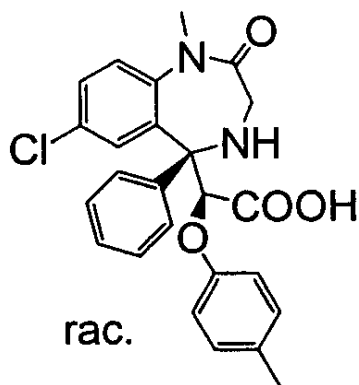
30

【 0 1 9 6 】

実施例 128

【 0 1 9 7 】

【 化 8 9 】



40

50

a) 実施例 2 に類似する方法で、4-メチル-フェノールとブromo-酢酸エチルエステルとから p-トリルオキシ-酢酸エチルエステルを調製する。

b) 実施例 2 に従って、p-トリルオキシ-酢酸エチルエステルから p-トリルオキシ-酢酸を得る。

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と p-トリルオキシ-酢酸から(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-1-p-トリルオキシ-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS²: t_R=5.25 分, [M+1]⁺=433.04.

10

d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-1-p-トリルオキシ-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-p-トリルオキシ-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.94 分, [M+1]⁺=451.04.

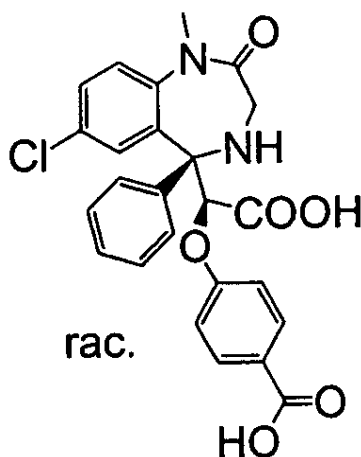
【0198】

実施例 129

【0199】

【化90】

20



30

a) 実施例 2 に類似する方法で、4-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステルとブromo-酢酸 t-ブチルエステルから 4-t-ブトキシカルボニルメトキシ-安息香酸メチルエステルを調製する。

40

b) 乾燥 DCM (40 ml) に 4-t-ブトキシカルボニルメトキシ-安息香酸メチルエステル (5 g, 18.8 mmol) を含む溶液に、トリフルオロ-酢酸 (40 ml) を 0 で添加する。この溶液を室温で 5 時間攪拌し、真空中で蒸発させて、4-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステル (4 g) の白色固体を得る。LC-MS²: t_R=3.24 分, [M+1]⁺=211.04, [M-1]⁻=208.96.

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と 4-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステルから、(±)-4-((1S*,9bS*)-8-クロロ-5-メチル-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,2,3,4,5,9b-ヘキサヒドロ-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シ

50

クロヘプテン-1-イルオキシ)-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R = 1.11分, [M+1]⁺ = 477.07.

d) 実施例5に類似する方法で、(±)-(1S*, 9bS*)-4-(8-クロロ-5-メチル-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,2,3,4,5,9b-ヘキサヒドロ-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-1-イルオキシ)-安息香酸メチルエステルから、(±)-4-[(S*)-カルボキシ-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-メトキシ]-安息香酸を調製する。LC-MS¹: t_R = 0.88分, [M+1]⁺ = 481.04.

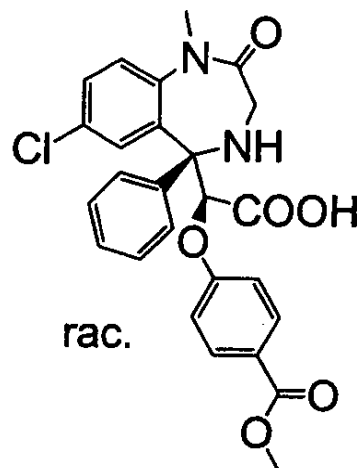
【0200】

実施例130

【0201】

【化91】

10



20

(±)-4-[(S*)-カルボキシ-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステルを、実施例129の第2生成物として、分離する。LC-MS¹: t_R = 0.99分, [M+1]⁺ = 495.04.

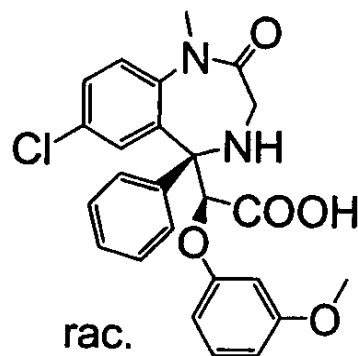
【0202】

実施例131

【0203】

【化92】

30



40

a) 実施例2に類似する方法で、3-メトキシ-フェノールとプロモ-酢酸エチルエステルから(3-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルを調製する。

50

b) 実施例 2 に従って、(3-メトキシ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから、(3-メトキシ-フェノキシ)-酢酸を得る。

c) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と(3-メトキシ-フェノキシ)-酢酸から、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(3-メトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.12分, [M+1]⁺=449.03.

10

d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(3-メトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3-メトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.77分, [M+1]⁺=467.05.

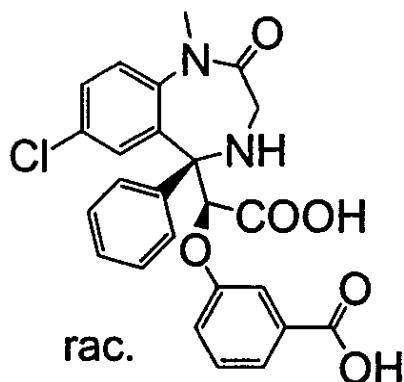
【0204】

実施例 132

【0205】

【化93】

20



30

a) 実施例 2 に記載された方法で、3-t-ブトキシカルボニルメトキシ-安息香酸メチルエステルから、3-カルボキシメトキシ-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS²: t_R=3.29分, [M-1]⁻=208.97.

b) 実施例 129 に類似する方法で、(±)-3-[(S*)-カルボキシ-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-メトキシ]-安息香酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.89分, [M+1]⁺=481.04.

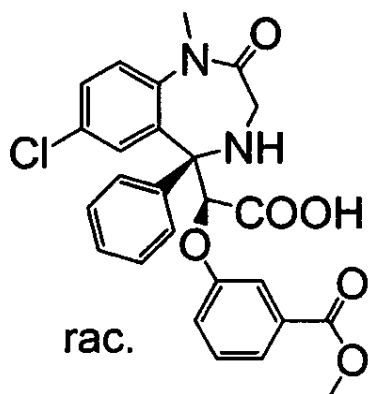
40

【0206】

実施例 133

【0207】

【化 9 4】



10

実施例 130 に類似する方法で、(±)-3-[(S⁺)-カルボキシ-((5 S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-メトキシ]-安息香酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.00 分, [M+1]⁺=495.04.

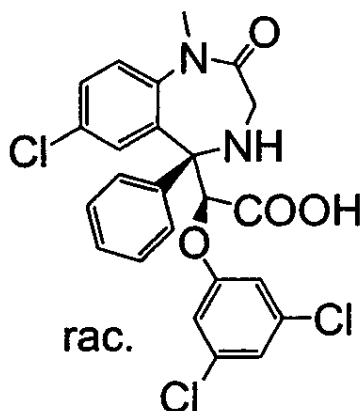
【0208】

実施例 134

【0209】

20

【化 9 5】



30

a) 実施例 2 に従って、(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-酢酸を得る。

b) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-酢酸から(±)-(1 S⁺, 9 b S⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-5-メチル-9 b-フェニル-5,9 b-ジヒドロ-1H-2 a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを得る。LC-MS¹: t_R=1.28 分, [M+1]⁺=527.86; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 2.53(s, 3H), 3.81(d, J=13.5, 1H), 4.44(d, J=13.5, 1H), 5.67(s, 1H), 6.79(d, J=1.9, 2H), 7.00(t, J=1.9, 1H), 7.19(d, J=8.7, 1H), 7.33(br, 5H), 7.50(dd, J=2.4, 8.4, 1H), 7.57(d, J=2.3, 1H).

40

c) 水(500 μl)に溶かした水酸化リチウム一水和物(31 mg, 742 μmol)を、(±)-(1 S⁺, 9 b S⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-5-メチル-9 b

50

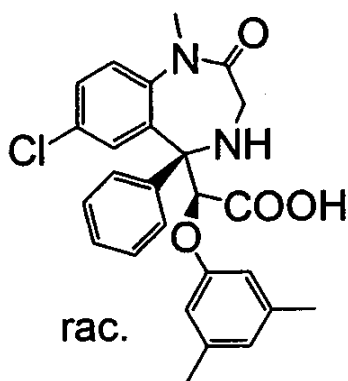
-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(300mg, 618 μ mol)がTHF(2ml)とメタノール(500ml)に含まれる溶液に添加する。この溶液を室温で1時間攪拌し、次いで水で希釈し、有機溶媒を真空中で蒸発させる。溶液をpH6に調整し、混合物を凍結乾燥する。残留物を用意したHPLC(高速液体クロマトグラフィー)で精製し、(+)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジクロロ-フェノキシ)-酢酸(78mg)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.13分, [M+1]⁺=506.92.

【0210】

実施例135

【0211】

【化96】



a) 実施例2に類似する方法で、(3,5-ジメチル-フェノキシ)-酢酸エチルエステルから(3,5-ジメチル-フェノキシ)-酢酸を得る。

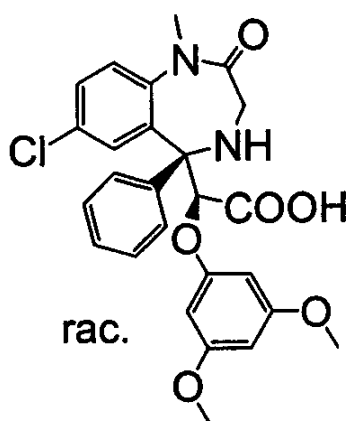
b) 実施例5に類似する方法で、(+)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメチル-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.98分, [M+1]⁺=465.07.

【0212】

実施例136

【0213】

【化97】



a) 実施例5に従って、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例26)からと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸

(実施例 2) から、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS²: t_R=5.04分, [M+1]⁺=479.29, [M-1]⁻=477.42.

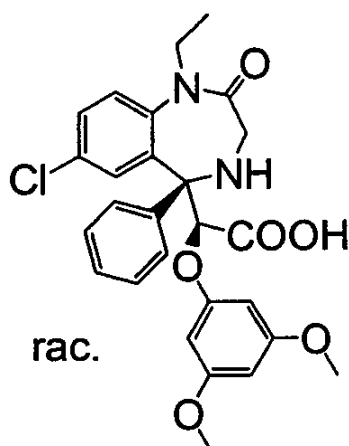
b) (±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (670mg, 1.39mmol) を含むジオキサン (8ml) と 6M の HCl 水 (6ml) の溶液を 80 で 2.5 時間加熱する。室温に冷却してから溶液の pH を 7 に調整し、溶媒を蒸発させる。残留物を MPLC (中圧液体クロマトグラフィ) で精製し、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (42ml, 85μmol) の白色固体を得る。LC-MS²: t_R=4.51分, [M+1]⁺=497.21, [M-1]⁻=495.19.

【0214】

実施例 137

【0215】

【化98】



a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (実施例 26) とヨードエタンから 7-クロロ-1-エチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.88分, [M+1]⁺=299.09.

b) 実施例 5 に類似する方法で、7-クロロ-1-エチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと (3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (実施例 2) から、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-5-エチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R1.18分, [M+1]⁺=493.07.

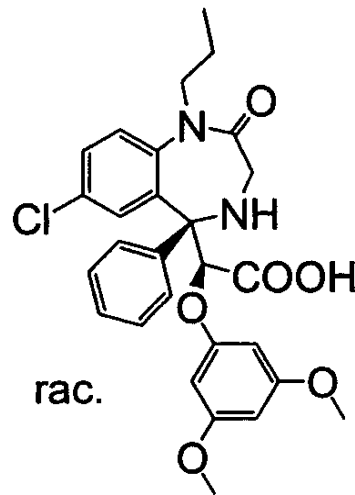
c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-5-エチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.05分, [M+1]⁺=511.06.

【0216】

実施例 138

【0217】

【化99】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (実施例 26) と 1-ブロモ-プロパンとから、7-クロロ-5-フェニル-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.92 分, [M+1]⁺=313.03.

20

b) 実施例 5 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1-プロピル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと (3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (実施例 2) から、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5-プロピル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.22 分, [M+1]⁺=507.09.

30

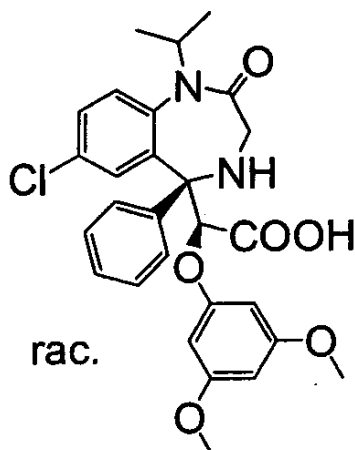
c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5-プロピル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-1-プロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.10 分, [M+1]⁺=525.07.

【0218】

実施例 139

【0219】

【化 1 0 0】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と2-ヨード-プロパンから、7-クロロ-1-イソプロピル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.91分, [M+1]⁺=313.01.

20

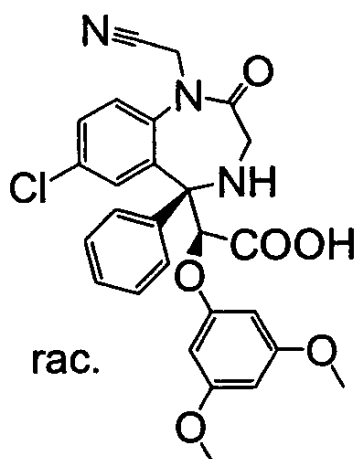
b) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.09分, [M+1]⁺=525.06.

【0220】

実施例 140

【0221】

【化 1 0 1】



30

40

a) 実施例 26 に類似する方法で、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)とクロロ-アセトニトリルから、(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-アセトニトリルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.90分, [M+1]⁺=309.97.

b) 実施例 5 に類似する方法で、(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-アセトニトリルと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例 2)から、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-[8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フ

50

エノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-アセトニトリルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.99分, [M+1]⁺=504.03.

c) 実施例5に類似する方法で、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-[8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-アセトニトリルから、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-7-クロロ-1-シアノメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.08分, [M+1]⁺=522.02.

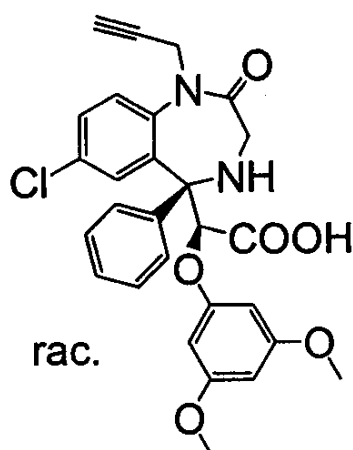
10

【0222】

実施例141

【0223】

【化102】



20

a) 実施例26に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例26)と3-プロモ-プロピンから、7-クロロ-5-フェニル-1-プロピ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.91分, [M+1]⁺=308.98.

30

b) 実施例5に従って、7-クロロ-5-フェニル-1-プロピ-2-イニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例2)から、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5-プロピ-2-イニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.16分, [M+1]⁺=503.05.

40

c) 実施例5に類似する方法で、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5-プロピ-2-イニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S^{*})-((5S^{*})-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-1-プロピ-2-イニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.07分, [M+1]⁺=521.03.

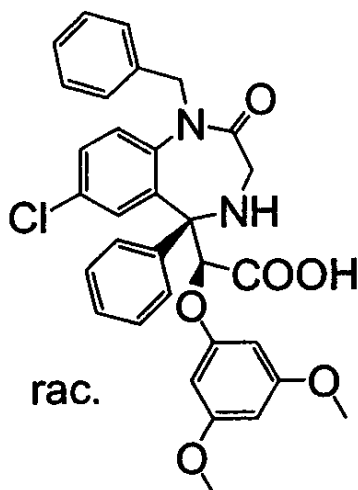
【0224】

実施例142

【0225】

50

【化 1 0 3】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (実施例 26) とプロモメチル-ベンゼンから、1-ベンジル-7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.98 分, [M+1]⁺=361.03.

20

b) 実施例 5 に従って、1-ベンジル-7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと (3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (実施例 2) から、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-5-ベンジル-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.26 分, [M+1]⁺=555.09.

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-5-ベンジル-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.17 分, [M+1]⁺=573.08.

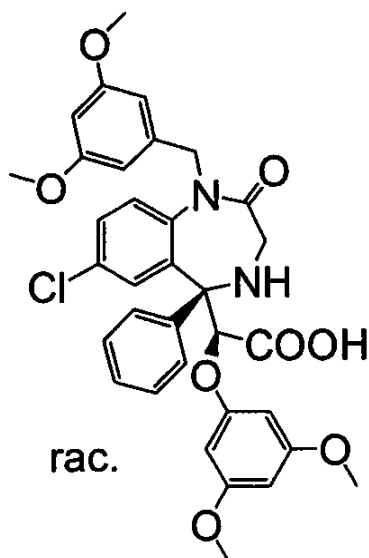
30

【 0 2 2 6】

実施例 143

【 0 2 2 7】

【化 1 0 4】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と1-ブロモメチル-3,5-ジメトキシ-ベンゼンから、7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.12分, [M+1]⁺=421.03.

20

b) 実施例 5 に従って、7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例 2)から、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.24分, [M+1]⁺=615.05.

30

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S^{*})-[(5S^{*})-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.16分, [M+1]⁺=633.07.

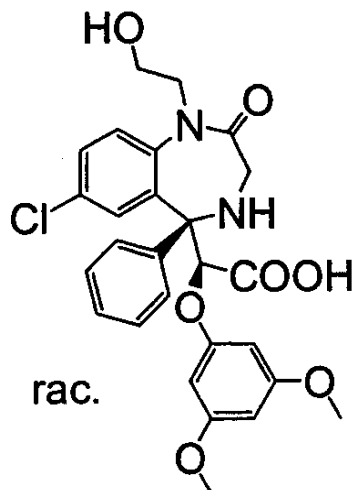
【0228】

実施例 144

【0229】

40

【化 105】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26)と酢酸 2-プロモ-エチルエステルから、酢酸 2-(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=0.98 分, [M+1]⁺=356.99; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.70 (s, 3H), 3.79 (d, J=10.7, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.08-4.23 (m, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 4.82 (d, J=10.7, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.6, 1H), 7.37-7.61 (m, 7H).

20

b) 実施例 5 に従って、酢酸 2-(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-エチルエステルと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例 2)から、(±)-酢酸 2-[(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.13 分, [M+1]⁺=550.97.

30

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-酢酸 2-[(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-エチルエステルから、(±)-(S⁺)-[(5S⁺)-7-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.93 分, [M+1]⁺=527.03.

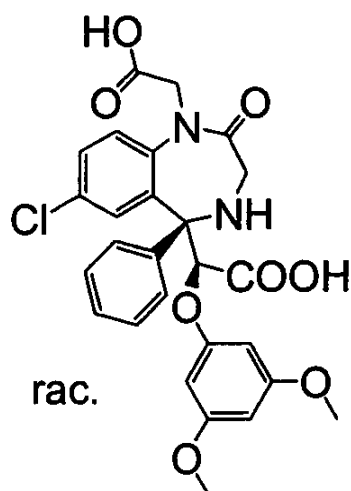
【0230】

40

実施例 145

【0231】

【化 1 0 6】



10

a) 実施例 26 に従って、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26) とプロモ-酢酸エチルエステルから、(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酢酸エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.04 分, [M+1]⁺=357.01.

20

b) 実施例 5 に従って、(7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酢酸エチルエステルと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例 2) から、(±)-[(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-酢酸エチルエステルを調製する。LC-MS¹: t_R=1.18 分, [M+1]⁺=551.02.

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-[(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-5-イル]-酢酸エチルエステルから、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-1-カルボキシメチル-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.94 分, [M+1]⁺=540.99.

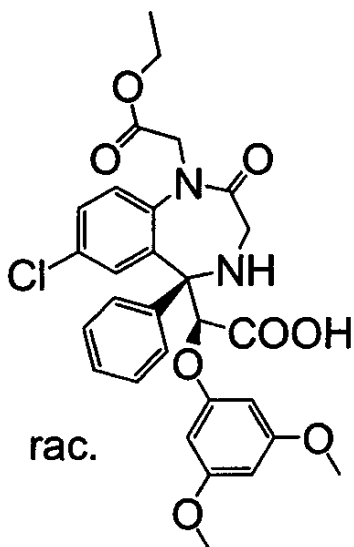
30

【0232】

実施例 146

【0233】

【化 1 0 7】



10

実施例 1 4 5 の第 2 生成物として、(±)-(S⁺)-((5 S⁺)-7-クロロ-1-エトキシカルボ
ニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]
ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を分離する。LC-MS¹ :
t_R=1.08 分, [M+1]⁺=569.03.

20

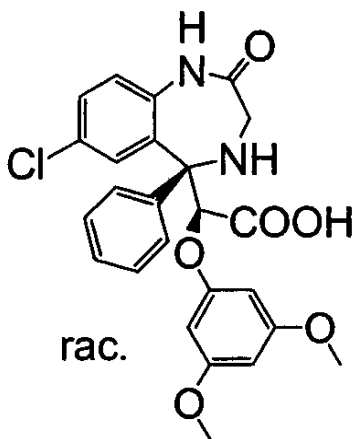
【0 2 3 4】

実施例 1 4 7

【0 2 3 5】

【化 1 0 8】

-- -- --



30

a) 実施例 2 6 に類似する方法で、7-クロロ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][
1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 2 6)と酢酸プロモメチルから、酢酸 7-クロロ-2-オ
キソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチルエステ
ルを調製する。LC-MS¹ : t_R=1.04 分, [M+1]⁺=343.00.

40

b) 実施例 5 に類似する方法で酢酸 7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-
ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-1-イルメチルエステルと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)
-酢酸(実施例 2)から、(±)-酢酸(1 S⁺, 9 b S⁺)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-
フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9 b-フェニル-1,3,4,9 b-テトラヒドロ-2H-2 a,5
-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-5-イルメチルエステルを調製する。
LC-MS¹ : t_R=1.13 分, [M+1]⁺=537.01.

50

c) 実施例 5 に記載と同様に、(±)-酢酸(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-2,4-ジオキソ-9b-フェニル-1,3,4,9b-テトラヒドロ-2H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-5-イルメチルエステルをLiOH・H₂Oで処理して、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.81分, [M+1]⁺=482.97.

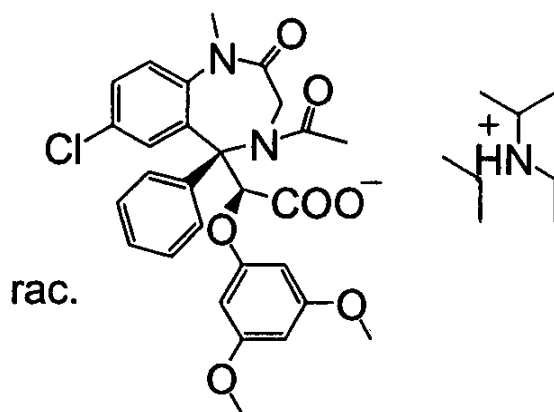
【0236】

実施例 148

【0237】

【化109】

10



20

(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(32mg, 64 μmol) (実施例 136)、N-エチルジイソプロピルアミン(55 μl, 320 μmol)およびクロロトリメチルシラン(9 μl, 77 μmol)を含む乾燥THF(4ml)の溶液を55℃で1.5時間攪拌する。この混合物に室温で塩化アセチル(7 μl, 96 μmol)を加えてから室温で2時間攪拌する。溶液を0.01MのHCl水に注ぎ、DCMで2回抽出する。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物をMPLCで精製し、エチル-ジイソプロピル-アンモニウム(±)-(1S*)-((5S*)-4-アセチル-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-アセテート(14mg)の淡ベージュ色の固体を得る。LC-MS²: t_R=4.43分, [M+1]⁺=539.10, [M-1]⁻=537.18.

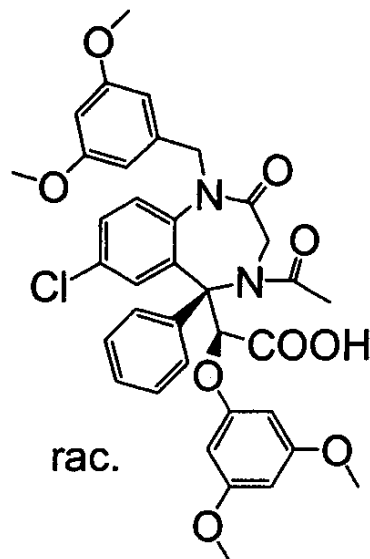
【0238】

実施例 149

【0239】

30

【化 1 1 0】



10

実施例 3 に類似する方法で、(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸 (実施例 143) から、(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-4-アセチル-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.89 分, [M+1]⁺=675.04.

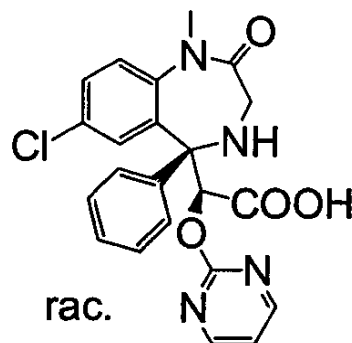
20

【0240】

実施例 150

【0241】

【化 1 1 1】



30

a) (±)-(1 S^{*}, 9 b S^{*})-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-メチル-9 b-フェニル-5, 9 b-ジヒドロ-1H-2 a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (実施例 26) を、実施例 5 に記載したと同様に、水素 6 気圧下、室温で 75 分間、水素化分解反応に処す。これにより、(±)-(1 S^{*}, 9 b S^{*})-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9 b-フェニル-5, 9 b-ジヒドロ-1H-2 a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオンと(±)-(1 S^{*}, 9 b S^{*})-1-ヒドロキシ-5-メチル-9 b-フェニル-5, 9 b-ジヒドロ-1H-2 a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオンが 4:1 の混合物を得る。尚、これらの混合物は分離しない。LC-MS²: t_R=0.88 分, [M+1]⁺=342.91; LC-MS² (脱塩素化物): t_R=0.81 分, [M+1]⁺=309.00.

40

50

b) (±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロ-ヘプテン-2, 4-ジオン(150mg, 0.44mmol, 20%の(±)-(1S*, 9bS*)-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロ-ヘプテン-2, 4-ジオンを含む)、NaH(23mg, 0.57mmol)がTHF(5ml)に含まれる混合物を室温で1時間、次いで、55℃で3.5時間攪拌してから、水とNaHCO₃の飽和水で希釈し、EAで抽出する。有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させる。粗生成物をヘプタン:EAが2:1で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-1-(ピリミジン-2-イルオキシ)-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロ-ヘプテン-2, 4-ジオン(85mg)の白色固体を得る。LC-MS²: t_R=0.98分, [M+1]⁺=420.98.

10

c) 実施例5に類似する方法で、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-5-メチル-9b-フェニル-1-(ピリミジン-2-イルオキシ)-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロ-ヘプテン-2, 4-ジオンを、LiOH・H₂Oで処理して、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル)-(ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=0.66分, [M+1]⁺=438.99.

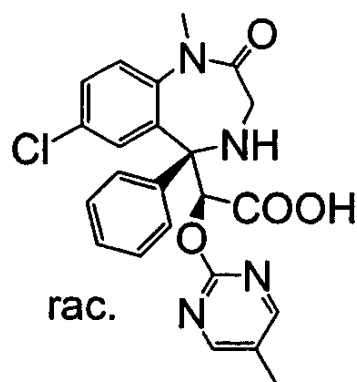
20

【0242】

実施例151

【0243】

【化112】



30

a) 実施例150に類似する方法で、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン(実施例150)と2-クロロ-5-メチル-ピリミジン(T. Ueda, J. J. Fox, J. Med. Chem., 6, (1963), 697-701 および D. J. Brown, T. Nagamatsu, Aust. J. Chem., 30, (1977), 2515-2525に記載されている方法で調製される)から出発して、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-5-メチル-1-(5-メチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.03分, [M+1]⁺=435.01.

40

b) THF(2ml)とメタノール(500μl)に、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-5-メチル-1-(5-メチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン(40m

50

g, 92 μmol) が含まれる溶液に、水 (1 ml) に溶かした水酸化リチウム-水和物 (4.6 mg, 110 μmol) を加える。この溶液を室温で 24 時間攪拌する。水 (500 μl) に溶かした水酸化リチウム-水和物 (4 mg, 95 μmol) を加え、溶液を室温で 6 時間攪拌する。この溶液を水で希釈し、有機溶媒を真空中で蒸発させる。溶液を pH 6 の酸性にして混合物を凍結乾燥させる。残留物を用意した HPLC で精製して、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-((5-メチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (13 mg) の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.89 分, [M+1]⁺=452.98.

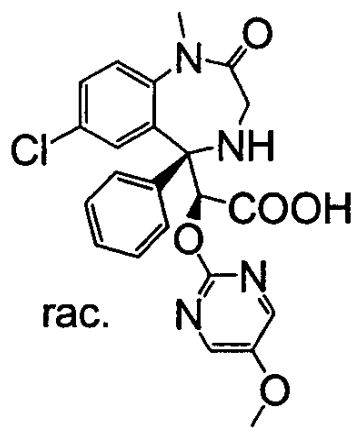
【0244】

10

実施例 152

【0245】

【化113】



20

a) 実施例 150 に類似する方法で、8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 150) と 2-メタンスルホニル-5-メトキシ-ピリミジン (H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins, C. C. Cheng, J. Org. Chem., 27, (1962), 361 4-3617 および E. Merifield, E. J. Thomas, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, (1999), 3269-3283 に記載されている方法に従って調製される) から出発して、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-8-クロロ-1-((5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン) を調製する。LC-MS¹: t_R=1.01 分, [M+1]⁺=450.98.

30

b) 実施例 151 に記載したと同様に、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-8-クロロ-1-((5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (110 mg, 244 μmol) を、LiOH·H₂O で処理して、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-((5-メトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (44 mg) を得る。LC-MS¹: t_R=0.89 分, [M+1]⁺=468.97.

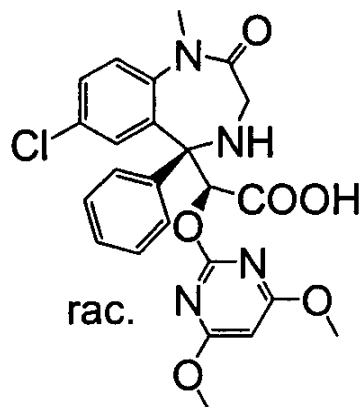
40

【0246】

実施例 153

【0247】

【化 1 1 4】



10

実施例 150 に類似する方法で、(±)-(1S*, 9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (実施例 150) と 2-メタンスルホニル-4, 6-ジメトキシ-ピリミジン (実施例 8) から出発して、(±)-(S*)-((5S*)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-5-イル)-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹: t_R=0.96 分, [M+1]⁺=498.99.

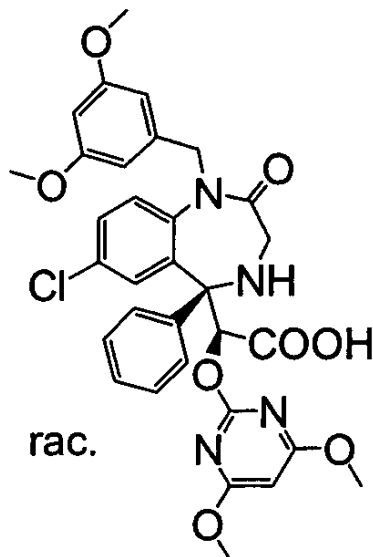
20

【0248】

実施例 154

【0249】

【化 1 1 5】



30

a) 実施例 18 に従って、7-クロロ-1-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2-オン (実施例 143) とベンジルオキシ-酢酸 (実施例 5) から、(±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを得る。LC-MS¹: t_R=1.25 分, [M+1]⁺=569.02.

40

b) (±)-(1S*, 9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-(3, 5-ジメトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5, 9b-ジヒドロ-1H-2a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (540 mg, 949 μmol)、10% Pd 含有木炭 (1

50

0.0 mg) および酢酸 (217 μ l, 3.79 mmol) を含む THF (10 ml) およびエタノール (10 ml) の懸濁液を水素 6 気圧下、室温で 40 分間攪拌する。10% Pd 含有木炭 (100 mg) を加え、懸濁液を水素 6 気圧下、室温で 2 時間攪拌する。酢酸 (435 μ l, 7.61 mmol) を懸濁液に加え、6 気圧の水素下、室温で 2.5 時間攪拌する。10% Pd 含有木炭 (100 mg) を加え、懸濁液を 6 気圧の水素下、室温で 18 時間攪拌する。10% 含有木炭 (100 mg) を加え、懸濁液を 7.5 気圧の水素下、室温で 6 時間攪拌する。懸濁液をセライトでろ過し、ろ液を真空中で蒸発する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン/E A 2:1 ~ 1:2) で精製する。(±)-(1*S**, 9*bS**)-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-ヒドロキシ-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン (248 mg) の白色固体を得る。LC-MS¹: t_R = 1.03 分, $[M+1]^+ = 479.02$.

10

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1*S**, 9*bS**)-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-ヒドロキシ-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオンと 2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシ-ピリミジン (実施例 8) から、(±)-(1*S**, 9*bS**)-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオンを合成する。LC-MS¹: t_R = 1.24 分, $[M+1]^+ = 617.01$.

20

d) 実施例 147 に類似する方法で、(±)-(1*S**, 9*bS**)-8-クロロ-5-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-フェニル-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(1*S**)-[(5*S**)-7-クロロ-1-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]- (4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R = 1.07 分, $[M+1]^+ = 635.05$.

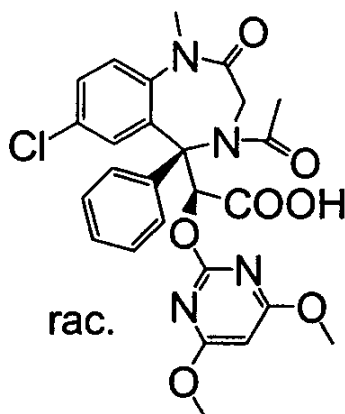
【0250】

実施例 155

30

【0251】

【化116】



40

実施例 3 に類似する方法で、(±)-(1*S**)-[(5*S**)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]- (4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (実施例 153) から出発して、(±)-(1*S**)-[(5*S**)-4-アセチル-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]- (4,6-ジメトキシ-ピリ

50

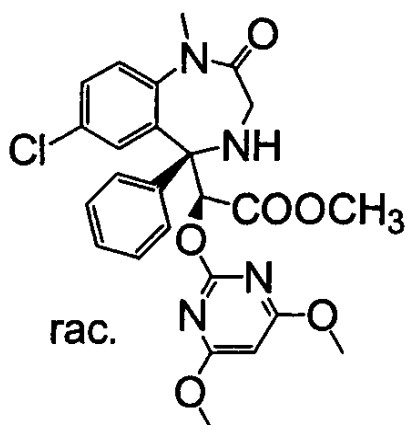
ミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: $t_R=0.73$ 分、 $[M+1]^+=541.03$ 。

【0252】

実施例156

【0253】

【化117】



10

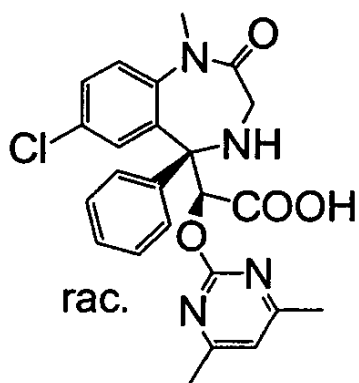
実施例118に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸メチルエステルを調製する。LC-MS¹: $t_R=0.94$ 分、 $[M+1]^+=513.01$ 。

【0254】

実施例157

【0255】

【化118】



30

実施例150に類似する方法で、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロ-ヘプテン-2,4-ジオン(実施例150)と2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(実施例6)から出発して、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラ-ヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: $t_R=0.67$ 分、 $[M+1]^+=467.01$ 。

【0256】

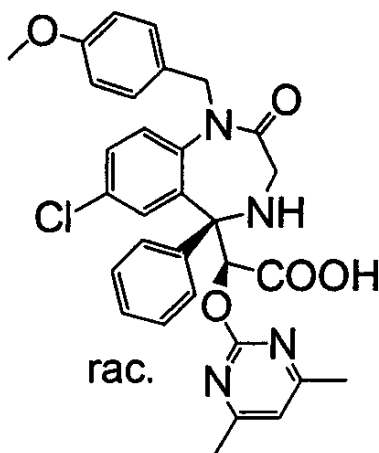
40

50

実施例 158

【0257】

【化119】



10

a) 実施例 14 に類似する方法で、7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例 26 に類似する方法で調製)とベンジルオキシ-塩化アセチルから出発して、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.26分, [M+1]⁺=539.03.

20

b) THF (25ml)、エタノール (25ml) および 1,2-ジクロロベンゼン (30ml) に(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (5.0g, 9.28mmol) を含む溶液に、THF (5ml) に Pd/C (400mg, 10% Pd) の懸濁液を加える。この混合物を 1 気圧の水素下、室温で 165 分間攪拌してから、触媒をろ過して取り除く。ろ液を一部蒸発させ、生成物を残っている 1,2-ジクロロベンゼンから沈殿させる。この生成物を集め、ジエチルエーテルで洗い、乾燥させて、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (4.03g) の白色粉末を得る。脱塩素化は観察されない。LC-MS¹: t_R=1.03分, [M+1]⁺=448.99.

30

c) 実施例 12 に記載したと同様に、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを、2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン (実施例 6) と反応させて、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを得る。LC-MS¹: t_R=1.20分, [M+1]⁺=555.04.

40

d) 実施例 12 に記載されているように、(±)-(1S*,9bS*)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを、LiOH・H₂O で処理して、(±)-(S*)-[(5S*)-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。L

50

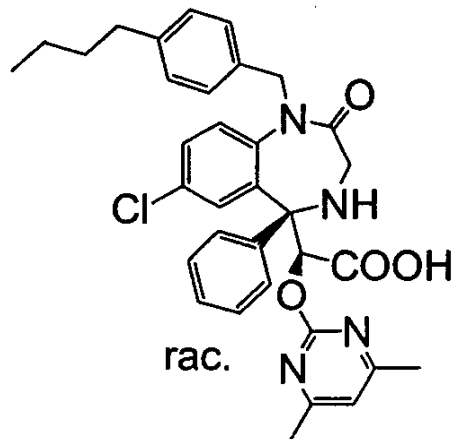
C - MS¹ : t_R = 1.09 分, [M + 1]⁺ = 573.07.

【0258】

実施例 159

【0259】

【化120】



10

a) 実施例 35 に記載されているように、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 158) を、硝酸アンモニウムセリウム (IV) で処理して、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを得る。LC - MS¹ : t_R = 0.99 分, [M + 1]⁺ = 435.03.

20

b) 実施例 35 に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンと 4-ブチル臭化ベンジル (4-ブチルベンジルアルコールから調製する) から出発して、(±)-(S⁺)-[(5S⁺)-1-(4-ブチルベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。LC - MS¹ : t_R = 1.32 分, [M + 1]⁺ = 599.14.

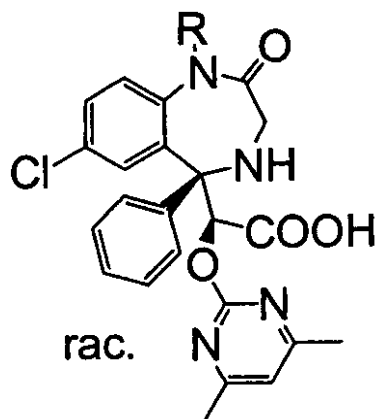
30

【0260】

実施例 160 - 165

【0261】

【化121】



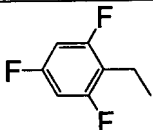
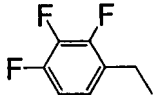
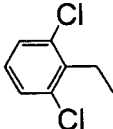
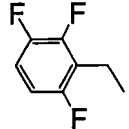
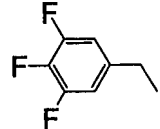
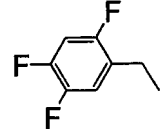
40

50

実施例 159 に類似する方法で次の化合物を調製する：

【0262】

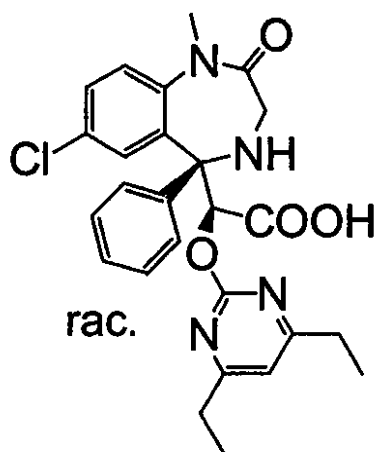
【表7】

実施例	R	t_R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺
160		1.12	597.05
161		1.14	597.06
162		1.15	611.01
163		1.10	597.05
164		1.14	597.03
165		1.13	597.02

実施例 166

【0263】

【化122】



実施例 26 および 150 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7-クロロ-1-メチル-

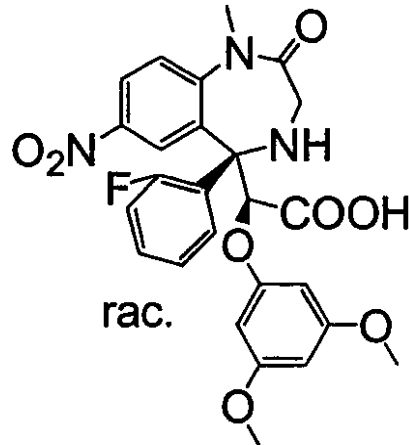
2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジエチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹ : $t_R = 1.01$ 分, $[M+1]^+ = 495.06$.

【0264】

実施例 167

【0265】

【化123】



10

20

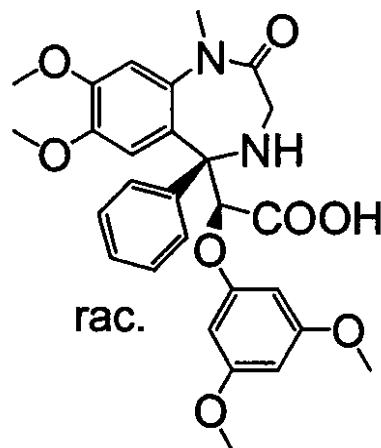
実施例 5 に類似する方法で、フルニトラゼパム(5-(2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン)と(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸(実施例 2)から出発して、(±)-(S⁺)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-[(5S⁺)5-(2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-7-ニトロ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS¹ : $t_R = 0.82$ 分, $[M+1]^+ = 526.02$.

【0266】

実施例 168

【0267】

【化124】



30

40

THF (50 ml) 中に 2-アミノ-4,5-ジメトキシベンズニトリル (8.0 g, 45 mmol) を含有する溶液を、フェニルマグネシウムブロミド (45 ml, ジエチルエーテル中に 3 M, 135 mmol) を含有する THF (100 ml) 溶液に滴下する。得られた橙褐色の溶液を室温で 1 時間、55 で 2.5 時間攪拌後、2 N の HCl 水にて 0 で反応を停止させる。この混合物を酸性の pH で攪拌し、次いで NaOH 水で中和させる。有

50

機相を分離し、水性相をE Aで3回抽出する。有機相を一緒にして塩水で洗い、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、蒸発して、2-(イミノ-フェニル-メチル)-4,5-ジメトキシ-フェニルアミン(12.0g)の褐色油状物を得る。LC-MS¹: $t_R=1.10$ 分, $[M+1]^+=257.10$.

b) (L. Berger, L. H. Sternbach, 米国特許3,268,586に記載されている方法に類似する方法で)、2-(イミノ-フェニル-メチル)-4,5-ジメトキシ-フェニルアミン(2.0g, 7.77mmol)とグリシンエチルエステル塩酸塩(1.74g, 12.4mmol)がピリジン(50ml)に含まれる溶液を還流温度で8時間攪拌してから蒸発させる。残存ピリジンをトルエンで共蒸発させる。この生成物を0でメタノールから結晶化する。結晶生成物を集め、乾燥させて、7,8-ジメトキシ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(1.35g)のベージュ色の粉末を得る。LC-MS¹: $t_R=0.71$ 分, $[M+1]^+=297.04$.

c) 7,8-ジメトキシ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを、実施例26に記載されているように、メチル化して、7,8-ジメトキシ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの黄色の泡状物を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 3.39(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.79(d, J=10.5, 1H), 3.97(s, 3H), 4.79(d, J=10.5, 1H), 6.69(s, 1H), 6.77(s, 1H), 7.36-7.46(m, 3H), 7.62-7.68(m, 2H), LC-MS¹: $t_R=0.73$ 分, $[M+1]^+=311.04$.

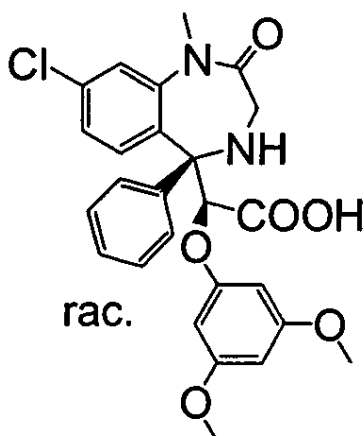
d) 実施例5に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-7,8-ジメトキシ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹: $t_R=0.77$ 分, $[M+1]^+=523.10$.

【0268】

実施例169

【0269】

【化125】



実施例168に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5S⁺)-8-クロロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹: $t_R=0.91$ 分, $[M+1]^+=497.02$.

【0270】

実施例170

10

20

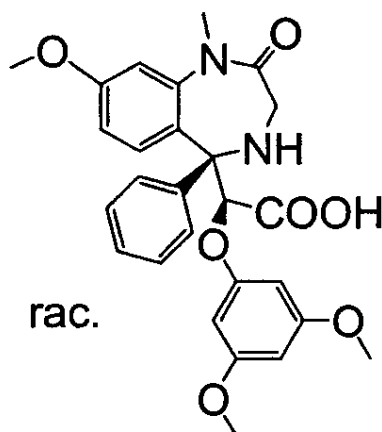
30

40

50

【 0 2 7 1 】

【 化 1 2 6 】



10

a) J. Qiu, S. H. Stevenson, M. J. O'Beirne, R. B. Silverman, J. Med. Chem., 42, (1999), 329-332に記載されている方法に従って、4-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミンから4-メトキシ-2-ニトロ-ベンゾニトリルを得る。

b) 4-メトキシ-2-ニトロ-ベンゾニトリル (7.24 g, 40.6 mmol) と木炭上に含有する10% Pd (724 mg) を含む乾燥エタノール (100 ml) の懸濁液を水素ガス(バルーン)の雰囲気下で2時間攪拌する。この混合液をセライトでろ過し、ろ液を蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン/E A 3:1)で精製して2-アミノ-4-メトキシ-ベンゾニトリル (1.8 g) の緑色の粉末を得る。LC-MS¹: t_R=3.43分, [M+1]⁺=149.02。

20

c) ジエチルエーテル中にフェニルマグネシウムブロミド (18.9 ml, 56.7 mmol) が含まれる3 Mの溶液を乾燥THF (30 ml) で希釈し、0℃に冷却する。乾燥THF (20 ml) に溶かした2-アミノ-4-メトキシ-ベンゾニトリル (2.8 g, 18.9 mmol) を添加する。懸濁液を0℃で30分間、次いで室温で2時間、40℃で18時間攪拌する。この混合液を2 MのHCl水溶液で酸性にし、さらに2 MのNaOH水溶液で塩基性にする。水性相をジエチルエーテルで3回抽出する。有機相をNaCl飽和水溶液で洗い、MgSO₄上で乾燥、蒸発させて、(2-アミノ-4-メトキシ-フェニル)-フェニル-メタノン (3.2 g) の橙褐色油を得る。LC-MS¹: t_R=0.73分, [M+1]⁺=227.12。

30

d) H. Umeyia, H. Fukasawa, M. Ebisawa, L. Eyrolles, E. Kawachi, G. Eisenmann, H. Gronemeyer, Y. Hashimoto, K. Shudo, H. Kagechika, J. Med. Chem., 40, (1997), 4222-4234に記載される方法に類似する方法で、(2-アミノ-4-メトキシ-フェニル)-フェニル-メタノンとグリシンメチルエステル塩酸塩から、8-メトキシ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを得る。LC-MS¹: t_R=0.73分, [M+1]⁺=267.00。

40

e) 8-メトキシ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン (1 g, 3.76 mmol) が乾燥DMF (25 ml) に含有している溶液に、NaH (鉱油中に60%) (180 mg, 4.50 mmol) を0℃でゆっくり添加する。懸濁液を0℃で攪拌し、室温にゆっくりと加温する。攪拌を16時間続ける。混合物を再び0℃に冷却し、乾燥DMF (5 ml) に溶かしたヨードメタン (258 μl, 4.13 mmol) を加える。懸濁液を室温で30分間攪拌し、DMF (2 ml) に溶かしたヨードメタン (65 μl, 1.04 mmol) を添加した混合液を室温で30分間攪拌する。溶液を水

50

に注入する。水性相をE Aで3回抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、蒸発させて、8-メトキシ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(1g)の黄色濃厚油を得る。LC-MS¹: t_R=0.75分, [M+1]⁺=281.07.

f) 実施例5に記載されていると同様に、8-メトキシ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンと(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸から、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-7-メトキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。LC-MS¹: t_R=1.07分, [M+1]⁺=475.06.

10

g) 実施例5に類似する方法で、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-7-メトキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンから、(±)-(S^{*})-(3,5-ジメトキシ-フェノキシ)-((5S^{*})-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を得る。LC-MS¹: t_R=0.94分, [M+1]⁺=493.09.

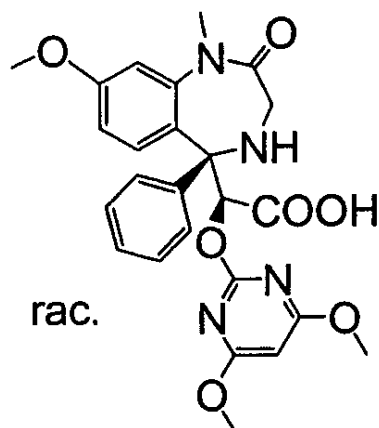
【0272】

実施例171

20

【0273】

【化127】



30

a) 実施例5に類似する方法で、8-メトキシ-1-メチル-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(実施例170)とベンジルオキシ酢酸(実施例5)から、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-ベンジルオキシ-7-メトキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを得る。LC-MS¹: t_R=1.09分, [M+1]⁺=429.09.

40

b) (±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-ベンジルオキシ-7-メトキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(638mg, 1.49mmol)、10%Pd木炭(100mg)および酢酸(340μl, 5.95mmol)がTHF(10ml)とエタノール(6ml)に含んでいる懸濁液を6気圧の水素下室温で30分間攪拌する。10%Pd木炭(100ml)を加え、混合物を6気圧の水素下室温で16時間攪拌する。懸濁液をセライトでろ過し、ろ液を蒸発させて、(±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-メチル-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(557mg)の淡灰色油を得る。LC-MS¹: t_R=0.83分,

50

$[M + 1]^+ = 338.99.$

c) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-メチル-9*b*-フェニル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンと 2-メタンスルホニル-4, 6-ジメトキシ-ピリミジン (実施例 8) から、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-7-メトキシ-5-メチル-9*b*-フェニル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを得る。LC-MS¹: *t*_R=1.06 分, $[M + 1]^+ = 477.05.$

10

d) 実施例 5 に類似する方法で、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-7-メトキシ-5-メチル-9*b*-フェニル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンから、(±)-(5*S*^{*})-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5*S*^{*})-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*e*][1, 4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を得る。LC-MS¹: *t*_R=0.88 分, $[M + 1]^+ = 494.99.$

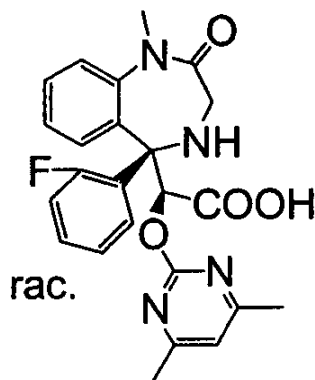
【0274】

実施例 172

【0275】

【化128】

20



30

a) 実施例 26 に類似する方法で、7-クロロ-5-(2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ[*e*][1, 4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: *t*_R=4.29 分, $[M + 1]^+ = 303.11.$

b) 実施例 12 に類似する方法で、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9*b*-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを調製する。LC-MS²: *t*_R=4.97 分, $[M + 1]^+ = 451.24.$

40

c) 実施例 12 に記載した方法で、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-ベンジルオキシ-8-クロロ-9*b*-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを水素化分解して、(±)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-9*b*-(2-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-5-メチル-5, 9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*, 5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロブタ[*c*]シクロヘプテン-2, 4-ジオンを得る。LC-MS²: *t*_R=3.33 分, $[M + 1]^+ = 327.17.$

d) 実施例 12 に記載した方法で、4, 6-ジメチルピリミジンの導入と -ラクタム開裂を行なって、(±)-(5*S*^{*})-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5*S*^{*})-5-(2

50

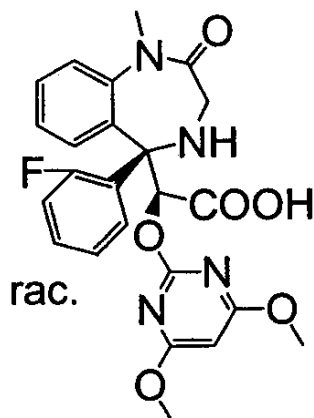
-フルオロ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=3.56分, [M+1]⁺=451.20, [M-1]⁻=449.21.

【0276】

実施例173

【0277】

【化129】



10

実施例172に記載された方法に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-5-(2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を得る。LC-MS²: t_R=3.80分, [M+1]⁺=483.24, [M-1]⁻=481.20.

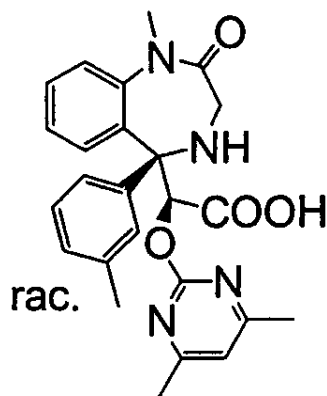
20

【0278】

実施例174

【0279】

【化130】



30

実施例178に記載されている方法に従って、(±)-(1S⁺,9bS⁺)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(メトキシ-ベンジル)-9b-m-トリル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(実施例175)から出発して、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-メチル-2-オキソ-5-m-トリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸の淡黄色粉末を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.07(s, 3H), 2.14(s, 6H), 2.25(s, 3H), 3.49(s, 2H), 6.36(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.6-6.9(m, 4H), 7.06(dd, J=1.2, 7.6, 1H), 7.33(t, J=7.02, 1H), 7.4(td, J_d=1.2, J_t=7.6, 1H), 7.8(m,

40

50

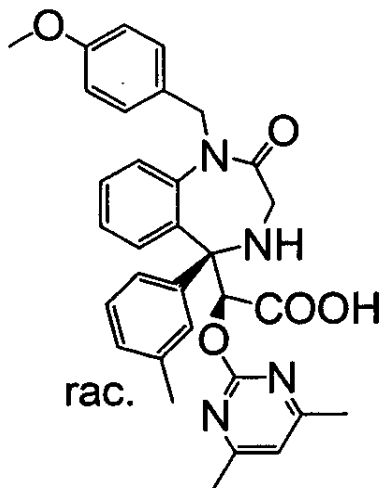
1 H). LC-MS¹: t_R=0.84分, [M+1]⁺=447.

【0280】

実施例175

【0281】

【化131】



10

a) 無水ジエチルエーテル(45ml)中のマグネシウム削り屑(2.67g, 0.110mol)と3-プロモトルエン(10ml, 82.4mmol)から、グリニャール反応条件下でトルエン-3-マグネシウムブロミドを調製する。反応混合物を1時間還流後に室温に冷却する。2-アミノベンゾニトリル(3.24g, 27.5mmol)を含むジエチルエーテル(25ml)溶液を滴下する。添加が完了したら、グリニャール溶液を還流温度に1時間加熱し、次いで室温に冷却する。反応混合物に氷を加え、濃縮HCl(25ml)でグリニャール錯体を分解し、溶液を室温で30分以上攪拌してから室温に冷却し、10%NaOHでアルカリ性にする。層を分離し、水性相をジエチルエーテル(2×)で抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空中で取り除き、2-(イミノ-m-トリル-メチル)-フェニルアミン(5g)(このものはこれ以上精製しない。)を得る。LC-MS¹: t_R=0.67分, [M+1]⁺=211.

20

30

b) 2-(イミノ-m-トリル-メチル)-フェニルアミン(4.28g, 20.3mmol)とグリシンエチルエステル塩酸塩(4.52g, 32.4mmol)をabs. ピリジン(70ml)に溶かし、15時間以上還流加熱する。反応が終結したら溶媒を真空中でトルエンと一緒に取り除く。粗残留物をシリカ(DCMにEAが0%-50%)のカラムクロマトグラフィーで精製し、5-m-トリル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(1.0g)の橙色の泡状物を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.36(s, 3H), 4.32(s, 2H), 7.11-7.18(m, 3H), 7.25(d, J=1.3, 3H), 7.35(dd, J=1.4, 7, 1H), 7.41(s, 1H), 7.5(m, 1H), 9.20(s, 1H), LC-MS¹: t_R=0.68分, [M+1]⁺=251.

40

実施例179に記載した方法で、[2+2]-環化付加反応、水素化分解、4,6-ジメチルピリミジン部位の導入およびーラクタムの開裂を行い、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-m-トリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.13(s, 3H), 2.23(s, 6H), 2.80(d, J=14.6, 1H), 3.58(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.14(d, J=14.6, 1H), 6.45(s, 2H), 6.77(d, J=8.8, 4H), 6.92(d, J=7.6, 2H), 7.02

50

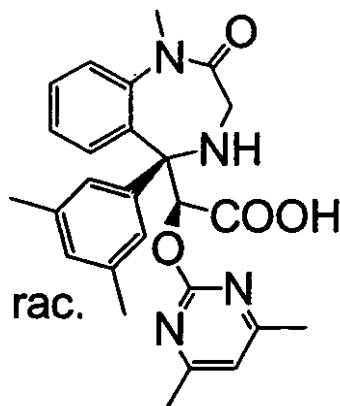
(d, $J=8.8$, 2H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.78 (m, 1H). LC-MS¹: $t_R=1.01$ 分, $[M+1]^+=553$.

【0282】

実施例 176

【0283】

【化132】



10

実施例 178 に記載した方法に従って、(±)-(1S*,9bS*)-9b-(3,5-ジメチル-フェニル)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(実施例 177) から出発して、(±)-(S*)-[(5S*)-5-(3,5-ジメチル-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸の淡黄色粉末を得る。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 2.09 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=1.7$, 7.9, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.83 (m, 1H). LC-MS¹: $t_R=0.87$ 分, $[M+1]^+=461$.

20

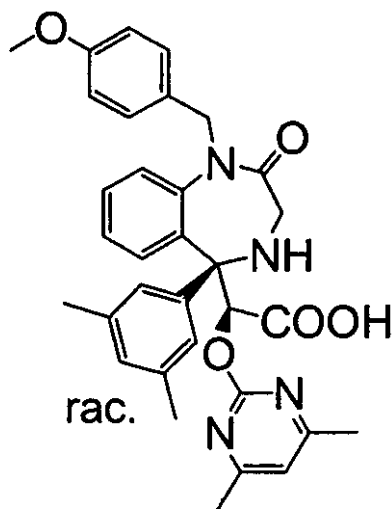
30

【0284】

実施例 177

【0285】

【化133】



40

実施例 179 に記載されている方法で、(±)-(S*)-[(5S*)-5-(3,5-ジメチル-フェ

50

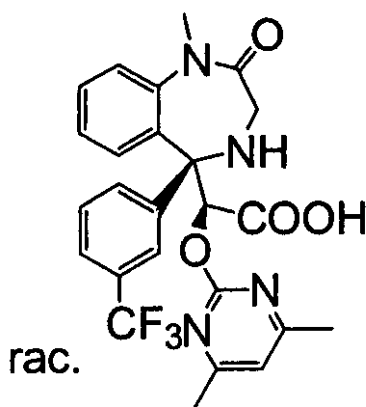
ニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.12 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.77 (d, J=15.2, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.24 (d, J=15.2, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.2, 2H), 6.95 (dd, J=1.2, 7.6, 1H), 7.02 (d, J=8.2, 2H), 7.32 (t, J=7.6, 1H), 7.40 (t, J=7.6, 1H), 7.83 (d, J=7.6, 1H). LC-MS¹: t_R=1.04分, [M+1]⁺=567.

【0286】

実施例178

【0287】

【化134】



実施例179に記載した方法で、(±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを調製する。

a) (±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチルフェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (3.75g, 6.4 mmol) を含むアセトニトリル (87 ml) の冷却 (0) 溶液に、硝酸アンモニウムセリウム (33 ml の H₂O 中に 10.48 g, 19.1 mmol) の水溶液を滴下する。反応混合液を 0 で 1 時間、さらに室温で 4 時間攪拌してから、DCM で希釈し、層を分離する。水性相を DCM (2 ×) で抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をジエチルエーテルから晶析して (±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンの白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.99 分, [M+1]⁺=469.

b) DMF (50 ml) 中に、(±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (2.33 g, 5 mmol) と炭酸カリウム (2.07 g, 15 mmol) を含む懸濁液に、ヨウ化メチル (0.692 ml, 7.5 mmol) を加える。反応液を 60 に 15 時間加熱してから水

とDCMに分ける。層を分離し、水性相をDCM(2×)で抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒は真空中で除去して、(±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロプタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン(1.7g)(このものはこれ以上精製しない)を得る。LC-MS¹: t_R=1.05分, [M+1]⁺=483.

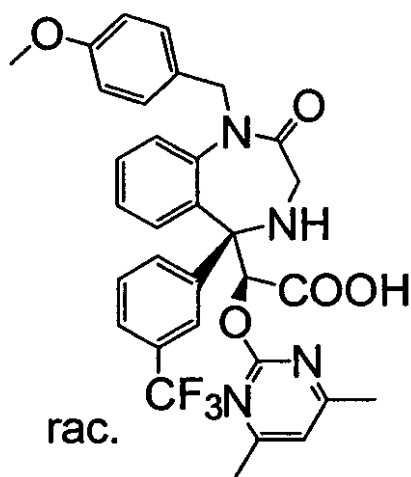
c) (±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-メチル-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[*a*]シクロプタ[*c*]シクロヘプテン-2,4-ジオン(1.7g, 3.5mmol)をTHF(8ml)とメタノール(3ml)に含む溶液に、LiOH・H₂O(2mlの水に0.177g, 4.2mmol)の水溶液を加える。撹拌を1時間続け、1NのHClでpHを5に調整してから、反応混合液をDCMで希釈する。層を分離させ有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をRp-C₁₈シリカゲルを有するHPLCで精製して、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-1-メチル-2-オキソ-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[*e*][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸(0.02)の白色粉末を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.21(s, 6H), 2.33(s, 3H), 3.63(d, J=14.7, 1H), 3.56(d, J=13.5, 1H), 6.46(s, 1H), 6.53(s, 1H), 7.16-7.57(m, 7H), 7.83(m, 1H), LC-MS¹: t_R=0.93分, [M+1]⁺=501.

【0288】

実施例179

【0289】

【化135】



a) 無水ジエチルエーテル(65ml)中のマグネシウム削り屑(4.22g, 0.173mol)と1-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(17.5ml, 127mmol)から、グリニャール反応条件下、3-(トリフルオロメチル)ベンジル-1-マグネシウムプロミドを調製する。反応混合液を4時間還流後に室温に冷却する。2-アミノベンゾニトリル(5g, 42.3mmol)を含むジエチルエーテル(35ml)の溶液を滴下する。添加が完了したら、グリニャール溶液を還流温度に4時間以上加熱してから室温に冷却する。氷を混ぜた2MのHClでグリニャール錯体を分解し、この溶液を2時間以上還流してから室温に冷却し、10%NaOHでアルカリ性にする。層を分離し、水性相をジエチルエーテルで抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥さ

せ、溶媒を真空中で取り除き、2-アミノ-3'-(トリフルオロメチル)ベンゾフェノン(11.72 g)の淡黄色の粉末を得る。このものはこれ以上精製しない。LC-MS¹: t_R=1.14分, [M+1]⁺=266.

b) 2-アミノ-3'-(トリフルオロメチル)ベンゾフェノン(11.72 g, 44.2 mmol)をabs. ピリジン(250 ml)に溶かし、グリシンエチルエステル塩酸塩(9.9 g, 70.7 mmol)を加え、反応混合液を72時間以上還流加熱する。反応が終結したら溶媒を真空中でトルエンと一緒に除去する。反応混合液を水とEAに分離し、層を分離し、水性相をEAでもう1度抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空中で除く。残留物をシリカ(ヘプタンにEAが0%-70%)のシリカゲルで精製し、5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(4.96 g)の橙色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=0.92分, [M+1]⁺=305.

10

c) 5-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(4.96 g, 16.3 mmol)と炭酸カリウム(6.76 g, 48.9 mmol)がDMF(100 ml)に含まれる懸濁液に、4-メトキシ塩化ベンジル(2.32 ml, 17.1 mmol)を加える。この懸濁液を室温で15時間以上撹拌してからEAで希釈し、さらに水で抽出する。水性相をEA(2×)で抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗い、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で取り除く。粗残留物をジエチルエーテルから沈殿させて、1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(6.35 g)の白色結晶粉末を得る。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 3.68(s, 3H), 3.87(d, J=10.5, 1H), 4.65(d, J=14.6, 1H), 4.89(d, J=14.6, 1H), 5.63(d, J=14.6, 1H), 6.62(d, J=8.8, 2H), 6.93(d, J=8.8, 2H), 7.11(m, 2H), 7.42-7.56(m, 4H), 7.63-7.7(m, 2H). LC-MS¹: t_R=1.14分, [M+1]⁺=425.

20

d) 1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(6.33 g, 14.9 mmol)をDCM(65 ml)に溶かし、0℃に冷却してから、ベンジルオキシ塩化アセチル(3 ml, 19.4 mmol)、その後トリエチルアミン(6.2 ml, 44.7 mmol)を加える。氷浴に15時間以上放置する。反応混合液をNaHCO₃の飽和溶液とEAとに分配し、層を分離させる。水性相をEA(2×)で抽出し、一緒にした有機相を塩水で洗いMgSO₄上で乾燥させ、溶媒は真空中で取り除く。粗生成物をジエチルエーテルに懸濁させて、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(6.73 g)の白色粉末を得る。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): 3.33(d, J=15.2, 1H), 3.76(s, 3H), 3.83(d, J=13.5, 1H), 4.51-4.55(m, 4H), 5.26(s, 1H), 6.71(d, J=8.8, 2H), 6.92(d, J=8.8, 2H), 6.99-7.06(m, 3H), 7.23-7.36(m, 6H), 7.5-7.6(m, 2H). LC-MS¹: t_R=1.22分, [M+1]⁺=573.

30

40

e) Pd/C(1.5 g, 10%)に、(±)-(1S*,9bS*)-1-ベンジルオキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(6.73 g, 11.8 mmol)、THF(70 ml)、エタノール(20 ml)および酢酸(1.5

50

m l)を加える。この反応混合液を7気圧の水素下、50℃で14時間撹拌する。Pd触媒をろ過して取り除き、溶媒を真空中で除き、(±)-(1S*,9bS*)-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(5.67g)の白色結晶の泡状物を得る。このものはそれ以上精製しない。LC-MS¹: t_R=1.03分, [M+1]⁺=483.

f) (±)-(1S*,9bS*)-1-ヒドロキシ-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(5.67g, 11.8mmol)と2-メタンスルホニル-4,6-ジメチル-ピリミジン(2.63g, 14.1mmol, 実施例6)を含むDMF(60ml)溶液に炭酸カリウム(4.89g, 35.4mmol)を加える。得られた懸濁液を48時間以上50℃に加熱してからDCMで希釈し、水(2×)、塩水(2×)で洗い、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で溶媒を除去する。粗生成物をジエチルエーテルに懸濁させて、(±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(4.06g)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.17分, [M+1]⁺=589.

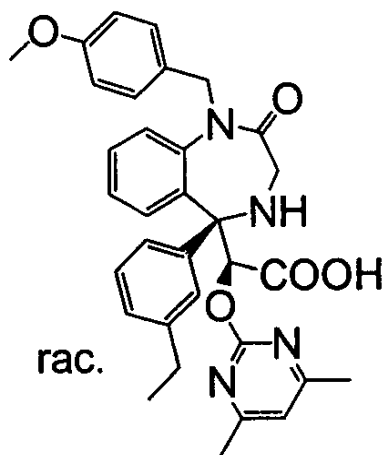
g) (±)-(1S*,9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(0.3g, 0.51mmol)を含むTHF(3ml)とメタノール(1ml)の溶液に、LiOH·H₂O(1mlの水に0.026g, 0.61mmol含有)を加える。この混合液を室温で2時間撹拌してから、1NのHClでpH=5に調整し、真空中で溶媒を除去する。粗生成物を用意したシリカ(MeOH:CH₂Cl₂=2:8)の薄層クロマトグラフィー(t_{1c})で精製して、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸(0.1g)の白色粉末を得る。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 2.25(s, 6H), 2.78(d, J=15.8, 1H), 3.5(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.74(s, 3H), 4.06(d, J=14.7, 1H), 6.37(s, 1H), 6.52(s, 1H), 6.76(d, J=8.2, 2H), 6.93-7.54(m, 8H), 7.76(m, 1H). LC-MS¹: t_R=1.09分, [M+1]⁺=607.

【0290】

実施例180

【0291】

【化 1 3 6】



10

a) 実施例 1 7 9 に類似する方法で、2-アミノベンゾニトリルと1-ブromo-3-エチルベンゼンから出発して、(2-アミノ-フェニル)-(3-エチル-フェニル)-メタノンを調製する。LC-MS²: t_R=5.21分, [M+1]⁺=226.08.

b) 実施例 2 6 に類似する方法で、5-(3-エチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS¹: t_R=0.99分, [M+1]⁺=385.02.

20

c) 実施例 1 7 9 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S⁺)-5-(3-エチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.06分, [M+1]⁺=567.09.

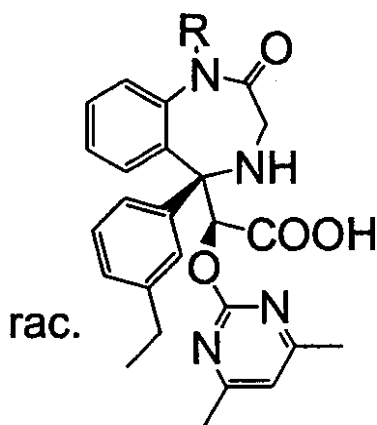
【0292】

実施例 1 8 1 - 1 8 7

【0293】

30

【化 1 3 7】

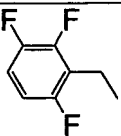
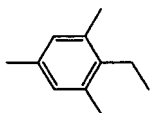
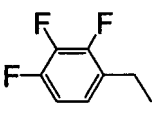
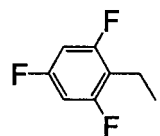
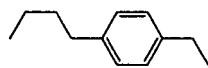
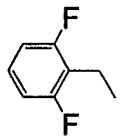
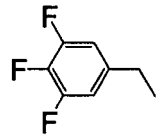


40

次の実施例は実施例 3 5 に記載された方法に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-(3-エチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロプタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(実施例 1 8 0)から出発して調製される:

【0294】

【表 8】

実施例	R	t_R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺
181		1.08	591.08
182		1.26	579.15
183		1.13	591.11
184		1.10	591.11
185		1.30	593.19
186		1.07	573.11
187		1.12	591.10

【 0 2 9 5 】

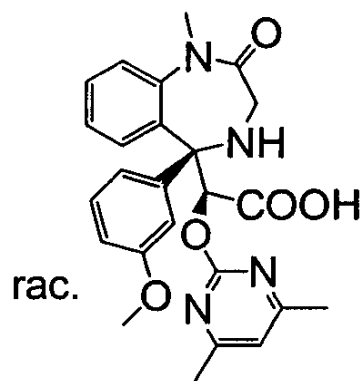
【表 9】

【 0 2 9 6 】

実施例 1 8 8

【 0 2 9 7 】

【化 1 3 8】



10

実施例 1 7 8 に類似する方法で、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-5-(3-メトキシ-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.83分, [M+1]⁺=463.15.

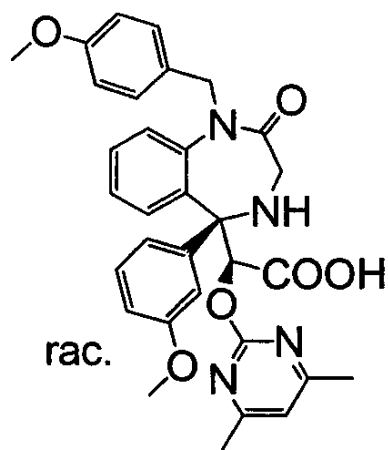
【0298】

実施例 1 8 9

【0299】

20

【化 1 3 9】



30

実施例 1 7 9 に類似する方法で、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-5-(3-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=0.99分, [M+1]⁺=569.08.

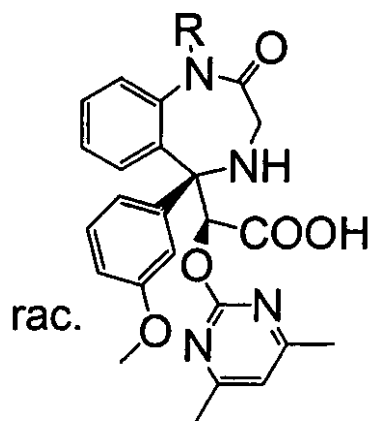
【0300】

40

実施例 1 9 0 - 1 9 4

【0301】

【化 1 4 0】



10

次の実施例は実施例 3 5 に記載された方法に類似する方法で、(±)-(1 S^{*}, 9 b S^{*})-1-(4, 6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9 b-(3-メトキシ-フェニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5, 9 b-ジヒドロ-1 H-2 a, 5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2, 4-ジオン (実施例 1 8 9) から出発して調製される：

【 0 3 0 2】

【表 1 0】

20

実施例	R	t _R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺
190		1.01	593.01
191		0.79	506.99
192		1.01	593.04
193		1.16	581.13
194		1.05	593.11

30

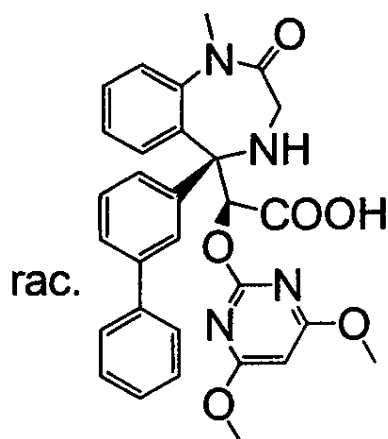
40

【 0 3 0 3】

実施例 1 9 5

【 0 3 0 4】

【化 1 4 1】



10

a) 実施例 1 7 9 に類似する方法で、2-アミノベンゾニトリルと3-ブロモビフェニルから出発して、(2-アミノ-フェニル)-ビフェニル-3-メタノンを調製する。LC-MS² : $t_R = 5.32$ 分, $[M+1]^+ = 274.11$.

20

b) 実施例 2 6 に類似する方法で、5-ビフェニル-3-イル-1-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンを調製する。LC-MS² : $t_R = 4.61$ 分, $[M+1]^+ = 327.27$.

c) 実施例 1 7 9 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5 S⁺)-5-ビフェニル-3-イル-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジ-アゼピン-5-イル)-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS² : $t_R = 4.39$ 分, $[M+1]^+ = 541.41$, $[M-1]^- = 539.20$.

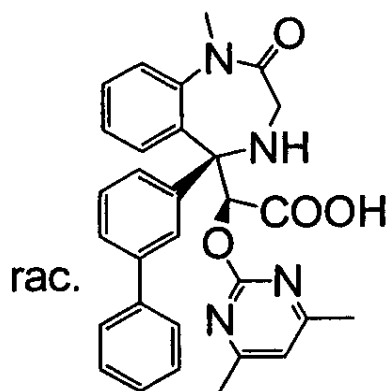
【0305】

実施例 1 9 6

30

【0306】

【化 1 4 2】



40

実施例 1 9 5 に類似する方法で、(±)-(S⁺)-((5 S⁺)-5-ビフェニル-3-イル-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS² : $t_R = 4.17$ 分, $[M+1]^+ = 509.20$, $[M-1]^- = 507.21$.

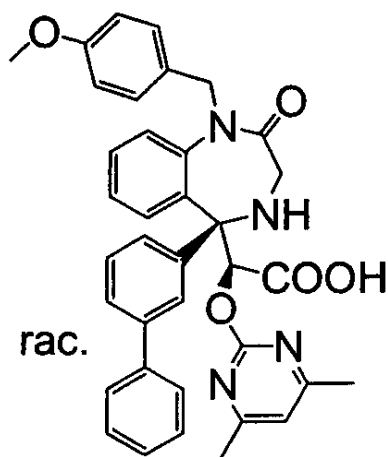
【0307】

50

実施例 197

【0308】

【化143】



10

実施例 180 に類似する方法で、(±)-(S^{*})-[(5S^{*})-5-ビフェニル-3-イル-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R=1.13 分, [M+1]⁺=615.14.

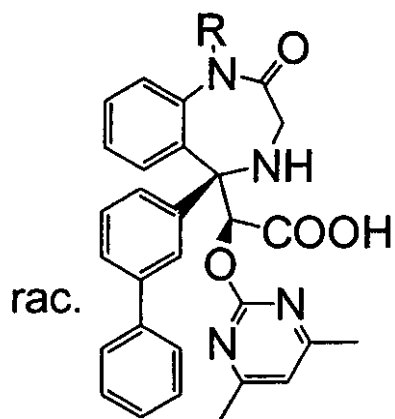
20

【0309】

実施例 198 - 200

【0310】

【化144】



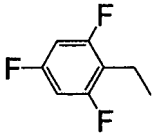

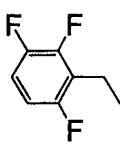
30

次の実施例は実施例 35 に記載された方法に類似する方法で、(±)-(1S^{*}, 9bS^{*})-9b-ビフェニル-3-イル-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 189) から出発して調製される:

40

【0311】

【表 1 1】

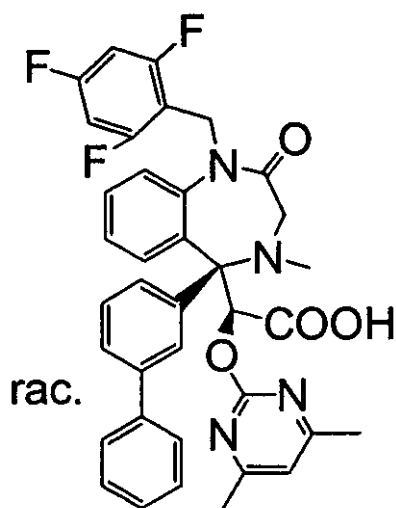
実施例	R	t_R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺
198		1.15	639.02
199	HOOC- 	0.89	553.02
200		1.13	639.04

【 0 3 1 2 】

実施例 2 0 1

【 0 3 1 3 】

【 化 1 4 5 】



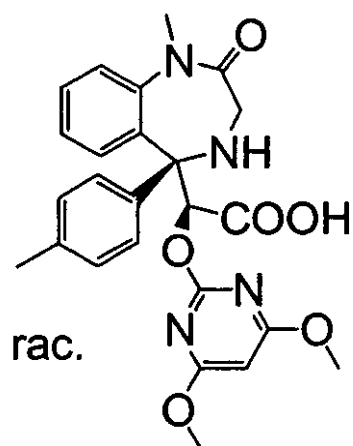
実施例 1 1 4 に類似する方法で、(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ビフェニル-3-イル-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸 (実施例 1 9 8) から出発して、(±)-(S^{*})-[(5 S^{*})-5-ビフェニル-3-イル-4-メチル-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: t_R = 1.17 分, [M+1]⁺ = 653.08.

【 0 3 1 4 】

実施例 2 0 2

【 0 3 1 5 】

【化 1 4 6】



10

実施例 2 6 と 2 7 に類似する方法で、(2-アミノ-フェニル)-p-トリル-メタノンから出発して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-1-メチル-2-オキソ-5-p-トリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=3.84分, [M+1]⁺=479.40, [M-1]⁻=477.27.

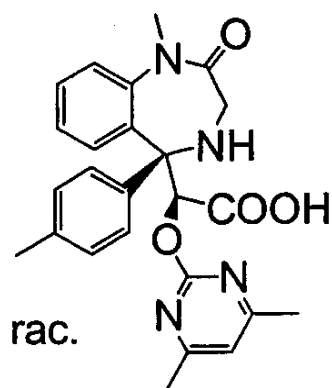
20

【0316】

実施例 2 0 3

【0317】

【化 1 4 7】



30

実施例 2 6 および 2 7 に類似する方法で、(2-アミノ-フェニル)-p-トリル-メタノンから出発して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-((5 S^{*})-1-メチル-2-オキソ-5-p-トリル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS²: t_R=3.67分, [M+1]⁺=447.43, [M-1]⁻=445.24.

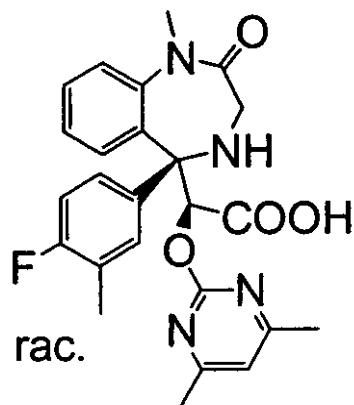
40

【0318】

実施例 2 0 4

【0319】

【化 1 4 8】



10

実施例 1 7 8 に記載した方法に従って、(±)-(1S*, 9bS*)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9b-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 2 0 5) から出発して、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸の淡黄色粉末を得る。 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.4, 1H), 3.54 (d, J=12.3, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.68 (t, J=8.2, 1H), 6.83-6.96 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.6, 1H), 7.36 (t, J=7.6, 1H), 7.4 (t, J=7.6, 1H), 7.77 (m, 1H). LC-MS¹: t_R=0.86 分, [M+1]⁺=465.

20

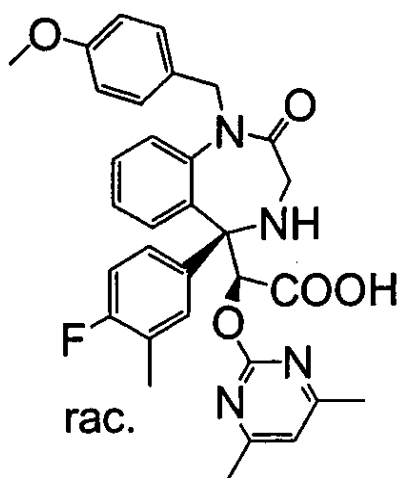
【 0 3 2 0】

実施例 2 0 5

【 0 3 2 1】

【化 1 4 9】

30



40

実施例 1 7 9 に記載した方法で、グリニャール反応条件下で 5-ブロモ-2-フルオロ-トルエンを 2-アミノベンゾニトリルと反応させ、対応するベンゾジアゼピノン中間体に環形成して、(±)-(S*)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S*)-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を調製する。

50

a) 5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン)の褐色粉末を得る。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.98 (t, $J=8.8$, 1H), 7.13-7.2 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 9.33 (s, 1H). LC-MS 1 : $t_R=0.70$ 分, $[M+1]^+=269$.

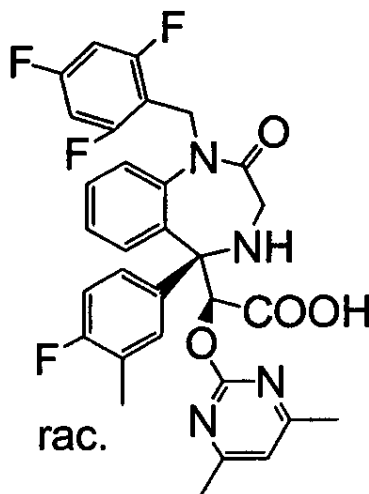
b) (\pm)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (0.213 g, 0.419 mmol) のアルカリ加水分解から、(\pm)-(1*S*^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5*S*^{*})-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸の白色固体 (0.07 g) を、用意したシリカ (DCM: MeOH=9:1) の薄層クロマトグラフィー (tlc) で精製して得る。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.98 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.84 (d, $J=15.8$, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.17 (d, $J=14.6$, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.70 (d, $J=8.8$, 2H), 6.98-7.0 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 7.72 (m, 1H). LC-MS 1 : $t_R=1.02$ 分, $[M+1]^+=571$.

【0322】

実施例 206

【0323】

【化150】



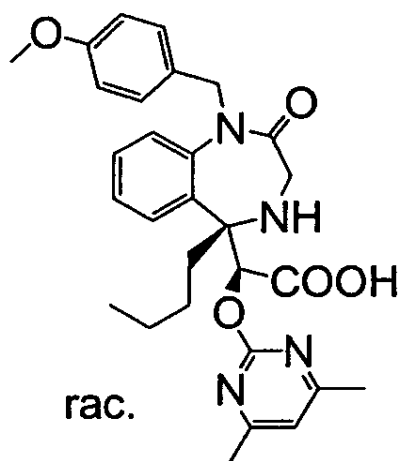
実施例 35 に類似する方法で、(\pm)-(1*S*^{*}, 9*bS*^{*})-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-9*b*-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9*b*-ジヒドロ-1*H*-2*a*,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (実施例 205) から出発して、(\pm)-(1*S*^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5*S*^{*})-5-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-2-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸を調製する。LC-MS 1 : $t_R=1.04$ 分, $[M+1]^+=595.08$.

【0324】

実施例 207

【0325】

【化 1 5 1】



10

実施例 180 に記載した方法で、グリニャール反応条件下、1-プロモ-ペンタンを 2-アミノベンゾニトリルと反応させ、対応するベンゾジアゼピノン中間体に環形成して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-ペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸を得る。

20

a) 5-ペンチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの橙色の粘調油を分離する。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.82 (t, J=7.0, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 2.76 (t, J=7.6, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.42 (dt, J_d=1.5, J_t=7.0, 1H), 7.53 (d, J=7.6, 1H), 9.61 (s, 1H). LC-MS¹: t_R=0.74 分, [M+1]⁺=231.

b) (±)-(1S^{*},9bS^{*})-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-ペンチル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン (0.5 g, 0.97 mmol) のアルカリ加水分解から、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-ペンチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-酢酸の白色粉末 (0.1 g) を用意した Rp-C₁₈シリカゲルの HPLC で精製して得る。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.72-1.25 (m, 8H), 1.85 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.4 (s, 6H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.8, 2H), 7.23-7.29 (m, 5H), 7.56 (d, J=5.3, 2H). LC-MS¹: t_R=0.97 分, [M+1]⁺=533.

30

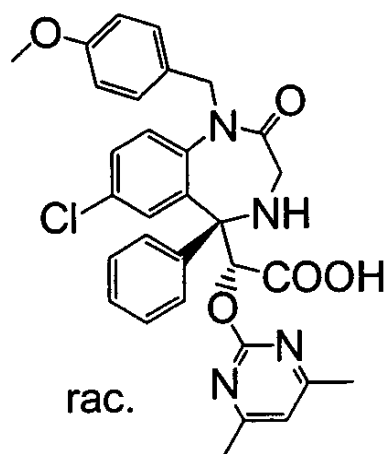
40

【0326】

実施例 208

【0327】

【化 1 5 2】



10

a) 実施例 1 5 8 のステップ c) の第 2 生成物として、(±)-(1R^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを分離する。LC-MS¹: t_R=1.24 分, [M+1]⁺=555.06.

20

b) 実施例 1 2 に記載されているように、(±)-(1R^{*}, 9bS^{*})-8-クロロ-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-9b-フェニル-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロ-ブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオンを LiOH・H₂O で処理して、(±)-(R^{*})-[(5S^{*})-7-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を得る。LC-MS¹: t_R=1.09 分, [M+1]⁺=573.09. この物質は実施例 1 5 8 で分離した生成物とは同一ではない。

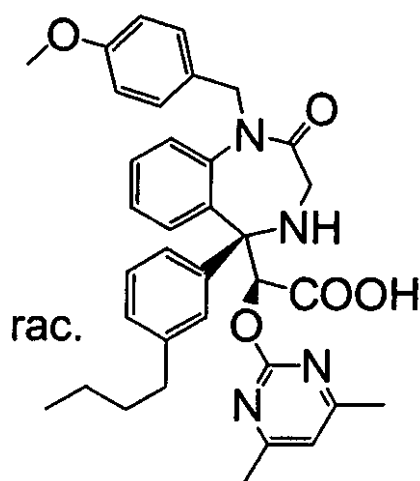
【0328】

30

実施例 2 0 9

【0329】

【化 1 5 3】



40

a) THF (200 ml) に、プロピルマグネシウムブロミド (マグネシウム (5.35 g, 0.22 mol) と 1-ブロモプロパン (29.53 g, 0.24 mol) から調製

50

される)を含むできたての溶液を、3-ブロモベンジルブロミド(50g, 0.2モル)を含むTHF(100ml)溶液に、-70℃でゆっくりと添加する。添加中に温度を-60℃以下に保つ。得られた懸濁液に、 Li_2CuCl_4 (THF中に0.1Mの溶液100ml)を加える。反応混合液をゆっくりと室温にしてから発熱反応を開始する。温度を40℃にしてから混合液を再び10℃に冷却する。暗色懸濁液を2時間攪拌してから、 NH_4Cl (100ml)の飽和水溶液で処理する。20分間攪拌を続けてから混合液をジエチルエーテルと水で希釈し、有機相を分離し、塩水で洗う。暗青色の水性相をジエチルエーテルでもう1回抽出する。一緒にした有機相を MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物をヘキサンで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、1-ブロモ-3-ブチル-ベンゼン(16.42g)の無色の油状物を得る。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94(t, $J=7.6$, 3H), 1.36(oc t, $J=7.6$, 2H), 1.52-1.65(m, 2H), 2.59(t, $J=7.6$, 2H), 7.07-7.16(m, 2H), 7.27-7.34(m, 2H).

10

b) 実施例180に類似する方法で、1-ブロモ-3-ブチル-ベンゼンから出発して、(±)-(S⁺)-[(5S⁺)-5-(3-ブチル-フェニル)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル]-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸を調製する。LC-MS¹: $t_R=1.17$ 分, $[M+1]^+=595.28$.

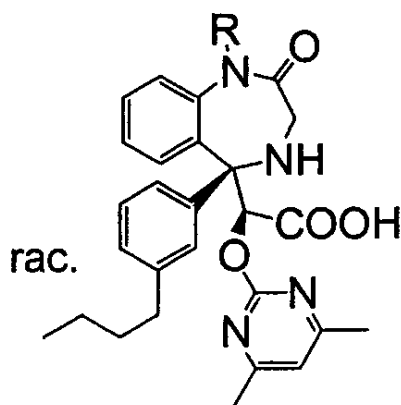
【0330】

20

実施例210-216

【0331】

【化154】



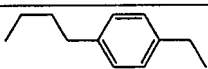
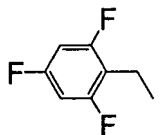
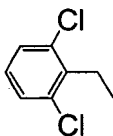
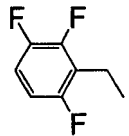
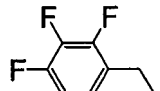
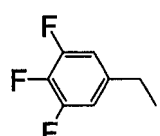
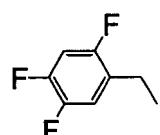
30

次の実施例は、実施例35に記載された方法に類似する方法で、(±)-(1S⁺, 9bS⁺)-9b-(3-ブチル-フェニル)-1-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-5-(4-メトキシ-ベンジル)-5,9b-ジヒドロ-1H-2a,5-ジアザ-ベンゾ[a]シクロブタ[c]シクロヘプテン-2,4-ジオン(実施例209)から出発して調製する。

【0332】

40

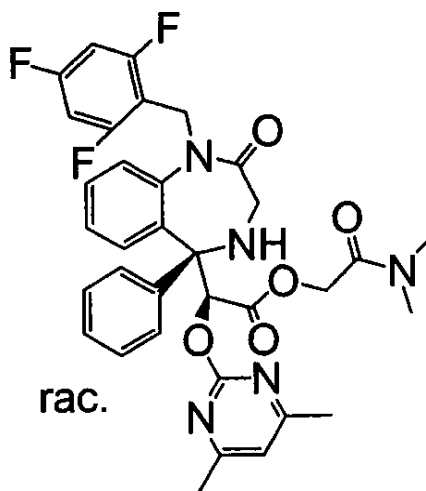
【表 1 2】

実施例	R	t _R (LC-MS ¹) [分]	[M+1] ⁺
210		1.39	621.33
211		1.20	619.24
212		1.27	633.17
213		1.18	619.21
214		1.23	619.21
215		1.22	619.19
216		1.21	619.20

実施例 2 1 7

【 0 3 3 3 】

【 化 1 5 5 】



(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸(150mg, 0.266mmol, 実施例94)を含むDMF(5ml)の溶液をトリエチルアミン(162mg, 1.60mmol)と2-クロロジメチルアセトアミド(162mg, 1.38mmol)で処理する。この混合液を室温で18時間攪拌してからEAで希釈し、水で2回洗い、MgSO₄上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を用意した薄層クロマトグラフィー(tlc)のプレート(10%メタノールのDCM)で精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンから結晶して、(±)-(S^{*})-(4,6-ジメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-[(5S^{*})-2-オキソ-5-フェニル-1-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル)-酢酸ジメチルカルバモイルメチルエステル(151mg)の白色粉末を得る。LC-MS¹: t_R=1.10分, [M+1]⁺=648.15.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	7/08	(2006.01)	A 6 1 P	7/08	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	19/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	243/24	(2006.01)	C 0 7 D	243/24	
C 0 7 D	243/26	(2006.01)	C 0 7 D	243/26	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 5 4
			C 0 7 D	487/04	1 5 6

- (72)発明者 マーチン ポリィ
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, バーゼルマツトウェグ 1 4 1
- (72)発明者 クリストフ ボス
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, ミューズマツトウェグ 9 8
- (72)発明者 マーチン クローゼル
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, ウインテルハルデ 3 ビー
- (72)発明者 ウオルター フィシュリ
スイス連邦共和国 C H - 4 1 2 3 アルシュヴィル, オバートウェグ 6 4
- (72)発明者 トーマス ウィラー
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 2 ビンニンゲン, ホールツライストラッセ 5 8
- (72)発明者 ジュデット マルフート
スイス連邦共和国 C H - 4 1 0 4 オベルビル, ロールハックストラッセ 4

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 1 4 3 6 3 6 (J P , A)

特表平09-501915(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/00-227/12

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)