

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年8月27日(27.08.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/171073 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07B 53/00 (2006.01) B01J 23/44 (2006.01)  
C07D 223/16 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)  
C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/006305
- (22) 国際出願日: 2020年2月18日(18.02.2020)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2019-026983 2019年2月19日(19.02.2019) JP
- (71) 出願人: 株式会社 三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 長井 和包 (NAGAI Kazushige); 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP). 久野祐花 (KUNO Yuka); 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP). 齊藤幸治 (SAITOH Yukiharu); 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP). 片岡浩代 (KATAOKA Hiroyo); 〒1640011 東京都中野区中央3丁目46-3 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人サカモト・アンド・パートナーズ (SAKAMOTO & PARTNERS); 〒1600004 東京都新宿区四谷二丁目13番地 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BENZAZEPINE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE OF SAME

(54) 発明の名称: ベンゾアゼピン誘導体の製造方法及びその中間体

(57) Abstract: The present application discloses a method for producing (R)-4-methyl-1-(2-methyl-4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzoyl)-5-oxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid ethyl ester by methylating 1-(2-methyl-4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzoyl)-5-oxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxylic acid ethyl ester by means of a methylation agent in an organic solvent in the presence of a specific asymmetric quaternary ammonium salt and a base. An optically active N-[(S)-1-hydroxypropan-2-yl]-4-methyl-1-[2-methyl-4-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepine-4-carboxamide and an intermediate thereof are able to be efficiently produced by this production method.

(57) 要約: 本出願には、1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルを、有機溶媒中で、特定の不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、(R)-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルを製造する方法が開示される。本製造方法によって、光学活性なN-[(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド及びその中間体を効率的に製造することができる。

WO 2020/171073 A1

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

## 明 細 書

発明の名称：ベンゾアゼピン誘導体の製造方法及びその中間体  
技術分野

[0001] 本発明は、光学活性なベンゾアゼピン誘導体の新規製造方法及びその中間体に関する。

### 背景技術

[0002] N-[(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミドは、V2受容体作動作用を有する化合物であり、夜間頻尿等の予防又は治療に有効であることが特許文献1に開示されている。

[0003] N-[(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミドの製造方法は、特許文献1に記載がある。前記化合物は、ベンゾアゼピン環の4位でエステル基の $\alpha$ 位に位置する炭素にメチル基を有することが特徴であり、その光学活性体を得る方法として、特許文献1に記載の(R)-Phenylglycinolを用いた光学分割法が知られている。また、前記化合物の中間体が特許文献2、特許文献3及び非特許文献1に報告されている。

一方、エステル基の $\alpha$ 位に位置する炭素の不斉メチル化法としては、 $\beta$ -ケトエステル $\alpha$ 炭素を立体選択的にアルキル化する方法が知られている(特許文献4)。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2014/104209号

特許文献2：特開2016-040338号

特許文献3：特開2016-185993号

特許文献4：特開2004-175758号

### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：発明協会公開技報 公技番号2014-502240号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

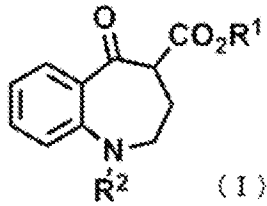
[0006] 本発明者らが、特許文献1に記載の(R)-Phenylglycinolを用いた光学分割法により、N-[ (S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミドの光学活性体を製造したところ、望まない立体構造の化合物が半量生成するため、非効率であるという課題があった。また、特許文献1に記載の製造方法においては、官能基の保護反応や脱保護反応を行う必要があり、製造工程数が多く非効率であるという課題があった。したがって、本発明の課題は、光学活性なN-[ (S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミドを効率的に製造できる、新規な製造方法を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

[0007] 上記課題に鑑み、本発明者らが鋭意検討したところ、ジベンゾアゼピン型4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いることで、非常に効率的に不斉メチル化を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明の主な構成は以下の通りである。

[0008] [1] 式(1)：

[化1]



[式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

$R^2$ は、水素原子、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基、 $-CO R^3$ 、 $-SO_2 R^4$ 、又は $-CO_2 R^5$ を表す。

$R^3$ は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は水素原子を表す。

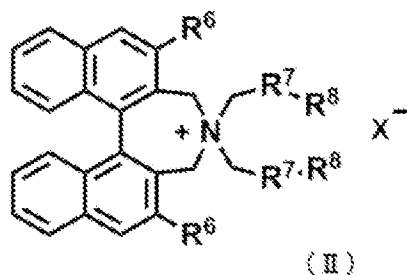
$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基を表す。

$R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

[0009] 式(11)

[化2]



[式中、 $R^6$ は、それぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基を表す。

$R^7$ は、それぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキレン基又はナフタレンジイル基を表す。

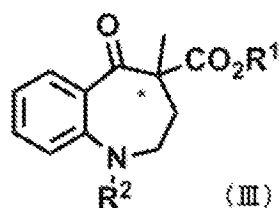
$R^8$ は、水素原子又は一緒になって単結合を表す。

$X^-$ は、ハロゲン化物アニオンを表す。]

で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、

[0010] 式 (I I I) :

[化3]

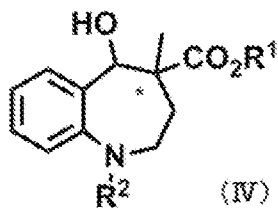


[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造し、次いで当該化合物のカルボニル基を、有機溶媒中で還元剤により還元し、

[0011] 式 (I V) :

[化4]

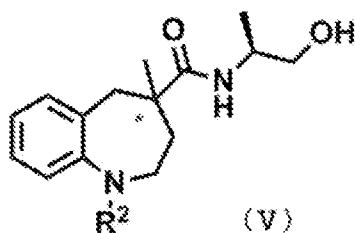


[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物 (IV) を製造し、次いで当該化合物のヒドロキシル基をクロル化剤を用いてクロル化し、得られた化合物を金属触媒存在下で水素を用いて還元的脱クロル化し、得られた化合物のベンゾアゼピン環第4位のカルボン酸エステルを塩基性溶液中で加水分解し、得られたカルボン酸をクロル化剤を用いて酸クロリドに変換し、更に塩基の存在下、L-アラニノールと反応させることを特徴とする、

[0012] 式 (V)

[化5]

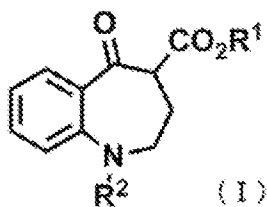


[式中、 $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法、又は前記光学活性化合物を更に溶媒で再結晶することを特徴とする、前記光学活性化合物の溶媒和物を製造する方法。

[0013] [2] 式 (1) :

[化6]

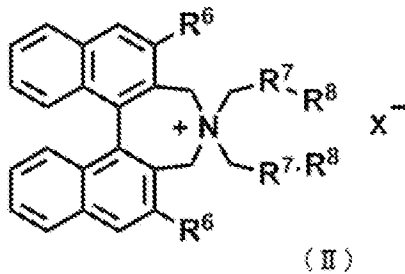


[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、[1]における意義と同義である。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

[0014] 式(11)

[化7]

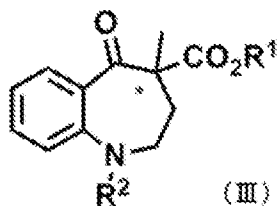


[式中、 $R^6 \sim R^8$ 及び $X^-$ は、[1]における意義と同義である。]

で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、

式(111)：

[化8]



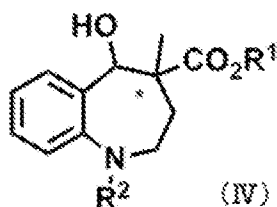
[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、[1]における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法。

[0015] [3] [2]に記載の製造方法により得られた前記式(111)で示される化合物のカルボニル基を、有機溶媒中で還元剤により還元し、

式(1V)：

[化9]



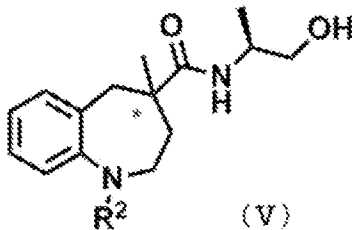
[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、[1]における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物(IV)を製造する方法。

[0016] [4] [3]に記載の製造方法により得られた前記式(IV)で示される化合物のヒドロキシル基をクロル化剤を用いてクロル化し、得られた化合物を金属触媒存在下で水素を用いて還元的脱クロル化し、得られた化合物のベンゾアゼピン環第4位のカルボン酸エステルを塩基性溶液中で加水分解し、得られたカルボン酸をクロル化剤を用いて酸クロリドに変換し、更に塩基の存在下、L-アラニノールと反応させることを特徴とする、

式(V)

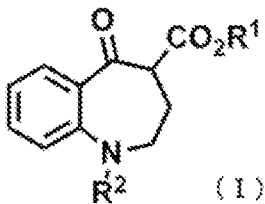
[化10]



[式中、 $R^2$ は、[1]における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]で示される光学活性化合物を製造する方法又は前記光学活性化合物を更に溶媒で再結晶することを特徴とする、前記光学活性化合物の溶媒和物を製造する方法。

[0017] [5] 式(1) :

[化11]



[式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、アリル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基、-COR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、又は-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>を表す。

R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、又は水素原子を表す。

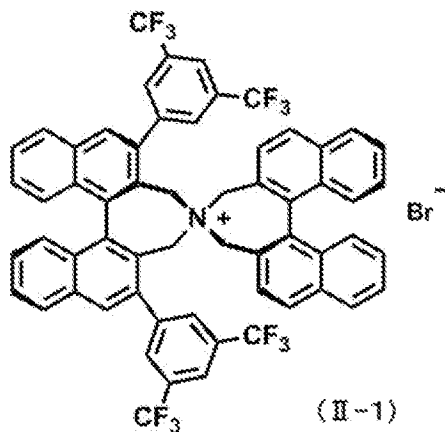
R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を表す。

R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、アリル基、又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

[0018] 式(II-1)

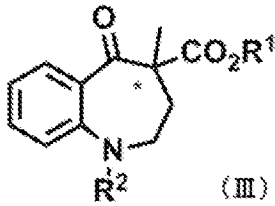
[化12]



で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、

式(III)：

[化13]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法。

[0019] [6] 前記不斉四級アンモニウム塩及び前記塩基とともに、無機塩の存在下でメチル化反応を行うことを特徴とする、[1]、[2]又は[5]に記載の製造方法。

[0020] [7] 前記有機溶媒が、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、及びブロモベンゼンからなる群より選択される1種以上である、[1]、[2]又は[5]に記載の製造方法。

[8] 前記塩基が、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、及び水酸化セシウムからなる群より選択される1種以上である、[1]、[2]又は[5]に記載の製造方法。

[9] 前記無機塩が、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化カリウム、塩化ルビジウム、臭化ルビジウム、及び臭化ナトリウムからなる群より選択される1種以上である、[6]に記載の製造方法。

[10] 前記還元剤がボラン化合物である、[1]又は[3]に記載の製造方法。

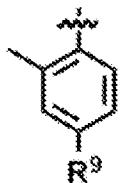
[0021] [11] 前記 $R^1$ がメチル基又はエチル基である、[1]～[10]のいずれか一項に記載の製造方法。

[12] 前記 $R^2$ が $-COR^3$ 又は $-SO_2R^4$ であり、前記 $R^3$ が、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、又は水素原子であり、 $R^4$ が、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよいフェニ

ル基である、[1]～[11]のいずれか一項に記載の製造方法。

[0022] [13] 前記R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>であり、前記R<sup>3</sup>が、

[化14]

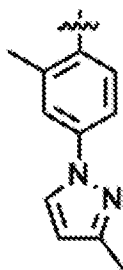


[式中、R<sup>9</sup>は、メチル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基を意味する。]

で表される置換フェニル基である、[12]に記載の製造方法。

[14] 前記R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>であり、前記R<sup>3</sup>が

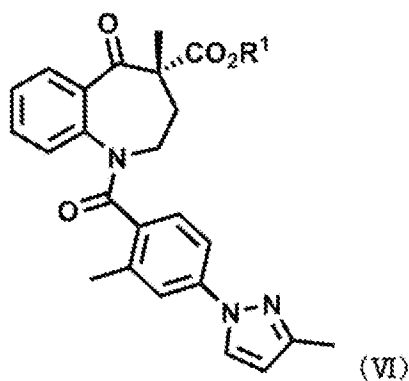
[化15]



で表される置換フェニル基であり、前記式(111)で示される化合物のベンゾアゼピン環の4位の立体がRである、[12]に記載の製造方法。

[0023] [15] 式(VI)：

[化16]



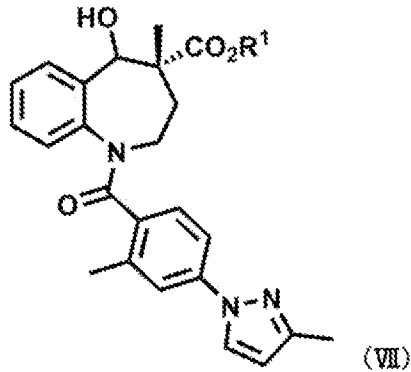
[式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、

又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0024] [16] 式(VII) :

[化17]



[式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

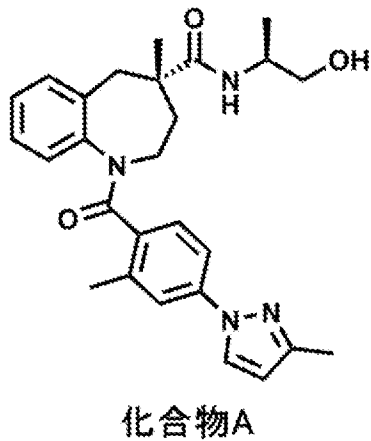
[17] 前記R<sup>1</sup>が、メチル基又はエチル基である、[15]又は[16]に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 発明の効果

[0025] 本発明によれば、光学活性なN-[(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド、好ましくは(S)-N-[(S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド(以下、化合物Aという。また、式(I)、式(II)等で示される化合物を、以下、化合物(I)、化合物(II)等という。)の新たな製造方

法を提供することができる。特に、化合物Aの合成中間体である化合物(V)及び化合物(VI)の製造において、化学純度の向上、光学活性体の収率向上を達成し、化合物Aの製造において、製造工程数を短縮することができる。また、本発明の好ましい態様によれば、不斉メチル化反応を加速することができる。

[0026] [化18]



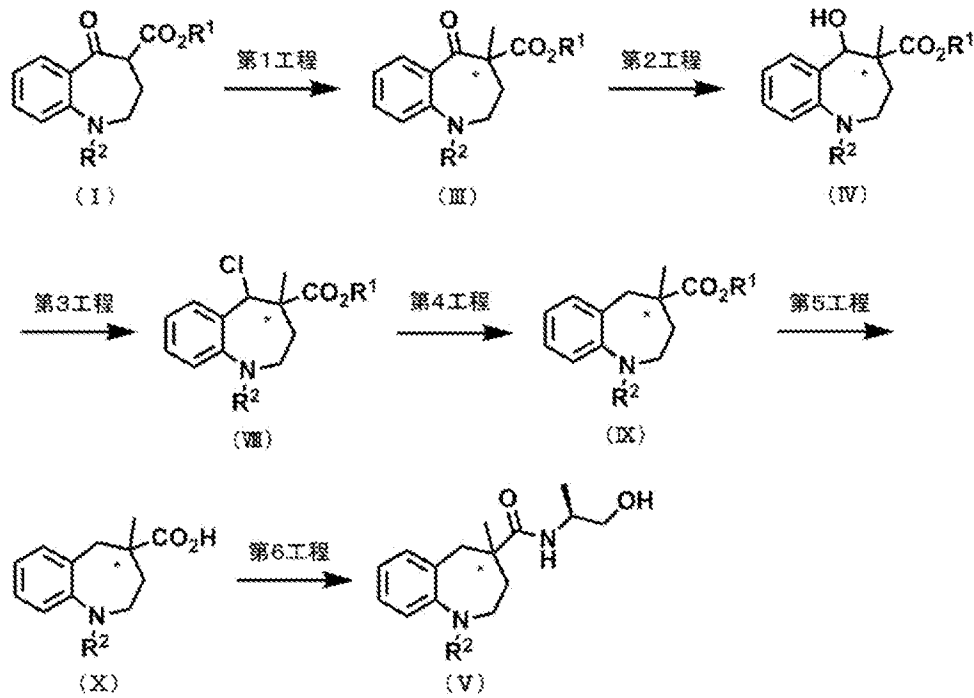
### 発明を実施するための形態

[0027] 以下に、本発明の実施形態を更に詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0028] 本発明において化合物Aは、以下に示す工程を介して製造することができる。

[0029]

[化19]



[0030] [式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

$R^2$ は、水素原子、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基、 $-CO R^3$ 、 $-SO_2 R^4$ 、又は $-CO_2 R^5$ を表す。

$R^3$ は、置換基群Aから選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は水素原子を表す。

$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基を表す。

$R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

\*は不斉中心を表す。

尚、置換基群Aは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基からなる群である。]

[0031] 本願明細書において用語の定義は以下の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

「芳香族ヘテロ環基」とは、窒素、酸素、又は硫黄等のヘテロ原子を少なくとも一つ含んでいる単環～3環の芳香環基を意味し、例えば、ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、キノリン基、キナゾリン基、プリン基、及びアクリジン基等が挙げられる。

[0032] 「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、及びこれらの各種分岐鎖異性体等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とは、炭素数1～4個の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、及びこれらの各種分岐鎖異性体等が挙げられる。

「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」とは、前記の「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」に酸素原子が結合した基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、及びこれらの各種分岐鎖異性体が挙げられる。

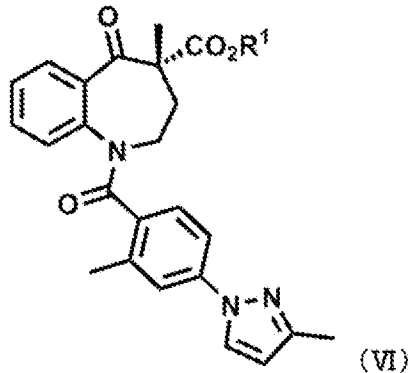
[0033] 「 $C_7 \sim C_{12}$ アラルキル基」とは、アリール基がアルキル基に結合し、炭素数7～12個となった基を意味し、例えば、ベンジル基、及びフェネチル基等が挙げられる。

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、少なくとも1個の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、ビ

ニル基、アリル基、及び1-プロペニル基等が挙げられる。

[0034] 本発明の一実施形態は、式(VI)で示される化合物である。化合物(VI)は、化合物Aの新規な合成中間体である。

[0035] [化20]



[0036] [式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

[0037] 化合物(VI)は以下の第1工程により得ることができる。すなわち、化合物(I)のR<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>であり、R<sup>3</sup>を

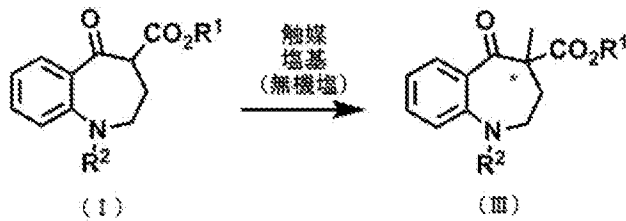
[化21]



[0038] とすることにより、化合物(VI)は得られる。化合物(VI)においては、ベンゾアゼピン環の4位の立体をR体に制御されている。また、化合物(VI)のベンゾアゼピン環の4位の絶対立体配置は、化合物(VI)から化合物Aを合成し、更にアルコール和物に変換し、単結晶X線構造解析を行うことで決定することができる。

[0039] [第1工程]

[化22]



[0040] [式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

$R^2$ は、水素原子、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基、 $-COR^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、又は $-CO_2R^5$ を表す。

$R^3$ は、置換基群Aから選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は水素原子を表す。

$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基を表す。

$R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

尚、置換基群Aは、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基からなる群である。]

[0041] 第1工程は、化合物(I)を不斉メチル化する工程である。化合物(I)は、特開2016-40338号公報又は特開2016-185993号公報に記載の公知の方法等に従って製造することができる。

[0042] 前記 $R^1$ は、メチル基又はエチル基が好ましく、エチル基がより好ましい。  
前記 $R^2$ は、 $-COR^3$ 又は $-SO_2R^4$ が好ましく、 $-COR^3$ がより好まし

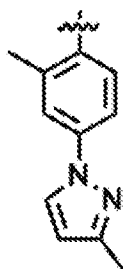
い。

前記R<sup>3</sup>は、前記置換基群Aから選択される1又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基が好ましい。

尚、前記置換基群Aは、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基又はハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基が好ましく、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基がより好ましい。

[0043] 最も好ましいR<sup>3</sup>は、以下に示されるフェニル基である。

[化23]



[0044] 前記R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が好ましい。

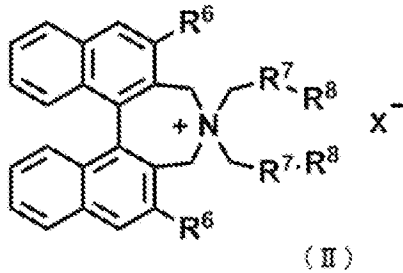
前記R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいC<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アラルキル基が好ましい。

[0045] 第1工程は、例えば、化合物(1)のベンゾアゼピン環の4位を、有機溶媒中で、触媒及び塩基の存在下、メチル化剤によりメチル化することで実施することができる。このメチル化反応は、反応を加速するために、更に無機塩の存在下で実施するのが好ましい。反応終了後、粗生成物を当業者に周知の方法で単離精製することができる。この方法は立体選択性に優れ、このようにして得られた化合物(111)は優れた光学純度を有する。更に、この方法では化合物(111)が収率よく得られるため、工業的生産に適している。

[0046] 第1工程で用いられる触媒は、不斉四級アンモニウム塩の化合物(11)

である。

[化24]



[0047] 〔式中、 $R^6$ は、それぞれ独立に、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基を表す。〕

$R^7$ は、それぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキレン基又はナフタレンジイル基を表す。

$R^8$ は水素原子又は一緒になって単結合を表す。

$X^-$ はハロゲン化物アニオンを表す。〕

[0048] 前記 $R^6$ は、3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基又は3, 4, 5-トリフルオロフェニル基が好ましく、3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基がより好ましい。

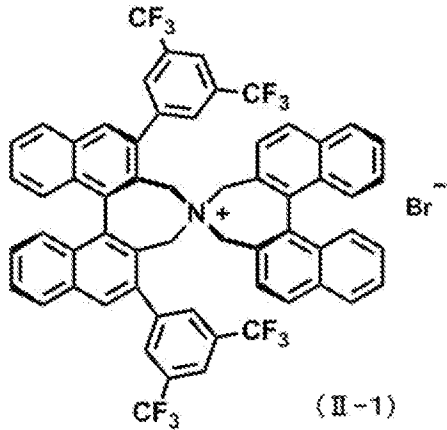
前記 $R^7$ は、ノルマルブタンジイル基又はナフタレンジイル基が好ましく、ナフタレンジイル基がより好ましい。

前記 $R^8$ は、一緒になって単結合を形成することが好ましい。

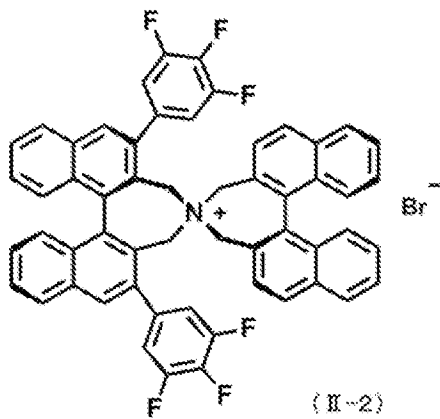
[0049] 前記不斉四級アンモニウム塩の化合物(II)としては、具体的に以下のように、(R, R)-3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミド、(R, R)-3, 4, 5-トリフルオロフェニル-NASブロミド、(11bR)-(-)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニウムブロミド、及び(11bR)-(-)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ビス(3, 4, 5-トリフルオロフェニル-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼピニ

ウムブロミドが挙げられ、好ましくは (R, R) - 3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミドである。これら触媒を相間移動触媒として用いることで、効率的に不斉メチル化することができる。

[0050] (R, R) - 3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミド  
[化25]

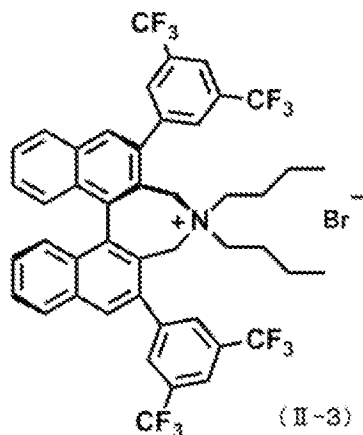


[0051] (R, R) - 3, 4, 5-トリフルオロフェニル-NASブロミド  
[化26]



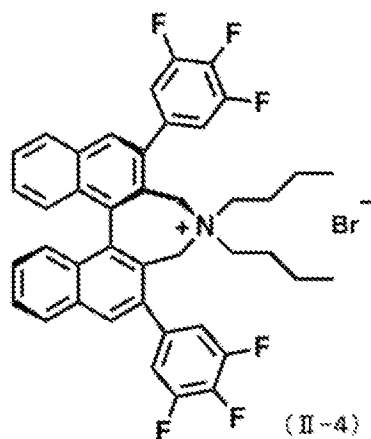
[0052] (11bR) - (-) - 4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ピ  
ス (3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル-3H-ジナフト [2, 1-c  
: 1', 2'-e] アゼピニウムブロミド

[化27]



[0053] (11bR) - (-) - 4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ピ  
 ス (3, 4, 5-トリフルオロフェニル-3H-ジナフト [2, 1-c : 1  
 ', 2' -e] アゼピニウムブロミド

[化28]



[0054] 前記不斉四級アンモニウム塩の化合物 (11) の使用量は、1当量の化合物 (1) に対して、0.0001~1当量を用いることができるが、0.001~0.1当量を用いることが好ましく、0.005~0.02当量を用いることがより好ましい。不斉四級アンモニウム塩の化合物 (11) の使用量をこの範囲とすることにより、不斉メチル化の完結及びメチル化体の副生成物の生成抑制に寄与する。

[0055] 第1工程で用いられる有機溶媒は、反応の進行を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、ヘ

プタン、酢酸エチル、メチルイソブチルケトン、メチルターシャリーブチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロベンゼン、ブromoベンゼン、ニトロベンゼン、アニソール、及び1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボラート等が挙げられる。これらの溶媒は単独で使用してもよいし、2種以上を混合して又は水と混合して使用してもよい。好ましくは高溶解性の芳香族有機溶媒であり、より好ましくはトルエン、キシレン、クロロベンゼン、又はブromoベンゼンである。これら溶媒を使用することにより、不純物の生成を抑制し、不斉メチル化反応を完結することができる。前記溶媒の使用量は、1当量の化合物(1)に対して、好ましくは3~20当量であり、より好ましくは5~10当量である。

[0056] 第1工程で用いられる塩基は、有機塩基でもよいし、無機塩基でもよい。有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、及びN, N'-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化ルビジウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸ルビジウム等が挙げられる。無機塩基の方が好ましく、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、水酸化ルビジウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は炭酸ルビジウムが好ましい。より好ましくは水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は水酸化セシウムである。

[0057] 第1工程で用いられるメチル化剤は、通常用いられるメチル化剤であれば制限はなく、好ましくはテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム、トリフルオロメタンスルホン酸メチル、ジメチル硫酸、臭化メチル、又はヨウ化メチルであり、より好ましくは臭化メチル又はヨウ化メチルである。前記メチル化剤の使用量は、1当量の化合物(1)に対して、好ましくは1~20当量であり、より好ましくは1~10当量である。

[0058] 第1工程で用いられる無機塩は、アルカリ金属塩が好ましく、例えば、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム、塩化リチウム、臭化リチウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、塩化ナ

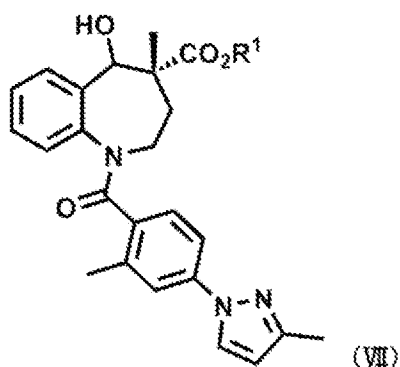
トリウム、臭化ナトリウム、塩化ルビジウム、及び臭化ルビジウム等が挙げられる。より好ましくはフッ化セシウム、塩化セシウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、塩化ルビジウム、又は臭化ルビジウムである。前記無機塩の使用量は、1当量の化合物(1)に対して、好ましくは0.01~1当量であり、より好ましくは0.05~0.5当量である。これら無機塩を添加することにより、光学純度を保ったままで不斉メチル化反応を約5倍以上加速することができる。

[0059] 第1工程における反応温度は、特に制限はないが、好ましくは-20~20℃であり、より好ましくは1~10℃である。反応温度をこの範囲に調整することで、不斉メチル化の完結及びメチル化体の副生成物の生成抑制に寄与する。

[0060] 第1工程で得られる化合物(111)の単離は、常法により実施することができる。例えば、得られた粗体を再結晶することにより、又はカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。再結晶に用いる溶媒は、好ましくはメタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、トルエン、又はアセトニトリルであり、より好ましくは酢酸エチル又はアセトニトリルである。

[0061] 本発明の一実施形態は、式(V11)で示される化合物である。化合物(V11)は、化合物Aの新規な合成中間体である。

[化29]



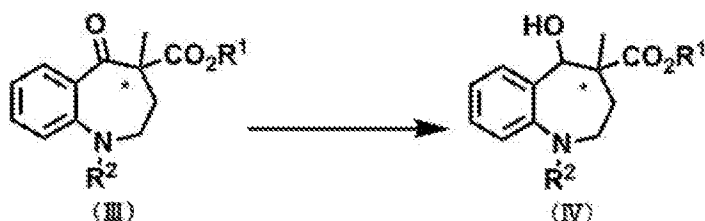
[式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていても

よいベンジル基を表す。]

[0062] 化合物 (V 1 1) は以下の第 2 工程により得ることができる。R<sup>2</sup>については、前述の化合物 (V 1) と同様である。なお、第 2 工程では、ベンゾアゼピン環の 4 位の立体は変化しない。

[第 2 工程]

[化 30]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記第 1 工程のそれと同義であり、\*は不斉中心を表す。]

[0063] 第 2 工程は、化合物 (I 1 1) を化合物 (I V) に還元する工程である。例えば、化合物 (I 1 1) のベンゾアゼピン環 5 位のカルボニル基を、有機溶媒中あるいは水との混合溶媒中で、還元剤を用いて還元することにより得ることができる。

第 2 工程で用いられる還元剤としては、ボラン化合物が好ましく、これにより、カルボニル基選択的な還元を行うことができる。

[0064] 前記ボラン化合物としては、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、又はボラン・アンモニア錯体であり、より好ましくはボラン・アンモニア錯体である。ボラン・アンモニア錯体は、文献 (Inorganic Chemistry 2007, 46, 7810) に記載の方法で予め調整したものを用いることができる。ボラン化合物の使用量は、1 当量の化合物 (I 1 1) に対して、0.5 ~ 2 当量を用いることが好ましく、1.0 ~ 1.5 当量を用いることがより好ましい。反応に使用する有機溶媒は、好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、又はこれら有機溶媒と水との混合溶液であり、より好ましくはトルエンと水との混合溶液である。

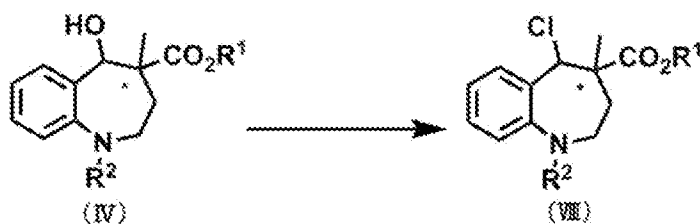
[0065] 第 2 工程の反応温度は特に制限はないが、好ましくは 20 ~ 100 °C であ

り、より好ましくは40～60℃である。第2工程の反応温度をこの範囲に調整することで、還元反応がスムーズに進行するとともに、カルボニル基選択的な還元を行うことができる。得られる化合物(IV)の単離及び精製は、常法により実施することができる。

[0066] 化合物Aは、化合物(V)として前記化合物(IV)から以下の第3工程～第6工程を経ることにより、得ることができる。なお、第3工程～第6工程では、ベンゾアゼピン環の4位の立体は変化しない。

[0067] [第3工程]

[化31]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記第1工程のそれと同義であり、\*は不斉中心を表す。]

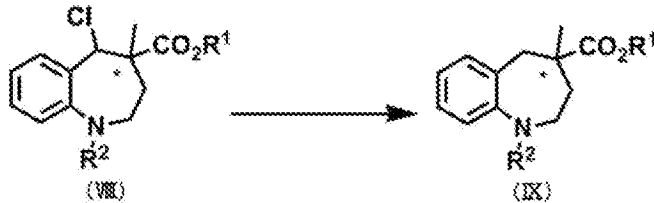
[0068] 第3工程は、ベンゾアゼピン環5位のヒドロキシル基を、有機溶媒中でクロル化する工程である。当該クロル化反応は、例えば、化合物(IV)を有機溶媒に溶解し、クロル化剤を加えて反応させることを行うことができる。クロル化剤としては、求電子的クロル化剤が好ましい。また、塩基存在下でクロル化を行うことが好ましい。

[0069] クロル化剤としては、好ましくは塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、又はN-クロロスクシンイミドであり、より好ましくは塩化チオニル又はオキシ塩化リンである。クロル化剤の使用量は、1当量の化合物(IV)に対して、0.5～3当量を用いることが好ましく、1～2当量を用いることがより好ましい。反応に使用する有機溶媒は、好ましくはトルエン、塩化メチレン、又はクロロホルムであり、より好ましくはトルエンである。反応温度は、好ましくは20～120℃であり、より好ましくは60～100℃である。得られる化合物(VIII)の単

離及び精製は、常法により実施することができる。

[0070] [第4工程]

[化32]



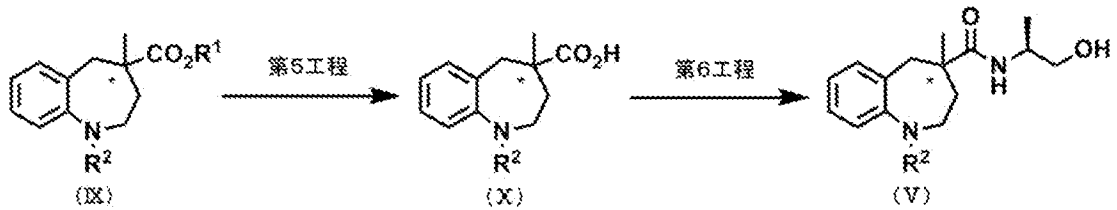
[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記第1工程のそれと同義であり、\*は不斉中心を表す。]

[0071] 第4工程は、ベンゾアゼピン環5位のクロル基を、金属触媒存在下において、有機溶媒中で水素を用いて還元的脱クロル化する工程である。当該脱クロル化は、例えば、化合物(VIII)を有機溶媒に溶解し、得られた溶液に金属触媒を加え、更に水素ガス雰囲気下で反応を行うことができる。

[0072] 金属触媒としては、好ましくはパラジウム触媒、白金触媒、又はニッケル触媒である。パラジウム触媒としては、例えば、パラジウム炭素及び水酸化パラジウム等が挙げられる。白金触媒としては、例えば、白金炭素及び酸化白金水和物等が挙げられる。ニッケル触媒としては、例えば、ラネーニッケル及びニッケル炭素等が挙げられる。前記金属触媒として、より好ましくはパラジウム触媒である。金属触媒の使用量は、1当量の化合物(VIII)に対して、0.01~1当量を用いることが好ましく、0.05~0.2当量を用いることがより好ましい。反応に使用する有機溶媒は、好ましくはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、又は酢酸エチルであり、より好ましくはメタノール又はエタノールである。水素圧は、好ましくは1~5気圧であり、より好ましくは1~3気圧である。反応温度は、特に制限はないが、好ましくは20~100℃であり、より好ましくは20~60℃である。得られる化合物(IX)の単離及び精製は、常法により実施することができる。第2工程~第4工程により、ベンゾアゼピン環5位のカルボニル基の位置選択的な還元を行うことができる。

[0073] [第5工程] ~ [第6工程]

[化33]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記第1工程のそれと同義であり、\*は不斉中心を表す。]

[0074] 第5工程及び第6工程は、常法に従い反応を行うことができる。

第5工程では、化合物 (IX) を適当な溶媒 (例えば、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒、水等) 中、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等) を用いて、通常室温から有機溶媒の沸点の温度で30分から1日間反応させることによって、化合物 (X) のカルボン酸体を得ることができる。次に第6工程では、得られたカルボン酸体を、L-アラニノールとアミド化を行うことで化合物 (V) を得ることができる。アミド化には縮合剤を用いる方法や、カルボン酸を混合酸無水物や酸クロリドとした後で、L-アラニノールを反応させる方法等を用いることができる。縮合剤を用いる方法では、例えば、カルボン酸体とL-アラニノールを適当な有機溶媒 (クロロホルム、ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等) の存在下、縮合剤 (例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) 等) を単独で、又は1-ヒドロキシベンズotリアゾール (HOBt) と組み合わせて用いることで化合物 (V) を得ることができる。また、混合酸無水物を用いる方法では、例えば、カルボン酸体を適当な有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、トルエン等) 中、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下、酸クロリド (例えばピバロイルクロリド、トシルクロリド等) 又は酸誘導体 (例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と反応させ、得られ

た混合酸無水物をL-アラニノールと、通常、0℃から室温で反応させることで化合物(V)を得ることができる。また、酸クロリドを経由する方法では、例えば、適当な有機溶媒(例えば、トルエン、キシレン等)中、クロル化剤(例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル等)を用いて酸クロリドとした後、得られた酸クロリドを塩基(例えば、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等)存在下で適当な有機溶媒(例えば、酢酸エチル、トルエン等)中、L-アラニノールと、通常、0℃から室温で反応させることで化合物(V)を得ることができる。

[0075] 化合物(V)は、溶媒和物として存在することもできる。化合物(V)の溶媒和物は、溶媒和物を製造するための通常の方法によって得ることができる。詳細には、必要に応じて加熱しながら化合物(V)と溶媒とを混和した後、攪拌又は放置しながらそれを冷却して結晶化させることにより得ることができる。冷却は、結晶の品質、粒度等への影響を考慮し、必要に応じて冷却速度を調節しながら実施することが望ましい。例えば、20~1℃/時間の冷却速度で冷却するのが好ましく、10~3℃/時間の冷却速度で冷却するのがより好ましい。これらの方法で使用される有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ノルマルプロパノール、及びターシャリーブタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。使用する有機溶媒の量は、化合物(V)に対し、3~20倍重量が好ましく、5~10倍重量がより好ましい。

[0076] 化合物Aは、薬学的に許容される添加剤と混合することによって、医薬製剤として調製することができる。これらは、公知の方法(例えば日本薬局方第17版の製剤総則に記載されている方法)によって調製することができる。

[0077] 化合物Aは、V2受容体作動薬として作用することから、中枢性尿崩症、夜尿症、夜間頻尿、過活動膀胱、血友病、あるいはフォンウィルブランド病の予防又は治療のための医薬組成物として使用することができることが既に知られている。

## 実施例

[0078] 以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0079] 核磁気共鳴スペクトル、LC-MS、HPLC、及び熱重量測定は、以下の測定条件で行った。

### [核磁気共鳴スペクトル]

以下の実施例及び参考例における核磁気共鳴 ( $^1\text{H-NMR}$ ) 解析は、Agilent Technologies 製 (400-MR) を使用して行った。スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質としてケミカルシフト値を  $\delta$  値 (ppm) で記載した。分裂パターンは、一重線を「s」、二重線を「d」、三重線を「t」、四重線を「q」、五重線を「quin」、多重線を「m」、幅広い線を「br」で示した。

[0080] [LC-MS]

質量分析は、Waters 製 (Acquity SQD) を使用し、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で行った。測定条件は、カラム XBridge C18 S3, 5 1.0×150mm (Waters 製)、カラム温度 50°C、移動相 0.1%ギ酸水溶液及び 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液、流速 50  $\mu\text{L}/\text{分}$ 、抽出波長 210~400nm とした。

[0081] [HPLC]

以下の実施例における不斉収率は、Waters 製 (Alliance 2) を使用した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。測定条件は、カラム IC、IE、AS、AD-H、OD-H (DAISEL CHEMICAL INDUSTRIES 製)、カラム温度 40°C、移動相ヘキサン及びエタノール、流速 0.1~2.0  $\text{mL}/\text{分}$ 、抽出波長 254nm とした。

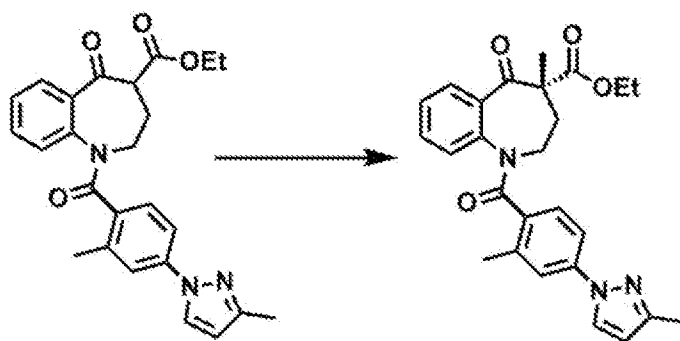
[0082] [熱重量測定]

TGAサーモグラムは、パーキンエルマー製 (Pyris 1-TGA) を使用して行った。測定条件は、窒素ガス 20  $\text{mL}/\text{分}$ 、初期温度 80°C で 1

分等温後、5℃/分で170℃まで昇温し、170℃で1分等温とした。

[0083] [実施例1] (R)-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルの合成(第1工程)

[化34]



[0084] 20 mL フラスコに1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル108 mg、(R,R)-3,5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミド5.4 mg、炭酸セシウム407 mg、水0.02 mL及びブロモベンゼン1.6 mLを加え、5℃に冷却した。3.5 mol/L臭化メチル-ブロモベンゼン溶液0.5 mLを5℃で加え、そのまま19時間攪拌した。反応終了後、水2 mLを加え、10分間攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色固体56 mgを得た(80% ee)。

[0085] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.25-6.98 (m, 3H), 6.79 (brs, 1H), 6.66 (brs, 1H), 6.23-6.17 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.66-1.55 (m, 5H), 1.19 (s, 3H).

ESI/MS(m/z)446 (M+H)<sup>+</sup>.

[0086] [不斉四級アンモニウム塩の検討]

実施例2～4は、実施例1の不斉メチル化反応に用いる触媒を(R, R)-3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミドから表1に示す触媒に置き換え、実施例1と同様の条件にて反応を行った。反応後、上澄み溶液20 $\mu$ Lをアセトニトリル1mLに希釈しHPLC分析を行った。目的とする生成物が表1に示す不斉収率で得られ、実施例2～4で得られた生成物の<sup>1</sup>H-NMR、LC-MSの測定結果は実施例1で示したものと同様であった。実施例2～4で用いた触媒を使用した場合は(R, R)-3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミドを用いた場合と比べ、不斉収率は低下するものの、不斉メチル化は進行し、40～50%eeで不斉メチル化生成物が得られることが判明した。

[0087] [表1]

実施例	触媒	不斉収率
2	(R, R)-3, 4, 5-トリフルオロフェニル-NASブロミド (II-2)	52%ee
3	(11bR)-(-)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ピス(3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼビニウムブロミド (II-3)	44%ee
4	(11bR)-(-)-4, 4-ジブチル-4, 5-ジヒドロ-2, 6-ピス(3, 4, 5-トリフルオロフェニル-3H-ジナフト[2, 1-c:1', 2'-e]アゼビニウムブロミド (II-4)	41%ee

[0088] [無機塩添加による反応の加速]

実施例1から、(R, R)-3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミドを用いた不斉メチル化では良好な不斉収率でメチル化生成物が得られることが分かった。次に、無機塩の添加による反応の加速への影響について検討を行った。

[0089] 20mLフラスコに1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾ

ールー1ーイル)ベンゾイル)ー5ーオキソー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hーベンゾ [b] アゼピンー4ーカルボン酸エチルエステル108 mg、(R, R)ー3, 5ービストリフルオロメチルフェニルーNASブロミド3.8 mg、炭酸セシウム407 mg、表2の無機塩0.025 mmolを加えアルゴン置換した。トルエン1.62 mL及びヨウ化メチル101  $\mu$ Lを加え、5°Cで30分攪拌後、水22.5  $\mu$ Lを加えた。そのまま24時間攪拌後、攪拌を停止し、上澄み溶液20  $\mu$ Lをアセトニトリル1 mLに希釈しHPLC分析を行った。結果を表2に示す。

[0090] 表2における実施例5～11の転化率は以下の式により計算を行った。

$$\text{転化率} = \frac{\text{生成物面積値}}{\text{原料面積値} + \text{生成物面積値}} \times 100 (\%)$$

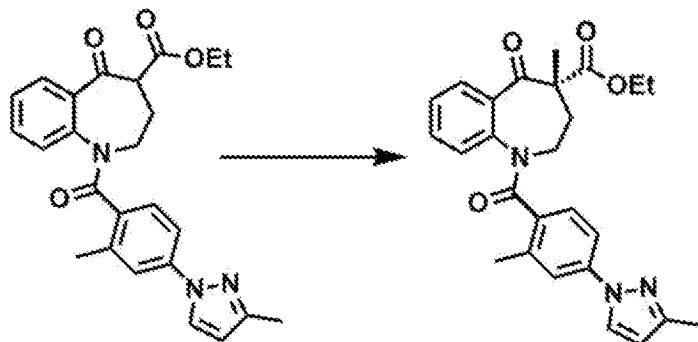
表2に示す無機塩添加物を加えた場合、全ての場合において、無機塩を加えない場合と比べ約5倍以上の反応の加速が見られ、その中でも特にフッ化セシウムを用いた場合にその効果は顕著であった。実施例5～11で得られた生成物の<sup>1</sup>H-NMR、LC-MSの測定結果は実施例1で示したものと同様であった。

[0091] [表2]

実施例	無機塩添加物	転化率(%)
5	—	11
6	フッ化セシウム	>99
7	塩化セシウム	61
8	臭化ルビジウム	77
9	塩化ルビジウム	52
10	臭化カリウム	58
11	臭化ナトリウム	85

[0092] [実施例12] (R)ー4ーメチルー1ー(2ーメチルー4ー(3ーメチルー1Hーピラゾールー1ーイル)ベンゾイル)ー5ーオキソー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hーベンゾ [b] アゼピンー4ーカルボン酸エチルエステルの合成 (第1工程)

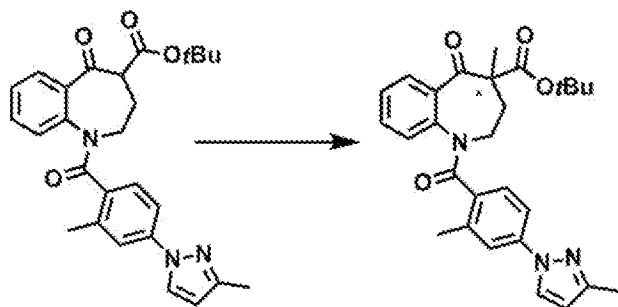
[化35]



[0093] 2 L フラスコに 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾイル ) - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル 180 g、( R, R ) - 3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル - N A S ブロミド 0.9 g、炭酸セシウム 544 g、フッ化セシウム 6.3 g、水 68 mL、及びブロモベンゼン 630 mL を加え、5 °C に冷却した。臭化メチル 198 g を 0 °C で加え、そのまま 20 時間攪拌した。反応終了後、塩化メチレン 271 mL 及び水 540 mL を加え、15 °C で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及びアセトンを加えて分液後、有機層を減圧濃縮した。粗液にヘプタン 2700 mL を加え、室温で 2 時間攪拌し、析出した粗結晶をろ取し、ヘプタン及びアセトニトリルを用いて洗浄した。粗体の湿結晶 ( 72 % e e ) にアセトニトリル 1420 mL を加え、60 °C で加熱溶解した後、5 °C で 3 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、冷却したアセトニトリル 230 mL で洗浄後、50 °C で一晩乾燥することで、白色固体 134 g を得た ( 99 % e e )。実施例 12 で得られた生成物の <sup>1</sup>H - NMR、LC - MS の測定結果は実施例 1 で示したものと同様であった。

[0094] [実施例 13] 4 - メチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾイル ) - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸 t - ブチルエステルの合成 ( 第 1 工程 )

[化36]



[式中、\*は不斉中心を表す。]

[0095] 30 mL フラスコに 1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸 t-ブチルエステル 150 mg、(R,R)-3,5-ビストリフルオロメチルフェニル-NAS ブロミド 4.9 mg、50%水酸化カリウム水溶液 123  $\mu$ L、及びトルエン 1.3 mL を加え、5°C に冷却した。2. 5 M 臭化メチル-トルエン溶液を加え、0°C で 20 時間攪拌した。反応終了後、水 1.3 mL を加え、10 分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、白色固体 127 mg を得た (50% ee)。

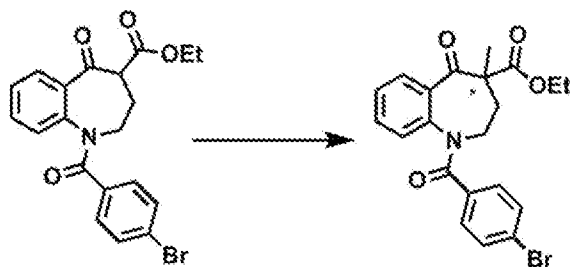
[0096] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.93-6.49 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.14-1.93 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.48-1.29 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 1H).

ESI/MS ( $m/z$ ) 475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0097] [実施例 14] 4-メチル-1-(4-ブロモベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルの合成 (第 1 工程)

[化37]



〔式中、\*は不斉中心を表す。〕

[0098] 15 mL 試験管に 1-(4-ブロモベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル 433 mg、(R,R)-3,5-ビストリフルオロメチルフェニル-NAS プロミド 2.3 mg、炭酸セシウム 1.36 g、5℃に冷却した 3.27 mol/L 臭化メチル-ブロモベンゼン溶液 1.59 mL、及び水 0.171 mL を加え、そのまま 5℃で 24 時間攪拌した。反応終了後、アセトン 0.69 mL 及び水 1.35 mL を加え、10 分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗体 (78% ee) にアセトニトリル 2.24 mL を加え、60℃で加熱溶解した後、5℃で 3 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、冷却したアセトニトリルで洗浄後、50℃で一晩乾燥することで、白色固体 279 mg を得た (95% ee)。

[0099] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

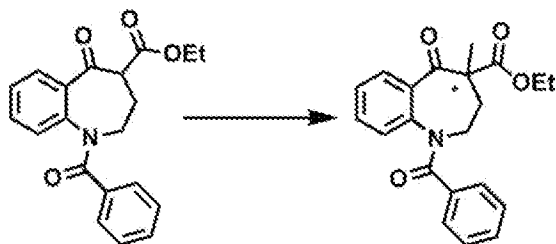
$^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85–7.61 (m, 1H), 7.59–7.40 (m, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.25–7.15 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 4.40–4.14 (m, 1H), 4.14–4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.55 (dd,  $J = 14.9, 5.8$  Hz, 1H), 2.01 (dt,  $J = 14.4, 6.8$  Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.26–1.07 (m, 3H).

ESI/MS ( $m/z$ ) 430 (M+H)<sup>+</sup>.

[0100] [実施例 15] 4-メチル-1-ベンゾイル-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエ

テルの合成（第1工程）

[化38]



[式中、\*は不斉中心を表す。]

[0101] 15 mL 試験管に1-ベンゾイル-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル351 mg、(R,R)-3,5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミド2.3 mg、炭酸セシウム1.36 g、フッ化セシウム15.8 mg、5℃に冷却した3.27 mol/L臭化メチルブROMOベンゼン溶液1.59 mL、及び水0.171 mLを加え、そのまま5℃で24時間攪拌した。反応終了後、アセトン0.69 mL及び水1.35 mLを加え、10分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた粗体(75% ee)にアセトニトリル1.82 mLを加えて60℃で加熱溶解した後、5℃まで冷却して析出した結晶懸濁液を一晩攪拌した。ろ過した後、ろ液を減圧濃縮して、無色オイル197 mgを得た(94% ee)。

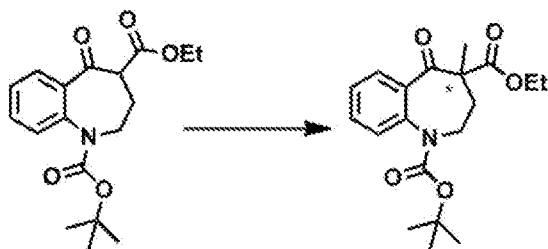
[0102] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (brs, 1H), 7.34-7.05 (m, 6H), 6.66 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.10 (qq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 2.56 (dt,  $J = 14.8, 6.0$  Hz, 1H), 2.03 (dt,  $J = 14.3, 6.1$  Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

ESI/MS( $m/z$ )352(M+H) $^+$ .

[0103] [実施例16] 4-メチル-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-1,4-ジカルボン酸-1-t-ブチル-4-エチルエステルの合成（第1工程）

[化39]



〔式中、\*は不斉中心を表す。〕

[0104] 15 mL 試験管に5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-1, 4-ジカルボン酸-1-t-ブチル-4-エチルエステル346.7 mg、(R, R)-3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル-NASブロミド2.3 mg、50%水酸化カリウム水溶液466.8 mg、3.27 mol/Lヨウ化メチル-プロモベンゼン溶液1.59 mL、及び水0.171 mLを加え、そのまま室温で40時間、40°Cで8時間攪拌した。反応終了後、アセトン0.69 mL及び水1.35 mLを加え、10分攪拌した後、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、黄色固体611 mgを得た。

[0105] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

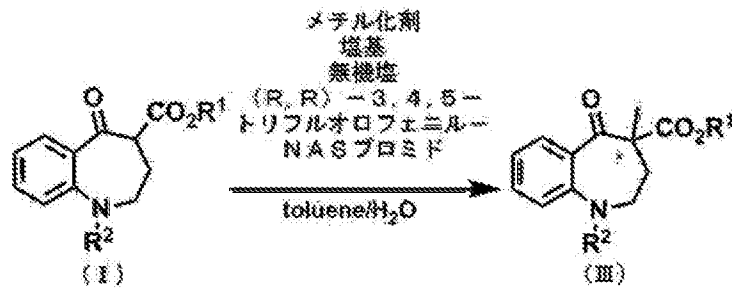
$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

ESI/MS( $m/z$ )348(M+H) $^+$ .

[0106] 実施例16の不斉収率は、得られた4-メチル-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピンジカルボン酸-1-t-ブチル-4-エチルエステルを4-メチル-5-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルに変換し、HPLCで測定した。その結果、不斉収率は63% eeであった。

[0107] 実施例17～30は実施例1の1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステルを表3に示す基質に変更し、表3に示す反応条件に従い反応を行った。単離収率、及び不斉収率(%ee)を表3及び表4に、合成した化合物のデータを表5に示した。

[0108] [化40]



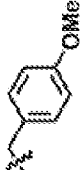
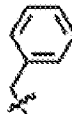
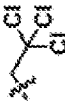




[0109]

[表3]

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	メチル化 剤	塩基	無機塩	反応温度 (°C)	収率	
								単離収率 (%)	不斉収率 (%ee)
17		COR <sup>3</sup>		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	69	63
18		COR <sup>3</sup>		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	74	78
19	Et		-	MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	65	85
20	Et		-	MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	53	84
21	Et		-	MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	83	79
22	Et	H	-	MeI	50%KOHaq.	CsF	rt	48	92
23	Et	COR <sup>3</sup>		MeBr	50%KOHaq.	-	5	63	51

[0110] [表4]

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	メチル化 剤	塩基	無機塩	反応温度 (°C)	収率	
										単離収率 (%)	不斉収率 (%ee)
24	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>3</sub>		-	-	MeBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	90	82
25	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>3</sub>		-	-	MeBr	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	99	66
26	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>5</sub>	-	-		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	98	82
27	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>5</sub>	-	-		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	79	78
28	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>5</sub>	-	-		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	94	87
29	Et	CO <sub>2</sub> R <sub>5</sub>	-	-		MeBr	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CsF	5	83	87
30	Et	SO <sub>2</sub> R <sub>4</sub>	-		-	MeI	Cs(OH) <sub>2</sub>	-	0	8	52

[0111]

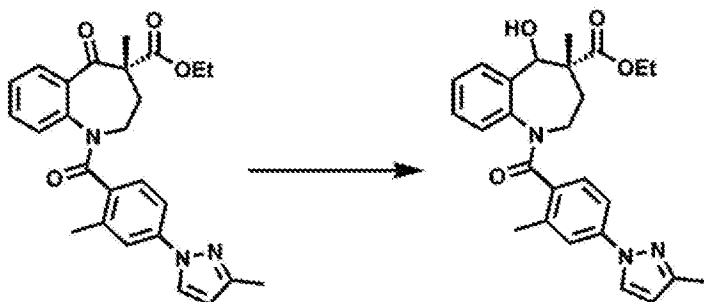
[表5]

実施例	<sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	ESI/MS(m/z)
17	δ7.53-7.33 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.19-4.93 (m, 2H), 4.46-3.23 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (ddd, J = 14.8, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 14.9, 5.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).	408 (M+H) <sup>+</sup>
18	δ7.54-7.45 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (dt, J = 7.8, 0.8 Hz, 2H), 6.93-6.81 (m, 2H), 5.13-4.92 (m, 2H), 4.25-3.89 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.94-2.39 (m, 1H), 2.26 (ddd, J = 14.8, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 1.82 (dt, J = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).	424 (M+H) <sup>+</sup>
19	δ7.68 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.77 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.47-3.23 (m, 2H), 1.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 0.75 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	382 (M+H) <sup>+</sup>
20	δ7.62 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66-4.51 (m, 2H), 3.97 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.77 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.47-3.27 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.75 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	338 (M+H) <sup>+</sup>
21	δ7.72-7.66 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.00-5.84 (m, 1H), 5.26-5.09 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.74 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.74 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	288 (M+H) <sup>+</sup>
22	δ7.68 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.02 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (dq, J = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.47 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	242 (M+H) <sup>+</sup>
23	δ7.59-7.42 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 4.7, 4.2 Hz, 1H), 4.26-3.97 (m, 3H), 2.26 (ddd, J = 14.7, 7.6, 5.5 Hz, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	232 (M+H) <sup>+</sup>
24	δ7.83-7.73 (m, 1H), 7.67-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.35-4.63 (m, 1H), 4.28-3.86 (m, 2H), 3.48-3.17 (m, 1H), 2.56-2.30 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 1H), 1.49 (d, J = 24.9 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 6.2 Hz, 3H).	544 (M+H) <sup>+</sup>
25	δ8.42 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.32 (ddd, J = 14.1, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 14.0, 10.4, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 14.3, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H).	276 (M+H) <sup>+</sup>
26	δ7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 5.17 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	412 (M+H) <sup>+</sup>
27	δ7.91 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.55-8.99 (m, 3H), 5.44-5.06 (m, 2H), 4.14-3.86 (m, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.58-1.64 (m, 1H), 1.49 (s, 3H).	222 (M+H) <sup>+</sup>
28	δ7.80 (d, J = 40.2 Hz, 1H), 7.82-7.27 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 1H), 4.74-4.49 (m, 1H), 4.47-4.17 (m, 1H), 3.98-3.16 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.50 (s, 2H), 0.87 (d, J = 65.2 Hz, 3H).	422 (M+H) <sup>+</sup>
29	δ7.73 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59-7.37 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (dq, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 0.86 (s, 3H).	332 (M+H) <sup>+</sup>
30	δ7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49-7.28 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 2H), 4.19-3.96 (m, 2H), 3.30 (ddd, J = 12.9, 7.2, 4.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (ddd, J = 14.2, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.8, 7.2, 4.2 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 1.11 (s, J = 7.4 Hz, 3H).	402 (M+H) <sup>+</sup>

[0112] [実施例 3 1] (4 R) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾイル) - 2, 3

， 4， 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル<sub>(1)</sub>の合成（第2工程）

[化41]



[0113] 3 L フラスコに水素化ホウ素ナトリウム 53 g、硫酸アンモニウム 462 g、及びテトラヒドロフラン 1575 mL を加え、40℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 577 mL を加え分液した。水 294 mL を用いて分液洗浄後、有機層を減圧濃縮しテトラヒドロフランを除去した。残渣に (R)-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル 105 g、トルエン 1575 mL を加え、60℃で9時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、酢酸エチル 500 mL を加え分液し、水 525 mL 及び 10%食塩水 525 mL を用いて順に分液洗浄した。有機層を減圧濃縮し、無色アモルファス体 105 g を得た。

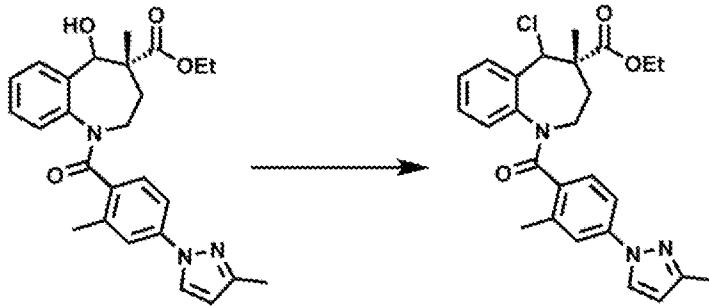
[0114] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

<sup>1</sup>H-NMR(400Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.29 (m, 3H), 7.21-6.75 (m, 5H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.31-6.15 (m, 4H), 5.55-4.06 (m, 2H), 3.58 (6H), 2.55-2.33 (m, 6H), 2.04-1.62 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.16-1.00 (m, 3H).

ESI/MS(m/z)448(M+H)<sup>+</sup>.

[0115] [実施例 32] (4S)-5-クロロ-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル<sub>(2)</sub>の合成（第3工程）

[化42]



[0116] 3 Lフラスコに (4R) - 5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [b] アゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル 105 g のトルエン溶液を加え、室温でオキシ塩化リン 261 g 及びピリジン 451 g を加えた。反応液を 60°C で 19 時間攪拌した後、酢酸エチル 1 L、1 N 塩酸水溶液 1 L を室温で加えて分液した。有機層を 10% 食塩水 0.5 L、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5 L、及び 5% 食塩水 0.5 L で順に洗浄後、有機層を減圧濃縮し、淡黄色アモルファス 70 g を得た。

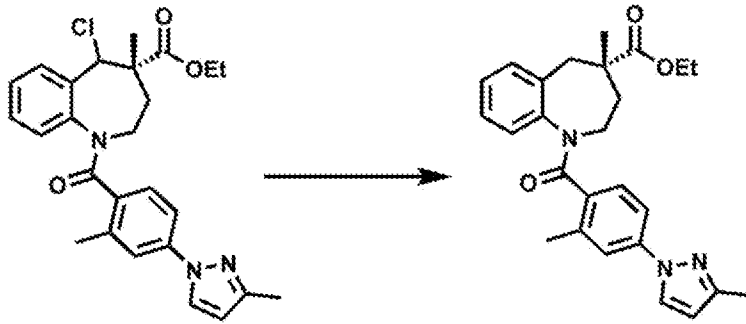
[0117] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.33 (m, 2H), 7.19-6.53 (m, 6H), 6.19 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.42-2.72 (m, 6H), 2.53-1.92 (m, 8H), 1.43 (m, 3H), 1.17-0.98 (m, 3H).

ESI/MS(m/z) 466(M+H)<sup>+</sup>.

[0118] [実施例 33] (S) - 4 - メチル - 1 - (2 - メチル - 4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [b] アゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステルの合成 (第4工程)

[化43]



[0119] 2 L フラスコに (4 S) - 5 - クロロ - 4 - メチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸エチルエステル 70 g のメタノール溶液を加え、室温で 10 %パラジウム - 炭素 7 g 及びメタノール 770 mL を加えた。水素ガスを微加圧の条件下で吹き込み、室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノール 70 mL で洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、無色アモルファス 65 g を得た。

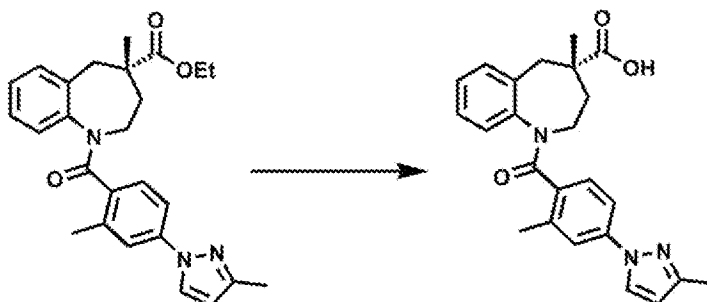
[0120] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95-7.41 (m, 2H), 7.19-6.53 (m, 7H), 6.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.94-4.50 (m, 2H), 3.56-2.77 (m, 2H), 2.46 (m, 6H), 1.09 (m, 5H).

ESI/MS( $m/z$ )432(M+H) $^+$ .

[0121] [実施例 34] (S) - 4 - メチル - 1 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [ b ] アゼピン - 4 - カルボン酸の合成  
(第 5 工程)

[化44]



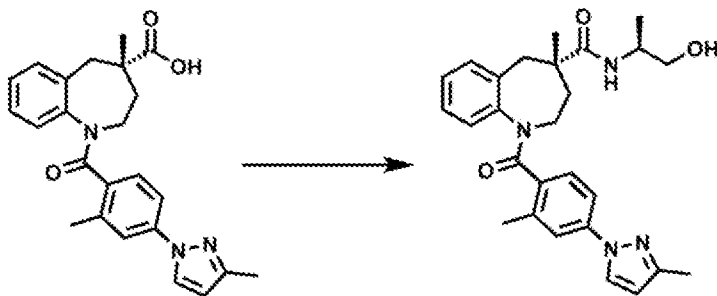
[0122] 2 L フラスコに 30% 水酸化ナトリウム 60 mL、水 188 mL、メタノール 130 mL、及び (S)-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸エチルエステル 65 g のメタノール溶液を 60°C で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、水 230 mL 及びトルエン 325 mL を加え、分液した。有機層を 35% 塩酸水溶液 60 mL 及び 10% 食塩水 330 mL で順に洗浄後、有機層を減圧濃縮し、白色固体 59 g を得た。

[0123] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98-7.30 (m, 4H), 7.22-6.84 (m, 3H), 6.69-6.38 (m, 1H), 6.33-6.11 (m, 1H), 5.40-4.92 (m, 1H), 4.50-4.19 (m, 1H), 4.00 (qq,  $J = 7.1, 3.7$  Hz, 1H), 3.63-2.66 (m, 2H), 2.56 (q,  $J = 6.9, 6.0$  Hz, 3H), 2.47-2.28 (m, 3H), 1.58-1.28 (m, 3H), 1.20-0.98 (m, 3H).  
ESI/MS(m/z) 404(M+H)<sup>+</sup>.

[0124] [実施例 35] (S)-N-[ (S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル ]-4-メチル-1-[2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキサミド (化合物 A) の合成 (第 6 工程)  
(第 6 工程)

[化 45]



[0125] 0.5 L フラスコに (S)-4-メチル-1-(2-メチル-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボン酸 59 g、トルエ

ン300 mLを加え、塩化チオニル12.5 mLを60°Cで加えた。反応液を45°Cで1時間攪拌後、室温まで放冷した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル48 mLを加え、酸クロリド体の酢酸エチル溶液を調整した。1 Lフラスコに炭酸ナトリウム30.5 g、水196 mL、酢酸エチル59 mL、L-アラニノール11.9 gを加え、5°C以下まで冷却後、別途調整した酸クロリド体の酢酸エチル溶液を滴下した。反応液を5°C以下で30分間攪拌後、10°Cで16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル196 mL、水196 mLを加えて分液後、水層を酢酸エチルで分液抽出した。有機層を減圧濃縮し、淡黄色アモルファス状の化合物A70 gを得た。

[0126] 得られた表記化合物の測定結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (br, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.30-6.90 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.25 (br, 1H), 4.70-2.80 (m, 2H), 4.07-3.80 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.40-1.60 (m, 2H), 1.41-1.04 (m, 6H).

ESI/MS(m/z)461(M+H)<sup>+</sup>.

[0127] [実施例36] 化合物Aのイソプロパノール和物

実施例35で得られた化合物A5.0gに対し、イソプロパノール65 mLを加え、室温で30分間攪拌した。析出した懸濁液を加温溶解させた後、室温まで放冷し、5°Cで一晩攪拌した。懸濁液をろ取し、冷却したイソプロパノールで洗浄し、40°Cで一晩乾燥することで、白色固体4.9 gを得た。得られた化合物を熱重量装置で分析したところ、イソプロパノールの含有量は、化合物Aに対して8.2%であり、モル比で化合物Aに対して0.7倍量であった。

[0128] [実施例37] 化合物Aのエタノール和物

実施例35で得られた化合物A0.15gに対し、エタノール2 mLを加え、室温で30分間攪拌した。析出した懸濁液を加温溶解させた後、室温まで放冷し、5°Cで一晩攪拌した。懸濁液をろ取し、冷却したエタノールで洗浄し、40°Cで一晩乾燥することで、白色固体0.07 gを得た。得られた

化合物を熱重量装置で分析したところ、エタノールの含有量は、化合物Aに対して5.7%であり、モル比で化合物Aに対して0.6倍量であった。

[0129] [実施例38] 化合物Aのノルマルプロパノール和物

実施例35で得られた化合物A 5.0gに対し、ノルマルプロパノール 31 mLを加え、室温で15分間攪拌した。析出した懸濁液を加温溶解させた後、室温まで放冷し、5℃で一晩攪拌した。懸濁液をろ取し、冷却したノルマルプロパノールで洗浄し、40℃で一晩乾燥することで、白色固体4.1gを得た。得られた化合物を熱重量装置で分析したところ、ノルマルプロパノールの含有量は、化合物Aに対して8.1%であり、モル比で化合物Aに対して0.7倍量であった。

[0130] 今回開示された実施の形態はすべての点で例示であって、制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は上記した説明ではなく特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲と均等の意味、及び範囲内でのすべての変更が含まれることが意図される。

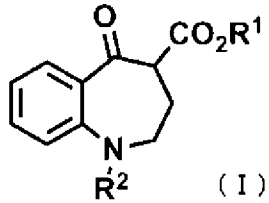
### 産業上の利用可能性

[0131] 本発明方法は、医薬品合成中間体として有用な化合物(VI)及び化合物(VII)を安全且つ安価に工業的に製造する方法として、また、医薬品として有用な化合物Aを安全且つ安価に工業的に製造する方法として有用である。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。

$R^2$ は、水素原子、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基、 $-COR^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、又は $-CO_2R^5$ を表す。

$R^3$ は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は水素原子を表す。

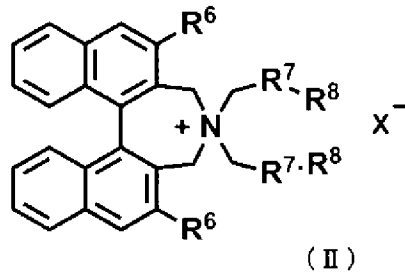
$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基を表す。

$R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_7\sim C_{12}$ アラルキル基を表す。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

式(11)

[化2]



〔式中、 $R^6$ は、それぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基を表す。

$R^7$ は、それぞれ独立に $C_1 \sim C_4$ アルキレン基又はナフタレンジイル基を表す。

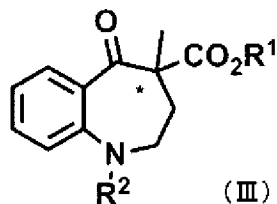
$R^8$ は、水素原子又は一緒になって単結合を表す。

$X^-$ は、ハロゲン化物アニオンを表す。〕

で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、

式 (I I I) :

[化3]



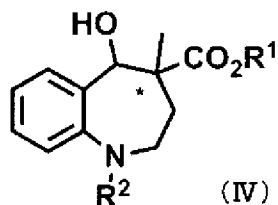
〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。

〕

で示される光学活性化合物を製造し、次いで当該化合物のカルボニル基を、有機溶媒中で還元剤により還元し、

式 (I V) :

[化4]



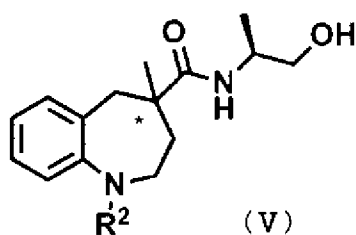
[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。

]

で示される光学活性化合物 (IV) を製造し、次いで当該化合物のヒドロキシル基をクロル化剤を用いてクロル化し、得られた化合物を金属触媒存在下で水素を用いて還元的脱クロル化し、得られた化合物のベンゾアゼピン環第4位のカルボン酸エステルを塩基性溶液中で加水分解し、得られたカルボン酸をクロル化剤を用いて酸クロリドに変換し、更に塩基の存在下、L-アラニノールと反応させることを特徴とする、

式 (V)

[化5]



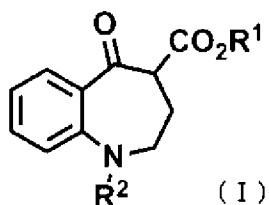
[式中、 $R^2$ は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法、又は前記光学活性化合物を更に溶媒で再結晶することを特徴とする、前記光学活性化合物の溶媒和物を製造する方法。

[請求項2]

式 (1) :

[化6]

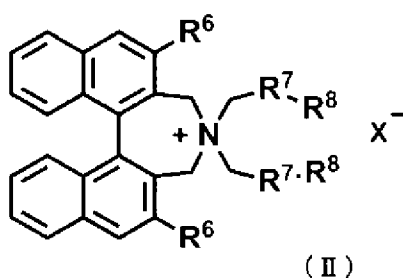


[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、請求項1における意義と同義である。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

式(11)

[化7]



[式中、R<sup>6</sup>~R<sup>8</sup>及びX<sup>-</sup>は、請求項1における意義と同義である。

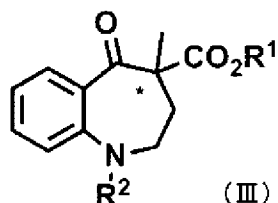
]

で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤

によりメチル化し、

式(111) :

[化8]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、請求項1における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

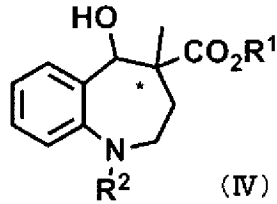
で示される光学活性化合物を製造する方法。

[請求項3]

請求項2に記載の製造方法により得られた前記式(111)で示さ

れる化合物のカルボニル基を、有機溶媒中で還元剤により還元し、  
式 (IV) :

[化9]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、請求項1における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

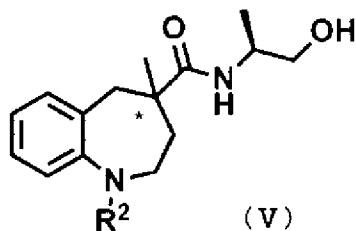
で示される光学活性化合物 (IV) を製造する方法。

[請求項4]

請求項3に記載の製造方法により得られた前記式 (IV) で示される化合物のヒドロキシル基をクロル化剤を用いてクロル化し、得られた化合物を金属触媒存在下で水素を用いて還元的脱クロル化し、得られた化合物のベンゾアゼピン環第4位のカルボン酸エステルを塩基性溶液中で加水分解し、得られたカルボン酸をクロル化剤を用いて酸クロリドに変換し、更に塩基の存在下、L-アラニノールと反応させることを特徴とする、

式 (V)

[化10]

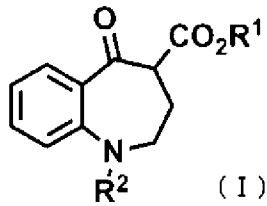


[式中、R<sup>2</sup>は、請求項1における意義と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法、又は前記光学活性化合物を更に溶媒で再結晶することを特徴とする、前記光学活性化合物の溶媒和物を製造する方法。

[請求項5] 式 (I) :

[化11]



[式中、 $R^1$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。

$R^2$ は、水素原子、アリル基、 $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基、 $-COR^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、又は $-CO_2R^5$ を表す。

$R^3$ は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、又は水素原子を表す。

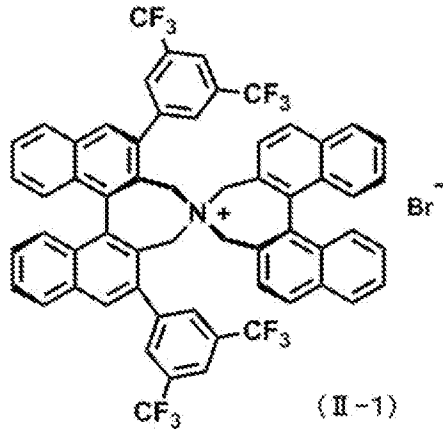
$R^4$ は、 $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されていてもよいフェニル基を表す。

$R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1\sim C_4$ アルキル基、アリル基、又は $C_1\sim C_4$ アルキル基若しくは $C_1\sim C_4$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

で示される化合物を、有機溶媒中で、

式 (11-1)

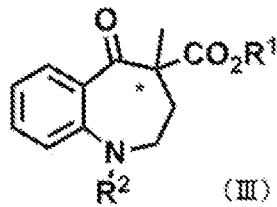
[化12]



で示される不斉四級アンモニウム塩、及び塩基の存在下でメチル化剤によりメチル化し、

式 ( I I I ) :

[化13]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記と同義であり、\*は不斉中心を表す。]

で示される光学活性化合物を製造する方法。

[請求項6] 前記不斉四級アンモニウム塩及び前記塩基とともに、無機塩の存在下でメチル化反応を行うことを特徴とする、請求項1、2又は5に記載の製造方法。

[請求項7] 前記有機溶媒が、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、及びブロモベンゼンからなる群より選択される1種以上である、請求項1、2又は5に記載の製造方法。

[請求項8] 前記塩基が、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、及び水酸化セシウムからなる群より選択される1種以上である、請求項1、2又は5に記載の製造方法。

[請求項9] 前記無機塩が、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化カリウム、塩化ルビジウム、臭化ルビジウム、及び臭化ナトリウムからなる群より選択される1種以上である、請求項6に記載の製造方法。

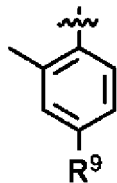
[請求項10] 前記還元剤がボラン化合物である、請求項1又は3に記載の製造方法。

[請求項11] 前記R<sup>1</sup>がメチル基又はエチル基である、請求項1～10のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項12] 前記R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>又は-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であり、前記R<sup>3</sup>が、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基、及びハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基からなる群から選択される1若しくは複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基、又は水素原子であり、R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基で置換されていてもよいフェニル基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の製造方法。

[請求項13] 前記R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>であり、前記R<sup>3</sup>が、

[化14]



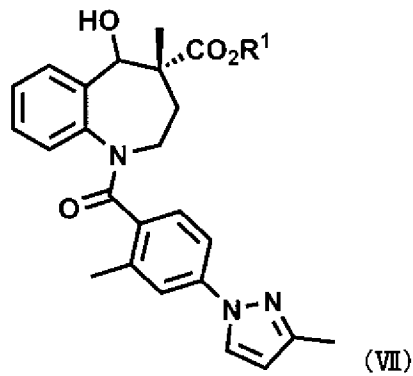
[式中、R<sup>9</sup>は、メチル基で置換されていてもよい芳香族ヘテロ環基を意味する。]

で表される置換フェニル基である、請求項12に記載の製造方法。

[請求項14] 前記R<sup>2</sup>が-COR<sup>3</sup>であり、前記R<sup>3</sup>が



[化17]



[式中、R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいベンジル基を表す。]

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項17]

前記R<sup>1</sup>が、メチル基又はエチル基である、請求項15又は16に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/006305

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl. C07B53/00 (2006.01) i, C07D223/16 (2006.01) i, C07B61/00 (2006.01) i, B01J23/44 (2006.01) i, B01J31/02 (2006.01) i FI: C07D223/16 A, B01J31/02 102Z, B01J23/44 Z, C07B53/00 B, C07B61/00 300 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. C07B53/00, C07D223/16, C07B61/00, B01J23/44, B01J31/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/104209 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 03 July 2014, entire text	1-17
A	VANDORMAEL Bart, et al., Asymmetric Synthesis and Conformational Analysis by NMR Spectroscopy and MD of Aba- and a-McAba-Containing Dermorphin Analogues, ChemMedChem, 2011, vol. 6 (11), pp. 2035-2047, entire text	1-17
A	JP 2004-175758 A (NAGASE & CO., LTD.) 24 June 2004, entire text	1-17
A	JP 2016-040338 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 24 March 2016, entire text	1-17
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 01.04.2020	Date of mailing of the international search report 14.04.2020	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2020/006305

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-185993 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) 27 October 2016, entire text	1-17
A	JP 2004-536079 A (ANTEXPHARMA, INC.) 02 December 2004, entire text	1-17
A	JP 2003-529572 A (POLIMERI EUROPA S.P.A) 07 October 2003, entire text	1-17
A	JP 2003-514022 A (ANTEXPHARMA, INC.) 15 April 2003, entire text	1-17
A	JP 62-164668 A (SQUIBB & SONS INC.) 21 July 1987, entire text	1-17
A	JP 64-040462 A (SQUIBB & SONS INC.) 10 February 1989, entire text	1-17
A	JP 64-071859 A (SQUIBB & SONS INC.) 16 March 1989, entire text	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/006305

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014/104209 A1	03.07.2014	US 2015/0291533 A1 entire text EP 2940008 A1 CN 104884436 A	
JP 2004-175758 A	24.06.2004	(Family: none)	
JP 2016-040338 A	24.03.2016	(Family: none)	
JP 2016-185993 A	27.10.2016	(Family: none)	
JP 2004-536079 A	02.12.2004	US 2005/0234041 A1 entire text WO 2002/100327 A2 EP 1392317 A2	
JP 2003-529572 A	07.10.2003	US 2003/0166800 A1 entire text US 2005/0096439 A1 WO 2001/074745 A1 EP 1268375 A1	
JP 2003-514022 A	15.04.2003	US 6514965 B1 entire text WO 2001/035964 A1 EP 1229913 A1	
JP 62-164668 A	21.07.1987	US 4752645 A entire text GB 2204870 A EP 0229329 A1 DE 3688788 A1 DE 3817374 A1 FR 2615511 A1 KR 10-1990-0001177 B1 CN 86108530 A	
JP 64-040462 A	10.02.1989	US 4771047 A entire text GB 2207427 A DE 3825368 A1 FR 2618777 A1	
JP 64-071859 A	16.03.1989	US 4774239 A entire text EP 0304918 A1	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））                  C07B 53/00(2006.01)i; C07D 223/16(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i; B01J 23/44(2006.01)i;                  B01J 31/02(2006.01)i                  FI: C07D223/16 A; B01J31/02 102Z; B01J23/44 Z; C07B53/00 B; C07B61/00 300</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p>										
<p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））                  C07B53/00; C07D223/16; C07B61/00; B01J23/44; B01J31/02</p>										
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年
日本国実用新案公報	1922 - 1996年									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年									
<p>国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語）                  CAplus/REGISTRY (STN)</p>										
<p>C. 関連すると認められる文献</p>										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
A	WO 2014/104209 A1 (三和化学研究所) 03.07.2014 (2014 - 07 - 03) 全文	1-17								
A	VANDORMAEL Bart, et al., Asymmetric Synthesis and Conformational Analysis by NMR Spectroscopy and MD of Aβ- and α-MeAβ-Containing Dermorphin Analogues, ChemMedChem, 2011, Vol. 6(11), pp. 2035-2047 全文	1-17								
A	JP 2004-175758 A (長瀬産業株式会社) 24.06.2004 (2004 - 06 - 24) 全文	1-17								
A	JP 2016-040338 A (株式会社三和化学研究所) 24.03.2016 (2016 - 03 - 24) 全文	1-17								
A	JP 2016-185993 A (株式会社三和化学研究所) 27.10.2016 (2016 - 10 - 27) 全文	1-17								
A	JP 2004-536079 A (アンテックスファーマ・インコーポレーテッド) 02.12.2004 (2004 - 12 - 02) 全文	1-17								
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
* 引用文献のカテゴリー	<p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>									
“A”	特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの									
“E”	国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの									
“L”	優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）									
“O”	口頭による開示、使用、展示等に言及する文献									
“P”	国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献									
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日									
01.04.2020	14.04.2020									
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）									
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	三木 寛 4P 4151									
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492									

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2003-529572 A (ポリマー エウロパ ソシエタ ペル アチオニ) 07.10.2003 (2003 - 10 - 07) 全文	1-17
A	JP 2003-514022 A (アンテックスファーマ・インコーポレーテッド) 15.04.2003 (2003 - 04 - 15) 全文	1-17
A	JP 62-164668 A (イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテツ ド) 21.07.1987 (1987 - 07 - 21) 全文	1-17
A	JP 64-040462 A (イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテツ ド) 10.02.1989 (1989 - 02 - 10) 全文	1-17
A	JP 64-071859 A (イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテツ ド) 16.03.1989 (1989 - 03 - 16) 全文	1-17

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/006305

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2014/104209	A1	03.07.2014	US	2015/0291533	A1	
				全文			
				EP	2940008	A1	
				CN	104884436	A	
JP	2004-175758	A	24.06.2004	(ファミリーなし)			
JP	2016-040338	A	24.03.2016	(ファミリーなし)			
JP	2016-185993	A	27.10.2016	(ファミリーなし)			
JP	2004-536079	A	02.12.2004	US	2005/0234041	A1	
				全文			
				WO	2002/100327	A2	
				EP	1392317	A2	
JP	2003-529572	A	07.10.2003	US	2003/0166800	A1	
				全文			
				US	2005/0096439	A1	
				WO	2001/074745	A1	
				EP	1268375	A1	
JP	2003-514022	A	15.04.2003	US	6514965	B1	
				全文			
				WO	2001/035964	A1	
				EP	1229913	A1	
JP	62-164668	A	21.07.1987	US	4752645	A	
				全文			
				GB	2204870	A	
				EP	0229329	A1	
				DE	3688788	A1	
				DE	3817374	A1	
				FR	2615511	A1	
				KR	10-1990-0001177	B1	
				CN	86108530	A	
JP	64-040462	A	10.02.1989	US	4771047	A	
				全文			
				GB	2207427	A	
				DE	3825368	A1	
				FR	2618777	A1	
JP	64-071859	A	16.03.1989	US	4774239	A	
				全文			
				EP	0304918	A1	