

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3935071号
(P3935071)

(45) 発行日 平成19年6月20日(2007.6.20)

(24) 登録日 平成19年3月30日(2007.3.30)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 223/16 (2006.01)	C O 7 D 223/16 A
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 35 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-505374 (P2002-505374)	(73) 特許権者	500297535
(86) (22) 出願日	平成13年6月21日 (2001.6.21)		フェリング ベスローテン フェンノート
(65) 公表番号	特表2004-501899 (P2004-501899A)		シャップ
(43) 公表日	平成16年1月22日 (2004.1.22)		オランダ エヌエル-2 1 3 2 ジェイエ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/002737		ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ
(87) 国際公開番号	W02002/000626		ュー 1 4 4
(87) 国際公開日	平成14年1月3日 (2002.1.3)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成17年1月19日 (2005.1.19)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	0015601.8	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成12年6月26日 (2000.6.26)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
早期審査対象出願		(74) 代理人	100124855
前置審査			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

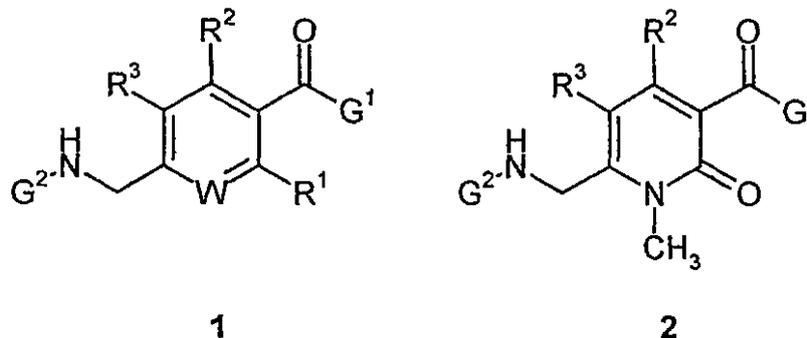
(54) 【発明の名称】 融合アゼピン誘導体および抗利尿剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式1または2:

【化1】

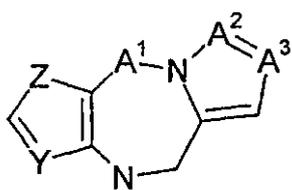


〔式中、

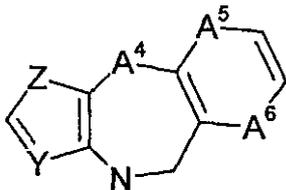
WはNまたはC - R⁴であり、R¹ ~ R⁴ はH、F、Cl、Br、アルキル、CF₃、フェニル、OH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、NO₂ およびCNから独立して選択されるか、あるいはR² およびR³ は一緒になって -CH=CH-CH=CH- であることができ、

G^1 はアゼピン環のN原子を介してカルボニル基に結合する一般式3～8から選択される二環式または三環式融合アゼピン誘導体であり：

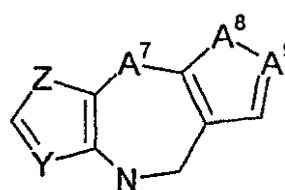
【化2】



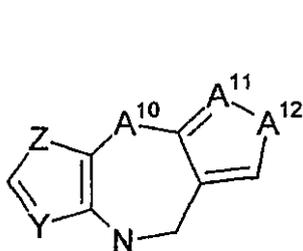
3



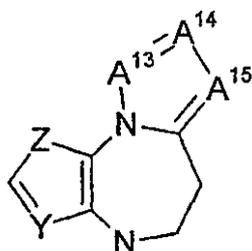
4



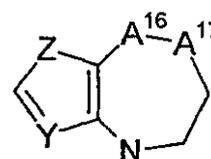
5



6



7



8

(式中、

A^1 、 A^4 、 A^7 および A^{10} の各々は CH_2 、O および NR^5 から独立して選択され、
 A^2 、 A^3 、 A^9 、 A^{11} 、 A^{13} 、 A^{14} および A^{15} の各々は CH および N から独立して選択され、

A^5 は共有結合でありかつ A^6 は S であるか、あるいは A^5 は $N=CH$ でありかつ A^6 は共有結合であり、

A^8 および A^{12} の各々は NH、 NCH_3 および S から独立して選択され、

A^{16} および A^{17} の両方は CH_2 であるか、あるいは A^{16} および A^{17} の一方は CH_2 でありかつ他方は $CH(OH)$ 、 CF_2 、O、 SO_a および NR^5 から選択され、

R^5 は H、アルキル、CO-アルキル および $(CH_2)_b$ R^6 から選択され、

R^6 はフェニル、ピリジル、OH、O-アルキル、 NH_2 、NH-アルキル、 $N(アルキル)_2$ 、 NO_2 、 CO_2H および CN から選択され、

a は 0、1 または 2 であり、

b は 1、2、3 または 4 であり、

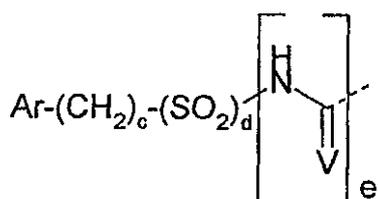
Y は CH または N であり、そして

Z は $CH=CH$ または S である)

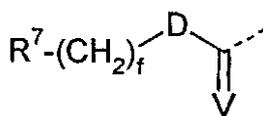
そして

G^2 は一般式9～11：

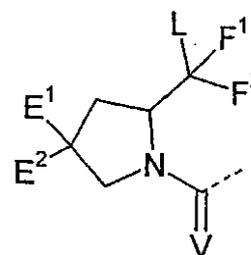
【化3】



9



10



11

(式中、

Ar はフェニル、ピリジル、ナフチル および一置換または多置換のフェニル若しくはピリ

10

20

30

40

50

ジルから選択され、ここで置換基はF、Cl、Br、アルキル、OH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、NO₂およびCNから選択され、

Dは共有結合またはNHであり、

E¹およびE²の両方はH、OMeまたはFであるか、あるいはE¹およびE²の一方はOH、O-アルキル、OBn、OPh、OAc、F、Cl、Br、N₃、NH₂、NHBnまたはNHAcであり、そして他方はHであるか、あるいはE¹およびE²は一緒になって=O、-O(CH₂)_gO-または-S(CH₂)_gS-であり、

F¹およびF²の両方はHであるか、あるいは一緒になって=Oまたは=Sであり、

LはOH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキルおよびNR⁹R¹⁰から選択され、

R⁷はH、アルキル、アルケニルおよびCOR⁸から選択され、

R⁸はOH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

R⁹およびR¹⁰の両方はアルキルであるか、あるいは一緒になって-(CH₂)_h-または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-であり、

VはO、N-CNまたはSであり、

cは0または1であり、

dは0または1であり、

eは0または1であり、

fは0、1、2、3または4であり、

gは2または3であり、そして

hは3、4または5であり、

ただしdおよびeの両方が0であることはなく、

さらに一般式1の化合物において、

WがCR⁴であり、R¹~R⁴がH、F、Cl、Br、アルキルおよびO-アルキルから選択され、YがCHであり、G²が一般式11であるとき、VはOでもSでもなく、かつ

一般式1の化合物において、

G¹が一般式8であり、A¹⁷がCH₂であり、YがCHであり、WがC-R⁴であり、R¹~R⁴がH、F、Cl、Brおよびアルキルから選択され、G²が一般式10であり、VがOであり、かつR⁷がCOR⁸であるときは、A¹⁶はCH₂、OおよびNR⁵から選択されず、この場合においてR⁵はアルキルである)

から選択される基である]

により表される化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項2】

化合物が一般式1の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項3】

WがC-R⁴である、請求項2に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項4】

R¹~R⁴の少なくとも1つがHではない、請求項3に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項5】

R¹~R⁴の1つがメチル、FまたはClであり、そして他のすべてがHである、請求項4に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項6】

化合物が一般式2の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項7】

G¹が一般式3~7の1つの基である、上記請求項のいずれかに記載の化合物、または

10

20

30

40

50

その互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 8】

Y が CH である、請求項 7 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 9】

Z が -CH=CH- である、請求項 8 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 10】

Z が S である、請求項 8 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

10

【請求項 11】

Y が N であり、Z が -CH=CH- である、請求項 7 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 12】

G¹ が一般式 3 の基である、請求項 7 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 13】

A¹ が CH₂ であり、そして A² および A³ の両方が CH である、請求項 12 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 14】

G¹ が一般式 6 の基である、請求項 7 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

20

【請求項 15】

A^{1 1} が CH であり、そして A^{1 2} が S である、請求項 14 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 16】

G¹ が一般式 8 の基である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 17】

A^{1 7} が CH₂ である、請求項 16 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

30

【請求項 18】

A^{1 6} が CH₂ である、請求項 16 または 17 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 19】

G² が一般式 9 の基である、上記請求項のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 20】

Ar が一または多置換のフェニルである、請求項 19 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

40

【請求項 21】

Ar が F および Cl から選択される少なくとも 2 つのハロゲン原子で置換されたフェニルである、請求項 19 または 20 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 22】

Ar が 2, 6 - ジフルオロフェニルである、請求項 19 ~ 21 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 23】

G² が一般式 10 の基である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

50

【請求項 24】

R⁷ が C O R⁸ である、請求項 23 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 25】

R⁸ が N (アルキル)₂ である、請求項 24 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 26】

G² が一般式 11 の基である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 27】

F¹ および F² は一緒になって = O である、請求項 26 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

10

【請求項 28】

E¹ および E² の両方が H であるか、あるいは一方が H でありかつ他方が O - アルキルである、請求項 26 または 27 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 29】

E¹ および E² の一方が H でありかつ他方が O - アルキルであり、そして C E¹ E² 中心における立体化学が R 絶対配置を有する、請求項 26 ~ 28 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

20

【請求項 30】

環窒素に隣接する立体化学が S 絶対配置を有する、請求項 26 ~ 29 のいずれかに記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩。

【請求項 31】

下記から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体または薬学上許容される塩：

1 - (4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン、

1 - (4 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - (3 - ピリジル)メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン、

30

1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 5 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン、

4 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - b] アゼピン、

1 - (3 - クロロ - 4 - (3 - (メチルオキシカルボニル)プロパノイルアミノメチル)ベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン、および

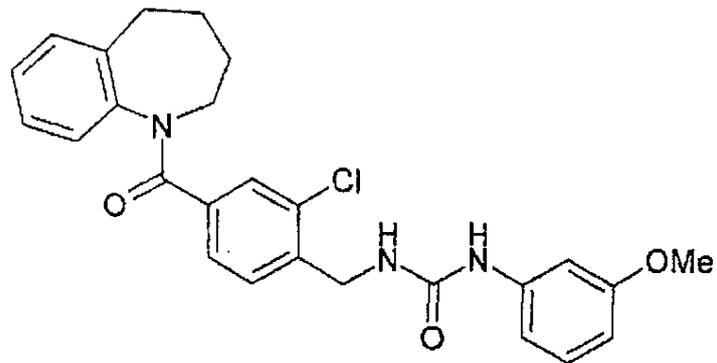
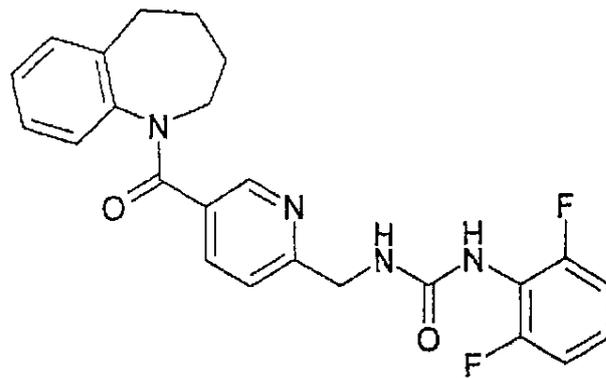
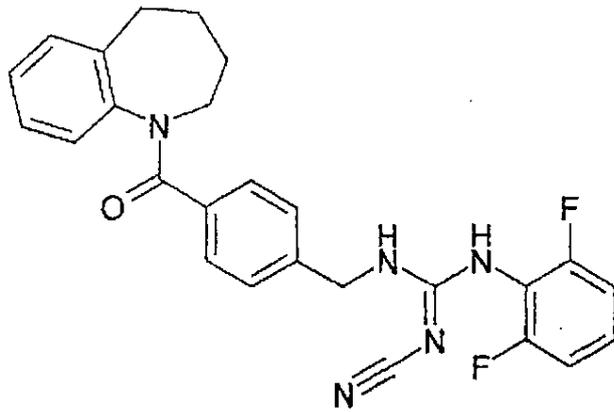
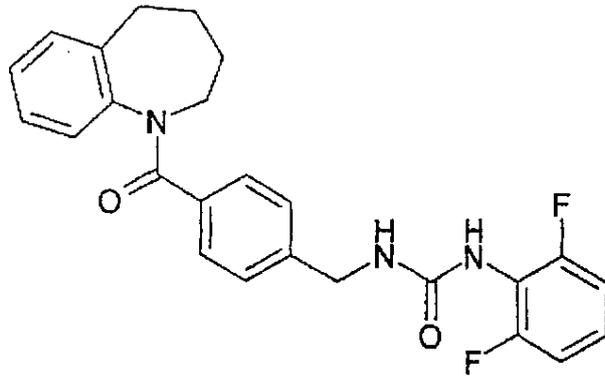
1 - (2 - メチル - 4 - (5 - (3 - ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジル) - 3 - (メチルオキシカルボニルメチル)尿素。

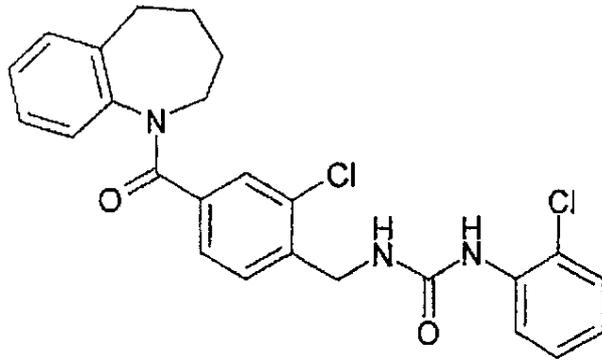
40

【請求項 32】

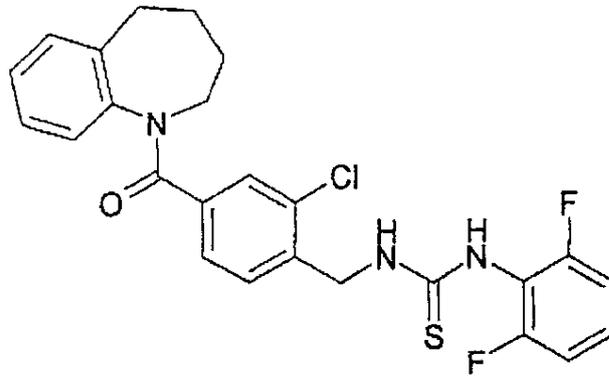
医薬組成物の製造における、請求項 1 に記載の化合物のうち下記から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

【化4】

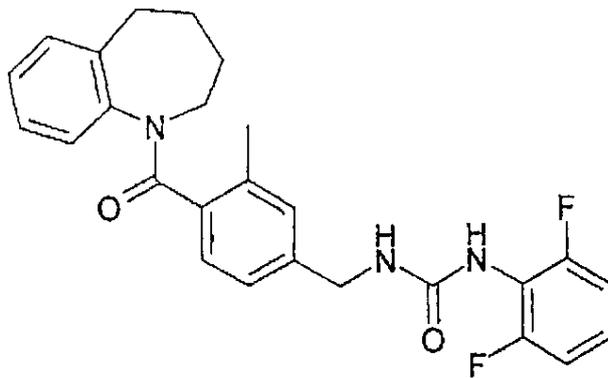




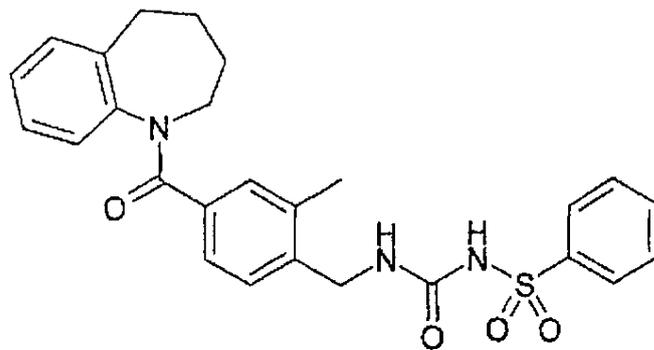
10



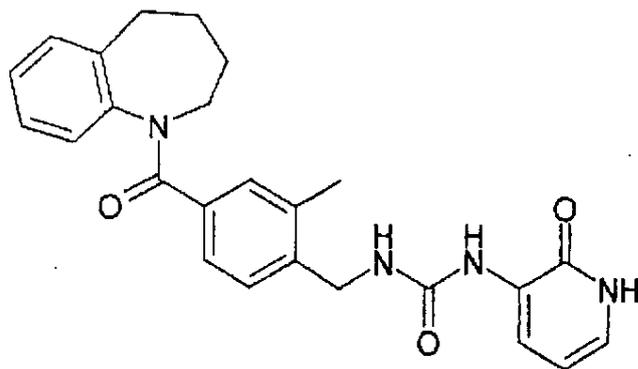
20



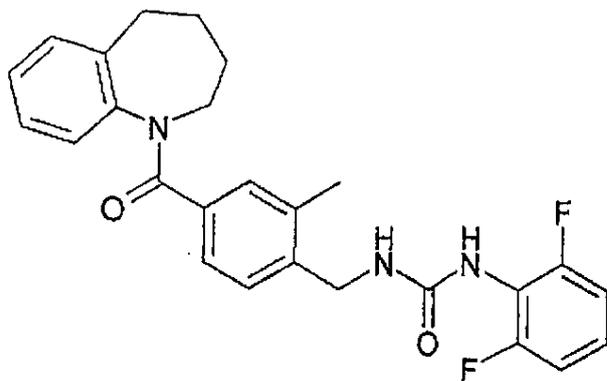
30



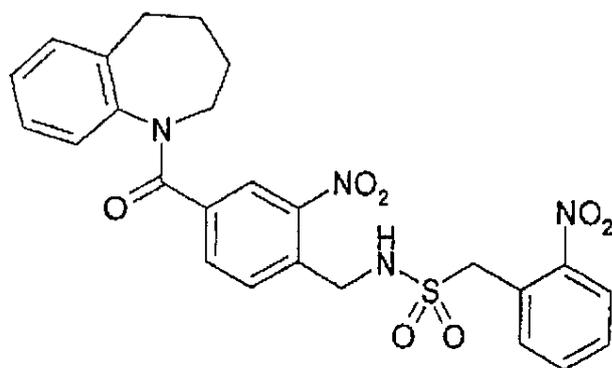
40



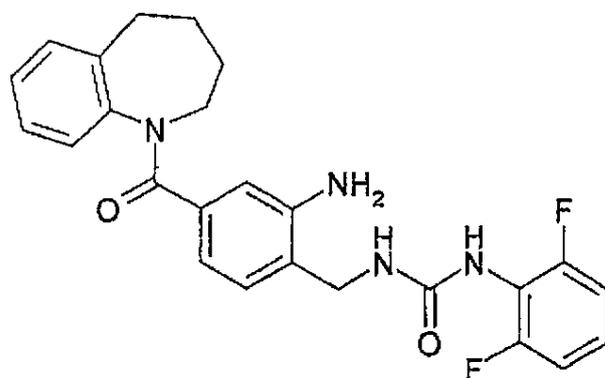
10



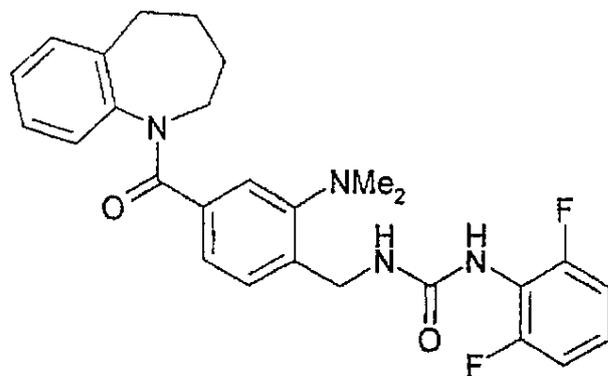
20



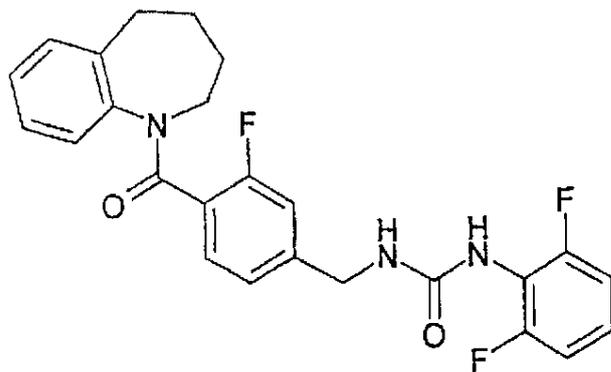
30



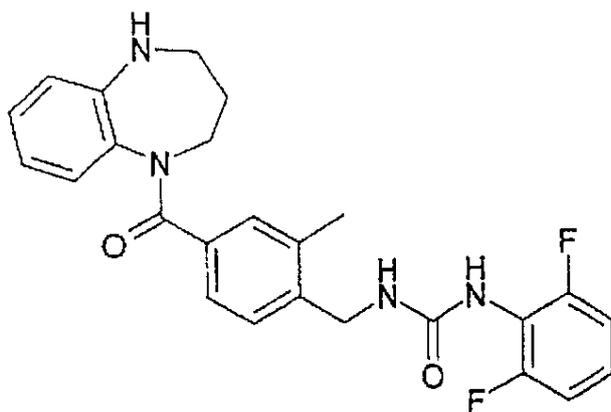
40



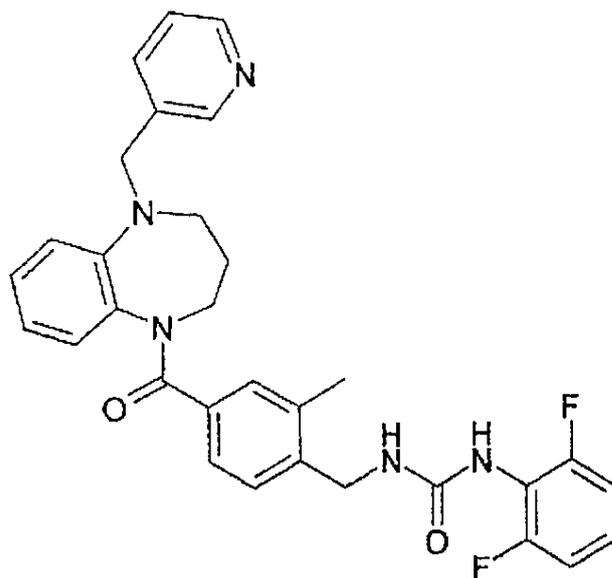
10



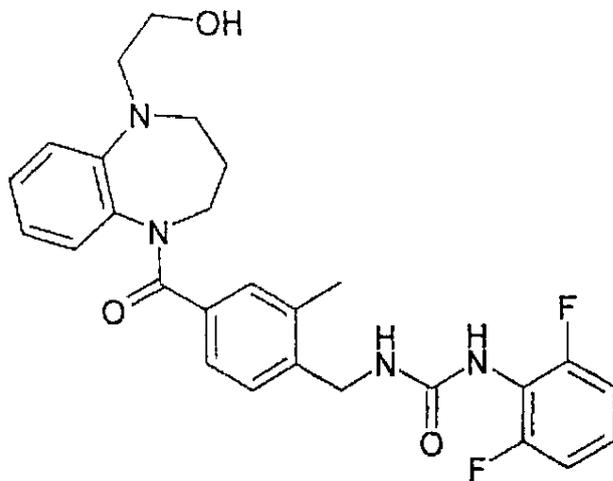
20



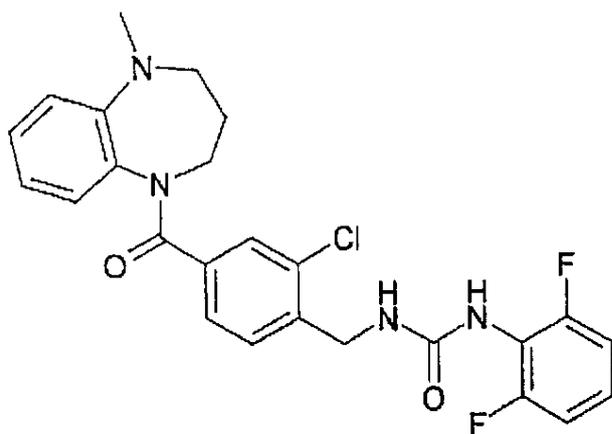
30



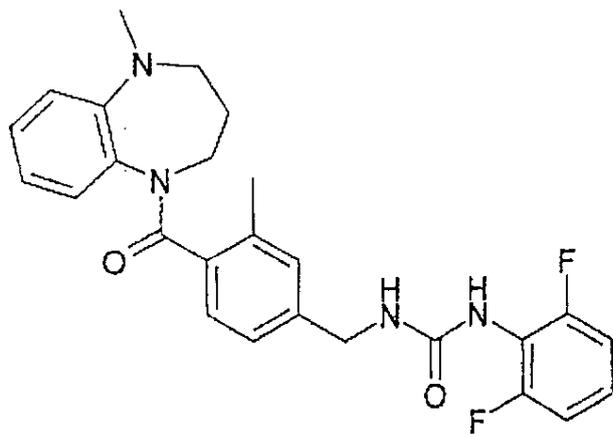
10



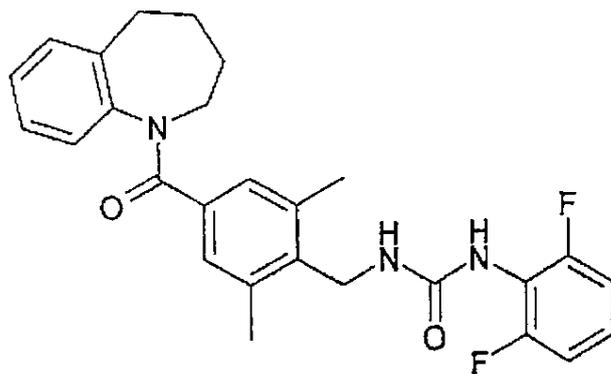
20



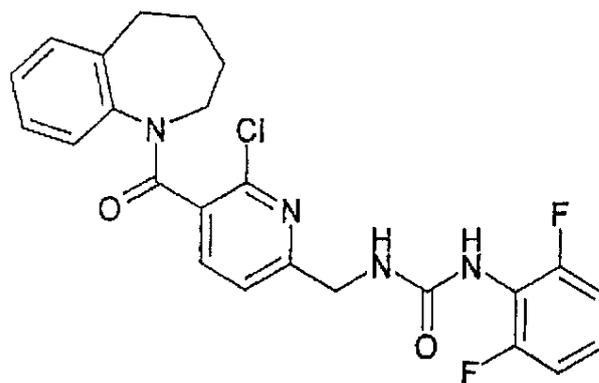
40



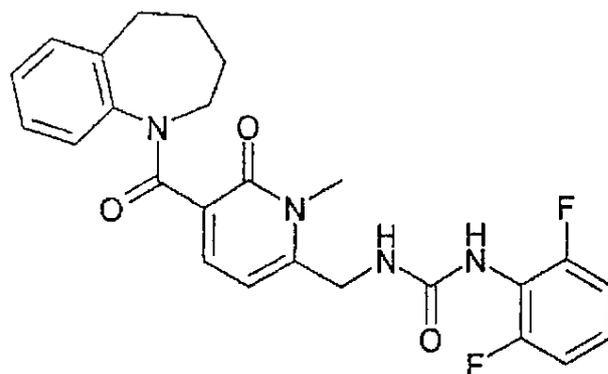
10



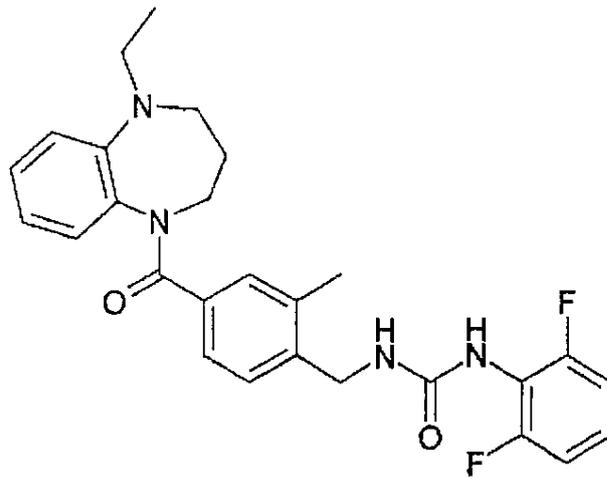
20



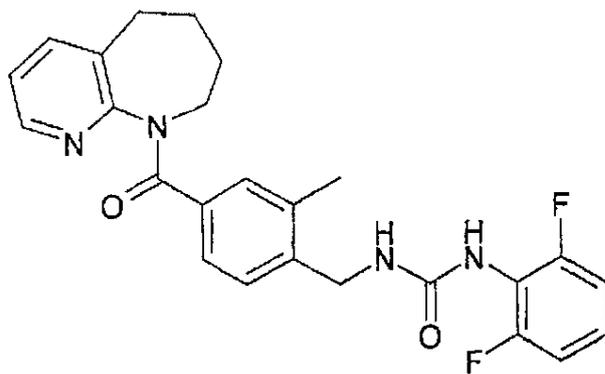
30



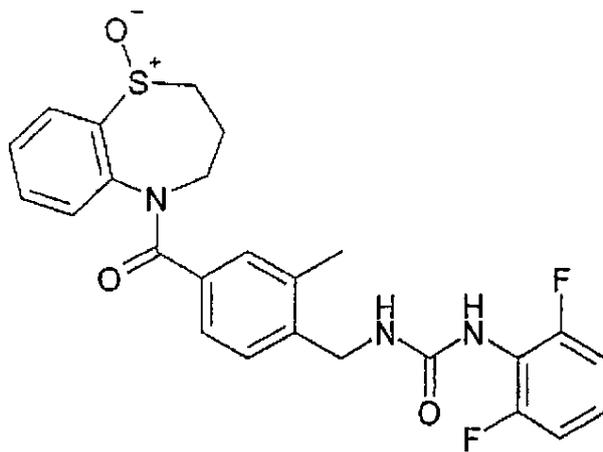
40



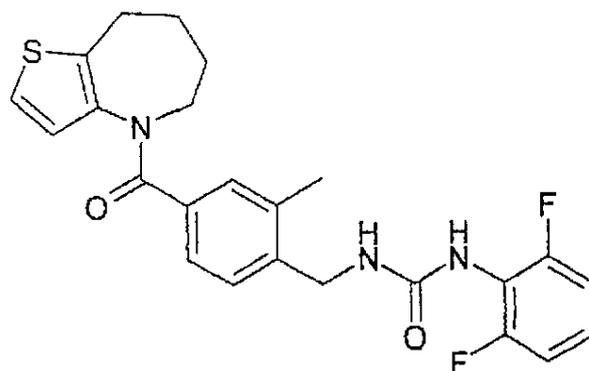
10



20

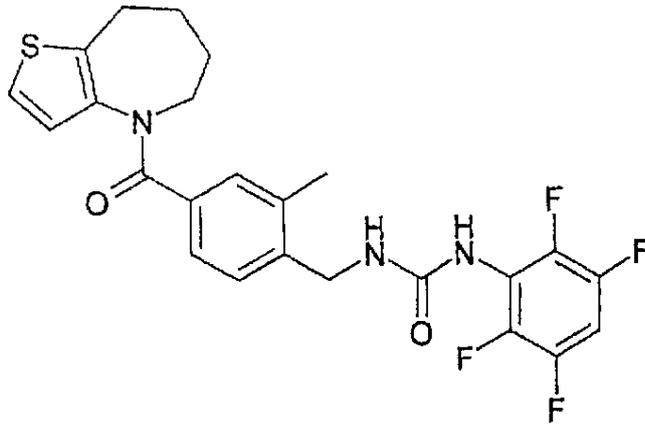


30



40

50



10

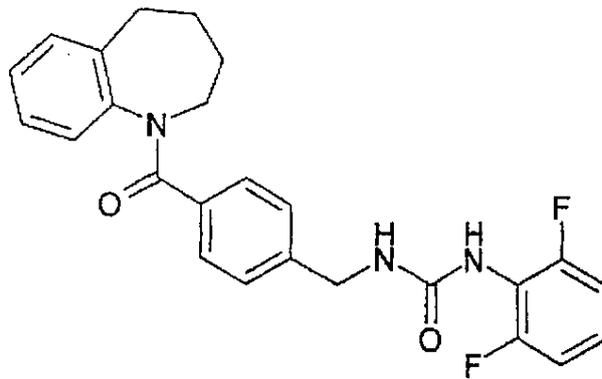
【請求項 3 3】

医薬組成物が、夜尿症、夜間多尿症、尿崩症、あるいは尿崩症から生ずる多尿症の治療用である、請求項 3 2 に記載の使用。

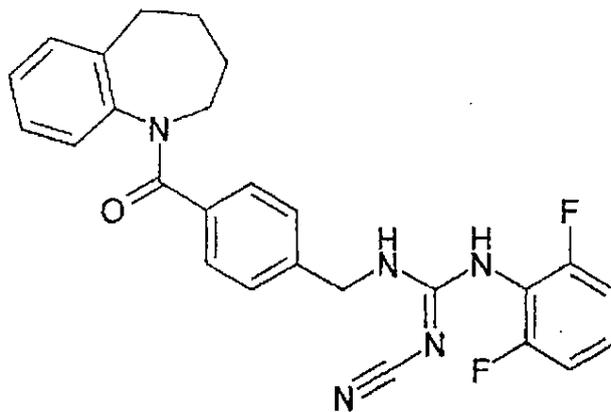
【請求項 3 4】

活性剤として、請求項 1 に記載の化合物のうち下記から選択される化合物を含む医薬組成物。

【化 5】

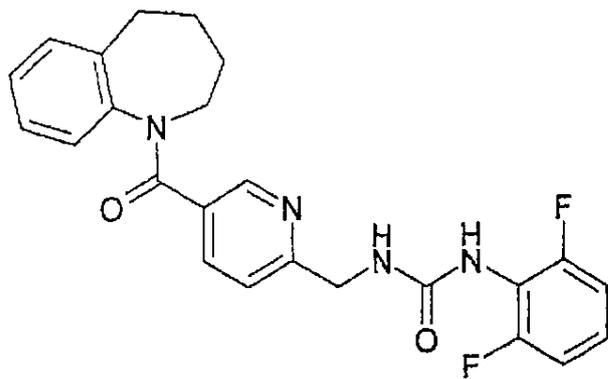


20

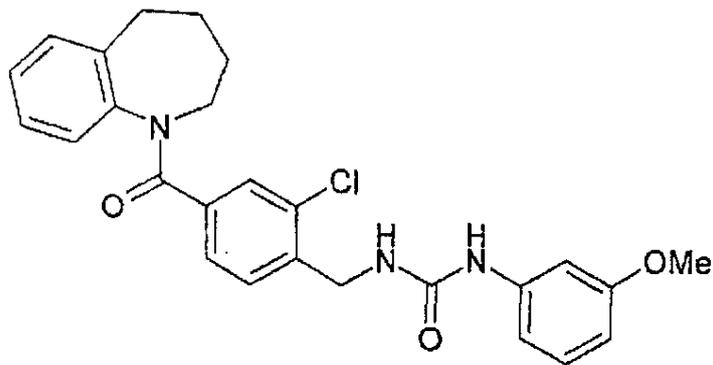


30

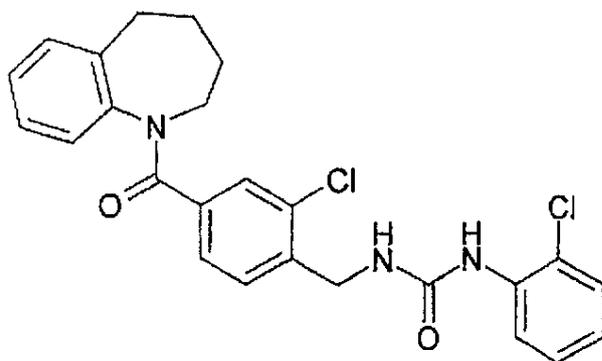
40



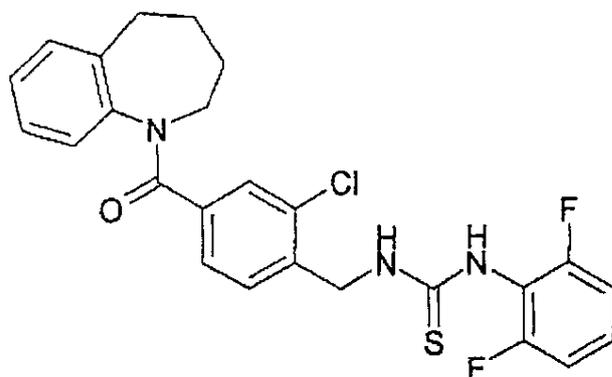
10



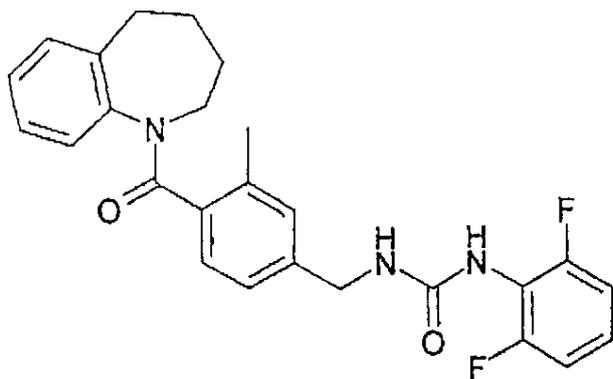
20



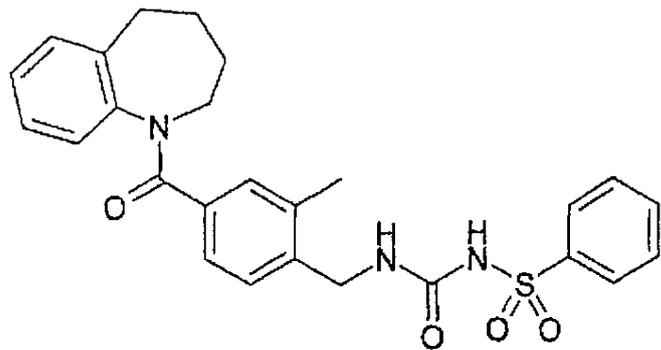
30



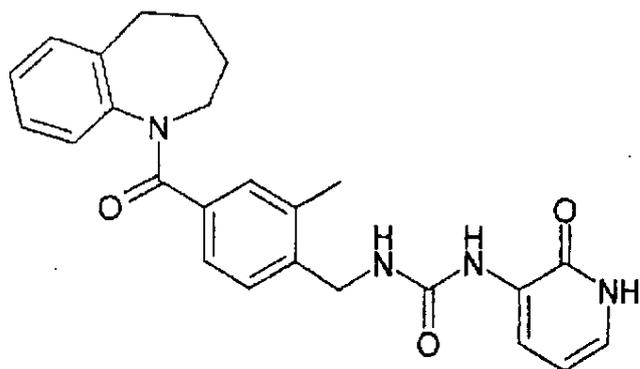
40



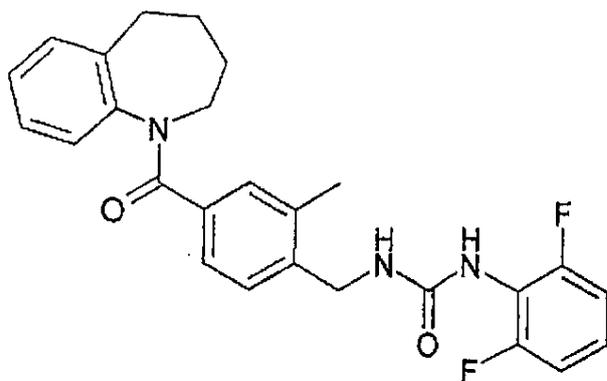
10



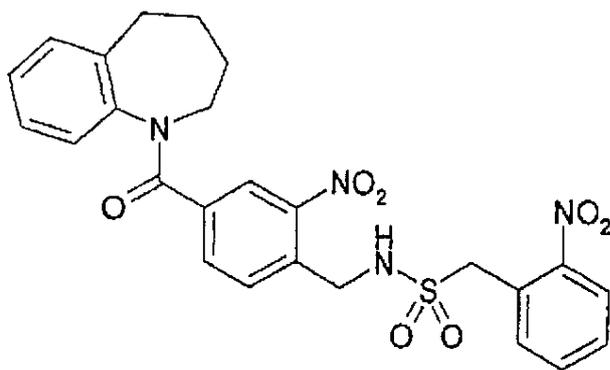
20



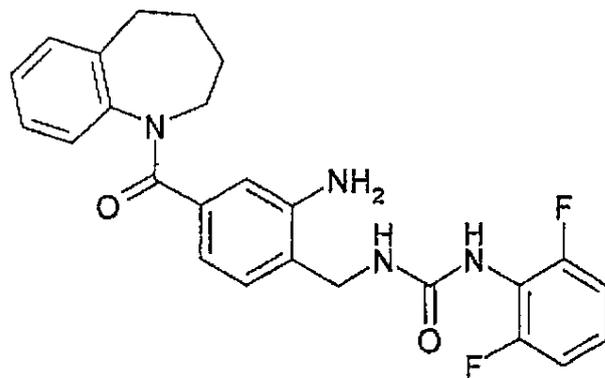
30



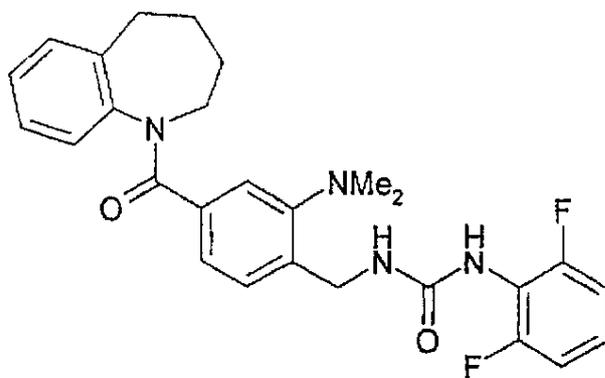
40



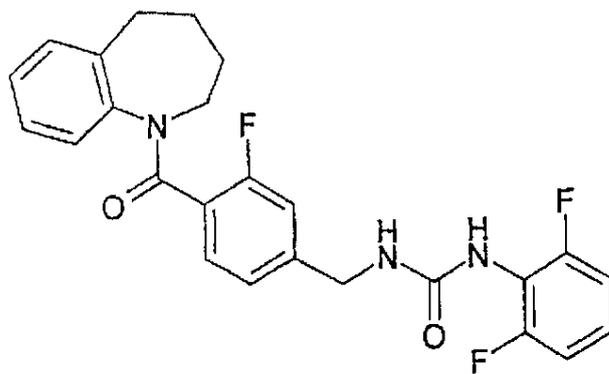
10



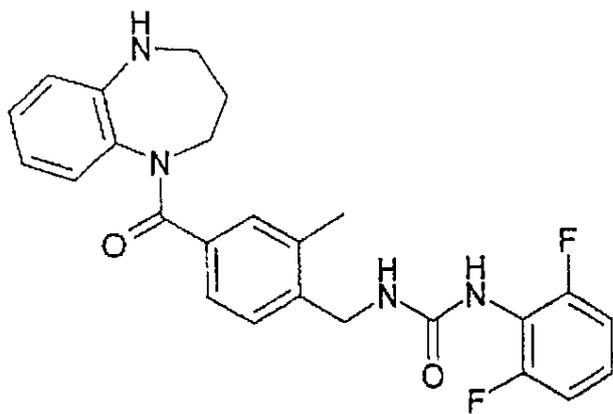
20



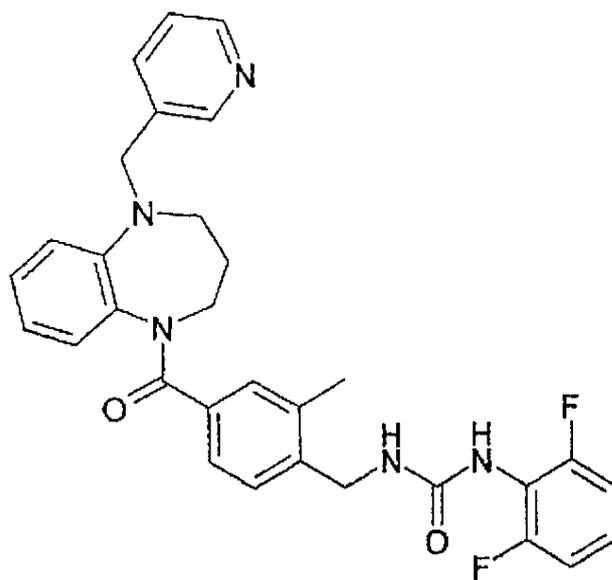
30



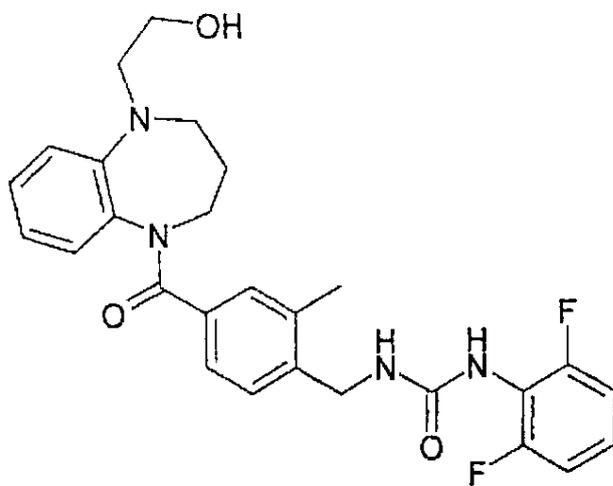
40



10

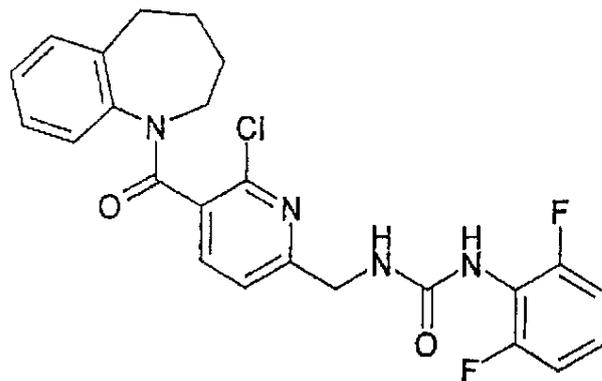
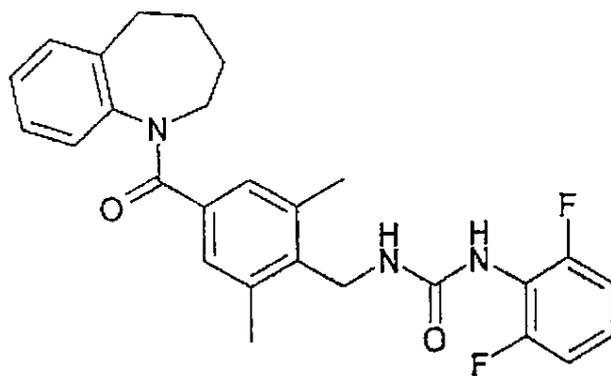
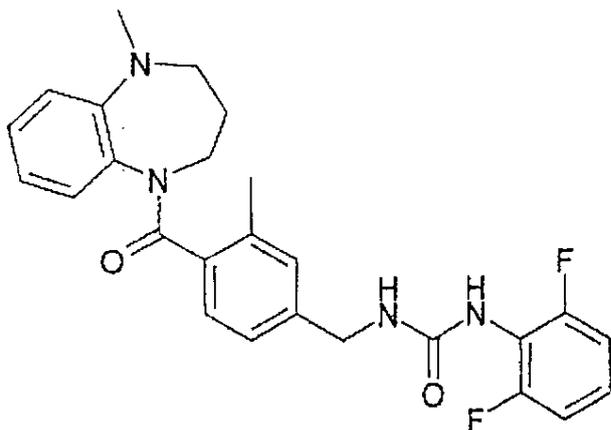
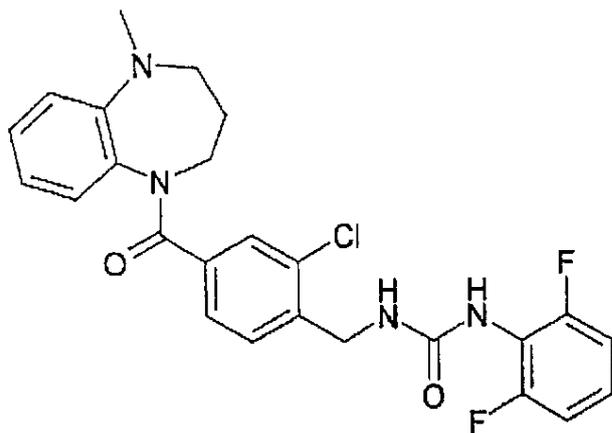


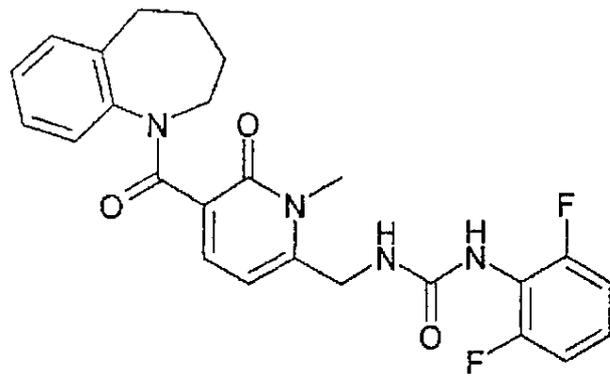
20



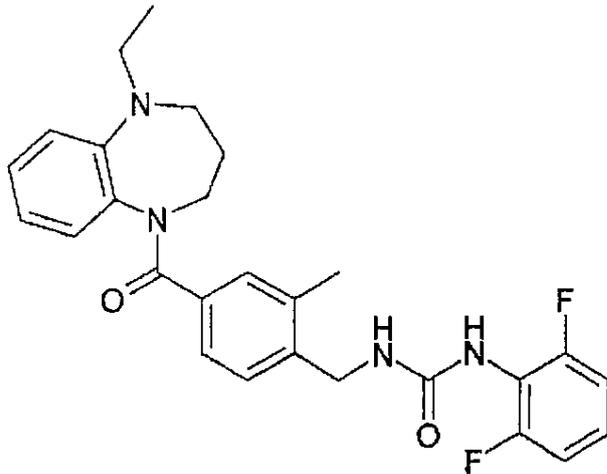
30

40

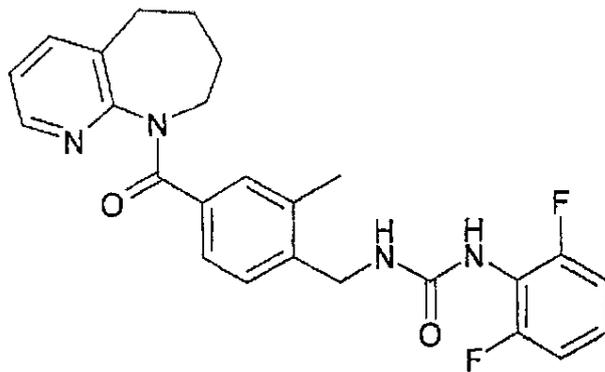




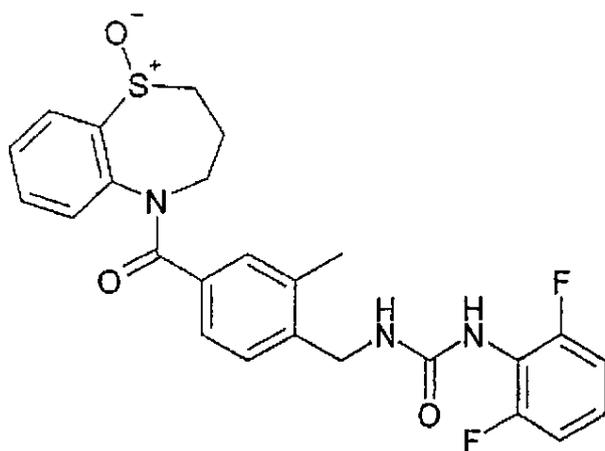
10



20

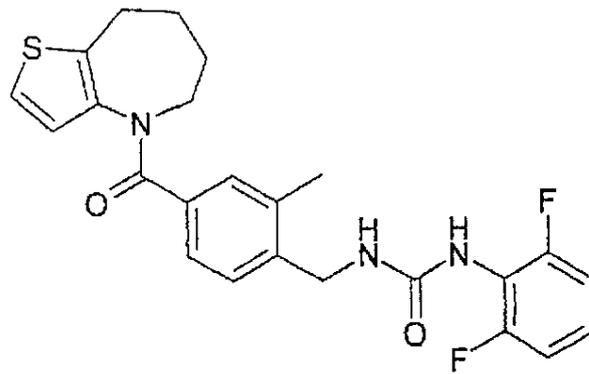


30

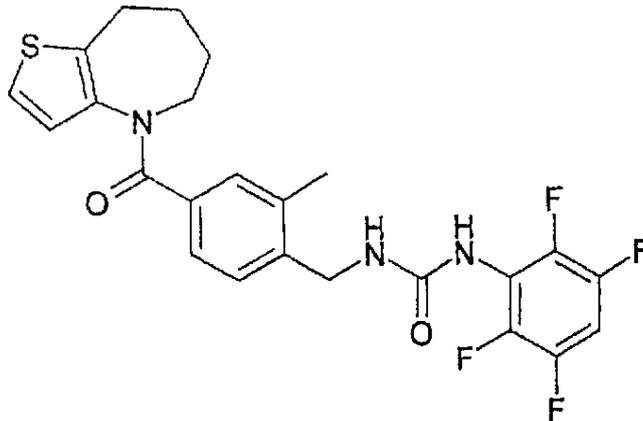


40

50



10



20

【請求項 35】

多尿症の治療用の請求項 34 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、ペプチドホルモンバソプレシンのアゴニストとして作用する新規な化学的実物の1クラスに関する。それらは腎臓からの尿排出量を減少し、それゆえ多尿症により特徴づけられるある種のヒトの疾患の治療に有効である。また、それらは尿失禁および出血性障害の抑制において有効である。

30

【0002】

発明の背景

バソプレシンは下垂体後葉により分泌されるペプチドホルモンである。それは腎臓に作用して水保持を増加させ、それゆえ尿排出量を減少させる。この理由で、バソプレシンは「抗利尿性ホルモン」として知られている。また、それは血管に作用し、ここでそれは高血圧効果を生ずる。これらの2つの作用を伝達する細胞レセプターは特性決定され、異なることが示された。抗利尿作用は普通に V_2 レセプターと呼ばれる2型バソプレシンレセプターにより伝達される。

40

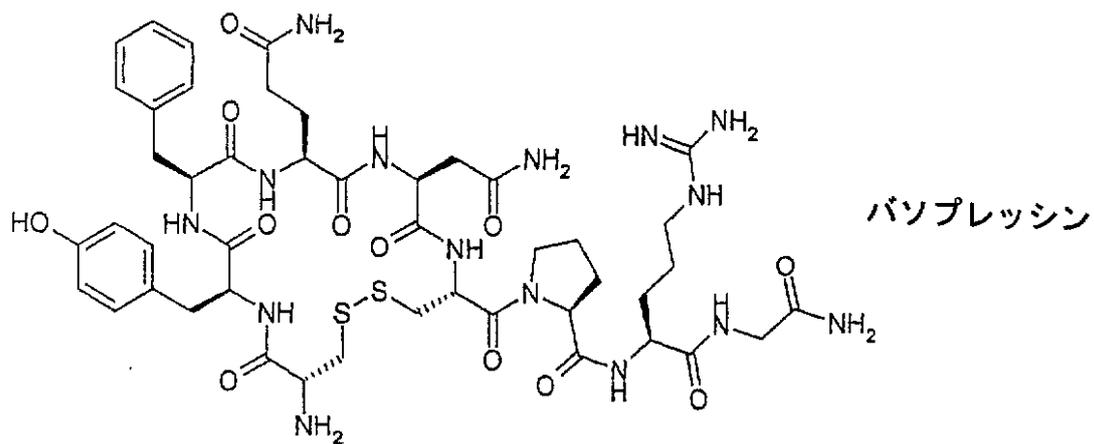
【0003】

バソプレシンと同一方法で V_2 レセプターと相互作用し、それを活性化することができる因子は、 V_2 レセプターアゴニスト(または単に V_2 アゴニスト)と呼ばれる。このような因子は抗利尿作用を有する。これらの因子が V_2 レセプターと選択的に相互作用するが、他のバソプレシンレセプターのサブタイプと相互作用しない場合、それらはバソプレシンの高血圧効果をもたないであろう。これは1つの重要な安全性の考察であり、このような因子を多尿症(これは過剰の尿産生を意味する)により特徴づけられるヒトの疾患症状の治療のために魅力的なものとする。

【0004】

【化4】

50



10

【 0 0 0 5 】

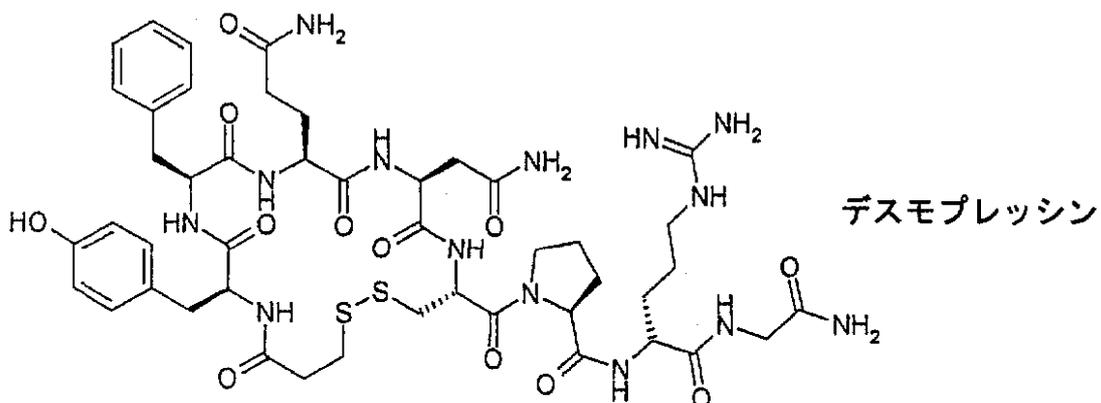
20

事実、このような因子はヒトの治療において既に使用されている。デスモプレシン(そうでなければ [1- デスアミノ、D - Arg⁸] バソプレッシン、MinirinTM、DDAVPTM、OctostimTM)は、選択的にV₂レセプターにおけるアゴニストであるバソプレッシンのペプチドアナログである。それは中枢尿崩症の治療において使用される。中枢尿崩症はバソプレッシン分泌欠乏から生ずる症状である。また、それは夜尿症の抑制において使用され、また夜間多尿症の抑制において使用することができる。しかしながら、デスモプレシンはすべての面において理想的ではない。この因子の最良の現在の合成でさえ時間がかかり、デスモプレシンは最も好都合な精製技術、例えば、結晶化が適用不可能である。結局、デスモプレシンは比較的高価である。それは非常に低い経口的生物学的利用能を有し、このパラメーターにおいて多少の変動が存在する。

30

【 0 0 0 6 】

【 化 5 】



40

【 0 0 0 7 】

50

全体的に、製造および精製が容易でありかつ高い、予測可能な経口的生物学的利用能を有する、選択的バソプレシン V_2 レセプターアゴニストの必要性が認識されている。このような性質は非ペプチド化合物を使用して得られるであろう。このような化合物の例は下記の文献に記載されている：Ogawa他、国際特許出願公開PCT/JP96/03652(W097/22591)、Failli他、PCT/US98/15487(W099/06403)、PCT/US00/46224)、およびPCT/US00/00358(W000/46227)、Dusza他、PCT/US98/15495(W099/06409)、およびSteffanおよびFailli、PCT/US00/00886(W000/46225)およびPCT/US00/00658(W000/46228)。しかしながら、これらの参考文献に開示されている化合物は理想的な薬物候補ではない。例えば、いくつかは V_2 レセプターについて中程度の選択的を有するだけであり、多数のものは、多分水性媒質中の溶解度が低いために、限界された経口的生物学的利用能を有するだけである。本発明は、よりすぐれた性質の組み合わせを有する化合物を提供する。

10

【0008】

デスモプレシンの抗利尿作用は血液の容量オスモル濃度を低下させ、そしてこれは鎌状血球の疾患の治療および予防において有効であることが示された。抗利尿作用に加えて、デスモプレシンは因子VIIIおよびフォン・ウィルブランド因子として知られている凝固タンパク質の血中濃度を増加させるために使用される。臨床的關係において、これによりデスモプレシンは血友病Aおよびウィルブランド病の治療において有効である。また、デスモプレシンは中枢神経系において効果を示すことが報告された。例えば、それはツレット病の治療において有効であり、そしてコカイン嗜癖の管理において有用であることが報告された。本発明の非ペプチドアゴニストは同様な用途に使用することができる。

20

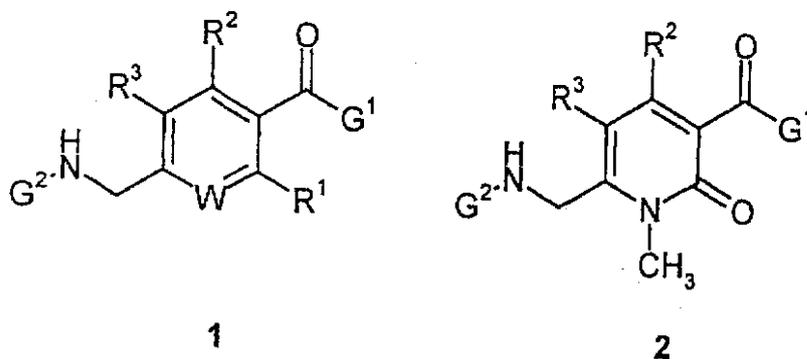
【0009】

発明の要約

本発明は、バソプレシンの非ペプチドアゴニストでありかつ V_2 レセプターサブタイプに対して選択的である、一般式1および2の1連の化合物、それらの塩および互変異性体に関する。

【0010】

【化6】



30

40

【0011】

式中、

WはNまたはC-R⁴であり、

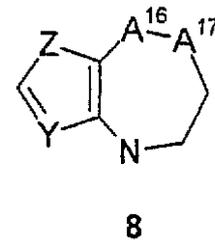
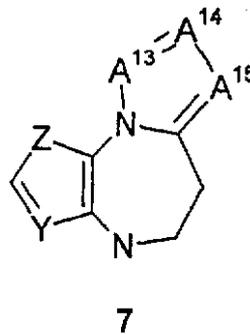
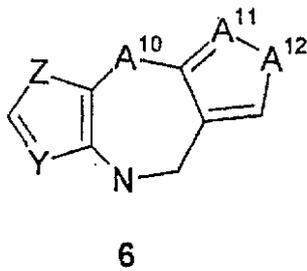
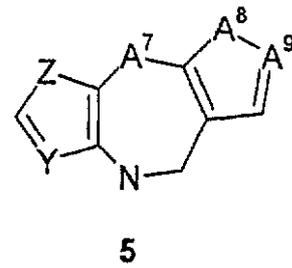
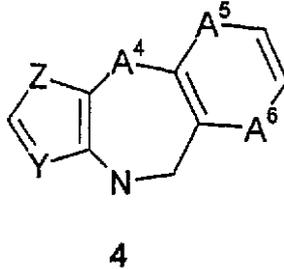
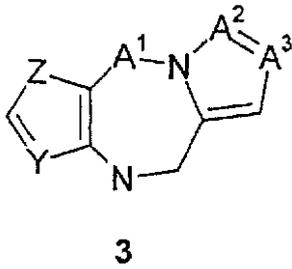
R¹~R⁴はH、F、Cl、Br、アルキル、CF₃、フェニル、OH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、NO₂およびCNから独立して選択されるか、あるいはR²およびR³は一緒になって-CH=CH-CH=CH-であることができ、

G¹は一般式3~8から選択される二環式または三環式融合アゼピン誘導体であり、

50

【 0 0 1 2 】

【 化 7 】



10

20

【 0 0 1 3 】

式中、

A^1 、 A^4 、 A^7 および A^{10} の各々は CH_2 、 O および NR^5 から独立して選択され、

A^2 、 A^3 、 A^9 、 A^{11} 、 A^{13} 、 A^{14} および A^{15} の各々は CH および N から独立して選択され、

A^5 は共有結合でありかつ A^6 は S であるか、あるいは A^5 は $N=CH$ でありかつ A^6 は共有結合であり、

A^8 および A^{12} の各々は NH 、 NCH_3 および S から独立して選択され、

A^{16} および A^{17} の両方は CH_2 であるか、あるいは A^{16} および A^{17} の一方は CH_2 でありかつ他方は $CH(OH)$ 、 CF_2 、 O 、 SO_a および NR^5 から選択され、

【 0 0 1 4 】

R^5 は H 、アルキルおよび $(CH_2)_b R^6$ から選択され、

R^6 はフェニル、ピリジル、 OH 、 O -アルキル、 NH_2 、 NH -アルキル、 N (アルキル) $_2$ 、 NO_2 、 C O_2H および CN から独立して選択され、

a は 0 、 1 または 2 であり、

b は 1 、 2 、 3 または 4 であり、

Y は CH または N であり、

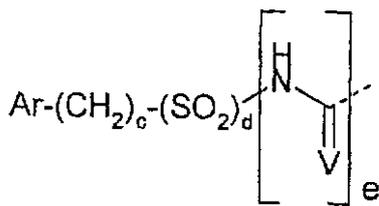
Z は $CH=CH$ または S であり、そして

G^2 は一般式9~11から選択される基であり、

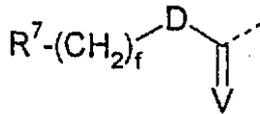
【 0 0 1 5 】

【 化 8 】

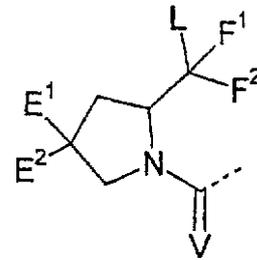
40



9



10



11

10

【0016】

式中、

Arはフェニル、ピリジル、ナフチルおよび—または多置換のフェニルまたはピリジルであり、ここで置換基はF、Cl、Br、アルキル、OH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、NO₂およびCNから独立して選択され、

20

Dは共有結合またはNHであり、

E¹およびE²の両方はH、OMeまたはFであるか、あるいはE¹およびE²の一方はOH、O-アルキル、OBn、OPh、OAc、F、Cl、Br、N₃、NH₂、NHBnまたはNHAcであり、そして他方はHであるか、あるいはE¹およびE²は一緒になって=O、-O(CH₂)_gO-または-S(CH₂)_gS-であり、

【0017】

F¹およびF²の両方はHであるか、あるいは一緒になって=Oまたは=Sであり、

LはOH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキルおよびNR⁹R¹⁰から選択され、

R⁷はH、アルキル、アルケニルおよびCOR⁸から選択され、

R⁸はOH、O-アルキル、NH₂、NH-アルキル、N(アルキル)₂、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

30

R⁹およびR¹⁰の両方はアルキルであるか、あるいは一緒になって-(CH₂)_n-または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-であり、

VはO、N-CNまたはSであり、

cは0または1であり、

dは0または1であり、

【0018】

eは0または1であり、

fは0、1、2、3または4であり、

gは2または3であり、そして

hは3、4または5であり、

40

ただしdおよびeの両方は0ではない。

さらに、本発明は、中枢尿崩症、夜尿症および夜間多尿症の治療において特に有効である、これらのバソプレシニアゴニストを含んでなる医薬組成物に関する。

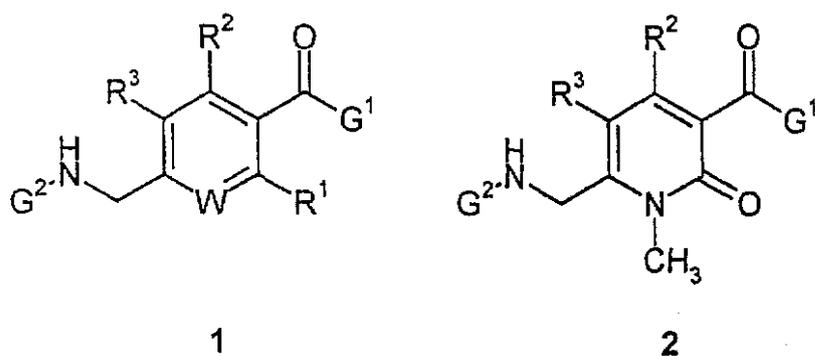
【0019】

発明の説明

第1の面において、本発明は、一般式1および2の新規な4-(アミノメチル)ベンズアミドおよび6-(アミノメチル)ニコチンアミド誘導体に関する。

【0020】

【化9】



10

【0021】

一般式1において、Wは窒素原子(N)または置換炭素原子(C - R⁴)である。置換基R¹ ~ R⁴は水素(H)、フッ素(F)、塩素(Cl)および臭素(Br)、およびアルキル、トリフルオロメチル(CF₃)、フェニル(Ph)、ヒドロキシル(OH)、アルコキシ(O - アルキル)、第一級アミノ(NH₂)、モノアルキルアミノ(NH - アルキル)、ジアルキルアミノ(N(アルキル)₂)、ニトロ(NO₂)およびシアノ(CN)基から独立して選択される。あるいは、R²およびR³は一緒になって - CH = CH - CH = CH - であることができ、こうしてそれらが結合する環と一緒にナフタレン、イソキノリンまたはイソキノリン - 3 - オン融合環系を形成する。

20

【0022】

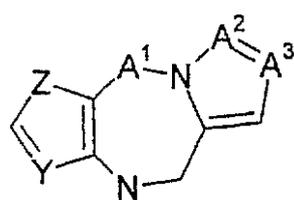
Wが窒素R¹がヒドロキシルである、一般式1の化合物を考えると、上記2つの一般式の間関係は明らかである。生ずる2 - ヒドロキシピリジンはその2 - ピリドン互変異性体として存在することもできる。この互変異性体の形態において、窒素原子はR⁴に等しい置換基を有することができ、このような化合物は一般式2により表される。

基G¹は一般式3 ~ 8から選択される二環式または三環式融合アゼピン誘導体である。それは3 ~ 8のすべてに対して共通のアゼピン環の窒素原子を通して親分子(1または2)のカルボニル基に結合して、アミド結合を形成する。

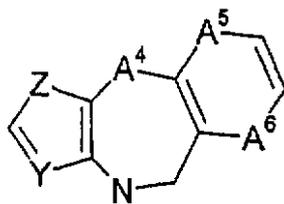
30

【0023】

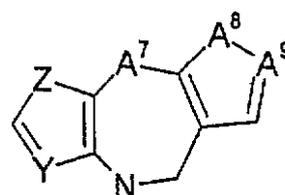
【化10】



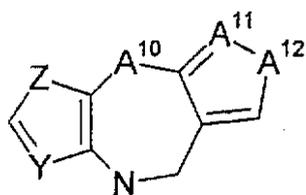
3



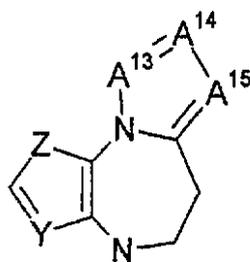
4



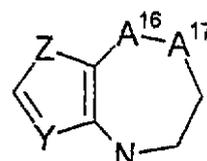
5



6



7



8

【0024】

これらの式において、 A^1 、 A^4 、 A^7 および A^{10} の各々は酸素原子(O)またはメチレン(-CH₂-)または置換イミノ(-NR⁵-)基を表す。 A^2 、 A^3 、 A^9 、 A^{11} 、 A^{13} 、 A^{14} および A^{15} の各々はメチン基(=CH-)または窒素原子(N)を表す。これらの2またはそれ以上が同一基の中に存在する場合、各々は互いに独立である。こうして、式3において、 A^2 および A^3 の両方は窒素またはメチンであることができるか、あるいは一方はメチンでありかつ他方は窒素であることができる。

【0025】

A^5 および A^6 は、 A^5 が共有結合でありかつ A^6 が硫黄原子(-S-)であり、チオフェン環を形成するか、あるいは A^5 が基-N=CH-でありかつ A^6 が共有結合であり、ピリジン環を形成するように選択される。 A^8 および A^{12} の各々はイミノ基(-NH-)、N-メチルイミノ基(-NCH₃-)または硫黄原子(-S-)を表す。 A^{16} および A^{17} の両方はメチレン基(-CH₂-)を表すか、あるいは A^{16} および A^{17} の一方はメチレン基を表しかつ他方はヒドロキシメチレン基(-CH(OH)-)、ジフルオロメチレン基(-CF₂-)、置換イミノ基(-NR⁵-)、酸素原子(-O-)、または酸化されてもよい硫黄原子(-SO_a-)を表し、ここでaは0、1または2である。

【0026】

基 R^5 は水素原子(H)、アルキル基、または基-(CH₂)_bR⁶を表し、ここでbは1、2、3または4である。基 R^6 はフェニル、ピリジル、ヒドロキシ(-OH)、アルコキシ(-O-アルキル)、第一級アミノ(-NH₂)、モノおよびジアルキルアミノ(-NH-アルキルおよびN(アルキル)₂)、ニトロ(-NO₂)、カルボキシ(-CO₂H)およびシアノ(-CN)基から選択される基を表す。Yはメチン基(=CH-)または窒素原子(=N-)を表す。Zは硫黄原子(-S-)または基CH=CHを表す。

【0027】

基 G^2 は一般式9~11から選択される。

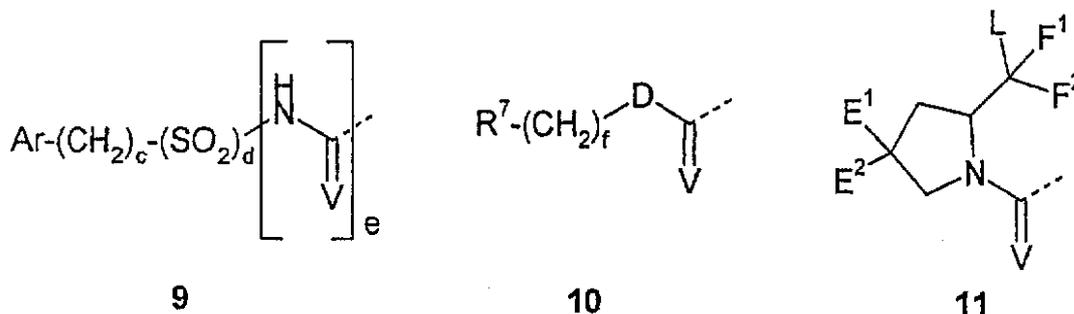
【化11】

10

20

30

40



9

10

11

10

【0028】

これらの式において、Vは酸素(=O)および硫黄(=S)原子およびシアンイミド(=N-CN)基から選択される2個の基を表す。

一般式9において、Arはフェニル、ピリジル、ナフチルおよび—または多置換のフェニルまたはピリジル基から選択される芳香族基を表し、ここで置換基はフッ素(F)、塩素(Cl)および臭素(Br)原子およびアルキル、ヒドロキシ(-OH)、アルコキシ(O-アルキル)、第一級アミノ(-NH₂)、モノ-およびジアルキルアミノ(-NH-アルキルおよびN(アルキル)₂)、ニトロ(NO₂)、カルボキシ(-CO₂H)およびシアノ(-CN)基から選択される。c、dおよびeの値は独立して0または1であり、ただしdおよびeの両方は0ではない。

20

【0029】

一般式10において、Dは共有結合またはイミノ基(-NH-)である。基 R⁷は水素原子(H)、アルキルまたはアルケニル基、または基COR⁸を表し、ここでR⁸はヒドロキシ(-OH)、アルコキシ(-O-アルキル)、第一級アミノ(-NH₂)、またはモノ-またはジアルキルアミノ(-NH-アルキルおよびN(アルキル)₂)基、またはピロリジニル(-N(CH₂)₄)およびピペリジニル(-N(CH₂)₅)から選択される環状アミノ基を表す。fの値は0、1、3または4である。

30

【0030】

一般式11において、E¹およびE²の両方は2つの1個の原子または基であり、同一であるか、あるいは異なることができるか、あるいは一緒になってそれらは2個の原子または基を表す。E¹およびE²が1個の原子または基であるとき、これらの両方は同時に水素(H)、フッ素(F)原子またはメトキシ(-OMe)基であるか、あるいは一方はフッ素(F)、塩素(Cl)または臭素(Br)原子、またはヒドロキシ(-OH)、アルコキシ(-O-アルキル)、ベンジルオキシ(-OBn)、フェノキシ(-OPh)、アセトキシ(-OAc)、アジド(-N₃)、第一級アミノ(-NH₂)、ベンジルアミノ(-NHBn)またはアセトアミド(-NHAc)基であり、そして他方は水素原子(H)である。E¹およびE²は一緒になって2個の原子または基を表すとき、これは酸素原子(=O)または、-ジオキサ-またはジチアポリメチレン基(-O(CH₂)_gO-または-S(CH₂)_gS-)であり、ここでgの値は2または3である。

40

【0031】

F¹およびF²の両方は水素(H)を表す。選択的に、それらは一緒になって酸素(=O)または硫黄(=S)を表すことができる。Lはヒドロキシ(-OH)、アルコキシ(-O-アルキル)、第一級アミノ(-NH₂)およびモノアルキルアミノ(-NH-アルキル)基および-NR⁹R¹⁰から選択される基を表し、ここでR⁹およびR¹⁰各々は同一であるか、あるいは異なることができるアルキルを表すか、あるいはそれらは一緒になってポリメチレン基(-(CH₂)_h-)(ここでhは3、4または5である)または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-を表す。

【0032】

本明細書において使用するとき、用語「アルキル」は、6個までの個の炭素原子を有する

50

、直鎖状、分枝鎖状または環状の基を包含する、飽和炭化水素を意味する。アルキル基の例は下記のものを含むが、これらに限定されない：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ネオペンチルおよびシクロヘキシル。

【0033】

本明細書において使用するとき、用語「アルケニル」はモノ不飽和炭化水素基、例えば直鎖状、分枝鎖状または環状の基を包含する。アルケニルの例は下記のものを含むが、これらに限定されない：ビニル、1-プロペニル、アリル、2-メチル-2-プロペニル、2-ブテニル、3-シクロペンテニルおよび2,3-ジメチル-2-ブテニル基。

【0034】

本発明の範囲内のある種の化合物は互変異性体として存在することができる。例えば、Wが窒素でありかつR¹およびR²がヒドロキシ基か、あるいはArがヒドロキシル基でさらに置換されたピリジルであるとき、生ずるヒドロキシピリジンはピリドン互変異性体として存在することができる。すべてのこのような互変異性体は本発明の範囲内であると考えられる。

【0035】

一般式1のある種の化合物は酸または塩基と塩を形成することができる。例えば、1または2以上の塩基性窒素原子を含有する化合物は、鉱酸および有機酸、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、クエン酸および安息香酸との付加塩を形成することができる。酸性基を含有する化合物は塩基と塩を形成することができる。このような塩の例は下記のものを含むが、これらに限定されない：ナトリウム、カリウム、トリエチルアンモニウムおよびテトラエチルアンモニウム塩。さらに、酸性基および塩基性基の両方を有する化合物は内部塩(双生イオン)を形成することができる。これらの塩が薬学上許容される限りにおいて、それらは本発明の範囲内に含まれる。

【0036】

本発明の好ましい態様は一般式1の化合物である。WがC-R⁴である、一般式1化合物はより好ましい。R¹~R⁴の少なくとも1つが水素以外である、このような化合物はなおより好ましい。R¹~R⁴の1つがメチル、塩素またはフッ素でありかつ他の3つが水素である化合物は最も好ましい。

本発明の他の好ましい態様は、一般式2の化合物である。R²およびR³の両方が水素である、一般式2の化合物はより好ましい。

【0037】

本発明の他の好ましい態様は、G¹が一般式3~7のいずれの基である、一般式1または2の化合物である。YがCHである化合物はより好ましい。Zが-CH=CH-であってベンゼノイド環を完成する化合物は、なおより好ましい。選択的に、ZはSであってチオフェン環を完成することができる。YがNであるとき、Zは-CH=CH-であってピリジン環を完成することが特に好ましい。

前述の好ましい態様において、より好ましい化合物は、G¹が一般式3の基であるもの、特にA¹がCH₂でありかつA²およびA³の両方がCHであるもの、およびG¹が一般式6の基であるもの、特にA¹¹がCH₂でありかつA¹²がSであるものは好ましい化合物である。

【0038】

本発明の他の好ましい態様は、G¹が一般式8の基である、一般式1または2の化合物である。A¹⁶およびA¹⁷がCH₂である化合物はより好ましい。A¹⁶およびA¹⁷の両方がCH₂である化合物はなおより好ましい。

本発明の他の好ましい態様は、G²が一般式9の基である、一般式1または2の化合物である。Arが一または多置換のフェニルである化合物はより好ましい。少なくとも2つハロゲン(フッ素または塩素)置換基を有するフェニル基はなおより好ましい。最も好ましくは、Arは2,6-ジフルオロフェニルである。

本発明の他の好ましい態様は、G²が一般式10の基である、一般式1または2の化合物である。R⁷がCOR⁸である化合物はより好ましい。R⁸がN(アルキル)₂である化合物は最も好ましい

10

20

30

40

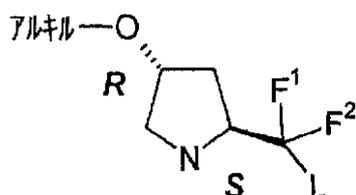
50

【 0 0 3 9 】

本発明の他の好ましい態様は、 G^2 が一般式11の基である、一般式1または2の化合物である。 F^1 および F^2 が一緒になって=Oである化合物はより好ましい。また、 E^1 および E^2 の両方がHであるか、あるいは一方がHでありかつ他方がO-アルキルである化合物は好ましい。 E^1 および E^2 の一方がHでありかつ他方がO-アルキルである化合物について、 CE^1E^2 中心における立体化学がR絶対配置を有することが好ましい。さらに、環窒素に隣接する立体化学がS絶対配置を有することが好ましい。これらの立体配置を下に例示する。

【 0 0 4 0 】

【 化 1 2 】



10

20

【 0 0 4 1 】

前述の好ましい態様の特徴が互いに独立である程度に、それらをより好ましい態様において組み合わせることができる。こうして、本発明の高度に好ましい態様は、Wおよび $R^1 \sim R^4$ について好ましいオプションを G^1 および G^2 について好ましいオプションと組み合わせた化合物である。

本発明の最も好ましい態様は、下記から選択される化合物である。

【 0 0 4 2 】

1 - (4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン、 30

1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチルベンゾイル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - (3 - ピリジル)メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 5 - エチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン、

4 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロチエノ[3,2-b]アゼピン、

【 0 0 4 3 】

1 - (3 - クロロ - 4 - (3 - (メチルオキシカルボニル)プロパノイルアミノメチル)ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン、 40

1 - (2 - メチル - 4 - (5 - (3 - ピリジルメチル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジル) - 3 - (メチルオキシカルボニル)尿素、

1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

【 0 0 4 4 】

50

(4R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 4 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド

(4R) - 4 - メトキシ - 1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 4 - メトキシ - 1 - (3 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

【 0 0 4 5 】

(4R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン - 4 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 1 - (4 - (10,11 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2,1 - c] (1,4)ベンゾジアゼピン - 10 - イルカルボニル) - 2 - メチルベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (10,11 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2,1 - c] (1,4)ベンゾジアゼピン - 10 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、

(4R) - 1 - (4 - (10,11 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [2,1 - c] (1,4)ベンゾジアゼピン - 10 - イルカルボニル) - 2 - メチルベンジルカルバモイル) - 4 - メトキシ - L - ピロリン - N,N - ジメチルチオアミド。

【 0 0 4 6 】

この組の化合物において、性質の最適なバランスを示す2つは1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミド、および(4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - ピロリン - N,N - ジメチルアミドである。

【 0 0 4 7 】

さらに、本発明は、活性成分として前述の化合物を含んでなる医薬組成物に関する。組成物は、また、第2薬剤、例えば、鎮痙剤またはカリウムチャンネルブロッカーを含むことができ、これらの薬剤は膀胱機能障害を軽減することがこの分野において知られている。好ましくは、組成物はただ1つの活性成分を含む。組成物は、結合剤、増量剤、分散剤、溶媒、安定剤およびその他から選択される賦形剤を含み、このような賦形剤は一般にこの分野において知られている。

【 0 0 4 8 】

使用する賦形剤は処方物の意図する特質に依存し、引き続いて、このような特質は意図する投与経路に依存する。投与は経口的、経粘膜的(例えば、舌下的、経類的、鼻内、経膈的および経直腸的)、経皮的であるか、あるいは注射(皮下、筋肉内および静脈内)によることができる。経口的投与は一般に好ましい。経口的投与のために、処方物は錠剤またはカプセル剤であろう。他の処方物は、乾燥粉末、溶液、懸濁液、坐剤およびその他を包含する。

【 0 0 4 9 】

それ以上の面において、本発明は、ある種のヒトの生理学的機能障害を治療または抑制する方法に関する。この方法は、このような治療を必要とする患者に、活性成分として前述の化合物を含有する医薬組成物の有効量を投与することを含む。化合物は尿排出量を減少させる作用をし、それゆえ本発明の方法は尿排出量の増加が寄与因子である、すべての症状に適用することができる。また、化合物は因子VIIIおよびフォン・ウィルブランド因子として知られている血液凝固タンパク質の産生を増加させ、それゆえ出血性障害を治療することができる。

10

20

30

40

50

【0050】

好ましい態様において、治療する症状は中枢尿崩症である。これは生理学的に活性なバソプレシンを産生し、分泌する体の不能により引き起こされる症状であり、その結果水の再吸収が大きく減少し、大きい体積の尿が産生される。

他の好ましい態様において、治療する症状は夜尿症である。これは個体が睡眠している間における膀胱が空になることとして定義される。それは主として子供に影響を与える症状であり、そして多数の因子をその病因に関係づけることができる。

他の好ましい態様において、治療する症状は夜間多尿症である。これは夜の間に個体が目覚め、膀胱を空にすることを必要とするために十分な尿の産生として定義される。再び、この症状は多数の因子の結果であることがある。

10

【0051】

他の好ましい態様において、治療する症状は尿失禁である。この症状は、一部分、膀胱の能力およびコントロールが減少するために、膀胱を頻繁に空にしないかぎり、不随意の排尿が起こることにより特徴づけられる。尿失禁は2つの症状、すなわち、ストレス性尿失禁および切迫尿失禁に分割される。多数の病因学的因子が関係すると考えられる。本発明による治療は、尿失禁の被検者を数時間の乾燥期間に付すことができるように、膀胱を空にする(「排尿を遅延する」)必要性を遅延するために特に有効である。このような排尿の遅延は、また、非尿失禁集団、例えば、延長した期間にわたる会合を行わなくてはならない人々のために有効であることがある。

【0052】

他の好ましい態様において、治療する症状は血友病Aまたはフォン・ウィルブランド病である。これは因子VIIIまたはフォン・ウィルブランド因子が減少し、個体が延長した出血に悩まされる症状である。

他の好ましい態様において、組成物を外科手術(歯科的な外科手術を包含する)前に投与して、血液の凝固を増加させ、こうして手術の血液損失を減少させる。

20

【0053】

本発明の組成物の投与は、一般に、医師の抑制下に実施されるであろう。医師は、患者の身体的症状および治療目標を考慮して、組成物の投与量および投与スケジュールを決定する。成人の糖尿病について、典型的な投与量は、単一の錠剤または4個の錠剤/日として、50 mg~1 gの活性化化合物/日である。非経口的投与は全身的循環の中に治療剤を送達させることにおいていっそう効率的であるので、経口的経路以外の投与経路について、化合物の量は減少されるであろう。フォン・ウィルブランド病および血友病Aの治療のために、化合物の量を尿崩症の治療よりも多くすることが必要であろう。

30

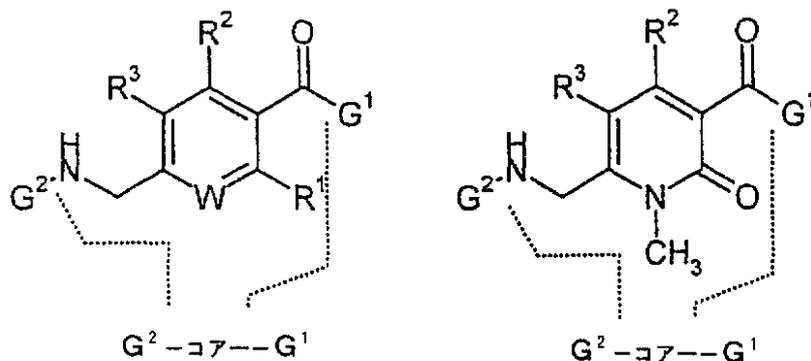
【0054】

本発明の化合物は一般にこの分野において知られている方法により製造することができる。一般式1および2の化合物は、3つの結合されたフラグメント、G¹およびG²と、中心の芳香族部分(これはここにおいて「コア」と呼ぶ)とから構成されていると考えることができる。一般に、3つの式に対応する試薬を別々に製造し、次いで合成の後の段階において組み合わせる。

【0055】

【化13】

40



10

【0056】

種々の基および置換基のいくつかの例はこの組立てに不適合性であり、それゆえ保護基を必要とするであろう。保護基の使用はこの分野においてよく知られている(例えば、下記文献を参照のこと、"Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, Wiley-Interscience, 1981)。保護を必要とすることがある特定の基は、アミン(アミドまたはカルバメートとして保護される)、アルコール(エステルまたはエーテルとして保護される)およびカルボン酸(エステルとして保護される)。論考を目的として、このような保護基は必要に応じて所定位置に存在すると仮定する。

20

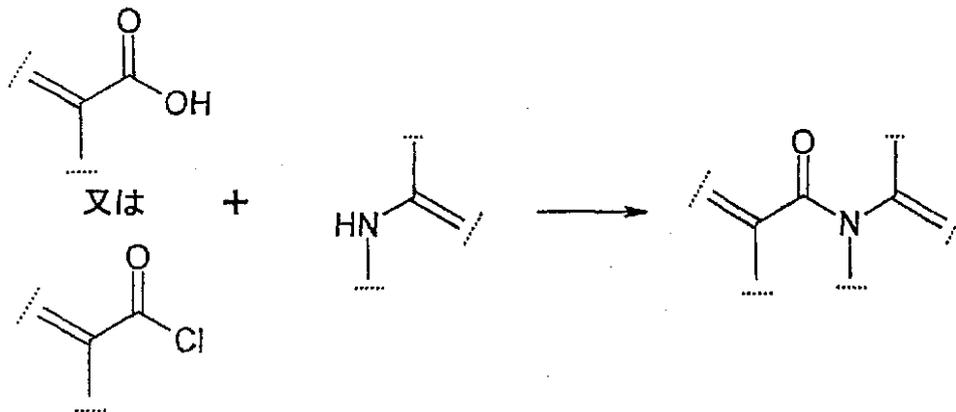
【0057】

3つのフラグメントを2つの戦略に従い組み合わせて、式1および2の化合物を形成する。第1において、 G^1 およびコアに対応するフラグメントを結合して、コア- G^1 に対応するフラグメントを形成し、次いでこれをフラグメント G^2 と組み合わせる。第2において、コアおよび G^2 に対応するフラグメントを結合して、 G^2 -コアに対応するフラグメントを形成し、次いでこれをフラグメント G^1 と組み合わせる。フラグメント G^1 とコアフラグメントとの縮合に関する化学およびコアフラグメントとフラグメント G^2 との縮合に関する化学は、どの戦略を使用しても同一であろう。

30

【0058】

【化14】

断片コア—G¹の形成

10

【0059】

このフラグメントの合成は2つの部分間のアミド結合の形成を必要とする。このタイプの反応はこの分野においてよく知られている。最も好都合には、コアフラグメントに対応する酸塩化物はG¹アゼピン環の遊離第二級アミノ基との反応を可能とする。一般に、このような反応は非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドを温室またはそれより低い温度において実行される。通常、第三級アミン塩基、例えば、トリエチルアミンまたはジメチルアミノピリジンを添加する。あるいは、ペプチド化学分野におけるアミド結合の形成のために開発された多数の試薬の1つを使用して、コアフラグメントに対応するカルボン酸を第二級アミノ基と縮合させる。

20

【0060】

このような試薬の例はDCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、BOP((ベンゾチアゾル-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、PyBOPTM((ベンゾチアゾル-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、PyBroPTM(プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)およびHBTU(0-(ベンゾチアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)である。また、他の試薬が知られている。合成法の詳細は選択した特定の試薬に依存するであろうが、一般に前述したように非プロトン性溶媒および第三級アミン塩基の使用を包含する。試薬をカルボン酸とアゼピンとの混合物に添加するか、あるいはカルボン酸および試薬を前もって混合して反応性中間体(これは単離しない)を生成し、これにアゼピンを添加する。

30

【0061】

フラグメントG²-コアの形成

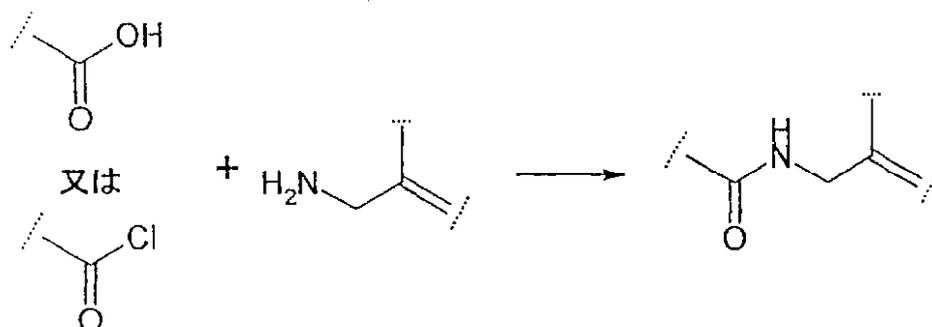
G²の特質に依存して、G²-コア結合はアミドまたはチオアミド、スルホンアミド、尿素またはチオ尿素、スルホニル尿素またはスルホニルチオ尿素、またはシアノアミド、シアノキニジンまたはスルホニルシアノキニジンの一部分であることができる。G²-コア結合の形成に関係する化学はこれらの各々について異なる。

40

【0062】

【化15】

(i.a) アミド [$G^2=10$, $D=$ 共有結合, $V=O$]



10

【0063】

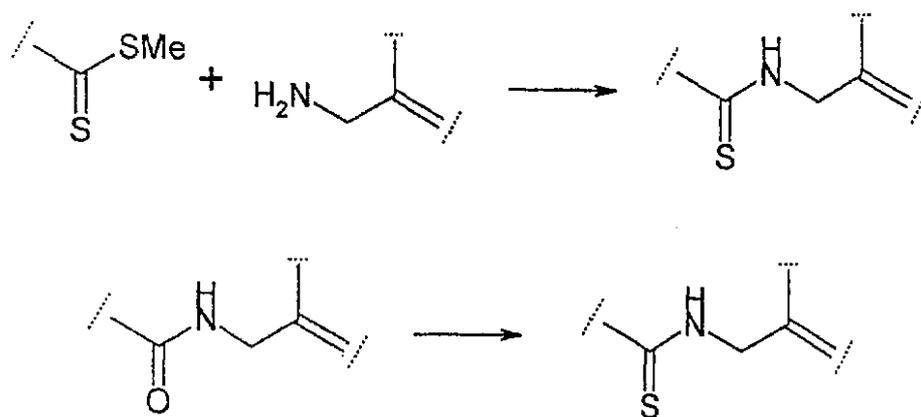
これらの化合物は、フラグメント G^2 に対応するカルボン酸または酸塩化物をコアフラグメントの第一級アミノ基と反応させることによって、製造することができる。反応条件は一般にコア - G^1 結合の形成について記載した条件に類似するが、ただし第一級アミンはアゼピン窒素よりも反応性であるので、より低い温度およびより短い反応時間を使用することができる。

20

【0064】

【化16】

(i.b) チオアミド [$G^2=10$, $D=$ 共有結合, $V=S$]



30

40

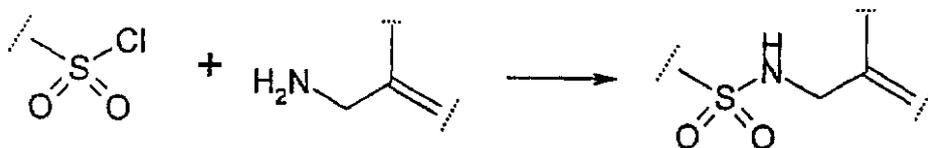
【0065】

これらの化合物は、上記対応するアミドについて記載した方法に類似する方法において、適当なチオカルボニル化合物、例えば、ジチオエステル(RCS_2R')を第一級アミンと反応させることによって製造することができる。選択的に、それらはラウエッソン試薬(Lawesson's reagent)との反応により対応するアミド($V=O$)から製造することができる。

50

【 0 0 6 6 】

【 化 1 7 】

(ii.a) スルホンアミド $[G^2=9, d=1, e=ゼロ]$ 

10

【 0 0 6 7 】

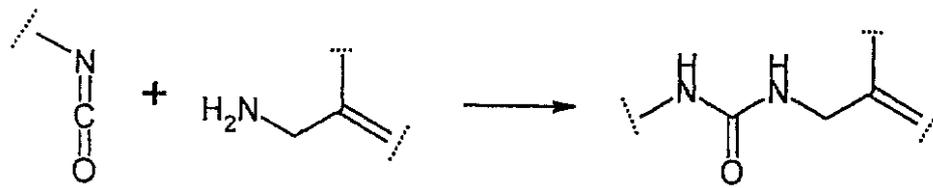
これらの化合物は、一般に、 G^2 フラグメントに対応するスルホニル塩化物をコアフラグメントの第一級アミンと反応させることによって製造される。この反応は、一般に、アミドを生成するカルボン酸塩化物と第一級アミンとの反応について前述した条件に類似する条件下に実施される。

20

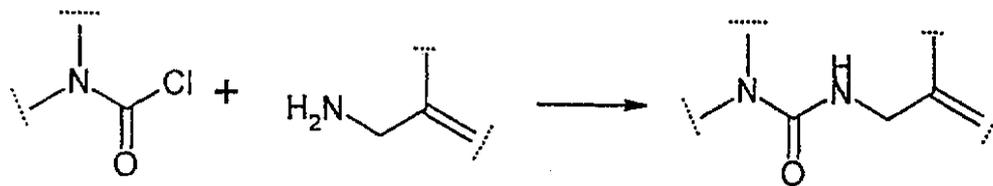
【 0 0 6 8 】

【 化 1 8 】

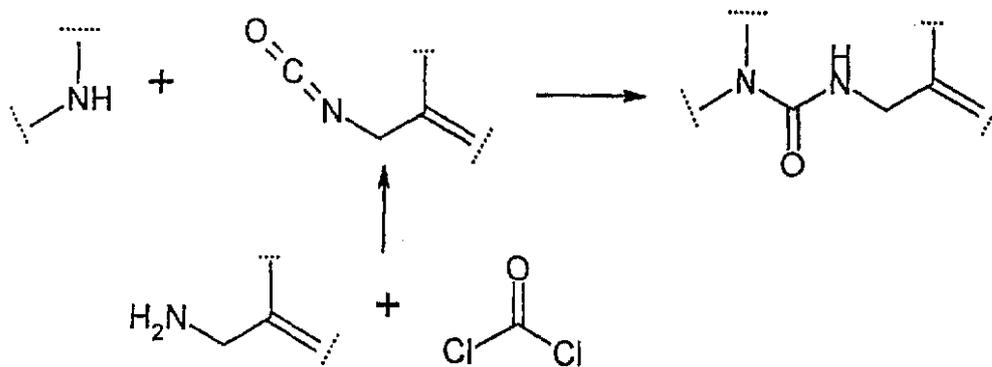
(iii. a) 尿素 [$G^2=9$, $d=0$, $e=1$, $V=O$;
 $G^2=10$, $D=NH$, $V=O$; $G^2=11$, $V=O$]



10



20



30

【0069】

これらの化合物は、アミンをイソシアネートまたはその等価体との反応により製造することができる。尿素官能基の対称性のために、どの成分をアミンとして作用させるか、そしてイソシアネートとして作用させるかを選択することができる。最も簡単には、 G^2 が9または10の基であるとき、対応するイソシアネートは容易にアクセス可能である。それは、追加の試薬を必要としないで非プロトン性溶媒の中で、コアフラグメントの第一級アミンと好都合に反応させることができる。

40

【0070】

G^2 が11の基であるとき、イソシアネートを利用することができず、そして塩化カルバモイルをその代わりに使用することができる。塩化カルバモイルは、一般に、対応する第二級アミンをホスゲンまたは等価試薬、例えば、ジホスゲンまたはトリホスゲンで処理することによって、使用直前に製造される。選択的に、カルボニルジイミダゾールを使用すると、カルバモイルインダゾールが生成し、これを塩化カルバモイルの代わりに使用することができる。塩化カルバモイルと第一級アミンとの反応は、一般に、第三級アミンを添加して生成する塩化水素を中和することが必要である。

【0071】

ある場合において、コアフラグメントに対応する第一級アミンをホスゲン(またはカルボ

50

ニルカーボジイミド)で処理してイソシアネートを生成させることが好ましいことがあり、これは引き続いてG²フラグメントに対応する第一級または第二級アミンと反応させることができる。

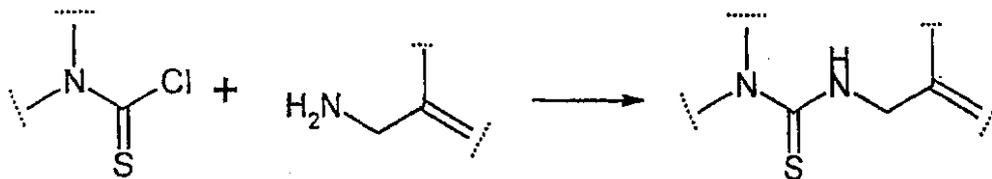
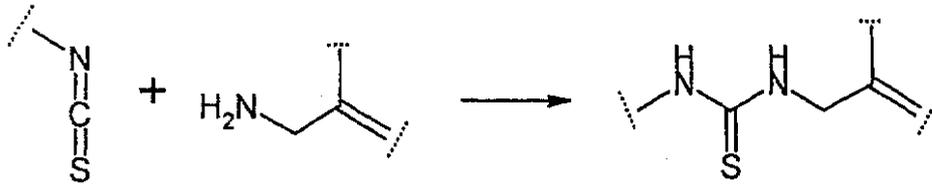
【0072】

【化19】

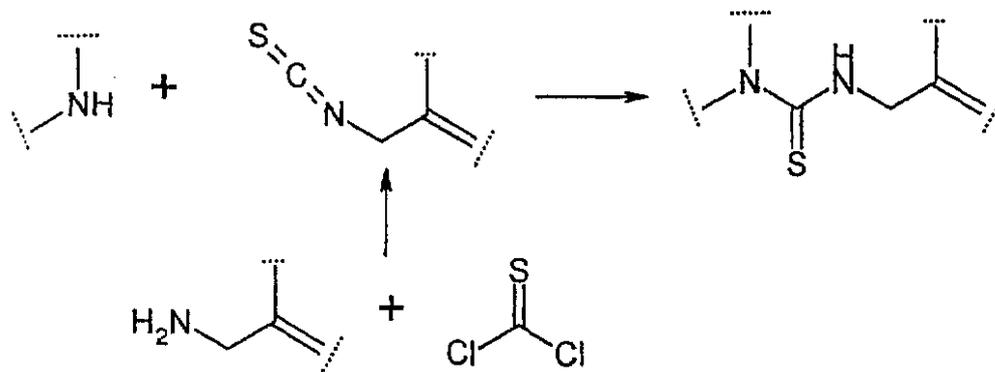
(iii. b) チオ尿素 [G²=9, d=ゼロ, e=1, V=S ;

G²=10, D=NH, V=S ; G²=11, V=S]

10



20



30



40

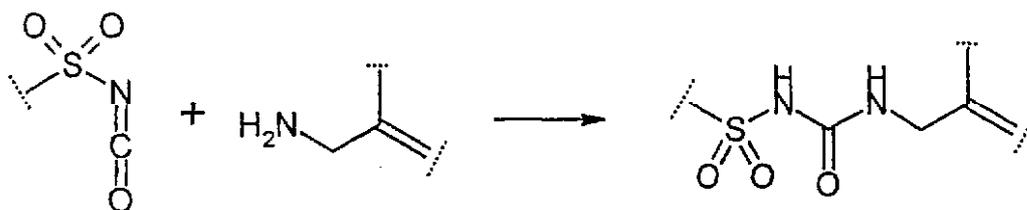
【0073】

これらの化合物は、尿素について前述した方法に類似する方法により、単に対応するイソチオシアネートおよびチオホスゲン化合物を使用することによって製造することができる。

【0074】

50

【化20】

(iv.a) スルホニル尿素 $\{G^2=9, d=1, e=1, V=O\}$ 

10

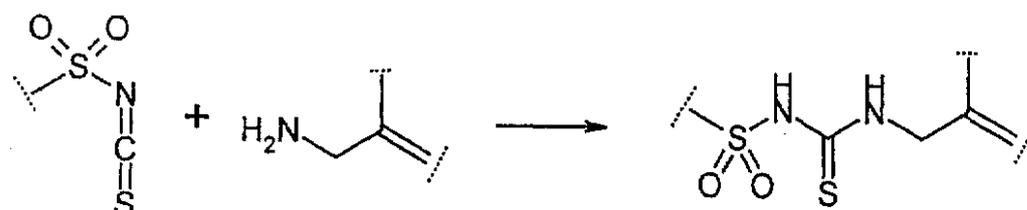
【0075】

これらの化合物は、コアフラグメント対応する第一級アミンを適当なスルホニルイソシアネートと反応させることによって製造することができる。反応条件は、尿素を製造するアミンとイソシアネートとの反応について前述した条件に類似する。

【0076】

【化21】

20

(iv.b) スルホニルチオ尿素 $\{G^2=9, d=1, e=1, V=S\}$ 

30

【0077】

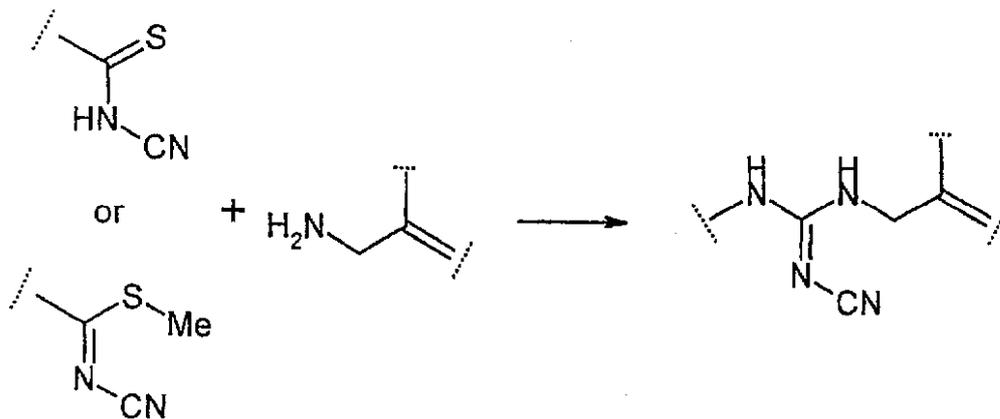
これらの化合物は、スルホニル尿素と同様に、コアフラグメントに対応する第一級アミンを適当なスルホニルイソチオシアネートと反応させることによって製造することができる。

【0078】

【化22】

40

(v.a) シアノアミジン [$G^2=10$, $D=共有結合$, $V=N-CN$]



10

20

【0079】

これらの化合物は、コアフラグメントの第一級アミンを G^2 フラグメントに対応するN-シアノチオアミドまたはN-シアノチオイミデートと反応させることによって製造することができる。

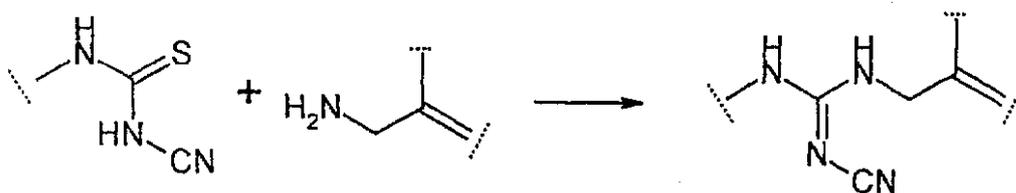
【0080】

【化23】

(v.b) シアノグラニジン [$G^2=9$, $d=ゼロ$, $e=1$, $V=N-CN$;

$G^2=10$, $D=NH$, $V=N-CN$; $G^2=11$, $V=N-CN$]

30



40

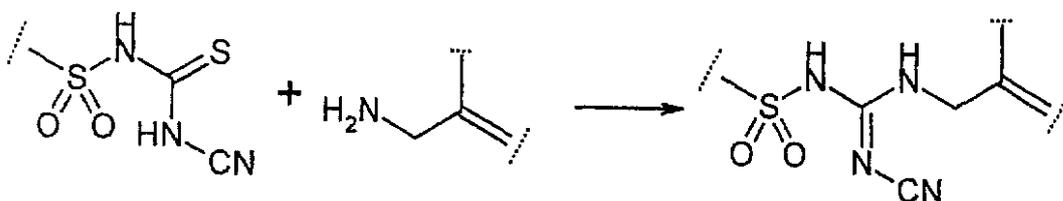
【0081】

これらの化合物は、コアフラグメントの第一級アミンを G^2 フラグメントに対応するシアノチオ尿素とカーボジイミドの存在下に反応させることによって製造することができる。

【0082】

【化24】

(v.c) スルホニルシアノグラニジン [$G^2=9$, $d=1$, $e=1$, $V=N-CN$]



10

【 0 0 8 3 】

これらの化合物は、コアフラグメントの第一級アミンを G^2 フラグメントに対応するN-スルホニル-N'-シアノチオ尿素とカーボジイミドの存在下に反応させることによって製造することができる。

フラグメントに対応する試薬は商業的に入手可能であるか、あるいは文献に記載されている方法により製造することができる。特に関係する主要な参考文献は下記のものを含む：

20

【 0 0 8 4 】

G^1 についての融合アゼピン誘導体の合成：

Aranapakam他、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993、1733；Artico他、Farmaco. Ed. Sci. 24、1969、276；Artico他、Farmaco. Ed. Sci. 32、1977、339；Chakrabarti他、J. Med. Chem. 23、1980、878；Chakrabarti他、J. Med. Chem. 23、1980、884；Chakrabarti他、J. Med. Chem. 32、1989、2573；Chimirri他、Heterocycles 36、1993、601；Grunewald他、J. Med. Chem. 39、1996、3539；Klunder他、J. Med. Chem. 35、1992、1887；Liegeois他、J. Med. Chem. 37、1994、519；Olagbemiro他、J. Het. Chem. 19、1982、1501；Wright他、J. Med. Chem. 23、1980、462；Yamamoto他、Tet. Lett. 24、1983、4711；および国際特許出願公開No. W099/06403。

30

【 0 0 8 5 】

G^2 についてのアミジン転移試薬の合成、 $V=N-CN$

Mestres他、Synthesis 1980、755；Peterson他、J. Med. Chem. 21、1978、773；およびCord、J. Chem. Soc. 1984、1620。

$G^2=11$ の基についてのピロリン誘導体の合成

Dugave他、Tet. Lett. 39、1998、1169；Petrillo他、J. Med. Chem. 31、1988、1148；およびSmith他、J. Med. Chem. 31、1988、875。

下記の非限定的実施例により、以上の一般的説明をさらに例示する。

【 0 0 8 6 】

実施例

略号

下記の略号を使用した。

AIBN	アゾ - ビス - (イソブチロニトリル)
BOC	t - ブチルオキシカルボニル
(BOC) ₂ O	ジ - t - ブチルジカルボネート
DMF	ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
IPA	イソプロパノール
M.S.	質量スペクトル

40

50

NBS N - プロモスクシンイミド
 pet. ether 石油エーテル、60 ~ 80 において沸騰する画分
 THF テトラヒドロフラン
 WSCDI 水溶性カーボジイミド

【 0 0 8 7 】

中間体の製造

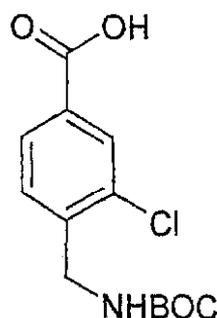
フラグメントG¹およびG²に対応する試薬は商業的に入手可能であるか、あるいは特定の実施例に詳細に説明されている以外、発表された方法により製造することができる。コアフラグメントに対応する試薬は下に詳細に説明するように製造した。

【 0 0 8 8 】

実施例 A . 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 3 - クロロ安息香酸

【 0 0 8 9 】

【 化 2 5 】



【 0 0 9 0 】

A1 . メチル4 - プロモメチル - 3 - クロロベンゾエート

四塩化炭素 (50 ml) 中のメチル3 - クロロ - 4 - メチルベンゾエート (5.0 g、27.1 mmol) の溶液に、NBS (5.8 g、32.0 mmol) およびAIBN (0.442 g、2.70 mmol) を添加した。この混合物を18時間還流撹拌した。この混合物を温室に放冷し、次いで真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 0 : 100 ~ 5 : 95) により精製した ; 収量5.96 g (84%) 。

【 0 0 9 1 】

A2 . 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 3 - クロロ安息香酸

エタノール (170 ml) 中のアンモニアの飽和溶液に、実施例 A 1 からのメチル4 - プロモメチル - 3 - クロロベンゾエート (5.5 g、20.9 mmol) を添加した。この混合物を温室において1時間撹拌し、次いで真空濃縮した。残留物をジエチルエーテルで粉砕し、生ずる白色結晶を濾過し、さらにジエチルエーテルで洗浄した。水 (100 ml) 中のこの固体の溶液に、ジオキサン (100 ml) 中の (BOC)₂O の溶液および水 (100 ml) 中の水酸化ナトリウム (1.86 g、46.0 mmol) の溶液を添加した。この混合物を温室において18時間撹拌し、次いで真空濃縮した。水性残留物をクエン酸で酸性化し、クロロホルム / IPA で抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた ; 収量2.8 g (67%) 。

【 0 0 9 2 】

実施例 B . 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 3 - ニトロ安息香酸

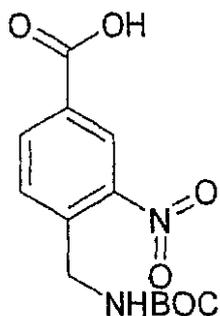
【 化 2 6 】

10

20

30

40



10

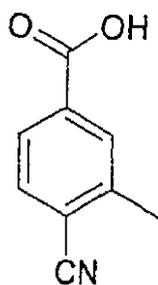
4 - ブロモメチル - 3 - ニトロ安息香酸 (4.75 g、18.2 mmol) を実施例 A2 の方法に従い反応させると、黄色固体状物が得られた；収量 2.6 g (49%)。

【 0 0 9 3 】

実施例 C . 4 - シアノ - 3 - メチル安息香酸

【 化 2 7 】

20



30

【 0 0 9 4 】

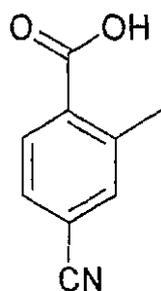
- 78 において窒素雰囲気下に THF (100 ml) 中の 4 - ブロモ - 2 - メチルベンゾニトリルの溶液に、n - ブチルリチウムの 2.5 M の溶液 (4.48 ml、11.2 mmol) を滴下した。この混合物を - 78 において 1 時間攪拌し、次いで THF (50 ml) 中の固体二酸化炭素 (5 g) 上に注いだ。この混合物を温室に放温した。水 (200 ml) を添加し、この混合物をジエチルエーテルで抽出した (3 回)。水性層を濃 HCl の添加により酸性化し、クロロホルムで抽出した (3 回)。一緒にしたクロロホルム抽出液を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量 1.2 g (73%)。

40

【 0 0 9 5 】

実施例 D . 4 - シアノ - 2 - メチル安息香酸

【 化 2 8 】



10

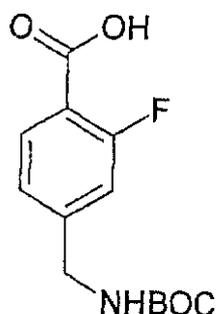
4 - ブロモメチル - 3 - メチルベンゾニトリル (2.0 g、10.2 mmol) を実施例 C の方法に従い反応させると、黄色固体状物が得られ、これをヘキサンで粉碎し、濾過した；収量 0.96 g (59%)。

【 0 0 9 6 】

実施例 E . 4 - (t - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 2 - フルオロ安息香酸

【 化 2 9 】

20



30

【 0 0 9 7 】

E1 . 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸

4 - ブロモ - 3 - フルオロトルエン (8.33 g、44.07 mmol) を実施例 C の方法に従い反応させると、白色固体状物が得られた；収量 4.89 g (72%)。

【 0 0 9 8 】

E2 . メチル 2 - フルオロ - 4 - メチルベンゾエート

トルエン (80 ml) 中の実施例 E1 からの 2 - フルオロ - 4 - メチル安息香酸 (6.04 g、39.18 mmol) の溶液に、塩化チオニル (65 ml、89.11 mmol) を添加した。この混合物を 2.5 時間加熱還流させ、冷却し、真空濃縮した。残留物をジクロロメタン (50 ml) 中に溶解し、メタノール (50 ml) を添加した。この混合物を温室において 2.5 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をジクロロメタン (100 ml) 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空濃縮すると、黄褐色固体状物が得られた；収量 5.07 g (77%)。

【 0 0 9 9 】

E3 . メチル 4 - ブロモメチル - 2 - フルオロベンゾエート

50

実施例E2からのメチル2-フルオロ-4-メチルベンゾエート(5.07 g、30.16 mmol)を実施例A1の方法に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 20:80)により精製した;収量5.9 g(80%)。

【0100】

E4. 4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-2-フルオロ安息香酸

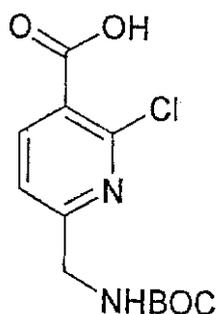
実施例E3からのメチル4-プロモメチル-2-フルオロベンゾエート(5.9 g、24.13 mmol)を実施例A2の方法に従い反応させた。生成物をジオキサン/pet. etherから再結晶化させると、白色結晶が得られた;収量2.46 g(38%)。

【0101】

実施例F. 6-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-2-クロロニコチン酸

10

【化30】



20

【0102】

F1. メチル2-クロロ-6-メチルニコチネート

0 においてジクロロメタン(100 ml)中の2-クロロ-6-メチルニコチン酸(5.3 g、30.8 mmol)の懸濁液に、DMF(1 ml)および塩化オキサリル(3.2 ml、36.9 mmol)を添加した。この混合物を温室に放温させ、5時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタン(50 ml)およびメタノール(50 ml)中に溶解した。この混合物を温室において18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をクロロホルム中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮すると、褐色油状物が得られた;収量5.70 g(100%)。

30

【0103】

F2. メチル6-プロモメチル-2-クロロニコチネート

実施例F1からのメチル2-クロロ-6-メチルニコチネート(5.70 g、30.8 mmol)を実施例A1の方法に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 20:80)により精製した;収量4.8 g(58%)。

【0104】

F3. メチル6-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-2-クロロニコチネート

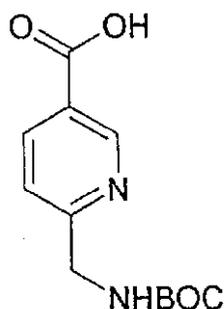
実施例F2からのメチル6-プロモメチル-2-クロロニコチネート(4.8 g、18.0 mmol)を実施例A2の方法に従い反応させると、白色固体状物が得られた;収量1.45 g(28%)。

40

【0105】

実施例G. 6-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)ニコチン酸

【化31】



10

【 0 1 0 6 】

G1. メチル6 - (プロモメチル)ニコチネート

メチル6 - メチルニコチネート (5.0 g、33.0 mmol) を実施例A1の方法に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 20 : 80) により精製した ; 収量3.7 g (49%)。

【 0 1 0 7 】

G2. メチル6 - (アジドメチル)ニコチネート

DMF (15 ml) 中の実施例G1からのメチル6 - (プロモメチル)ニコチネート (2.0 g、8.60 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (0.84 g、12.9 mmol) を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌した。EtOAc (100 ml) を添加し、この混合物を水 (3回) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 20 : 80) により精製すると、黄色ゴム状物質 ; 収量1.55 g (93%)。

20

【 0 1 0 8 】

G3. メチル6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル)ニコチネート

メタノール (50 ml) 中の実施例G2からのメチル6 - (アジドメチル)ニコチネート (1.6 g、8.30 mmol) の脱気した溶液に、炭素担持10%パラジウム (0.15 g) を添加した。温室において2時間、この混合物を通して水素ガスを泡立てて通入した。セライトのパッドを通す濾過により触媒を除去し、濾液を真空蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、0 に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (1.75 g、16.0 mmol) および (BOC)₂O (2.17 g、9.96 mmol) を添加した。この混合物を温室に放温させ、18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をEtOAc中に溶解し、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50) により精製すると、黄色固体状物が得られた ; 収量1.57 g (71%)。

30

【 0 1 0 9 】

G4. 6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル)ニコチン酸

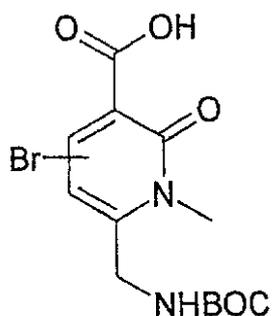
THF (20 ml) および水 (5 ml) 中の実施例G3からのメチル6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル)ニコチネート (1.56 g、5.84 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.34 g、8.76 mmol) を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌し、次いで真空濃縮した。水性残留物を1 Mのクエン酸溶液の添加により酸性化し、クロロホルム/IPA (3回) で抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空蒸発させると、白色固体状物が得られた ; 収量1.38 g (94%)。

40

【 0 1 1 0 】

実施例H. 4/5 - プロモ - 6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 1 - メチル - 2 - オキシ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

【 化 3 2 】



10

【0111】

H1. メチル1,6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート
 0 においてDMF(100 ml)中の3 - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチン酸(10 g、65.0 mmol)の
 溶液に、水素化ナトリウム(4.83 g、60%分散液、140 mmol)を添加した。この混合物を0
 において1.5時間攪拌し、次いでヨウ化メチル(12.4 ml、195 mmol)を添加し、この混合
 物を温室に放温させ、さらに18時間攪拌した。この混合物を水とEtOAcとの間に分配し、
 水性層をpH 5に酸性化した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、
 真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、ジクロロメタ
 ン/メタノール95 : 5)により精製すると、白色固体状物が得られた。これをメタノールか
 ら再結晶化させ、濾液を真空蒸発させると、所望生成物が得られた ; 収量6.1 g(52%)。

20

【0112】

H2. メチル4/5 - ブロモ - 6 - ブロモメチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリ
 ジン - 3 - カルボキシレート
 実施例H1のメチル1,6 - ジメチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレ
 ート(6.0 g、33.0 mmol)を実施例A1の方法に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシ
 ュクロマトグラフィー(溶離剤、ジクロロメタン/メタノール95 : 5)により精製した ; 収量
 5.2 g(46%)。

30

【0113】

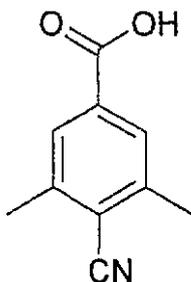
H3. 4/5 - ブロモ - 6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 1 - メチル - 2 - オキ
 ソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸
 実施例H2のメチル4/5 - ブロモ - 6 - ブロモメチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒド
 ロピリジン - 3 - カルボキシレート(5.2 g、14.8 mmol)を実施例A2の方法に従い反応させ
 ると、褐色ゴム状物が得られた ; 収量1.3 g(24%)。

【0114】

実施例I. 4 - シアノ - 3,5 - ジメチル安息香酸

【化33】

40



10

【 0 1 1 5 】

11.4 - ブロモ - 2,6 - ジメチルベンゾエート

4 - ブロモ - 2,6 - ジメチルアニリン(4.49 g、22.4 mmol)を水(25 ml)の中に取り、濃塩酸(8.0 ml)を添加した。この混合物を超音波処理して懸濁液を形成し、次いで0 に冷却した。次いで水(5 ml)中の亜硝酸ナトリウム(1.67 g、24.2 mmol)の溶液を滴下して、反応温度を0~5 に維持した。この混合物を0~5 において1/2時間攪拌し、次いで固体状炭酸ナトリウムの添加により中和した。

20

【 0 1 1 6 】

次いで、生ずる溶液を70 において水(25 ml)中のシアン化銅(2.42 g、27.0 mmol)およびシアン化カリウム(3.65 g、56.1 mmol)の溶液に少しずつ添加した。この混合物を70 において1/2時間攪拌し、放冷し、次いでトルエン(2回)で抽出した。一緒にした抽出液を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 5 : 95)により精製すると、オレンジ色固体状物が得られた ; 収量3.2 g(68%)。

【 0 1 1 7 】

12.4 - シアノ - 3,5 - ジメチル安息香酸

実施例11からの4 - ブロモ - 2,6 - ジメチルベンゾエート(3.20 g、15.2 mmol)を実施例Cの方法に従い反応させると、黄褐色固体状物が得られた ; 収量1.5 g(56%)。

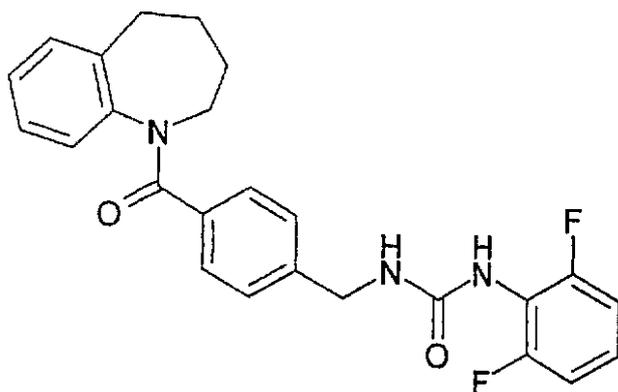
30

下に詳細に説明するように、フラグメントA、BおよびCに対応する試薬を組み合わせると特定の実施例の化合物を製造した。

【 0 1 1 8 】

実施例 1.1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化 3 4】



10

【0119】

1A. 1-(4-シアノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

ジクロロメタン(40 ml)中の2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン(1.05 g、7.14 mmol)の溶液に、4-シアノ安息香酸(1.26 g、8.57 mmol)、トリエチルアミン(1.00 g、7.14 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.87 g、7.14 mmol)およびWSCDI(2.86 g、14.28 mmol)を添加した。この混合物を18時間還流攪拌し、冷却し、真空蒸発させた。残留物をEtOAcと1 MのKHSO₄との間に分配させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量1.50 g(76%)。

20

【0120】

1B. 1-(4-(アミノメチル)ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

メタノール(50 ml)中の実施例1Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(1.50 g、5.43 mmol)の脱気した溶液に、濃塩酸(1.4 ml、16.2 mmol)および炭素担持10%パラジウム(1.15 g)を添加した。水素ガスを温室において5時間混合物中に泡立てて通入した。セライトのパッドを通す濾過により触媒を除去し、濾液を真空蒸発させた。残留物をEtOAcと水との間に分配させた。水性層を飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加により塩基性化し、ジクロロメタン(2回)で抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量1.12 g(74%)。

30

【0121】

1C. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

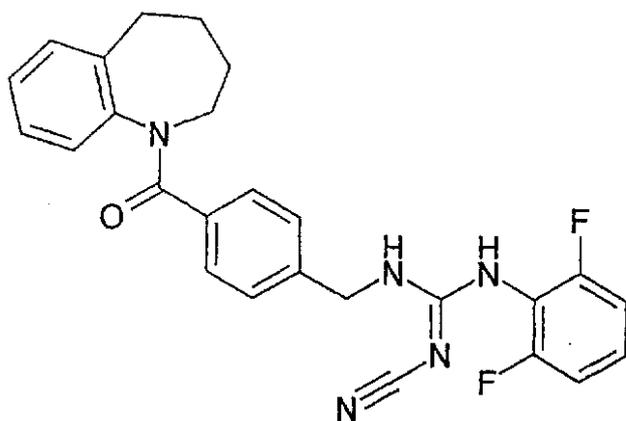
ジクロロメタン(20 ml)中の実施例1Bからのアミン(0.50 g、1.79 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.27 ml、1.97 mmol)および2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.31 g、1.97 mmol)を添加した。この混合物を温室において2時間攪拌し、次いで真空蒸発させた。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 50:50)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量0.62 g(80%)。M.S.: 計算値m/e = 435.18；実測値[M+H]⁺ = 436。

40

【0122】

実施例2. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)シアノグアジニノメチル]ベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化35】



10

【 0 1 2 3 】

DMF(20 ml)中の実施例1Bからのアミン(0.12 g、0.379 mmol)の溶液に、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-シアノチオ尿素(0.16 g、0.758 mmol、Atwal他、Tetrahedron Lett. 30、p. 7313、1989に従い製造した)、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 ml、0.947 mmol)およびWSCDI(0.087 g、0.455 mmol)を添加した。この混合物を温室において72時間攪拌し、次いで真空蒸発させた。残留物をジクロロメタンと1 MのKHSO₄との間に分配させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc: pet. ether 50:50)により精製すると、白色固体状物が得られた; 収量0.084 g(48%)。M.S.: 計算値m/e = 459.19; 実測値[M + H]⁺ = 460.0。

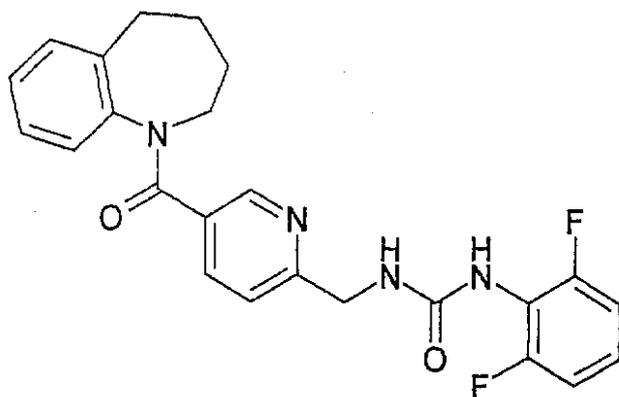
20

【 0 1 2 4 】

実施例3. 1-(6-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ニコチノイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

30

【化36】



40

50

【 0 1 2 5 】

3A . 1 - [6 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) ニコチノイル] - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例G4からのカルボン酸 (1.3 g、5.45 mmol) を実施例1Aにおける手順に従い2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (0.80 g、5.50 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 30 : 70 ~ 70 : 30) により精製した ; 収量1.14 g (55%)。

【 0 1 2 6 】

3B . 1 - [6 - (アミノメチル) ニコチノイル] - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例3AからのBOCアミン (1.14 g、2.98 mmol) を4NのHCl/ジオキサン中に溶解し、温室において1時間攪拌し、次いで真空蒸発させ、トルエンと共沸させると、灰色固体状物が得られた ; 収量1.0 g (定量的)。

【 0 1 2 7 】

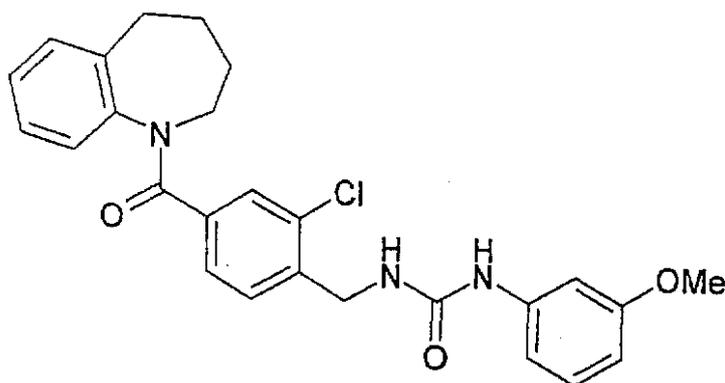
3C . 1 - (6 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) ウレイドメチル] ニコチノイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例3Bからのアミン塩酸塩 (0.070 g、0.220 mmol) を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.038 g、0.242 mmol) と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルで粉碎すると、白色固体状物が得られた ; 収量0.060 g (63%)。M.S. : 計算値 $m/e = 436.47$; 実測値 $[M + H]^+ = 437.2$ 。

【 0 1 2 8 】

実施例4 . 1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (3 - メトキシフェニル) ウレイドメチル] ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【 化 3 7 】



【 0 1 2 9 】

4A . 1 - (4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例A2からのカルボン酸 (1.0 g、3.50 mmol) を実施例1Aにおける手順に従い2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (0.47 g、3.20 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 30 : 70 ~ 40 : 60) により精製した ; 収量0.88 g (66%)。

【 0 1 3 0 】

4B . 1 - (4 - [アミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

10

20

30

40

50

実施例4AからのBOCアミン(0.88 g、2.10 mmol)を4NのHCl/ジオキサン中に溶解し、温室において1時間攪拌し、次いで真空蒸発させ、トルエンと共沸させると、灰色固体状物が得られた；収量0.70 g(95%)。

【0131】

4C. 1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (3 - メトキシフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

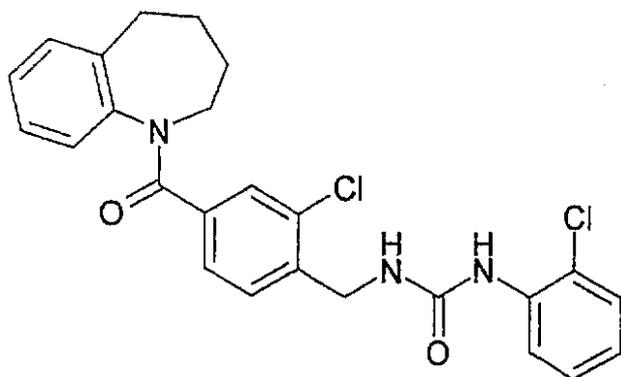
実施例4Bからのアミン塩酸塩(0.050 g、0.140 mmol)を3 - メトキシフェニルイソシアネート(0.021 g、0.140 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルで粉砕すると、白色固体状物が得られた；収量0.060 g(93%)。M.S.：計算値m/e = 463.17；実測値[M + H]⁺ = 462.2。

10

【0132】

実施例5. 1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2 - クロロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化38】



20

【0133】

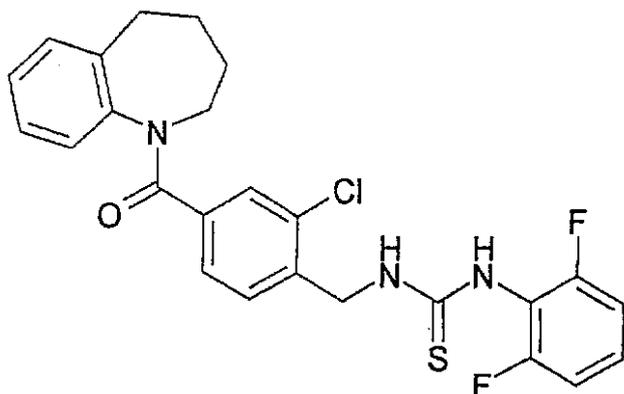
実施例4Bからのアミン塩酸塩(0.050 g、0.140 mmol)を2 - クロロフェニルイソシアネート(0.022 g、0.140 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルと粉砕すると、白色固体状物が得られた；収量0.063 g(98%)。M.S.：計算値m/e = 467.12；実測値[M + H]⁺ = 468.1。

【0134】

実施例6. 1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2 - クロロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化39】

30



10

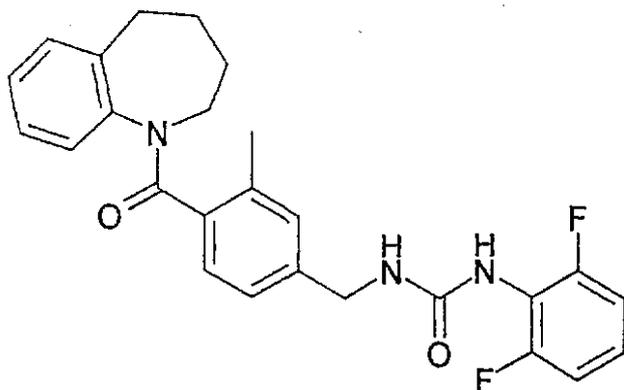
【0135】

実施例4Bからのアミン塩酸塩(0.075 g、0.214 mmol)を2,6-ジフルオロフェニルフェニルイソシアネート(0.054 g、0.320 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 30:70~45:55)により精製した；収量0.068 g(66%)。M.S.: 計算値m/e = 485.11；実測値[M+H]⁺；³⁵Cl = 486.2、[M+H]⁺；³⁷Cl = 488.1。

20

実施例7. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]-2-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化40】



30

40

【0136】

7A. 1-(4-シアノ-2-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例Dからのカルボン酸(0.96 g、5.95 mmol)を2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン(0.80 g、5.44 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 30:70)により精製した；収量0.59 g(38%)。

50

【 0 1 3 7 】

7B. 1 - (4 - [アミノメチル] - 2 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例7Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(0.59 g、2.03 mmol)を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した；収量0.55 g(82%)。

【 0 1 3 8 】

7C. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 2 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

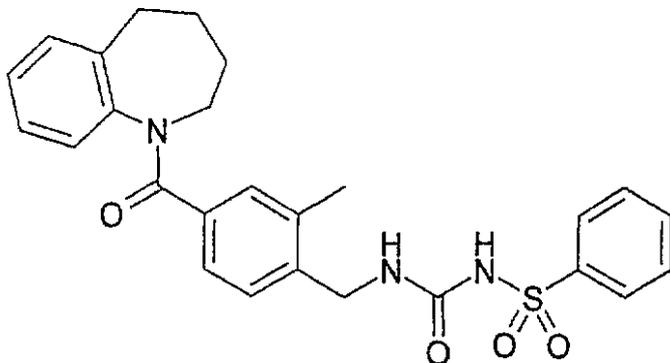
実施例7Bからのアミン塩酸塩(0.050 g、0.151 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.028 g、0.181 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製した；収量0.041 g(62%)。M.S. : 計算値m/e = 449.19 ; 実測値[M + H]⁺ = 450.1。

10

【 0 1 3 9 】

実施例 8. 1 - (3 - メチル - 4 - [3 - (フェニルスルホニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化 4 1】



20

30

【 0 1 4 0 】

8A. 1 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例Cからのカルボン酸(0.96 g、5.95 mmol)を2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン(0.80 g、5.44 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 30 : 70)により精製した；収量1.10 g(70%)。

40

【 0 1 4 1 】

8B. 1 - (4 - [アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例8Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(1.10 g、3.79 mmol)を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した；収量1.23 g(98%)。

【 0 1 4 2 】

8C. 1 - (3 - メチル - 4 - [3 - (フェニルスルホニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例8Bからのアミン塩酸塩(0.050 g、0.151 mmol)をフェニルスルホニルイソシアネート(0.028 g、0.151 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカの

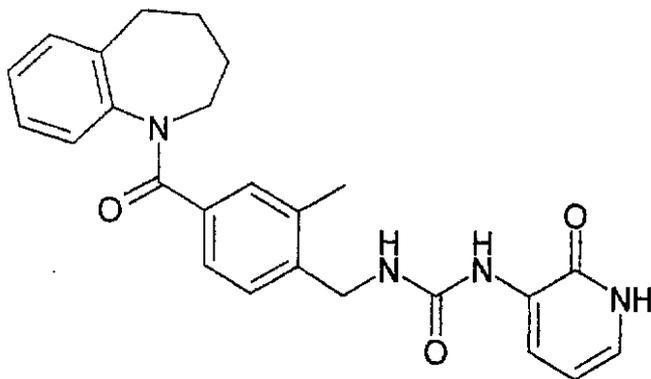
50

フラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 80 : 20)により精製した ; 収量0.026 g(22%)。M.S. : 計算値m/e = 477.17 ; 実測値[M + H]⁺ = 478.2。

【0143】

実施例9.1 - (3 - メチル - 4 - [3 - (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリド - 3 - イル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化42】



10

20

【0144】

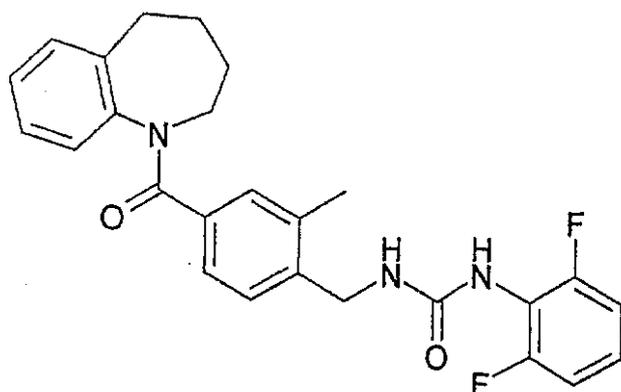
ジオキサン(5 ml)中の2 - ヒドロキシニコチン酸(95 mg、0.68 mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.11 ml、0.771 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.16 ml、0.725 mmol)を添加した。この混合物を3時間還流攪拌した。実施例8Bからのアミン塩酸塩(0.15 g、0.453 mmol)およびトリエチルアミン(0.095 g、0.680 mmol)を添加し、この混合物を18時間還流攪拌し、冷却し、真空蒸発させた。残留物をジクロロメタンと1 MのKHSO₄との間に分配させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、メタノール : ジクロロメタン2 : 98 ~ 5 : 95)により精製すると、白色固体状物が得られた ; 収量0.084 g(43%)。M.S. : 計算値m/e = 430.20 ; 実測値[M + H]⁺ = 431.1。

30

【0145】

実施例10.1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化43】



10

【 0 1 4 6 】

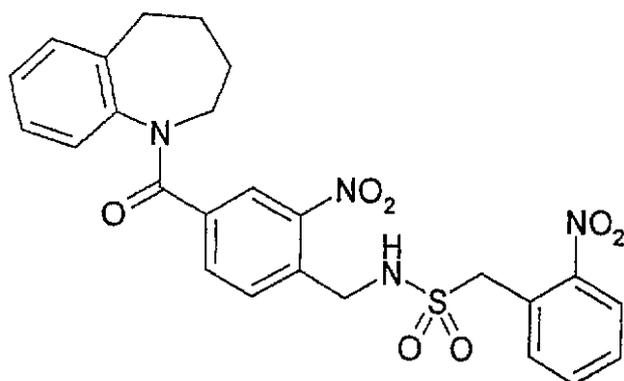
実施例8Bからのアミン塩酸塩(0.050 g、0.151 mmol)を2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.028 g、0.181 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカ
20
のフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製した
; 収量0.044 g(65%)。M.S. : 計算値m/e = 449.19 ; 実測値[M + H]⁺ = 450.1。

【 0 1 4 7 】

実施例11 . 1 - (3 - ニトロ - 4 - [2 - ニトロベンジルスルホニルアミノメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【 0 1 4 8 】

【 化 4 4 】



30

40

【 0 1 4 9 】

11A . 1 - (4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル] - 3 - ニトロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例Bからのカルボン酸(0.911 g、3.08 mmol)を実施例1Aにおける手順に従い2,3,4,5 -
テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン(0.453 g、3.08 mmol)と反応させた。生成物をシリカ
50
のフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製し

た；収量0.58 g(43%)。

【 0 1 5 0 】

11B. 1 - (4 - [アミノメチル] - 3 - ニトロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例11AからのBOC - アミノメチルベンゾイルベンズアゼピン(0.33 g、0.764 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い反応させた。生成物をHCl塩として単離した；収量0.27 g(98%)。

【 0 1 5 1 】

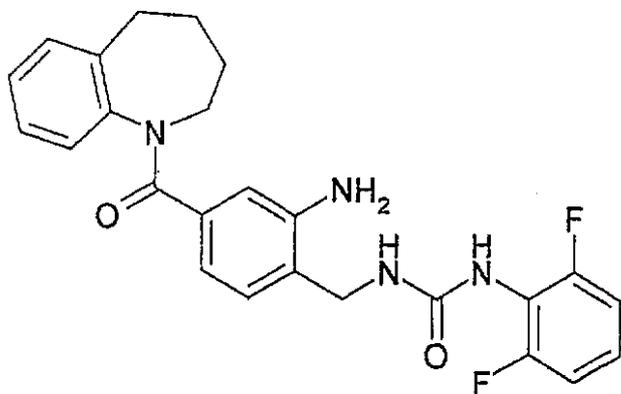
11C. 1 - (3 - ニトロ - 4 - [2 - ニトロベンジルスルホニルアミノメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例11Bからのアミン塩酸塩(0.068 g、0.188 mmol)を塩化2 - ニトロベンジルスルホニル(0.033 g、0.266 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 25 : 75 ~ 50 : 50)により精製した；収量0.010 g(10%)。M.S. : 計算値m/e = 524.14 ; 実測値[M + H]⁺ = 525.2。

【 0 1 5 2 】

実施例12. 1 - (3 - アミノ - 4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化45】



【 0 1 5 3 】

12A. 1 - (3 - アミノ - 4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

メタノール(50 ml)中の実施例11Aからのニトロベンゾイルベンズアゼピン(0.30 g、0.700 mmol)の脱気した溶液に、炭素担持10%パラジウム(0.10 g)を添加した。水素ガスを温室において1.5時間混合物中に泡立てて通入した。セライトのパッドを通す濾過により触媒を除去し、濾液を真空蒸発させた；収量0.245 g(92%)。

【 0 1 5 4 】

12B. 1 - (3 - アミノ - 4 - [アミノメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン二塩酸塩

実施例12AからのBOC - アミノメチルベンゾイルベンズアゼピン(0.14 g、0.354 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い反応させた。生成物をジHCl塩として単離した；収量0.098 g(75%)。

【 0 1 5 5 】

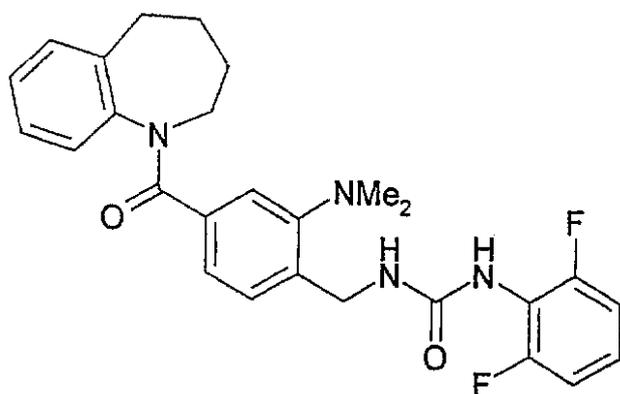
12C . 1 - (3 - アミノ - 4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例12Bからのアミン塩酸塩(0.132 g、0.35 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.055 g、0.35 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 70 : 30)により精製し、次いで調製用HPLC(勾配、水 : アセトニトリル80 : 20 ~ 20 : 80 ; 0.1% TFA)により精製した。HPLC画分を凍結乾燥すると、白色固体状物が得られた ; 収量0.027 g(17%)。M.S. : 計算値m/e = 450.19 ; 実測値[M + H]⁺ = 451.2。

【 0 1 5 6 】

実施例13 . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - ジメチルアミノベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化46】



【 0 1 5 7 】

13A . 1 - (4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル] - 3 - ジメチルアミノベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

1%酢酸/メタノール(25 ml)中の実施例12Aからのアミン(0.16 g、0.40 mmol)の氷冷溶液に、ホルムアルデヒド(水中の37%溶液、0.050 ml、0.60 mmol)を添加した。この混合物を0 において10分間攪拌し、次いでホウ水素化ナトリウム(0.050 g、0.80 mmol)を添加した。この混合物を攪拌しながら1時間かけて温室に放温し、次いで真空蒸発させた。残留物をEtOAcと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 30 : 70 ~ 70 : 30)により精製すると、白色固体状物が得られた ; 収量0.091 g(56%)。

【 0 1 5 8 】

13B . 1 - (4 - [アミノメチル] - 3 - ジメチルアミノベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例13AからのBOC - アミノメチルベンゾイルベンズアゼピン(0.089 g、0.225 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い反応させた。生成物をHCl塩として単離した ; 収量0.075 g(97%)。

【 0 1 5 9 】

13C . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルアミノベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例13Bからのアミン塩酸塩(0.075 g、0.20 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシア

10

20

30

40

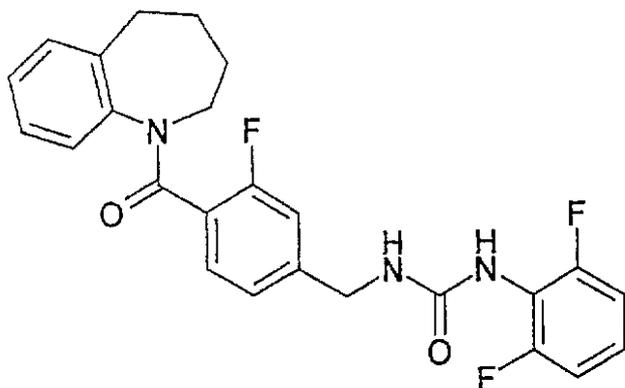
50

ネート (0.032 g、0.20 mmol) と実施例 1C における手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 90 : 10) により精製した ; 収量 0.044 g (65%)。M.S. : 計算値 $m/e = 478.22$; 実測値 $[M+H]^+ = 479.2$ 。

【 0 1 6 0 】

実施例 14 . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) ウレイドメチル] - 2 - フルオロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【 化 4 7 】



10

20

【 0 1 6 1 】

14A . 1 - (4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル] - 2 - フルオロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例 E4 からのカルボン酸 (0.60 g、2.22 mmol) を実施例 1A における手順に従い 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (0.28 g、1.98 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 40 : 60) により精製した ; 収量 0.58 g (77%)。

【 0 1 6 2 】

14B . 1 - (4 - [アミノメチル] - 2 - フルオロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例 14A からの BOC - アミノメチルベンゾイルベンズアゼピン (0.58 g、1.42 mmol) を実施例 4B における手順に従い反応させた。生成物をジ HCl 塩として単離した ; 収量 0.29 g (60%)。

【 0 1 6 3 】

14C . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) ウレイドメチル] - 2 - フルオロベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例 14B からのアミン塩酸塩 (0.040 g、0.12 mmol) を 2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.020 g、0.13 mmol) と実施例 1C における手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 40 : 60 ~ 100 : 0) により精製した ; 収量 0.038 g (70%)。M.S. : 計算値 $m/e = 453.17$; 実測値 $[M+H]^+ = 454.1$ 。

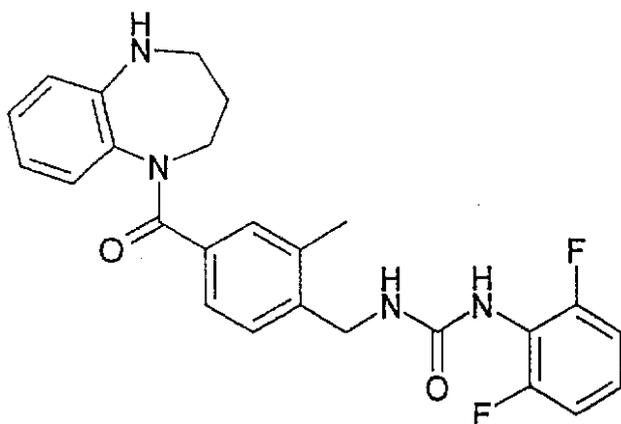
【 0 1 6 4 】

実施例 15 . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

【 化 4 8 】

30

40



10

【0165】

15A. 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

20

乾燥THF(100 ml)中の水素化リチウムアルミニウム(4.68 g、123 mmol)の氷冷溶液に、窒素雰囲気下に、乾燥THF(50 ml)中の2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン(5.0 g、30.9 mmol)の溶液を滴下した。この混合物を温室に放温し、次いで2時間還流加熱した。次いでこの混合物を0℃に冷却し、THF(60 ml)中の水性水酸化アンモニウム(10 ml)の溶液を滴下した。生ずる懸濁液を1時間攪拌し、次いでセライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空蒸発させると、黄褐色固体状物が得られた；収量4.36 g(95%)。

【0166】

15B. 1 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

30

実施例Cからのカルボン酸(0.65 g、4.03 mmol)を実施例15Aからの2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン(0.50 g、3.36 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製した；収量0.36 g(37%)。

【0167】

15C. 1 - (4 - [アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン塩酸塩

実施例15Bからのシアノベンゾイルベンゾジアゼピン(0.36 g、1.24 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い反応させた。生成物をジHCl塩として単離した；収量0.17 g(40%)。

【0168】

15D. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

40

実施例15Cからのアミン塩酸塩(0.170 g、0.46 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.071 g、0.46 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 80 : 20)により精製した；収量0.089 g(43%)。M.S. : 計算値m/e = 450.19；実測値[M + H]⁺ = 451.2。

【0169】

実施例16. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - (3 - ピリジル)メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

50

【 0 1 7 3 】

16D. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - (3 - ピリジル)メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

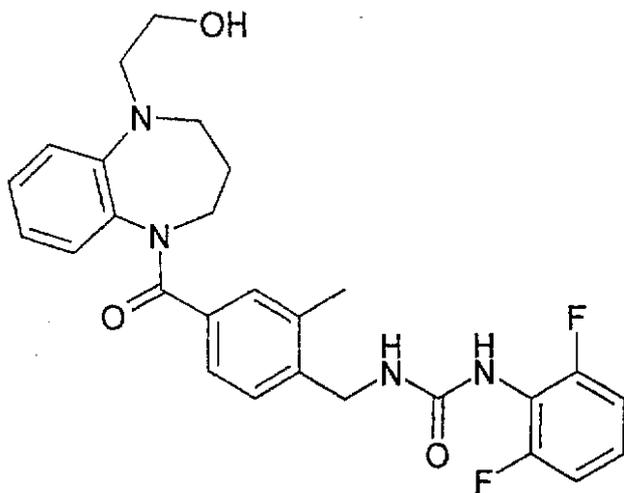
実施例16Cからのアミン(0.065 g, 0.168 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.027 g, 0.17 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc)により精製した；収量0.068 g(75%)。M.S. : 計算値m/e = 541.23 ; 実測値[M + H]⁺ = 542.2。

【 0 1 7 4 】

実施例17. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

10

【化50】



20

30

【 0 1 7 5 】

17A. メチル(2 - オキシ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル)アセテート

- 10 においてDMF(30 ml)中の1,3,4,5 - テトラヒドロ - [b][1,4]ジアゼピン - 2 - オン(5.0 g, 30.8 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(1.35 g, 60%分散液、33.9 mmol)を添加した。この混合物を - 10 において15分間攪拌し、次いでメチルプロモアセテート(2.92 ml, 30.8 mmol)を添加した。この混合物を - 10 においてさらに1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をEtOAcの中に取り、ブライン(3回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量7.08 g(98%)。

40

【 0 1 7 6 】

17B. 2 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル)エタノール

実施例17Aからのメチル(2 - オキシ - [1,3,4,5 - テトラヒドロ - [b]1,4]ジアゼピン - 1 - イル)アセテート(7.08 g, 30.2 mmol)を水素化リチウムアルミニウムと実施例15Aにおける手順に従い反応させた；収量4.33 g(75%)。

【 0 1 7 7 】

17C. 1 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

ジクロロメタン(50 ml)中の実施例1Cからのカルボン酸(1.38 g, 8.58 mmol)の溶液に、塩化チオニル(3.33 ml, 43.0 mmol)を添加した。この混合物を2時間還流攪拌し、次いで真

50

空蒸発させ、トルエン(2回)と共沸させた。残留物をジクロロメタン(50 ml)中に溶解し、実施例17Bからの2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル)エタノール(1.5 g、7.80 mmol)を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌し、次いで真空蒸発させた。残留物をEtOAcと飽和重炭酸ナトリウム溶液との間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をEtOAcで粉碎し、生ずる固体状物を濾過した；収量1.25 g(48%)。

【0178】

17D. 1-(4-アミノメチル-3-メチルベンゾイル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

実施例17Cからのシアノベンゾイルベンゾジアゼピン(1.25 g、3.73 mmol)を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物を遊離塩基として単離した；収量0.94 g(74%)。

【0179】

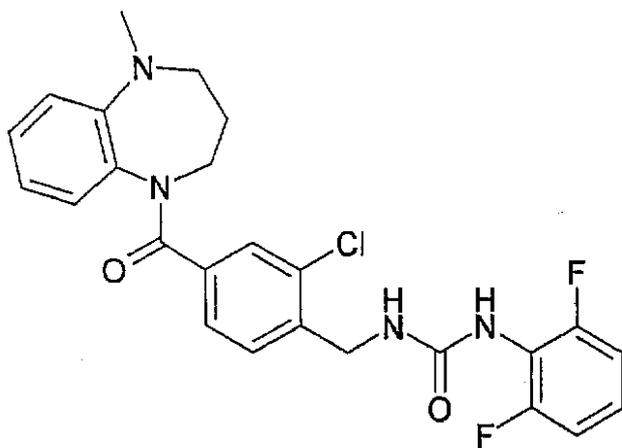
17E. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]-3-メチルベンゾイル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

実施例17Dからのアミン(0.94 g、2.76 mmol)を2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.47 g、3.04 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc)により精製した；収量0.068 g(75%)。M.S.：計算値m/e = 494.21；実測値[M+H]⁺ = 495.2。

【0180】

実施例18. 1-(3-クロロ-4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

【化51】



【0181】

18A. 1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

-10においてDMF(30 ml)中の2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン(2.0 g、12.3 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.54 g、60%分散液、13.6 mmol)を添加した。この混合物を-10において15分間攪拌し、次いでヨウ化メチル(0.77 ml、12.3 mmol)を添加した。この混合物を-10においてさらに1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をEtOAcの中に取り、ブライン(3回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量1.70 g(78%)。

【0182】

18B. 1 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

実施例18Aからの1 - メチル - 2 - オキソ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン (1.7 g、9.65 mmol)を水素化リチウムアルミニウムと実施例15Aにおける手順に従い反応させた；収量1.34 g(86%)。

【0183】

18C. 1 - (4 - [t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル - 5 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

実施例A2からのカルボン酸(0.506 g、1.77 mmol)を実施例1Aにおける手順に従い実施例18Bからの1 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン (0.24 g、1.48 mmol)と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製した；収量0.30 g(47%)。

【0184】

18D. 1 - (4 - アミノメチル - 3 - クロロベンゾイル) - 5 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

実施例18CからのBOC - アミノメチルベンゾイルベンゾジアゼピン(0.30 g、0.698 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した；収量0.25 g(98%)。

【0185】

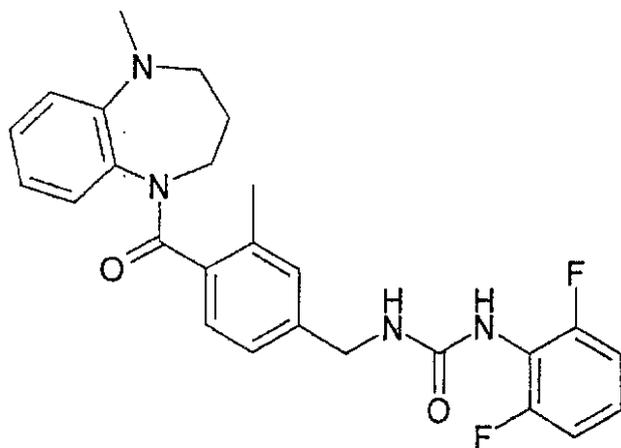
18E. 1 - (3 - クロロ - 4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] ベンゾイル) - 5 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

実施例18Dからのアミン塩酸塩(0.060 g、0.164 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.021 g、0.164 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルで粉砕することによって精製すると、白色固体状物が得られた；収量0.058 g(87%)。M.S. : 計算値m/e = 484.15 ; 実測値[M + H]⁺ = 485.1。

【0186】

実施例19. 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

【化52】



【0187】

19A. 1 - (4 - シアノ - 2 - メチルベンゾイル) - 5 - メチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

10

20

30

40

50

実施例Dからのカルボン酸(0.50 g、3.10 mmol)を実施例18Dからの1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(0.46 g、2.80 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 30:70~70:30)により精製した; 収量0.27 g(32%)。

【0188】

19B. 1-(4-アミノメチル-2-メチルベンゾイル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン塩酸塩

実施例19Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(0.26 g、0.88 mmol)を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した; 収量0.30 g(99%)。

【0189】

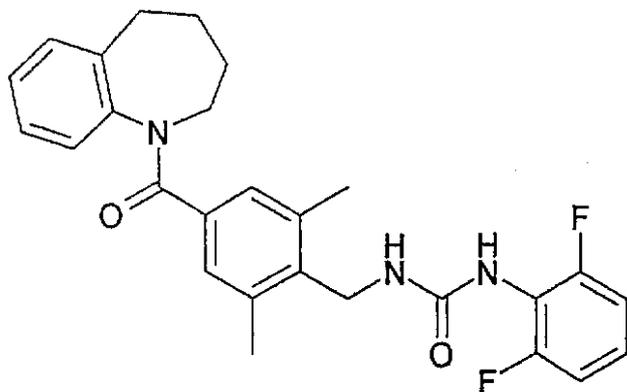
19C. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]-2-メチルベンゾイル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

実施例19Bからのアミン塩酸塩(0.060 g、0.17 mmol)を2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.027 g、0.17 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 80:20)により精製した; 収量0.070 g(93%)。M.S.: 計算値m/e=464.20; 実測値[M+H]⁺=465.2。

【0190】

実施例20. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]-3,5-ジメチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化53】



【0191】

20A. 1-(4-シアノ-3,5-ジメチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例12からのカルボン酸(0.49 g、2.80 mmol)を2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン(0.39 g、2.63 mmol)と実施例17Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 30:70)により精製した; 収量0.66 g(77%)。

【0192】

20B. 1-(4-アミノメチル-3,5-ジメチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例20Aからのニトリル(0.65 g、2.12 mmol)を実施例16Cにおける手順に従い還元した; 収量0.42 g(64%)。

【0193】

20C . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3,5 - ジメチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

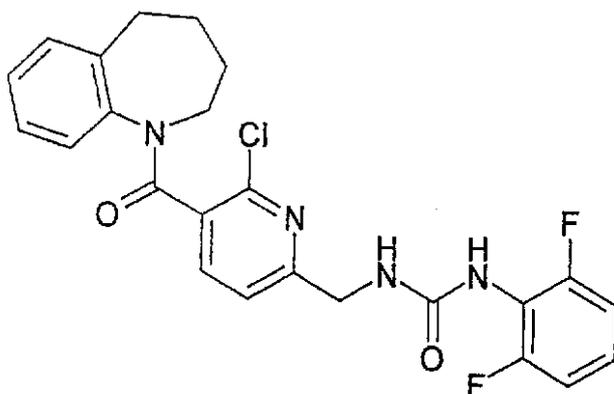
実施例20Bからのアミン (0.070 g、0.23 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.043 g、0.28 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 40 : 60)により精製した ; 収量 0.033 g (31%)。M.S. : 計算値m/e = 463.21 ; 実測値 [M + H]⁺ = 464.2。

【 0 1 9 4 】

実施例21 . 1 - (2 - クロロ - 6 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ニコチノイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【 化 5 4 】

10



20

【 0 1 9 5 】

21A . 1 - (6 - [t - ブチルアミノメチル] - 2 - クロロニコチノイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

30

実施例F3からのカルボン酸 (0.50 g、1.74 mmol)を2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (0.26 g、1.74 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 55 : 45)により精製した ; 収量0.038 g (5%)。

【 0 1 9 6 】

21B . 1 - (6 - アミノメチル - 2 - クロロニコチノイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例21AからのBOC - アミノメチルニコチノイルベンズアゼピン (0.036 g、0.074 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した ; 収量0.026 g (98%)。

40

【 0 1 9 7 】

21C . 1 - (2 - クロロ - 6 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]ニコチノイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例21Bからのアミン塩酸塩 (0.026 g、0.073 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.014 g、0.08 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 90 : 10)により精製した ; 収量0.031 g (90%)。M.S. : 計算値m/e = 470.13 ; 実測値 [M + H]⁺ ; ³⁵Cl = 471.1。

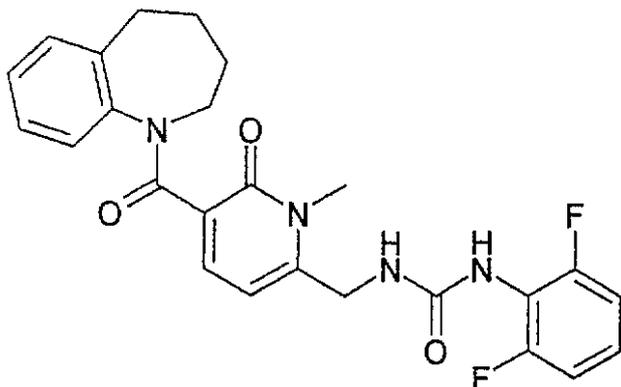
【 0 1 9 8 】

実施例22 . 1 - (6 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 1 - メチル - 2 - オ

50

キソ - 1,2 - ジヒドロピリジル - 3 - カルボニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化55】



10

20

【0199】

22A . 1 - (4/5 - ブロモ - 6 - [t - ブトキシカルボニルアミノメチル] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジル - 3 - カルボニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例H3からのカルボン酸 (1.30 g、3.60 mmol)を2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (0.53 g、3.60 mmol)と実施例1Aにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 60 : 40)により精製した ; 収量0.70 g(40%)。

【0200】

22B . 1 - (4/5 - ブロモ - 6 - [t - ブトキシカルボニルアミノメチル] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジル - 3 - カルボニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

実施例22Aからのベンズアゼピン (0.060 g、1.23 mmol)を実施例12Aにおける手順に従い水素化した ; 収量0.50 g(99%)。

【0201】

22C . 1 - (6 - アミノメチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジル - 3 - カルボニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン塩酸塩

実施例22BからのBOC - アミノメチルピリドン (0.50 g、1.22 mmol)を実施例4Bにおける手順に従い水素化した。生成物をHCl塩として単離した ; 収量0.43 g(99%)。

【0202】

22D . 1 - (6 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジル - 3 - カルボニル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

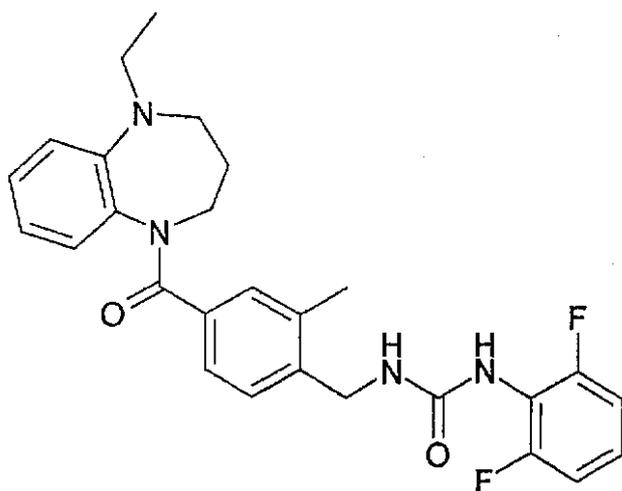
実施例22Cからのアミン塩酸塩 (0.050 g、0.144 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.025 g、0.144 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : メタノール 90 : 10)により精製した ; 収量0.064 g(95%)。M.S. : 計算値m/e = 466.18 ; 実測値[M + H]⁺ = 467.2。

【0203】

実施例23 . 1 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5 - エチル - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン

50

【化56】



10

20

【0204】

23A. 1-エチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
 2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (1.95 g、11.96 mmol)
 をヨウ化エチル (1.4 ml、17.5 mmol) と実施例18Aにおける手順に従い反応させた。生成物
 をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc) により精製した；収量1.70 g (
 75%)。

【0205】

23B. 1-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
 実施例23Aからの1-エチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジア
 ゼピン (1.7 g、8.94 mmol) を水素化リチウムアルミニウムと実施例15Aにおける手順に従
 い反応させた；収量1.55 g (98%)。

30

【0206】

23C. 1-(4-シアノ-3-メチルベンゾイル)-5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
1,5-ベンゾジアゼピン
 実施例Cからのカルボン酸 (0.53 g、3.29 mmol) を実施例1Aにおける手順に従い実施例23B
 からの1-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (0.514 g、2.92
 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc：
 pet. ether 60：40) により精製した；収量0.55 g (59%)。

【0207】

23D. 1-(4-アミノメチル-3-メチルベンゾイル)-5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ
-1H-1,5-ベンゾジアゼピン塩酸塩
 実施例23Cからのニトリル (0.55 g、1.73 mmol) を実施例1Bにおける手順に従い水素化した
 。生成物をHCl塩として単離した；収量0.60 g (96%)。

40

【0208】

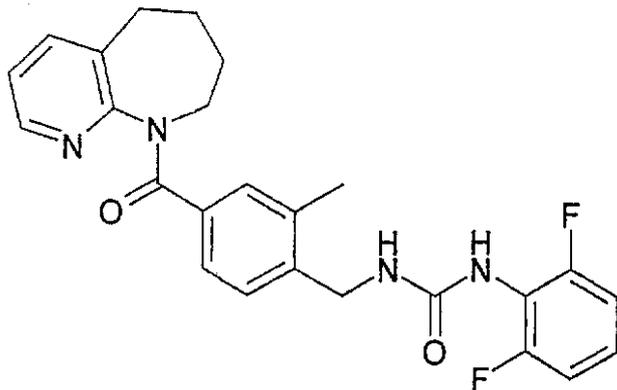
23E. 1-(4-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレイドメチル]-3-メチルベンゾイル)-
5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
 実施例23Dからのアミン塩酸塩 (0.071 g、0.20 mmol) を2,6-ジフルオロフェニルイソシア
 ネート (0.038 g、0.25 mmol) と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカ
 のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc：pet. ether 50：50～100：0) により精
 製した；収量0.044 g (46%)。M.S.：計算値m/e = 478.22；実測値[M+H]⁺ = 479.2。

50

【0209】

実施例24.5 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド[2,3 - b]アゼピン

【化57】



10

20

【0210】

24A.5 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド[2,3 - b]アゼピン

実施例Cからのカルボン酸(0.36 g、2.26 mmol)を実施例17Cにおける手順に従い6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド[2,3 - b]アゼピン(0.33 g、2.23 mmol)と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 80 : 20)により精製した；収量0.47 g(73%)。

【0211】

23B.5 - (4 - アミノメチル - 3 - メチルベンゾイル) - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド[2,3 - b]アゼピン塩酸塩

実施例24Aからのシアノベンゾイルピリドアゼピン(0.46 g、1.58 mmol)を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物を遊離塩基として単離した；収量0.28 g(60%)。

【0212】

23C.5 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 6,7,8,9 - テトラヒドロ - 5H - ピリド[2,3 - b]アゼピン

実施例24Bからのアミン(0.071 g、0.20 mmol)を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート(0.035 g、0.23 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc)により精製した；収量0.020 g(19%)。M.S. : 計算値m/e = 450.19；実測値[M + H]⁺ = 451.2。

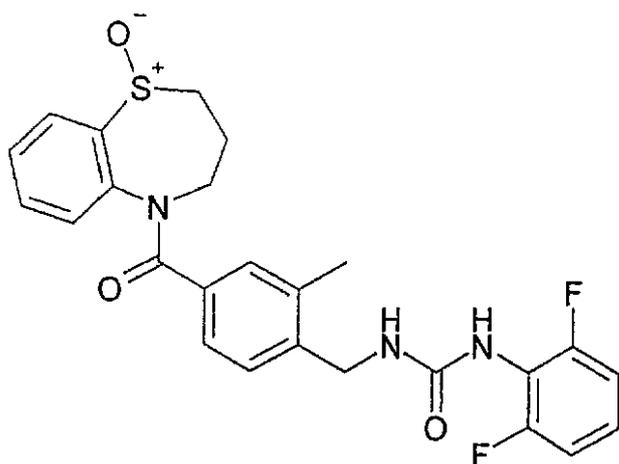
【0213】

実施例25.5 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 1 - オキソ - 1⁴ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン

【化58】

30

40



10

【0214】

25A. 5 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン 20

実施例Cからのカルボン酸 (0.27 g、1.68 mmol) を実施例1Aにおける手順に従い2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン (0.28 g、1.70 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 60 : 40) により精製した ; 収量0.43 g (84%)。

【0215】

25B. 5 - (4 - アミノメチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン

実施例25Aからのシアノベンゾイルベンゾチアゼピン (0.43 g、1.40 mmol) を実施例1Bにおける手順に従い水素化した。生成物を遊離塩基として単離した ; 収量0.10 g (29%)。 30

【0216】

25C. 5 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン

実施例25Bからのアミン (0.010 g、0.32 mmol) を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.061 g、0.39 mmol) と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルで粉砕することによって精製すると、白色固体状物が得られた ; 収量0.112 g (75%)。

【0217】

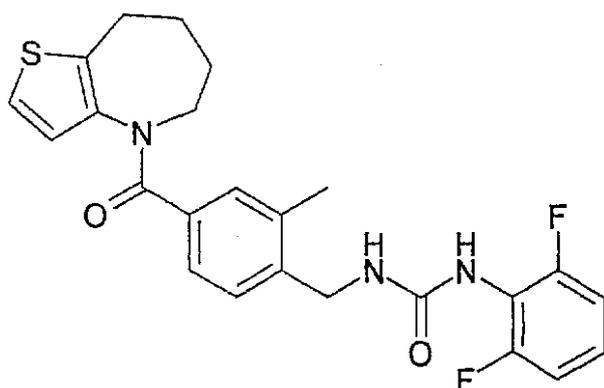
25D. 5 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 1 - オキソ - 1⁴ - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1,5 - ベンゾチアゼピン 40

メタノール (40 ml)、ジクロロメタン (10 ml) および水 (10 ml) 中の実施例25Cからのチアゼピンの懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0.21 g、0.99 mmol) を添加した。この混合物を温室において70時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空蒸発させ、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc) により精製した ; 収量0.013 g (8%)。M.S. : 計算値m/e = 483.14 ; 実測値 [M + H]⁺ = 484.1。

【0218】

実施例26. 4 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b] アゼピン

【化59】



10

【0219】

26A . 4 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン

実施例Cからのカルボン酸 (0.50 g、3.10 mmol) を実施例1Aにおける手順に従い5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン (0.45 g、2.95 mmol) と反応させた。生成物を EtOAc : pet. ether からの再結晶化により精製した ; 収量 0.48 g (55%)。

20

【0220】

26B . 4 - (4 - アミノメチル - 3 - メチルベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン

実施例26Aからのニトリル (0.48 g、1.60 mmol) を実施例16Cにおける手順に従い還元した ; 収量 0.16 g (33%)。

【0221】

26C . 4 - (4 - [3 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ウレイドメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン

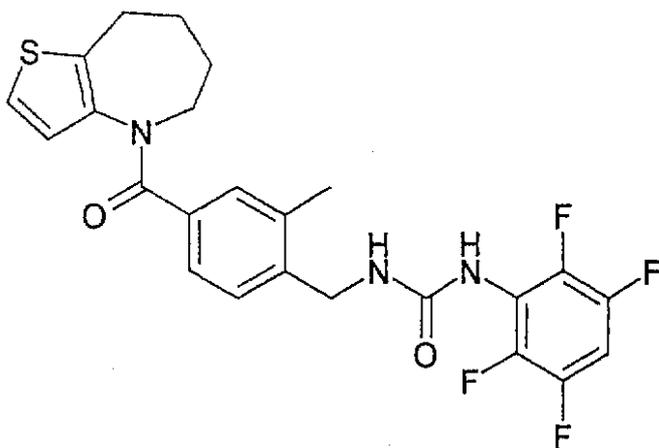
実施例26Bからのアミン (0.05 g、0.18 mmol) を2,6 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.027 g、0.18 mmol) と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をジエチルエーテルで粉砕することによって精製すると、白色固体状物が得られた ; 収量 0.052 g (67%)。M.S. : 計算値 $m/e = 455.15$; 実測値 $[M + H]^+ = 456.1$ 。

30

【0222】

実施例27 . 4 - (3 - メチル - 4 - [3 - (2,3,5,6 - テトラフルオロフェニル)ウレイドメチル]ベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3,2 - b]アゼピン

【化60】



10

【 0 2 2 3 】

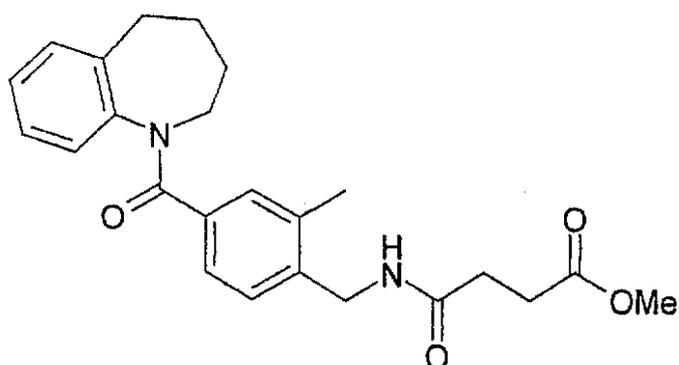
実施例26Bからのアミン(0.062 g、0.206 mmol)を2,3,5,6 - テトラフルオロフェニルイソシアネート(0.079 g、0.413 mmol、Kurita. K、他、J. Org. Chem. 41、1976、p. 2070の手順に従いアニリンから製造した)と実施例1Cにおける手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50)により精製した；収量0.045 g(44%)。M.S. : 計算値m/e = 491.3 ; 実測値[M + H]⁺ = 492.1。

20

【 0 2 2 4 】

実施例28 . 1 - (4 - [N - (4 - メトキシ - 4 - オキシブタノイル) アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【 化 6 1 】



30

40

【 0 2 2 5 】

28A . 1 - (4 - シアノ - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

ジクロロメタン(40 ml)中の2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン(0.80 g、5.44 mmol)の溶液に、実施例Cからの4 - シアノ - 3 - メチル安息香酸(0.96 g、5.95 mmol)、

50

トリエチルアミン(0.79 g、5.44 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.66 g、5.44 mmol)およびWSCDI(2.17 g、10.88 mmol)を添加した。残留物をEtOAcと1 MのKHSO₄との間に分配させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc:pet. ether 30:70)により精製した; 収量1.10 g(70%)。

【0226】

28B. 1-(4-[アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

メタノール(40 ml)中の実施例28Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(1.10 g、3.79 mmol)の脱気した溶液に、濃塩酸(0.98 ml、11.3 mmol)および炭素担持10%パラジウム(0.80 g)を添加した。水素ガスを温室において5時間混合物中に泡立てて通入した。セライトのパッドを通す濾過により触媒を除去し、濾液を真空蒸発させると、生成物がHCl塩として得られた; 収量1.23 g(98%)。

【0227】

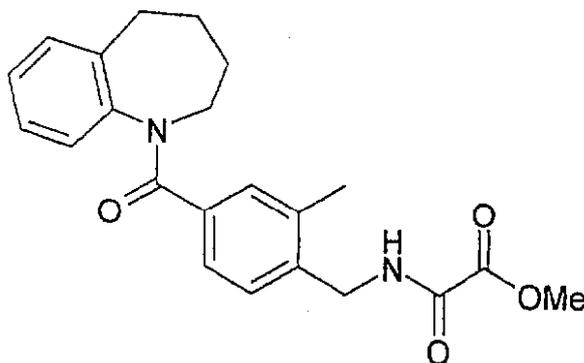
28C. 1-(4-[N-(4-メトキシ-4-オキシブタノイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

ジクロロメタン(10 ml)中の実施例28Bからのアミン(0.10 g、0.30 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.061 ml、0.90 mmol)および塩化3-カルボメトキシプロピオニル(0.046 g、0.30 mmol)を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌し、次いで1MのKHSO₄(3回)、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた; 収量0.10 g(81%)。M.S.: 計算値m/e = 408; 実測値[M+H]⁺ = 409。

【0228】

実施例29. 1-(4-[N-(2-メトキシ-2-オキシエタノイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化62】



【0229】

実施例28Bからのアミン塩酸塩(0.10 g、0.30 mmol)を塩化メチルオキサリル(0.037 g、0.30 mmol)と実施例28Cにおける手順に従い反応させると、白色固体状物が得られた; 収量0.085 g(76%)。算値m/e = 380; 実測値[M+H]⁺ = 381。

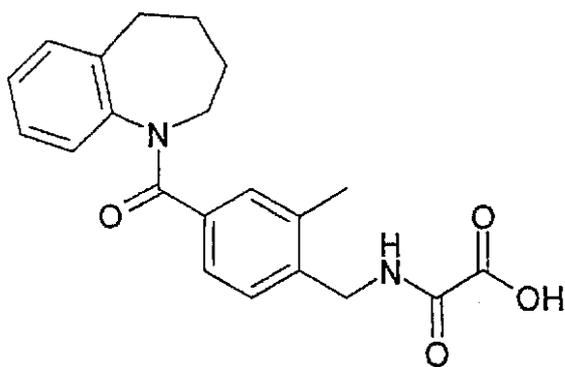
【0230】

実施例30. 1-(4-[N-(2-ヒドロキシ-2-オキシエタノイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化63】

30

40



10

【0231】

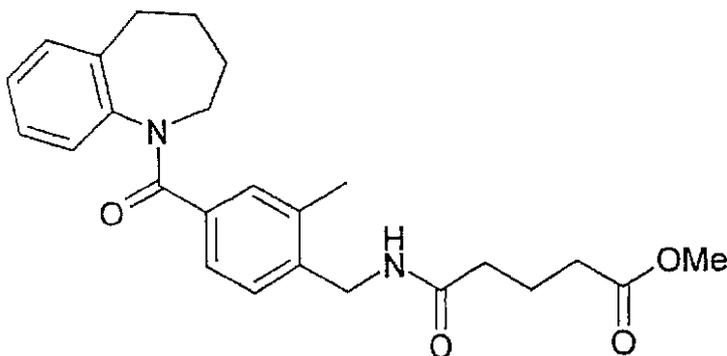
THF(10 ml)中の実施例29からのメチルエステル(0.045 g、0.118 mmol)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(0.010 g、0.23 mmol)を添加した。この混合物を温室において2時間攪拌し、1 MのHClの添加によりpH 1に酸性化し、EtOAc(3回)で抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量0.034 g(76%)。算値m/e = 366；実測値[M + H]⁺ = 367。

20

【0232】

実施例31. 1-(4-[N-(5-メトキシ-5-オキソエタノイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化64】



30

40

【0233】

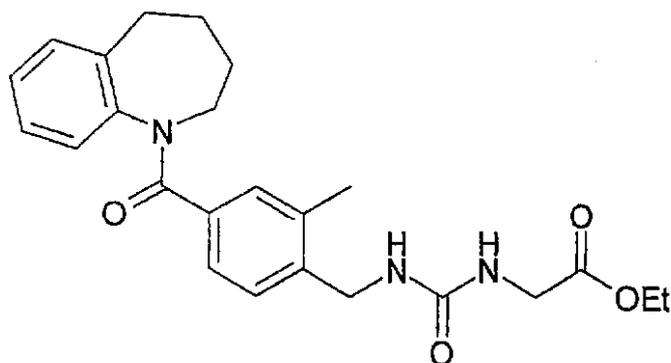
実施例28Bからのアミン塩酸塩(0.10 g、0.30 mmol)を塩化メチル4-(クロロホルミル)ブチレート(0.050 g、0.30 mmol)と実施例1Cにおける手順に従い反応させると、白色固体状物が得られた；収量0.061 g(48%)。算値m/e = 422；実測値[M + H]⁺ = 423。

【0234】

実施例32. 1-(4-[N-(2-エトキシ-2-オキソカルバモイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

50

【化65】



10

【0235】

ジクロロメタン(10 ml)中の実施例28Bからのアミン(0.10 g、0.30 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.061 ml、0.90 mmol)およびエチルイソシアナトアセテート(0.059 g、0.4

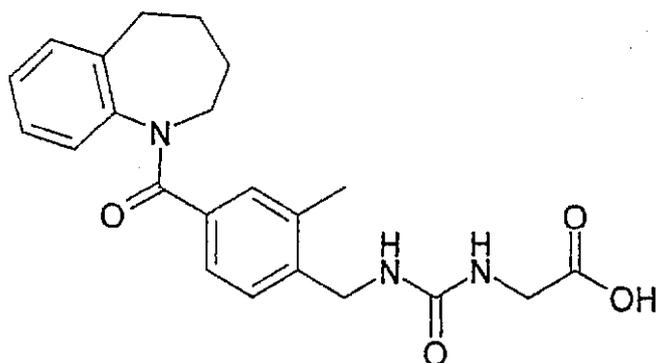
20

5 mmol)を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌し、1 MのKHSO₄(3回)、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量0.010 g(81%)。算値m/e = 423；実測値[M + H]⁺ = 424。

【0236】

実施例33. 1 - (4 - [N - (カルボキシメチルカルバモイル)アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化66】



30

40

【0237】

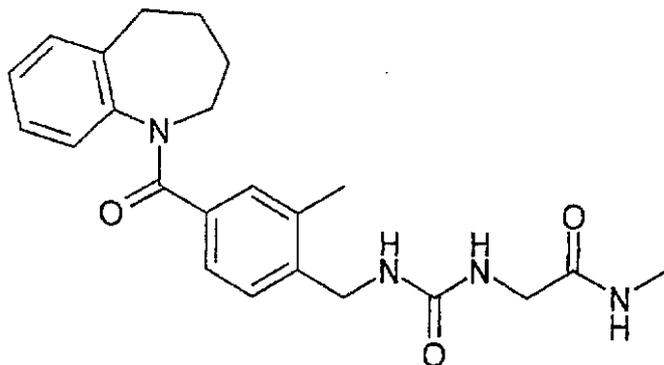
THF(20 ml)中の実施例32からのエチルエステル(0.050 g、0.10 mmol)の溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.020 g、0.45 mmol)を添加した。この混合物を温室において4時間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、残留物を水で希釈し、次いでジエチルエーテルで洗浄した。水性層を1 MのHClの添加によりpH 1に酸性化し、EtOAc(3回)で抽出した。一緒にした有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた；収量0.046 g(99%)。算値m/e = 395；実測値[M + H]⁺ = 396。

50

【0238】

実施例34. 1-(4-[N-(2-メチルアミノ-2-オキソカルバモイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化67】



10

20

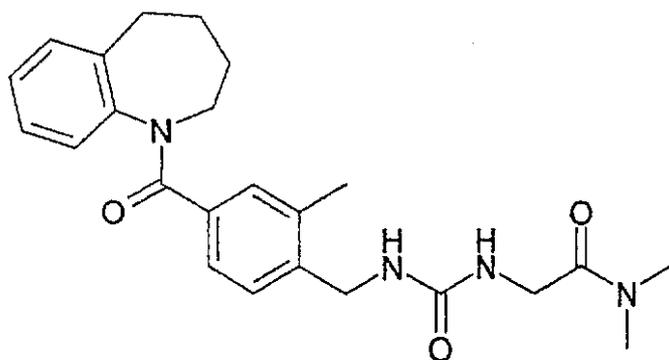
【0239】

ジクロロメタン(25 ml)中の実施例33からのカルボン酸(0.10 g、0.25 mmol)の溶液に、DIEA(0.221 mlg、1.26 mmol)およびPyBroP(0.129 g、0.278 mmol)を添加した。この混合物を温室において10分間攪拌し、次いでメチルアミン塩酸塩(0.085 g、1.26 mmol)を添加した。さらに3時間攪拌した。次いで、この混合物を1 MのKHSO₄(3回)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3回)およびブラインで洗浄し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、ジクロロメタン：メタノール96：4)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量0.018 g(17%)。算値m/e = 408；実測値[M + H]⁺ = 409。

【0240】

実施例35. 1-(4-[N-(2-ジメチルアミノ-2-オキソエチルカルバモイル)アミノメチル]-3-メチルベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化68】



40

【0241】

実施例33からのカルボン酸(0.07 g、0.18 mmol)をジメチルアミン塩酸塩(0.072 g、0.88

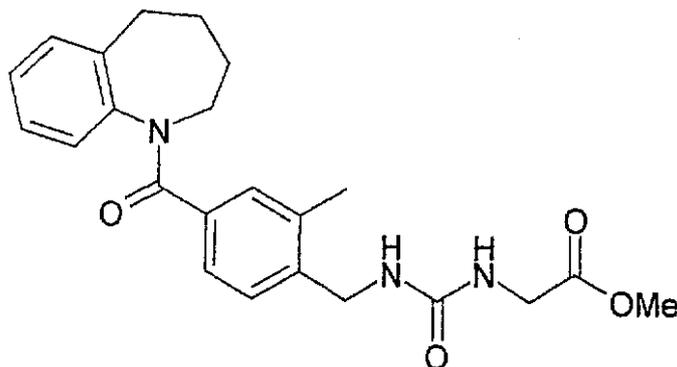
50

mmol)と実施例7における手順に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、クロロホルム：メタノール：酢酸98：1：1)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量0.08 g(11%)。M.S.：計算値 $m/e = 422$ ；実測値 $[M+H]^+ = 423$ 。

【0242】

実施例36. 1 - (4 - [N - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチルカルバモイル)アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化69】



10

20

【0243】

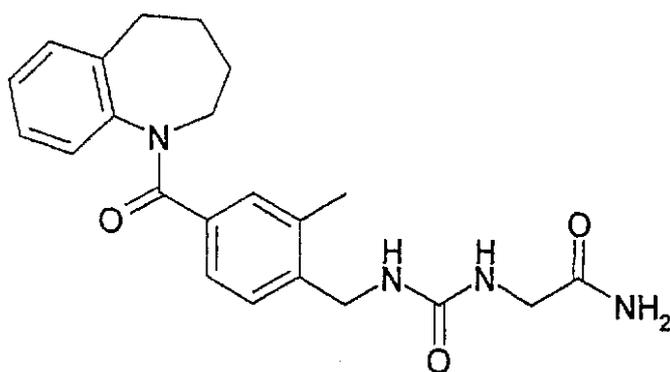
窒素雰囲気下においてジクロロメタン(25 ml)中の実施例33からのカルボン酸(0.080 g、0.20 mmol)の溶液に、DMF(20 ml)および塩化オキサリル(31 mg、0.24 mmol)を添加した。この混合物を0 ~ 温室において2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をメタノール(4 ml)およびジクロロメタン(16 ml)中に溶解し、この混合物を温室において16時間攪拌した。次いでこの混合物を1 Mの $KHSO_4$ (3回)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3回)およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、ジクロロメタン：メタノール96：4)により精製すると、白色固体状物が得られた；収量0.049g(60%)。算値 $m/e = 409$ ；実測値 $[M+H]^+ = 410$ 。

30

【0244】

実施例37. 1 - (4 - [N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチルカルバモイル)アミノメチル] - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

【化70】



10

【 0 2 4 5 】

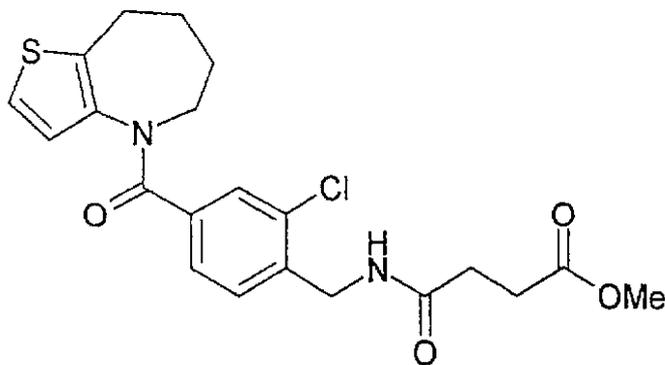
ジクロロメタン (20 ml) 中の実施例 33 からのカルボン酸 (0.10 g、0.25 mmol) の溶液に、ヒドロキシベンゾチアゾール (34 mg、0.25 mmol) および WSCDI (51 mg、0.25 mmol) を添加した。次いでアンモニア 880 (0.5 ml) を添加し、さらに 18 時間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、酢酸エチル) により精製すると、白色固体状物が得られた；収量 0.008g (8%)。算値 $m/e = 394$ ；実測値 $[M + H]^+ = 395$ 。

20

【 0 2 4 6 】

実施例 38 . 4 - (4 - [N - (4 - メトキシ - 4 - オキシブタノイル) アミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3, 2 - b] アゼピン

【 化 7 1 】



30

40

【 0 2 4 7 】

38A . 4 - (4 - [N - (t - ブトキシカルボニル) アミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3, 2 - b] アゼピン

実施例 A2 からのカルボン酸 (0.60 g、2.10 mmol) を実施例 28A における手順に従い 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ [3, 2 - b] アゼピン (0.28 g、1.80 mmol) と反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤、EtOAc : pet. ether 40 : 60) により

50

精製すると、黄色固体状物が得られた。

【0248】

38B . 4 - (4 - [アミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ[3,2-b]アゼピン塩酸塩

実施例38AからのBOCアミンを4NのHCl/ジオキサン(30 ml)中に溶解した。この混合物を温室において40分間攪拌し、次いで真空濃縮すると、黄褐色固体状物が得られた；収量0.41 g(63%、2工程について)。

【0249】

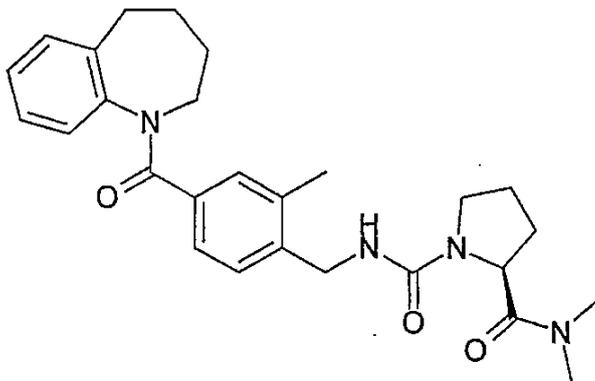
38C . 4 - (4 - [N - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタノイル)アミノメチル] - 3 - クロロベンゾイル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ[3,2-b]アゼピン

ジクロロメタン(10 ml)中の実施例38Bからのアミン (0.032 g、0.08 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.025 ml、0.18 mmol)および塩化3 - カルボメトキシプロピオニル(0.014 g、0.08 mmol)を添加した。この混合物を温室において18時間攪拌し、次いで1 MのKHSO₄(3回)、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 50 : 50 ~ 690 : 10)により精製した；収量0.022g(56%)。算値m/e = 434；実測値[M + H]⁺ ³⁵Cl = 435。

【0250】

実施例39 . 1 - (2 - メチル - 4 - (2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イルカルボニル)ベンジルカルバモイル) - L - プロリン - N,N - ジメチルアミド

【化2】



【0251】

39A . 2 - メチル - 4 - ((2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンゾ[b]アゼピン) - 1 - カルボニル) - ベンゾニトリル

ジクロロメタン(50 ml)中の2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン(0.80 g、5.44 mmol)の溶液に、4 - シアノ - 3 - メチル安息香酸(0.96 g、5.95 mmol)、トリエチルアミン(0.60 g、5.95 mmol)、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン(0.73 g、5.95 mmol)およびWSC DI(1.24 g、6.48 mmol)を添加した。この混合物を18時間攪拌し、冷却し、真空蒸発させた。残留物をEtOAcと1 MのKHSO₄との間に分配させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗製物質をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、EtOAc : pet. ether 30 : 70)により精製した；収量1.10 g(70%)。

【0252】

39B . 1 - (4 - (アミノメチル) - 3 - メチルベンゾイル) - 2,3,4,5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンゾ[b]アゼピン塩酸塩

メタノール(50 ml)中の実施例39Aからのシアノベンゾイルベンズアゼピン(1.10 g、3.79 mmol)の脱気した溶液に、濃塩酸(0.98 ml、11.3 mmol)および炭素担持10%パラジウム(0.

10

20

30

40

50

80 g)を添加した。水素ガスを温室において5時間混合物中に泡立てて通入した。セライトのパッドを通す濾過により触媒を除去し、濾液を真空蒸発させた；収量1.23 g(98%)。

【0253】

39C. 1-(2-メチル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イルカルボニル)ベンジルカルバモイル)-L-プロリン-N,N-ジメチルアミド

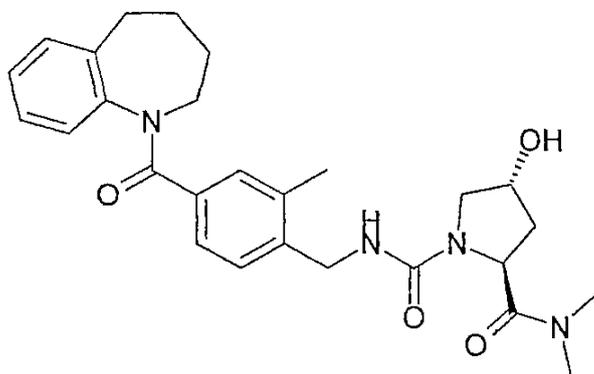
DMF(10 ml)中の実施例39Bからのアミン(0.10 g、0.302 mmol)の溶液に、窒素雰囲気下に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(43 mg、0.332 mmol)およびカルボニルジイミダゾール(0.074 g、0.453 mmol)を添加した。この混合物を温室において40分間攪拌した。DMF(1 ml)中のプロリン-N,N-ジメチルアミド(0.107 g、0.756 mmol)の溶液を添加した。この混合物を温室においてさらに16時間攪拌した。溶媒を真空除去し、粗製物質をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、メタノール：ジクロロメタン5：95)により精製した；収量0.115 g(82%)。M.S.：計算値m/e=462.26；実測値[M+H]⁺=463.2。

10

【0254】

実施例40. (4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イルカルボニル)ベンジルカルバモイル)-L-プロリン-N,N-ジメチルアミド

【化3】



20

30

【0255】

40A. L-トランス-4-ヒドロキシピロリン-N,N-ジメチルアミド塩酸塩

ジクロロメタン(100 ml)中のBOC-ヒドロキシピロリン(2.99 g、13.89 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.7 ml、21.24 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1.74 g、14.24 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(1.72 g、21.09 mmol)およびWSCDI(3.17 g、16.68 mmol)を添加した。この混合物を温室において30時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン(100 ml)で希釈し、0.3 MのKHSO₄、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空濃縮すると、無色ゴム状物が得られた。この粗製物質を4NのHCl/ジオキサン(50 ml)の中に取り、温室において1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物をトルエンおよびジエチルエーテルとともに共沸させると、白色固体状物が得られた；収量0.45 g(17%)。

40

【0256】

40B. (4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-メチル-4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イルカルボニル)ベンジルカルバモイル)-L-プロリン-N,N-ジメチルアミド

実施例39Bのアミン(0.10 g、0.302 mmol)を実施例40Aのアミン(0.153 mg、0.785 mmol)と実施例39Cの方法に従い反応させた。生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤、クロロホルム：メタノール：酢酸95：4：1)により精製した；収量0.95 g(66%)。M.S.：計算値m/e=478.26；実測値[M+H]⁺=479.2。

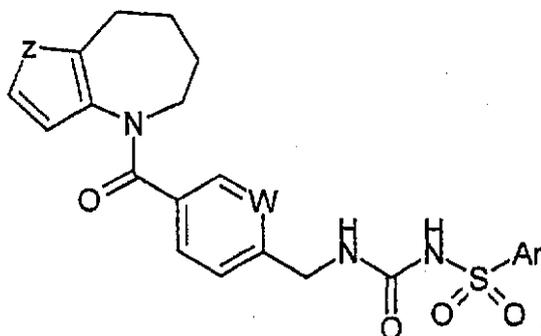
50

上記方法に従い、下記の粗生成物をまた製造した。

【 0 2 5 7 】

【 表 1 】

表 A - 実施例41~44



Ex.	Ar	W	Z	M+H ⁺
41	Ph	N	CH=CH	465.4
42	Ph	CH	S	470.2
43	4-Me-Ph	CH	CH=CH	478.1
44	2-Me-Ph	CH	CH=CH	478.1

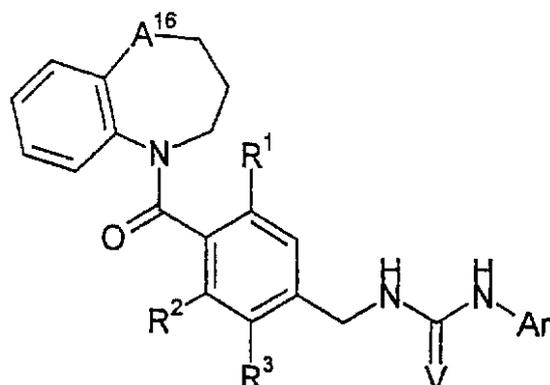
【 0 2 5 8 】

【 表 2 】

10

20

表B—実施例45~55

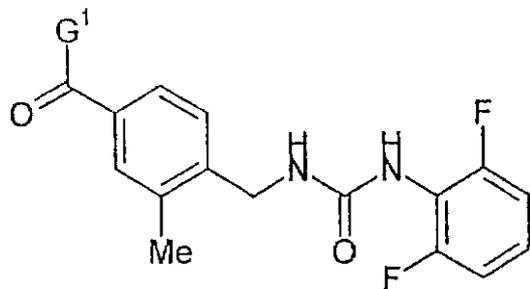


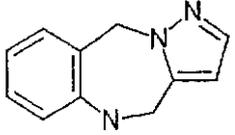
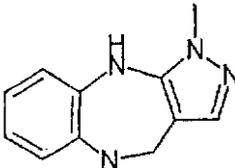
Ex.	Ar	R ¹	R ²	R ³	A ¹⁶	V	M+H ⁺
45	2,6-F ₂ -Ph	H	H	H	NCH ₂ Ph	O	527.4
46	2,6-F ₂ -Ph	H	H	H	S	O	454
47	1-Nap	H	H	Cl	CH ₂	O	484
48	Ph	H	H	Cl	CH ₂	O	434
49	3-Pyr	H	H	Me	CH ₂	S	431.1
50	2,6-F ₂ -Ph	MeO	H	H	CH ₂	O	466
51	2,6-F ₂ -Ph	H	CH:CH-CH:CH		CH ₂	O	486
52	2,6-F ₂ -Ph	H	H	Me	N(CH ₂) ₂ NMe ₂	O	522.3
53	2,6-F ₂ -Ph	Cl	H	Cl	CH ₂	O	504.1
54	2,6-F ₂ -Ph	H	H	Me	SO ₂	O	500.2
55	2,6-F ₂ -Ph	H	H	Me	NCH ₂ CO ₂ H	O	509.2

【 0 2 5 9 】

【 表 3 】

表C—実施例56~57



Ex.	G ¹	M+H ⁺
56		488.3
57		517.1

【 0 2 6 0 】

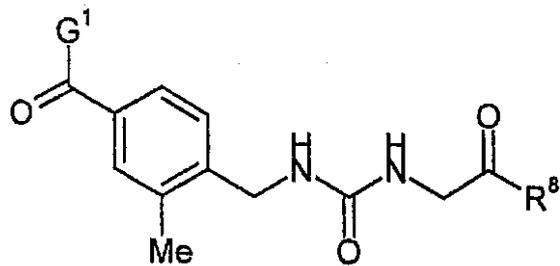
【 表 4 】

10

20

30

表D-実施例58~61



Ex.	G ¹	R ⁸	M+H ⁺
58		OEt	439
59		NMe ₂	473.3
60		NMe ₂	461.1
61		NMe ₂	476

【 0 2 6 1 】

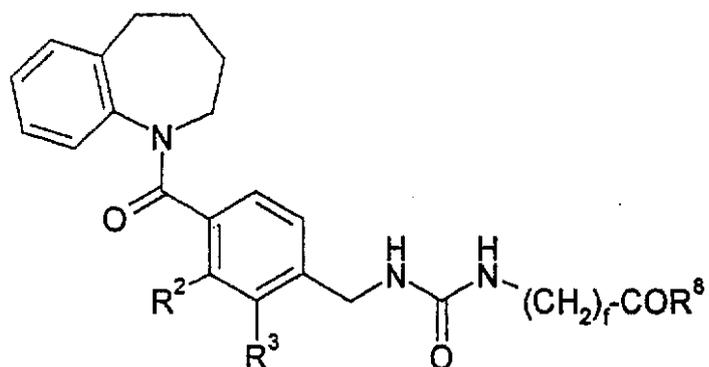
【 表 5 】

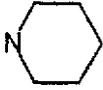
10

20

30

表 E - 実施例62~70

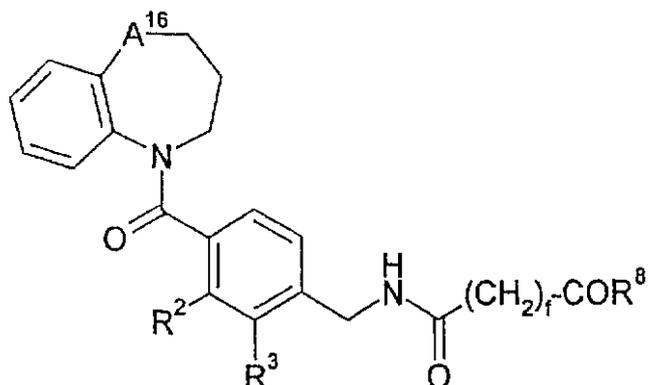


Ex.	f	R ²	R ³	R ⁸	M+H ⁺
62	1	H	Me		463
63	1	H	Me		449.2
64	0	H	Me	OEt	410
65	1	Me	H	OEt	424
66	1	H	Me	O <i>i</i> Pr	438
67	1	H	Me	O <i>t</i> Bu	452
68	1	H	Cl	NMe ₂	443
69	2	H	Me	OEt	438
70	2	H	Me	OH	410

【 0 2 6 2 】

【表 6】

表 F - 実施例71~77

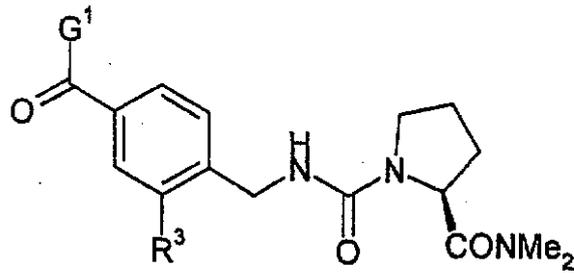


Ex.	A ¹⁶	f	R ²	R ³	R ⁸	M+H ⁺
71	O	2	H	H	OMe	397
72	CH ₂	1	H	Me	OMe	415
73	CH ₂	1	H	Me	OEt	409
74	CH ₂	1	H	Me	OH	381
75	CH ₂	2	H	Me	OH	395
76	CH ₂	3	H	Me	OH	409
77	CH ₂	1	Me	H	OMe	395

【 0 2 6 3 】

【 表 7 】

表G—実施例78~90



Ex.	G ¹	R ³	M+H ⁺
78		Me	502
79		OMe	479.2
80		Et	477.3
81		Me	479.2
82		Me	518.0

【 0 2 6 4 】

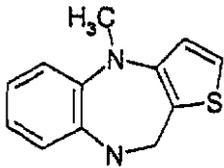
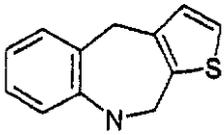
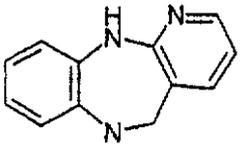
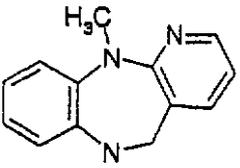
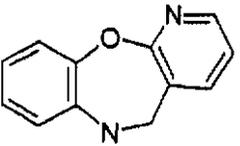
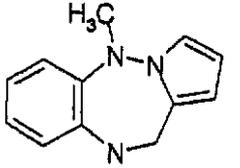
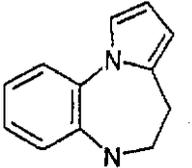
【 表 8 】

10

20

30

40

Ex.	G ¹	R ¹	M+H ⁺
83		Me	532.2
84		Me	517.2
85		Me	513.7
86		Me	527.0
87		Me	514.6
88		Me	516.1
89		Me	515.0
90		Me	500.7

10

20

30

40

【 0 2 6 5 】

【 表 9 】

表H—実施例91~106



Ex.	G ¹	E ¹	E ²	M+H ⁺
91		H	OAc	521.0
92		=O		477.3
93		H	OBn	638.2
94		Br	H	541.1
95		F	F	499.2
96		H	OBn	619.2
97		H	N ₃	504.3
98		H	O-tBu	535.3

10

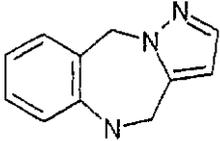
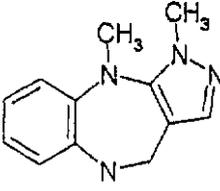
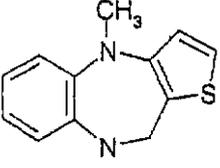
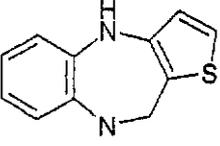
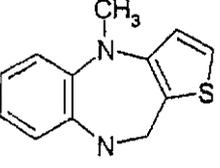
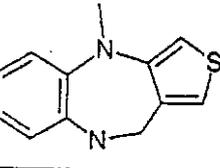
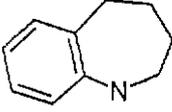
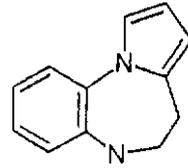
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【 表 1 0 】

Ex.	G ¹	E ¹	E ²	M+H ⁺
99		H	OH	517.6
100		H	OH	546.3
101		H	OH	547.9
102		H	OMe	548.2
103		H	OMe	562.1
104		H	Cl	566.2
105		H	NHBn	568
106		OCH ₂ CH ₂ O		558.3

10

20

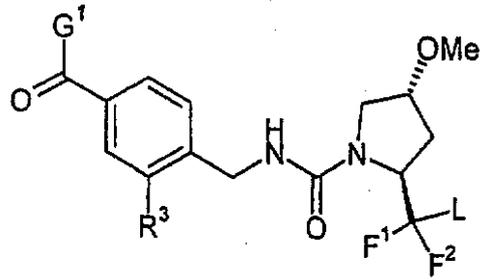
30

40

【 0 2 6 7 】

【 表 1 1 】

表 1 - 実施例107~124



Ex.	G ¹	R ³	F ¹	F ²	L	M+H ⁺
107		Me	=O		NMe ₂	493.5
108		Me	=O		NMe ₂	530.3
109		Me	=O		NMe ₂	543.4
110		Me	=O		NMe ₂	532.4
111		Me	=O		NMe ₂	544.3
112		Me	=O		NMe ₂	536.4
113		Me	=O		NMe ₂	494.5
114		Cl	=O		NMe ₂	515.2

10

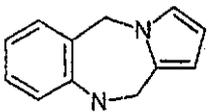
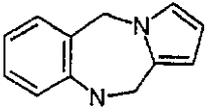
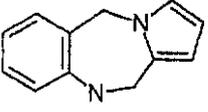
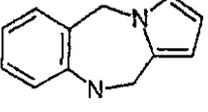
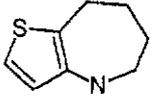
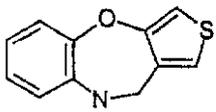
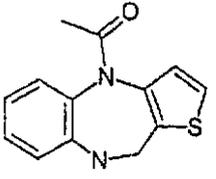
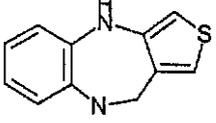
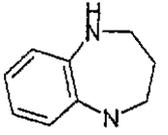
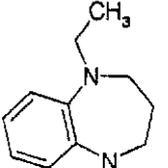
20

30

40

【 0 2 6 8 】

【 表 1 2 】

Ex.	G ¹	R ³	F ¹	F ²	L	M+H ⁺
115		Cl	=O		NMe ₂	551.5
116		Me	=O		NMeEt	558.3
117		Me	=O			570.3
118		Me	=S		NMe ₂	546.2
119		Cl	=S		NMe ₂	535.1
120		Cl	=S		NMe ₂	585.1
121		Me	=O		NMe ₂	590.2
122		Me	=O		NMe ₂	548.2
123		Me	=O		NMe ₂	494.3
124		Me	=O		NMe ₂	522.4

10

20

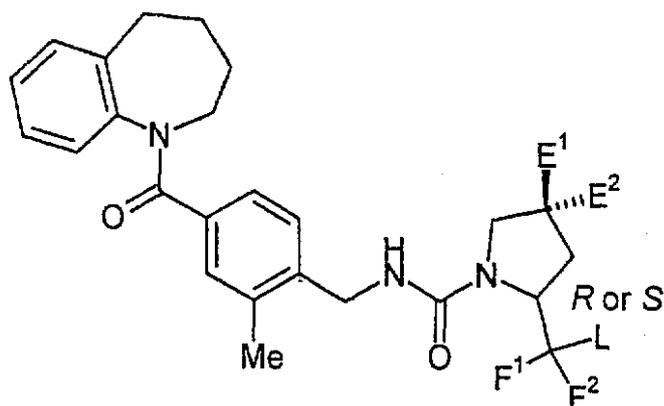
30

40

【 0 2 6 9 】

【 表 1 3 】

表 J - 実施例125~153



Ex.	E ¹	E ²	F ¹	F ²	L		M+H ⁺
125	H	H	H	H	OMe	R	436.4
126	H	H	H	H	OMe	S	436.2
127	H	H	=O		NMeEt	R	477.2
128	H	OPh	=O		OMe	R	542.3
129	H	OPh	=O		OH	RS	528.3
130	H	OPh	=O		NMe ₂	RS	555.3
131	H	F	=O		OH	R	454.4
132	OMe	OMe	=O		OMe	R	510.3
133	OMe	OMe	=O		OH	R	496.2
134	H	H	=O		OtBu	R	492.5
135	H	H	=O		OH	R	436.3
136	H	OH	=O		OMe	R	466.0
137	H	OH	=O		OEt	R	480.2
138	H	H	=S		NMe ₂	R	479.2
139	H	OMe	=O		OMe	R	480.2
140	H	H	=O		O <i>i</i> Pr	R	478.2

【 0 2 7 0 】

【 表 1 4 】

Ex.	E ¹	E ²	F ¹	F ²	L		M+H ⁺
141	H	OH	=O		OH	R	452.1
142	H	OBn	=O		O <i>i</i> Pr	R	584.2
143	H	OH	=O		O <i>i</i> Pr	R	494.1
144	H	OBn	=O		NMe ₂	R	569.2
145	H	OMe	=O		OH	R	466.2
146	H	OEt	=O		NMe ₂	R	507.3
147	H	Cl	=O		OMe	R	484.1
148	H	Cl	=O		OH	R	470.1
149	H	Cl	=O		NMe ₂	R	497.2
150	Cl	H	=O		NMe ₂	R	497.2
151	H	F	=O		OMe	R	468.3
152	H	F	=O		NMe ₂	R	481.3
153	OMe	OMe	=O		NMe ₂	R	523.3

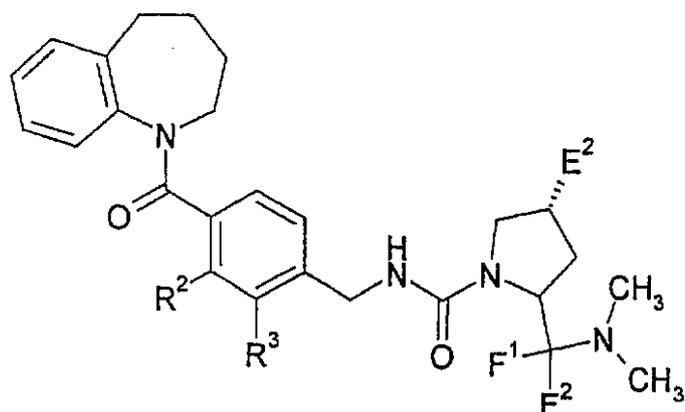
10

20

【 0 2 7 1 】

【 表 1 5 】

表K-実施例154~159



Ex.	R ²	R ³	E ²	F ¹	F ²	M+H ⁺
154	H	Cl	H	=O		483.4
155	Me	H	H	=O		463.2
156	Cl	H	H	=O		483.1
157	H	Cl	H	=S		499.2
158	H	Cl	OBn	=O		589.2
159	H	Cl	OH	=O		499.2

【 0 2 7 2 】

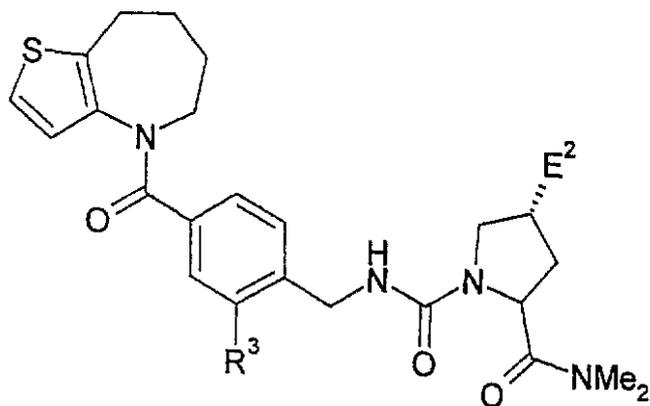
【 表 1 6 】

10

20

30

表 L - 実施例160~164

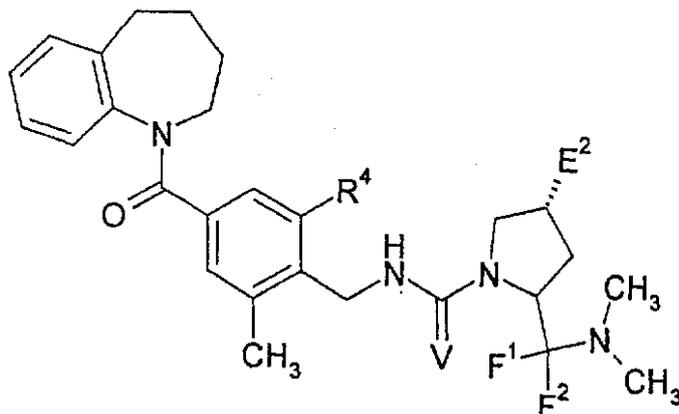


Ex.	R ²	E ²	M+H ⁺
160	Cl	H	489.1
161	Me	H	469.2
162	Me	OH	485.0
163	Cl	OMe	519.3
164	Me	OMe	499.3

【 0 2 7 3 】

【 表 1 7 】

表M—実施例165~170



Ex.	R ⁴	E ²	F ¹	F ²	V	M+H ⁺
165	H	H	=O		S	479.4
166	H	OH	=O		S	495.0
167	H	H	=S		S	495.1
168	Me	H	=O		O	477.2
169	H	OBn	=O		S	585.2
170	H	OBn	=S		O	585.0

【 0 2 7 4 】

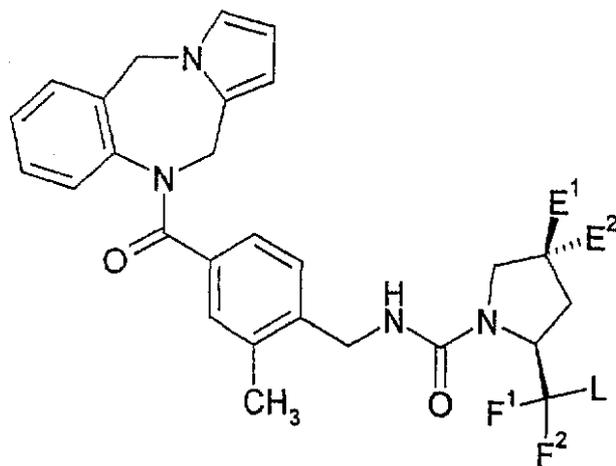
【 表 1 8 】

10

20

30

表N-実施例171~177



Ex.	E ¹	E ²	F ¹	F ²	L	M+H ⁺
171	H	H	=S		NMe ₂	516.2
172	H	OBn	=O		NMe ₂	606.3
173	H	OH	=O		NMe ₂	507.3
174	OMe	OMe	=O		OMe	547.3
175	-OCH ₂ CH ₂ O-		=O		OMe	545.3
176	-OCH ₂ CH ₂ O-		=O		NMe ₂	558.3
177	-SCH ₂ CH ₂ S-		=O		NMe ₂	590.2

【 0 2 7 5 】

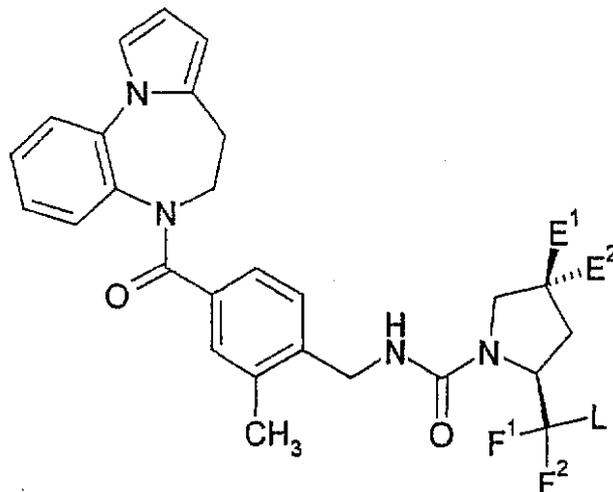
【 表 1 9 】

10

20

30

表〇－実施例178～182

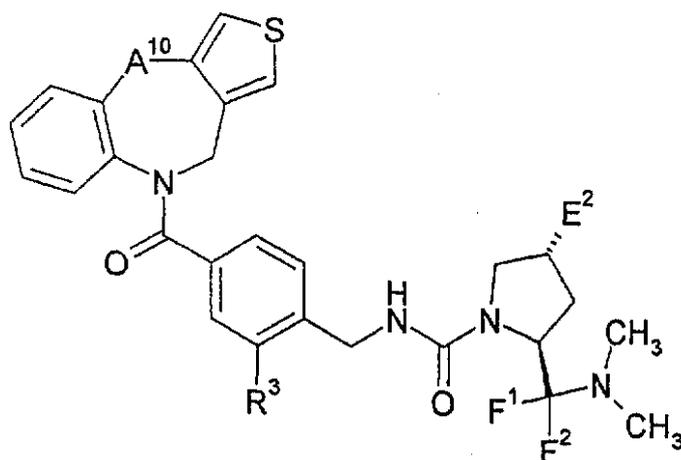


Ex.	E ¹	E ²	F ¹	F ²	L	M+H ⁺
178	H	OH	=O		NMe ₂	516.1
179	H	H	=S		NMe ₂	516.2
180	H	OMe	=O		NMe ₂	530.4
181	-OCH ₂ CH ₂ O-		=O		OMe	545.3
182	-OCH ₂ CH ₂ O-		=O		OH	531.3

【 0 2 7 6 】

【 表 2 0 】

表 P - 実施例183~190



Ex.	A ¹⁰	R ³	E ²	F ¹	F ²	M+H ⁺
183	O	Me	H	=O		519.3
184	NMe	Me	H	=O		532.33
185	NMe	Me	OH	=O		548.1
186	NMe	Me	OMe	=O		562.3
187	O	Me	OMe	=O		549.2
188	NMe	Me	OMe	=S		578.2
189	O	Cl	OMe	=O		569.1
190	O	Me	OMe	=S		565.2

【 0 2 7 7 】

【 表 2 1 】

表Q—代表的 NMR データ

Ex. No	¹ H NMR (CDCl ₃)
28	δ 1.40-1.60 (1H, m), 1.84-2.20 (3H, m), 2.15 (3H, s), 2.40-2.54 (2H, m), 2.58-2.92 (4H, m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.30 (2H, d, J=5.6Hz), 4.99 (1H, d, J=12.9Hz), 5.90 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=7.9Hz), 6.78-6.96 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.21 (1H, m) ppm
29	δ 1.48-1.70 (1H, m), 1.96-2.16 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.78-3.18 (3H, m), 3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, J=6.8Hz), 5.08 (1H, d, J=12.7Hz), 6.72 (1H, d, 7.6Hz), 6.88-7.06 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=7.6Hz), 7.22-7.36 (2H, m) ppm
30	δ 1.40-1.62 (1H, m), 1.84-2.24 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.70-3.10 (3H, m), 4.40 (2H, d, J=5.9Hz), 4.99 (1H, d, J=12.9Hz), 6.63 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80-6.98 (3H, m), 7.02-7.28 (3H, m), 7.38 (1H, br s) ppm
31	δ 1.42-1.62 (1H, m), 1.84-2.28 (8H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.70-2.94 (2H, m), 2.96-3.12 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.31 (2H, d, J=5.3Hz), 4.99 (1H, d, J=13.9Hz), 5.75 (1H, br s), 6.63 (1H, d, J=7.6Hz), 6.78-6.98 (3H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=6.6Hz) ppm
32	δ 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.55 (1H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.60-2.98 (3H, m), 3.84 (2H, s), 4.04 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=7.3Hz), 4.87-4.92 (1H, m), 5.73 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J=7.3Hz), 6.63-6.97 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=7.3Hz) ppm
33	δ 1.30-1.50 (1H, m), 1.75-2.05 (3H, m), 1.94 (3H, s), 2.60-2.98 (3H, m), 3.59 (2H, br s), 4.01 (2H, br s), 4.80-4.85 (1H, m), 6.05 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J=7.2Hz), 6.75-6.99 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=7.2Hz) ppm.

10

20

30

【 0 2 7 8 】

【 表 2 2 】

34	δ 1.40-1.60 (1H,m), 1.80-2.00 (2H,m), 2.00-2.20 (3H,s), 2.60 (3H, d, J=4.0Hz), 2.65-3.05 (3H,m), 3.60 (2H, d, J=4.0Hz), 4.15 (2H, d, J=4.0Hz), 4.90-5.00 (1H,m), 6.10-6.30 (2H,m), 6.60 (1H, d, J=8.0Hz), 6.70-7.20 (8H,m) ppm
35	δ 1.39-1.50 (1H, m), 1.86-2.10 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.60-3.00 (3H, m), 2.85 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=4.0Hz), 4.16 (2H, d, J=5.6Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 5.74 (1H, br s), 6.11 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J=7.6Hz), 6.78-7.18 (6H, m) ppm
36	δ 1.38-1.50 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.60-3.00 (3H, m), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.85-4.95 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=7.2Hz), 6.67-7.02 (7H, m), 7.13 (1H, d, J=6.2Hz) ppm
37	δ 1.40-1.76 (2H, m), 1.84-2.16 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.66-3.10 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.99 (1H, d, J=13.9Hz), 5.59 (1H, br s), 6.63 (1H, d, J=7.9Hz), 6.80-6.98 (3H,m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=7.3Hz) ppm
38	δ 1.70-1.86 (3H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.85 (1H, br s), 4.44 (2H, d, J=5.9Hz), 6.18 (1H, d, J=5.3Hz), 6.28 (1H, br s), 6.68 (1H, d, J=5.3Hz), 7.03 (1H, d, J=7.6Hz), 7.15 (1H, d, J=7.6Hz) ppm
39	δ 1.35-1.55 (1H, m), 1.74-2.10 (3H, m), 2.11 (3H, s), 2.17-2.35 (1H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.90-3.14 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.26 (1H, dd, J=14.9 & 7.2Hz), 3.40-3.53 (1H, m), 3.64-3.84 (1H, m), 4.03-4.19 (1H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 4.74-4.81 (1H, m), 4.85-4.98 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-6.89 (2H, m), 6.91-7.06 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=6.5Hz), 7.93-8.03 (1H, m) ppm

10

20

30

【 0 2 7 9 】

【 表 2 3 】

40

40	δ 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (3H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 2.85 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.40-3.30 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.95 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.30-4.55 (1H, m), 4.91 (1H, t, J=7.7Hz), 5.15-5.30 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.85-7.50 (5H, m) ppm	
66	δ 1.17 (6H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.24 (1H, m), 1.80-2.10 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.60-3.00 (3H, m), 3.85 (2H, d, J=5.3Hz), 4.10 (2H, d, J=4.9Hz), 4.82-4.85 (1H, m), 4.96 (1H, sept, J=6.2Hz), 5.33 (1H, t, J=5.2Hz), 5.43 (1H, t, J=4.9Hz), 6.52 (1H, d, J=7.6Hz) ppm	10
67	δ 1.38-1.42 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.78-2.10 (3H, m), 1.97 (3H, s), 2.60-3.00 (3H, m), 3.78 (2H, s), 4.07 (2H, s), 4.89-4.94 (1H, m), 5.50 (2H, br s), 6.51 (1H, d, J=7.9Hz), 6.64-6.98 (5H, m), 7.12 (1H, d, J=7.7Hz) ppm	
68	δ 1.38-1.50 (1H, m), 1.80-2.06 (3H, m), 2.60-3.00 (3H, m), 2.70 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.96 (2H, d, J=4.0Hz), 4.27 (2H, d, J=6.0Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 5.98 (1H, t, J=6.0Hz), 6.14 (1H, t, J=4.0Hz), 6.55 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80-7.16 (6H, m) ppm	20
69	δ 1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 1.40-1.60 (1H, m), 1.85-2.20 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.27Hz), 2.65-3.10 (3H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.50-5.70 (2H, m), 6.50-7.20 (7H, m) ppm	
70	δ 1.20-1.45 (1H, m), 1.65-2.05 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.05-2.25 (2H, m), 2.50-3.00 (3H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.85-4.05 (2H, m), 4.65-4.90 (1H, m), 5.80-6.20 (1H, brs), 6.40-7.20 (9H, m) ppm	30

【 0 2 8 0 】

実施例191 . V₂レセプターアゴニストのin vitro活性の測定

アゴニスト活性をすべての化合物について測定し、EC₅₀値として報告する。EC₅₀値は最大細胞活性化の1/2を引き起こすために必要な化合物の濃度である。すべての化合物は10 μMまたはそれより低いEC₅₀値を有し、典型的な結果を表26に記載する。

【 0 2 8 1 】

【 表 2 4 】

表 R - 典型的な化合物の R - EC₅₀ 値

化合物の 実施例番号	EC ₅₀ (nM)	化合物の 実施例番号	EC ₅₀ (nM)
1	39	15	44
2	160	16	16
3	300	17	16
4	300	18	17
5	150	19	40
6	47	20	17
7	24	21	180
8	220	22	1000
9	50	23	40
10	4	24	92
11	21	25	280
12	50	26	10
13	38	27	23
14	240		

実施例 192 . *in vivo* 抗利尿活性の測定

ブラットロボロ (Brattleboro) ラットはバソプレシン欠乏について認識されたモデルである (概観については下記の文献を参照のこと : FD Grant, " Genetic models of vasopressin deficiency ", Exp. Physiol. 85, 202S - 209S, 2000)。これらの動物はバソプレシンを分泌せず、結局大きい体積の希薄尿を産生する。本発明の化合物をブラットロボロ・ラットに投与した (メチルセルロース中の 0.1 ~ 10 mg/kg p.o.)。尿を毎時収集し、体積を対照動物と比較した。実験を通じて、動物は自由に食物および水にアクセス可能であった。代表的結果を表 27 に記載する。デスモプレシンについての結果を比較のために記載する。

【 0 2 8 2 】

【 表 2 5 】

表S - 抗利尿活性

化合物の 実施例番号	量	尿排出の阻害% (1時間目)
32	1mg/kg	74
33	1mg/kg	38
35	1mg/kg	45-82
39	1mg/kg	82
62	1mg/kg	58
88	1mg/kg	60
103	1mg/kg	63
107	1mg/kg	84
119	1mg/kg	68
163	1mg/kg	90
デスマプレシン	0.1mg/kg	37
	1mg/kg	100
	10mg/kg	100

【0283】

実施例193. 錠剤のための医薬組成物

活性成分として100 mgの実施例39の化合物を含有する錠剤を下記の成分から製造することができる：

実施例39の化合物	200.0 g
コーンスターチ	71.0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	18.0 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	13.0 g
ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
ラクトース	195.0 g
合計	500.0 g

【0284】

材料を配合し、次いでプレスして各々が100 mgの実施例39のを含有する250 mgの2000個の錠剤を形成する。

本発明の範囲内に入る化合物は標準的化学技術により容易に製造され、そしてこれらの化合物はV₂レセプターアゴニストに期待される生物学的性質を有することを以上の実施例は証明する。特に、化合物はバソプレシン欠乏の動物モデルにおいて効力のある抗利尿剤である。こうして、化合物は現在デスマプレシンで治療可能であるヒトの疾患、例えば、中枢尿崩症、夜尿症および夜間多尿症の治療において有効であることが明らかである。さらに、デスマプレシンのような抗利尿剤はある型の尿失禁において有効であることが示唆された。これらの推論はまた本発明の化合物に拡張されるであろう。

【 0 2 8 5 】

また、デスモプレシンはある種の凝固性疾患の治療において使用される。この作用はまた V_2 レセプターを通して伝達されることを示唆するすぐれた証拠が存在し(例えば、下記文献を参照のこと、JE Kaufmann他、" Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V_2 receptors and cAMP "、J. Clin. Invest. 106、107 - 116、2000 ; A Bernat他、" V_2 receptor antagonism of DDVAP-induced release of hemostasis factors in conscious dogs "、J. Pharmacol. Exp. Ther. 282、597 - 602、1997)、それゆえ本発明の化合物は有効な凝固因子であろう。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 243/12 (2006.01)	C 0 7 D 243/12
C 0 7 D 243/14 (2006.01)	C 0 7 D 243/14
C 0 7 D 267/14 (2006.01)	C 0 7 D 267/14
C 0 7 D 281/10 (2006.01)	C 0 7 D 281/10 C
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 2 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 9
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 2
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 5 3
	C 0 7 D 487/04 1 5 5
	C 0 7 D 495/04 1 0 8
	C 0 7 D 498/04 1 1 6

- (72)発明者 アッシュワース, ドリーン メアリー
イギリス国, ハンプシャー エスオー3 1 6 ユーワイ, サザンプトン, ロックス ヒース, ザ
グレイズ 1 0
- (72)発明者 ピット, ゲイリー ロバート ウィリアム
イギリス国, ハンプシャー エスピー9 7 ユーエス, ティドワース, シップトン - ベリンジャー
, キングフィッシャーズ 1 8
- (72)発明者 ハドソン, ピーター
イギリス国, ハンプシャー エスオー5 2 9 エヌキュー, サザンプトン, ノース バデスレー,
トッテヘイル クローズ 1 2
- (72)発明者 イェー, クリストファー マーティン
イギリス国, ハンプシャー エスオー5 1 7 アールゼット, ロムゼー, ガストン ガーデンズ
1 1
- (72)発明者 フランクリン, リチャード ジェレミー
イギリス国, バークシャー アールジー4 0 3 エイチピー, ウォキンガム, フィンチャンプステ
ッド ロード 2 0 8
- (72)発明者 センプル, グリーム
スウェーデン国, エス - 4 3 1 8 3 モルンダール, アストラゼネカ エル アンド デー モ
ルンダール
- (72)発明者 ジェンキンス, デイビッド ポール
イギリス国, カーディフ シーエフ1 5 8 エフディー, モーガンズタウン, 3 ブライン カル
チ

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特開平07 - 157486 (JP, A)
特開平08 - 301848 (JP, A)
特表2003 - 519228 (JP, A)
Ogawa, Hidenori, Orally Active, Nonpeptide Vasopressin V2 Receptor Antagonists: A Novel
Series of 1-[4-(Benzoylamino), Journal of Medicinal Chemistry, 1996年, Vol.39, N

o.18 , pp.3547-3555

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D223/16
A61K 31/55
A61K 31/5513
A61K 31/5517
A61K 31/553
A61P 13/02
A61P 25/00
A61P 43/00
C07D243/12
C07D243/14
C07D267/14
C07D281/10
C07D401/06
C07D401/12
C07D403/12
C07D471/04
C07D487/04
C07D495/04
C07D498/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)