

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4219166号
(P4219166)

(45) 発行日 平成21年2月4日 (2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日 (2008.11.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 223/16 (2006.01)

C O 7 D 223/16 C S P B

C O 7 D 267/14 (2006.01)

C O 7 D 267/14

C O 7 D 281/10 (2006.01)

C O 7 D 281/10

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

請求項の数 8 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552933 (P2002-552933)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月19日 (2001.12.19)
 (65) 公表番号 特表2004-516324 (P2004-516324A)
 (43) 公表日 平成16年6月3日 (2004.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/015074
 (87) 国際公開番号 W02002/051838
 (87) 国際公開日 平成14年7月4日 (2002.7.4)
 審査請求日 平成16年11月17日 (2004.11.17)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP00/13289
 (32) 優先日 平成12年12月27日 (2000.12.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

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

最終頁に続く

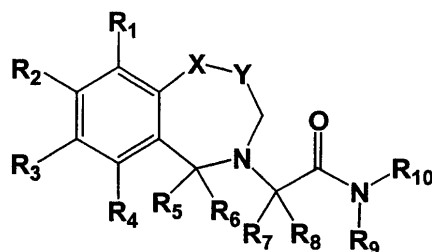
(54) 【発明の名称】 新規ベンゾアゼピン類及び関連複素環誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



一般式 (I)

式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アルアルキルオキ

シ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、 $R^{11}CO-$ 、 $NR^{12}R^{13}CO-$ 、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}OOC-$ 、 $R^{11}SO_2NH-$ 、若しくは $R^{14}-CO-NH-$ 、又は R^2 と R^3 、及び R^1 と R^2 、並びに R^3 と R^4 は、フェニル環と一緒に、1個若しくは2個の酸素原子を含む5、6若しくは7員の飽和環を形成してもよい；

R^5 は、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^6 は、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^7, R^8 は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^9, R^{10} は、独立して、水素、アリール、アリールシクロアルキル、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し、また、これらの基は、1個、数個、又はすべての水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、又は1個又は2個の水素原子がヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-O-$ 低級アルキル、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-S-$ 低級アルキル、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CONH-$ 低級アルキル、 $-CON(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-NHCO-$ 低級アルキル、 $-O-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-NH-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-N(3\text{乃至}5\text{個の炭素原子をもつ低級アルケニル})_2$ 、 $-S-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-COO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-CONH-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-CON(3\text{乃至}5\text{個の炭素原子をもつ低級アルケニル})_2$ 、 $-CO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-NHCO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、 $-O-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、 $-NH-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、 $-N(3\text{乃至}5\text{個の炭素原子をもつ低級アルキニル})_2$ 、 $-S-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、 $-COO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、 $-CONH-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、 $-CON(3\text{乃至}5\text{個の炭素原子をもつ低級アルキニル})_2$ 、 $-CO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、又は $-NHCO-$ 3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニルで置換されていてもよい；

R^{11} は、低級アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{14} は、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}O-$ を表し；

$-X-Y-$ は、独立して、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 及び $-NR^{15}-CO-$ を表し；

R^{15} は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

又は光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形又は医薬品として許容可能なこれらの塩。

【請求項2】

式(II)の化合物：

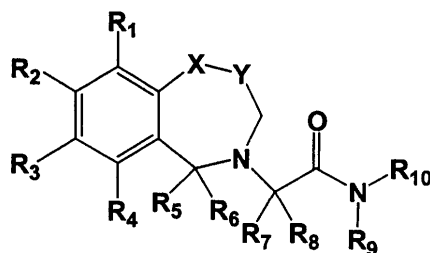
10

20

30

40

【化 2】



式 (II)

式中：

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 は、独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコシキ、低級アルケニルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、 $R^{11}CO-$ 、 $NR^{12}R^{13}CO-$ 、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}OOC-$ 、 $R^{11}SO_2NH-$ 又は $R^{14}-CO-NH-$ を表し、さらに、 R^2 と R^3 、同様に R^1 と R^2 、同様に R^3 と R^4 は、フェニル環と共に、1個又は2個の酸素原子を含む5、6又は7員環の飽和環を形成してもよい；

R^5 は、独立して、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^6 は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{11} は、低級アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{14} は、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}O-$ を表し；

$-X-Y-$ は、独立して、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 及び $-NR^{15}-CO-$ を表し；

R^{15} は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

又は光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形又は医薬品として許容可能なこれらの塩。

【請求項 3】

一般式 (III) の化合物：

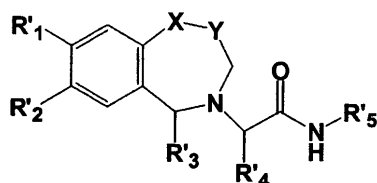
10

20

30

40

【化 3】



式 (III)

式中：

R'^1 及び R'^2 は、独立して、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ若しくはハロゲン又はフェニル環と共に 1 個又は 2 個の酸素原子を含む 5、6 又は 7 員環を形成してもよい；

R'^3 は、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R'^4 、 R'^5 は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

-X-Y- は、独立して、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{NR}'^6-\text{CO}-$ を表し；

R'^6 は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

又は光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形又は医薬品として許容可能なこれらの塩。

【請求項 4】

下記からなる群から選択された請求項 1 乃至 3 記載の化合物：

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド；

N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-アセトアミド；

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド；

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド；

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド；

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-2-フェニル-アセトアミド；

- 2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド；
- 2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド；
- 2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
- 2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド；
- N-ベンジル-2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-アセトアミド； 10
- N-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-2-フェニル-アセトアミド；
- N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
- N-シクロペンチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-フラン-2-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド； 20
- {2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-酢酸エチルエステル；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド；
- N-シクロプロピル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-2-フェニル-アセトアミド； 30
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(4-メトキシ-インダン-1-イル)-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-フェニル-インダン-1-イル)-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(4-メチル-インダン-1-イル)-アセトアミド；
- 2-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステル；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-エチルカルバモイルメチル-2-フェニル-アセトアミド； 40
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-[(エチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-2-フェニル-アセトアミド；
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
- 2-[8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
- 3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-プロピオン酸メチルエステル；
- N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキ 50

シ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-N,N-ジメチル-プロピオンアミド;

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-N-エチル-N-メチル-プロピオンアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキサゾール-5-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1H-インドール-3-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキノリン-1-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジル)-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド;

N-シアノメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

N-(2-アセチルアミノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-メチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド;

N-2-シアノ-エチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-エトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピラジン-2-イルメチル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-プロピ-2-イニル-アセトアミド;

N-tert-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド;

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-エチル-プロピル)-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-エチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド；
 [1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸N',N'-ジメチル-ヒドラジド；
 2-[8-アリルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-8-プロポキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；及び
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド。

【請求項5】

下記化合物からなる群から選択された請求項1乃至4記載のいずれかの化合物：

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド；
 2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-2-フェニル-アセトアミド；
 N-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-2-フェニル-アセトアミド；
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 N-シクロペンチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；

- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-フラン-2-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド ;
- {2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-酢酸エチルエステル ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド ;
- 3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-プロピオン酸メチルエステル ;
- N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド ; 10
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソオキサゾール-5-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキノリン-1-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジル)-アセトアミド ; 20
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- N-シアノメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-メチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド ; 30
- N-(2-シアノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-エトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピラジン-2-イルメチル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-プロピ-2-イニル-アセトアミド ; 40
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-エチル-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-エチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド ;
- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ 50

ピン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[8-アリルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-8-プロポキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；
 N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド；
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド；及び
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド。

10

【請求項6】

20

オレキシンの役割に関連する肥満及び睡眠障害の疾患の治療のための、請求項1乃至5のいずれか一つに記載の一種又は一種以上の化合物、又は医薬品として許容可能なそれらの塩、及び通常の担体物質及び補助剤を含有する医薬組成物。

【請求項7】

オレキシンの役割に関連する肥満及び睡眠障害の疾患の治療のために薬剤として使用する請求項1乃至5のいずれか一つに記載の化合物又は医薬品として許容可能なそれらの塩。

【請求項8】

オレキシンの役割に関連する疾患を治療するための、請求項1乃至5のいずれか一つに記載の一種又は一種以上の化合物又は医薬的に許容可能なそれらの塩を活性成分として含む医薬組成物の製造方法であって、該製造方法は一種又はそれ以上の活性成分を、医薬的に許容可能な不活性賦形剤及び補助剤とそれ自体既知の方法で混合することを含むものである前記医薬組成物の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式（I）の新規ベンゾアゼピン類および関連複素環式誘導体ならびにそれらの医薬品としての使用に関するものである。本発明はまた、それらの化合物の製造方法、式（I）の化合物を1種又は1種以上含有する医薬組成物および特にそれらのオレキシン受容体阻害剤としての使用を含めた関連様相に関するものである。

40

【0002】

【従来の技術】

オレキシン類（ハイポクレチン類）は、視床下部で産生される次の2種の神経ペプチドを包含する：オレキシンA（OX-A）（33個のアミノ酸からなるペプチド）およびオレキシンB（OX-B）（28個のアミノ酸からなるペプチド）。オレキシン類は、ラットにおいて食物消費を刺激し、食行動を調節する中枢フィードバック機構におけるこれらペプチドのメディエーターとしての生理学的役割を示唆している（T. Sakurai ら、Cell 1998年、92巻、573-585頁）。他方、オレキシン類は睡眠状態および覚醒状態を調節しており、ナルコレプシー（睡眠発作）患者に対する潜在的な新規治療への道を開くものであるとも、提唱されている（Chemelli R.M.ら、Cell 1999年、98巻、437-451頁）。2種のオ

50

レキシシン受容体が哺乳動物でクローン化され、特性付けされている。それらは、G蛋白質共役型受容体というスーパーファミリーに属している（T. Sakurai ら、Cell 1998年、92巻、573-585頁）。オレキシシン-1受容体（OX₁）はOX-Aに対して選択的であり、オレキシシン-2受容体（OX₂）はOX-AならびにOX-Bに結合することができる。

【0003】

オレキシシン受容体は哺乳動物宿主に見出され、病的状態などの多くの生物学的機能に関与している可能性がある。該病的状態は次のものを含むが、これらに限定されるものではない：抑鬱；不安；嗜癖；強迫性障害；情動神経症；抑鬱神経症；不安神経症；気分変調障害；行動障害；気分障害；性機能不全；性機能障害；性的障害；精神分裂病；躁鬱病；譫妄；痴呆；ハンチントン病、トゥレット症候群などの重篤な精神発達障害およびジスキネジア（運動機能異常）；食欲不振、過食、悪液質、肥満などの摂食障害；糖尿病；食欲／味覚障害；悪心／嘔吐；喘息；癌；パーキンソン病；クッシング症候群／クッシング病；好塩基性細胞腺腫；プロラクチノーマ；高プロラクチン血症；下垂体機能低下；下垂体腫瘍／腺腫；視床下部疾患；炎症性腸疾患；胃運動機能異常（ジスキネジア）；胃潰瘍；フレリヒ症候群；下垂体腺部疾患；下垂体疾患；下垂体性成長ホルモン；副腎下垂体機能低下；副腎下垂体機能亢進；視床下部性腺機能低下；カルマン症候群（嗅覚脱失、嗅覚減退）；機能性または心因性無月経；下垂体機能低下；視床下部性甲状腺機能低下；視床下部・副腎機能不全；特発性高プロラクチン血症；成長ホルモン欠乏という形の視床下部障害；特発性発育不全；小人症；巨人症；先端巨大症；生物リズムおよび概日リズム障害；神経障害、神経障害性疼痛、下肢静止不能症候群などの疾患に関連した睡眠障害；心・肺疾患、急性・鬱血性心不全；低血圧；高血圧；尿閉；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；虚血性または出血性発作；蜘蛛膜下出血；潰瘍；アレルギー；良性前立腺肥大；慢性腎不全；腎疾患；耐糖能障害；偏頭痛；痛覚過敏；疼痛；痛覚過敏、灼熱痛、異痛症などの疼痛感受性増強または過大；急性疼痛；熱傷痛；非定型顔面痛；神経障害性疼痛；背部痛；複合局所性疼痛症候群IおよびII；関節炎性疼痛；スポーツ外傷痛；感染、たとえばHIVに関連した疼痛、化学療法後の疼痛；発作後痛；術後痛；神経痛；過敏腸管症候群、偏頭痛、狭心症などの内臓痛に関連した状態；膀胱尿失禁、たとえば切迫尿失禁；麻薬耐性または麻薬離脱症状（禁断症状）；睡眠障害；睡眠時無呼吸；ナルコレプシー；不眠；錯睡眠；時差症候群；および、脱抑制・痴呆・パーキンソン病・筋萎縮複合症などの疾病分類学的単位を包含する神経変性障害；淡蒼球・橋・黒質変性癲癇；発作障害ならびにその他のオレキシシンに関連する疾患。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ヒトオレキシシン受容体、とくにOX₁およびOX₂受容体の非ペプチド拮抗剤であるベンゾアゼピン類および関連複素環式誘導体を提供する。特に、これらの化合物は、肥満および／または睡眠障害の治療において有用でありうる。

【0005】

特異的にOX₁またはOX₂にあるいは同時に両受容体に拮抗する潜在能力をもった低分子量化合物については、これまであまり知られていない。最近、WO 99/09024、WO 99/58533、WO 00/47577およびWO 00/47580が公開されたが、そこには、フェニル尿素およびフェニル尿素誘導体が好ましいOX₁受容体拮抗剤であると記載されている。また、ごく最近、WO 00/47576は、桂皮酸アミド誘導体をOX₁受容体拮抗剤であると記載している。本発明の新規化合物は、これまでに発表されている先行技術のオレキシシン受容体拮抗剤のすべてと比較して、まったく異なる低分子量化合物の部類に属する。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式(I)の新規ベンゾアゼピン類及び関連複素環誘導体に関する。

【0007】

【化4】

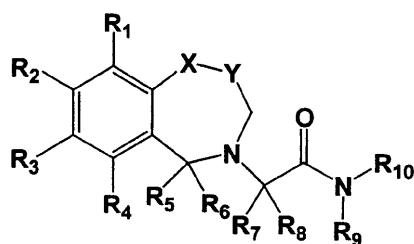
10

20

30

40

50



一般式 (I)

【0008】

式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、 $R^{11}CO-$ 、 $NR^{12}R^{13}CO-$ 、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}OOC-$ 、 $R^{11}SO_2NH-$ 、若しくは $R^{14}-CO-NH-$ 、又は R^2 と R^3 、及び R^1 と R^2 、並びに R^3 と R^4 は、フェニル環と一緒に、1個若しくは2個の酸素原子を含む5、6若しくは7員の飽和環を形成してもよい；

R^5 は、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^6 は、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^7 、 R^8 は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^9 、 R^{10} は、独立して、水素、アリール、アリールシクロアルキル、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し、また、これらの基は、1個、数個、又はすべての水素原子がハロゲンで置換されていてもよく、又は1個又は2個の水素原子がヒドロキシ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-O-低級アルキル、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)₂、-S-低級アルキル、-COO-低級アルキル、-CONH-低級アルキル、-CON(低級アルキル)₂、-CO-低級アルキル、-NHCO-低級アルキル、-O-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-NH-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-N(3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル)₂、-S-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-COO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-CONH-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-CON(3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル)₂、-CO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-NHCO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルケニル、-O-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、-NH-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、-N(3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル)₂、-S-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、-COO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、-CONH-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、-CON(3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル)₂、-CO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニル、又は-NHCO-3乃至5個の炭素原子をもつ低級アルキニルで置換されていてもよい；

R^{11} は、低級アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{14} は、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}O-$ を表し；

$-X-Y-$ は、独立して、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 及び $-NR^{15}-CO-$ を表し；

R^{15} は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

又は光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形又は医薬品として許容可能なこれらの塩。

【0009】

本発明の記載において、用語「低級アルキル」は、単独で又は組み合わせて、1乃至8個の炭素原子をもつ直鎖又は分岐鎖のアルキルを意味し、好ましくは、1-4個の炭素原子をもつ直鎖又は分岐鎖のアルキル基である。直鎖又は分岐鎖 C_1-C_8 アルキル基の例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル及び異性体オクチルがあり、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、2-ブチル、及びtert-ブチルである。

【0010】

用語「低級アルケニル」は、単独で又は組み合わせて、もし別の方法で定義されていなければ、2乃至5個の炭素原子をもつ直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を意味し、好ましくはアリル及びビニルである。

【0011】

用語「低級アルキニル」は、単独で又は組み合わせて、2乃至5個の炭素原子をもつ直鎖又は分岐鎖のアルキニル基を意味し、好ましくは、プロパルギル及びn-ブチニルである。

【0012】

用語「低級アルコキシ」は、単独で又は組み合わせて、式 低級アルキル-O-基を意味し、ここで、「低級アルキル」は上記で定義した意味を有し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシであり、好ましくは、メトキシ及びエトキシである。

【0013】

低級アルケニルオキシ基は好ましくはビニルオキシ及びアリルオキシである。

【0014】

用語「シクロアルキル」は、単独で又は組み合わせて、3乃至8個の炭素原子をもつシクロアルキル環を意味し、好ましくは、3乃至6個の炭素原子をもつシクロアルキル環である。

C_3-C_8 のシクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルであり、好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルであり、特にシクロヘキシル又は低級アルキル置換シクロアルキルで、好ましくは低級アルキルで置換されたもの、例えば、メチル-シクロプロピル、ジメチル-シクロプロピル、メチル-シクロブチル、メチル-シクロペンチル、メチル-シクロヘキシル、ジメチル-シクロヘキシルである。

【0015】

用語「アリール」は、単独で又は組み合わせて、フェニル又はナフチル基を意味し、これらの基は1個又は1個以上の置換基、好ましくは、1個又は2個の置換基を任意に有している。これらの置換基は、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ等から独立に選ばれる。アリールの例は、フェニル、p-トリル、4-メトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルである。好ましいものは、カルボキシフェニル、低級アルコキシ-フェニル、ヒドロキシフェニルであり、及び特

10

20

30

40

50

にフェニルである。

【0016】

用語「アルアルキル」は、単独で又は組み合わせて、前に定義したように低級アルキル又はシクロアルキル基で、1個の水素原子が前に定義したアリール基で置換されたものを意味する。このようなアルアルキルの好ましいものは、ベンジル及びフェニル環がヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ又はハロゲン、好ましくは、塩素で置換されたベンジルである。特に好ましいものはベンジルである。

【0017】

用語「アリールシクロアルキル」は、単独で又は組み合わせて、シクロアルキル部位が4乃至7個の炭素原子からなるアリールシクロアルキル基を意味し、例えば、インダニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプチル及びベンゾシクロブチルである。また芳香族部位は1個又は1個以上の置換基、好ましくは1個又は2個の置換基で置換されていてもよく、このような置換基はシアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ及びカルボキシから独立に選ばれる。

【0018】

用語「ヘテロシクリル」及び「ヘテロシクリル-低級アルキル」において、ヘテロシクリル基は、好ましくは、5-乃至10-員環の単環又は二環であり、これらは、例えば、酸素、窒素及びイオウから選ばれる、1、2又は3個のヘテロ原子（但し、これらは同一又は異なってもよい）を含む飽和、部分的な飽和又は芳香族でもよい。このようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、シンノリニル、ジヒドロピロリル、イソベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニルである。これらのヘテロシクリル基は、5個まで、好ましくは、1、2又は3個の任意の置換基を有することができる。このような置換基の適当なものには、ハロゲン、低級アルキル、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ及び低級アルキルオキシ-カルボニルが含まれる。

【0019】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又は沃素を意味し、フッ素及び塩素が好ましい。

【0020】

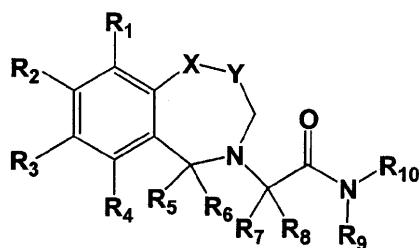
用語「カルボキシ」は、単独で又は組み合わせて、-COOH基を意味する。

【0021】

本発明による好ましい化合物群は式（I I）の化合物である。

【0022】

【化5】



式 (II)

式中：

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 は、独立して、シアノ、ニトロ、ハロゲン、水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコシキ、低級アルケニルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、アルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、 $R^{11}CO-$ 、 $NR^{12}R^{13}CO-$ 、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}OOC-$ 、 $R^{11}SO_2NH-$ 又は $R^{14}-CO-NH-$ を表し、さらに、 R^2 と R^3 とで、同様に R^1 と R^2 とで、同様に R^3 と R^4 とで、フェニル環と共に、1個又は2個の酸素原子を含む5、6又は7員環の飽和環を形成してもよい；

R^5 は、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^6 は、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{11} は、低級アルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{12} 及び R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R^{14} は、低級アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $R^{12}R^{13}N-$ 、 $R^{11}O-$ を表し；

$-X-Y-$ は、独立して、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 及び $-NR_{15}-CO-$ を表し；

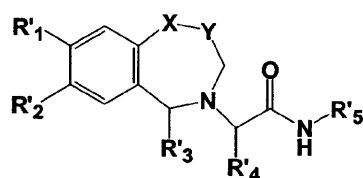
R^{15} は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

及び光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、例えば、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形及び医薬品として許容可能なこれらの塩。

【0023】

本発明の好ましい化合物の別の群は式 (III) の化合物である。

【化6】



式 (III)

10

式中：

R'¹及びR'²は、独立して、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ若しくはハロゲン又はフェニル環と共に1個又は2個の酸素原子を含む5、6又は7員環を形成してもよい；

R'³は、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

R'⁴、R'⁵は、独立して、水素、アリール、アルアルキル、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-低級アルキルを表し；

-X-Y-は、独立して、-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -SO₂-CH₂-及び-NR'⁶-CO-を表し；

20

R'⁶は、水素、低級アルキル又はアルアルキルを表し；

及び光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマー混合物、例えば、ラセメイト、光学的に純粋なジアステレオアイソマー、ジアステレオアイソマー混合物、ジアステレオアイソマーラセメイト、ジアステレオアイソマーラセメイト混合物又はメソ形及び医薬品として許容可能なこれらの塩。

【0024】

好ましい化合物の例は以下のものである。

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド

30

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

40

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-2-フェニル-アセトアミド

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロキシ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド

50

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベン
 ゴシクロヘプタン-8-イル]-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベン
 ゴシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキ
 サゼピン-4-イル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド

N-ベンジル-2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-
 8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-アセトアミド

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキ
 サゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド 10

N-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベン
 ゴ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-2-フェニル-アセトアミド

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメト
 キシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

N-シクロペンチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-フラン-2-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド 20

{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]ア
 ゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-酢酸エチルエステル

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド

N-シクロプロピル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-2-フェニル-アセトアミド 30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(4-メトキシ-インダン-1-イル)-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(3-フェニル-インダン-1-イル)-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(4-メチル-インダン-1-イル)-アセトアミド

2-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]
 アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステ
 ル

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-エチルカルバモイルメチル-2-フェニル-アセトアミド 40

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-[(エチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベン
 ゴ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

2-[8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-
 ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]
 アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-プロピオン酸メチルエステル

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキ 50

シ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-N,N-ジメチル-プロピオンアミド

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-N-エチル-N-メチル-プロピオンアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド 10

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソオキサゾール-5-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキノリン-1-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジル)-アセトアミド 20

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドゾール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド

N-シアノメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

N-(2-アセチルアミノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-メチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド 30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド

N-2-シアノ-エチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-エトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド 40

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピラジン-2-イルメチル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-プロピ-2-イニル-アセトアミド

N-tert-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ 50

- ピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(2-エチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド
 [1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピ
 ン-2-イル]-フェニル-酢酸N',N'-ジメチル-ヒドラジド 10
 2-[8-アリルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベ
 ンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-8-プロポキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベン
 ゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-
 ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テ
 トラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジ
 メトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-
 フェニル-アセトアミド 20
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロ
 ポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセ
 トアミド
 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-ベンゾ
 [e][1,4]アゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]
 アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]
 アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド 30

【0025】

特に好ましい化合物の例は下記のものである。

- 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド
 2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキ
 サゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド 40
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-2-フェニル-アセトアミド
 N-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベン
 ゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ
 ピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-2-フェニル-アセトアミド
 N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメト
 キシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド
 N-シクロペンチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒ 50

ドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-フラン-2-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド	
{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-酢酸エチルエステル	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド	
3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-プロピオン酸メチルエステル	
N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド	10
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソオキサゾール-5-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキノリン-1-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジル)-アセトアミド	20
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド	
N-シアノメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-メチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド	30
N-(2-シアノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-エトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピラジン-2-イルメチル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-プロピ-2-イニル-アセトアミド	40
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-エチル-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-エチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド	
2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼ	50

ピン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-アセトアミド
 2-[8-アリルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-8-プロポキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド
 N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド
 2-[1-(S)-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド

10

【0026】

20

一般式 (I) の化合物の生理学的に使用可能又は医薬品として許容可能な塩の例は、塩酸、硫酸又はリン酸のような生理学的に両立可能な鉱酸（無機酸）又はメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸又はサリチル酸のような有機酸との塩類である。酸性の基をもつ式 I の化合物は、また生理学的に両立可能な塩基と塩を形成することができる。このような塩の例は、Na, K, Ca又はテトラアルキルアンモニウム塩のようなアルカリ金属、アルカリ土金属、アンモニウム及びアルキルアンモニウム塩である。式 (I) の化合物はまた両性イオンの形態でも存在できる。

【0027】

前述した好ましい化合物は、1000 nM以下の IC_{50} 値を有している；特に好ましい化合物は、100 nM以下の IC_{50} 値を有している。それらの値は、実験の項の最初に記述されているFL IPR（蛍光イメージプレートリーダー）法で測定されたものである。

30

【0028】

一般式 (I) の化合物及びそれらの医薬品として使用可能な塩類は、ヒトオレキシン受容体の拮抗薬が必要とされる、肥満、糖尿病、心臓血管障害、癌、プロラクチノーマ、疼痛、ナルコレプシー、不眠症、睡眠無呼吸、錯眠、うつ病、不安症、耽溺症、精神分裂病及び痴呆等の疾患又は障害の治療に使用できる。

一般式 (I) の化合物及びそれらの医薬品として使用可能な塩類は、肥満及び睡眠障害に対して特に有用である。

【0029】

一般式 (I) の化合物及びそれらの医薬品として使用可能な塩類は、薬物として使用可能である（例えば、医薬品製造物の形態で）。それらの医薬品製造物は、経腸的又は経口内（例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル、溶剤、乳化剤又は懸濁剤の形態で）、鼻腔内（例えば鼻腔内スプレーの形態で）又は直腸内（例えば坐剤の形態で）に投与できる。しかし、その投与は又、非経口的、例えば筋肉内又は静脈内（例えば注射剤の形態で）でも効果可能である。

40

【0030】

一般式 (I) の化合物及びそれらの医薬品として使用可能な塩類は、医薬品として不活性な無機又は有機補助剤と共に、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造に使用できる。乳糖、とうもろこし澱粉又はそれらの誘導体、滑石、ステアリン酸又はその塩類等は、例えば錠剤、糖衣錠、及び硬ゼラチンカプセルの補助剤に使用できる。

50

軟ゼラチンカプセル用の適切な補助剤は、例えば野菜油、ワックス、脂肪、半固体物質及び液体ポリオール等である。

溶剤及びシロップの製造に適切な補助剤は、例えば水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

注射剤用の適切な補助剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、野菜油等である。

坐剤用の適切な補助剤は、例えば天然又は硬化油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。

【0031】

更にその医薬品製造物は、保存剤、溶解剤、粘着増強剤、安定化剤、保湿剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、等張化用の塩類、緩衝剤、遮光剤又は抗酸化剤を含有できる。それらは又、更に他の治療上有益な物質も含むことができる。本発明は又、一般式（I）の化合物の製造方法に関する。

10

【0032】

本発明の一般式（I）の化合物は、下記に概述される一般的反応順序に従って製造できる。その中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は、前述の一般式（I）において定義されたとおりである。得られた化合物が1個又は複数の光学活性炭素原子を持つ場合、それらは、それ自体既知の方法で、純粋なエナンチオマー又はジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーラセメイト及びそれらのメソ形に変化できる。

20

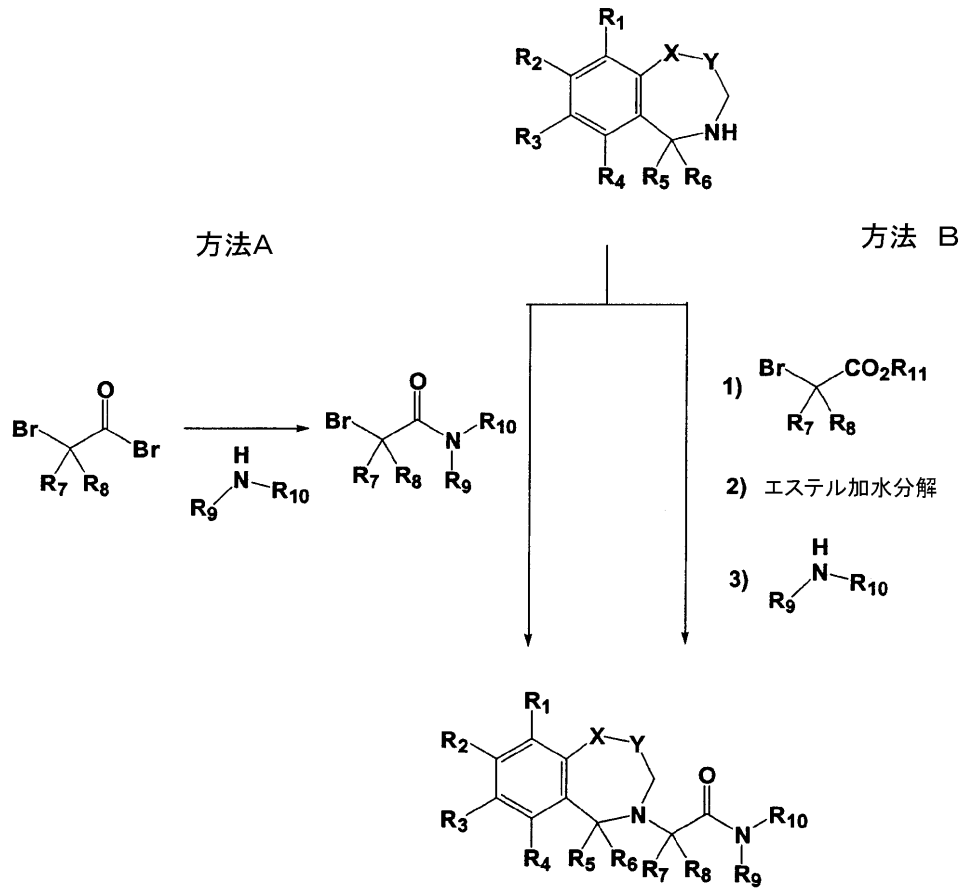
得られた化合物は又それ自体既知の方法で、医薬品として許容可能な塩に変換できる。

【0033】

一般式（I）の化合物は、合成されたベンゾアセピン及び関連ヘテロ環誘導体を用いるスキーム1に示す標準法により製造できる（尚、スキームAにおいて R^7 及び R^8 は水素原子であり、スキームBにおいて R^7 及び／又は R^8 は水素以外の基である）。

【0034】

【化7】



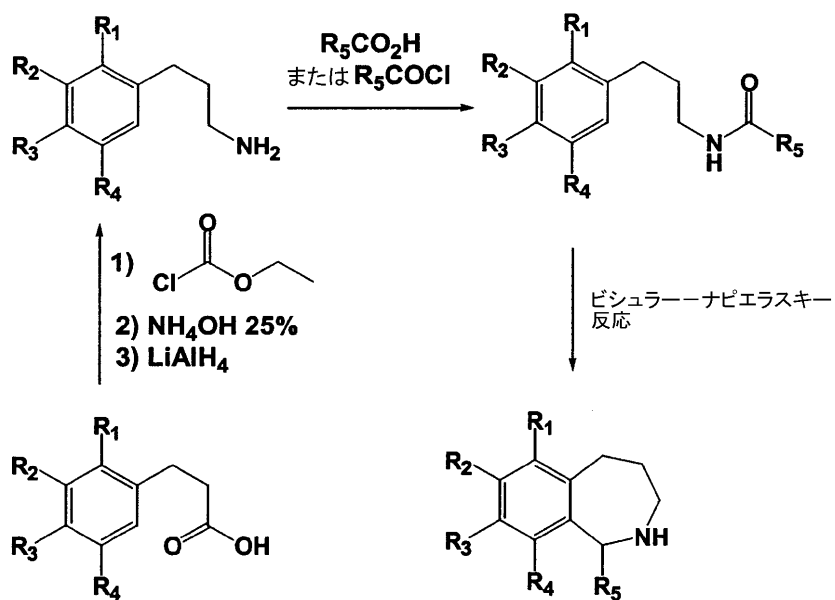
【0035】

X及びYが CH_2 、 R_6 が水素であるベンゾアゼピン誘導体は、対応するフェニルプロピルアミンから、スキーム2aに示すように、所望のカルボン酸又は塩化アシルとのカップリングとそれに続く POCl_3 による処理及び最後に NaBH_4 による処理[ビシュラー-ナピエラスキー反応 (Bischler-Napieriski reaction)]によって製造すればよい (S. Kanoら、Chem. Pharm. Bull. 1977年、25巻、10号、2510-2515頁)。

30

【0036】

【化8】



10

20

スキーム 2a

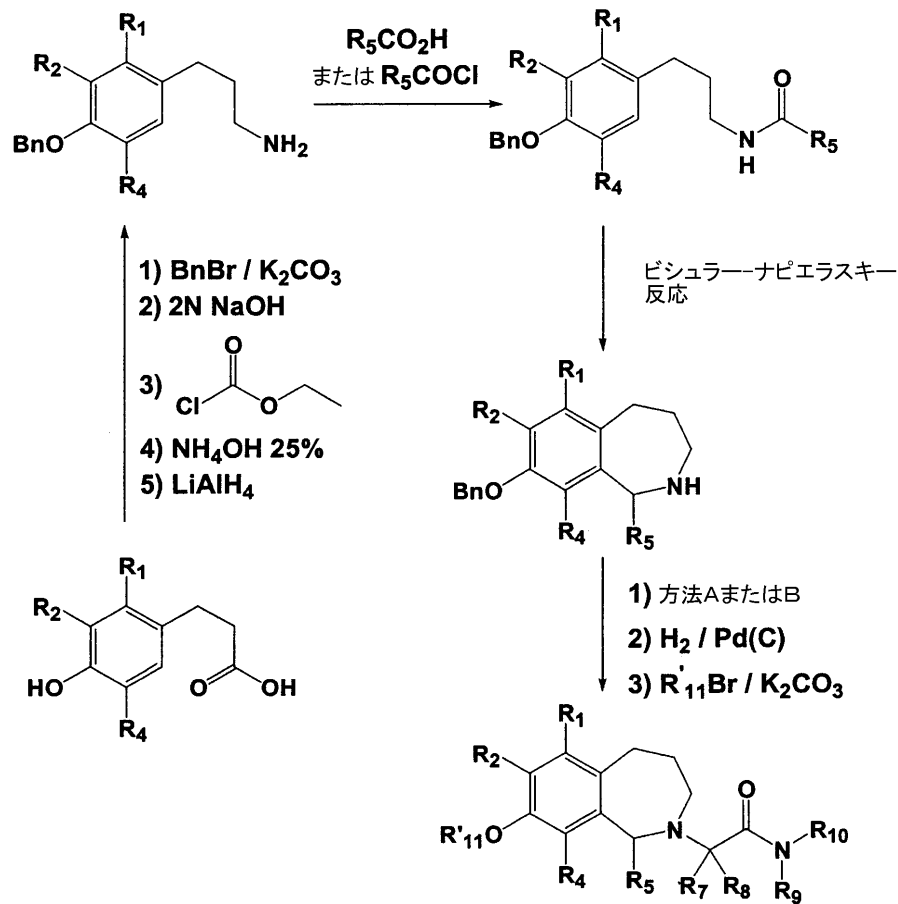
【0037】

8 位に種々の置換基をもつベンゾアゼピン類は、対応する 8-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾアゼピンを水素化分解し、その後、所定の求電子試薬で O-アルキル化して製造すればよい（スキーム 2b の $-\text{OR}'_{11}$ は、 R_3 の定義に含まれるもの）。ベンジルエーテル類は先の方法（スキーム 2a）を 3-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-プロピオン酸誘導体に適用して得ることができる。

30

【0038】

【化 9】



スキーム 2b

【0039】

XがO又はSであり、Yが CH_2 であり、 R^6 が水素であるベンゾチアゼピン及びベンゾオキサゼピン誘導体は、スキーム3に示すように、対応するアリールアミンを所定のカルボン酸又は塩化アシルでカップリングし、その後 $POCl_3$ で処理し、最後に $NaBH_4$ で処理して製造するばよい[ビシュラー—ナピエラスキー反応 (Bischler-Napieralski reaction)]。

【0040】

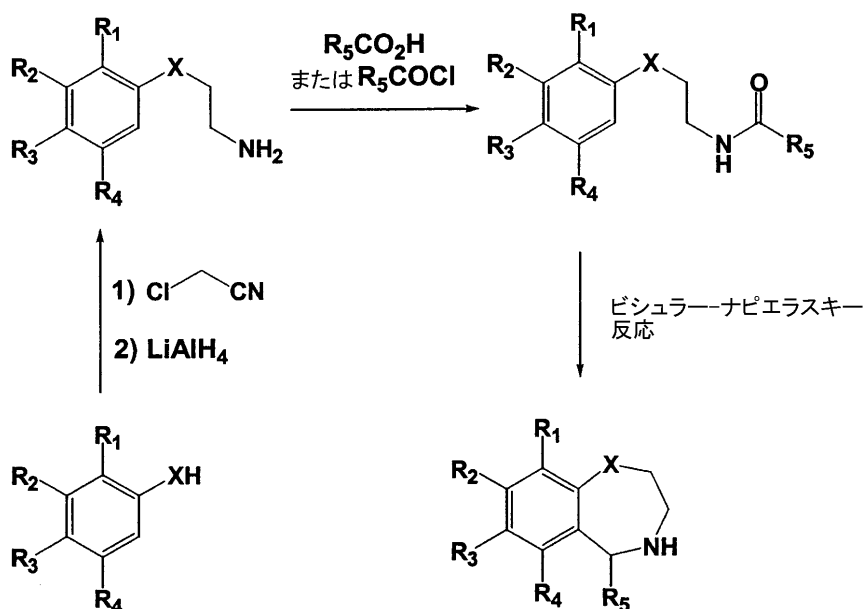
【化10】

10

20

30

40



10

20

スキーム 3

【0041】

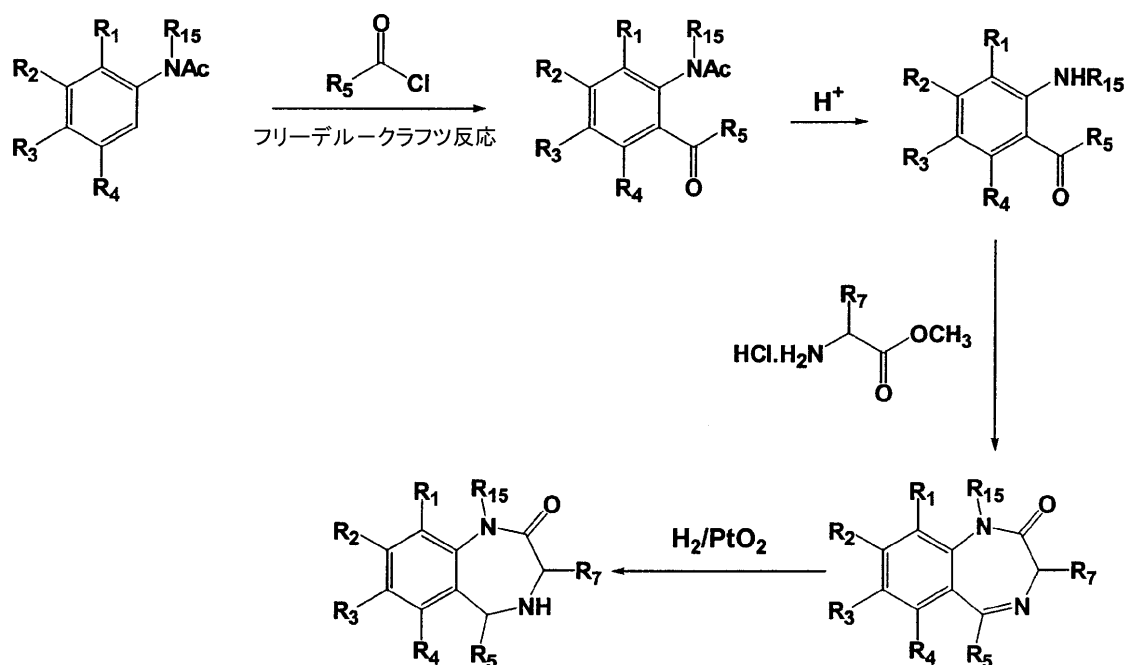
X が NR^{15} であり、 Y が CO であり、 R^6 が水素である1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン誘導体は所定のアセチル化アニリンをそれぞれの塩化アシルでフリーデル-クラフツ反応によりアシル化し (Sternbach L.H.ら、J. Org. Chem. 1962年、27巻、3781-3788頁)、それに続くN-脱保護、 α -アミノ酸メチルエステルでの処理による環化形成 (Sternbach L.H.ら、J. Org. Chem. 1962年、27巻、3788-3796頁)、及び最後にジヒドロ化合物の水素化分解により製造するばよい (Fryer R.I.ら、J. Med. Chem. 1964年、386-389頁) (スキーム4a)。1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン誘導体の別の合成法はスキーム4bに記載されている。この方法に従って、フリーデル-クラフツ (Friedel-Crafts) アシル化によりアリールケトン誘導体を得、次いでニトロ化及び水素化によってアニリン誘導体を得る。この1,3-ジヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンの骨格は、次いで、臭化プロモアセチルとアンモニアを用いて十分に記載されている環化形成によって得られる (Bock M.Gら、J. Org. Chem. 1987年、3232-3239頁; Zhang W ら、J. Med. Chem. 1994年、745-757頁)。この段階で、アミドはN-アルキル化することができ、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン誘導体が最終的にヒドリド還元によって得られる (Gilman, N. W.ら、J. Am. Chem. Soc. 1990年、3969-3978頁)。

30

40

【0042】

【化11】



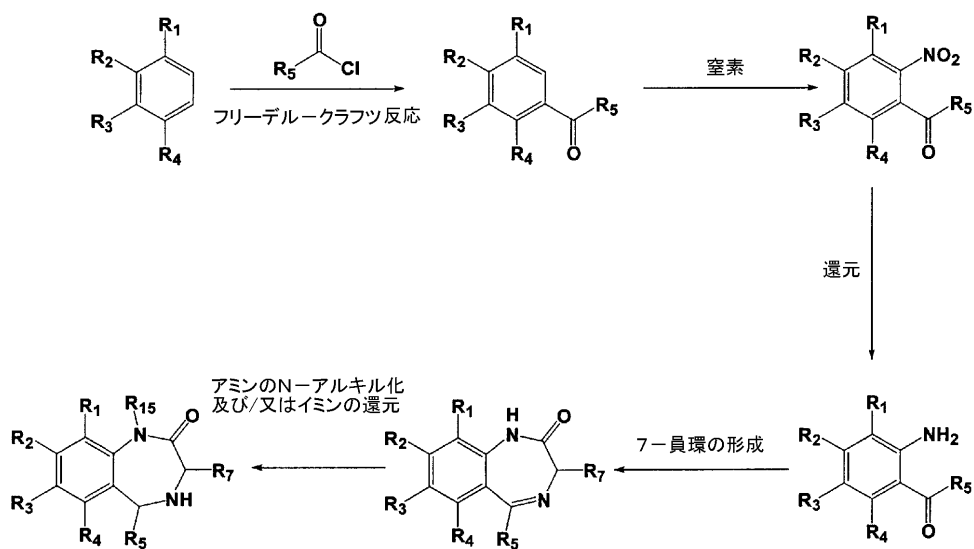
10

20

スキーム 4a

【0043】

【化12】



30

40

スキーム 4b

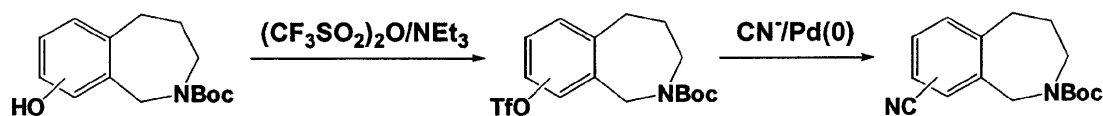
フェニル環に電子吸引性置換基を有するベンゾアゼピン誘導体の製法は、ビシュラーナ
 ピエラスキー反応 (Bischler-Napieriski reaction) に基く前述した方法が不適當である
 。従って、シアノ基を導入させるには、パラジウム(0)の存在下でトリフレートをシアン
 化物イオンと反応させればよい(Austin N.E. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000年、10
 巻、2553-2555頁; Ritter K. ら、Synthesis 1993年、735; Selnick H.G. ら、Synth. Com

50

mun. 1995年、25巻、20号、3255-3262頁) (スキーム5)。

【0044】

【化13】



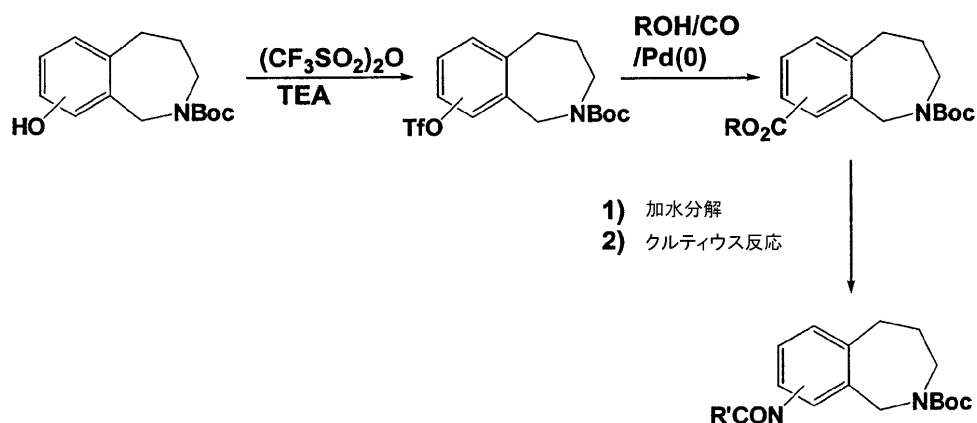
10

スキーム 5

また、カルボキシレート基はパラジウム(0)の存在下でトリフレートを一酸化炭素及びアルコールと反応させて導入すればよい(Roth G.P.ら、Tetrahedron Lett. 1992年、33巻、1959頁; Ma D.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998年、8巻、18号、2447-2450頁; Fisher M. J.ら、J. Med. Chem. 1997年、40巻、2085-2101頁、Kraus G.A.ら、Tetrahedron Lett. 1994年、35巻、9189-9190頁)。これらのカルボキシレート官能基は引き続き加水分解、それに続くクルティウス(Crutius)反応によりアミノ官能基に転換させることができる (スキーム6)。

【0045】

【化14】



30

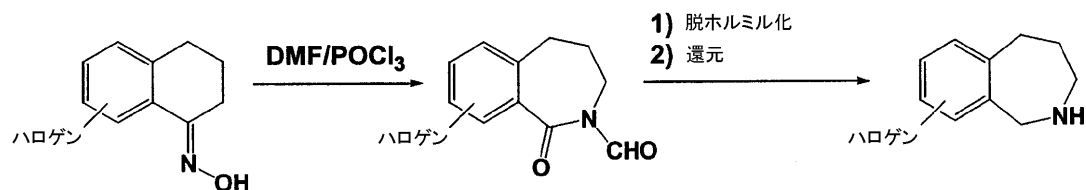
スキーム 6

40

ハロゲン含有2-ベンゾアゼピン類は、ハロゲン化テトラロンオキシムをPOCl₃/DMFで処理して製造するばよく、このようにして得られた1,3,4,5-テトラヒドロ-1-オキソ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-カルボキシアルデヒドは続いて脱ホルミル化し、還元することができる (Majo V.Jら、Synth. Commun. 1995年、25巻、23号、3863-3868頁) (スキーム7)。

【0046】

【化15】



スキーム 7

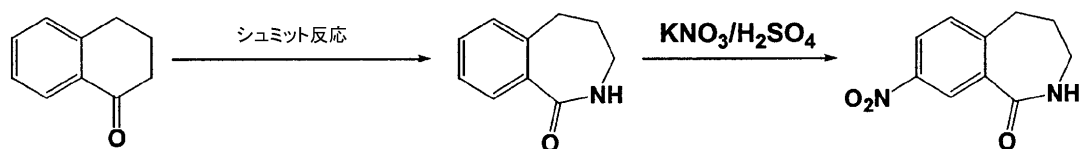
10

8-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピンは、硝酸カリウムと硫酸を用いて2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンを位置選択的ニトロ化することで製造すればよい(Grunewald G.L.ら、J. Heterocyclic Chem. 1994年、31巻、1609-1617頁) (スキーム8)。

【0047】

【化16】

20



スキーム 8

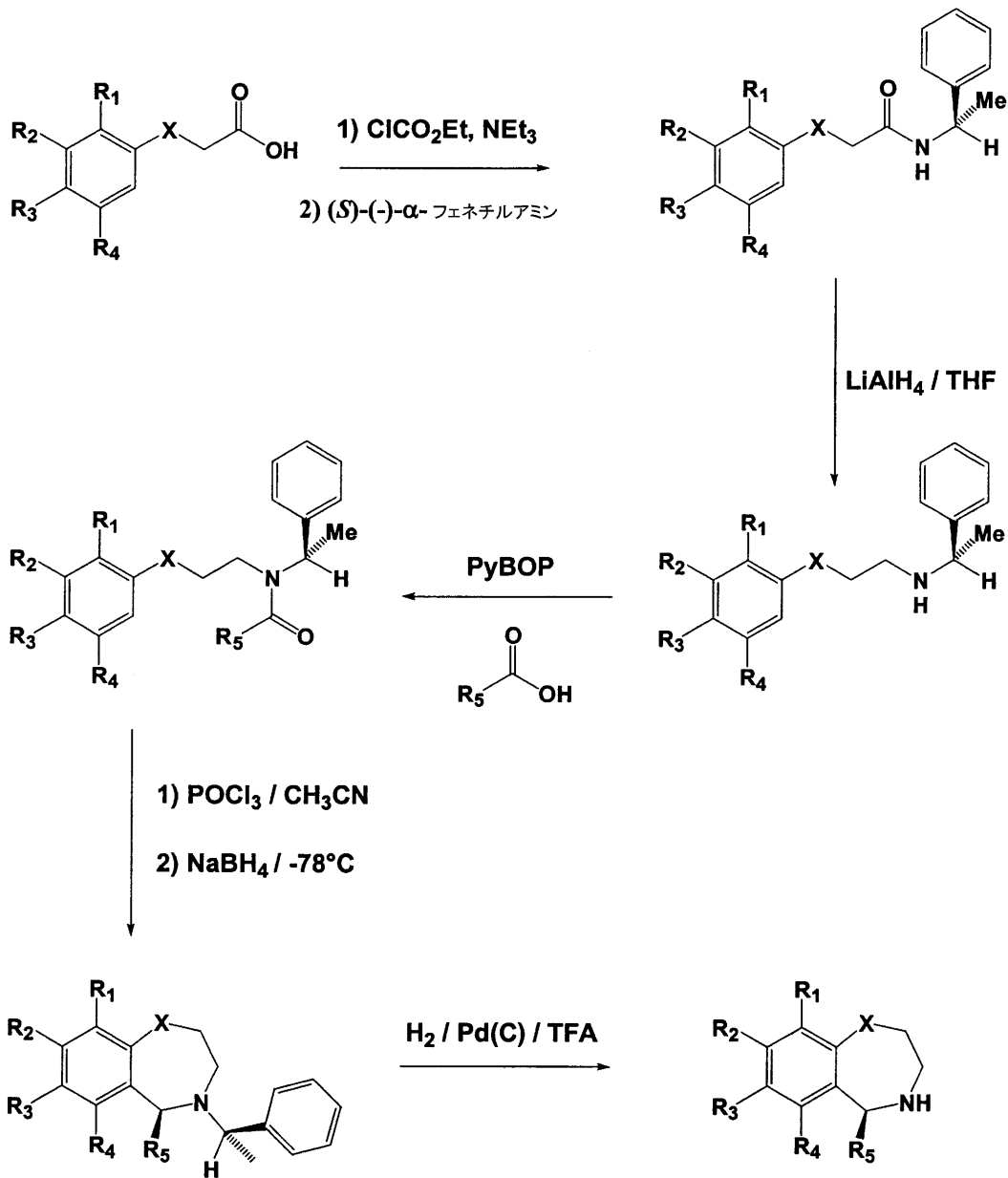
30

エナンチオマーとして純粋な1-置換-2-テトラヒドロベンゾアゼピン誘導体(スキーム9)の製造は、光学的に純粋な1-置換テトラヒドロイソキノリン類の合成について記載した方法に従った(Polniaszek R.P.ら、J. Am. Chem. Soc. 1989年、111巻、4859-4863頁)。この不斉合成の重要なステップはビシュラー-ナピエラスキー反応(Bischler-Napierlski reaction)で得られたキラルイミニウムイオンの立体選択的水素化物還元である。基質中に内在するキラリティーは市場で入手できる(S)-(-)-α-フェネチルアミンから導入可能である。

【0048】

【化17】

40



スキーム 9

【0049】

【実施例】

略号：

AcOEt	酢酸エチル	40
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
BSA	牛血清アルブミン	
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ES	エレクトロスプレー	
FCS	牛胎児血清	
FLIPR	蛍光イメージングプレートリーダー	
HBSS	ハンクス平衡塩溶液	50

HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-エタンスルホン酸
HV	高真空下条件
MeOH	メタノール
Min	分
MS	質量分析
LC	液体クロマトグラフィー
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホ ニウムヘキサフルオロホスフェート
Rf	リテンションフロント
rt	保持時間
RT	室温
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
Tf	CF_3SO_2-
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

【0050】

I. 生物学的特性

OX₁ および OX₂ 受容体拮抗作用の測定

一般式 (I) の化合物の OX₁ および OX₂ 受容体拮抗作用を、下記実験方法に従って測定した。

実験法：

細胞内カルシウム測定

それぞれヒトオレキシン-1 受容体およびヒトオレキシン-2 受容体を発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を、300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の G418、100 U/ml のペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のストレプトマイシンおよび10%の不活性化ウシ胎児血清 (FCS) を含む培地 (L-グルタミン含有ハム F-12) 中で培養した。

【0051】

それらの細胞を、ハンクス平衡塩類溶液 (HBSS) 中の1%ゼラチンによってプレコーティングした96-ウエルの黒色透明底滅菌プレート (Costar) に、80,000 細胞/ウエルの割合で接種した。試薬はすべて Gibco BRL のものを用いた。

【0052】

接種したプレートを、5%CO₂ 中、37℃で一夜インキュベートした。

アゴニストとしてのヒトオレキシン-Aを、1mM濃度のメタノール-水 (1:1) 中原液として調製し、0.1%のBSAおよび2mMのHEPESを含有するHBSSで希釈し、最終濃度10nMでアッセイに使用した。

【0053】

拮抗剤は、DMSO中10mM原液として調製したのち、96ウエルプレート上で、まずDMSOで、次に、0.1%のウシ血清アルブミン (BSA) および2mMのHEPESを含有するHBSSで希釈した。

【0054】

アッセイの当日、各ウエルに、ローディング培地 (1%のFCS、2mMのHEPES、5mMのプロベネシド (Sigma) および3 μM の蛍光カルシウム指示薬フルオ3AM (10%のプルロン酸Molecular Probesを含有するDMSO中1mM原液) を含有するHBSS) 100 μl を加えた。

【0055】

96-ウエルプレートを、5%CO₂ 中、37℃で60分間インキュベートした。次に、ローディング溶液を吸引し、細胞を、2.5mMのプロベネシド、0.1%のBSA、2mMのHEPESを含有するHBSS 200 μl で3回洗い、同じ緩衝液100 μl を各ウエルに残した。

10

20

30

40

50

【0056】

蛍光イメージングプレートリーダー（Fluorescent Imaging Plate Reader）（FLIPR、Molecular Devices）内で、プレートに拮抗剤を体積で50 μ l 加え、20分間インキュベートし、最後にアゴニスト100 μ l を加えた。各ウェルにつき、1秒間隔で蛍光を測定し、各蛍光ピークの高さを、拮抗剤の代りに緩衝液を用いたときに10 nMのオレキシン-Aによって誘発された蛍光ピークの高さと比較した。各拮抗剤について、IC₅₀ 値（アゴニスト反応の50%を阻害するのに必要な化合物濃度）を求めた。選択した化合物を表1に示した。

【0057】

【表1】

10

	IC ₅₀ (nM)	
	OX ₁	OX ₂
実施例 3	99	> 10000
実施例 5	64	7900
実施例 9	23	1239
実施例 20	23	231
実施例 23	21	189
実施例 25	41	241
実施例 34	41	9192
実施例 35	32	7041
実施例 68	12	174
実施例 69	9	349

20

30

表 1

【0058】

II. 化学

40

下記の実施例は、本発明の薬理的に活性を有する化合物の製造法を説明するものであるが、それらの範囲にまったく限定されない。温度はすべて℃で表示する。すべての塩酸塩は、ジクロロメタンにその遊離体を溶かし、過剰のHCl（5-6 M）を含む2-プロパノール溶液で処理して製造した。

A. 出発物質：テトラヒドロベンゾアゼピン及び関連ヘテロ環誘導体の合成：

【0059】

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオンアミド

乾燥THF(175 ml)中に3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸(10.0 g、47.56 mmol)を含む攪拌溶液に、窒素下でTEA(7.3 ml、52.44 mmol)を添加し、得られた混合液を-10℃に冷却し、さらに、クロロギ酸エチ

50

ル (5 ml、52.47 mmol) を滴下した。−10℃で攪拌 (20分) 後、水酸化アンモニウム (25%水溶液、105 ml) を含む THF (105 ml) 溶液を添加し、この混合液を −15℃で30分間、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮し、CH₂Cl₂で3回抽出し、一緒にした有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と塩水で洗浄した。この有機相を無水 MgSO₄ 上で乾燥後ろ過し、濃縮して無色の固体として表記化合物 (9.73 g、46.50 mmol、97%) を得た。粗アミドの更なる精製は必要でなかった。LC-MS: rt = 2.94分、210 (M+1, ES+)

【0060】

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピルアミン

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオンアミド (11.09 g、53.00 mmol) を含む無水 THF (400 ml) の溶液を、LiAlH₄ (4.02 g、106.00 mmol) を含む無水 THF (170 ml) の攪拌した氷冷却懸濁液に徐々に添加した。添加が完了したら、この混合液を還流温度で2時間攪拌した。0℃に冷却後、H₂O (5 ml) と NaOH 1N (5 ml) を滴下し、過剰の水酸化物を分解させた。この懸濁液をついでろ過し、残存物を蒸発後に H₂O (40 ml) と CH₂Cl₂ (100 ml) との間に分配した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液と塩水で洗浄し、さらに無水 MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮し黄色の油状物としての粗アミン (7.00 g、35.84 mmol、68%) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.9–6.6 (3H, m)、3.9–3.8 (6H, d)、2.9–2.7 (2H, m)、2.65–2.55 (2H, m)、1.9–1.75 (2H, m)。

【0061】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピル]-アセトアミド

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピルアミン (12.51 g、64.06 mmol) と TEA (10 ml、71.84 mmol) を含む無水 THF (70 ml) の溶液を 0℃に冷却し、(3,4-ジメトキシフェニル)-アセチルクロリド (13.75 g、64.07 mmol) を含む THF (28 ml) を一滴ずつ添加した。窒素下室温で13時間攪拌した後、NaHCO₃ の飽和水溶液を添加し、この反応混合液を AcOEt で3回抽出した。有機相を無水 MgSO₄ 上で乾燥、ろ過し、溶剤を真空中で蒸発させた。続いて粗固形物をトルエンで洗浄し上記化合物 (12.81 g、34.30 mmol、53%) をベージュ色の固体として得た。LC-MS: rt = 4.00分、374 (M+1, ES+)。

【0062】

1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピル]-アセトアミド (6.16 g、16.49 mmol) と POCl₃ (4.95 ml、54.07 mmol) を含む無水アセトニトリル (185 ml) の混合液を窒素下還流温度で4時間攪拌した。冷却後、反応混合液を真空下で濃縮し、残留物を MeOH (125 ml) に溶解させた。この溶液を 0℃に冷却し、NaBH₄ (4.31 g、113.93 mmol) を一滴ずつ添加した。窒素下 0℃で2時間攪拌後、反応混合液を H₂O に注入し、CH₂Cl₂ で3回抽出した。有機抽出物を一緒にして塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥、ろ過、濃縮させて粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1) により、上記化合物をラセメイト混合物として得た (2.29 g、6.40 mmol、39%、黄色の油状物)。LC-MS: rt = 3.02分、358 (M+1, ES+)。

【0063】

[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル

1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ

ー1H-ベンゾ[c]アゼピン (1.10 g、3.08 mmol)、TEA (1.3 ml、9.33 mmol)、及びα-ブロモフェニル酢酸メチル (487 μl、3.09 mmol) を含む無水トルエン (13 ml) の混合液を窒素雰囲気下還流温度で17時間撹拌した。冷却後、反応混合液をCH₂Cl₂ (40 ml) に溶かし、H₂O (15 ml) で洗浄し、水相をCH₂Cl₂ で2回抽出した。一緒にした有機相を無水MgSO₄ 上で乾燥、ろ過、濃縮させ、未精製油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン: 1/1) は、立体異性体混合物として表記化合物 (1.34 g、2.65 mmol、86%、黄色油状物) を示した。LC-MS: rt = 3.99分、及びrt = 4.24分 (ジアステレオマー)、506 (M+1、ES+)

【0064】

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル (1.17 g、2.31 mmol) を含むMeOH (9 ml) 及びジオキサン (12 ml) 溶液に、2NのNaOH (11 ml、22 mmol) 水溶液を滴下した。得られた黄色の均質混合液をついで45℃で8時間撹拌した。反応混合液をついで真空中で濃縮し、Et₂O (5 ml) で洗浄した。水性相を2NのHClで酸性 (pH=1) にしてからCH₂Cl₂ で3回抽出した。一緒にした有機相を無水MgSO₄ 上で乾燥、ろ過及び濃縮し、表記のカルボン酸 (1.14 g、2.31 mmol、100%) をベージュ色の固体 (ジアステレオアイソマー混合物) として得た。LC-MS: rt = 3.58分、492 (M+1、ES+)。

【0065】

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸ベンジルエステル
3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸 (5.1 g、25.99 mmol)、無水K₂CO₃ (25 g、180.88 mmol) 及び臭化ベンジル (7.5 ml、63.14 mmol) を含む無水アセトン (100 ml) 混合液を窒素下還流温度で7.5時間撹拌した。冷却後、反応混合液をろ過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) は、表記の化合物を示した (8.83 g、23.45 mmol、90%)。LC-MS: rt = 5.65分、377 (M+1、ES+)。

【0066】

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸
3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸ベンジルエステル (11.03 g、29.30 mmol) を含むMeOH (110 ml) 及びジオキサン (145 ml) の溶液に2NのNaOH (139 ml、278 mmol) 水溶液を滴下した。得られた黄色均質混合物をついで50℃で17時間撹拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、Et₂O (100 ml) で洗浄した。水相を2NのHClで酸性 (pH=1) にし、CH₂Cl₂ で3回抽出した。一緒にした有機相を無水MgSO₄ で乾燥、ろ過、濃縮して表記のカルボン酸 (8.4 g、29.30 mmol、100%) を無色の固体として得た。LC-MS: rt = 4.53分、285 (M-1、ES-)。

【0067】

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオンアミド
3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸 (8.38 g、29.30 mmol) を含む乾燥THF (110 ml) の撹拌溶液に窒素下でTEA (4.5 ml、32.33 mmol) を添加し、得られた混合物を-10℃に冷却してからクロロギ酸エチル (3.1 ml、32.53 mmol) を滴下した。-10℃ (20分) 撹拌後、水酸化アンモニウム (25%水溶液、65 ml) を含むTHF (65 ml) を添加し、この混合物を-15℃で30分間、ついで室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、CH₂Cl₂ で3回抽出し、一緒にした有機抽出物をNaHCO₃ 飽和水溶液及び塩水で洗浄した。有機相を無水MgSO₄ で乾燥、ろ過、濃縮し、表記の化合物 (

10

20

30

40

50

8.40 g、29.30 mmol、100%)を無色の固体として得た。この粗アミドは更なる精製が不要であった。

LC-MS: rt = 4.08分、286 (M+1, ES+)。

【0068】

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピルアミン

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピオンアミド (7.85 g、27.53 mmol)を含む無水THF (210 ml)溶液を、LiAlH₄ (2.09 g、55.07 mmol)を含む無水THF (90 ml)の攪拌した氷冷却懸濁液に滴下した。添加が完了したら、この混合物を還流温度で1時間攪拌した。0℃に冷却後、H₂O (15 ml)を滴下して過剰の水素化物を分解し、ついで得られた懸濁液をろ過した。蒸発後の残存物をH₂O (50 ml)とCH₂Cl₂ (100 ml)との間に分配した。有機層をNaHCO₃と塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗アミン (6.03 g、22.22 mmol、81%)を黄色油状物として得た。

LC-MS: rt = 3.20分、272 (M+1, ES+)。

【0069】

N-[3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピル]-2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトアミド

3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピルアミン (6.06 g、22.36 mmol)とTEA (3.5 ml、25.14 mmol)を含む無水THF (25 ml)溶液を0℃に冷却して、(3,4-ジメトキシ-フェニル)-塩化アセチル (4.80 g、22.36 mmol)を含むTHF (10 ml)を滴下した。窒素下室温で28時間攪拌後、NaHCO₃飽和水溶液を添加し、反応混合物をAcOEtで3回抽出した。有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過し、溶剤を真空下で除去した。続いて、粗固体をトルエンで洗浄し、表記化合物をベージュ色の固体として得た (6.57 g、14.61 mmol、65%)。LC-MS: rt = 4.90分、450 (M+1, ES+)。

【0070】

8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン

N-[3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-フェニル)-プロピル]-2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトアミド (6.04 g、13.43 mmol)とPOCl₃ (4.1 ml、44.78 mmol)を含む無水アセトニトリル (350 ml)の混合物を窒素下還流温度で5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を真空下で濃縮し、残存物をMeOH (120 ml)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、NaBH₄ (3.50 g、92.70 mmol)を滴下した。窒素下0℃で2時間攪拌後、反応混合物をH₂Oに注入し、CH₂Cl₂で3回抽出した。一緒にした有機抽出物を塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮して粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1)により表記化合物のラセメイト混合物を得た (2.44 g、5.62 mmol、42%、黄色油状物)。LC-MS: rt = 3.52分、434 (M+1, ES+)。

【0071】

(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)-アセトニトリル

3,4-ジメトキシフェノール (5.0 g、32.4 mmol)を含むドライアセトン (160 ml)溶液にクロロアセトニトリル (2.05 ml、32.4 mmol)及び無水K₂CO₃ (6.72 g、48.6 mmol)を添加した。反応混合物を窒素下還流温度で20時間攪拌した。冷却後、この混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残留物を水と一緒にし、CH₂Cl₂で抽出してから、一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮して粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン: 3/7)により表記生成物を得た (4.5 g、68%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.8 (1H, d)、6.6 (1H, d)、6.5 (1H, dd)、4.75 (2H, s)、3.85 (6H, d)

【0072】

2-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-エチルアミン

無水THF (72 ml) 中にLiAlH₄ (1.73 g、45.6 mmol) を含む冷却懸濁液(0℃)に、(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-アセトニトリル (5.88 g、30.4 mmol) を含む無水THF (42 ml) の溶液を滴下した。得られた混合液を温め、窒素下室温で20時間攪拌した。反応混合液をH₂O/2NのNaOH水溶液(4/1)の混合液と合わせて過剰のLiAlH₄を分解させた。白色の懸濁液をろ過し、固体をCH₂Cl₂で洗浄した。一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮して粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH: 9/1)により表記化合物(4.65 g、77%)を得た。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) δ: 6.78 (1H、d)、6.55 (1H、d)、6.4 (1H、dd)、3.95 (2H、t)、3.80 (6H、d)、3.05 (2H、t)、1.92 (2H、br.s.)。

【0073】

N-[2-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-エチル]-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-アセトアミド

2-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-エチルアミン (2.3 g、11.8 mmol) を含む無水THF (21 ml) の冷却溶液(0℃)にTEA (1.4 ml、19.2 mmol) と数滴の3, 4-ジメトキシフェニルアセチルクロリド(2.49 g、11.6 mmol) を添加した。得られた混合液を窒素下室温で20時間攪拌した。この混合液をH₂Oと一緒にし、CH₂Cl₂で3回抽出した。一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、ろ過、濃縮して粗固体を得た。ジエチルエーテルから再結晶して白色固体の表記生成物(3.59 g、80%)を得た。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) δ: 6.8 (3H、m)、6.4 (1H、d)、6.35 (1H、dd)、5.95 (1H、br.s.)、3.95 (2H、t)、3.80 (12H、q)、3.6 (2H、m)、3.55 (2H、s)。

LC-MS: rt = 3.84分、376 (M+1、ES+)。

【0074】

5-(3, 4-ジメトキシベンジル)-7, 8-ジメトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン

N-[2-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)-エチル]-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-アセトアミド (3.6 g、9.56 mmol) を含むドライCH₃CN (20 ml) の攪拌溶液に、POCl₃ (2.62 ml、28.6 mmol) を添加した。得られた混合液を窒素下還流温度で3時間攪拌した。冷却後反応混合物を真空中で濃縮し、残存物をMeOH (80 ml) に溶かした。この溶液を0℃に冷却し、NaBH₄ (2.53 g、67.0 mmol) を少しずつ分けて添加した。この得られた淡黄色の懸濁液を窒素下室温で16時間攪拌した。反応混合液をH₂Oに注ぎ、CH₂Cl₂で3回抽出した。一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮させ、粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH: 9/1)により表記の生成物(1.14 g、33%)の粘潤な褐色油状物を得た。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) δ: 6.8-6.6 (5H、m)、6.45 (1H、s)、4.15 (1H、m)、3.80 (12H、q)、3.55-2.95 (6H、m)。

LC-MS: rt = 2.99分、360 (M+1、ES+)。

【0075】

(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-アセトニトリル

3, 4-ジメトキシチオフェノール (5.0 g、29.4 mmol) を含むドライDMF (150 ml) の溶液に、クロロアセトニトリル (1.85 ml、29.4 mmol)、無水K₂CO₃ (6.09 g、44.1 mmol) 及びDMAP (358 mg、2.9 mmol) を添加した。この反応混合液を窒素下80℃で20時間攪拌した。冷却後、混合

10

20

30

40

50

液をろ過、真空で濃縮した。残存物を H_2O と一緒にし、 CH_2Cl_2 で抽出し、一緒にした有機相を無水 MgSO_4 で乾燥、ろ過、濃縮させて粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt) により表記生成物 (5.16 g、84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 7.2 (1H、d)、7.15 (1H、d)、6.9 (1H、d)、3.85 (6H、d)、3.5 (2H、s)。

【0076】

2-(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-エチルアミン

(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-アセトニトリル (7.53 g、36.0 mmol) を含む無水THF (41 ml) 冷却溶液 (0℃) に、 NaBH_4 (1.22 g、32.0 mmol) を分けて添加、また $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.37 ml、20.0 mmol) を含む無水THF (13.4 ml) 溶液を滴下した。得られた混合液を窒素下室温で3時間攪拌した。この混合液を真空中で濃縮し、残存物を CH_2Cl_2 に溶かし、 HCl 3% で洗浄した。水相を NaOH 30% で中性にし、 CH_2Cl_2 で抽出した。一緒にした有機相を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過、濃縮して粗油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) により表記生成物 (3.6 g、46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 7.05 (2H、m)、6.85 (1H、d)、3.80 (6H、d)、2.95 (2H、m)、1.7 (2H、br.s.)。

【0077】

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-エチル]-エチル]-アセトアミド

2-(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-エチルアミン (3.97 g、18.6 mmol) を含む無水THF (49 ml) の冷却溶液 (0℃) に、TEA (3.11 ml、18.6 mmol) と3, 4-ジメトキシフェニルアセチルクロリド (4.0 g、18.6 mmol) を添加した。得られた混合液を窒素下室温で20時間攪拌した。この混合液を H_2O と一緒にし、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。一緒にした有機相を無水 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過、濃縮して粗固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt) により表記生成物を得た (7.08 g、97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 6.95-6.7 (6H、m)、5.95 (1H、br.s)、3.95 (12H、q)、3.5 (2H、s)、3.55 (2H、q)、2.95 (2H、t)。

LC-MS: rt = 3.87分、392 (M+1、ES+)。

【0078】

9-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2, 3-ジメトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザベンゾシクロペプタン

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニルスルファニル)-エチル]-アセトアミド (4.0 g、10.0 mmol) を含むドライ CH_3CN (21 ml) の攪拌溶液に、 POCl_3 (2.80 ml、30.0 mmol) を添加した。得られた混合液を窒素下還流温度で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を真空中で濃縮し、残存物を MeOH (85 ml) に溶かした。この溶液を0℃に冷却し、 NaBH_4 (2.7 g、69.0 mmol) を部分的に添加し、得られた淡黄色懸濁液を窒素下室温で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O に注入し、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。一緒にした有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して未精製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 9/1) により表記生成物が粘濁な褐色油状物として得られた (1.14 g、27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 7.1 (1H、s)、6.8 (4H、s)、4.6 (1H、m)、4.15、3.80 (12H、q)、3.45-2.75 (6H、m)。

LC-MS: rt = 4.39分、376 (M+1、ES+)。

【0079】

10

20

30

40

50

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-8-カルボン酸 tert.-ブチルエステル

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン(417mg、1.11mmol)を含むドライCH₂Cl₂(5ml)の冷却攪拌溶液(0℃)に、TEA(168μL、1.2mmol)とジ-tert-ブチルジカーボネート(262mg、1.2mmol)を添加した。得られた混合液を温め、窒素下室温で20時間攪拌した。反応混合物を水と一緒にし、CH₂Cl₂で2回抽出し、一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮し、未精製の黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt)により、表記化合物を淡黄色の油状物として得た(486mg、91%)。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) δ: 7.15(1H、d); 6.6-6.8(4H、m); 5.05(1H、m); 3.85(12H、d); 3.65(2H、m); 3.45(2H、m); 2.75(2H、m); 1.45(9H、d)。

【0080】

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ⁶-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-8-カルボン酸 tert.-ブチルエステル

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-8-カルボン酸 tert.-ブチルエステル(100mg、0.21mmol)を含むドライCH₂Cl₂(1ml)の冷却攪拌溶液(0℃)に、3-クロロ過安息香酸(106mg、0.614mmol)を添加した。得られた混合液を0℃で2時間攪拌し、加温し、室温で一夜攪拌した。反応混合液を水と一緒にし、CH₂Cl₂で2回抽出し、一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥、ろ過、濃縮し、未精製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/ヘキサン:1/1)により、表記化合物を淡黄色の固体として得た(76mg、71%)。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) δ: 7.15(1H、d); 6.6-6.8(4H、m); 5.25(1H、m); 3.85(12H、d); 3.65(2H、m); 3.35(2H、m); 2.75(2H、m); 1.35(9H、d)。

【0081】

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-5,5-ジオキシド

9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ⁶-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-8-カルボン酸 tert.-ブチルエステル(310mg、0.61mmol)を含むドライCH₂Cl₂(3ml)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(372μL、4.86mmol)を添加した。得られた混合液を窒素下室温で20時間攪拌した。反応混合液を水/2N NaOHと一緒にし、CH₂Cl₂で2回抽出し、一緒にした有機相を無水MgSO₄上で乾燥、ろ過、濃縮し、未精製の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH:9/1)により、表記化合物を淡黄色の油状物として得た(118mg、47%)。

¹H-NMR(300MHz、CDCl₃) δ: 7.6(1H、d); 6.85(4H、m); 4.95(1H、m); 3.95-3.81(12H、m); 3.45(4H、m); 3.25(2H、m)。

【0082】

2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-エタノン(3,4-ジクロロフェニル)-酢酸(11.14g、54.33mmol)と無水DMF(1.45ml)を含む塩化チオニル(137ml)の混合液を窒素雰囲気下室温で17時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを真空下で除去した。無水トルエンを残留物に添加し、真空下で再び濃縮した(これを2回以上繰り返した。)。粉末状の無水塩化ア

10

20

30

40

50

ルミニウム(11.57 g、86.72 mmol)を、無水ジクロロメタン(120 ml)中に1, 2-ジメトキシベンゼン(6.92 ml、54.34 mmol)と前の塩化アシルを含む攪拌混合物に少しずつ分けて添加した(発熱反応)。発熱反応が起こり反応混合物を還流温度で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、それから水(67 g)と7.5 NのHCl(64 ml)水溶液との混合液に注入した。複数層を分離し水層をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過、乾燥するまで蒸発させ、褐色残存物(油状物及び固体)を得た。HVでさらに乾燥させ、無水ジエチルエーテルを添加するとベージュ色の固体が沈殿した。このベージュ色の固体をろ過し、さらに乾燥させた。(8.33 g、47%)。

LC-MS: rt = 5.25分、326 (M+1, ES+)。

10

【0083】

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-エタノン

無水酢酸(65 ml)に2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エタノン(8.33 g、25.6 mmol)を含む不均質混合液を、65%硝酸(140 ml)及び無水酢酸(21.3 ml)の冷却溶液(0℃)に滴下した。得られた混合液を0℃で2時間攪拌した。水を滴下し、得られた不均一混合液を攪拌して徐々に加温させた。粗生成物をろ過し、ベージュ色の固体を蒸留水で数回洗浄しHV下で乾燥させた(6.98 g、74%)。

LC-MS: rt = 5.43分、370 (M+1, ES+)。

20

【0084】

1-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-エタノン

2-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-(4, 5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-エタノン(9.62 g、25.98 mmol)及び炭上のパラジウム(2.88 g、塊中30%)の混合物に、メタノール(500 ml)を滴下し、得られた不均一混合物を室温で4日間(1気圧で)水素添加した。反応混合物をセライトでろ過し、セライトケーキを無水メタノールで数回洗浄した。次いで、ろ液を蒸発させて乾燥し、未精製の褐色油状物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール、360/1)で精製し、予期したアニリン誘導体を褐色の油状物として得た(5.04 g、57%)。

LC-MS: rt = 5.12分、341 (M+1, ES+)

30

【0085】

2-ブロモ-N-{2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-アセチル]-4, 5-ジメトキシフェニル}-アセトアミド

1-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシフェニル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-エタノン(5.52 g、16.24 mmol)をジクロロメタン(20 ml)に溶解し、次いで蒸留水(2 ml)を添加し、得られた溶液を窒素下で-5℃に冷却した。ブロモアセチルブロマイド(1.63 ml、18.68 mmol)をジクロロメタン(10 ml)に溶解し、前の溶液に滴下した。なお、温度は+5℃を超えないようにした。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、さらに2.5時間攪拌する前に室温にした。ジクロロメタン(30 ml)を添加し、有機層を蒸留水、NaHCO₃飽和水溶液、塩水で洗浄した。このものを硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、溶剤を真空下で除去した。この未精製の混合物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール、360/1)で精製し、黄色固体の生成物を得た(5.25 g、70%)。

LC-MS: rt = 5.65分、462 (M+1, ES+)。

40

【0086】

5-(3, 4-ジクロロベンジル)-7, 8-ジメトキシ-1, 3-ジヒドロベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2-オン

2-ブロモ-N-{2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-アセチル]-4, 5-ジメトキシフェニル}-アセトアミド(5.25 g、11.39 mmol)を窒素下-10

50

℃に置いた。アンモニアのメタノール溶液（7 N、55 ml）を−10℃で滴下し、反応混合液を40℃で2.5時間、次いで還流温度（75℃）で1時間加熱した。溶剤を真空下で蒸発させ黄色固体を得、この固体をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過、蒸留乾固した。フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール、18/1）により、予定の生成物を黄色固体として得た（1.5 g、35%）。

LC-MS: rt = 3.15分、380 (M+1, ES+)。

【0087】

5-(3,4-ジクロロベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン

10

5-(3,4-ジクロロベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オン(0.48 g、1.17 mmol)を含む氷酢酸(1.67 ml)及びメタノール(9.4 ml)の溶液を窒素下0℃で攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.148 g、2.23 mmol)を部分添加し、反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。水(17 ml)を滴下し、生成物をジクロロメタンで抽出し、1 Nアンモニア水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥後ろ過し、溶剤を真空下で除去した。得られた黄色油状物をHV下で結晶化した(0.19 g、41%)。

LC-MS: rt = 3.55分、382 (M+1, ES+)。

【0088】

20

B 一般的方法 A:

−15℃で、各アミンR₉R₁₀NH(1当量)を含むTHF(0.40 M)の溶液を、2-臭化プロモアセチル(1当量)を含むTHF(0.20 M)の溶液に滴下した。次いで、反応混合液をジイソプロピルエチルアミン(4当量)を含むTHF(0.20 M)の溶液に滴下処理し、室温に徐々に温め(30分)、室温で30分間攪拌した。各ベンゾアゼピン(1当量)を含むTHF(0.20 M)の溶液を添加し、混合液を75℃で15時間攪拌した。冷却後、AcOEtとH₂Oを添加し、さらに水相をAcOEtで2回抽出した。一緒にした有機抽出物を塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥、ろ過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーから予定のベンゾアゼピン誘導体を得た。

【0089】

30

実施例1

2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチルーアセトアミド:

2-プロモアセチルブロマイドを1-ナフタレンメチルアミン及び1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: rt = 3.95分、555 (M+1, ES+)。

【0090】

実施例2

40

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチルー2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-アセトアミド:

2-プロモアセチルブロマイドをピペロニルアミン及び1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: rt = 3.67分、549 (M+1, ES+)。

【0091】

実施例3

2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒ

50

ドローベンゾ[*c*]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド：
2-ブロモアセチルブロマイドを、2-アミノインダン塩酸塩及び1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[*c*]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS：rt = 3.83分、531 (M+1, ES+)。

【0092】

実施例4

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*f*][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド：

10

2-ブロモアセチルブロマイドを2-アミノインダン塩酸塩及び5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*f*][1,4]オキサゼピンと反応させて製造した。

LC-MS：rt = 4.34分、533 (M+1, ES+)。

【0093】

実施例5

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*f*][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド：

20

2-ブロモアセチルブロマイドをrac-1-アミノインダン及び5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*f*][1,4]オキサゼピンと反応させて製造した。

LC-MS：rt = 4.62分、533 (M+1, ES+)。

【0094】

実施例6

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[*c*]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド：

2-ブロモアセチルブロマイドをrac-1-アミノインダン及び1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[*c*]アゼピンと反応させて製造した。

30

LC-MS：rt = 3.90分、531 (M+1, ES+)。

【0095】

実施例7

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ⁶-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド：

2-ブロモアセチルブロマイドを2-アミノインダン塩酸塩及び9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-5,5-ジオキソと反応させて製造した。

LC-MS：rt = 3.81分、581 (M+1, ES+)。

40

【0096】

実施例8

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-5,5-ジオキソ-5,6,7,9-テトラヒドロ-5λ⁶-チア-8-アザ-ベンゾシクロペンタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド：

2-ブロモアセチルブロマイドをrac-1-アミノインダン及び9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-5,5-ジオキソと反応させて製造した。

LC-MS：rt = 4.49分、581 (M+1, ES+)。

【0097】

50

実施例 9

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを S(+)-1-アミノインダン及び 1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: r t = 3. 80 分、531 (M+1、ES+)。

【0098】

実施例 10

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-ナフタレン-1-イルメチル-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを 1-ナフタレンメチルアミン及び 5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: r t = 4. 39 分、557 (M+1、ES+)。

【0099】

実施例 11

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-(2-エトキシ-ベンジル)-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを 2-エトキシ-ベンジルアミン及び 5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: r t = 4. 34 分、551 (M+1、ES+)。

【0100】

実施例 12

2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、S(+)-1-アミノインダン及び 5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピンを製造した。

LC-MS: r t = 4. 32 分、533 (M+1、ES+)。

【0101】

実施例 13

2-[9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、rac-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン及び 9-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザ-ベンゾシクロヘプタンと反応させて製造した。

LC-MS: r t = 5. 01 分、563 (M+1、ES+)。

【0102】

実施例 14

N-ベンジル-2-[5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4-イル]-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、ベンジルアミン及び 5-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピ

10

20

30

40

50

ンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 4.05$ 分、507 (M+1, ES+).

【0103】

実施例 15

2-[9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7-ジヒドロ-9H-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタン-8-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを S(+)-1-アミノインダン及び 9-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジメトキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-チア-8-アザベンゾシクロヘプタンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 4.85$ 分、549 (M+1, ES+).

【0104】

実施例 16

2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(4-メトキシインダン-1-イル)-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、rac-4-メトキシインダン-1-イルアミン及び 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 3.83$ 分、561 (M+1, ES+).

【0105】

実施例 17

2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-フェニルインダン-1-イル)-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、rac-3-フェニルインダン-1-イルアミン及び 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 4.42$ 分、607 (M+1, ES+).

【0106】

実施例 18

2-[1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(4-メチルインダン-1-イル)-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、rac-4-メチルインダン-1-イルアミン及び 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 4.02$ 分、545 (M+1, ES+).

【0107】

実施例 19

2-[8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-ブロモアセチルブロマイドを、S(+)-1-アミノインダン及び 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンと反応させて製造した。

LC-MS: $r_t = 4.39$ 分、607 (M+1, ES+).

【0108】

C. 一般方法 B:

それぞれの[1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-

10

20

30

40

50

酢酸（1当量）を無水DMF（0.04M）中に含む溶液に、PyBOP（1.1当量）、それぞれのアミン（1当量）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（2.3当量）を連続的に添加した。得られた混合液を窒素下、室温で15時間攪拌した。反応が完了したらAcOEtを添加し、そして有機相を塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより対応するベンゾアゼピン誘導体を得た。

【0109】

実施例20

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-2-フェニル-アセトアミド： 10

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸を2-アミノインダン塩酸塩と反応させて製造した。

LC-MS：rt=4.26分、607（M+1、ES+）。

【0110】

実施例21

N-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド： 20

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸をn-ブチルアミンと反応させて製造した。

LC-MS：rt=3.91分、547（M+1、ES+）。

【0111】

実施例22

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-2-フェニル-アセトアミド： 30

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸をS(+)-1-アミノインダンと反応させて製造した。

LC-MS：rt=4.09分及びrt=4.39分（ジアステレオアイソマー）、607（M+1、ES+）。

【0112】

実施例23

N-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド： 40

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸を、ピペロニルアミンと反応させて製造した。

LC-MS：rt=3.88分及びrt=3.98分（ジアステレオアイソマー）、625（M+1、ES+）

【0113】

実施例24

N-シクロペンチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド： 50

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸をシクロペンチルアミンと反応させて

製造した。

LC-MS: $r_t = 3.79$ 分及び $r_t = 3.92$ 分(ジアステレオアイソマー)、559 (M+1、ES+)。

【0114】

実施例 25

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-フラン-2-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とフルフリルアミンとの反応により製造した。

10

LC-MS: $r_t = 3.72$ 分及び $r_t = 3.85$ 分(偏左右異性体)、571 (M+1、ES+)。

【0115】

実施例 26

{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-酢酸エチルエステル:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とグリシンエチルエステル塩酸塩との反応により製造した。

20

LC-MS: $r_t = 3.72$ 分、577 (M+1、ES+)。

【0116】

実施例 27

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-4-イルメチル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と4-ピコリルアミンとの反応により製造した。

30

LC-MS: $r_t = 3.09$ 分、582 (M+1、ES+)。

【0117】

実施例 28

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピリジン-3-イルメチル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-ピコリルアミンとの反応により製造した。

40

LC-MS: $r_t = 3.20$ 分、582 (M+1、ES+)。

【0118】

実施例 29

N-シクロプロピル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とシクロプロピルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 3.59$ 分、531 (M+1、ES+)。

【0119】

50

実施例 30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-2-フェニル-アセトアミド:

1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル酢酸と2-アミノ-4-ブチロラクトン臭化水素酸との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.46分、575 (M+1, ES+).

【0120】

実施例 31

10

2-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミノ}-3-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステル:

1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル酢酸とL-セリンメチルエステル塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.40分、593 (M+1, ES+).

【0121】

実施例 32

20

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-エチルカルバモイルメチル-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と2-アミノ-N-エチル-アセトアミドとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.37分、576 (M+1, ES+).

【0122】

実施例 33

30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-[エチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と2-アミノ-N-エチル-N-メチル-アセトアミドとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.42分、590 (M+1, ES+).

【0123】

実施例 34

40

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-プロピオン酸メチルエステル:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-アミノ-プロピオン酸メチルエステルとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.52分、577 (M+1, ES+).

【0124】

実施例 35

50

N-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ

ーベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸と2-アミノメチル-ベンズイミダゾール二塩酸塩水和物との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.36分、621 (M+1、ES+)。

【0125】

実施例36

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-N,N-ジメチル-プロピオンアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸と3-アミノ-N,N-ジメチル-プロピオンアミドとの反応により製造した。

10

LC-MS: rt = 3.42分、590 (M+1、ES+)。

【0126】

実施例37

3-{2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセチルアミノ}-N-エチル-N-メチル-プロピオンアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸と3-アミノ-N-エチル-N-メチル-プロピオンアミドとの反応により製造した。

20

LC-MS: rt = 3.40分、604 (M+1、ES+)。

【0127】

実施例38

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸とC-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-メチルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.99分及びrt = 4.12分(ジアステレオアイソマー)、634 (M+1、ES+)。

30

【0128】

実施例39

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキサゾール-5-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸とC-イソキサゾール-5-イル-メチルアミン塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.65分、572 (M+1、ES+)。

40

【0129】

実施例40

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]ーフェニル-酢酸とC-(1H-インドール-3-イル)-メチルアミン二塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.82分及びrt = 3.96分(ジアステレオアイソマー)、620 (M+1、ES+)。

50

【0130】

実施例41

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とC-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-メチルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.50分、635 (M+1, ES+).

【0131】

10

実施例42

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-イソキノリン-1-イルメチル-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とC-イソキノリン-1-イル-メチルアミン二塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.88分、632 (M+1, ES+).

【0132】

20

実施例43

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジル)-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と4-(1,2,3チアジアゾール-4-イル)ベンジルアミン塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 4.09分、665 (M+1, ES+).

【0133】

実施例44

30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とC-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-メチルアミン塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.83分、635 (M+1, ES+).

【0134】

実施例45

40

N-シアノメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とアミノアセトニトリル塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.42分及びrt = 3.58分 (ジアステレオアイソマー)、530 (M+1, ES+).

【0135】

実施例46

50

N-(2-アセチルアミノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェ

ニル-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とN-アセチルエチレンジアミンとの反応により製造した。

LC-MS：rt = 3.13分、576 (M+1, ES+)。

【0136】

実施例47

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と2,2,2-トリフルオロエチルアミンとの反応により製造した。

LC-MS：rt = 4.11分、573 (M+1, ES+)。

【0137】

実施例48

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-メチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と2-(メチルチオ)-エチルアミンとの反応により製造した。

LC-MS：rt = 3.63分、565 (M+1, ES+)。

【0138】

実施例49

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-キノリン-2-イルメチル-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とC-キノリン-2-イル-メチルアミン二塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS：rt = 3.91分、632 (M+1, ES+)。

【0139】

実施例50

N-(2-シアノ-エチル)-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-アミノプロピオニトリルとの反応により製造した。

LC-MS：rt = 3.30分、544 (M+1, ES+)。

【0140】

実施例51

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド：

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-メトキシプロピルアミンとの反応により製造した。

LC-MS：rt = 3.32分、563 (M+1, ES+)。

【0141】

実施例52

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-エトキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-エトキシ-プロピルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.51分、577 (M+1, ES+)。

【0142】

10

実施例53

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と塩化アンモニウムとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.15分、491 (M+1, ES+)。

【0143】

実施例54

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-ピラジン-2-イルメチル-アセトアミド:

20

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とC-ピラジン-2-イル-メチルアミン塩酸塩との反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.33分、583 (M+1, ES+)。

【0144】

実施例55

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-N-プロピ-2-イニル-アセトアミド:

30

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とプロパギルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.36分及びrt = 3.51分 (ジアステレオアイソマー)、529 (M+1, ES+)。

【0145】

実施例56

N-tert-ブチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

40

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とtert-ブチルアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.69分、547 (M+1, ES+)。

【0146】

実施例57

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-メチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド:

50

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と1-アミノ-3-メチルブタンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.89分、561 (M+1, ES+)。

【0147】

実施例58

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3,3-ジメチル-ブチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3,3-ジメチル-ブチルアミンとの反応により製造した。

10

LC-MS: rt = 4.20分、575 (M+1, ES+)。

【0148】

実施例59

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(1-エチル-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と1-エチルプロピルアミンとの反応により製造した。

20

LC-MS: rt = 3.77分、561 (M+1, ES+)。

【0149】

実施例60

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-エチルスルファニル-エチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と2-(エチルチオ)エチルアミン塩酸塩との反応により製造した。

30

LC-MS: rt = 3.72分、579 (M+1, ES+)。

【0150】

実施例61

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とエタノールアミンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.19分、535 (M+1, ES+)。

40

【0151】

実施例62

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2-フェニル-アセトアミド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸と3-アミノ-1-プロパノールとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.13分、549 (M+1, ES+)。

【0152】

50

実施例 6 3

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸-N',N'-ジメチル-ヒドラジド:

[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-フェニル-酢酸とN,N-ジメチルヒドラジンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.20分、534 (M+1, ES+).

【0153】

D. 8位の置換基の変化

10

一般法:

各8-ベンジルオキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾアゼピン(0.07M)を含むメタノール溶液に、パラジウム(活性炭上に10重量%;ベンジルエーテルの10重量%)を添加し、得られた不均質混合液を水素雰囲気下室温でベンジルエーテル(TLC)が消失するまで激しく攪拌した。完全に転換したら、この混合液をセライトでろ過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより純粋なフェノール誘導体を得た。このフェノール誘導体(1当量)を含む無水DMF(0.00M)の溶液に、無水炭酸カリウム(5当量)と各求電子試薬(1.2当量)とを次々と添加した。得られた不均質混合液を50℃で15時間まで攪拌した。反応後、この混合液をAcOEtに溶解し、NaHCO₃の飽和水溶液で洗浄した。有機相を無水MgSO₄上で乾燥、ろ過させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより純粋なベンゾアゼピン誘導体を得た。

20

【0154】

実施例 6 4

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-[8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミドの水素化分解により製造した。

30

LC-MS: rt = 3.64分、517 (M+1, ES+).

【0155】

実施例 6 5

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[8-ベンジルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミドの水素化分解により製造した。

LC-MS: rt = 3.77分、611 (M+1, ES+).

40

【0156】

実施例 6 6

2-[8-アリルオキシ-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミドとアリルブロマイドとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 4.05分、557 (M+1, ES+).

【0157】

50

実施例 67

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-8-プロポキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミドと1-ブロモプロパンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 4.13$ 分、559 (M+1, ES+).

【0158】

実施例 68

10

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミドと2-ブロモプロパンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 4.07$ 分、559 (M+1, ES+).

【0159】

実施例 69

2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-3,4-(ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

20

2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミドと2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 4.14$ 分、581 (M+1, ES+).

【0160】

実施例 70

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[8-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

30

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミドと2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 4.20$ 分及び $r_t = 4.37$ 分 (ジアステレオアイソマー)、675 (M+1, ES+).

【0161】

実施例 71

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-イソプロポキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド:

40

N-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-2-[1-(3,4-ジメトキシ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミドと2-ブロモプロパンとの反応により製造した。

LC-MS: $r_t = 3.96$ 分、653 (M+1, ES+).

【0162】

E. 1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン:

実施例 72

50

2-[5-(3,4-ジクロロベンジル)-7,8-ジメトキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-4-イル]-N-インダン-1-イル-アセトアミド:

一般製法Aに従い、2-ブロモアセチルブロマイドとS(+)-1-アミノインダン及び5-(3,4-ジクロロベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-オンとの反応により製造した。LC-MS: rt = 5.18分、554.47 (M+1, ES+)。

【0163】

F. 光学的に純粋なベンゾアゼピン:

エナンチオマー的に純粋な1-置換-2-テトラヒドロベンゾアゼピン誘導体の製法、とりわけ、光学的に純粋な1-置換-テトラヒドロイソキノリンの場合は、Polniaszekにより記載されている方法に基いた(R. P. Polniaszekら、J. Am. Chem. Soc. 1989年、111巻、4859-4863頁)。ビシュラーナピエラスキー(Bischler-Napieralski)反応については、Kanoにより記載された実験条件を用いた(S. Kano ら、Chem. Pharm. Bull. 1977年、25巻、10号、2510-2515頁)。

【0164】

1-(S)-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン。

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピル]-N-(1-(S)-フェニル-エチル)-アセトアミドは(R. P. Polniaszekら、J. Am. Chem. Soc. 1989年、111巻、4859-4863頁)に記載された方法により製造した。

無水アセトニトリル(160ml)中に2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピル]-N-(1-(S)-フェニル-エチル)-アセトアミド(7.0g、14.65mmol)と酸化リンクロリド(phosphorus oxide chloride)(13.4ml、146.5mmol)を含む混合液を窒素下、還流温度で6.5時間加熱した。室温に冷却後、揮発物を真空下で除去し、得られた油状物を乾燥のための蒸発前に無水メタノールに溶解した(2回繰り返した)。得られた褐色の油状物を再び無水メタノール(122ml)に溶解し、窒素下-78℃に冷却した。次いで、水酸化ホウ素ナトリウム(3.02g、79.99mmol)を少しずつ分けて、-78℃に保持した反応混合物に5時間で添加した。1NのHCl(8ml)水溶液を滴下して反応を停止させてから混合物を室温に温め、次いで溶剤を真空下で除去し、水(175ml)を添加した。CH₂Cl₂(4×150ml)で抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で溶剤を除去した。残存する粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/CH₃OH:36/1)で精製し、純粋なジアステロオアイソマー1-(S)-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2-(1-(S)-フェニル-エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンを黄色油状物として得た(1.36g、20%)。

この化合物(225mg、0.49mmol)を次いでメタノール(8ml)に溶かし、活性炭上の10%パラジウム(225mg)及びトリフルオロ酢酸(0.05ml、0.65mmol)を添加した。得られた混合物を水素下(1気圧)、室温で13時間撹拌した。セライトによるろ過後、蒸発乾燥させ、水(10ml)と2NのNaOH(0.35ml、0.70mmol)水溶液を添加した。この混合物をCH₂Cl₂(3×15ml)で抽出し、有機抽出物を無水MgSO₄上で乾燥させ、ろ過、真空下で濃縮した。光学的に純粋な1-(S)-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンを黄色油状物として得た(152ml、88%)。

LC-MS: rt = 3.04分、358 (M+1, ES+)。

【0165】

実施例 7 3

2-[1-(S)-3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-(S)-1-イル-アセトアミド:

一般的方法 A に従い、2-ブロモアセチルブロマイドと S(+)-1-アミノインダン及び 1-(S)-3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.76 分、531 (M+1, ES+).

【0166】

実施例 7 4

10

2-[1-(S)-3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル]-N-インダン-2-イル-アセトアミド:

一般的方法 A に従い、2-ブロモアセチルブロマイドと 2-アミノインダン塩酸塩及び 1-(S)-3,4-ジメトキシ-ベンジル)-7,8-ジメトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンとの反応により製造した。

LC-MS: rt = 3.70 分、531 (M+1, ES+).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553
A 6 1 K 31/554	(2006.01)	A 6 1 K 31/554
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
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

(72)発明者 ハメッド アイサオウイ
フランス共和国 F-6 8 2 7 0 ヴィテンハイム、ル ド ヴィエイル アルマンド、 0 1

(72)発明者 マーチン クローゼル
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 0 ビンニンゲン、 ウインターホールド 3 b

(72)発明者 トーマス ウィーラー
スイス連邦共和国 CH-4 1 0 2 ビンニンゲン、 ホールツライストラーセ 5 8

(72)発明者 ラルフ コバースタイン
ドイツ連邦共和国 D-7 9 5 3 9 ローラッシュ、 バーグストラッセ 3 4 b

(72)発明者 ティエリー セィファーレン
フランス共和国 F-F-6 8 1 1 6 グウェンハイム、 ル ド タン 6

(72)発明者 ウォルター フィシュリ
スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュビル、 オバートウィッグ 6 4 アクテリオン
ファーマシューテカルズ リミッド

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第00/047577 (WO, A1)
特開2000-186088 (JP, A)
国際公開第98/040072 (WO, A1)
米国特許第03236838 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 223/16
C07D 267/14
C07D 281/10
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 413/12
C07D 417/12
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)