

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4510021号
(P4510021)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 267/14 (2006. 01)

C O 7 D 267/14 C S P

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 413/06 (2006. 01)

C O 7 D 413/06

A 6 1 K 31/553 (2006. 01)

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 28 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-529815 (P2006-529815)
 (86) (22) 出願日 平成16年5月14日 (2004. 5. 14)
 (65) 公表番号 特表2007-501261 (P2007-501261A)
 (43) 公表日 平成19年1月25日 (2007. 1. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/005177
 (87) 国際公開番号 W02004/100958
 (87) 国際公開日 平成16年11月25日 (2004. 11. 25)
 審査請求日 平成18年1月17日 (2006. 1. 17)
 (31) 優先権主張番号 03011040.7
 (32) 優先日 平成15年5月19日 (2003. 5. 19)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ガレイ, グウィード
 ドイツ国、79618 ラインフェルデン
 、カッツェンブッケルヴェーク 14

最終頁に続く

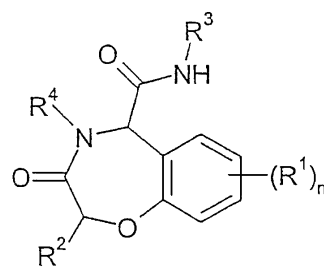
(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病治療のための γ -セクレターゼインヒビターとしての2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロベンゾ [F] [1, 4] オキサゼピン-5-カルボン酸アミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I :

【化1】



I

〔式中、

R¹は、水素、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン又は-NR'R''であり；

nは、1又は2であり；

R', R''は、互いに独立に、水素又はC₁₋₆-アルキルであり；R²は、水素、C₁₋₆-アルキル、-(CH₂)_m-C₃₋₇-シクロアルキル、-(CH₂)_m-
フェニル又は-(CH₂)_m-O-C₁₋₆-アルキルであり；

mは、0、1又は2であり；

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル又は $-(CH_2)_m$ -フェニル（それは非置換であるか又はハロゲン若しくは C_{1-6} -アルキルよりなる群から選択される、1個若しくは2個の置換基で置換されている）であり；

R^4 は、 $-(CH_2)_o$ -フェニル（それは非置換であるか又はハロゲン、トリフルオロメチル、 $-NR'R''$ 、ニトロ又は $-SO_2NH_2$ よりなる群から選択される、1個若しくは2個の置換基で置換されている）であるか、あるいは、
 非置換であるか又はフェニルで置換されている C_{3-7} -シクロアルキルであるか、あるいは、

$-(CR'R'')_o$ -ヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルは、 $-\text{テトラヒドロピラン}-4\text{-イル}$ 、 $-\text{ピリジン}-3\text{-イル}$ 、場合によりハロゲン若しくは C_{1-6} -アルコキシで置換されている $-\text{インドール}-3\text{-イル}$ 、又は $-\text{チオフェン}-2\text{-イル}$ 、 $-\text{フラン}-2\text{-イル}$ 、場合によりニトロで置換されている $-\text{NH}-\text{ピリジン}-2\text{-イル}$ 、又は $-\text{ベンゾイミダゾール}-2\text{-イル}$ 、 $2\text{-オキソ}-\text{テトラヒドロフラン}$ 、 $1\text{-ベンジル}-\text{ピペリジン}-4\text{-イル}$ 、又は $-\text{ベンゾ}[1,3]\text{-ジオキサール}-5\text{-イル}$ よりなる群から選択される）であるか、あるいは、

$-\text{テトラヒドロピラン}-4\text{-イル}$ 、

$-\text{2-オキソ}-\text{テトラヒドロフラン}$ 、

$-\text{1-ベンジル}-\text{ピペリジン}-4\text{-イル}$ 、

$-\text{テトラヒドロ}-\text{ナフタレン}-1\text{-イル}$ 、

$-\text{CHR}'-\text{ナフタレン}-2\text{-イル}$ 、

$-\text{フルオレン}-9\text{-イル}$ 、

$-(CH_2)_o-S-C_{1-6}\text{-アルキル}$ 、

$-(CH_2)_o-S\text{-ベンジル}$ 、

$-(CH_2)_o-C(O)NH_2$ 、

$-(CH_2)_o-NR'R''$ 、

$-CH[C(O)NH_2]-(CH_2)_o\text{-フェニル}$ 、

$-(CH_2)_o-CF_3$ 、

$-(CH_2)_o-CR'R''-CH_2-NR'R''$ であり；かつ

o は、1又は2である〕で示される化合物、又は

$4-[2-(5\text{-フルオロ}-1\text{H}-\text{インドール}-3\text{-イル})-1\text{-メチル}-\text{エチル}]-2$

$-\text{イソプロピル}-8\text{-メトキシ}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f]$

$[1,4]\text{-オキサゼピン}-5\text{-カルボン酸tert-ブチルアミド}$ 、又は

$7\text{-ブromo}-4-[2-(5\text{-フルオロ}-1\text{H}-\text{インドール}-3\text{-イル})-1\text{-メチル}-$

$\text{エチル}]-2\text{-イソプロピル}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f]$

$[1,4]\text{-オキサゼピン}-5\text{-カルボン酸tert-ブチルアミド}$ 、又は

$8\text{-ジエチルアミノ}-2\text{-イソプロピル}-4-(1\text{-ナフタレン}-1\text{-イル}-\text{エチル})-$

$3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f][1,4]\text{-オキサゼピン}-5$

$-\text{カルボン酸ベンジルアミド}$ 、

又は薬学的に適切なその酸付加塩（但し、

$4\text{-ベンジル}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f][1,4]\text{-オ}$

$\text{キサゼピン}-5\text{-カルボン酸フェネチルアミド}$ 、

$4\text{-ベンジル}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f][1,4]\text{-オ}$

$\text{キサゼピン}-5\text{-カルボン酸ブチルアミド}$ 、

$4\text{-シクロヘキシル}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f][1,$

$4]\text{-オキサゼピン}-5\text{-カルボン酸フェネチルアミド}$ 、及び

$4\text{-シクロヘキシル}-3\text{-オキソ}-2,3,4,5\text{-テトラヒドロ}-\text{ベンゾ}[f][1,$

$4]\text{-オキサゼピン}-5\text{-カルボン酸ブチルアミド}$ を除く）。

【請求項2】

R^2 が、 C_{1-6} -アルキルである、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

R^3 が、 C_{3-7} -シクロアルキルであり、 R^4 が、ジ-ハロゲン又は $NR'R''$ で置換されている $-(CH_2)_0$ -フェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が、

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、

7-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、

7-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド又は

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が、 C_{3-7} -シクロアルキルであり、 R^4 が、テトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が、

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、 C_{3-7} -シクロアルキルであり、 R^4 が、テトラヒドロナフタレン-1-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、

7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド又は

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、 C_{3-7} -シクロアルキルであり、 R^4 が、 $-(CH_2)_0$ -ピリジン-3-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^4 が、ジ-ハロゲン又は $NR'R''$ で置換されてい

10

20

30

40

50

る $-(CH_2)_o$ -フェニルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

化合物が、

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド、

4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド、

7-クロロ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド、

4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド又は

7-ブromo-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^4 が、 C_{1-6} -アルコキシで置換されている $-(CR^1R^2)_o$ -インドール-3-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

化合物が、

9-エトキシ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^4 が、 C_{3-7} -シクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

化合物が、

7-クロロ-4-シクロペンチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

である、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^4 が、 $-(CH_2)_o$ -ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

化合物が、

4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^4 が、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

化合物が、

4-（1-ベンジル-ピペリジン-4-イル）-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R^3 が、 $-(CH_2)_m-$ フェニルであり、 R^4 が、 C_{3-7} -シクロアルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項22】

化合物が、

7-クロロ-4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド 10
である、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

R^3 が、 $-(CH_2)_m-C(O)O-C_{1-6}$ -アルキルであり、 R^4 が、 CF_3 又はハロゲンで置換されている $-(CH_2)_o-$ フェニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項24】

化合物が、

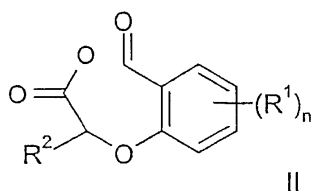
{〔7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-（3-トリフルオロメチル-ベンジル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル又は 20
{〔7-ブロモ-4-（2-クロロ-ベンジル）-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル
である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

請求項1に記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、

a) 式II:

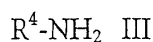
【化2】



30

で示される化合物を、式III:

【化3】



40

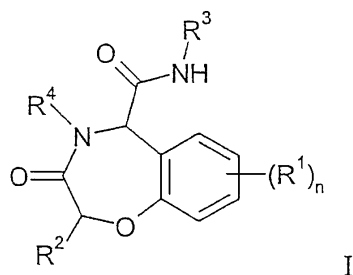
で示される化合物及び式IV:

【化4】



で示される化合物と反応させて、式I:

【化 5】



I

10

(式中、置換基は請求項 1 で定義されたとおりである)
で示される化合物とし、

所望ならば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換する、
ことを含む方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の 1 つ以上の化合物及び薬学的に許容しうる賦形
剤を含む薬剤。

【請求項 2 7】

アルツハイマー病の処置のための、請求項 2 6 に記載の薬剤。

【請求項 2 8】

アルツハイマー病の処置のための薬剤を製造するための、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1
項に記載の化合物の使用。

20

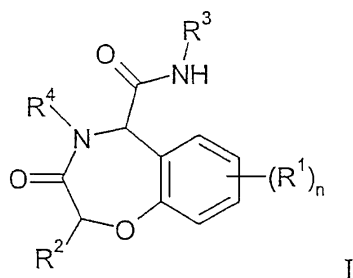
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I :

【化 6】



I

30

〔式中、

R^1 は、水素、低級アルコキシ、ハロゲン又は $-NR'R''$ であり；

n は、1 又は 2 であり；

R' 、 R'' は、互いに独立に、水素又は低級アルキルであり；

R^2 は、水素、低級アルキル、 $-(CH_2)_m$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -フェニル
又は $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキルであり；

m は、0、1 又は 2 であり；

R^3 は、低級アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -低級アルキル、シクロアルキル又は
 $-(CH_2)_m$ -フェニル（それは非置換であるか又はハロゲン若しくは低級アルキルより
なる群から選択される、1 個若しくは 2 個の置換基で置換されている）であり；

R^4 は、 $-(CH_2)_0$ -フェニル（それは非置換であるか又はハロゲン、トリフルオロメ
チル、 $-NR'R''$ 、ニトロ又は $-SO_2NH_2$ よりなる群から選択される、1 個若しくは
2 個の置換基で置換されている）であるか、あるいは、

40

50

ー非置換であるか又はフェニルで置換されているシクロアルキルであるか、あるいは、
 ーテトラヒドロピランー４－イル、ピリジンー３－イル、場合によりハロゲン若しくは低
 級アルコキシで置換されているインドールー３－イル、又はチオフェンー２－イル、フラ
 ンー２－イル、場合によりニトロで置換されているーNHーピリジンー２－イル、又はベ
 ンゾイミダゾールー２－イル、２－オキソテトラヒドロフラン、１－ベンジルーピペリ
 ジンー４－イル、又はベンゾ〔１，３〕ジオキソールー５－イルよりなる群から選択され
 る、ー(CR' R'')_oーヘテロシクリルであるか、あるいは、
 ーテトラヒドロナフタレンー１－イル、
 ーCHR'ーナフタレンー２－イル、
 ーフルオレンー９－イル、
 ー(CH₂)_oーSー低級アルキル、
 ー(CH₂)_oーSーベンジル、
 ー(CH₂)_oーC(O)NH₂、
 ー(CH₂)_oーNR' R''、
 ーCH〔C(O)NH₂〕ー(CH₂)_oーフェニル、
 ー(CH₂)_oーCF₃、
 ー(CH₂)_oーCR' R''ーCH₂ーNR' R''であり；かつ

10

oは、１又は２である〕で示されるベンゾオキサゼピノン誘導体

ならびに薬学的に適切なその酸付加塩（但し、

４－ベンジルー３－オキソー２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔１，４〕オ
 キサゼピンー５－カルボン酸フェネチルーアミド、
 ４－ベンジルー３－オキソー２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔１，４〕オ
 キサゼピンー５－カルボン酸ブチルアミド、
 ４－シクロヘキシルー３－オキソー２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔１，
 ４〕オキサゼピンー５－カルボン酸フェネチルーアミド、及び
 ４－シクロヘキシルー３－オキソー２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔１，
 ４〕オキサゼピンー５－カルボン酸ブチルアミドを除く）

20

に関する。

【０００２】

本明細書で使用される、用語「低級アルキル」は、１～６個の炭素原子を含む飽和の直
 鎖状又は分岐状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、nー
 ブチル、iーブチル、２ーブチル、tーブチル等を意味する。好ましい低級アルキル基は
 、１～４個の炭素原子を有する基である。

30

【０００３】

用語「シクロアルキル」は、３～７個の炭素原子を含む飽和炭素環式基を意味する。

【０００４】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【０００５】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上記と同義でありかつ酸素原子を介して結
 合している基を意味する。

40

【０００６】

用語「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸
 、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、pートルエンス
 ルホン酸等の無機酸及び有機酸との塩を包含する。

【０００７】

一般式Ⅰの化合物は、γーセクレターゼインヒビターであり、関連する化合物はアルツ
 ハイマー病治療に有用であることが見出された。

【０００８】

アルツハイマー病（AD）は、高齢期における認知症の最も一般的な原因である。病理
 学的に、ADは、細胞外斑及び細胞内神経原線維変化におけるアミロイドの脳内での沈着

50

を特徴とする。アミロイド斑は、主に、一連のタンパク質分解酵素での開裂過程によるβ-アミロイド前駆タンパク質（APP）起源のアミロイドペプチド（Aβペプチド）より構成される。APPのいくつかの形状が同定されており、そのうちで最も多いものは、アミノ酸長が695、751及び770であるタンパク質である。それらは全て、分別スプライシングを通して単一遺伝子から生じている。Aβペプチドは、APPの同じ領域に由来するが、それらのN-及びC-末端が異なり、主な種は、40及び42アミノ酸長のものである。

【0009】

Aβペプチドは、β-及びγ-セクレターゼと称される2種のタンパク質分解酵素の一連の作用を通してAPPから産生される。β-セクレターゼは、膜貫通ドメイン（TM）のすぐ外側のAPPの細胞外ドメインにおいてまず開裂して、TM-及び細胞質ドメインを含むAPPのC末端フラグメント（CTFβ）を産生する。CTFβは、γ-セクレターゼの基質であり、それは、TM内のいくつかの隣接位置で開裂して、Aβペプチド及び細胞質フラグメントを産生する。Aβペプチドの大部分は、40アミノ酸長（Aβ40）であり、少数種は、そのC末端に2個の付加的なアミノ酸を有する。後者は、より病原性のアミロイドペプチドと考えられる。

【0010】

β-セクレターゼは、典型的なアスパルチルタンパク質分解酵素である。γ-セクレターゼは、いくつかのタンパク質よりなるタンパク質分解活性であり、その正確な組成は、完全には理解されていない。しかしながら、プレセニリン類はこの活性の必須成分であり、又、それらの基質のTM内で開裂し、それ自体ポリトピック膜タンパク質である、非定型アスパルチルタンパク質分解酵素の新規な群を表す。γ-セクレターゼの他の必須成分は、ニカストリン及び、aph1とpen-2遺伝子の産物である。γ-セクレターゼの証明された基質は、APP及びノッチ受容体ファミリーのタンパク質であるが、しかしながら、γ-セクレターゼは、緩やかな基質特異性を有し、さらに、APP及びノッチに関連しない膜タンパク質を開裂しうる。

【0011】

γ-セクレターゼ活性は、Aβペプチドの製造に、絶対的に必要である。これは、遺伝子的手段、すなわち、プレセニリン遺伝子の切除及び低分子量阻害化合物の双方により示されている。アミロイド仮説又はADによれば、Aβの産生及び沈着はこの疾患の最終的な原因であるので、γ-セクレターゼの選択的かつ強力なインヒビターは、ADの予防及び治療に有用であろう。

【0012】

そこで、本発明の化合物は、γ-セクレターゼの活性をブロックし、種々のアミロイド生成性Aβペプチドの生成を減少又は防止することにより、ADを処置するのに有用であろう。

【0013】

数多くの文献、例えば以下の刊行物が、γ-セクレターゼ阻害についての現在の知識を記載している：

【0014】

Nature Reviews/Neuroscience, Vol. 3, April 2002/281
 Biochemical Society Transactions (2002), Vol. 30. part 4,
 Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383,
 Current Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 9, No.11, 1087-1106,
 Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,
 Drug Discovery Today, Vol. 6, No. 9, May 2001, 459-462,
 FEBS Letters, 483, (2000), 6-10,
 Science, Vol. 297, 353-356, July 2002 及び
 Journ. of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, 2001, 2039-2060.

【0015】

本発明の目的は、式 I の化合物それ自体、 γ -セクレターゼインヒビターに関連する疾患を処置する薬剤の製造のための、式 I の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩の使用、それらの製造、本発明に係る化合物に基づく薬剤及びそれらの製造、ならびにアルツハイマー病の抑制及び予防における式 I の化合物の使用である。

【0016】

本発明のさらなる目的は、式 I の化合物についての、全ての形態の光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ化合物、又はジアステレオ混合物である。

【0017】

最も好ましい化合物は、 R^2 が、低級アルキルであるものである。特に好ましいものは、 R^3 が、シクロアルキルであり、 R^4 が、ジ-ハロゲン又は $NR'R''$ で置換されている
 - $(CH_2)_6$ -フェニルであるか、又はテトラヒドロピラン-4-イルであるか、又は
 -テトラヒドロナフタレン-1-イルであるか、又は- $(CH_2)_6$ -ピリジン-3-イルである、この群の化合物である。以下の特定の化合物が、これらの群に関連する：

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、

7-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、

7-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド及び

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、又は

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、又は

7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド及び

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド、又は

7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド。

【0018】

さらに好ましいものは、 R^2 が低級アルキルである化合物であり、ここで、 R^3 が、低級アルキルであり、 R^4 が、ジ-ハロゲン又は $NR'R''$ で置換されている- $(CH_2)_6$ -フェニル、又は低級アルコキシで置換されている- $(CR'R'')$ -インドール-3-イル、又はシクロアルキル、又は- $(CH_2)_6$ -ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、又は-1-ベンジル-ピペリジン-4-イルである。

【0019】

以下の特定の化合物が、これらの群に関連する：

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド、

4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

、
7-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸
ブチルアミド、

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン
酸ブチルアミド、

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸
tert-ブチルアミド及び

9-エトキシ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-
イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]
オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド及び

7-クロロ-4-シクロペンチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド及
び

4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-8-ジエチルアミノ-2-イソプ
ロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼ
ピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド及び

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3
, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ter
t-ブチルアミド。

【0020】

好ましいものは、さらに、 R^2 が低級アルキルである化合物であり、ここで、 R^3 が、 $-(CH_2)_m$ -フェニルであり、 R^4 が、シクロアルキルである。

以下の特定の化合物が、これらの群に関連する：

7-クロロ-4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド。

【0021】

好ましいものは、さらに、 R^3 が $-(CH_2)_m-C(O)O$ -低級アルキルであり、 R^4
が、 CF_3 又はハロゲンで置換されている $-(CH_2)_o$ -フェニルである、 R^2 が低級アル
キルである化合物である。

以下の特定の化合物が、これらの群に関連する：

{(7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチル-ベン
ジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カ
ルボニル)-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル及び

{[7-ブロモ-4-(2-クロロ-ベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-
オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-
カルボニル]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル。

【0022】

本発明の式Iの化合物及びそれらの薬学的に許容されうる塩を、その技術分野で既知の
方法によって、例えば以下に記載される方法によって製造することができ、この方法は、

a) 式II：

【0023】

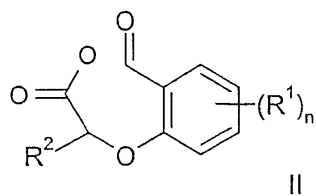
10

20

30

40

【化 7】



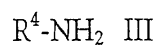
【0024】

で示される化合物を、式 I I I :

10

【0025】

【化 8】



【0026】

で示される化合物及び式 I V :

【0027】

【化 9】



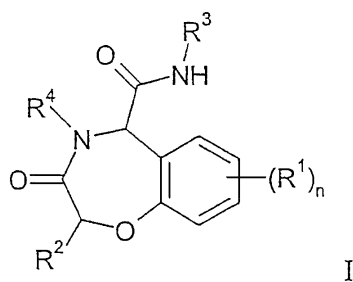
20

【0028】

で示される化合物と反応させて、式 I :

【0029】

【化 10】



30

【0030】

で示される化合物とし、

所望ならば、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換する、
ことを含む。

【0031】

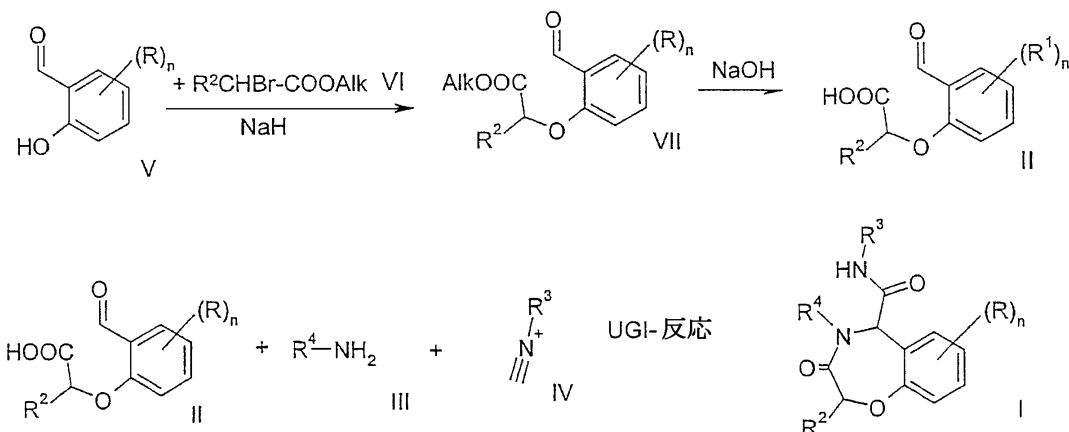
式 I で示される化合物は、以下のスキーム 1 に従って製造できる。

40

【0032】

【化 1 1】

スキーム 1



【0033】

(本スキーム中、 $R^1 \sim R^4$ は、上記記載のとおりである)。

【0034】

ベンゾオキサゼピノン骨格の一般的な合成法は、Zhangら、J. Org. Chem. 1999, 64, 1074ffに記載されている。対応する α -ヒドロキシベンズアルデヒド (V) は、 α -ブromoカルボン酸アルキルエステル (VI) と反応させて、2-ホルミルフェノキシ酢酸アルキルエステル (VII) とし、これは引き続き、2-ホルミルフェノキシ酢酸 (II) にケン化される。

【0035】

この酸は、ウギ (UGI) 型反応でアミン (III) 及びイソニトリル (IV) と反応させて、式 I のベンゾオキサゼピノン誘導体とする。

【0036】

出発材料 (ヒドロキシベンズアルデヒド V 及び α -ブromoエステル VI) は、市販されているか、あるいは公知の方法に従って製造できる。

【0037】

詳細な記述は、以下及び実施例 1 ~ 196 に見出すことができる。

【0038】

式 I のいくつかの化合物、例えばアミン基を含む化合物は、対応する酸付加塩に変換することができる。

【0039】

変換は、少なくとも化学量論量の適切な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等及び、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸で処理することにより達成される。典型的には、遊離塩基を、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノール等の不活性有機溶媒中に溶解し、同様の溶媒中で酸を加える。温度は、 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の間に維持する。得られる塩は、自然に析出するか、あるいはより極性の低い溶媒を用いて、溶液から析出させることができる。

【0040】

式 I の化合物の酸付加塩は、少なくとも化学量論量の好適な塩基、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニア等で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。

【0041】

20

30

40

50

式 I の化合物及びそれらの薬学的に使用しうる付加塩は、有益な薬理学的な特性を有する。具体的には、本発明の化合物は、 γ -セクレターゼを阻害することができることが見出されている。

【0042】

γ -セクレターゼアッセイについての記述

試験化合物の活性は、 γ -セクレターゼ活性による適切な基質のタンパク質分解性開裂を測定するアッセイにおいて評価することができる。これらは、例えば γ -セクレターゼの基質がその細胞質ドメイン中で転写因子に融合する、細胞アッセイであることができる。細胞は、この融合遺伝子及び、発現が転写因子によって増進されるレポーター遺伝子、例えばホタルのルシフェラーゼでトランスフェクトされる。 γ -セクレターゼによる融合基質の開裂は、適切なアッセイにおいてモニターできるレポーター遺伝子の発現に導くであろう。 γ -セクレターゼ活性は、また、例えば、 γ -セクレターゼ複合体を含む細胞溶解物を、Aベータペプチドに開裂される適切なAPP由来基質と共にインキュベートする、無細胞インビトロアッセイで決定することもできる。産生されたペプチドの量は、特異的なELISAアッセイで決定することができる。ニューロン起源の細胞系は、特異的なELISAアッセイで測定できるAベータペプチドを分泌する。 γ -セクレターゼを阻害する化合物での処理は、分泌されたAベータを減少させ、従って、阻害の尺度を提供する。

10

【0043】

γ -セクレターゼ活性のインビトロアッセイは、 γ -セクレターゼのソースとしてのHEK293膜フラクション及び組換えAPP基質を使用する。後者は、制御性発現ベクター、例えばpet15中において大腸菌中で発現される精製用の6xヒスチジン末尾に融合したヒトAPPのC末端100アミノ酸からなる。この組換えタンパク質は、細胞外ドメインの γ -セクレターゼ開裂後に得られかつ γ -セクレターゼ基質を構成する不完全なAPPフラグメントに対応する。アッセイの原理は、Li YMら、PNAS 97(11), 6138-6143 (2000)に記載されている。HEK293細胞は、機械的に破壊し、ミクロソームフラクションは、分画遠心法により単離される。膜を洗浄剤(0.25%CHAPSO)中に溶解し、APP基質と共にインキュベートする。基質の γ -セクレターゼ開裂により産生されるAベータペプチドは、(Brockhaus Mら、Neuroreport 9(7), 1481-1486 (1998))記載の特異的なELISAアッセイにより検出される。

20

30

【0044】

好ましい化合物は、 $IC_{50} \sim 1.0$ を示す。下記のリストは、 γ -セクレターゼ阻害に対するいくつかのデータを示す。

【0045】

【表 1】

実施例番号	インビトロ IC ₅₀	実施例番号	インビトロ IC ₅₀
1	0.28	115	0.97
10	0.97	117	0.89
12	1.05	122	0.96
16	0.89	133	0.31
30	1.10	134	0.18
36	0.77	150	0.67
76	1.16	160	0.46
86	0.83	165	0.88
89	1.04	178	0.81
96	0.62	186	0.52

【0046】

式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容しうる塩は、例えば医薬製剤の形態で、薬剤として使用することができる。医薬製剤は、経口的に、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で、投与することができる。しかしながら、投与は、また、経直腸的に、例えば坐剤の形態で、非経口的に、例えば注射剤の形態で行うこともできる。

【0047】

式 I の化合物は、薬学的に不活性な、医薬製剤の製造用の無機担体又は有機担体と共に加工することができる。ラクトース、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の、そのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤の好適な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオール等である。しかしながら、活性物質の性質によっては、軟ゼラチンカプセル剤の場合には、通常担体は不要である。液剤及びシロップの製造用の好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセリン、植物油等である。坐剤用の好適な担体は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオール等である。

【0048】

医薬製剤は、また、保存料、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、風味剤、浸透圧を変化させる塩類、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。それらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含むことができる。

【0049】

式 I の化合物又は薬学的に許容しうるその塩及び治療上不活性な担体とを含む薬剤は、また、本発明の目的であり、それらの製造方法も同様であり、その方法は、1 以上の式 I の化合物及び／又は薬学的に許容しうる酸付加塩ならびに、所望ならば、1 以上の他の治

10

20

30

40

50

療上有益な物質を、1種以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤にすることを含む。

【0050】

本発明によれば、式 I の化合物ならびにそれらの薬学的に許容しうる塩は、 γ -セクレターゼの阻害に基づく病気、例えばアルツハイマー病の抑制又は予防に有用である。

【0051】

服用量は、広い範囲内で変えることができ、当然のことながら、各々の特定の場合における個々の要件に適合させる必要がある。経口投与の場合には、成人に対する服用量は、一般式 I の化合物を1日あたり約0.01mg～約1000mgで、又は薬学的に許容しうるその塩を対応する量で、変化しうる。一日の服用量は、単回量として又は分割投与で投与

10

【0052】

【表2】

錠剤の処方（湿潤顆粒化）

品目 成分	<u>mg / 錠剤</u>				
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg	
1. 式 I の化合物	5	25	100	500	20
2. 無水ラクトースDTG	125	105	30	150	
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30	
4. 微結晶セルロース	30	30	30	150	
5. ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1	
合計	167	167	167	831	

【0053】

製造手順

1. 品目1、2、3及び4を混合し、次いで純水で顆粒化する。
2. 顆粒を50℃で乾燥する。
3. 顆粒を適切な粉碎装置を通過させる。
4. 品目5を加え、3分間混合し；適切なプレス上で圧縮する。

30

【0054】

【表3】

カプセルの処方

品目 成分	<u>mg / カプセル</u>				
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg	
1. 式 I Aまたは I B の化合物	5	25	100	500	40
2. 含水ラクトース	159	123	148	---	
3. コーンスターチ	25	35	40	70	
4. タルク	10	15	10	25	
5. ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5	
合計	200	200	300	600	

【0055】

50

製造手順

1. 品目 1、2 及び 3 を適切なミキサー中で 30 分間混合する。
2. 品目 4 及び 5 を加え、3 分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

【0056】

下記の実施例は、本発明を限定することなく説明する。実施例は、ラセミ化合物として又は光学的に純粋な化合物としてジアステレオマー混合物の形態で存在することができる化合物である。

【0057】

実施例 1

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

a) 2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸

ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の 5-ブロモサリチルアルデヒド 0.67 g (3.3 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム 0.2 g (鉱油中の 60% 懸濁液、5 mmol) を 0 °C で少量ずつ加えた。約 30 分間攪拌した後、エチル 2-ブロモ-3-メチルブチレート 1.05 g (5 mmol) を室温でゆっくりと加え、混合物を 90 °C で一晩攪拌した。氷水 (25 mL) で冷却した後、塩基性 pH になるまで 1N 水酸化ナトリウム溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。残渣をショートカラムで濾過してエステルを得て、それを特徴決定しないで次の工程に使用した。

【0058】

エステルをメタノール 2 mL に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。水 (3 mL) 及び 4N 塩酸を、pH = 4 になるまで加えた。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、標記化合物 0.125 g を無色の油状物として得た。

MS m/e (%) : 299.0 (M-H⁺, 93) ; 301.0 (M-H⁺, 100)。

【0059】

b) 7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

ジメチルスルホキシド (0.8 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸 0.12 g (0.4 mmol) の溶液に、2, 6-ジフルオロベンジルアミン 0.057 g (0.4 mmol) 及びシクロヘキシルイソシアニド 0.044 g (0.4 mmol) を加え、混合物を一晩攪拌した。10% 塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で蒸発させた。残渣を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサン (1:4) を用いるカラムクロマトグラフィーを使用し精製して、標記化合物 0.03 g を明黄色の泡状物として得た。

MS m/e (%) : 535.3 (M+H⁺, 100) ; 537.3 ((M+H⁺, 95))。

【0060】

実施例 2

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 3, 4-ジクロロベンジルアミド

標記化合物を、実施例 1 に記載の手順に従って、工程 b) のシクロヘキシルイソシアニ

10

20

30

40

50

ドの代わりに1, 2-ジクロロ-4-イソシアノメチルベンゼンを使用して、同等の収率で得た。

MS m/e (%) : 629 (M+H₂O+H⁺, 58) ; 630 (M+H₂O+H⁺, 100) ;。

【0061】

実施例3

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

2, 6-ジフルオロベンジルアミン (51mg, 0.35mmol) 及びシクロヘキシルイソシアニド (39mg, 0.36mmol) を、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸 (2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸 [実施例1] と同様にしてエチル2-ブロモ-3-メチルブチラート、100mg, 0.35mmolから調製した) のメタノール (0.5mL) の溶液に加えた。室温で2時間攪拌した後、標記化合物を、反応混合物から、逆相、分取HPLC (YMC Combiprep C18 カラム 50×20mm、溶媒勾配 0.1% TFA (aq) 中の 5~95% CH₃CN で 6.0分間かけて、λ=230nm、流速 40mL/min) により単離した (ジアステレオマー1 [阻害的活性]、保持時間 2.09分: 17.9mg; ジアステレオマー2 [阻害的活性]、保持時間 2.28分、7.3mg、合わせた収率 14%、MS: m/e = 521.1 [M+H⁺]) 。

【0062】

実施例4

7-ブロモ-2-シクロヘキシルメチル-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: m/e = 589.4 [M+H⁺] を、実施例3と同様にして、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-シクロヘキシルプロピオン酸 (2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸 [実施例1] と同様にして、2-ブロモ-3-シクロヘキシルプロピオン酸エチルエステルから調製した) から、ジアステレオマー混合物として得た。

【0063】

実施例5

7-ブロモ-2-ブチル-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: m/e = 549.4 [M+H⁺] を、実施例3と同様にして、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-ヘキサン酸 (2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸 [実施例1] と同様にして、メチル2-ブロモカプロアートから調製した) から、ジアステレオマー混合物として得た。

【0064】

実施例6

7-クロロ-4-シクロヘキシル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: m/e = 433.5 (M+H⁺) を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸 (2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸 [実施例1] と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した) から、2個の分離するジアステレオマー (両方とも阻害的に活性) として得た。

【0065】

実施例7

10

20

30

40

50

7-クロロ-4-(2-クロロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: $m/e = 475.3$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、2個の分離するジアステレオマー(両方とも阻害的に活性)として得た。

【0066】

実施例8

10

7-クロロ-4-シクロブチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: $m/e = 405.4$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、シクロブチルアミン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、2個の分離するジアステレオマーとして得た。

【0067】

実施例9

20

7-クロロ-4-シクロペンチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: $m/e = 419.4$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、シクロペンチルアミン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、2個の分離するジアステレオマー(両方とも阻害的に活性)として得た。

【0068】

実施例10

30

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: $m/e = 435.4$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、4-アミノテトラヒドロフラン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、2個の分離するジアステレオマー(両方とも阻害的に活性)として得た。

【0069】

実施例11

40

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS: $m/e = 509.3$ [$M+H^+$] を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロベンジルアミン及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、2個の分離するジアステレオマー(両方とも阻害的に活性)として得た。

【0070】

実施例12

50

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3

， 4， 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸 *tert*－ブチルアミド

標記化合物、MS： $m/e = 451.3$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、2， 6－ジフルオロベンジルアミン、*tert*－ブチルイソシアニド及び2－（4－クロロ－2－ホルミル－フェノキシ）－酪酸（2－（4－ブロモ－2－ホルミル－フェノキシ）－3－メチル－酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2－ブロモ－*n*－ブチラート及び5－クロロサリチルアルデヒドから調製した）から、2個の分離しうるジアステレオマー（両方とも阻害的に活性）として得た。

【0071】

実施例13

7－クロロ－4－シクロヘキシル－2－エチル－3－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸 *tert*－ブチルアミド

標記化合物、MS： $m/e = 407.4$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン、*tert*－ブチルイソシアニド及び2－（4－クロロ－2－ホルミル－フェノキシ）－酪酸（2－（4－ブロモ－2－ホルミル－フェノキシ）－3－メチル－酪酸〔実施例1〕と同様にしてエチル2－ブロモ－*n*－ブチラート及び5－クロロサリチルアルデヒドから調製した）から、2個の分離しうるジアステレオマー（両方とも阻害的に活性）として得た。

【0072】

実施例14

7－クロロ－4－（2－クロロベンジル）－2－エチル－3－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸 *tert*－ブチルアミド

標記化合物、MS： $m/e = 449.3$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、2－クロロベンジルアミン、*tert*－ブチルイソシアニド及び2－（4－クロロ－2－ホルミル－フェノキシ）－酪酸（2－（4－ブロモ－2－ホルミル－フェノキシ）－3－メチル－酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2－ブロモ－*n*－ブチラート及び5－クロロサリチルアルデヒドから調製した）から、2個の分離しうるジアステレオマー（両方とも阻害的に活性）として得た。

【0073】

実施例15

7－クロロ－4－シクロブチル－2－エチル－3－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸 *tert*－ブチルアミド

標記化合物、MS： $m/e = 379.3$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、シクロブチルアミン、*tert*－ブチルイソシアニド及び2－（4－クロロ－2－ホルミル－フェノキシ）－酪酸（2－（4－ブロモ－2－ホルミル－フェノキシ）－3－メチル－酪酸〔実施例1〕と同様にしてエチル2－ブロモ－*n*－ブチラート及び5－クロロサリチルアルデヒドから調製した）から得た。

【0074】

実施例16

7－クロロ－4－シクロペンチル－2－エチル－3－オキソ－2， 3， 4， 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸 *tert*－ブチルアミド

標記化合物、MS： $m/e = 393.3$ ($M+H^+$) を、実施例3と同様にして、シクロペンチルアミン、*tert*－ブチルイソシアニド及び2－（4－クロロ－2－ホルミル－フェノキシ）－酪酸（2－（4－ブロモ－2－ホルミル－フェノキシ）－3－メチル－酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2－ブロモ－*n*－ブチラート及び5－クロロサリチルアルデヒドから調製した）から、2個の分離しうるジアステレオマー（両方とも阻害的に活性）として得た。

【0075】

実施例17

10

20

30

40

50

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS:m/e=409.3 (M+H⁺)を、実施例3と同様にして、4-アミノテトラヒドロピラン、tert-ブチルイソシアニド及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から得た。

【0076】

実施例18

10

7-クロロ-2-エチル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS:m/e=483.5 (M+H⁺)を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、tert-ブチルイソシアニド及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、ジアステレオマー混合物として得た。

【0077】

20

実施例19

{[7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル

標記化合物、MS:m/e=509.3 (M+H⁺)を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、イソシアノ酢酸 tert-ブチルエステル及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から得た。

【0078】

30

実施例20

[(7-クロロ-4-シクロヘキシル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル

標記化合物、MS:m/e=465.3 (M+H⁺)を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン、イソシアノ酢酸 tert-ブチルエステル及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、ジアステレオマー混合物として得た。

【0079】

40

実施例21

[(7-クロロ-4-シクロブチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル

標記化合物、MS:m/e=437.3 (M+H⁺)を、実施例3と同様にして、シクロブチルアミン、イソシアノ酢酸 tert-ブチルエステル及び2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-酪酸(2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸〔実施例1〕と同様にして、エチル2-ブロモ-n-ブチラート及び5-クロロサリチルアルデヒドから調製した)から、ジアステレオマー混合物として得た。

【0080】

50

実施例 22

〔(7-クロロ-4-シクロペンチル-2-エチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル)-アミノ〕-酢酸 tert-ブチルエステル

標記化合物、MS $m/e = 451.4$ ($M+H^+$) を、実施例 3 と同様にして、シクロペンチルアミン、イソシアノ-酢酸 tert-ブチルエステル及び 2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-酪酸 (2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸〔実施例 1〕と同様にして、エチル 2-ブロモ-n-ブチラート及び 5-クロロサリチルアルデヒドから調製した) から得た。

【0081】

10

実施例 23

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS $m/e : 449.14$ ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-酢酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0082】

実施例 24

4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-6, 8-ジメトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

20

標記化合物、MS $m/e : 449.18$ ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、(2-ホルミル-3, 5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0083】

実施例 25

6, 8-ジメトキシ-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

30

標記化合物、MS $m/e : 479.25$ ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、(2-ホルミル-3, 5-ジメトキシ-フェノキシ)-酢酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0084】

実施例 26

7-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS $m/e : 465.1$ ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-酢酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

40

【0085】

実施例 27

4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS $m/e : 461.2$ ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0086】

50

実施例 28

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 493.2 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0087】

実施例 29

4-[2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-エチル]-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 510.3 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-エチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0088】

実施例 30

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 438.3 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0089】

実施例 31

2-イソプロピル-4-[2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 496.2 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0090】

実施例 32

7-ブロモ-4-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 505.1 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、9H-フルオレン-9-イルアミン、(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-酢酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0091】

実施例 33

8-ジエチルアミノ-4-(9H-フルオレン-9-イル)-2-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 512.3 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、9H-フルオレン-9-イルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-プロピオン酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0092】

実施例 34

7-クロロ-4-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-

10

20

30

40

50

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 465. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0093】

実施例35

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
シクロヘキシルアミド

10

標記化合物、MS m/e : 491. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0094】

実施例36

7-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 472. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

20

【0095】

実施例37

7-クロロ-2-イソプロピル-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 439. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-メチルスルファニル-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0096】

30

実施例38

7-クロロ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 482. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0097】

実施例39

7, 9-ジクロロ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
シクロヘキシルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 497. 11 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(2, 4-ジクロロ-6-ホルミルフェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0098】

実施例40

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸
tert-ブチルアミド

50

標記化合物、MS m/e : 509. 12 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0099】

実施例 4 1

7-ブロモ-4-(2-クロロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 533. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

10

【0100】

実施例 4 2

4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 552. 4 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノメチルベンゼンから得た。

20

【0101】

実施例 4 3

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 509. 1 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0102】

実施例 4 4

7-ブロモ-4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

30

標記化合物、MS m/e : 487. 2 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、シクロヘキシルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0103】

実施例 4 5

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 567. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0104】

実施例 4 6

4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 556. 21 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ

50

) - 3 - メチル - 酪酸及び 1 - イソシアノ - ブタンから得た。

【0105】

実施例 47

7, 9 - ジクロロ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 497. 15 (M + 23) を、実施例 3 と同様にして、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミン、2 - (2, 4 - ジクロロ - 6 - ホルミル - フェノキシ) - プロピオン酸及び 2 - イソシアノ - 2 - メチル - プロパンから得た。

10

【0106】

実施例 48

7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 535. 17 (M + 23) を、実施例 3 と同様にして、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミン、2 - (4 - ブロモ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及び 2 - イソシアノ - 2 - メチル - プロパンから得た。

【0107】

実施例 49

7 - ブロモ - 4 - (1 - カルバモイル - 2 - フェニル - エチル) - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 556. 17 (M + 1) を、実施例 3 と同様にして、2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオンアミド、2 - (4 - ブロモ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

20

【0108】

実施例 50

7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 535. 17 (M + 23) を、実施例 3 と同様にして、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミン、2 - (4 - ブロモ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及び 1 - イソシアノ - ブタンから得た。

30

【0109】

実施例 51

7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - ピリジン - 3 - イルメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 474. 13 (M + 1) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン - 3 - イル - メチルアミン、2 - (4 - ブロモ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及び 2 - イソシアノ - 2 - メチル - プロパンから得た。

40

【0110】

実施例 52

7 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - ピリジン - 3 - イルメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 500. 15 (M + 1) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン - 3 - イル - メチルアミン、2 - (4 - ブロモ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 -

50

メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0111】

実施例 53

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 474. 13 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0112】

10

実施例 54

7-ブロモ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 526. 16 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0113】

実施例 55

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

20

標記化合物、MS m/e: 491. 11 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0114】

実施例 56

7-ブロモ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

30

標記化合物、MS m/e: 526. 16 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0115】

実施例 57

7-ブロモ-4-[2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 580. 2 (M+23) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

40

【0116】

実施例 58

4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 417. 27 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、シクロヘキシルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

50

【0117】

実施例59

4-(3,5-ジクロロベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 541.17 (M+23) を、実施例3と同様にして、3,5-ジクロロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0118】

実施例60

4-(2-クロロベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

RO4標記化合物、MS m/e: 485.22 (M+1) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0119】

実施例61

4-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 487.23 (M+1) を、実施例3と同様にして、2,6-ジフルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0120】

実施例62

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 493.22 (M+1) を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0121】

実施例63

4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 508.31 (M+1) を、実施例3と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0122】

実施例64

4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 534.33 (M+1) を、実施例3と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0123】

実施例65

10

20

30

40

50

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 508. 31 (M+1) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0124】

実施例66

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

10

標記化合物、MS m/e: 487. 27 (M+23) を、実施例3と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0125】

実施例67

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

20

標記化合物、MS m/e: 513. 28 (M+23) を、実施例3と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0126】

実施例68

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 465. 27 (M+1) を、実施例3と同様にして、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

30

【0127】

実施例69

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 426. 23 (M+1) を、実施例3と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

40

【0128】

実施例70

4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イルメチル-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 469. 23 (M+1) を、実施例3と同様にして、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0129】

実施例71

50

2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 452. 25 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0130】

実施例72

4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イルメチル-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

10

標記化合物、MS m/e : 495. 24 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0131】

実施例73

4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 478. 26 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

20

【0132】

実施例74

4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 504. 28 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

30

【0133】

実施例75

4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 457. 22 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0134】

実施例76

40

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 478. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0135】

実施例77

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロ

50

ヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 504. 32 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0136】

実施例 78

2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 396. 22 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

10

【0137】

実施例 79

2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 422. 24 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0138】

20

実施例 80

4-(3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチル-プロピル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 444. 32 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 2, N', N'-テトラメチル-プロパン-1, 3-ジアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0139】

実施例 81

4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

30

標記化合物、MS m/e : 448. 25 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0140】

実施例 82

4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 448. 25 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0141】

実施例 83

2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 478. 26 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-

50

フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及び 2 - イソシアノ - 2 - メチル - プロパンから得た。

【0142】

実施例 8 4

2 - イソプロピル - 4 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 504. 28 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチルアミン、2 - (2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

【0143】

実施例 8 5

7 - クロロ - 4 - (2 - クロロ - ベンジル) - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 489. 16 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、2 - クロロベンジルアミン、2 - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

【0144】

実施例 8 6

7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 517. 3943 (M+23) を、実施例 3 と同様にして、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミン、2 - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

【0145】

実施例 8 7

4 - (2 - ベンジルスルファニル - エチル) - 7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 537. 2 (M+23) を、実施例 3 と同様にして、2 - ベンジルスルファニル - エチルアミン、2 - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

【0146】

実施例 8 8

7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - ピリジン - 3 - イルメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸 *tert* - ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 430. 18 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン - 3 - イル - メチルアミン、2 - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及び 2 - イソシアノ - 2 - メチル - プロパンから得た。

【0147】

実施例 8 9

7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 3 - オキソ - 4 - ピリジン - 3 - イルメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 456. 2 (M+1) を、実施例 3 と同様にして、ピリジン - 3 - イル - メチルアミン、2 - (4 - クロロ - 2 - ホルミル - フェノキシ) - 3 - メチル - 酪酸及びイソシアノ - シクロヘキサンから得た。

10

20

30

40

50

【0148】

実施例90

7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 430. 18 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノーブタンから得た。

【0149】

実施例91

7-クロロ-4-(3-ジエチルアミノ-プロピル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 478. 28 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、N', N'-ジエチル-プロパン-1, 3-ジアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0150】

実施例92

7-クロロ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 538. 24 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0151】

実施例93

4-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-7-メトキシ-3-オキソ-2-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 511. 17 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、(2-ホルミル-4-メトキシ-フェノキシ)-フェニル-酢酸及び2-イソシアノー2-メチル-プロパンから得た。

【0152】

実施例94

7-クロロ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 482. 21 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び1-イソシアノーブタンから得た。

【0153】

実施例95

7-クロロ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 512. 22 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノー2-メチル-プロパンから得た。

10

20

30

40

50

【0154】

実施例96

7-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 507.15 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0155】

実施例97

7, 9-ジクロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 513.08 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(2, 4-ジクロロ-6-ホルミルフェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0156】

実施例98

4-(9H-フルオレン-9-イル)-7-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 497.24 (M+1) を、実施例3と同様にして、9H-フルオレン-9-イルアミン、2-(2-ホルミル-4-メトキシフェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0157】

実施例99

4-(3, 5-ジクロロベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e: 534.22 (M+1) を、実施例3と同様にして、3, 5-ジクロロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0158】

実施例100

4-(3, 5-ジクロロベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 560.24 (M+1) を、実施例3と同様にして、3, 5-ジクロロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0159】

実施例101

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 560.3 (M+1) を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0160】

実施例102

10

20

30

40

50

8-ジエチルアミノ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 545. 34 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0161】

実施例103

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

10

標記化合物、MS m/e : 494. 29 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0162】

実施例104

4-(2-クロロ-ベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 500. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノー-2-メチル-プロパンから得た。

20

【0163】

実施例105

8-ジエチルアミノ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 502. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノー-2-メチル-プロパンから得た。

30

【0164】

実施例106

4-(2-クロロ-ベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 526. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0165】

実施例107

8-ジエチルアミノ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 528. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0166】

実施例108

4-(2-クロロ-ベンジル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸

50

ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 500.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0167】

実施例109

8-ジエチルアミノ-4-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 502.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2,6-ジフルオロベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0168】

実施例110

4-シクロヘキシル-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 458.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0169】

実施例111

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 534.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0170】

実施例112

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 534.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0171】

実施例113

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 549.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジルピペリジン-4-イルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0172】

実施例114

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 506.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1,2

10

20

30

40

50

， 3， 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0173】

実施例 115

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-（1， 2， 3， 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル）-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e ：532.4（M+1）を、実施例 3 と同様に、1， 2， 3， 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

10

【0174】

実施例 116

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-（1， 2， 3， 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル）-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e ：506.4（M+1）を、実施例 3 と同様に、1， 2， 3， 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

20

【0175】

実施例 117

4-ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イルメチル-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e ：510.4（M+1）を、実施例 3 と同様に、ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イル-メチルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0176】

実施例 118

4-ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イルメチル-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e ：536.4（M+1）を、実施例 3 と同様に、ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イル-メチルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

30

【0177】

実施例 119

4-ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イルメチル-8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-3-オキソ-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e ：510.4（M+1）を、実施例 3 と同様に、ベンゾ〔1， 3〕ジオキソール-5-イル-メチルアミン、 2-（5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ）-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

40

【0178】

実施例 120

8-ジエチルアミノ-4-〔2-（1H-インドール-3-イル）-エチル〕-2-イソプロピル-3-オキソ-2， 3， 4， 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1， 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 tert-ブチルアミド

50

標記化合物、MS m/e : 519.4 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0179】

実施例 121

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 549.4 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

10

【0180】

実施例 122

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 468.4 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

20

【0181】

実施例 123

4-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 477.2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0182】

30

実施例 124

4-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 503.3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0183】

実施例 125

4-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 477.3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び 1-イソシアノ-ブタンから得た。

【0184】

実施例 126

7-ブロモ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-2-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

50

標記化合物、MS m/e : 529. 2 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-ブromo-2-ホルミルフェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0185】

実施例 127

{[4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 536. 4 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノ酢酸tert-ブチルエステルから得た。

10

【0186】

実施例 128

([7-クロロ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル]-アミノ)-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 592. 2 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノ酢酸tert-ブチルエステルから得た。

20

【0187】

実施例 129

([7-クロロ-2-イソプロピル-4-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル]-アミノ)-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 546. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-ニトロフェニルエチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノ酢酸tert-ブチルエステルから得た。

【0188】

実施例 130

4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 479. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

30

【0189】

実施例 131

4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 505. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

40

【0190】

実施例 132

7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 499. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2, 6

50

ージフルオロベンジルアミン、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0191】

実施例133

7-クロロ-4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 455. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0192】

実施例134

{〔7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-（3-トリフルオロメチル-ベンジル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 577. 18 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、3-トリフルオロメチルベンジルアミン、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸tert-ブチルエステルから得た。

【0193】

実施例135

4-（1-ベンジル-ピペリジン-4-イル）-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 512. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-（2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0194】

実施例136

4-（1-ベンジル-ピペリジン-4-イル）-7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 546. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0195】

実施例137

{〔4-（1-ベンジル-ピペリジン-4-イル）-7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 570. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸tert-ブチルエステルから得た。

【0196】

実施例138

{〔4-（1-カルバモイル-2-フェニル-エチル）-7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 566. 21 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、2-アミノ-3-フェニル-プロピオンアミド、2-（4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ）-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸tert-ブチルエステルから得た。

【0197】

10

20

30

40

50

実施例 139

7-クロロ-4-〔2-(1H-インドール-3-イル)-エチル〕-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 516. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0198】

実施例 140

7-クロロ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 528. 3 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0199】

実施例 141

{〔4-(2-ベンジルスルファニル-エチル)-7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 569. 3 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2-ベンジルスルファニル-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸 *tert*-ブチルエステルから得た。

【0200】

実施例 142

{〔7-クロロ-2-イソプロピル-4-(2-メチルスルファニル-エチル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 493. 3 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2-メチルスルファニル-エチルアミン、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸 *tert*-ブチルエステルから得た。

【0201】

実施例 143

{〔7-クロロ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(4-スルファモイル-ベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 588. 3 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、4-アミノメチル-ベンゼンスルホンアミド、2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸 *tert*-ブチルエステルから得た。

【0202】

実施例 144

({ 2-イソプロピル-4-〔2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル〕-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル } -アミノ) -酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 528. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミン、2-(2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-酢酸 *tert*-ブチルエステルから得た。

【0203】

実施例 145

4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキシ

10

20

30

40

50

ー2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 501. 3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0204】

実施例146

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルアミド

10

標記化合物、MS m/e : 482. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0205】

実施例147

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 548. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

20

【0206】

実施例148

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-9-エトキシ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 529. 4 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0207】

30

実施例149

9-エトキシ-4-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 518. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0208】

実施例150

9-エトキシ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 522. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-2-メチル-プロパンから得た。

【0209】

実施例151

9-エトキシ-2-イソプロピル-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ〔f〕〔1, 4〕

50

〕 オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 548.4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

【0210】

実施例152

7-ブロモ-4-(2-クロロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2,6-ジメチル-フェニル)-アミド

10

標記化合物、MS m/e : 555.2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1,3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0211】

実施例153

7-ブロモ-4-シクロヘキシル-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2,6-ジメチル-フェニル)-アミド

標記化合物、MS m/e : 513.2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、シクロヘキシルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1,3-ジメチル-ベンゼンから得た。

20

【0212】

実施例154

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(2-チオフエン-2-イル-エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2,6-ジメチル-フェニル)-アミド

標記化合物、MS m/e : 541.2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2-チオフエン-2-イル-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1,3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0213】

実施例155

4-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2,6-ジメチル-フェニル)-アミド

標記化合物、MS m/e : 604.3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1,3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0214】

実施例156

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2,6-ジメチル-フェニル)-アミド

40

標記化合物、MS m/e : 522.2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ピリジン-3-イル-メチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1,3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0215】

実施例157

7-ブロモ-4-カルバモイルメチル-2-イソプロピル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

50

標記化合物、MS m/e : 440. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-アミノアセトアミド、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0216】

実施例 158

7-ブロモ-4-フラン-2-イルメチル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 485. 1 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、C-フラン-2-イルメチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

10

【0217】

実施例 159

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(2-フェニルシクロプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 525. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-フェニルシクロプロピルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

20

【0218】

実施例 160

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 538. 3 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0219】

実施例 161

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

30

標記化合物、MS m/e : 516. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0220】

実施例 162

4-(2-ベンジルスルファニルエチル)-7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

40

標記化合物、MS m/e : 559. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-ベンジルスルファニルエチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0221】

実施例 163

7-ブロモ-2-イソプロピル-4-(2-メチルスルファニルエチル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 483. 2 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-メチルスルファニルエチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3

50

ーメチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0222】

実施例164

7-ブロモ-2-イソプロピル-4-[2-(4-ニトロフェニル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 558. 3 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-ニトロフェニルエチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0223】

実施例165

7-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 551. 2 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0224】

実施例166

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 564. 3 (M+23) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0225】

実施例167

7-ブロモ-2-イソプロピル-3-オキソ-4-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 493. 2 (M+1) を、実施例3と同様にして、3-アミノ-ジヒドロフラン-2-オン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0226】

実施例168

7-ブロモ-2-イソプロピル-4-[2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e: 574. 2 (M+1) を、実施例3と同様にして、2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノーシクロヘキサンから得た。

【0227】

実施例169

{[7-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e: 635. 1 (M+23) を、実施例3と同様にして、4-クロロ-2-フルオロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸tert-ブチルエステルから得た。

10

20

30

40

50

【0228】

実施例170

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-4-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2, 6-ジメチル-フェニル)-アミド
標記化合物、MS m/e : 634. 3 (M+1) を、実施例3と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0229】

10

実施例171

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-4-[2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル]-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2, 6-ジメチル-フェニル)-アミド
標記化合物、MS m/e : 626. 3 (M+1) を、実施例3と同様にして、2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0230】

実施例172

20

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e : 502. 4 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-ホルミル-4-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

【0231】

実施例173

4-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-2-イソプロピル-8-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2, 6-ジメチル-フェニル)-アミド

30

標記化合物、MS m/e : 515. 4 (M+1) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(2-ホルミル-4-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0232】

実施例174

2-tert-ブトキシメチル-7-クロロ-4-(2, 6-ジフルオロ-ベンジル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 557. 21 (M+23) を、実施例3と同様にして、2, 6-ジフルオロベンジルアミン、3-tert-ブトキシ-2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

40

【0233】

実施例175

2-tert-ブトキシメチル-7-クロロ-4-フラン-2-イルメチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 511. 2 (M+23) を、実施例3と同様にして、フラン-2-イル-メチルアミン、3-tert-ブトキシ-2-(4-クロロ-2-ホルミル-フェノキシ)-プロピオン酸及びイソシアノ-シクロヘキサンから得た。

50

【0234】

実施例176

7-ブロモ-4-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 565.2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2,6-ジフルオロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0235】

実施例177

4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸tert-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 586.3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0236】

実施例178

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 594.3 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0237】

実施例179

4-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 586.3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、1-ベンジルペリジン-4-イルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0238】

実施例180

7-ブロモ-4-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 568.3 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、4-ジメチルアミノベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び1-イソシアノブタンから得た。

【0239】

実施例181

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-4-ピリジン-3-イルメチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 530.3 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ピリジン-3-イルメチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0240】

実施例 182

7-ブロモ-4-〔2-(1H-インドール-3-イル)-エチル〕-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 556. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0241】

実施例 183

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-4-〔2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル〕-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルアミド

標記化合物、MS m/e : 586. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及び 2-イソシアノ-2-メチルプロパンから得た。

【0242】

実施例 184

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-4-〔2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチル〕-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 612. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0243】

実施例 185

7-ブロモ-2-イソプロピル-9-メトキシ-4-〔2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-エチル〕-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボン酸シクロヘキシルアミド

標記化合物、MS m/e : 604. 3 ($M+1$) を、実施例 3 と同様にして、2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノシクロヘキサンから得た。

【0244】

実施例 186

{〔7-ブロモ-4-(2-クロロベンジル)-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル〕-アミノ}-酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 617. 2 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2-クロロベンジルアミン、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)-3-メチル酪酸及びイソシアノ酢酸 *tert*-ブチルエステルから得た。

【0245】

実施例 187

〔(7-ブロモ-4-カルバモイルメチル-2-イソプロピル-9-メトキシ-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン-5-カルボニル)-アミノ〕-酢酸 *tert*-ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 550. 2 ($M+23$) を、実施例 3 と同様にして、2-アミノアセトアミド、2-(4-ブロモ-2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ)

10

20

30

40

50

－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0246】

実施例188

{〔7－ブロモ－4－(3, 5－ジクロロベンジル)－2－イソプロピル－9－メトキシ－3－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボニル〕－アミノ}－酢酸 *tert*－ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 651. 07 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、3, 5－ジクロロベンジルアミン、2－(4－ブロモ－2－ホルミル－6－メトキシフェノキシ)－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0247】

実施例189

{〔7－ブロモ－2－イソプロピル－9－メトキシ－3－オキソ－4－(2－フェニルシクロプロピル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボニル〕－アミノ}－酢酸 *tert*－ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 587. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2－フェニルシクロプロピルアミン、2－(4－ブロモ－2－ホルミル－6－メトキシフェノキシ)－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0248】

実施例190

{〔7－ブロモ－2－イソプロピル－9－メトキシ－3－オキソ－4－(1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－1－イル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボニル〕－アミノ}－酢酸 *tert*－ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 623. 3 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、1, 2, 3, 4－テトラヒドロナフタレン－1－イルアミン、2－(4－ブロモ－2－ホルミル－6－メトキシフェノキシ)－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0249】

実施例191

{〔(7－ブロモ－2－イソプロピル－9－メトキシ－3－オキソ－4－ピリジン－3－イルメチル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボニル)－アミノ}－酢酸 *tert*－ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 562. 2 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、ピリジン－3－イルメチルアミン、2－(4－ブロモ－2－ホルミル－6－メトキシフェノキシ)－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0250】

実施例192

{〔(4－ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール－5－イルメチル－7－ブロモ－2－イソプロピル－9－メトキシ－3－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボニル)－アミノ}－酢酸 *tert*－ブチルエステル

標記化合物、MS m/e : 627. 3 ($M+23$) を、実施例3と同様にして、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール－5－イルメチルアミン、2－(4－ブロモ－2－ホルミル－6－メトキシフェノキシ)－3－メチルー酪酸及びイソシアノー酢酸 *tert*－ブチルエステルから得た。

【0251】

実施例193

9－エトキシ－4－〔2－(1H－インドール－3－イル)－エチル〕－2－イソプロピル－3－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ〔f〕〔1, 4〕オキサゼピン－5－カルボン酸(2, 6－ジメチルフェニル)－アミド

標記化合物、MS m/e : 540. 4 ($M+1$) を、実施例3と同様にして、2－(

10

20

30

40

50

1 H-インドール-3-イル)-エチルアミン、2-(2-エトキシ-6-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから得た。

【0252】

実施例194

8-ジエチルアミノ-2-イソプロピル-4-(1-ナフタレン-1-イル-エチル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS m/e: 564. 4 (M+1) を、実施例3と同様にして、1-ナフタレン-1-イル-エチルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

10

【0253】

実施例195

8-ジエチルアミノ-4-フラン-2-イルメチル-2-イソプロピル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸ベンジルアミド

標記化合物、MS: m/e = 490. 4 (M+1) を、実施例3と同様にして、C-フラン-2-イル-メチルアミン、2-(5-ジエチルアミノ-2-ホルミル-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及びイソシアノメチル-ベンゼンから得た。

20

【0254】

実施例196

2-イソプロピル-8-メトキシ-4-(1-ナフタレン-1-イル-エチル)-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[f][1, 4]オキサゼピン-5-カルボン酸(2, 6-ジメチル-フェニル)-アミド

標記化合物、MS m/e: 559. 3 (M+23) を、実施例3と同様にして、1-ナフタレン-1-イル-エチルアミン、2-(2-ホルミル-5-メトキシ-フェノキシ)-3-メチル-酪酸及び2-イソシアノ-1, 3-ジメチル-ベンゼンから得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/28

(72)発明者 グッドナウ, ロバート・アラン・ジュニア
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07933、ジレット、モーリス・カウンティ、ロング・
ヒル・ロード 799

(72)発明者 ペーターズ, イエンズ・ウヴェ
ドイツ国、79639 グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第02/030912 (WO, A1)
特表2001-505883 (JP, A)
特開平10-059953 (JP, A)
特開2002-080468 (JP, A)
Zhang, J., Unique Structures Generated by Ugi 3CC Reactions Using Bifunctional Starting Materials Containing Aldehyde and Carboxylic Acid, Journal of Organic Chemistry, 1999年, 64(3), p. 1074-1076

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 267/14

C07D 413/04

C07D 413/06

A61K 31/553

A61P 1/00-43/00

Caplus(STN)

REGISTRY(STN)