



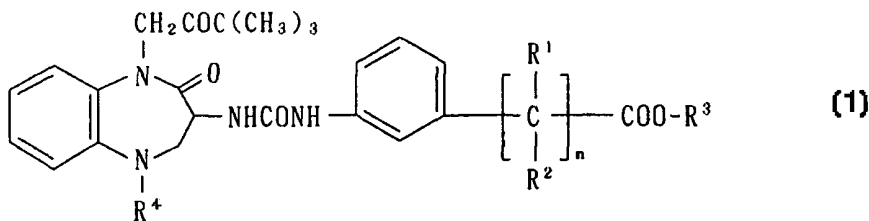
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 243/12, A61K 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/64403</p> <p>(43) 国際公開日 1999年12月16日(16.12.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02835</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月28日(28.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/172127 1998年6月5日(05.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) ゼリア新薬工業株式会社 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 篠崎勝雄(SHINOZAKI, Katsuo)[JP/JP] 米田智幸(YONETA, Tomoyuki)[JP/JP] 村田正和(MURATA, Masakazu)[JP/JP] 三浦直良(MIURA, Naoyoshi)[JP/JP] 前田清人(MAEDA, Kiyoto)[JP/JP] 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上2512-1 ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所内 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: 1,5-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

(54)発明の名称 1,5-ベンゾジアゼピン誘導体

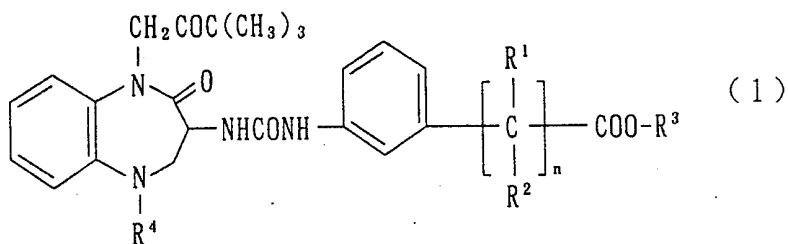


(57) Abstract

1,5-Benzodiazepine derivatives represented by general formula (1) and drugs containing the same, wherein R<sup>1</sup> represents lower alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different and each represents hydrogen or lower alkyl; R<sup>4</sup> represents cyclohexyl or phenyl; and n is an integer of 1 to 3. These compounds are useful as remedies/preventives for diseases in which gastrin receptor and/or CCK-B receptor participate.

(57)要約

本発明は、式(1)



(式中、R<sup>1</sup> は低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、R<sup>4</sup> はシクロヘキシル基又はフェニル基、nは1~3の整数を示す。)で表される1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体及びこれを含む医薬に関する。この化合物はガストリン受容体及び/又はCCK-B受容体に関する疾患の治療・予防剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラヴィア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

## 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体

## 技術分野

本発明は、医療分野において重要なベンゾジアゼピン誘導体に関し、詳しくはガストリン受容体及び／又はCCK-B（コレシストキニン-B）受容体に拮抗する新規1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体及び前記受容体が関与する疾患の予防・治療用の医薬に関する。

## 背景技術

コレシストキニン（CCK）は十二指腸、空腸粘膜で産生、放出される消化管ホルモンであり、膵液分泌、胆嚢収縮、インスリン分泌刺激などの作用を有することが知られている。また、CCKは大脳皮質、視床下部、海馬にも高濃度で存在することが知られており、摂食抑制、記憶増強、不安作用などを有することも知られている。一方、ガストリンは胃幽門部に分布するG細胞で産生、放出される消化管ホルモンであり、胃酸分泌、胃幽門部、胆嚢の収縮などの作用を有することが知られている。

これらCCKとガストリンはC末端の5つのアミノ酸が同一であり、いずれも受容体を介して作用を発現する。CCK受容体は膵臓、胆嚢や腸管などに分布する末梢型のCCK-Aと脳内に分布する中枢型のCCK-Bに分類される。ガストリン受容体とCCK-Bは受容体結合実験において類似した性質を示し、相同性が高いことよりCCK-B／ガストリン受容体と呼ばれることもある。これらの受容体、例えばガストリン受容体又はCCK-B受容体に対する拮抗化合物は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、膵炎、Zollinger-Ellison症候群、空洞G細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感

応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、及び退薬症候の治療、予防に使用できる。また、鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強などの作用も期待される

(日薬理誌, Vol. 106, 171~180(1995)、Drugs of the Future, Vol. 18, 919~931 (1993)、American Journal of Physiology, Vol. 269, G628~G646 (1995)、American Journal of Physiology, Vol. 259, G184~G190 (1990)、European journal of Pharmacology, 261, 257~263(1994)、Trends in Pharmacological Science, Vol. 15, 65~66 (1994))。

既にガストリン受容体拮抗剤としては、胃潰瘍、胃炎の治療薬としてプログルミドが知られている。しかし、プログルミドはガストリン受容体又はCCK-B受容体に対する親和性はかなり低いものであり、その治療効果も弱いものである。また、L-365, 718 (ディバゼパイド、特開昭61-63666号公報)、L-365, 260 (特開昭63-238069号公報)等の一部のベンゾジアゼピン誘導体がCCK-A受容体拮抗作用又はCCK-B受容体拮抗作用を示すことが報告されている。さらにCCK-B拮抗作用の強い化合物がペントガストリン刺激による胃酸分泌を抑制することが開示されている(国際特許公開WO 94/438号公報、国際特許公開WO95/18110号公報)が、生体に投与した場合必ずしも満足のものではなく、臨床適応可能なガストリン受容体又はCCK-B受容体拮抗剤は未だ提供されていない。

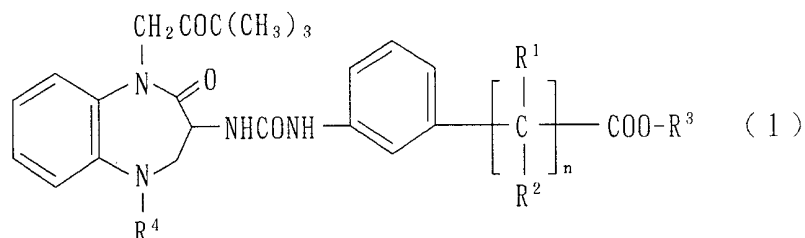
ガストリン受容体又はCCK-B受容体と強力に結合しうる化合物は、消化管及び中枢神経系における、それぞれの受容体に関与する疾患の予防・治療に有用であり、当該化合物が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、かかる実情において上記問題点を解決すべく鋭意検討した結果、

特定の構造を有する 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体が強いガストリン受容体及び／又は CCK-B 受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有し、これらの受容体の関与する疾患の予防治療用の医薬として有用であることを見出し、先に特許出願した (PCT/JP97/04534)。そしてさらに研究を続けた結果、分岐脂肪酸基を有する 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体が、さらに優れたラットペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用及びハイデンハインポーチ犬ペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式 (1)



(式中、 $R^1$  は低級アルキル基を示し、 $R^2$  及び  $R^3$  は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^4$  はシクロヘキシル基又はフェニル基を示し、 $n$  は 1～3 の整数を示す。) で表される 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は前記 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体 (1) 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

さらに、本発明は前記 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体 (1) 又はその塩及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらにまた、本発明は前記 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体 (1) 又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

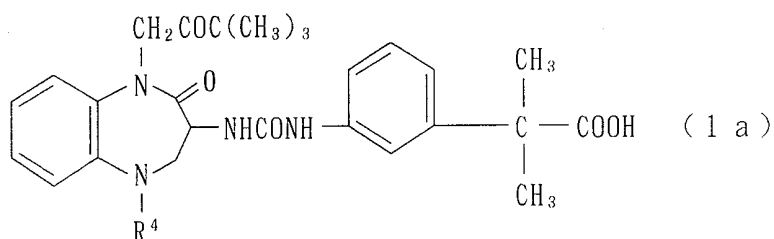
さらにまた、本発明は前記 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体 (1) 又はその塩を投与することを特徴とするガストリン受容体及び／又は CCK-B 受容体の関与する疾患の処置方法を提供するものである。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明において「低級」とは、炭素数1～8の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

したがって、一般式(1)中 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、2-プロピルペンチル基、3, 3, 4-トリメチルペンチル基、3, 4, 4-トリメチルペンチル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルブチル基、2, 2, 3, 3-テトラメチルブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基等が挙げられる。このうち、炭素数1～4のアルキル基、特にメチル基が好ましい。

一般式(1)中、 $R^1$ 及び $R^2$ がメチル基であり、 $n$ が1であり、 $R^3$ が水素原子である次式(1a)の化合物が特に好ましい。



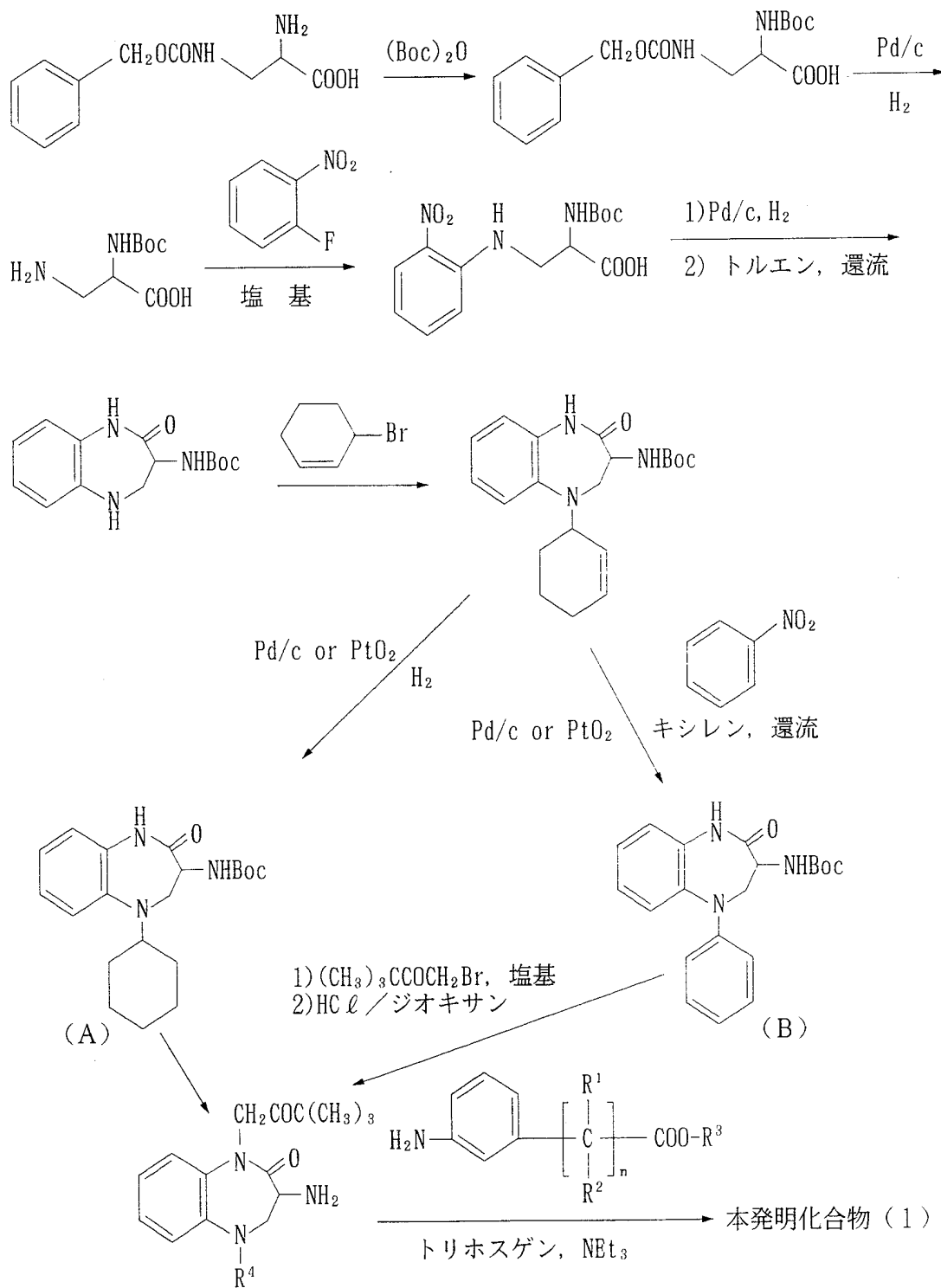
(式中、R<sup>4</sup> は前記と同じ)

本発明化合物(1)の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩類、アンモニウム塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩類が挙げられる。中でもナトリウム塩、トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩が特に好ましい。

本発明には、本発明化合物(1)及び該化合物の水和物等の各種の溶媒和物、結晶多形の物質も含まれ、さらには本発明化合物(1)のラセミ体、各々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、光学活性体もすべて包含される。このうち、光学活性体が特に好ましい。

本発明化合物(1)は、その基本骨格や基の特徴を考慮して種々の合成法を適用して製造することが可能であり、以下にその代表的な製造法を示す。

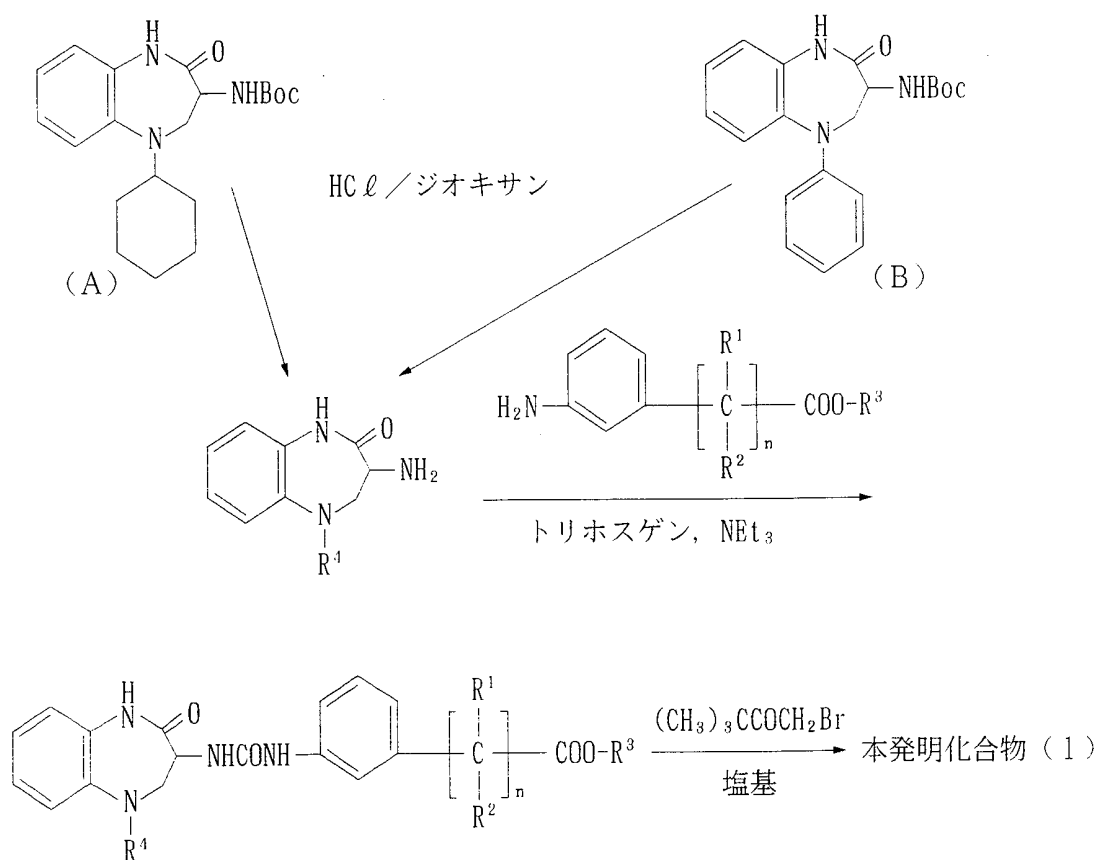
製造法A



(式中、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びnは前記と同じ。)

すなわち、2-アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸にジ-tert-ブチルジカーボネートを反応させて2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸を得、次いでこれをパラジウム炭素触媒及び水素の存在下で脱ベンジル化して3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸とする。これに炭酸カリウム等の塩基の存在下に2-フルオロニトロベンゼンを反応させて2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニル)アミノプロピオン酸を得、これをパラジウム炭素触媒の存在下に接触還元を行い、次いでトルエン中で加熱還流して2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンとする。これに3-ブロモシクロヘキセンを反応させて2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンを得、これをパラジウム炭素又は酸化白金触媒の存在下に水素添加反応を行えば化合物(A)が得られる。一方、2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンにニトロベンゼン及びパラジウム炭素又は酸化白金触媒の存在下で水素添加反応を行えば化合物(B)が得られる。当該化合物(A)又は(B)に炭酸カリウム等の塩基の存在下でブロモメチル-tert-ブチルケトンと反応させ、次いで塩酸等の処理により脱保護させれば1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル(又はフェニル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンが得られ、これにトリエチルアミン等の塩基の存在下、トリホスゲンと3-アミノフェニル分岐脂肪酸類を反応させることにより本発明化合物(1)が得られる。

製造法B



(式中、Boc、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及びnは前記と同じ。)

すなわち、化合物(A)又は化合物(B)に塩酸等を反応させて脱保護した後、トリエチルアミン等の塩基の存在下、トリホスゲンと3-アミノフェニル分岐脂肪酸類を反応させてウレイド体を得、当該ウレイド体に炭酸カリウム等の塩基の存在下ブロモメチル-tert-ブチルケトンを反応させることにより本発明化合物(1)が得られる。

なお、本発明化合物(1)は $R^3$ が低級アルキル基である場合には、さらに常法により酸又は塩基で加水分解することにより、 $R^3$ が水素原子である本発明化合物(1)に導くことができる。

かくして製造された本発明化合物(1)は、遊離のまま又は塩として単離され、精製される。単離、精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、粉碎、クロマトグラフィー等の通常の操作を適宜選択して行う。また、遊離のまま単離され精製された本発明化合物(1)は、常法により酸又は塩基と混合し加熱溶解等を行うことにより、酸又は塩基との塩とすることができる。さらに、本発明化合物(1)の光学活性体は、適当な原料化合物を用いることにより製造することができるが、一般的なラセミ分割法、例えばジベンゾイル酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法、又はジアステレオマー化合物に誘導した後分離し、エドマン分解反応を行う方法等によっても製造することができる。

本発明化合物(1)又はその塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、経口投与形態としては、本発明化合物を薬学的に許容される担体、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；セルロース誘導體、アラビアゴム、ゼラチンなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤等と適当に組み合わせることにより錠剤、散剤、カプセル剤のごとき固形製剤とすることができ、また液剤、懸濁剤、乳濁剤のごとき液体製剤とすることもでき

る。

非経口投与の形態としては、例えば水、エタノール、グリセリンなどと組み合わせることにより注射用液剤とすることができる。

前記疾患の治療又は予防効果に必要な本発明化合物（１）又はその塩の投与量は、その製剤形態、投与形態、年齢及び症状によって異なるが、通常成人に対する１日の経口投与量は１～１０００mgであり、好ましくは５～５００mgである。投与方法としては、１日１回又は２～３回に分けて投与することが好ましい。

本発明化合物（１）又はその塩は、後述の如く、強いガストリン受容体及び／又はＣＣＫ－Ｂ受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有するので、それらの作用に關与する疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、膵炎、Zollinger-Ellison症候群、空洞Ｇ細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、退薬症候などの治療、緩和、予防、及び鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強などに有用である。

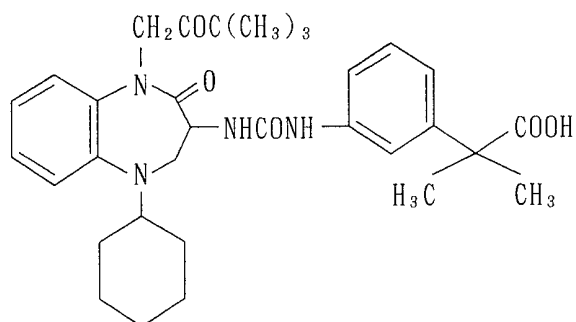
## 実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

### 実施例 1

(±) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキシ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸の

### 製造



## (工程 1)

(±) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸の製造

炭酸ナトリウム 2.05 g の水溶液 100 mL に、公知の方法 (Chem. Pharm. Bull., Vol. 7, 616 (1959)) に従って製造した (±) - 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 4.6 g を加え、次いでジ - tert - ブチルジカーボネート 4.68 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄し、水層に 1 N 塩酸を加え pH を 3 に調整した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 6.51 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 3.45~3.70 (2H, m), 4.20~4.42 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.50 (1H, brs), 5.73 (1H, brs), 7.32 (5H, s), 8.27 (1H, brs)

## (工程 2)

(±) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - ニトロフェニル)アミノプロピオン酸の製造

(±) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 1.06 g をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、(±) - 3 - アミノ - 2 - tert - ブトキシカル

ボニルアミノプロピオン酸 540 mg を得た。これをエタノール 50 mL に溶解し、炭酸カリウム 365 mg 及び 2-フルオロニトロベンゼン 377 mg を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 N 塩酸を加え pH を 3 に調整した後、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 530 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44(9H, s), 3.60~3.95(2H, m), 4.50~4.70(1H, m),  
5.37(1H, brs), 6.67~6.73(1H, m), 6.96~7.03(1H, m), 7.43~7.49(1H, m),  
8.13~8.19(1H, m), 8.26(1H, brs), 11.50(1H, brs)

(工程 3)

(±)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(±)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニル)アミノプロピオン酸 325 mg をメタノール 50 mL に溶解し、10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、(±)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-アミノフェニル)アミノプロピオン酸を得た。これをトルエン 30 mL に懸濁し、3 時間 Dean-Stark を用い水を除きながら加熱還流した。この液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製した後、ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ濾取することにより、標記化合物 210 mg を得た。収率 76%。

融点 : 185~187°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44(9H, s), 3.39~3.47(1H, m), 3.80~3.98(2H, m),  
4.44~4.55(1H, m), 5.73(1H, brs), 6.71~6.88(3H, m), 6.97~7.03(1H, m),  
7.82(1H, brs)

(工程 4)

(±) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ( 2 - シクロヘキセン - 1 - イル ) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(±) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 28.6 g の N, N - ジメチルホルムアミド 50 mL 溶液に炭酸水素ナトリウム 17.3 g 及び 3 - ブロモシクロヘキセン 33.2 g を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を放冷し、氷水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し濾取した。エタノールで洗浄後、乾燥することにより、標記化合物 30.1 g を得た。収率 82 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41(9H, s), 1.55~2.08(6H, m), 3.23~3.37(1H, m), 3.69~3.82(1H, m), 3.87~4.12(1H, m), 4.42~4.55(1H, m), 5.47~5.54(1H, m), 5.62~6.01(2H, m), 6.90~6.99(2H, m), 7.08~7.22(2H, m), 7.47(1H, brs)

(工程 5)

(±) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(±) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - ( 2 - シクロヘキセン - 1 - イル ) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 4.5 g のエタノール 200 mL 溶液に、10 % パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残留物をエタノールから再結晶して、標記化合物 3.35 g を得た。収率 74 %。

融点 : 207~208 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11~2.07(19H, m), 3.15~3.27(1H, m), 3.33(1H, dd), 3.68(1H, dd), 4.38~4.49(1H, m), 5.53(1H, d), 6.91~6.96(2H, m),

7.11~7.16(2H, m), 7.45(1H, brs)

(工程6)

(±) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(±) - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 3.35 g のジメチルスルホキシド 30 mL 溶液に、ブromoメチル - tert - ブチルケトン 2 g、炭酸カリウム 1.55 g、ヨウ化カリウム 125 mg 及びテトラ n - ブチルアンモニウムブロミド 120 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 3) で精製して、標記化合物 2.3 g を得た。

融点 : 155~156°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.15~2.07(28H, m), 3.13~3.24(1H, m), 3.26(1H, dd), 3.61(1H, dd), 4.11(1H, d), 4.39~4.50(1H, m), 5.17(1H, d), 5.57(1H, d), 6.92~7.03(2H, m), 7.12~7.20(2H, m)

(工程7)

(±) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピンの製造

(±) - 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2.2 g のエタノール 10 mL 溶液に 4 N 塩酸 - ジオキサン溶液 10 mL を加え、50°C で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、

残留物に飽和重曹水を加え中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し濾取することにより、標記化合物 1. 1 g を得た。

融点：124～125°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11～2.08(21H, m), 3.12～3.27(2H, m), 3.40(1H, dd),

3.53～3.62(1H, m), 4.01(1H, d), 5.29(1H, d), 6.92～7.04(2H, m),

7.15～7.19(2H, m)

(工程 8)

(±) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - [3-(1-メチル-1-メトキシカルボニル)エチルフェニル] ウレアの製造

2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル 142 mg の乾燥テトラヒドロフラン 50 mL 溶液に、氷冷下でトリホスゲン 81.7 mg を加え、次いでトリエチルアミン 335  $\mu\text{l}$  を 67  $\mu\text{l}$  ずつ 5 回に分けて 15 分かけて加えた。室温とし 5 分間攪拌した後、この液に氷冷下で (±) - 1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 250 mg を加え、室温とし 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をメタノールに懸濁し、加熱した。放冷し、結晶を濾取することにより標記化合物 250 mg を得た。収率 62%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.10～1.82(24H, m), 1.94～2.05(1H, m),

3.16～3.45(3H, m), 3.56(3H, s), 4.30～4.43(2H, m), 5.12(1H, d), 6.52(1H, d),

6.80～6.85(1H, m), 6.98～7.35(7H, m), 8.87(1H, s)

(工程 9)

(±) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸の製造

(±) - 1 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - [ 3 - ( 1 - メチル - 1 - メトキシカルボニル) エチルフェニル] ウレア 250 mg の水 - テトラヒドロフラン ( 1 : 1 ) 10 mL 溶液に、水酸化リチウム 1 水和物 91 mg を加え、6 時間加熱還流した。反応液を放冷し、1 N 塩酸を加え酸性とした後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 10 : 1 ) で精製し、イソプロピルアルコールから再結晶して、標記化合物 128 mg を得た。

融点 : 215 ~ 216 °C ( 分解 )

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 1.10 ~ 1.82 ( 24H, m ), 1.94 ~ 2.05 ( 1H, m ),

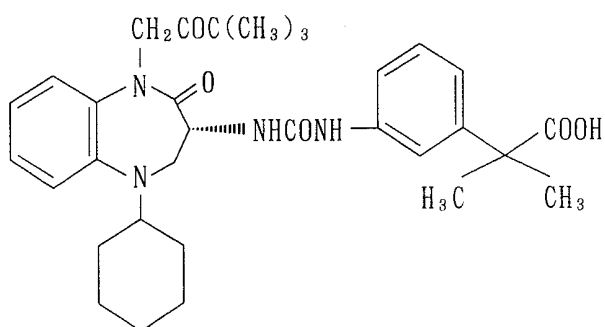
3.16 ~ 3.45 ( 3H, m ), 4.30 ~ 4.43 ( 2H, m ), 5.12 ( 1H, d ), 6.52 ( 1H, d ),

6.84 ~ 6.88 ( 1H, m ), 6.98 ~ 7.39 ( 7H, m ), 8.85 ( 1H, s ), 12.20 ( 1H, brs )

MS ( FAB ) m/z : 563 ( MH<sup>+</sup> )

## 実施例 2

( R ) - ( - ) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸の製造



## (工程 1)

(R) - (-) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸の製造

2-フルオロニトロベンゼン 3.45 g の N, N-ジメチルホルムアミド 60 mL 溶液に (R) - (-) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-アミノプロピオン酸 5 g 及び炭酸カリウム 6.77 g を加え、70°C で一夜攪拌した。放冷後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層に 1 N 塩酸を加え pH を 3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物に n-ヘキサンを加え結晶化し濾取することにより、標記化合物 7.9 g を得た。収率 99%。

融点：141~142°C (分解)

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>) : -145°

## (工程 2)

(R) - (+) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(R) - (-) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸 7.6 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に 10% パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して、(R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-

3-(2-アミノフェニルアミノ)プロピオン酸を得た。これをトルエン100 mLに溶解し、一夜加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物5.16 gを得た。収率80%。

融点:158~160°C

$[\alpha]_{D^{25}} (C=1.01, CHCl_3) : +7.21^\circ$

光学純度:98%ee(液体クロマトグラフィーで測定)

(工程3)

(3R)-(-)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

(R)-(+)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン6.08 gの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド50 mL溶液に炭酸水素ナトリウム3.68 g及び3-ブロモシクロヘキセン7.06 gを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を放冷し、氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製して、標記化合物7.84 gを得た。

$[\alpha]_{D^{25}} (C=1.00, CHCl_3) : -179^\circ$

(工程4)

(R)-(-)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピンの製造

(3R)-(-)-2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,

5-ベンゾジアゼピン7.7 gのテトラヒドロフラン200 mL溶液に、酸化白金200 mgを前還元した後に加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3）で精製した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し濾取することにより、標記化合物5.16 gを得た。収率67%。

$[\alpha]_D^{23}$  (C=1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) : -184°

(工程5)

(R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(R) - (-) - 2-オキソ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン5.11 gのエタノール15 mL溶液に、4N塩酸-ジオキサン溶液10 mLを加え、50°Cで1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣の結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し濾取し、エタノールとジイソプロピルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、標記化合物2.1 gを得た。

融点：180~182°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06~2.07(12H, m), 3.17~3.32(2H, m),

3.49~3.62(2H, m), 6.90~6.99(2H, m), 7.09~7.18(2H, m), 7.45(1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$  (C=1.04,  $\text{CHCl}_3$ ) : -163°

光学純度：99%ee以上（液体クロマトグラフィーで測定）

(工程6)

(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - [3 - (1

ーメチルー1ーtertーブトキシカルボニル) エチルフェニル] ウレアの製造

2ー(3ーアミノフェニル)ー2ーメチルプロピオン酸tertーブチル1.88gの乾燥テトラヒドロフラン100mL溶液に、氷冷下でトリホスゲン890mgを加え、次いでトリエチルアミン3.45mLを690 $\mu$ lずつ5回に分けて15分かけて加えた。室温とし5分間攪拌した後、この液に氷冷下で(R)ー(ー)ー2ーオキソー3ーアミノー5ーシクロヘキシルー1,3,4,5ーテトラヒドロー2Hー1,5ーベンゾジアゼピン2.0gを加え、室温とし1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリルから再結晶して、標記化合物2.64gを得た。収率64%。

融点: 185~187°C

$[\alpha]_{D^{23}}$  (C=1.03, CHCl<sub>3</sub>) : -159°

(工程7)

(R)ー(ー)ー1ー(1ーtertーブチルカルボニルメチルー2ーオキソー5ーシクロヘキシルー1,3,4,5ーテトラヒドロー2Hー1,5ーベンゾジアゼピンー3ーイル)ー3ー[3ー(1ーメチルー1ーtertーブトキシカルボニル)エチルフェニル]ウレアの製造

(R)ー(ー)ー1ー(2ーオキソー5ーシクロヘキシルー1,3,4,5ーテトラヒドロー2Hー1,5ーベンゾジアゼピンー3ーイル)ー3ー[3ー(1ーメチルー1ーtertーブトキシカルボニル)エチルフェニル]ウレア2.6gのジメチルスルホキシド50mL溶液に、プロモメチルtertーブチルケトン1.34g、炭酸カリウム1.04g、ヨウ化カリウム62mg及びテトラnーブチルアンモニウムブロミド73mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢

酸エチル：n-ヘキサン=1：2)で精製して、標記化合物2.8gを得た。収率90%。

融点：159~161°C

$[\alpha]_D^{21}$  (C=1.2,  $\text{CHCl}_3$ ) : -69°

(工程8)

(R) - (-) - 2 - [3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェニル] - 2-メチルプロピオン酸の製造

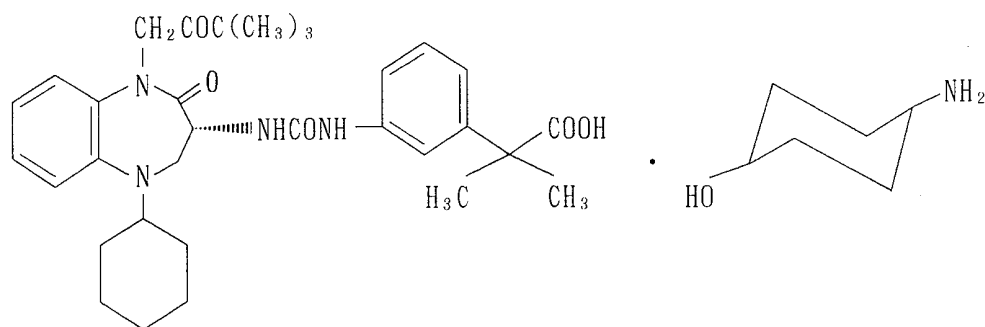
(R) - (-) - 1 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - [3 - (1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニル)エチルフェニル]ウレア2.6gの塩化メチレン10mL溶液に、トリフルオロ酢酸10mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、濾取することにより、標記化合物960mgを得た。

融点：139~144°C

$[\alpha]_D^{23}$  (C=1.03,  $\text{CHCl}_3$ ) : -111°

実施例3

(R) - 2 - [3 - [3 - (1 - tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-シクロヘキシル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル)ウレイド]フェニル] - 2-メチルプロピオン酸・トランス-4-アミノシクロヘキサノール塩の製造



(R) - (-) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸 4.2 mg をアセトニトリル 0.5 mL に溶解し、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール 8 mg を加え、加熱溶解した。一夜放置した後、析出晶を濾取し乾燥することにより、標記化合物 3.9 mg を得た。収率 7.7 %。

融点 : 180 ~ 182°C

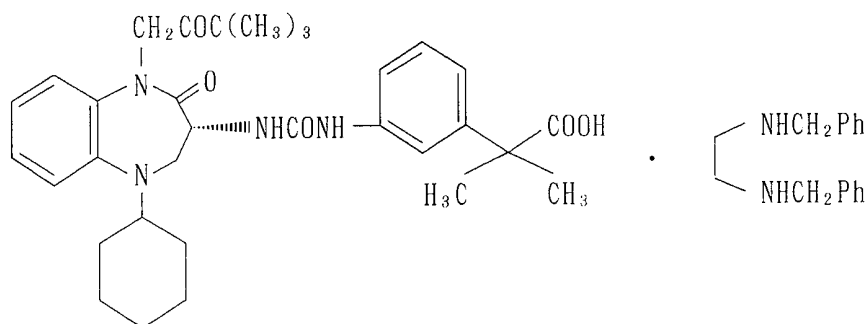
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.09 ~ 1.97 (22H, m), 1.17 (9H, s), 1.35 (6H, s),

2.63 (1H, m), 3.18 ~ 3.42 (5H, m), 4.34 (2H, m), 5.11 (1H, d), 6.64 (1H, d),

6.86 ~ 7.31 (8H, m), 8.95 (1H, s)

#### 実施例 4

(R) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸・N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩の製造



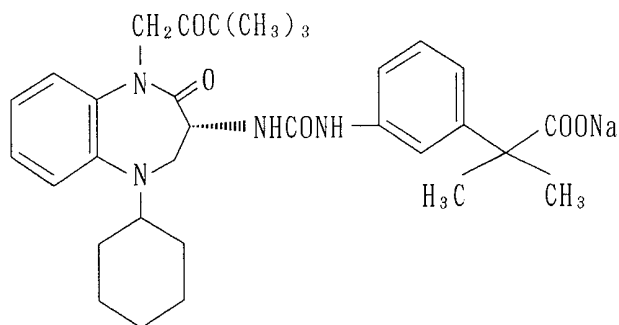
(R) - (-) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸 158mg と N, N' - ジベンジルエチレンジアミン 67mg をアセトニトリル 2mL に加え、加熱溶解した。静置し、析出した結晶を濾取し乾燥することにより、標記化合物 200mg を得た。収率 89%。

融点 : 105~106°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.17(9H, s), 1.20~1.99(10H, m), 1.40(6H, s),  
2.58(4H, s), 3.17~3.44(5H, m), 3.67(4H, s), 4.34~4.43(2H, m), 5.12(1H, d),  
6.53(1H, d), 6.87~7.37(18H, m), 8.87(1H, s)

#### 実施例 5

(R) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) ウレイド] フェニル] - 2 - メチルプロピオン酸ナトリウムの製造



(R) - (-) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - シクロヘキシル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸 960 mg のメタノール 10 mL 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム 1.79 mL を加えた。この溶液を減圧濃縮し、残留物を水及びメタノールを用いて HP - 20 (ダイヤイオン、三菱化学社製) に通導して精製し、凍結乾燥することにより、標記化合物 900 mg を得た。

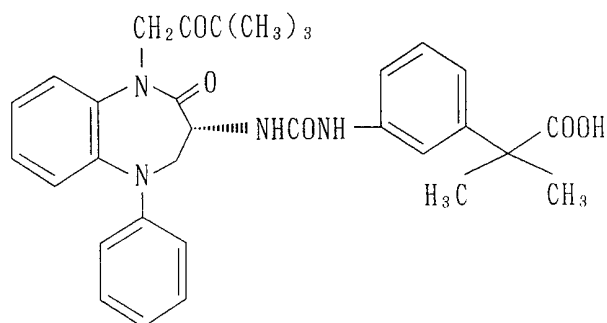
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.10~1.83(24H, m), 1.90~2.05(1H, m),

3.15~3.50(3H, m), 4.34~4.43(2H, m), 5.09(1H, d), 6.85~6.95(2H, m),

6.97~7.12(3H, m), 7.20~7.30(4H, m), 9.20(1H, s)

#### 実施例 6

(R) - (-) - 2 - [ 3 - [ 3 - ( 1 - tert - ブチルカルボニルメチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) ウレイド ] フェニル ] - 2 - メチルプロピオン酸の製造



## (工程 1)

(3R) - (-) - 2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピンの製造

(3R) - 2-オキソ-3-tert-ブチルカルボニルアミノ-5-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン 12.87 g のキシレン 200 mL 溶液にニトロベンゼン 22.16 g、10%パラジウム炭素 6 g を加え、1 時間 30 分間加熱還流した。反応液を放冷し、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール 30 mL に溶解し、4 N 塩酸-ジオキサソラン溶液 20 mL を加え 50 °C で 1 時間攪拌した。放冷後、析出結晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、標記化合物の塩酸塩を得た。これをメタノール-水の混合溶液に加熱溶解させ、放冷後、飽和重曹水を加え、中和させ、析出結晶を濾取し、水で洗浄した。乾燥させ、標記化合物 5.55 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.83(2H, brs), 3.41~3.53(2H, m), 3.89(1H, ABq),

6.62~6.68(2H, m), 6.74~6.81(1H, m), 7.08~7.25(6H, m), 9.87(1H, s)

$[\alpha]_D^{23}$  (C=1.00, DMSO) : -66.0°

## (工程 2)

(R) - (-) - 1 - (2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - [3-(1-メチル-1-tert-ブチルカルボニル)エチルフェニル]ウレアの製造

2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸tert-ブチル 941 mgの乾燥テトラヒドロフラン100 mL溶液に、氷冷下でトリホスゲン445 mgを加え攪拌し、次いでトリエチルアミン1.7 mLを0.34 mLずつ5回に分けて15分かけて加えた。室温とし5分間攪拌した後、この液に氷冷下で(R)-(-)-2-オキソ-3-アミノ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン1 gを加え、室温とし1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にアセトニトリルを加え結晶化し濾取することにより、標記化合物850 mgを得た。

融点：166~168°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32(9H, s), 1.50(3H, s), 1.53(3H, s), 3.74(1H, dd), 4.44(1H, dd), 4.97(1H, dt), 6.22(1H, d), 6.72~6.98(4H, m), 7.14~7.33(8H, m), 7.67~7.71(1H, m), 8.30(1H, s), 8.43(1H, s)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}}$  (C=1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) : -191°

(工程3)

(R)-(-)-1-(1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-[3-(1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニル)エチルフェニル]ウレアの製造

60%水素化ナトリウム75 mgの乾燥N,N-ジメチルホルムアミド20 mL溶液に氷冷下で(R)-(-)-1-(2-オキソ-5-フェニル-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-[3-(1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニル)エチルフェニル]ウレア800 mgを加え、1時間攪拌した後、クロロメチル-tert-ブチルケトン251 mgを加え1時間攪拌し、室温とし30分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、

溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）で精製して、標記化合物920mgを得た。収率97%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23(9H, s), 1.36(9H, s), 1.48(6H, s), 3.65(1H, dd),  
4.26(1H, dd), 4.39(1H, d), 4.90(1H, dt), 5.14(1H, d), 6.77~6.89(4H, m),  
6.95~7.00(1H, m), 7.10~7.33(10H, m)

$[\alpha]_{\text{D}^{21}}$  (C=1.02,  $\text{CHCl}_3$ ) :  $-108^\circ$

(工程4)

(R) - (-) - 2 - [3 - [3 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) ウレイド] フェニル] - 2-メチルプロピオン酸の製造

(R) - (-) - 1 - (1-tert-ブチルカルボニルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-イル) - 3 - [3 - (1-メチル-1-tert-ブトキシカルボニル) エチルフェニル] ウレア850mgのアセトン10mL溶液に濃塩酸2mLを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1）で精製して、標記化合物760mgを得た。収率98%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.17(9H, s), 1.42(6H, s), 3.57(1H, dd),  
3.97~4.07(2H, m), 4.58(1H, dt), 4.79(1H, d), 5.12(1H, d), 6.63(1H, d),  
6.78~6.92(4H, m), 7.13~7.33(8H, m), 7.42(1H, s), 8.94(1H, s),  
12.25(1H, brs)

$[\alpha]_{\text{D}^{25}}$  (C=1.01,  $\text{CHCl}_3$ ) :  $-160^\circ$

参考製造例1

## 2 - (3 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸メチルの製造

## (工程 1)

3 - ニトロフェニルアセトニトリル 2 g のメタノール 50 mL 溶液に氷冷下で塩化水素ガスを吹き込み飽和させた。この液を室温で 1 時間攪拌した後水 0.4 mL を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後減圧濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、3 - ニトロフェニル酢酸メチル 2.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.73(3H, s), 3.75(2H, s), 7.48~7.55(1H, m),  
7.61~7.65(1H, m), 8.10~8.19(2H, m)

## (工程 2)

60%水素化ナトリウム 1.04 g の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド 50 mL 懸濁液に氷冷下で 3 - ニトロフェニル酢酸メチル 2.3 g の N, N - ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液を滴下し、10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 1.62 mL を滴下し、室温とし 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 5) で精製して、2 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸メチル 1.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65(6H, s), 3.68(3H, s), 7.47~7.55(1H, m),  
7.65~7.70(1H, m), 8.10~8.15(1H, m), 8.22~8.25(1H, m)

## (工程 3)

2 - (3 - ニトロフェニル) - 2 - メチルプロピオン酸メチル 1.8 g のメタノール 50 mL 溶液に、10%パラジウム炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 2) で精製して、

2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル 1.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.54(6H, s), 3.65(3H, s), 3.70(2H, brs),

6.54~6.59(1H, m), 6.63~6.67(1H, m), 6.70~6.75(1H, m), 7.11(1H, t)

#### 参考製造例 2

2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸tert-ブチルの製造  
(工程 1)

3-ニトロフェニル酢酸 2.9 g の乾燥tert-ブチルアルコール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 40 mL 溶液にジtert-ブチルジカーボネート 5.24 g 及び4-ジメチルアミノピリジン 0.5 g を加え、室温で発泡が止むまで攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加え抽出し、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、3-ニトロフェニル酢酸tert-ブチル 3.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46(9H, s), 3.65(3H, s), 7.47~7.54(1H, m),

7.59~7.64(1H, m), 8.11~8.17(2H, m)

#### (工程 2)

60%水素化ナトリウム 1.41 g の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド 50 mL 溶液に氷冷下で3-ニトロフェニル酢酸tert-ブチル 3.8 g の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液を滴下し、10分間攪拌した後、ヨウ化メチル 2.2 mL を滴下し、室温とし2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) で精製して、2-(3-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸tert-ブチル 3.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39(9H, s), 1.59(6H, s), 7.45~7.53(1H, m),

7.64~7.71(1H, m), 8.08~8.14(1H, m), 8.22~8.26(1H, m)

#### (工程 3)

2-(3-ニトロフェニル)-2-メチルプロピオン酸tert-ブチル 3.6 gのエタノール100 mL溶液に、10%パラジウム炭素400 mgを加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）で精製して、2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロピオン酸tert-ブチル 2.87 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38(9H, s), 1.48(6H, s), 3.62(2H, brs),

6.52~6.57(1H, m), 6.65~6.68(1H, m), 6.71~6.76(1H, m), 7.09(1H, t)

#### 試験例 1

##### <CCK-Bレセプター結合試験>

ハートレイ系雄性モルモットより大脳皮質を摘出し、50倍量の50 mMトリス塩酸緩衝液（pH 7.4）にてホモジナイズ後、50000 gで10分間遠心分離した。得られた沈さに対して同量の同緩衝液の添加と遠沈を2回繰り返した。最終的に得られた沈さを5 mM塩化マグネシウム、1 mM EGTA、0.25 mg/mL バシトラシン、130 mM塩化ナトリウムを含む10 mM HEPES 緩衝液（pH 6.5、以下「溶媒」という。）でホモジナイズしたものをレセプター標品とした。

結合実験は、溶媒、終濃度1  $\mu\text{M}$ のCCK-B溶液又は試験化合物溶液50  $\mu\text{L}$ に、終濃度1.0 nMの $[\text{}^3\text{H}]$  CCK-B溶液50  $\mu\text{L}$ 及びレセプター標品（蛋白量800  $\mu\text{g}/\text{tube}$ ）900  $\mu\text{L}$ を加え、25°Cで2時間反応させた。反応終了後、反応液を0.1% BSA処置したワットマンGF/Bフィルターで吸引濾過し、直ちにフィルターを氷冷した50 mMトリス塩酸緩衝液（pH 7.4）3 mLで4回洗浄した。フィルター上の放射能濃度は、ACS-IIシンチレーターを加え、一昼夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。1  $\mu\text{M}$  CCK-B存在下での結合量を非特異的結合量とし、全結合量（CCK-Bの代わりに溶媒を用いたもの）から非特異的結合量を差し引いた値を特異的結合量とした。

[<sup>3</sup>H] CCK-Bの特異的結合より化合物の結合阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) を算出した。その結果、実施例 2 の化合物においては K<sub>i</sub> 値が 0. 74 nM であった。

### 試験例 2

#### <ラットペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制試験>

雄性 Sprague-Dawley (SD) 系ラットを用いた。エーテル麻酔下にて、ラットに幽門結紮、十二指腸内カテーテル並びに胃瘻管の設置手術を行った。手術終了後、ラットをボールマニケージに入れ、ペンタガストリン 15 μg/kg/hr を尾静脈から持続注入した。試験化合物は 0. 5% カルボキシメチルセルロースナトリウム液 (以下、「溶媒」という。) を用いて懸濁液とした。ペンタガストリン注入開始より 1 時間後に、溶媒又は試験化合物を十二指腸内カテーテルより投与した。採取した胃液の酸度をオートタイトレーターを用いて測定し、これと胃液量との積を酸排出量とした。試験化合物投与 1 時間後から 4 時間後までの 3 時間の酸排出量について、次式を用いて酸排出抑制率を求めた。その結果、実施例 2 の化合物は 0. 3 mg/kg 投与で 72. 7%、実施例 5 の化合物は、0. 1 mg/kg 投与で 48. 4%、0. 3 mg/kg 投与で 79. 3% の胃酸分泌抑制を示した。

抑制率 (%) =

$$\frac{\text{溶媒投与群の酸排出量の平均値} - \text{化合物群の酸排出量の平均値}}{\text{溶媒投与群の酸排出量の平均値}} \times 100$$

### 試験例 3

#### <CCK-A レセプター結合試験>

ハートレイ系雄性モルモットより脾臓を摘出し、40 倍量の 1 mM EGTA、30 mM 塩化マグネシウム、0. 02% バシトラシン、0. 02% 大豆トリプシンインヒビター及び 0. 3 M ショ糖を含む 10 mM PIPES 緩衝液 (pH 6. 5、以下「溶媒」という。) でホモジナイズし、ガーゼで濾過した後、50000 g で 10 分間遠心分離した。得られた沈さに対し、再度同量の溶媒を加え遠心分離した。得られた沈さに 40 倍量の溶媒を加えホモジナイズしたものをレセプター

標品とした。

結合実験は、溶媒、終濃度  $1 \mu\text{M}$  の L-364, 718 (ディバゼパイド) 溶液又は試験化合物溶液  $50 \mu\text{l}$  に、終濃度  $0.2 \text{nM}$  の  $[^3\text{H}]$  L-364, 718 溶液  $50 \mu\text{L}$  及びレセプター標品 (蛋白量  $50 \mu\text{g}/\text{tube}$ )  $900 \mu\text{L}$  を加え、 $25^\circ\text{C}$  で2時間反応させた。反応終了後、反応液を  $0.1\%$  BSA (ウシ血清アルブミン) 処置したワットマンGF/Bフィルターで吸引濾過し、直ちにフィルターを氷冷した  $10 \text{mM}$  PIPES 緩衝液 ( $\text{pH} 6.5$ )  $3 \text{mL}$  で3回洗浄した。フィルター上の放射能濃度は、ACS-IIシンチレーターを加え、一昼夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。 $1 \mu\text{M}$  の L-364, 718 存在下での結合量を非特異的結合量とし、全結合量 (L-364, 718 の代わりに溶媒を用いたもの) から非特異的結合量を差し引いた値を特異的結合量とした。 $[^3\text{H}]$  L-364, 718 の特異的結合より化合物の結合阻害定数 ( $K_i$  値) を算出した。その結果、実施例2の化合物においては、 $K_i$  値が  $438 \text{nM}$  であった。

#### 試験例4

<ハイデンハインポーチ犬ペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制試験>

あらかじめハイデンハインポーチを作成した雄性ビーグル犬を用いた。ペンタガストリン  $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$  の静脈内持続注入を行った。ペンタガストリン持続注入開始3時間後に、試験化合物をゼラチンカプセルに充填して経口投与した。採取した胃液の酸度をオートタイトレータを用いて測定し、これと胃液量の積を酸排出量とした。試験化合物投与後1時間後から4時間後までの3時間の酸排出量を、投与前1時間の酸排出量を  $100\%$  とした比率 (酸排出比率) に変換し、酸排出比率について次式を用いて酸排出抑制率を個体ごとに求め、その平均値を化合物の酸分泌抑制率とした。その結果、実施例2の化合物は  $1 \text{mg}/\text{kg}$  投与で  $77.9\%$  の胃酸分泌抑制を示した。

抑制率 (%) =

$$\frac{\text{対照条件の酸排出比率} - \text{試験化合物投与後の酸排出比率}}{\text{対照条件の酸排出比率}} \times 100$$

#### 製剤例 1

実施例 5 の化合物	20 g
乳糖	315 g
トウモロコシデンプン	125 g
結晶セルロース	25 g

上記成分を均一に混合し、7.5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200mL を加え、押出し造粒機により、直径 0.5mmスクリーンを用いて顆粒とし、直ちにマルメライザーにより丸めた後、乾燥して顆粒剤とした。

#### 製剤例 2

実施例 2 の化合物	20 g
乳糖	100 g
トウモロコシデンプン	36 g
結晶セルロース	30 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10 g
ステアリン酸マグネシウム	4 g

上記組成の成分を均一に混合し、単発打錠機にて直径 7.5mmの杵で 1 錠 200mg の錠剤とした。

#### 製剤例 3

実施例 6 の化合物	100mg
酢酸ナトリウム	2mg
酢酸 ( pH5.8に調整用)	適量
蒸留水	適量

計10mL/バイアル

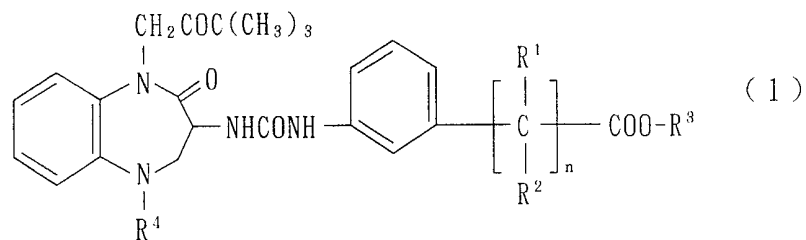
上記処方で常法により注射剤とした。

#### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れたガストリン受容体及び／又はCCK-B受容体拮抗作用並びに強い胃酸分泌抑制作用を有し、かつ安全性も高いことから、それらの作用に関与する疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、膵炎、Zollinger-Ellison症候群、空洞G細胞過形成、基底部粘膜過形成、胆嚢炎、胆石発作、消化管運動障害、感応性腸症候群、ある種の腫瘍、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、退薬症候などの治療、緩和、予防、及び鎮痛の誘導若しくはオピオイド系薬物による鎮痛誘導の増強などの医療分野において広範に利用することができる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)



(式中、 $R^1$  は低級アルキル基を示し、 $R^2$  及び $R^3$  は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^4$  はシクロヘキシル基又はフェニル基を示し、 $n$  は1～3の整数を示す。) で表される1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩。

2.  $R^1$  及び $R^2$  がメチル基であり、 $R^3$  が水素原子であり、 $n$  が1である請求項1記載の1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩。

3. 請求項1又は2記載の1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

4. 請求項1又は2記載の1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を有効成分とするガストリン受容体及び/又はCCK-B受容体に対する拮抗剤。

5. 胃酸分泌抑制剤である請求項3記載の医薬。

6. 摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎又はZollinger-Ellison症候群の予防・治療剤である請求項3記載の医薬。

7. 請求項1又は2記載の1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

8. 請求項1又は2記載の1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩の医薬と

しての使用。

9. 医薬が、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎又はZollinger-Ellison症候群の予防・治療剤である請求項 8 記載の使用。

10. 請求項 1 又は 2 記載の 1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を投与することを特徴とするガストリン受容体及び/又はCCK-B受容体が関与する疾患の処置方法。

11. 疾患が、摂食障害、不安、パニック障害、うつ病、精神分裂病、パーキンソン病、遅発性ジスキネジア、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、薬物摂取による依存症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎及びZollinger-Ellison症候群から選ばれる疾患である請求項 10 記載の処置方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D243/12, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D243/12, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 98/25911, A1 (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 June, 1998 (18. 06. 98), Refer to all references (Family: none)	1-7
A	WO, 95/18110, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 6 July, 1995 (06. 07. 95), Refer to all references & EP, 728748, A1 & CN, 1143362, A & US, 5776926, A	1-7
A	GIOVANNI CURUTTO et al., "A Chemical Method for the Preparation of Novel 1,5-Bezodiazepines Acting as CCK-B Antogonists in High Enantiomeric Purity" Tetrahedron; vol. 53, (No. 21) p7347-7364 (1997)	1-7
A	WO, 96/40656, A1 (Merck & Co.), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 833819, A1 & JP, 11-506760, A	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 August, 1999 (19. 08. 99)

Date of mailing of the international search report  
7 September, 1999 (07. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02835

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 8 to 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They fall under the category of methods for treatment of the human body by surgery or therapy under the provisions of Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D243/12 A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D243/12 A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY, MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 98/25911, A1 (ゼリア新薬工業株式会社) 18.6月.1998 (18.06.98) 全文献参照。ファミリーなし。	1-7
A	WO, 95/18110, A1 (塩野義製薬株式会社) 6.7月.1995 (06.07.95) 全文献参照。 & EP, 728748, A1 & CN, 1143362, A & US, 5776926, A	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 19.08.99

国際調査報告の発送日 **07.09.99**

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 横尾 俊一



4 P 7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	GIOVANNI CURUTTO et. all "A Chemical Method for the Preparation of Novel 1,5-Bezodiazepines Acting as CCK-B Antogonists in High Enantiomeric Purity" Tetrahedron;vol. 53, (No. 21) p7347-7364 (1997)	1 - 7
A	WO, 96/40656, A1 (Merck & Co.) 19.12月.1996 (19.12.96) & EP, 833819, A1 & JP, 11-506760, A	1 - 7

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 8-11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
  
PCT 規則 39.1(iv) に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。