

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-501904  
(P2004-501904A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 243/14**  
**A61K 31/5513**  
**A61P 17/00**  
**A61P 31/12**  
**A61P 35/00**

F 1

C07D 243/14  
A61K 31/5513  
A61P 17/00  
A61P 31/12  
A61P 35/00

テーマコード(参考)

4 C063  
4 C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 219 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-505380 (P2002-505380)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T
(86) (22) 出願日	平成13年6月19日 (2001.6.19)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月27日 (2002.12.27)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/006895	(72) 発明者	ハースト, デービッド・ナイジェル イギリス国、ハートフォードシャー エー エル6 0ディーエル、ウェリン、キュ ビツ・クローズ 23
(87) 國際公開番号	W02002/000632		
(87) 國際公開日	平成14年1月3日 (2002.1.3)		
(31) 優先権主張番号	0015904.6		
(32) 優先日	平成12年6月28日 (2000.6.28)		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HPV E 1ヘリカーゼ阻害剤としてのベンゾジアゼピン

## (57) 【要約】

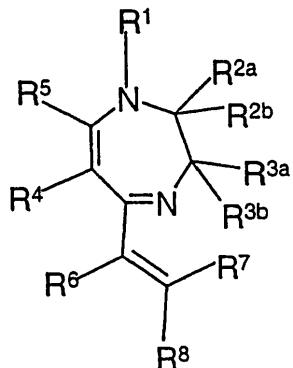
一般式 (I) の新規なベンゾジアゼピン誘導体を記載する。この新規な化合物はヒト・パピローマウイルス (HPV) E 1ヘリカーゼ酵素の阻害剤であり、従って、HPV 媒介疾患のための治療薬として用いることができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I) :

## 【化 1】



10

[式中、R<sup>1</sup>は、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール低級アルキル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、またはアリールオキシカルボニルであり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>は、独立してHもしくは低級アルキルであるか、またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、一緒になってオキソであり、あるいは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2a</sup>またはR<sup>2b</sup>は、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたヘテロ環を形成し；

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>は、独立してHまたは低級アルキルであり、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している2つの炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロ環を形成し、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、Hまたは低級アルキルであって、

R<sup>8</sup>は、場合により置換されたアリールもしくはヘテロシクリルである】

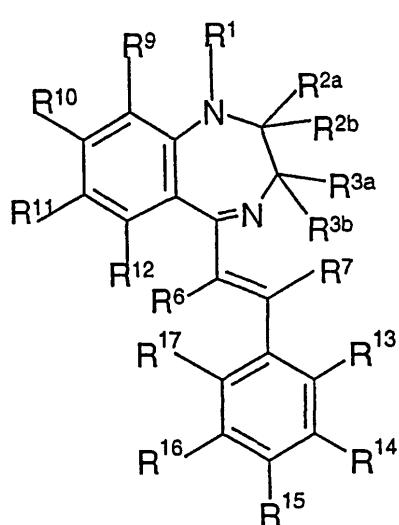
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

30

一般式 (II) :

## 【化 2】



II

40

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、前記定義に同じであって、

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は独立し

50

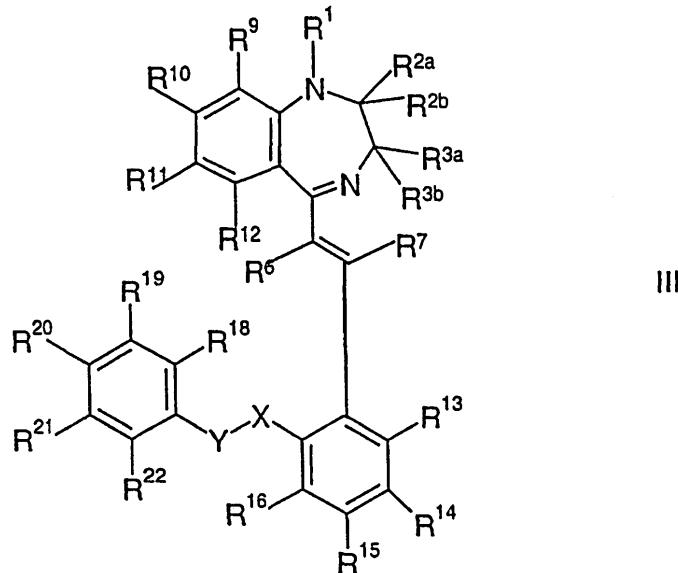
て、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、カルボキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルオキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ニトロ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、チオ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオもしくはハロゲンであり、またはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合している2つの炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたアリールもしくは場合により置換されたヘテロ環を形成する】

によって定義される請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

一般式(I II I) :

【化3】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、前記定義に同じであり、ここで、Xは、nが0および3の間の整数である(C<sub>n</sub>H<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>、-S-、-O-またはNR<sup>23</sup>-（式中、R<sup>23</sup>は、Hもしくは低級アルキルである）であり、Yは、nが0および3の間の整数である-(C<sub>n</sub>H<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>であり、Xが、nが0および3の間の整数である(C<sub>n</sub>H<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>である場合、Yは、S、Oまたは-NR<sup>23</sup>（式中、R<sup>23</sup>は、Hもしくは低級アルキルである）であり、

10

20

30

40

50

<sup>2 3</sup> は、前記定義に同じである)であり、

$R^{1 8}$ 、 $R^{1 9}$ 、 $R^{2 0}$ および $R^{2 2}$ は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、カルボキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルオキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノおよびヘテロシクリルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ニトロ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、チオ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオまたはハロゲンである】

によって定義される請求項1または2記載の化合物あるいはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

$R^1$ がメチルであって、 $R^{2 a}$ 、 $R^{2 b}$ 、 $R^{3 a}$ 、 $R^{3 b}$ 、 $R^6$ および $R^7$ が水素である請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

表1：

10

20

30

【表1】

構造	名称
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン
	(E)-9-(3,4-ジクロロスチリル)-5,7-ジヒドロ-6H-1,3-ジオキソロ[4,5-h][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-7,8-ジメトキシ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン二塩酸塩
	(E)-1,3-ジヒドロ-5-スチリル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン

10

20

30

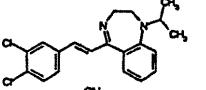
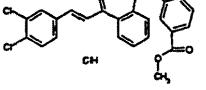
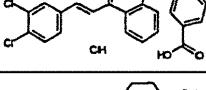
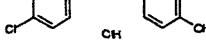
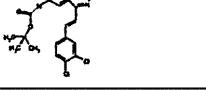
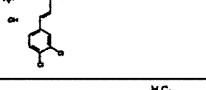
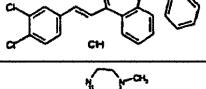
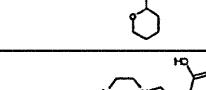
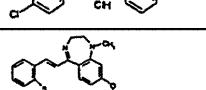
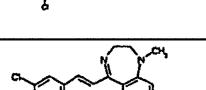
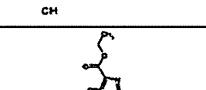
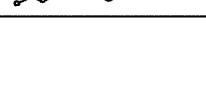
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-1-アセチル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-スチリル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-1-ベンジル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-1-ベンジル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-エタノール 塩酸塩
	(E)-5-(2,3-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イル]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イル]メチル]安息香酸 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-[(2-ナフチル)メチル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

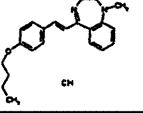
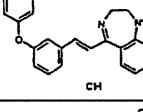
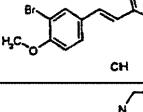
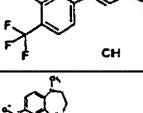
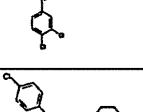
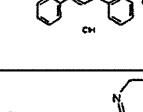
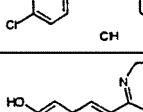
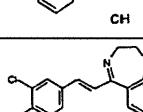
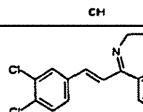
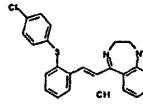
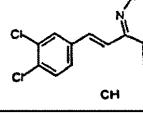
40

	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	メチル (E)-3-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-3-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オール 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]カルバマート
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アミン 塩酸塩
	メチル (E)-2-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(テトラヒドロ-2(RS)-ピラニルオキシ)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(テトラヒドロ-2(RS)-ピラニルオキシ)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	エチル (E)-6-(3,4-ジクロロスチリル)-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート

10

20

30

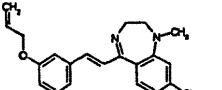
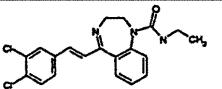
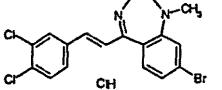
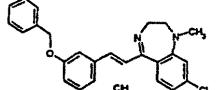
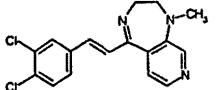
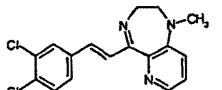
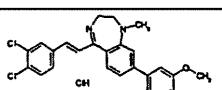
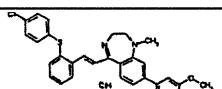
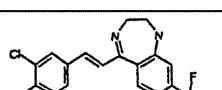
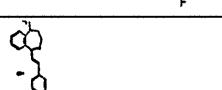
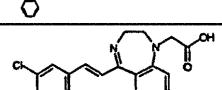
	(E)-5-(4-ブキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(3-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3-ブロモ-4-メキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	メチル(E)-4-[[5-[2-(4-クロロフェニル)オキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート塩酸塩
	(E)-8-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-3-[2-(8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノール塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-4-[[5-[2-(4-クロロフェニル)オキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン塩酸塩(1:3)

10

20

30

40

	(E)-5-(3-アリルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-N-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-カルボキサミド
	(E)-8-プロモ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3-ベンジルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,4-e][1,4]ジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アセトアミド塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシスチリル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸

10

20

30

40

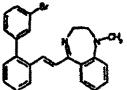
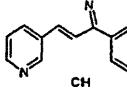
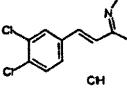
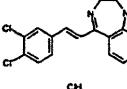
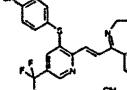
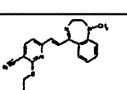
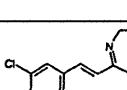
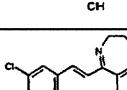
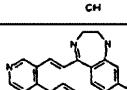
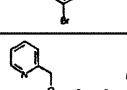
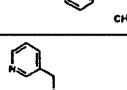
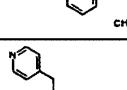
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-フェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-N-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]メタンスルホンアミド
	5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ビニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-8-(2-フuryル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-メニルオキシ)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-N-(2-メキシエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-アセトアミド 二塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-イルオキシ]メチル]ベンゾアート アセタート (1:2)
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-フェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

10

20

30

40

	(E)-5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-[2-[3-(4-クロロフェニル)チオ]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2-(4-クロロベンジルチオ)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-3-ピリジンカルボニトリル二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(2-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(3-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(4-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

10

20

30

	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-8-ブロモ-5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(5-メチル-3-イソキサゾール-3-イル)メキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[3-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-6-[2-(8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-2-(4-クロロベンジルチオ)-3-ピリジンカルボニトリル 二塩酸塩
	tert-ブチル (E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンゾアート 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-9-(4-メキシフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート
	(E)-5-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2,3-ジヒドロ-3-(4-メキシベンジルオキシ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

	(E)-4-[[5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4'-[[3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノキシ]メチル]アセトアニリド 塩酸塩
	(E)-4-ベンゾルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]安息香酸 アセタート (1:1)
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(4-メトキシベンジル)ベンゾアミド 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシベンジル)ベンゾアミド 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[2-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-ベンゾアミド]エチル]カルバマート
	メチル (E)-4-[[5-(2-ベンゾルチオ-5-ニトロスチリル)-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート
	(E)-2-アセトアミド-4'-ベンゾルチオ-3'-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アセトアニリド 二塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンゾアミド 塩酸塩

10

20

30

	(E)-N-(2-アミノエチル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(4-フェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル二塩酸塩
	(E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン 塩酸塩
	(E)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド
	tert-ブチル (E)-[3-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]プロピオ酸]カルバマート
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド
	(E)-N-(3-アミノプロピル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-メチル-4-ニトロアニリン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-フェニルベンジル)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル二塩酸塩
	tert-ブチル (E)-(4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド)プロピオ酸]カルバマート

10

20

30

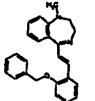
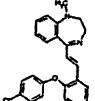
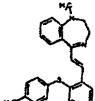
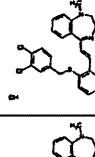
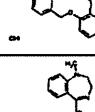
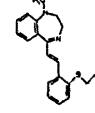
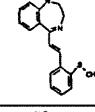
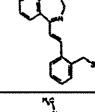
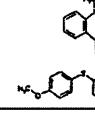
40

	(E)-N-(4-アミノブチル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]アセタート
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(4-スルファモイルフェニル)エチル]ベンズアミド
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(2-フェニルエチル)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(5-ニトロ-2-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-メチルベンジルチオ)-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4-メトキシベンジルチオ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4'-(2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル)フェニルチオ]アセトアニリド 塩酸塩
	(E)-5-(2-フルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

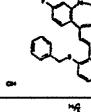
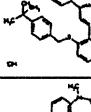
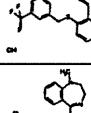
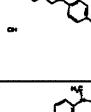
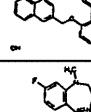
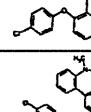
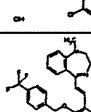
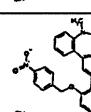
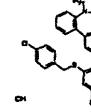
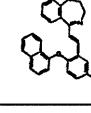
30

	(E)-5-(2-ベンジルオキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-p-トリルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(2-ナフチルオキシ)-5-ニトロスチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-ペンチルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-メチルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(フェニルチオメチル)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-4-(3-フェニルプロピルチオ)アニリン 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4-メトキシフェニルチオ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

	(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-tert-ブチル-ベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-[3-(トリフルオロメチル)ベンジルチオ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4-(4-クロロベンジルオキシ)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N,N-ジエチルアニリン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-[(2-ナフチル)メチル]メキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[3-クロ-2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルチオ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-ニトロベンジルオキシ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[4-プロモ-2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(1-ナフチルオキシ)-5-ニトロスチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

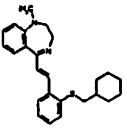
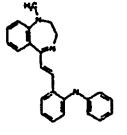
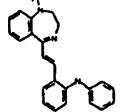
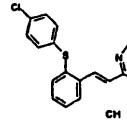
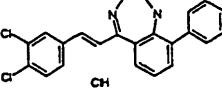
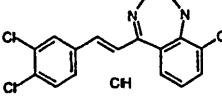
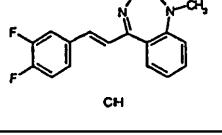
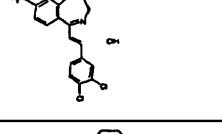
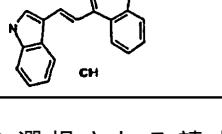
30

	(E)-5-[3-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルチオ)フェニル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-クロロ-6-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-5-[2-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-[(2-クロロ-5-チアゾリル)メキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-[2-(tert-ブチルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(all-E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-スチリルスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(2-ヘキシルオキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(5-ブロモ-2-イソプロポキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-ニトロスチリル]-3,4-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(all-E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(スチリルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-ピリジルオキシ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(1(RS)-フェニルエチルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン

10

20

30

	(E)-5-[2-(シクロヘキルメチルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-N-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニル]アニリン
	(E)-N-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニル]アニリン
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-9-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-9-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジフルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-アミン 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(1H-インドール-3-イル)ビニル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

から選択される請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

**【請求項 6】**

治療上有効物質として使用される請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物または薬学的に許容される塩。

**【請求項 7】**

H P V 媒介疾患の治療または予防に用いられる請求項 6 記載の化合物または薬学的に許容される塩。

**【請求項 8】**

治療上不活性な担体と共に、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物または薬学的に許容される塩を含む薬剤。

**【請求項 9】**

H P V 媒介疾患の治療または予防に用いられる請求項 8 記載の薬剤。

**【請求項 10】**

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式 (IV) :

10

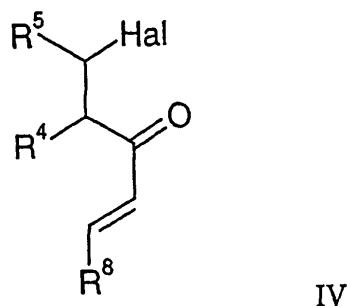
20

30

40

50

【化4】



10

[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は前記定義に同じであって、Halはハロゲン原子である]

で示される化合物を式(V)：

【化5】



[式中、R<sup>1</sup>は前記定義に同じである]

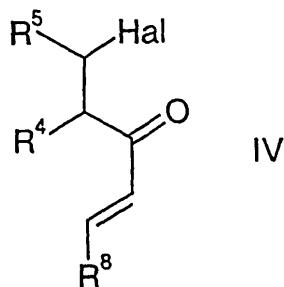
で示されるジアミンとカップリングさせることを特徴とする方法。

【請求項11】

20

式(I V)：

【化6】



30

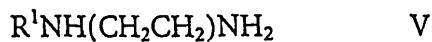
[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>およびhalは前記定義に同じである]

で示される化合物。

【請求項12】

式(V)：

【化7】



[式中、R<sup>1</sup>は前記定義に同じである]

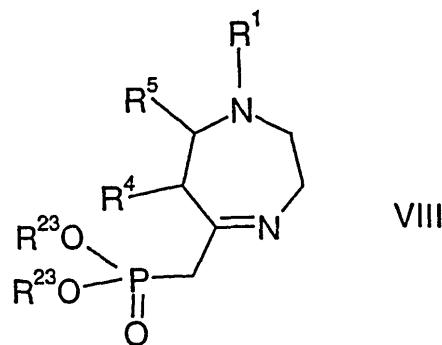
40

で示される化合物。

【請求項13】

請求項1～5のいずれか1項記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、式(V I I I)：

【化8】



10

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記定義に同じであって、R<sup>2</sup>~<sup>3</sup>は低級アルキルである]

で示されるリン酸エステルを式(VIII)：

【化9】



20

[式中、R<sup>8</sup>は前記定義に同じである]

で示されるアルデヒドとカップリングさせることを特徴とする方法。

【請求項14】

式(VIII)：

【化10】



30

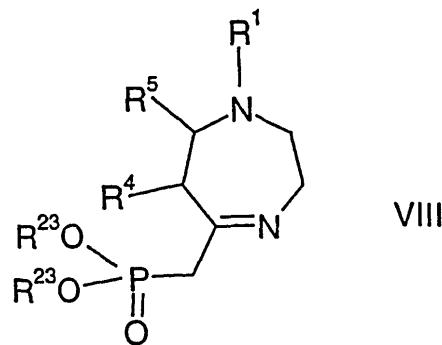
[式中、R<sup>8</sup>は前記定義に同じである]

で示される化合物。

【請求項15】

式(VIII)：

【化11】



40

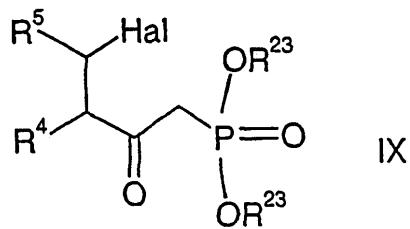
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記定義に同じであって、R<sup>2</sup>~<sup>3</sup>は低級アルキルである]

で示される化合物。

【請求項16】

式(IX)：

## 【化12】

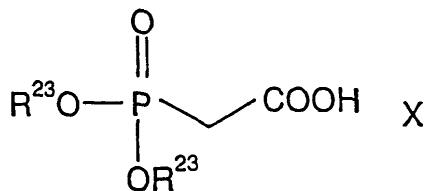


[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>23</sup>およびHalは前記定義に同じである] 10  
で示される化合物。

## 【請求項17】

式(X):

## 【化13】



[式中、R<sup>23</sup>は前記定義に同じである] 20  
で示される化合物。

## 【請求項18】

請求項10もしくは13記載の方法に従って、またはそれと同等な方法に従って製造された請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩。

## 【請求項19】

薬剤の製造方法であって、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩を、治療上不活性な担体と共にガレン製剤投与形態にすることを特徴とする方法。

## 【請求項20】 30

HPV媒介疾患の治療または予防のための請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項21】

HPV媒介疾患の治療または予防のための請求項1～5のいずれか1項記載の化合物もしくは薬学的に許容される塩を含有する薬剤の製造のための、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項22】

被検体においてHPV媒介疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩を被検体に投与することを特徴とする方法。

## 【請求項23】 40

HPV媒介疾患の治療または予防用の薬剤の製造のための請求項1～5のいずれか1項記載の化合物または薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項24】

以上の記載した発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規なベンゾジアゼピン誘導体、その製造方法、医薬組成物およびそのような化合物の医薬における使用に関する。特に、該化合物は、ウイルス複製に関与するヒト・パピローマウイルスE1ヘリカーゼ酵素の阻害剤である。従って、本発明の化合物は、H 50

PV媒介プロセスの優れた治療剤として用いることができる。

【0002】

ヒト・パピローマウイルス(HPV)は皮膚および粘膜上皮細胞の過剰増殖病巣(疣)を誘導する非被覆DNAウイルスである(P Howley - In Fields Virology 第2版、第58章、1625-1676頁、Fieldsら編、Raven Press NY 1990参照)。性器HPV感染は最も普通の性感染病の1つである(Maw RD、Reitars MおよびRoy M、Int J STD + AIDS 9, 571-578, (1998)参照)。目に見える性器疣は米国において性的行動をとる成人の1%に存在し、少なくとも15%が不顕感染していると見積もられる(Kouts ky L. , Am. J. Med. 102, 3-8 (1997))。良性外部疣(尖圭コンジローム)はHPV遺伝子6型および11型によって引き起こされる(Hands field H. H. Am. J. Med. 102, 16-27 (1997))。

【0003】

E1ヘリカーゼは唯一知られたHPV酵素であり、DNAウイルス複製に必須である。E1蛋白質は、ATPaseおよびATP-依存性DNAヘリカーゼ触媒活性を保有することが示されている。それは六量体ヘリカーゼとして機能すると提示されており、配列相同性によりヘリカーゼスーパーファミリーIIIのメンバーとして分類されている(他のメンバー: SV40 Tag、パルボウイルスNS1)。この酵素のATPaseまたはヘリカーゼ機能の阻害は、HPV DNA複製の阻害をもたらすと予測される。

【0004】

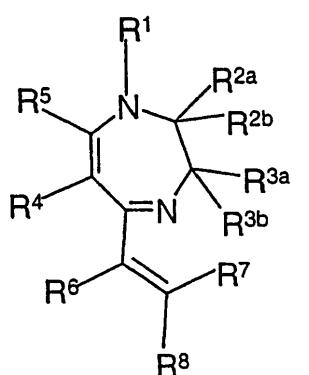
本発明の目的は、ヘリカーゼ酵素のATPase活性の優れた阻害剤であり、従って、抗ウイルス薬物として効果を有すると考えられる新規な化合物を提供することにある。

【0005】

この目的は、一般式(I):

【0006】

【化14】



【0007】

[式中、R<sup>1</sup>は、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール低級アルキル、低級アルキルカルボニル、アリールカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、低級アルコキカルボニル、またはアリールオキシカルボニルであり、

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>は、独立してHもしくは低級アルキルであるか、またはR<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、一緒になってオキソであり、あるいは

R<sup>1</sup>およびR<sup>2a</sup>またはR<sup>2b</sup>は、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたヘテロ環を形成し；

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、独立してHまたは低級アルキルであり

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している2つの炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたアリールまたは場合により置換された複素環を形成し、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、Hまたは低級アルキルであって、

10

20

30

40

50

$R^8$  は、場合により置換されたアリールもしくはヘテロシクリルである] によって定義される式 I で示される新規な化合物で達成され得る。

【0008】

アルキルおよびアルコキシと組み合わせて用いられる用語「低級」は、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖状または分岐状アルキル鎖を定義する。アルケニルおよびアルキニルと組み合わせて用いられる用語「低級」は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖状または分岐状アルケニルまたはアルキニル鎖を定義する。

【0009】

$R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における低級アルキルは、従って、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチルおよびtert-ブチルを表す。 10

【0010】

$R^1$  における低級アルコキシは、好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシおよびtert-ブトキシを表す。

【0011】

$R^1$  における低級アルケニルは、従って、好ましくは、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、i-プロペニルおよびブテニルならびにその異性体である。

【0012】

$R^1$  における低級アルキニルは、従って、好ましくは、エチニル、プロピニルおよびその異性体ならびにブチニルおよびその異性体である。 20

【0013】

$R^1$  についての好ましい定義は、メチルである。

【0014】

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^6$  および  $R^7$  についての好ましい定義は、水素である。

【0015】

アルキル鎖の適切な置換基は、アリール、ヘテロシクリル、カルボキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルオキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ニトロ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、チオ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオまたはハロゲンのうちの1つ以上から選択され得る。 30

【0016】

$NH$  基がある上記の全ての場合において、遊離水素は、好ましくは、低級アルキルで置換されていてもよい。その例はアルキルカルボニル(低級アルキル)アミノ、シクロアルキル(低級アルキル)アミノカルボニルまたはアルコキシカルボニル(低級アルキル)アミ 50

ノである。

【0017】

シクロアルキルは、3～8個の炭素原子、好ましくは3～6個の炭素原子を含む、場合により置換されたシクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルあるいは場合により置換された飽和、部分不飽和または芳香族の単環式、二環式、または三環式のヘテロ環またはフェニルを例とする炭素環にベンズ縮合することもできるアダマンチルの意味を有する。

【0018】

用語アリールは、場合により置換されたフェニルおよびナフチルを示し、共に場合により置換された飽和、部分不飽和または芳香族の単環式、二環式、または三環式のヘテロ環またはシクロヘキシルもしくはシクロペンチルを例とする炭素環に場合によりベンズ縮合する。

【0019】

用語ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択された1つ以上のヘテロ原子を含む、場合により置換された飽和、部分不飽和または芳香族の単環式、二環式、または三環式ヘテロ環を表し、該ヘテロ環は、場合により置換された飽和、部分不飽和または芳香族の単環式、二環式、または三環式炭素環またはヘテロ環にベンズ縮合することもできる。

【0020】

適切なヘテロ環の例はオキサゾリル、イソオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、1,3-ジオキソラニル、ジヒドロピラニル、チエニル、ピラジニル、イソチアゾリル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、ジヒドロオキサゾリル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラゾリル、ピロリジノニル、(N-オキシド)-ピリジニル、ピロール、1,2,4-トリアゾリルを例とするトリアゾリル、ピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ブリペリジニル、モルホリニル、チアゾリル、ピリジニル、ジヒドロチアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ベンゾチエニル、ピペラジニル、イミダゾリル、1,2,3-チアジアゾリルを例とするチアジアゾリル、およびベンゾチアゾリルである。

【0021】

シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルについての適切な置換基は、アルキルについて指名したものから選択することができるが、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルは選択肢に加えるべき置換基である。

【0022】

用語ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

【0023】

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合した2つの炭素原子と一緒にになって、好ましくは、場合により置換されたアリールを形成し、より好ましくは、場合により置換されたフェニルを形成する。

【0024】

R<sup>8</sup>は、好ましくは、場合により置換されたアリール、より好ましくは場合により置換されたフェニルを表す。

【0025】

側鎖に存在するいずれの官能(すなわち、反応性)基は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991に記載されるような、それ自体公知の基である保護基で保護することができる。例えば、アミノ基を、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、ホルミル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル(Z)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)、トリフルオロアセチル、2-(ビフェニルイル)イソプロポキシカルボニルもしくはイソボルニルオキシカルボニル基によって、またはフタルイミド基の形態にて保護することができ；またヒドロキシル基を、tert-ブチルジメチルシリル

10

20

30

40

50

、テトラヒドロピラニル、4-メトキシベンジルまたはベンジルによって保護することができ；またカルボキシリル基は、エステル、例えば、メチルまたはtert-ブチルエステルの形態で保護することができる。保護基を、最終化合物中に保持してもよいか、または当該分野で知られた技術によって場合によっては除去することができる。

## 【0026】

本発明の化合物は1つ以上の不斉炭素原子を含むことができ、従って、ラセミ化合物およびラセミ混合物、單一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生成し得る。さらに、本発明の化合物がオレフィン性二重結合を含む場合、これは(E)または(Z)立体配置を有することができる。また、各キラル中心はRまたはS立体配置をとることができる。これらの化合物の全てのそのような異性体形態は本発明に含まれる。

## 【0027】

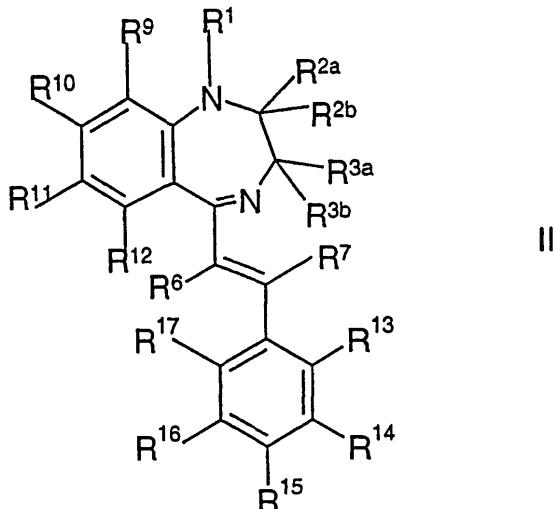
酸性である式(I)の化合物はアルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウム；アルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび水酸化マグネシウム等のような塩基と；例えば、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミン等の有機塩基と、薬学的に許容される塩を形成することができる。塩基性である式(I)の化合物は無機酸、例えば塩酸や臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸などと、また有機酸、例えば、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸等と共に薬学的に許容される塩を形成することができる。そのような塩の形成および単離は、当該分野で知られた方法に従って行うことができる。

## 【0028】

式(I)の好ましい化合物は、式(II)：

## 【0029】

## 【化15】



10

20

30

40

## 【0030】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記定義に同じであり、

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、独立してH、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、カルボキシリル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシリル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、

50

シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルオキシカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、ヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ニトロ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、チオ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオまたはハロゲンであり、

10

あるいは  $R^{1,0}$  および  $R^{1,1}$  は、それらが結合している 2 つの炭素原子と一緒にになって、場合により置換されたアリールまたは場合により置換されたヘテロ環を形成する] を有するものである。

20

【 0 0 3 1 】

$R^1$  についての好ましい定義は、メチルである。

【 0 0 3 2 】

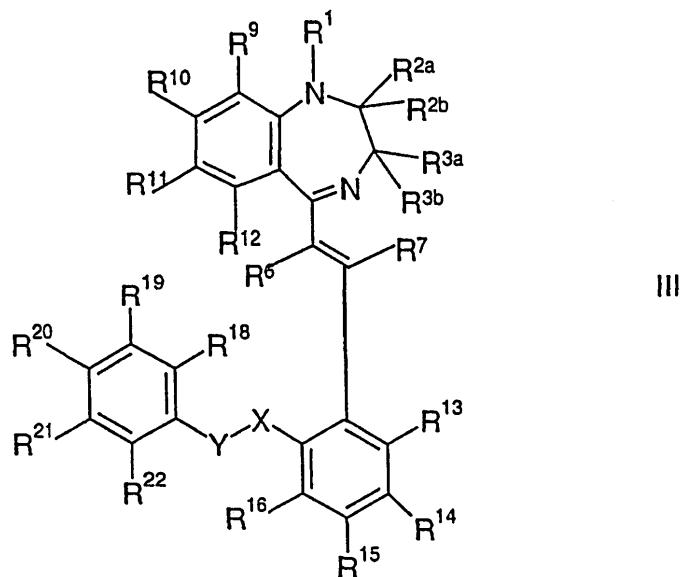
$R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^3a$ 、 $R^3b$ 、 $R^6$  および  $R^7$  についての好ましい定義は、水素である。

[ 0 0 3 3 ]

式 (I) のより好ましい化合物は、式 (III) :

〔 0 0 3 4 〕

【化 1 6】



30

40

〔 0 0 3 5 〕

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2a$ 、 $R^2b$ 、 $R^3a$ 、 $R^3b$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は前記したとおりであり、

ここで、X は、n が 0 および 3 の間の整数である - (CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>、-S-、-O- または -NR<sup>2</sup><sub>3</sub>- (式中、R<sup>2</sup><sub>3</sub> は、H もしくは低級アルキルである) であり。

よは、 $x$  が 0 および 3 の間の整数である。 ( 1 , 2 , 3 ) であり、 $x$  が、 $x$  が 0 および 3

50

の間の整数である - (C H<sub>2</sub> - )<sub>n</sub> である場合、Y は - S - 、 - O - または - N R<sup>2</sup> <sup>3</sup> - (式中、R<sup>2</sup> <sup>3</sup> は、前記したとおりである) であり、  
 R<sup>1</sup> <sup>8</sup> 、 R<sup>1</sup> <sup>9</sup> 、 R<sup>2</sup> <sup>0</sup> および R<sup>2</sup> <sup>2</sup> は独立して H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、カルボキシル、シアノ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ニトロ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、チオ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘテロシクリルチオまたはハロゲンである】

を有するものである。

【0036】

R<sup>1</sup> についての好ましい定義は、メチルである。

【0037】

R<sup>2</sup> <sup>a</sup> 、 R<sup>2</sup> <sup>b</sup> 、 R<sup>3</sup> <sup>a</sup> 、 R<sup>3</sup> <sup>b</sup> 、 R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> についての好ましい定義は、水素である。

【0038】

式 I の化合物の例を、下の表 A に記す。

【0039】

【表2】

構造	名称
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン
	(E)-9-(3,4-ジクロロスチリル)-5,7-ジヒドロ-6H-1,3-ジオキソロ[4,5-h][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-7,8-ジメトキシ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン二塩酸塩
	(E)-1,3-ジヒドロ-5-スチリル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン

10

20

30

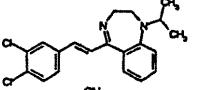
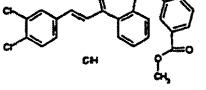
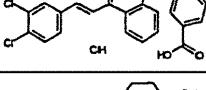
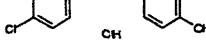
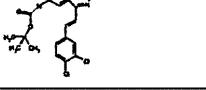
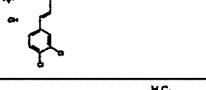
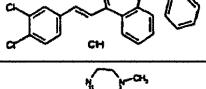
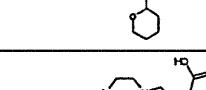
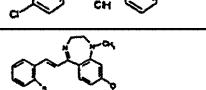
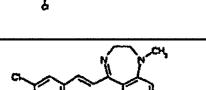
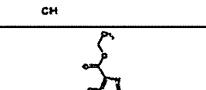
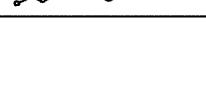
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-プロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-1-アセチル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-スチリル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-1-ベンジル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-1-ベンジル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-エタノール 塩酸塩
	(E)-5-(2,3-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イル]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イル]メチル]安息香酸 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-[(2-ナフチル)メチル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

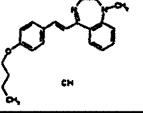
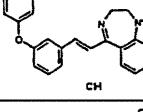
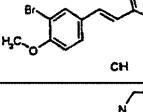
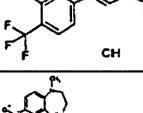
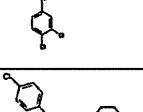
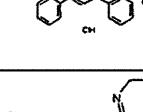
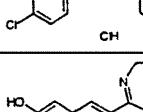
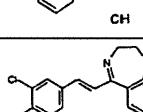
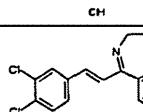
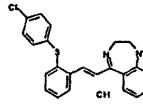
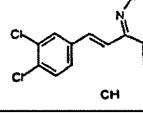
40

	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	メチル (E)-3-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-オール]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-3-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-オール]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オール 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-オール]カルバマート
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アミン 塩酸塩
	メチル (E)-2-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-オール]メチル]ベンゾアート 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(テトラヒドロ-2(RS)-ピラニルオキシ)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-オール]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルエチル)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(テトラヒドロ-2(RS)-ピラニルオキシ)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	エチル (E)-6-(3,4-ジクロロスチリル)-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート

10

20

30

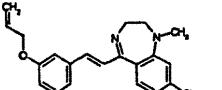
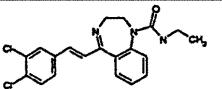
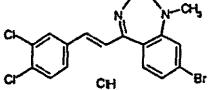
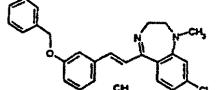
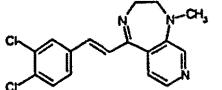
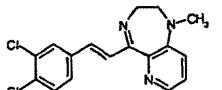
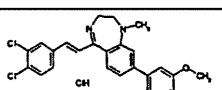
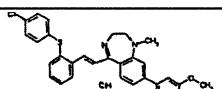
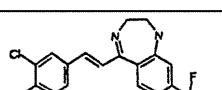
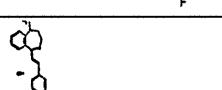
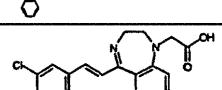
	(E)-5-(4-ブキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(3-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3-ブロモ-4-メキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	メチル(E)-4-[[5-[2-(4-クロロフェニル)オキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート塩酸塩
	(E)-8-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-3-[2-(8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノール塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-4-[[5-[2-(4-クロロフェニル)オキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン塩酸塩(1:3)

10

20

30

40

	(E)-5-(3-アリルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-N-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-カルボキサミド
	(E)-8-プロモ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3-ベンジルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,4-e][1,4]ジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アセトアミド塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシスチリル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(4-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸

10

20

30

40

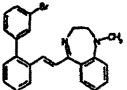
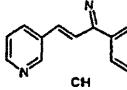
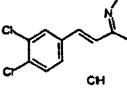
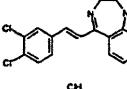
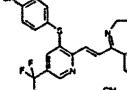
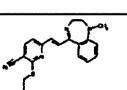
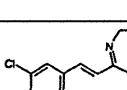
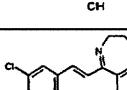
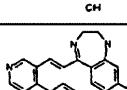
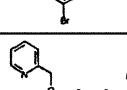
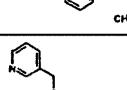
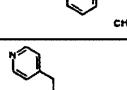
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-フェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-N-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]メタンスルホンアミド
	5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ビニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-8-(2-フリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-メニルオキシ)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-N-(2-メキシエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-アセトアミド 二塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-イルオキシ]メチル]ベンゾアート アセタート (1:2)
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-フェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

10

20

30

40

	(E)-5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-[2-[3-(4-クロロフェニル)チオ]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2-(4-クロロベンジルチオ)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-3-ピリジンカルボニトリル二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(2-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(3-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(4-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

10

20

30

	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-8-ブロモ-5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(5-メチル-3-イソキサゾール-3-イル)メキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[3-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-6-[2-(8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-2-(4-クロロベンジルチオ)-3-ピリジンカルボニトリル 二塩酸塩
	tert-ブチル (E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンゾアート 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-9-(4-メキシフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	メチル (E)-4-[[5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート
	(E)-5-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2,3-ジヒドロ-3-(4-メキシベンジルオキシ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

	(E)-4-[[5-[2-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4'-[[3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノキシ]メチル]アセトアニリド 塩酸塩
	(E)-4-ベンゾルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]安息香酸 アセタート (1:1)
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[2-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-ベンズアミド]エチル]カルバマート
	メチル (E)-4-[[5-(2-ベンゾルチオ-5-ニトロスチリル)-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]ベンゾアート
	(E)-2-アセトアミド-4'-ベンゾルチオ-3'-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アセトアニリド 二塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド 塩酸塩

10

20

30

	(E)-N-(2-アミノエチル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(4-プロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン 塩酸塩
	(E)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド
	tert-ブチル (E)-[3-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]プロピル]カルバマート
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド
	(E)-N-(3-アミノプロピル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-メチル-4-ニトロアニリン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	tert-ブチル (E)-(4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]ブチル]カルバマート

10

20

30

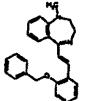
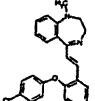
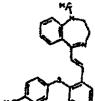
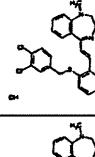
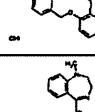
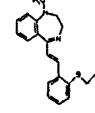
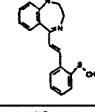
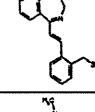
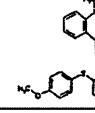
40

	(E)-N-(4-アミノブチル)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	tert-ブチル (E)-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]アセタート
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド 塩酸塩
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(4-スルファモイルフェニル)エチル]ベンズアミド
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(2-フェニルエチル)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(5-ニトロ-2-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-メチルベンジルチオ)-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4-メトキシベンジルチオ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4'-(2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル)フェニルチオ]アセトアニリド 塩酸塩
	(E)-5-(2-フルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

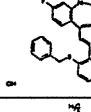
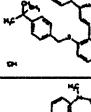
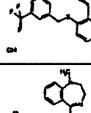
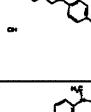
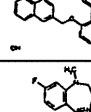
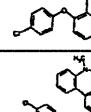
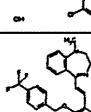
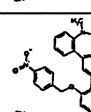
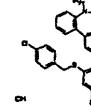
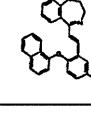
30

	(E)-5-(2-ベンジルオキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-p-トリルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(2-ナフチルオキシ)-5-ニトロスチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-ベンチルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-メチルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(フェニルチオメチル)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-4-(3-フェニルプロピルチオ)アニリン 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4-メトキシフェニルチオ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

	(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-tert-ブチル-ベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-[3-(トリフルオロメチル)ベンジルチオ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-4-(4-クロロベンジルオキシ)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N,N-ジエチルアニリン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-[(2-ナフチル)メチル]メキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[3-クロ-2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルチオ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-ニトロベンジルオキシ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-5-[4-プロモ-2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(1-ナフチルオキシ)-5-ニトロスチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩

10

20

30

	(E)-5-[3-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルチオ)フェニル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-クロロ-6-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(E)-5-[2-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩
	(E)-5-[2-[(2-クロロ-5-チアゾリル)メキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-[2-(tert-ブチルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(all-E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-スチリルスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(2-ヘキシルオキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-(5-ブロモ-2-イソプロポキシスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-ニトロスチリル]-3,4-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
	(all-E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(スチリルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-ピリジルオキシ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
	(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(1(RS)-フェニルエチルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン

10

20

30

	(E)-N-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニル]アニリン
	(E)-5-[2-(4-クロロフェニル)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-9-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 塩酸塩
	(E)-9-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジフルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 二塩酸塩
	(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 塩酸塩
	(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(1H-インドール-3-イル)ビニル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-オル 塩酸塩

10

20

30

40

## 【 0 0 4 0 】

本発明によって提供されるベンゾジアゼピンは、ヒト・パピローマウイルス E 1ヘリカーゼ酵素の ATPase 活性の優れた阻害剤である。それらは、従って、HPV 媒介疾患の処置において治療上有効な物質であり、従って、単独または他の治療上有効な薬剤と組み合わせて、医薬として用いることができる。

## 【 0 0 4 1 】

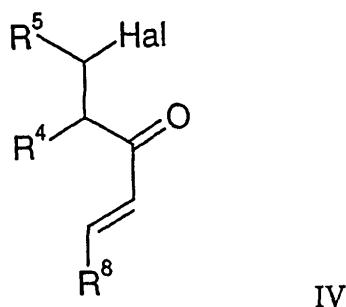
本発明によって提供されるベンゾジアゼピンは、特に、手掌いぼ、足底いぼおよび扁平いぼを含めた体のいずれかの部分の皮膚いぼ、外部および内部（尿管内、腫および頸部）いぼを含めた肛門性器いぼ（尖圭コンジローム）、全てのグレードの CIN（頸部上皮内新形成）および SIL（扁平細胞上皮内病巣）、再発性咽頭乳頭腫症（咽頭いぼ）、疣贅様表皮発育異常症、病巣上皮過形成（ヘック病）、口腔および鼻腔に影響するいぼまたは上皮内新形成ならびに結膜いぼのごとき HPV 疾病状態を攻撃するのに有用である。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、式 (IV) :

## 【 0 0 4 3 】

## 【 化 1 7 】



【 0 0 4 4 】

〔式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>8</sup>は前記したとおりであって、Halはハロゲン原子である〕

で示される化合物を式(V)：

【 0 0 4 5 】

【化 1 8 】



【 0 0 4 6 】

〔式中、R<sup>1</sup>は前記したとおりである〕

で示されるジアミンとカップリングさせることによって合成することができる。

【 0 0 4 7 】

該反応は、当業者に知られた慣用的な方法にて、またはSternbachらのJournal of Organic Chemistry (1963)、3013頁に示された方法を適用して、適切には溶媒であるピリジン中、高温で行うことができる。

【 0 0 4 8 】

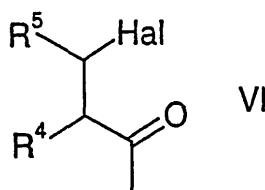
式IVおよびVの化合物は、公知技術で知られていない新しい中間体であり、従って、本発明の対象もある。

【 0 0 4 9 】

式IVの化合物は、当業者に知られた方法に従い、式(VI)：

【 0 0 5 0 】

【化 1 9 】



【 0 0 5 1 】

〔式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記の通りであって、Halはハロゲン原子である〕

で示されるケトンと式(VII)：

【 0 0 5 2 】

【化 2 0 】



【 0 0 5 3 】

〔式中、R<sup>8</sup>は前記の通りである〕

で示されるアルデヒドとの縮合によって入手できる。

10

20

30

40

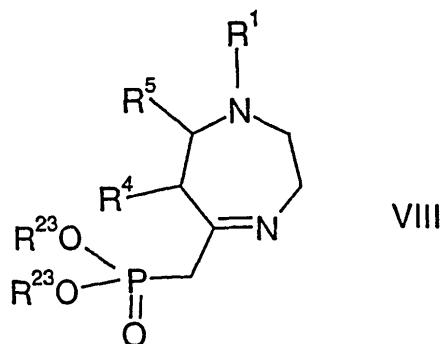
50

【0054】

別法として、本発明の化合物は、式(VIII)：

【0055】

【化21】



10

【0056】

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は前記の通りであり、ここに、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は低級アルキルである〕

で示されるリン酸エステルと式(VIII)：

【0057】

【化22】

20



【0058】

〔式中、R<sup>8</sup>は前記の通りである〕

で示されるアルデヒドとのカップリングによって合成することができる。

【0059】

該反応は、当業者に知られた慣用的方法により、またはBuzasおよびFinetのTetrahedron Letters 1976, 2433頁に示された方法を適用して、適切にはテトラヒドロフラン中、アルカリ金属水素化物存在下で行うことができる。

30

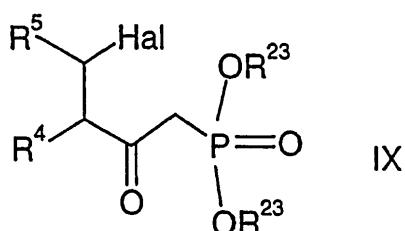
【0060】

式VIIIのリン酸エステルは、式(IX)：

【0061】

【化23】

40



【0062】

〔式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびHalは前記の通りである〕

で示される化合物と式(V)：

【0063】

【化24】



【0064】

50

[式中、R<sup>1</sup>は前記の通りである]

で示されるジアミンとの反応によって入手することができる。

【0065】

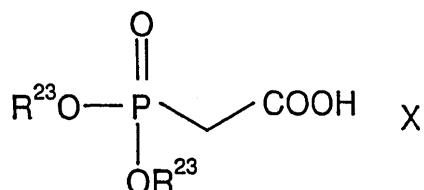
式VII、VIII、IXおよびXの中間体は公知技術で知られておらず、従って、本発明の対象もある。

【0066】

式IXの化合物自体は、式(X)：

【0067】

【化25】



【0068】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記の通りである]

で示される化合物と共に変換させることにより、式VIのケトンから出発して合成することができる。このプロセスは、Kimmら、Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I 1997, 1361 頁に示された方法を適用し、当業者に知られた方法を用いて行うことができる。

【0069】

公知の化合物である出発物質に関しては、それらの幾つかは一般の販売業者から購入することができる。公知の他の出発物質およびそれらの類似化合物は、当該分野でよく知られた方法によって合成することができる。

【0070】

E1 ATPase活性をアッセイするために、以下の通り、HPV E1酵素を調製し、精製した。

【0071】

このアッセイで用いるHPV(11)E1を、バキュロウイルス発現系を用い、SF9細胞からのマルトース結合蛋白質(MBP)融合蛋白質として発現させる。50mMトリス-HCl pH7.5、20mMジチオトレイトール(DTT)、1mM EDTA、600mM NaCl、20%グリセロールおよび3つの「完全な」プロテアーゼ阻害剤錠剤/50ml(Boehringer Mannheimカタログ番号1697498)を含有する40Cにおける緩衝液にこれらの細胞の凍結ペレットを直接添加することによって、ペレットを解凍する。次いで、18000rpmで30分間の遠心分離する前に、細胞懸濁液を10秒間3回音波処理して、細胞残屑を除去する。次いで、透明化された抽出物をDE52イオン交換カラムに通し、これを、50mMトリス-HCl pH7.5、2mM DTT、1mM EDTA、600mM NaClおよび20%グリセロールを含有する緩衝液で洗浄する。次いで、カラムのフロースルームに洗浄緩衝液の最初の10mlを合わせたものを、MBP標識蛋白質を結合するアミロースアフィニティーカラムに通過させる。このカラムを3カラムベッド容量の洗浄緩衝液で洗浄した後に10mMマルトースを含有する洗浄緩衝液で溶出させる。次いで、精製されたHPV(11)E1を含有する溶出した蛋白質ピークを、20mMトリス-HCl pH7.5、2mM DTT、20mM NaClおよび20%グリセロールを含有する2Lの緩衝液で一晩透析する。透析された物質をアッセイで用いる。

【0072】

E1 ATPase活性は次のように測定することができる。

【0073】

標準的な反応は、最終容量100μl中に50mM MOPS KOH pH7.0、5

10

20

30

40

50

0.0  $\mu$  M MgCl<sub>2</sub>、2.0  $\mu$  M ATP、5.0 mM NaCl、4.0  $\mu$  l の適切に希釈された酵素抽出物および1.0  $\mu$  l の阻害剤を含有する。該 ATP は反応当たり 0.1  $\mu$  Ci [<sup>33</sup>P] ATP を含有する。酵素希釈物は 5.0 mM MOPS KOH pH 7.0 および 1 mg / ml BSA を含有する。阻害剤をニートな DMSO 中で希釈して、ある範囲の濃度とする。反応試験管を 37 (一次の反応速度を生じる) にて 1 時間インキュベートし、その後、85 にて 2 分間加熱不活化することによって反応を停止させる。次いで、5.00  $\mu$  l の 15% 活性炭 PBS を各反応に添加する。用いた活性炭は 100-400 メッシュの未処理粉末 (Sigma カタログ番号 C-5260) であり；アッセイで用いるに先立って、これを PBS 中で数回洗浄し、重力下で沈降させ、懸濁液中に依然として存在するいずれの微細な粒子も各洗浄後にデカントされる。反応液を氷上に 1 時間放置し、その後、14000 rpm で 10 分間遠心分離して活性炭をペレット化する。活性炭ペレットは未転化 [<sup>33</sup>P] ATP を含有し、いずれの遊離した無機 <sup>33</sup>P、反応生成物、も上清に残る。次いで、3.00  $\mu$  l の上清に存在する放射能の量をシンチレーション分光測定によって測定する。  
10

## 【0074】

結果は以下のように計算することができる。

## 【0075】

各阻害剤濃度における阻害の程度は、熱不活化酵素を含有する反応に存在する遊離の無機 <sup>33</sup>P の量を表す測定されたプランク値を差し引いた後の、対照反応 (100%) に対する百分率で表される。次いで、対照反応のパーセンテージに対する  $\log_{10}$  阻害剤濃度の用量応答曲線から、IC<sub>50</sub> 値 (酵素活性を 50% だけ阻害するテスト化合物の濃度) を計算する。  
20

## 【0076】

前記アッセイでテストした本発明の好ましい化合物は、約 5.0  $\mu$  M までの IC<sub>50</sub> 値を有する。

## 【0077】

本発明の幾つかの化合物についての IC<sub>50</sub> 値の具体的例を以下の表 B に記載する。

## 【0078】

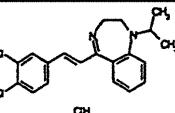
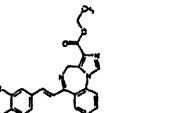
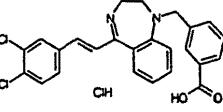
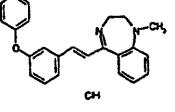
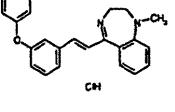
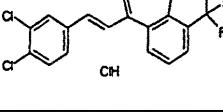
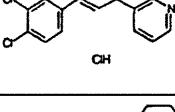
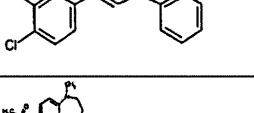
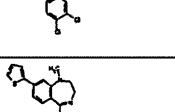
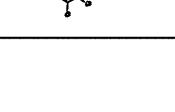
## 【表 3】

表 B

構造	活性 / $\mu\text{M}$	実施例番号
	1.6	121
	5.6	125
	2.2	127
	4.4	132

10

20

	2	123
	20	139
	3.1	133
	2.4	3
	26	136
	5.6	38
	3	29
	20	137
	8.6	162
	12	164

10

20

30

40

	4.2	6
	2.4	42
	2.5	44
	19	92
	5.4	147

10

20

30

## 【0079】

本発明の化合物ならびにその薬学的に使用できる酸付加塩は、例えば、医薬製剤の形態で薬剤として用いることができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の剤型にて経口投与することができる。しかしながら、投与は、例えば、坐薬の剤型で経直腸にて、あるいは例えば、注射溶液の剤型で非経口にて、あるいは例えば、クリーム、ゲルまたは溶液の剤型で局所にて行うことができる。

## 【0080】

本発明の化合物ならびにその薬学的に使用できる酸付加塩は、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠およびハードゼラチンカプセルの製造用の薬学的に不活性な無機または有機賦形剤を用いて加工することができる。ラクトース、コーンスタークまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を、例えば、錠剤、糖衣錠およびハードゼラチンカプセル用のそのような賦形剤として用いることができる。

## 【0081】

ソフトゼラチンカプセル用の適切な賦形剤は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオール等である。

## 【0082】

溶液およびシロップの製造用の適切な賦形剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

## 【0083】

注射溶液用の適切な賦形剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

## 【0084】

坐薬用の適切な賦形剤は、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、半液体または液体ポリオール等である。

## 【0085】

局所ゲル用の適切な賦形剤は、例えば、キサンタンおよびトラガカントのような天然ガム、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースのような半合成セルロース誘導体

40

50

、カルボマー、ケイ酸塩のようなクレー、および安息香酸またはパラベンのような防腐剤である。

【0086】

局所クリーム用の適切な賦形剤は、例えば、油およびワックス、界面活性剤のような乳化剤、およびポリオキサマーのようなポリマー、および防腐剤である。

【0087】

さらに、医薬製剤は防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、フレーバー剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝液、マスキング剤または抗酸化剤を含有することができる。それらはさらに他の治療上価値のある物質を含有することもできる。

【0088】

用量は広い制限内で変化させることができ、もちろん、各特定の場合における個々の要件に適合されるであろう。一般に、経口投与の場合には、式Iの化合物の個人当たり1日約10～1000mgの用量が適切であるが、必要であれば前記した上限を超えることもできる。

【0089】

以下の実施例は本発明を説明する。

【0090】

実施例1

(E)-5-(3,4-ジフオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

43mg(0.14ミリモル)の(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルのテトラヒドロフラン2.5ml溶液に、8.3mg(0.21ミリモル)の水素化ナトリウム(60%鉱油分散)を添加した。5分後、19.9mg(0.14ミリモル)の3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを添加し、混合物を2.75時間攪拌した。3%メタノール/酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4M塩化水素/ジオキサン溶液0.05mlで処理した。溶媒を蒸発させると赤色ガム状物が残り、これを酢酸エチル-石油エーテルから再結晶して(40-60)、14mgの(E)-5-(3,4-ジフルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色結晶として得た。1H NMR(400MHz, DMSO) : 2.97(s, 3H), 3.77(m, 2H), 3.83(m, 2H), 7.06(t, 1H), 7.18(d, 1H), 7.50(2H, dd), 7.55-7.70(m, 4H), 7.95(m, 1H); MS: m/e 298(M+)

【0091】

出発物質は以下のように合成した。

i) 2.34g(11.9ミリモル)のジエチルホスホノ酢酸のトルエン溶液に、0で4.82g(47.7ミリモル)のトリエチルアミン、続いて1.94g(17.9ミリモル)のクロロトリメチルシランを添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、1.13g(11.9ミリモル)の塩化マグネシウムを添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。混合物に2.0g(14.3ミリモル)の2-フルオロ塩化ベンゾイルを添加し、混合物を72時間攪拌した。混合物を200mlの水および250ml、100mlのジクロロメタンに分配させた。合わせた有機部分を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。3～5%のメタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、2.1g(64%)の[2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホスホン酸ジエチルエステルを無色油状物として得た；MS: m/e 274.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0092】

ii) 100mlのピリジン中に10.45g(38.1ミリモル)の[2-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホスホン酸ジエチルエステルおよび14.1g(1

10

20

30

40

50

9.0ミリモル)のN-メチルエチレンジアミンを含む混合物を9.5にて18時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を200mlの水および2×100mlのジクロロメタンに分配させた。合わせた有機部分を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。5%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、3.14g(26%)の(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを淡茶色油状物として得た; MS: m/e 311.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0093】

(実施例1に記載したように合成した)(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル、10および適切なアルデヒドから出発し、実施例1に記載したのと同様な手法で、表1に示す化合物を合成した。

【0094】

【表4】

表 1

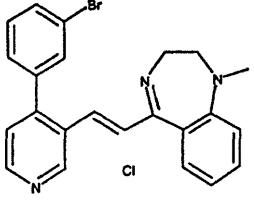
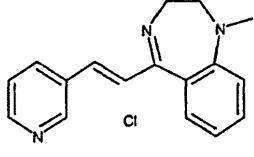
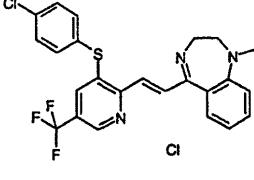
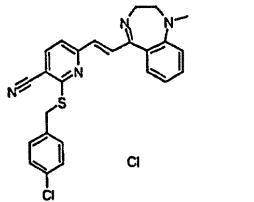
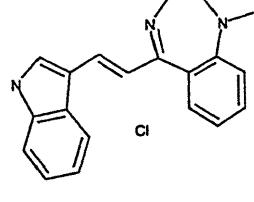
化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例 2		(E)-5-(4- プロキシスチリル)-2,3- ジヒドロ-1-メチル- 1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	334 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 3		(E)-2,3-ジヒドロ- 1-メチル-5-(3- フェノキシスチリル)- 1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	354 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 4		(E)-5-(3-ブロモ- 4-メトキシスチリル)- 2,3-ジヒドロ-1- メチル-1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	370 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 5		(E)-5-[3-フロロ-4- (トリフルオロメチル)スチリル]- 2,3-ジヒドロ- 1-メチル-1H- ベンゾ[ <i>e</i> ][1,4]- ジアゼピン二塩酸塩	348 (M <sup>+</sup> ; EI)

10

20

30

40

実施例 6		(E)-5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾ-ジアゼピン 二塩酸塩	416 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 7		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	263 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 8		(E)-5-[2-[3-(4-クロロフェニルチオ)-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾ-ジアゼピン 二塩酸塩	473 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 9		(E)-2-(4-クロロ-ベンジルチオ)-6-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-3-ピリジンカルボニトリル 二塩酸塩	445 (M <sup>+</sup> ) 30
実施例 10		(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(1H-イントール-3-イル)ビニル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	302 (M <sup>+</sup> )

10

20

30

40

実施例 11		tert-ブチル (E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンゾアート二塩酸塩	362 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 12		(E)-5-[2-[4-(4-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	418 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 13		(E)-2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン二塩酸塩	277 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 14		(E)-5-(2-フルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	280 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 15		(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	429 (M <sup>+</sup> ; EI)

10

20

30

40

実施例 16		(E)-5-[2-[(2- クロロ-5- チアゾリル)メトキシ] スチリル]-2,3- ジヒドロ-1-メチル- 1H-1,4- ベンゾジアゼピン	410.2
実施例 17		(E)-5-[2-(tert- ブチルチオ)スチリル]- 2,3-ジヒドロ-1- メチル-1H-1,4- ベンゾジアゼピン	351.3
実施例 18		(E)-5-(2- ヘキシルオキシスチリル)- 2,3-ジヒドロ-1- メチル-1H-1,4- ベンゾジアゼピン	363.4
実施例 19		(E)-2,3-ジヒドロ- 1-メチル-5-[5- ニトロ-2-(3- ピリジルオキシ)スチリル]- 1H-1,4- ベンゾジアゼピン	401.2
実施例 20		(E)-5-(5-ブロモ- 2-イソプロポキシ- スチリル)-2,3- ジヒドロ-1-メチル- 1H-1,4- ベンゾジアゼピン	399.2

10

20

30

## 【0095】

## 実施例 21

(E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-[2-(2-fenylethyl)thiophenyl]-1H-1,4-benzodiazepin-1-ol 40

実施例 1 と同様の方法にて、(E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-[2-(2-fenylethyl)thiophenyl]-1H-1,4-benzodiazepin-1-ol を淡黄色油状物として合成した、MS: m/e 367.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0096】

アルデヒド出発物質は以下のように合成した。

3 g (13.2ミリモル)の2-フェネチル安息香酸、3.8 g (19.8ミリモル)の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、2.7 g (20.0ミリモル)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、3 ml (23ミリモル)のN-エチルモルホリンおよび1.94 g (19.9ミリモル)のN,O-ジメチル

50

ヒドロキシルアミン塩酸塩からなる混合物を 50 ml のジクロロメタン中で室温にて 2 時間攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、順に、飽和クエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて N - メトキシ - N - メチル - 2 - フェネチルベンズアミドを無色油状物として得た。この油 1 g (3.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、0 で水素化リチウムアルミニウムの 1 M テトラヒドロフラン溶液を 2.2 ml 添加した。溶液を 0 にて 25 分間攪拌し、次いで、飽和硫酸水素カリウム水溶液およびエーテルを添加し、混合物を室温にて 30 分間攪拌した。層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、2 - フェネチルベンズアルデヒドを無色油状物として得、これをさらに精製することなく直接用いた。

10

## 【0097】

2 - フェネチル安息香酸を適切なカルボン酸で置き換えることによって、実施例 21 と同様にして表 2 に示した化合物を合成した。

## 【0098】

## 【表 5】

表 2

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
実施例 22		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-(2-メチルチオエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	309.2
実施例 23		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(フェニルチオメチル)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	385.3
実施例 24		(E,E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-スチリルスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	365.3
実施例 25		(E)-N-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニル]アニリン	354.3

## 【 0 0 9 9 】

## 実施例 26

(E, E) - 2 , 3 - デヒドロ - 1 - メチル - 5 - [ 2 - (スチリルチオ)スチリル] - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン 40

実施例 21 と同様にして、(E, E) - 2 , 3 - デヒドロ - 1 - メチル - 5 - [ 2 - (スチリルチオ)スチリル] - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンが黄色ガム状物として得られた、MS (ES) 411.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【 0 1 0 0 】

カルボン酸出発物質は以下のように合成した

窒素雰囲気下、室温で 1.28 g (6.49 ミリモル) の臭化シンナミルのエタノール 8 ml 溶液に、5.3 ml の 10% 水酸化ナトリウム水溶液中に 1 g (6.49 ミリモル) のチオサリチル酸を含む溶液を添加した。溶液を室温にて 16 時間攪拌し、次いで、減圧下で溶媒を除去した。残渣を水に溶解させ、濃塩酸を添加した。得られた固体を濾取し、

10

20

30

40

50

乾燥した。1.7 g の 2 - スチリルスルファニル安息香酸を白色固体として得た、MS : m / e 270 M<sup>+</sup>。

【0101】

臭化シンナミルを適切な臭化物で置き換えることによって、実施例 26 と同様にして、表 3 に示す化合物を合成した。

【0102】

【表 6】

表 3

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例 27		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(1(RS)-フェニルエチルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	399.3
実施例 28		(E)-5-[2-(シクロヘキルメチルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	391.3

【0103】

適切な酸塩化物、および 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを用い、実施例 1 と同様にして、表 4 に示した化合物を合成した。

【0104】

【表 7】

表 4

実施例 29		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン 塩酸塩 (1:3)	332.1
--------	--	---	-------

実施例 30		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,4-e][1,4]ジアゼピン	332.1
実施例 31		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン	332.2
実施例 32		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	399.1
実施例 33		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	398.8
実施例 34		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	361.2

10

20

30

実施例 35		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	349.2
実施例 36		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	376.1
実施例 37		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	376.2

## 【 0 1 0 5 】

3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを3,4-ジクロロベンズアルデヒドと置き換え、N-メチルエチレンジアミンをエチレンジアミンで置き換え、適切な酸塩化物を用い、実施例1と同様にして、表5に示した化合物を合成した。

10

20

30

## 【 0 1 0 6 】

## 【表8】

表 5

実施例 38		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-9-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	385.5
実施例 39		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	385.1
実施例 40		(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	384.8

10

20

30

40

50

## 【0107】

## 実施例 41

(E)-8-ブロモ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

122 mg (0.31ミリモル) の (8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを含む2.5 ml のテトラヒドロフランに、26 mg (0.55ミリモル) の水素化ナトリウム (鉱油中60%分散) を添加した。5分後、57 mg (0.33ミリモル) の3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを添加し、混合物を6時間攪拌した。1%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー (20 g I S T 予備充填カラム) によって生成物を精製し、4 M の塩化水素/ジオキサン溶液0.10 ml で処理した。溶媒を蒸発させて赤色ガム状物が残り、これをアセトン・石油エーテルで再結晶して (40-60) 77 mg の (E)-5-(3,4-ジフルオロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩をオレンジ色結晶として得た; M S : m / e 408 (M<sup>+</sup>)。

## 【0108】

出発物質は以下のように合成した。

2-フルオロ安息香酸を2-フルオロ-4-ブロモ安息香酸で置き換えることによって、実施例1で合成した (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルと同様にして、(8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを合成した。

## 【0109】

(実施例41に記載したように合成した)(8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル、および適切なアルデヒドから出発し、実施例41に記載したのと同様の方法で、表6に示した化合物も合成した。

## 【0110】

## 【表9】

表6

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例42		(E)-8-ブロモ-5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	429 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例43		(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	507 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例44		(E)-6-[2-(8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-2-(4-クロロベンジルチオ)-3-ピリジンカルボニトリル 二塩酸塩	523 ([M+H] <sup>+</sup> ; EI)

## 【0111】

## 実施例45

(E)-9-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩  
9.1mg(0.275ミリモル)の(9-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルのテトラフラン2m1溶液に、1.9mg(0.48ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60

10

20

30

40

50

%分散)を添加した。10分後、50mg(0.29ミリモル)の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を18時間攪拌した。1%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させて、90mgの(E)-9-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩をオレンジ色固体として得た; MS: m/e 352.7 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0112】

出発物質は以下のように合成した:

(9-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルは、2-フルオロ安息香酸を2-フルオロ-3-クロロ安息香酸で置き換え、N-メチルエチレンジアミンをエチレンジアミンで置き換えることによって、実施例1で合成した(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルと同様にして合成した。 10

## 【0113】

## 実施例46

(E)-5-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩 20  
95mg(0.289ミリモル)の(7-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを含む2mlのテトラヒドロフランに、20mg(0.51ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)を添加した。5分後、80mg(0.30ミリモル)の3-ホルミル-4-(3-プロモフェニル)ピリジンを添加し、混合物を18時間攪拌した。1%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルで粉碎して、10mgの(E)-5-[4-(3-プロモフェニル)-3-ピリジル]-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色で固体として得た; MS: m/e 437.8 [M+H]<sup>+</sup>。 30

## 【0114】

出発物質は以下のように合成した:

(7-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを、2-フルオロ安息香酸を2,5-ジフルオロ安息香酸で置き換えることによって、実施例1で合成した(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルと同様に合成した。

## 【0115】

## 実施例47

(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩 40

実施例46に記載したのと同様にして、(7-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例46に記載したように合成)、および2-ベンジルチオ-5-ニトロベンズアルデヒドで出発し、(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を得た; MS: m/e 448 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0116】

## 実施例48

(E)-8-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチ 50

## ル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンニ塩酸塩

210 mg (0.609ミリモル) の (8-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを含む4mlのテトラヒドロフランに、36mg (0.91ミリモル) の水素化ナトリウム (鉱油中60%分散) を添加した。10分後、112mg (0.64ミリモル) の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を18時間攪拌した。2%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー (20g IST予備充填カラム) によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.15mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトン-石油エーテル (40-60) から再結晶して、40mgの(E)-8-クロロ-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩を黄色針状物として得た；MS: m/e 364 (M<sup>+</sup>)。 10

## 【0117】

出発物質は以下のように合成した：

(8-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルは、2-フルオロ安息香酸を4-クロロ-2-フルオロ安息香酸で置き換えることによって、実施例1に記載した(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルと同様にして合成した。 20

## 【0118】

実施例48に記載したのと同様にして、(8-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (実施例48に記載したように合成した)、および適切なアルデヒドから出発し、表7に示した化合物も合成した。

## 【0119】

## 【表10】

表 7

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例 49		(E)-3-[2-(8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノール 二塩酸塩	312
実施例 50		(E)-5-(3-アリルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	352 (M+; EI)
実施例 51		(E)-5-(3-ベンジルオキシスチリル)-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	402 (M+; EI)
実施例 52		(E)-5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	440.2

10

20

30

40

【0120】

実施例 53

(E)-5-(2-ベンジルシオスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

3 m l のテトラヒドロフラン中に 5.6 m g の 2-フルオロベンズアルデヒド (0.45 ミリモル) および 5.6 m g (0.45 ミリモル) のベンジルメルカプタンを含む混合物に、2.2 m g の水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散) を添加した。1.2 時間後、(実施例 1 に記載したように合成した) 1.12 m g (0.36 ミリモル) の (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステル、続いて、2.5 m g (0.63 ミリモル) の水素化ナトリウム (鉱油中

50

60%分散)を添加した。混合物を1.3時間攪拌した。混合物を20mlの水および5mlのジクロロメタンに分配させた。有機部分を乾燥し(硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。0~2%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.25mlで処理した。溶媒を蒸発させて赤色ガム状物が残り、これを、凍結乾燥して、75mgの(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色粉末として得た; MS: m/e 385 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0121】

実施例1に記載したのと同様に、(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例1に記載したように合成したもの)、および実施例53に記載したのと同様に合成した適切なアルデヒドから出発し、表8に示した化合物も合成した。 10

## 【0122】

## 【表11】

表 8

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例 54		(E)-5-[2-(4-クロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-yl]-1-(4-クロロフェニル)エチレン	418.9
実施例 55		(E)-5-[2-(3,4-ジクロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-yl]-1-(4-クロロフェニル)エチレン	452 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 56		5-[3-クロロ-2-(4-クロロベンジル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-yl]-1-(4-クロロフェニル)エチレン	453 (M <sup>+</sup> )
実施例 57		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(5-ニトロ-2-フェノキシスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-yl]-1-(4-クロロフェニル)エチレン	399 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 58		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-メチルベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-yl]-1-(4-クロロフェニル)エチレン	399

10

20

30

実施例 59		(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4-メトキシベンジル-チオ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	415
実施例 60		(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-ニトロスチリル]-3,4-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 塩酸塩	434.2
実施例 61		(E)-5-[2-(4-tert-ブチル-ベンジルチオ)-スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	440 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 62		(E)-5-[2-[3-(トリフルオロメチル)ベンジルチオ]-スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	452 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 63		(E)-5-[4-ブロモ-2-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩	496 (M <sup>+</sup> ; EI)

10

20

30

実施例 64		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルチオ)-2-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	458.0
実施例 65		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-(2-ペンチルチオスチリル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン	365.3

10

20

30

40

50

## 【0123】

## 実施例 66

(E)-5-[2-クロロ-6-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩

2-フルオロベンズアルデヒドを2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒドで置き換え、ベンジルメルカプタンを4-クロロベンジルメルカプタンで置き換えることによって、実施例53に記載したのと同様に、(E)-5-[2-クロロ-6-(4-クロロベンジルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩を得た；MS : m/e 452 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0124】

## 実施例 67

2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-メチル-4-ニトロアニリン二塩酸塩

(実施例1に記載したように合成した)145mg (0.47ミリモル)の(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルのテトラヒドロフラン3mlの溶液に、33mg (0.82ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)を添加した。5分後、133mg (0.49ミリモル)の2-(ベンジルメチルアミノ)-5-ニトロベンズアルデヒドを添加し、混合物を0.7時間攪拌した。2%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.25mlで処理した。溶媒を蒸発させて、228mgの2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-メチル-4-ニトロアニリン二塩酸塩をオレンジ色固体として得た；MS : m/e 427 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0125】

出発物質は以下のように合成した：

ジメチルホルムアミド中に300mg (1.62ミリモル)の2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド、196mg (1.62ミリモル)のN-ベンジルメチルアミンおよび268mg (1.94ミリモル)の炭酸カリウムを含む混合物を80にて5時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水および酢酸エチルに分配させた(2回)。合わせた有機層を蒸発させ、25%酢酸エチル/石油エーテル(40-60)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、290mgの2-(ベンジルメチルアミノ)-5-ニトロベンズアルデヒドが黄色油状物として得られ、これは放置すると固化した；MS : m/e 270.9 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0126】

## 実施例68

(E)-4-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニルチオ]アセトアニリドニ塩酸塩

2.5mlのジメチルホルムアミド中に56mgの2-フルオロベンズアルデヒド(0.45ミリモル)および75mg(0.45ミリモル)の4-アセトアミドチオフェノールを含む混合物に、62mgの炭酸カリウムを添加した。混合物を65にて0.75時間加熱し、次いで冷却した。混合物に、112mg(0.36ミリモル)の(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例1に記載したように合成)を添加し、続いて、25mg(0.63ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)を添加した。混合物を1時間攪拌した。1~6%メタノール/酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.15mlで処理した。溶媒を蒸発させると20mgの赤色ガム状物が残り、これをメタノール/アセトン/石油エーテル(40-60)から再結晶して、2mgの(E)-4-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェニルチオ]アセトアニリドニ塩酸塩を暗赤色粉末として得た; MS: m/e 428 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0127】

実施例1に記載したのと同様にして、(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例1に記載したように合成したもの)、および実施例68と同様に合成した適切なアルデヒドから出発し、表9に示した化合物も合成した。

## 【0128】

## 【表12】

表 9

実施例 69		(E)-5-[2-(4- クロフェノキシ)スチリル]- 2,3-ジヒドロ-1-メチル- 1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	388 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 70		(E)-2,3-ジヒドロ-1- メチル-5-[2-(2- ナフチルオキシ)-5- ニトロスチリル]-1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	449 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 71		(E)-2,3-ジヒドロ-1- メチル-5-[2-(1- ナフチルオキシ)-5- ニトロスチリル]-1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	450 (M <sup>+</sup> )
実施例 72		(E)-2,3-ジヒドロ-1- メチル-5-(2-p- トリルチオスチリル)-1H-1,4- ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	385
実施例 73		(E)-2,3-ジヒドロ-5-[2-(4- メトキフェニル- チオ)スチリル]-1-メチル- 1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	400 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 74		(E)-2,3-ジヒドロ-1- メチル-5-[2-(2- ナフチルチオ)スチリル]- 1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	420 (M <sup>+</sup> ; EI)

【 0 1 2 9 】

40

## 実施例 75

(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-[(2-ナフチル)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

3 m l のテトラヒドロフラン中に 5 5 m g (0.45 ミリモル) の 2-ヒドロキシベンズアルデヒドおよび 9 9 m g (0.45 ミリモル) の 2-ブロモメチルナフタレンを含む混合物に、1 2 4 m g (0.90 ミリモル) の炭酸カリウムを添加した。混合物を 6 5 にて 1 8 時間加熱し、その後、1 1 2 m g (0.36 ミリモル) の (1-メチル-1,2,3,4-テトロヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステル(実施例 1 に記載したように合成)を添加し、続いて、2 5 m g (0.63 ミリモル) の水素化ナトリウム(鉱油中 60 % 分散)を添加した。混合物を 1 8

50

時間攪拌した。2%メタノール/酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって混合物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.15mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール/酢酸エチル/エーテルから再結晶して、63mgの(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-[(2-ナフチル)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩をオレンジ色固体として得た; MS: e/z 419 [M+S]<sup>+</sup>。

## 【0130】

実施例75に記載したのと同様に、(1-メチル-1,2,3,4-テトロヒドロベンゾ[1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例1に記載したように合成した)、および実施例75と同様に合成した適切なアルデヒドから出発し、表10に示した化合物も合成した。 10

## 【0131】

## 【表13】

表10

化合物	構造	名称	MS(ES) (M+H) <sup>+</sup>
実施例 76		(E)-5-[2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	437

実施例 77		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[2-(4-ニトロベンジルオキシ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	413 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 78		(E)-5-[2-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	334 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 79		(E)-5-(2-ベンジルオキシ-スチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	369 20
実施例 80		(E)-5-[2-(4-クロロ-ベンジルオキシ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	402 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 81		(E)-4-(4-クロロベンジルオキシ)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N,N-ジエチルアニリン 二塩酸塩	474 30

【 0 1 3 2 】

実施例 82

(E)-4-ベンジルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリン二塩酸塩

8 m l のテトラヒドロフランおよび 8 m l のエタノール中の 2 1 5 m g (0.50 ミリモル) の (実施例 15 に記載したように合成した) (E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩に、3 8 0 m g (0.90 ミリモル) の塩化スズ (II) および 0.48 m l の濃塩酸を添加した。混合物を 60 ℃ にて 7 時間加熱した。溶液を半分の容量まで減らし、5 0 m l の飽和炭酸水素ナトリウム溶液および 1 0 0 m l および 5 0 m l のジクロロメタンに分配させた。合わせた有機相を乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濾過し、蒸発させた。2

40

10

20

30

50

~ 5 %メタノール / ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、4 Mの塩化水素 / ジオキサン溶液0.30 mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール / エーテルから再結晶して、46 mgの(E)-4-ベンジルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリンニ塩酸塩を暗赤色結晶として得た；MS : m/e 400 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0133】

## 実施例83

(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-4-(3-フェニルプロピルチオ)アニリン塩酸塩

10

実施例82と同様にして、(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[5-ニトロ-2-(3-フェニルプロピルチオ)スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン(実施例75に記載されたように合成)から、(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-4-(3-フェニルプロピルチオ)アニリン塩酸塩を暗赤色固体として得た；MS : m/e 428.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0134】

## 実施例84

(E)-2-アセトアミド-4-ベンジルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アセトアニリドニ塩酸塩

20

5 mlのジメチルホルムアミド中に58 mg(0.114ミリモル)の(実施例82に記載されたように合成した)(E)-4-ベンジルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アニリンニ塩酸塩、20 mg(0.171ミリモル)のN-アセチルグリシンおよび1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを含む混合物に、44 mg(0.228ミリモル)の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を添加した。混合物を4時間攪拌した。溶媒を除去し、5~20%メタノール / ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、4 Mの塩化水素 / ジオキサン溶液0.10 mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトン / メタノール / ジエチルエーテルから再結晶して、10 mgの(E)-2-アセトアミド-4-ベンジルチオ-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]アセトアニリドニ塩酸塩を黄色固体として得た；MS : m/e 499 (M<sup>+</sup>)。

30

## 【0135】

## 実施例85

(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(2-ピリジル)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩

4 mlのテトラヒドロフラン中に74 mg(0.266ミリモル)の(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノールおよび29 mg(0.266ミリモル)の2-ピリジルメタノールを含む混合物に、ポリマーに担持されたトリフェニルホスフィン134 mg(0.40ミリモル)、続いて、91 mg(0.40ミリモル)のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートを添加した。19時間後、さらに134 mg(0.40ミリモル)のポリマー担持トリフェニルホスフィンを添加し、混合物を72時間攪拌した。混合物を濾過し、5%メタノール / 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー(20 g IST 予備充填カラム)によって生成物を精製し、4 Mの塩化水素 / ジオキサン溶液0.15 mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥して、26 mgの(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(2-ピリジル)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩を暗赤色固体として得た；MS : m/e 370 [M+H]<sup>+</sup>。

40

実施例1と同様にして、3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを2-ヒドロキシベンズア

50

ルデヒドと置き換え、出発物質である (E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノールを合成した。

【0136】

実施例85に記載したのと同様にして、(E)-3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノールおよび適切なアルコールから出発し、表11に示した化合物も合成した。

【0137】

【表14】

表 11

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
実施例 86		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(3-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	370
実施例 87		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(4-ピリジル)メトキシ]-スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	370
実施例 88		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[3-[(5-メチル-3-イソキサゾール)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	374
実施例 89		(E)-5-[3-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]スチリル]-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン 二塩酸塩	448 (M <sup>+</sup> ; EI)

10

20

30

40

実施例 90		(E)-5-[2,3-ジヒドロ-3-(4-メトキ-ベンジルオキシ)スチリル]-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-塩酸塩	398 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 91		メチル (E)-4-[[3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノキシ]-メチル]ベンゾアート-2-塩酸塩	426 (M <sup>+</sup> ; EI)
実施例 92		(E)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-[(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メトキシ]スチリル]-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-塩酸塩	387
実施例 93		(E)-4'-[[3-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]フェノキシ]-メチル]アセトアニリド-2-塩酸塩	426

【 0 1 3 8 】

実施例 94

(E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-塩酸塩  
 2.5 ml のジメチルホルムアミド中に 5.6 mg (0.45 ミリモル) の 2-フルオロベニズアルデヒドおよび 6.4 mg (5.0 ミリモル) の 4-クロロフェノールを含む混合物に、7.5 mg (0.54 ミリモル) の炭酸水素ナトリウムを添加した。混合物を 95 °C にて 18 時間加熱した。周囲温度にて、混合物に、11.8 mg (0.36 ミリモル) の (8-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステル、続いて、2.5 mg (0.63 ミリモル) の水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。混合物を 1.2 ml の水および 3 × 4 ml のジクロロメタンに分配させた。合わせた有機部分を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、蒸発させた。酢酸エチルで溶出するカラム

10

20

30

40

50

クロマトグラフィー (20 g I S T 予備充填カラム) によって生成物を精製し、4 M の塩化水素 / ジオキサン溶液 0.15 ml で処理した。溶媒を蒸発させると赤色ガム状物が得られ、これをアセトン / 酢酸エチル / ジエチルエーテルから再結晶して、17 mg の (E)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た; M S : m / e 452 (M<sup>+</sup>)。

## 【0139】

出発物質 (8-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルは、2-フルオロ安息香酸を 2,4-ジフルオロ安息香酸で置き換えることによって、実施例 1 に記載したように、(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルと同様にして合成した。

## 【0140】

## 実施例 9 5

(E)-5-[3-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルチオ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩 3 ml のテトラヒドロフラン中に 71 mg (0.45 ミリモル) の 3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドおよび 96 mg (0.45 ミリモル) の 3,4-ジクロロベンジルメルカプタンを含む混合物に、22 mg の水素化ナトリウム (鉛油中 60% 分散) を添加した。3 時間後、(実施例 9 4 に記載したように合成した) 118 mg (0.36 ミリモル) の (8-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを、続いて、25 mg (0.63 ミリモル) の水素化ナトリウム (鉛油中 60% 分散) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー (20 g I S T 予備充填カラム) によって生成物を精製し、4 M の塩化水素 / ジオキサン溶液 0.15 ml で処理した。溶媒を蒸発させて 113 mg のオレンジ色ガム状物を得、これをメタノール / アセトン / 石油エーテル (40-60) から再結晶して、44 mg の (E)-5-[3-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルチオ)スチリル]-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩をオレンジ色固体として得た; M S : m / e 402 (M<sup>+</sup>)。

## 【0141】

## 実施例 9 6

(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩 3,4-ジクロロベンジルメルカプタンをベンジルメルカプタンで、および 3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドを 2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えることによって、実施例 9 5 に記載したのと同様にして、(E)-5-(2-ベンジルチオスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を得た; M S : m / e 504 (M<sup>+</sup>)。

## 【0142】

## 実施例 9 7

(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩 (1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを (実施例 9 4 に記載したように合成した) (8-フルオロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルで、および 3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを 2-ベンジルチオ-5-ニトロベンゾアルデヒドで置き換えることによって、実施例 1 と同様にして、(E)-5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼ

10

20

30

40

50

ピンニ塩酸塩を得た；MS：m/e 448 (M<sup>+</sup> H)。

【0143】

実施例98

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩 100mg (0.24ミリモル) の [8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル] ホスホン酸ジエチルエステルを含む2mlのテトラヒドロフランに、17mg (0.42ミリモル) の水素化ナトリウム(鉛油中60%分散)を添加した。10分後、44mg (0.25ミリモル) の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を3時間攪拌した。1%メタノール/酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー (20g IST予備充填カラム) によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させて赤色ガム状物が残り、これを酢酸エチルから再結晶して、25mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩をオレンジ色固体として得た；MS：m/e 436 (M<sup>+</sup>)。

【0144】

出発物質は以下のように合成した：

(実施例41に記載したように合成した) 300mg (0.77ミリモル) の (8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを含むジオキサン1mlに、123mg (0.81ミリモル) の3-メトキシフェニルボロン酸、7.8mg (0.028ミリモル) のトリシクロヘキシルホスфин、10.5mg (0.012ミリモル) のトリス(ジベンジリデンアセトン) パラジウム(0) および141mg のフッ化セシウムを添加した。混合物を80にて6時間加熱した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配させた。有機相を蒸発させ、アセトン-石油エーテル(40-60) (1:2) で溶出するカラムクロマトグラフィー (20g IST予備充填カラム) によって生成物を精製して、217mg の [8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル] ホスホン酸ジエチルエステルを黄色ガム状物として得た；MS：m/e 417 (M<sup>+</sup>)。

【0145】

実施例99

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩 105mg (0.25ミリモル) の (1-メチル-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを含むテトラヒドロフラン2mlに、18mg (0.42ミリモル) の水素化ナトリウム(鉛油中60%分散)を添加した。10分後、112mg (0.64ミリモル) の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を18時間攪拌した。2%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー (50g IST予備充填カラム) によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.15mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトン/石油エーテル(40-60) から再結晶して、40mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩をオレンジ色固体として得た；MS：m/e 406 (M<sup>+</sup>)。

【0146】

出発物質を以下のように合成した：

(実施例48に記載したように合成した) 286mg (0.83ミリモル) の (8-クロロ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを含む1mlのジオキサンに、106m

10

20

30

40

50

g (0.87ミリモル) のフェニルボロン酸、8.4mg (0.03ミリモル) のトリシクロヘキシルホスフィン、11.5mg (0.013ミリモル) のトリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)および152mg のフッ化セシウムを添加した。混合物を80にて14時間加熱した。アセトン-石油エーテル(40-60) (1:2) で溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって混合物を精製して、227mg の(1-メチル-8-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを黄色油状物として得た; MS: m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0147】

## 実施例100

(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩(実施例98に記載したように合成した)112mg (0.27ミリモル)の[8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル]ホスホン酸ジエチルエステルを含む2mlのテトラヒドロフランに、19mg (0.47ミリモル)の水素化ナトリウム(鉛油中60%分散)を添加した。10分後、70mg (0.28ミリモル)の2-(4-クロロフェニルチオ)ベンズアルデヒドを添加し、混合物を3時間攪拌した。1%メタノール/酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させてオレンジ色のガム状物が得られ、これを酢酸エチルから再結晶して、10mg の(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-8-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩を赤色固体として得た; MS: m/e 510 (M<sup>+</sup>)。

## 【0148】

## 実施例101

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-チエニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩105mg (0.27ミリモル)の(1-メチル-8-チオフェン-3-イル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを含む2mlのテトラヒドロフランに、19mg (0.47ミリモル)の水素化ナトリウム(鉛油中60%分散)を添加した。10分後、49mg (0.28ミリモル)の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を3時間攪拌した。1%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー(20g IST予備充填カラム)によって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.15mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトンから再結晶して、75mg の(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-チエニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピンニ塩酸塩をオレンジ色固体として得た; MS: 412 (M<sup>+</sup>)。

## 【0149】

出発物質は以下のように合成した:

300mg (0.77ミリモル)の(8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステル(実施例41に記載したように合成)を含む2mlのジオキサンに、116mg (0.81ミリモル)のチオフェン-3-ボロン酸、8mg (0.028ミリモル)のトリシクロヘキシルホスフィン、10.8mg (0.012ミリモル)のトリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)および140mg のフッ化セシウムを添加した。混合物を80にて6時間加熱した。混合物を酢酸エチルおよび水に分配させた。有機相を蒸発させ、アセトン-石油エーテル(40-60) (1:3) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製して、185mg の(1-メチル-8-チオフェン-3-

10

20

30

40

50

イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル) ホスホン酸ジエチルエステルを黄色ガム状物として得た; MS : m / e 393 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0150】

## 実施例 102

( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩

( 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステルを、( 実施例 45 に記載されたように合成した ) ( 9 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステルで置き換え、およびチオフェン - 3 - ボロン酸をフェニルボロン酸で置き換えることによって、実施例 101 と同様にして、( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩を赤色泡状物として得た; MS : m / e 393 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0151】

## 実施例 103

( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩

( 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステルを、( 実施例 45 に記載したように合成した ) ( 9 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステルで置き換え、およびチオフェン - 3 - ボロン酸を 4 - メトキシフェニルボロン酸で置き換えることによって、実施例 101 と同様にして、( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩を赤色泡状物として得た; MS : m / e 423 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0152】

## 実施例 104

( E ) - 5 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) スチリル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - ( 3 - チエニル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンニ塩酸塩

105 mg ( 0 . 27 ミリモル ) の ( 1 - メチル - 8 - チオフェン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステル ( 実施例 101 に記載したように合成 ) を含む 2 ml のテトラヒドロフランに、19 mg ( 0 . 47 ミリモル ) の水素化ナトリウム ( 鉛油中 60 % 分散 ) を添加した。10 分後、70 mg ( 0 . 28 ミリモル ) の 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を 3 時間攪拌した。1 % メタノール / ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィー ( 20 g I S T 予備充填カラム ) によって生成物を精製し、4 M の塩化水素 / ジオキサン溶液 0 . 15 ml で処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルから再結晶して、32 mg の ( E ) - 5 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) スチリル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - ( 3 - チエニル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンニ塩酸塩をオレンジ色固体として得た; MS : m / e 486 ( M <sup>+</sup> )。

## 【0153】

## 実施例 105

( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - ビニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンニ塩酸塩

( 実施例 41 に記載したように合成した ) 123 mg ( 0 . 32 ミリモル ) の ( 8 - ブロモ - 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 5 - イリデンメチル ) ホスホン酸ジエチルエステルを含む 2 ml のジオキサンに、120 mg ( 0 . 38 ミリモル ) のビニルトリプチルスタンナン、続いて、11 . 1 mg ( 0 . 0 10

16ミリモル)のジクロロピストリフェニルホスフィンパラジウム(II)を添加した。混合物を80にて18時間加熱した。混合物に、周囲温度にて22mg(0.55ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)を添加した。5分後、57mg(0.33ミリモル)の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを添加し、混合物を18時間攪拌した。溶媒を除去し、1~4%メタノール/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトン/石油エーテル(40-60)で溶解させた。溶媒を除去して、25mgの(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ビニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た; MS: 357(M<sup>+</sup>)。

10

## 【0154】

## 実施例106

(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-8-(2-フリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

(実施例41に記載したように合成した)123mg(0.32ミリモル)の(8-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イリデンメチル)ホスホン酸ジエチルエステルを含む2mlのジオキサンに、135mg(0.38ミリモル)の2-(トリブチルスタンニル)フラン、続いて11.1mg(0.016ミリモル)のジクロロピストリフェニルホスフィンパラジウム(II)を添加した。混合物を80にて18時間加熱した。周囲温度にて、混合物に55mg(1.37ミリモル)の水素化ナトリウム(鉱油中60%分散)を添加した。5分後、82mg(0.33ミリモル)の2-(4-クロロフェニルチオ)ベンズアルデヒドを添加し、混合物を18時間攪拌した。溶媒を除去し、24~40%アセトン/石油エーテル(40-60)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製し、4Mの塩化水素/ジオキサン溶液0.10mlで処理した。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトン/石油エーテル(40-60)で溶解させた。溶媒を除去し、残渣をアセトン/石油エーテル(40-60)から再結晶して、63mgの(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-8-(2-フリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色結晶として得た; MS: m/e 471(M<sup>+</sup>)。

20

## 【0155】

## 実施例107

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オン

65mg(0.14ミリモル)の(E)-N-[(N-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)アクリロイル]フェニル]-N-メチルカルバモイル)メチル]ピバルアミドを、塩化水素で飽和させた5mlの酢酸エチルに溶解させ、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を5mlのメタノールに溶解させ、40mg(0.04ミリモル)のトリエチルアミンを添加した。2時間後、室温にて、溶媒を蒸発によって除去し、残渣を溶出のために酢酸エチル/ペトロール2:1を用いてシリカゲル上でのクロマトグラフィー精製した。33mgの(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン-2-オンを淡黄色泡状物として得た。MS: m/e 344.9 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0156】

出発物質は以下のように合成した:

i) 404mg(2ミリモル)の臭化ブロモアセチルを、攪拌下の氷冷した298mg(2ミリモル)の2-(メチルアミノ)アセトフェノンのジクロロメタン5ml溶液に添加した。混合物を20分間攪拌し、次いで、2mlの1M水酸化ナトリウム溶液を添加し、攪拌をさらに15分間継続した。得られた溶液を2M塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固して、2.1gの2-アセチル-2-ブロモ-N-メチルアセトアニリドを粘性ガム状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (40

40

50

0 0 M H z C D C 1<sub>3</sub> ) : 2 . 5 4 ( 3 H , s ) , 3 . 1 6 ( 3 H , s ) ,  
 3 . 4 5 - 3 . 5 2 ( 2 H , q ) , 7 . 3 4 ( 1 H , d d ) , 7 . 4 8 ( 1 H ,  
 d t ) , 7 . 5 6 ( 1 H , d t ) , 7 . 7 7 ( 1 H , d d )

## 【 0 1 5 7 】

i i ) 2 . 0 5 g ( 7 . 5 9 ミリモル ) の 2 - アセチル - 2 - ブロモ - N - メチルアセトアニリドおよび 2 g ( 3 0 . 7 7 ミリモル ) の アジ化ナトリウムを、室温にて、4 時間、2 0 m l のジメチルホルムアミド中で攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固し、溶出のための酢酸エチル / ペトロール 5 : 3 を用いて残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。9 1 0 m g の 2 - アセチル - 2 - アジド - N - メチルアセトアニリドを無色ガム状物として得た。MS : m / e 2 3 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。 10

## 【 0 1 5 8 】

i i i ) 1 . 8 g ( 7 . 7 6 ミリモル ) の 2 - アセチル - 2 - アジド - N - メチルアセトアニリドおよび 2 g ( 9 . 1 7 ミリモル ) のジ - t e r t - ブチルジカルボナートを、5 0 m l の酢酸エチル中にて、2 5 0 m g の 1 0 % パラジウム炭素で 4 5 分間水素化した。混合物を濾過し、蒸発乾固し、5 m l のジクロロメタンで溶解させ、室温にて 2 4 時間放置した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣をジエチルエーテル / ペトロール ( 1 : 1 ) で粉碎し、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、酢酸エチル / ペトロール ( 5 5 : 4 5 ) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製し、1 7 1 m g の N - [ [ N - ( 2 - アセチルフェニル ) - N - メチルカルバモイル ] メチル ] ピバルアミドをガム状物として得た。MS : m / e 3 0 7 [ M + H ]<sup>+</sup>。 20

## 【 0 1 5 9 】

i v ) 5 滴の 3 M 水酸化ナトリウム溶液を、3 m l のメタノール中に 1 6 0 m g ( 0 . 5 2 ミリモル ) の N - [ [ N - ( 2 - アセチルフェニル ) - N - メチルカルバモイル ] メチル ] ピバルアミドおよび 1 0 0 m g ( 0 . 5 7 ミリモル ) の 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを含む混合物に添加した。室温で 1 時間後、溶媒を蒸発によって除去し、溶出のために酢酸エチル / ペトロール ( 5 5 : 4 5 ) を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。6 5 m g の ( E ) - N - [ [ N - [ 2 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アクリロイル ] フェニル ] - N - メチルカルバモイル ] メチル ] ピバルアミドを黄色ガム状物として得た。MS : m / e 4 6 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。 30

## 【 0 1 6 0 】

## 実施例 1 0 8

( E ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 5 - スチリル - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン

2 - ( メチルアミノ ) アセトフェノンを 2 - アミノアセトフェノンで、および 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドをベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例 1 0 7 と同様にして、( E ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 5 - スチリル - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オンをオフホワイト色の固体として得た；MS : m / e 2 6 3 . 4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 6 1 】

## 実施例 1 0 9

( E ) - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロスチリル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン

2 - ( メチルアミノ ) アセトフェノンを 2 - アミノアセトフェノンで、および 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを 2 , 3 - ジクロロベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例 1 0 7 と同様にして、( E ) - 5 - ( 2 , 3 - ジクロロスチリル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンを淡黄色固体として得た；MS : m / e 3 3 1 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。 40

## 【 0 1 6 2 】

## 実施例 1 1 0

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

2-(メチルアミノ)アセトフェノンを2-アミノアセトフェノンで置き換える以外は実施例107と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンをオフホワイト色の固体として得た；MS：m/e 331.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0163】

実施例111

(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩

3,4-ジクロロベンズアルデヒドを2-(4-クロロフェニルチオ)ベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例107と同様にして、(E)-5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩を赤色固体として得た；MS：m/e 391.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0164】

実施例112

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンニ塩酸塩

1.3g(4.41ミリモル)の(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)プロペノンを、5m1のエチレンジアミンおよび10m1のピリジンの混合液中で17時間還流した。溶媒を蒸発によって除去し、溶出のためのジクロロメタン/メタノール(92:8)を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。生成物を酢酸エチルおよび2M塩酸の混合物に添加し、固体を濾取し、エタノール/アセトンから再結晶して、35mgの(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンニ塩酸塩を赤色固体として得た。MS：m/e 316.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0165】

出発物質は以下のように合成した：

0.2m1の3M水酸化ナトリウム溶液を、20m1のエタノール中に1.38g(10ミリモル)の2-フルオロアセトフェノンおよび1.75g(10ミリモル)の3,4-ジクロロベンズアルデヒドを含む溶液に添加した。30分後、固体を濾取し、エタノールおよびペトロールで洗浄して、1.49gの(E)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)プロペノンを白色固体として得た。1H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>) 7.08-7.58 (8H, m), 7.75-7.85 (1H, d t)

【0166】

実施例113

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンニ塩酸塩

エチレンジアミンをN-メチルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例112と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンニ塩酸塩を赤色固体として得た；MS：m/e 331 [M+H]<sup>+</sup>。

【0167】

実施例114

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(テトラヒドロ-2(RS)-ピラニルオキシ)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン

2-フルオロアセトフェノンを2-フルオロ-4-(RS)-ピラニルオキシアセトフェノンで、およびエチレンジアミンをN-メチルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例112と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ

10

20

30

40

50

- 8 - ( テトラヒドロ - 2 ( R S ) - ピラニルオキシ ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンを暗赤色固体として得た ; M S : m / e 431.2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0168 】

実施例 115

( E ) - 5 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) スチリル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 8 - ( テトラヒドロ - 2 ( R S ) - ピラニルオキシ ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン

2 - フルオロアセトフェノンを 2 - フルオロ - 4 - ( R S ) - ピラニルオキシアセトフェノンで、エチレンジアミンを N - メチルエチレンジアミンで、および 3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) ベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、( E ) - 5 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) スチリル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 8 - ( テトラヒドロ - 2 ( R S ) - ピラニルオキシ ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピンを黄色泡状物として得た ; M S : m / e 505.2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0169 】

実施例 116

( E ) - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - イル ] カルバミン酸 t e r t - プチル

2 - フルオロアセトフェノンを ( 3 - アセチル - 4 - フルオロフェニル ) カルバミン酸 t e r t - プチルエステルで、およびエチレンジアミンを N - メチルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、( E ) - [ 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - イル ] カルバミン酸 t e r t プチルを淡褐色固体として得た ; M S : m / e 446.2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0170 】

該 ( 3 - アセチル - 4 - フルオロフェニル ) カルバミン酸 t e r t - プチルエステル出発物質は以下のように合成した。

1 . 19 g ( 7 . 77 ミリモル ) の 1 - ( 5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル ) エタノンの乾燥テトラヒドロフラン 18 ml 溶液に、室温にて、窒素雰囲気下で、1 . 86 g ( 8 . 54 モル ) の t e r t - プチルジカルボナートを添加した。溶液を室温にて 28 時間攪拌し、続いて、45 ℃ にて 17 時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解させ、炭酸水素ナトリウム溶液で溶液を洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固し、溶出のための酢酸エチル / ペトロール 4 : 1 を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。1 . 45 g の ( 3 - アセチル - 4 - フルオロフェニル ) カルバミン酸 t e r t - プチルエステルを得た ; M S : m / e 271 [ M + C H <sub>3</sub> C N ] <sup>+</sup> 。

【 0171 】

実施例 117

( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 1 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

エチレンジアミンを N - エチルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 1 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色固体として得た ; M S : m / e 344.9 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0172 】

実施例 118

( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - プロピル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

エチレンジアミンを N - プロピルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、( E ) - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - プロピ

10

20

30

40

50

ル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を暗赤色固体として得た ; M S : m / e 359 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0173】

## 実施例 119

(E) - 1 - ベンジル - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

エチレンジアミンをN - ベンジルエチレンジアミンで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、(E) - 1 - ベンジル - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た ; M S : m / e 406.9 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0174】

## 実施例 120

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - エタノール二塩酸塩

エチレンジアミンを2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノールで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - エタノール二塩酸塩を赤色固体として得た ; M S : m / e 360.9 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0175】

## 実施例 121

(E) - 5 - [2 - (4 - クロロフェニルチオ)スチリル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

エチレンジアミンをN - メチルエチレンジアミンで、および3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドを2 - (4 - クロロフェニルチオ)ベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、(E) - 5 - [2 - (4 - クロロフェニルチオ)スチリル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た ; M S : m / e 405 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0176】

## 実施例 122

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

エチレンジアミンをN - メチルエチレンジアミンで、および2 - フルオロアセトフェノンを2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチルアセトフェノンで置き換える以外は実施例 112 と同様にして、(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を淡オレンジ色固体として得た ; M S : m / e 398.9 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0177】

## 実施例 123

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

1.475 g (5ミリモル)の(E) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロフェニル)プロペノンおよび1.1 g (5.45ミリモル)のN - [2 - (イソプロピルアミノ)エチル]ピバルアミドの混合物を10 ml のピリジン中で6時間還流した。蒸発によって溶媒を除去し、残渣を水および酢酸エチルに溶解させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固させ、エタノールで粉碎し、濾過した。蒸発の後、濾液を、溶出用に酢酸エチル / ペトロール (1 : 4) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製し、次いで、ジクロロメタン / メタノール (49 : 1) を用いて再度クロマトグラフィー精製して、26 mg の黄色ガム状物が得られ、これを、50 mg (0.26ミリモル)の4 - トルエンスルホン酸のアセトニトリル 5 ml 溶液に添加し、30秒間還流した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を5 ml のメタノールに溶解させ、50 mg (0.50

40

50

5ミリモル)のトリエチルアミンを添加した。1分間還流した後、溶媒を除去し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および酢酸エチルに溶解させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固させ、残渣を、溶出用の酢酸エチルを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素の酢酸エチル溶液に溶解させ、蒸発乾固し、小容量の酢酸エチルに再度溶解させ、結晶化させた。7mgの(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-イソプロピル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩をオレンジ色固体として得た; MS: m/e 359 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0178】

出発物質は以下のように合成した。

6.54g(30ミリモル)のジ-tert-ブチルジカルボナートを含む30m1のテトラヒドロフランを、5.1g(50ミリモル)のN-イソプロピルエチレンジアミンのテトラヒドロフラン100m1氷冷溶液に攪拌下で30分間にわたって滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルおよび水に溶解させ、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固し、溶出用にジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。3.6gのN-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ピバルアミドを無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (6H, d), 1.41 (9H, s), 2.69 (2H, t), 2.75 (1H, m), 3.18 (2H, q), 4.92 (1H, br. s)

## 【0179】

## 実施例124

(E)-1-アセチル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩

50mg(0.158ミリモル)の(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンを、80まで加熱することによって、0.1m1の無水酢酸および1m1のピリジンの混合液に溶解させた。混合物を30分間冷却し、次いで、蒸発乾固し、残渣を水および酢酸エチルに溶解させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固し、残渣を、溶出用に酢酸エチルを用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素の酢酸エチル溶液に溶解させ、蒸発乾固し、残渣を小容量のアセトンに溶解させ、結晶化した。12mgの(E)-1-アセチル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た; MS: m/e 358.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0180】

## 実施例125

(E)-1-ベンゾイル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩

無水酢酸を無水安息香酸で置き換える以外は実施例124と同様にして、(E)-1-ベンゾイル-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た; MS: m/e 420.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0181】

## 実施例126

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-(4-ニトロベンジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン二塩酸塩

117mg(0.3ミリモル)の(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、70mg(0.32ミリモル)の臭化4-ニトロベンジルおよび127mg(1.2ミリモル)の炭酸ナトリウムの混合物を、3m1のエタノール中にて、70にて18時間加熱した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。溶出用に

10

20

30

40

50

酢酸エチル / ペトロール (3 : 1) 、ジクロロメタン / メタノール (97 : 3) および酢酸エチル / ペトロール (9 : 1) を用いてシリカゲル上で残渣を 3 回クロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素のメタノール溶液に溶解させ、蒸発乾固し、残渣をジエチルエーテルで粉碎して、12 mg の (E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を得た ; MS : m / e 451.9 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0182】

## 実施例 127

(E) - 4 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル二塩酸塩

10

臭化 4 - ニトロベンジルを 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチルで置き換える以外は実施例 126 と同様にして、(E) - 4 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル二塩酸塩を赤色固体として得た ; MS : m / e 465 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0183】

## 実施例 128

(E) - 3 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩

20

臭化 4 - ニトロベンジルを 3 - (プロモメチル) 安息香酸メチルで置き換える以外は実施例 126 と同様にして、(E) - 3 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩を暗いオレンジ色固体として得た ; MS : m / e 465.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0184】

## 実施例 129

(E) - 2 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩

30

臭化 4 - ニトロベンジルを 2 - (プロモメチル) 安息香酸メチルで置き換える以外は実施例 126 と同様にして、(E) - 2 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩を暗いオレンジ色固体として得た ; MS : m / e 465.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0185】

## 実施例 130

(E) - 4 - [(5 - [2 - (4 - クロロフェニルチオ) スチリル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩

40

臭化 4 - ニトロベンジルを 4 - (プロモメチル) 安息香酸メチルで置き換え、かつ 3, 4 - ジクロロベンズアルデヒドを 2 - (4 - クロロフェニルチオ) ベンズアルデヒドで置き換える以外は実施例 126 と同様にして、(E) - 4 - [(5 - [2 - (4 - クロロフェニルチオ) スチリル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) メチル] 安息香酸メチル塩酸塩を暗いオレンジ色固体として得た ; MS : m / e 539.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0186】

## 実施例 131

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - [(2 - ナフチル) メチル] - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

50

臭化 4 - ニトロベンジルを 2 - (プロモメチル) ナフタレンで置き換える以外は実施例 126 と同様にして、(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - [(2 - ナフチル) メチル] - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た ; MS : m / e 457 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0187】

## 実施例 132

(E)-4-[[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸二塩酸塩

0.4mlの1M水酸化カリウム溶液を、80mg(0.17ミリモル)の(E)-4-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルのメタノール8ml溶液に添加した。混合物を60で4時間加熱し、次いで、室温で3日間放置した。さらに0.2mlの1M水酸化カリウム溶液を添加し、続いて、60で4時間加熱した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣をジエチルエーテルおよび水に溶解させた。水相を分離し、酢酸で酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、溶出用にジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(120:15:3:2)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。生成物を10mlのアセトンおよび0.2mlの濃塩酸の混合物に溶解させ、蒸発乾固し、残渣をジエチルエーテルで粉碎した。55mgの(E)-4-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸二塩酸塩を得た；MS:m/e 451 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0188】

## 実施例133

(E)-3-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩

(E)-4-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルを(E)-3-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルで置き換える以外は実施例132と同様にして、(E)-3-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩を暗赤色固体として得た；MS:m/e 451 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0189】

## 実施例134

(E)-2-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩

30

(E)-4-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルを(E)-2-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルで置き換える以外は実施例132と同様にして、(E)-2-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩を赤色固体として得た；MS:m/e 451.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0190】

## 実施例135

(E)-4-[(5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩

40

(E)-4-[(5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチルを(E)-4-[(5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸メチル塩酸塩で置き換える以外は実施例132と同様にして、(E)-4-[(5-[2-(4-クロロフェニルチオ)スチリル]-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル)メチル]安息香酸塩酸塩を暗いオレンジ色固体として得た；MS:m/e 525.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0191】

## 実施例136

50

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-N-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-カルボキシアミド 32 mg (0.1ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ-1,4-ジアゼピンおよび 10 mg (0.14ミリモル) のイソシアノ酸エチルの溶液を 85 ℃ にて 48 時間加熱し、さらに 10 mg のイソシアノ酸エチルを 6 時間後に添加し、再度 30 時間後に添加した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を溶出用にジクロロメタン/メタノール (19:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。生成物をジエチルエーテルから再結晶した。16 mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-N-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-カルボキシアミドをオフホワイト色の固体として得た；MS : m/e 310 87.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0192】

## 実施例 137

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸

0.5 ml の 1 M 水酸化ナトリウム溶液を、113 mg (0.28ミリモル) の (E)-2-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]酢酸エチルのエタノール 3 ml 溶液に添加し、混合物を室温で 1.5 時間放置した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を酢酸で酸性にすると、赤色ガム状物が分離した。該ガムを小容量のエタノールに溶解し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固して 88 mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸を赤色固体として得た；MS : m/e 374.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0193】

臭化 4-ニトロベンジルをプロモ酢酸エチルで置き換える以外は実施例 126 と同様にして出発物質を合成し、(E)-2-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]酢酸エチルをオレンジ色ガム状物として得た；MS : m/e 402.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0194】

## 実施例 138

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-N-(2-メトキシエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-アセトアミドニ塩酸塩 33 mg (0.088ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸、30 mg (0.157ミリモル) の 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、16 mg (0.105ミリモル) の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および 14 mg (0.187ミリモル) の 2-メトキシエチルアミンの混合物を 3 ml のジクロロメタン中で 3 時間攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。溶出用にジクロロメタン/メタノール (94:6)、ジクロロメタン/メタノール (92:8) および酢酸エチル/メタノール (9:1) を用いてシリカゲル上で 3 回、残渣をクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素の酢酸エチル溶液に溶解し、蒸発乾固し、残渣をジエチルエーテルで粉碎した。5 mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-N-(2-メトキシエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-アセトアミドニ塩酸塩を赤色固体として得た；MS : m/e 431.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0195】

## 実施例 139

(E)-6-(3,4-ジクロロスチリル)-4H-イミダゾ[1,5-a]ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチル

30

40

50

100 mg (2.5ミリモル) の 60% 水素化ナトリウム鉱油分散を、室温にて、窒素雰囲気下、728 mg (2.2ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンの無水ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に添加し、30分間攪拌した。混合物を -20 まで冷却し、431 mg (2.5ミリモル) のクロロリン酸ジエチルを添加し、-10 にて攪拌をさらに30分間継続し、その後、-78 にて、窒素雰囲気下、1.65 ml (3.3ミリモル) の 2 M リチウムジイソプロピルアミドを、375 mg (3.32ミリモル) のイソシアノ酢酸エチルの無水テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に添加することによって調整した溶液に加えた。得られた混合物を -78 にて 2 時間攪拌し、次いで、-30 まで加温し、180 mg (3ミリモル) の酢酸を添加し、続いて水および酢酸エチルを添加した。有機相を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。溶出用に酢酸エチル/メタノール (49:1) を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。生成物を 1 ml の酢酸エチルおよび 10 ml のジエチルエーテルに溶解させ、結晶化した。116 mg の (E)-6-(3,4-ジクロロスチリル)-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチルを淡褐色固体として得た; MS: m/e 425.9 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0196】

## 実施例 140

(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]安息香酸酢酸塩

2.2 ml の 2 M 水酸化カリウム溶液を、770 mg (2.41ミリモル) の (E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]安息香酸メチルのメタノール 22 ml 溶液に添加した。温度を 60 まで上昇させ、溶液を 3 時間攪拌した。2 ml の 2 M 水酸化カリウム溶液をさらに添加し、溶液をさらに 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を水に溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を酢酸で酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]安息香酸酢酸塩を赤色油状物として得た; MS: m/e 307.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0197】

出発物質は、3,4-ジフルオロベンズアルデヒドをメチル 4-ホルミルベンゾエートで置き換えて実施例 1 と同様に合成した。

## 【0198】

## 実施例 141

(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩 50 mg (0.164ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-酢酸、38 mg (0.199ミリモル) の 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、27 mg (0.199ミリモル) の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物および 0.021 ml (0.145ミリモル) の 4-メトキシベンジルアミンの混合物を、5 ml のジクロロメタン中にて、室温にて 3 時間攪拌し、次いで、4 にて 54 時間放置した。溶液をジクロロメタンで希釈し、引き続いて、クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。順次溶出用にジクロロメタン/メタノール (98:2)、ジクロロメタン/メタノール (97:3) およびジクロロメタン/メタノール (95:5) を用いて残渣をシリカゲル上で 2 回クロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素のエーテル溶液に溶解し、蒸発乾固した。9 mg の (E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩を赤色油状物として得た; MS: m/e 426.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0199】

## 実施例142

(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩

4-メトキシベンジルアミンを3-メトキシベンジルアミンで置き換える以外は実施例141と同様にして、(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩を赤色油状物として得た；MS：m/e 426.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0200】

## 実施例143

(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩

4-メトキシベンジルアミンを2-メトキシベンジルアミンで置き換える以外は実施例141と同様にして、(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド塩酸塩を赤色油状物として得た；MS：m/e 426.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0201】

## 実施例144

(E)-[2-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]エチル]カルバミン酸tert-ブチル  
3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを[2-(4-ホルミルベンゾイルアミノ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルで置き換える以外は実施例1と同様にして、(E)-[2-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]エチル]カルバミン酸tert-ブチルを淡黄色ガラス状物として得た；MS：m/e 449.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0202】

出発物質は以下のように合成した。

## 【0203】

100mg (0.67ミリモル)の4-カルボキシベンズアルデヒド、153mg (0.798ミリモル)の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩および106mg (0.67ミリモル)のN-(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの混合物を、5mlのジクロロメタン中にて、室温で16時間攪拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、次いで、順に、クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。184mgの[2-(4-ホルミルベンゾイルアミノ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを無色油状物として得た；MS：m/e 316 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0204】

4-カルボキシベンズアルデヒドおよび適切なアミンから出発し、実施例144に記載したのと同様に、表12に示した化合物も合成した。

## 【0205】

## 【表15】

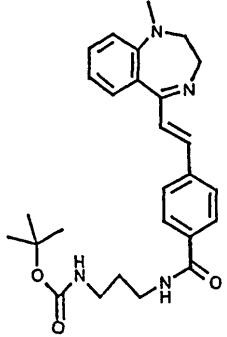
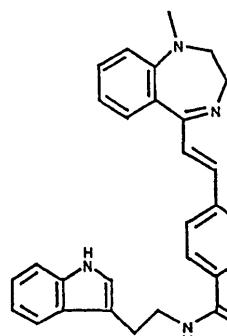
10

20

30

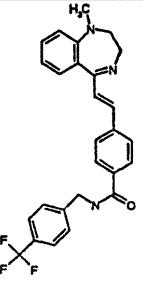
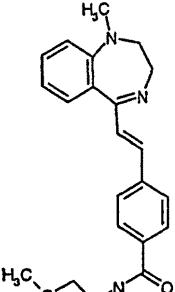
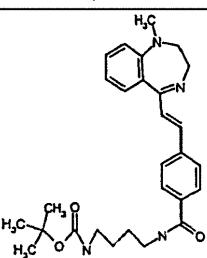
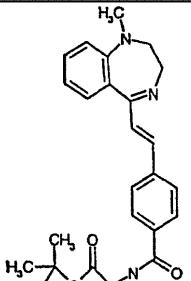
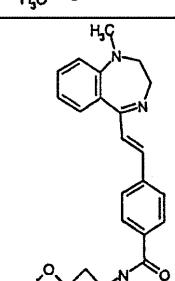
40

表 12

化合物	構造	名称	MS (ES) (M+H)+
実施例 145		tert-ブチル (E)-[3-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]プロピル]カルバミート	463.4
実施例 146		(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]ベンズアミド	449.1

10

20

実施例 147		(E)-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド	464.3
実施例 148		(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(2-メキシエチル)ベンズアミド	364.0
実施例 149		tert-ブチル (E)-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]ブチルカルバマート	477.1
実施例 150		tert-ブチル (E)-[4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]ベンズアミド]アセタート	306.1 (M+H-Boc)
実施例 151		(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-(3-メキシプロピル)ベンズアミド	378.3

10

20

30

40

実施例 152		(E)-4-[2-(2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-イル)ビニル]-N-[2-(4-スルファモイルフェニル)エチル]ベンズアミド	489.1
---------	--	---	-------

10

## 【0206】

## 実施例 153

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] 塩酸塩

塩化水素の飽和ジエチルエーテル溶液数滴を、15 mg (0.033ミリモル) の (E) - [2 - [4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] エチル] ] カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルの溶液に添加した。混合物を室温にて16時間攪拌し、得られた固体を濾取し、メタノールに溶解させ、蒸発させた。8 mg の N - (2 - アミノエチル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] 塩酸塩を暗赤色ガム状物として得た; MS : m / e 349.0 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0207】

## 実施例 154

(E) - N - (3 - アミノプロピル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩

(E) - [3 - [4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] プロピル] カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルから出発し、実施例 153 と同様にして、(E) - N - (3 - アミノプロピル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩を暗赤色ガラス状物として得た; MS : m / e 363.3 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0208】

## 実施例 155

(E) - N - (4 - アミノブチル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩

(E) - [4 - [4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] ブチル] カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルで出発し、実施例 153 と同様にして、(E) - N - (4 - アミノブチル) - 4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩を赤色ガラス状物として得た; MS : m / e 377.3 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0209】

## 実施例 156

4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩

(E) - [4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド] 酢酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルから出発し、実施例 153 と同様にして、4 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジア

50

ゼピン - 5 - イル) ビニル] ベンズアミド塩酸塩を暗赤色ガラス状物として得た ; MS : m / e 306.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0210】

## 実施例 157

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 8 - オール塩酸塩

7.4 mg (0.17ミリモル) の (E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 8 - (テトラヒドロ - 2 (RS) - ピラニルオキシ) - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン (実施例 114 において合成) のメタノール (5 ml) 溶液に、3.3 mg (0.17ミリモル) の p - トルエンスルホン酸を添加し、溶液を室温にて 1 時間攪拌した。さらに 3.3 mg (0.17ミリモル) の p - トルエンスルホン酸を添加し、溶液をさらに 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、残渣を水および酢酸エチルに分配させた。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。溶出用に最初にジクロロメタン / メタノール (95 : 5) を、および次にジクロロメタン / メタノール (9 : 1) を用いて残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素のエーテル溶液に溶解させ、蒸発乾固した。トリチュレーションの後、8 mg の (E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 8 - オール塩酸塩を暗いオレンジ色固体として得た ; MS : m / e 347.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0211】

## 実施例 158

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - (2 - テニルオキシ) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン

(実施例 157 に記載したように合成した) 5.0 mg (0.14ミリモル) の (E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 8 - オールの乾燥テトラヒドロフラン 5 ml の攪拌中の溶液に、0.014 ml (0.14ミリモル) のチオフェン - 2 - メタノールおよび 0.053 ml (0.21ミリモル) のトリブチルホスフィンを添加した。窒素雰囲気下で溶液を 0 まで冷却し、3.7 mg (0.21ミリモル) の 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) を添加した。混合物を室温まで加温し、次いで、16 時間攪拌した。0.053 ml (0.21ミリモル) のトリブチルホスフィンおよび 3.7 mg (0.21ミリモル) の 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) を添加し、混合物をさらに 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、次いで、溶出用にジクロロメタン / メタノール (98 : 2) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー精製した。4.2 mg の (E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - (2 - テニルオキシ) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピンをオレンジ色ガム状物として得た ; MS : m / e 442.8 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0212】

## 実施例 159

(E) - 4 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 8 - イルオキシ) メチル] 安息香酸メチル二酢酸塩チオフェン - 2 - メタノールを 4 - ヒドロキシメチル安息香酸で置き換え、実施例 158 と同様にして、3.0 mg の (E) - 4 - [(5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 8 - イルオキシ) メチル] 安息香酸メチル二酢酸塩を暗赤色ガム状物として得た ; MS : m / e 495.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0213】

## 実施例 160

(E) - 5 - (3, 4 - ジクロロスチリル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - アミン塩酸塩

10

20

30

40

50

11 mg (0.025ミリモル) の (E)-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]カルバミン酸tert-ブチルのアセトニトリル0.5ml およびアニソール一滴の溶液に、一滴のトリフルオロ酢酸を添加した。溶液を20分間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をブラインおよびジクロロメタンに分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、塩化水素の酢酸エチル溶液に再溶解させ、溶媒を除去して、7.9mg の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アミン塩酸塩を赤色固体として得た；MS : m/e 346.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0214】

10

## 実施例161

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アセトアミド塩酸塩43mg (0.125ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アミン塩酸塩のジクロロメタン3ml 溶液に、0.05ml (0.626ミリモル) のピリジンおよび0.02ml (0.15ミリモル) の無水酢酸を添加した。溶液を4時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をブラインおよびジクロロメタンに分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。溶出用に最初にジクロロメタン/メタノール (98:2) を、および次にジクロロメタン/メタノール (97:3) を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化水素の酢酸エチル溶液に再溶解させ、溶媒を除去して、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アセトアミド塩酸塩を暗赤色固体として得た；MS : m/e 388.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0215】

20

## 実施例162

(E)-N-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]メタンスルホンアミド100mg (0.219ミリモル) の (E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-アミン塩酸塩のジクロロメタン3ml 溶液に、0.073ml (0.9ミリモル) のピリジンおよび0.018ml (0.231ミリモル) の塩化メタンスルホニルを添加した。溶液を1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をブラインおよびジクロロメタンに分配させた。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。溶出用に最初にジクロロメタン/メタノール (98:2) をおよび次にジクロロメタン/メタノール (97:3) を用いてシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィー精製した。(E)-N-[5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-イル]メタンスルホンアミドを茶色固体として得た；MS : m/e 424.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0216】

30

## 実施例163

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンチオフェン-3-ボロン酸を4-メトキシフェニルボロン酸で置き換えることによって、実施例101と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-8-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピンを赤色固体として得た；MS : m/e 473.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0217】

40

## 実施例164

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-チエニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩

50

チオフェン-3-ボロン酸をチオフェン-2-ボロン酸で置き換えることによって、実施例101と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-(2-チエニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩を赤色固体として得た；MS：m/e 413.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0218】

## 実施例165

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-アミン塩酸塩

(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-8-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン塩酸塩から、実施例83と同様にして、(E)-5-(3,4-ジクロロスチリル)-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-8-アミン塩酸塩を赤色固体として得た；MS：m/e 346.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0219】

## 実施例166

(E)-4-[(5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸メチル

4-(ブロモメチル)安息香酸メチルおよび4-(3-ブロモフェニル)-2-ホルミルピリジンを用い、実施例126と同様にして、(E)-4-[(5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸メチルを淡黄色固体として得た；MS：m/e 588.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0220】

## 実施例167

(E)-4-[(5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸メチル

4-(ブロモメチル)安息香酸メチル、および2-ベンジルチオ-5-ニトロベンズアルデヒドを用い、実施例126と同様にして、(E)-4-[(5-(2-ベンジルチオ-5-ニトロスチリル)-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸メチルを淡黄色固体として得た；MS：m/e 598.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0221】

## 実施例168

(E)-4-[(5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸塩酸塩

(E)-4-[(5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸メチルから、実施例132と同様にして、(E)-4-[(5-[2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-ピリジル]ビニル]-8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル]メチル]安息香酸塩酸塩を赤色固体として得た；MS：m/e 574.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0222】

## 実施例169

(E)-9-(3,4-ジクロロスチリル)-5,7-ジヒドロ-6H-1,3-ジオキソロ[4,5-h][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン

2-フルオロアセトフェノンを1-(6-フルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)エタノンで置き換えることによって、実施例112と同様にして、(E)-9-(3,4-ジクロロスチリル)-5,7-ジヒドロ-6H-1,3-ジオキソロ[4,5-

10

20

30

40

50

- h ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 - オンを赤色固体として得た ; M S : m / e 374 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 2 3 】

実施例 1 7 0

( E ) - 9 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - 1 , 3 - ジオキソロ [ 4 , 5 - h ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 - オン  
2 - フルオロアセトフェノンを 1 - ( 2 - フルオロ - 4 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) エタノンで置き換えることによって、実施例 1 1 2 と同様にして、( E ) - 9 - ( 3 , 4 - ジクロロスチリル ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - 1 , 3 - ジオキソロ [ 4 , 5 - h ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 - オンを赤色固体として得た ; M S : m / e 390 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 2 4 】

実施例 1 7 1

( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ( 4 - メトキシスチリル ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩

3 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを 4 - メトキシベンズアルデヒドで置き換えることによって、実施例 1 と同様にして、( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ( 4 - メトキシスチリル ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩を暗赤色固体として得た ; M S : m / e 293 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 2 5 】

実施例 1 7 2

( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - ( 4 - フェノキシスチリル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩

3 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを 4 - フェノキシベンズアルデヒドで置き換え、実施例 1 と同様にして、( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ( 4 - フェノキシスチリル ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン塩酸塩を赤色油状物として得た ; M S : m / e 355 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 2 6 】

実施例 1 7 3

( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - スチリル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩

3 , 4 - ジクロロベンズアルデヒドをベンズアルデヒドで置き換えること以外は実施例 1 0 7 と同様にして、( E ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - スチリル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン二塩酸塩を赤色固体として得た ; M S : m / e 263 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 2 2 7 】

本明細書中、「特徴とする」は「含むまたはよりなる」を意味し、「特徴としている」は「含んでいるまたはよりなっている」を意味する。

【 0 2 2 8 】

具体的形で表現した、または開示した機能を発揮させるための手段、もしくは開示した結果を達成するための方法という観点で表現した、これまでの記載、請求の範囲もしくは添付の図面に開示した特徴は、個別に、またはそのような特徴のいずれかを組み合わせて、本発明をあらゆる形で実現するのに適切に利用することができる。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 January 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/00632 A1(51) International Patent Classification: C07D 243/14, (74) Agent: RAUBER, Beat, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).  
401/06, 403/06, 471/04, 401/12, 417/12, 413/12, 403/12,  
487/04, A61K 31/5513, 31/5517, 31/5517 i (C07D  
471/04, 243/00, 209/00) (C07D 487/04, 243/00, 235/00)

(21) International Application Number: PCT/EP01/06895

(22) International Filing Date: 19 June 2001 (19.06.2001)

(25) Filing Language: English

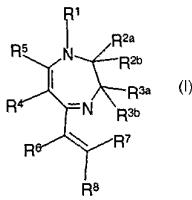
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0015904.6 28 June 2000 (28.06.2000) GB

(71) Applicant: E. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EB, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).(72) Inventors: HURST, David, Nigel, 23 Cubits Close,  
Welwyn, Hertfordshire AL6 0DL (GB). JONES, Philip,  
Stephen, 58 Digswell rise, Welwyn Garden City, Hert-  
fordshire AL8 7PW (GB). PARKE, Kevin, Edward,  
Burdon, 60 Hallmead, Letchworth, Hertfordshire SG6  
4BJ (GB). PARRATT, Martin, John, 22 Chapel Lane,  
Letty Green, Hertford, Hertfordshire SG14 2PA (GB).  
WILSON, Francis, Xavier, 71 Moorlands, Welwyn  
Garden City, Hertfordshire AL7 4QJ (GB).Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BENZODIAZEPINES AS INHIBITORS OF HPV E1 HELICASE

WO 02/00632 A1



(57) Abstract: Described are novel benzodiazepine derivatives of general Formula (I). The novel compounds are inhibitors of the human papilloma virus (HPV) E1 helicase enzyme and can therefore be used as therapeutic agents for HPV mediated diseases.

- 1 -

Benzodiazepines as Inhibitors of HPV E1 Helicase

The invention is concerned with novel benzodiazepine derivatives, a process for their manufacture, pharmaceutical compositions and the use of such compounds in medicine. In particular, the compounds are inhibitors of the human papillomavirus E1 helicase enzyme which is involved in viral replication. Consequently the compounds of this invention may be advantageously used as therapeutic agents for HPV mediated processes.

Human papillomaviruses (HPV) are non-enveloped DNA viruses that induce hyperproliferative lesions of cutaneous and mucosal epithelia (warts). (Ref: P Howley – In Fields Virology 2<sup>nd</sup> Edn. Chap. 58 pp1625-1676 eds Fields et al Raven Press NY 1990) Genital HPV infection is one of the most common sexually transmitted diseases. (Ref Maw RD, Reitas M and Roy M, Int J STD + AIDS 9, 571-578, (1998)). It is estimated that visible genital warts are present in 1% of sexually active adults in the USA and that at least 15% have subclinical infection. (Koutsy L., Am. J. Med. 102, 3-8 (1997)). Over 90% of benign external warts (condyloma acuminata) are caused by HPV genotypes 6 and 11 (Handsfield H.H. Am. J. Med. 102, 16-27 (1997)).

E1 Helicase is the only known HPV enzyme and is essential for viral DNA replication. The E1 protein has been shown to possess ATPase and ATP-dependent DNA helicase catalytic activities. It is proposed to function as a hexameric helicase and sequence homology classifies it as a member of helicase superfamily III (other members: SV40 TAg, parvovirus NS1). Inhibition of the ATPase or helicase functions of this enzyme would be predicted to result in inhibition of HPV DNA replication.

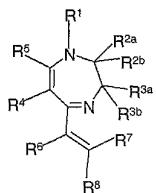
The object of the present invention is to provide novel compounds which are potent inhibitors of the ATPase activity of the helicase enzyme and which accordingly show a potential to be efficacious as antiviral drugs.

This object could be achieved with the novel compounds of formula I as defined by general formula

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 2 -



I

wherein

R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl,lower alkyl carbonyl, aryl carbonyl, lower alkyl amino carbonyl, aryl amino  
5 carbonyl,

lower alkoxy carbonyl,

aryloxy carbonyl,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> independently are H or lower alkyl orR<sup>2a</sup> and R<sup>2b</sup> together are oxo,10 R<sup>1</sup> and R<sup>2a</sup> or R<sup>2b</sup> together with the nitrogen and the carbon atom to which they are  
attached

form an optionally substituted heterocycle;

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> independently are H or lower alkyl15 R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the two carbon atoms to which they are attached form  
optionally

substituted aryl or a optionally substituted heterocycle,

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is H or lower alkyl andR<sup>8</sup> is optionally substituted aryl or heterocycl.20 The term "lower" used in combination with alkyl and alkoxy defines an optionally  
substituted straight chained or branched alkyl chain carrying 1 to 6 carbon atoms,

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 3 -

preferably 1 to 4 carbon atoms. The term "lower" used in combination with alkenyl and alkynyl defines an optionally substituted straight chained or branched alkenyl or alkynyl chain carrying 2 to 6 carbon atoms, preferably 2 to 4 carbon atoms.

5 Lower alkyl in R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> accordingly preferably stands for methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl and tert.-butyl.

Lower alkoxy in R<sup>1</sup> preferably stands for methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy and tert.-butoxy.

Lower alkenyl in R<sup>1</sup> accordingly preferably is vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, i-propenyl and butenyl and its isomers.

10 Lower alkynyl in R<sup>1</sup> accordingly preferably is ethynyl, propynyl and its isomers and butynyl and its isomers.

Preferred meaning for R<sup>1</sup> is methyl.

Preferred meaning for R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen.

Suitable substituents of an alkyl chain can be selected from one or more of

15 aryl, heterocyclyl,  
carboxyl, cyano, alkoxy, cycloalkyl oxy, aryl oxy, heterocyclyl oxy, hydroxyl,  
alkyl carbonyl, cycloalkyl carbonyl, aryl carbonyl, heterocyclyl carbonyl,  
alkoxy carbonyl, cycloalkyl oxy carbonyl, aryl oxy carbonyl, heterocyclyl oxy carbonyl,  
20 amino carbonyl, alkyl amino carbonyl, dialkyl amino carbonyl, cycloalkyl amino carbonyl, aryl amino carbonyl, heterocyclyl amino carbonyl,  
amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkenyl amino, alkynyl amino, cycloalkyl amino,  
aryl amino, heterocyclyl amino,  
25 alkyl carbonyl amino, dialkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino, heterocyclyl carbonyl amino,

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 4 -

- alkoxy carbonyl amino, cycloalkyl oxy carbonyl amino, aryloxy carbonyl amino, heterocycl oxy carbonyl amino,  
5 alkyl amino carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino, cycloalkyl amino carbonyl amino, aryl amino carbonyl amino, heterocycl amino carbonyl amino  
alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino, heterocycl sulfonyl amino,  
nitro,  
alkyl sulfonyl, cycloalkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, heterocycl sulfonyl,  
thio, alkyl thio, cycloalkyl thio, aryl thio, heterocycl thio or  
10 halogen.

In all cases above where there are NH groups, the free hydrogen may also be substituted, preferably with lower alkyl. Examples are alkyl carbonyl (lower alkyl) amino, cycloalkyl (lower alkyl) amino carbonyl or alkoxy carbonyl (lower alkyl) amino.

- 15 Cycloalkyl has the meaning of an optionally substituted cycloalkyl group containing 3 to 8 carbon atoms, preferably 3 to 6 carbon atoms e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl or adamantyl which can also be benz-fused to an optionally substituted saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycle or carbocycle, e.g. to phenyl.
- 20 The term aryl denotes optionally substituted phenyl and naphthyl, both optionally benz-fused to an optionally substituted saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycle or carbocycle e.g. to cyclohexyl or cyclopentyl.

- 25 The term heterocycl stands for an optionally substituted saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycle which contains one or more hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur which can also be benz-fused to an optionally substituted saturated, partially unsaturated or aromatic monocyclic, bicyclic or tricyclic carbocycle or heterocycle.

- 30 Examples of suitable heterocycles are oxazolyl, isoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, 1,3-dioxolanyl, dihydropyranyl, thienyl, pyrazinyl, isothiazolyl isoquinoliny, indolyl, indazolyl, quinolinyl, dihydrooxazolyl, pyrimidinyl, benzofuranyl,

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 5 -

tetrazolyl, pyrrolidinyl, (N-oxide)-pyridinyl, pyrrol, triazolyl e.g. 1,2,4-triazolyl, pyrazolyl, benzotriazolyl, piperidinyl, morpholinyl, thiazolyl, pyridinyl, dihydrothiazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, benzothienyl, piperazinyl, imidazolyl, thia diazolyl e.g. 1,2,3-thiadiazolyl, and benzothiazolyl.

5 Suitable substituents for cycloalkyl, aryl, heterocyclyl can be selected from those named for alkyl, in addition however lower alkyl, lower alkenyl and lower alkynyl are substituents to be added to the selection.

The term halogen stands for fluorine, chlorine, bromine and iodine.

10 R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the two carbon atoms to which they are attached preferably form optionally substituted aryl, more preferably form optionally substituted phenyl.

R<sup>8</sup> preferably stands for optionally substituted aryl, more preferably for optionally substituted phenyl.

15 Any functional (i.e. reactive) group present in a side-chain may be protected, with the protecting group being a group which is known per se, for example, as described in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> Ed., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. For example, an amino group can be protected by a tert-butoxycarbonyl (BOC), formyl, trityl, 20 benzyloxycarbonyl (Z), 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC), trifluoroacetyl, 2-(biphenyl)isopropoxycarbonyl or isobornyloxycarbonyl group or in the form of a phthalimido group; or a hydroxyl group can be protected by a tert-butyl dimethylsilyl, tetrahydropyranyl, 4-methoxybenzyl, or benzyl; or a carboxyl group can be protected in the form of an ester, for example as a methyl or tert. 25 butyl ester. The protecting group may be retained in the final compound or optionally be removed by techniques known in the art.

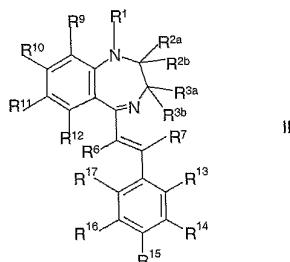
The compounds of this invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may therefore occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Furthermore, 30 where a compound of the invention contains an olefinic double bond, this can have the (E) or (Z) configuration. Also, each chiral centre may be of the R or S

- 6 -

configuration. All such isomeric forms of these compounds are embraced by the present invention.

Compounds of formula (I) which are acidic can form pharmaceutically acceptable salts with bases such as alkali metal hydroxides, e.g. sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides, e.g. calcium hydroxide, barium hydroxide and magnesium hydroxide, and the like; with organic bases e.g. N-ethyl piperidine, dibenzylamine, and the like. Those compounds of formula (I) which are basic can form pharmaceutically acceptable salts with inorganic acids, e.g. with hydrohalic acids such as hydrochloric acid and hydrobromic acid, sulphuric acid, nitric acid and phosphoric acid, and the like, and with organic acids, e.g. with acetic acid, tartaric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, salicylic acid, citric acid, methanesulphonic acid and p-toluene sulphonic acid, and the like. The formation and isolation of such salts can be carried out according to methods known in the art.

Preferred compounds of formula (I) are those having the formula



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are as above and

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> independently are H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl,

20 aryl, heterocycl,

carboxyl, cyano, alkoxy, cycloalkyl oxy, aryl oxy, heterocycl oxy, hydroxyl,

alkyl carbonyl, cycloalkyl carbonyl, aryl carbonyl, heterocycl carbonyl,

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 7 -

alkoxy carbonyl, cycloalkyl oxy carbonyl, aryl oxy carbonyl, heterocycl oxy carbonyl,  
amino carbonyl, alkyl amino carbonyl, dialkyl amino carbonyl, cycloalkyl amino carbonyl, aryl amino carbonyl, heterocycl amino carbonyl,  
5 amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkenyl amino, alkynyl amino, cycloalkyl amino, aryl amino, heterocycl amino,  
alkyl carbonyl amino, dialkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino, heterocycl carbonyl amino,  
10 alkoxy carbonyl amino, cycloalkyl oxy carbonyl amino, aryloxy carbonyl amino, heterocycl oxy carbonyl amino,  
alkyl amino carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino, cycloalkyl amino carbonyl amino, aryl amino carbonyl amino, heterocycl amino carbonyl amino,  
15 alkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino alkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, heterocycl carbonyl amino alkyl carbonyl amino,  
alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino, heterocycl sulfonyl amino,  
nitro,  
20 alkyl sulfonyl, cycloalkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, heterocycl sulfonyl,  
thio, alkyl thio, cycloalkyl thio, aryl thio, heterocycl thio or  
halogen  
or  
25 R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> together with the two carbon atoms to which they are attached form  
optionally  
substituted aryl or an optionally substituted heterocycle.

Preferred meaning for R<sup>1</sup> is methyl.

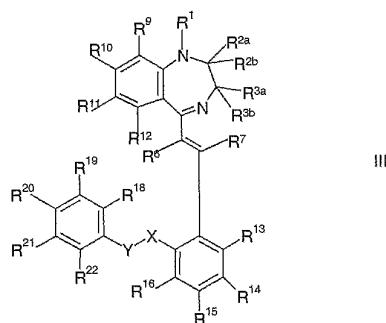
Preferred meaning for R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 8 -

More preferred compounds of formula (I) are those having the formula



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> and R<sup>16</sup> are as above and wherein

5 X is (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> with n being an integer between 0 and 3, -S-, -O- or -NR<sup>23</sup>, wherein R<sup>23</sup> is H or lower alkyl,

Y is -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> with n being an integer between 0 and 3, and when X is (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> with n being an integer between 0 and 3 then Y is S, O or -NR<sup>23</sup> wherein R<sup>23</sup> is as above,

10 R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> and R<sup>22</sup> independently are H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl,

aryl, heterocyclyl,

carboxyl, cyano, alkoxy, cycloalkyl oxy, aryl oxy, heterocyclyl oxy, hydroxyl,

alkyl carbonyl, cycloalkyl carbonyl, aryl carbonyl, heterocyclyl carbonyl,

15 alkoxy carbonyl, cycloalkyl oxy carbonyl, aryl oxy carbonyl, heterocyclyl oxy carbonyl,

amino carbonyl, alkyl amino carbonyl, dialkyl amino carbonyl, cycloalkyl amino carbonyl, aryl amino carbonyl, heterocyclyl amino carbonyl,

- 9 -

amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkenyl amino, alkynyl amino, cycloalkyl amino, aryl amino, heterocyclyl amino,  
 5 alkyl carbonyl amino, dialkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino, heterocyclyl carbonyl amino,  
 10 alkoxycarbonyl amino, cycloalkyl oxy carbonyl amino, aryloxy carbonyl amino, heterocyclyl oxy carbonyl amino,  
 15 alkyl amino carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino, cycloalkyl amino carbonyl amino, aryl amino carbonyl amino, heterocyclyl amino carbonyl amino, alkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino alkyl carbonyl amino, cycloalkyl amino alkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, heterocyclyl amino alkyl carbonyl amino, alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino, heterocyclyl sulfonyl amino, nitro, alkyl sulfonyl, cycloalkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, heterocyclyl sulfonyl, thio, alkyl thio, cycloalkyl thio, aryl thio, heterocyclyl thio or halogen.

Preferred meaning for R<sup>1</sup> is methyl.

Preferred meaning for R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is hydrogen.

Examples of compounds of formula I are set out below in table A:

20

Table A:

Structure	Names
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one
	(E)-9-(3,4-Dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-7,8-dimethoxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

- 10 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride
	(E)-1,3-Dihydro-5-styryl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-1-Acetyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-1-Benzoyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-1-Benzyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-ethanol hydrochloride
	(E)-5-(2,3-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

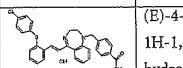
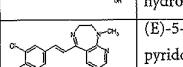
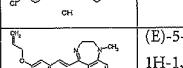
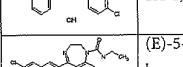
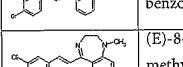
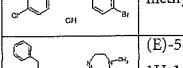
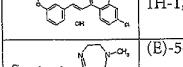
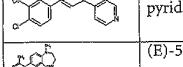
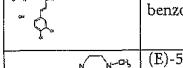
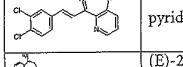
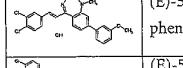
- 11 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Methyl (E)-4-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate dihydrochloride
	(E)-4-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-[(2-naphthyl)methyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-isopropyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Methyl (E)-3-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-3-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-ol hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]carbamate
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride
	Methyl (E)-2-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranyloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride

- 12 -

	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranyloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Ethyl (E)-6-(3,4-dichlorostyryl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo-diazepine-3-carboxylate
	(E)-5-(4-Butoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(3-phenoxy styryl)-1H-1,4-benzo-diazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3-Bromo-4-methoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo[e][1,4]diazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepine
	Methyl (E)-4-[[5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-8-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-3-[2-(8-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl) vinyl]phenol hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 13 -

	(E)-4-[[5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[2,3-e][1,4] diazepine hydrochloride (1:3)
	(E)-5-(3-Allyloxystyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-N-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-carboxamide
	(E)-8-Bromo-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3-Benzylxystyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,4-e][1,4] diazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-acetamide hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,2-e][1,4] diazepine
	(E)-2,3-Dihydro-5-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

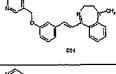
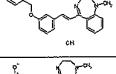
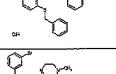
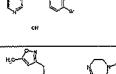
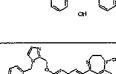
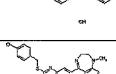
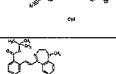
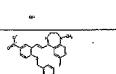
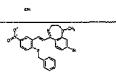
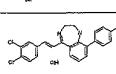
- 14 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(4-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-N-[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]methanesulfonamide
	5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-vinyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-8-(2-furyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thienyloxy)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-N-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-1-acetamide dihydrochloride

- 15 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(3-pyridyl)vinyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-[3-(4-Chlorophenylthio)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2-(4-Chlorobenzylthio)-6-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-methoxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine

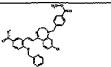
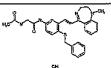
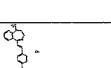
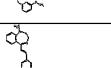
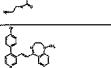
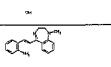
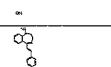
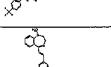
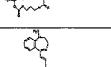
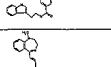
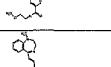
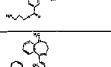
- 16 -

	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(3-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(4-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-8-Bromo-5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(5-methyl-3-isoxazol-3-yl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-[(1-Benzyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	tert-Butyl (E)-2-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-2-(4-chlorobenzylthio)-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-bromo-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-(4-methoxyphenyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

- 17 -

	Methyl (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate
	(E)-5-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2,3-Dihydro-3-(4-methoxybenzyloxy)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Methyl (E)-4-[[3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy]methyl]benzoate dihydrochloride
	(E)-4-[[5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4'-[[3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy]methyl]acetanilide hydrochloride
	(E)-4-Benzylthio-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoic acid acetate (1:1)
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(4-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[2-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)-vinyl]-benzamido]ethyl]carbamate

- 18 -

	Methyl (E)-4-[(5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoate
	(E)-2-Acetamido-4'-benzylthio-3'-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]acetanilide dihydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride
	(E)-N-(2-Aminoethyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(4-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline hydrochloride
	(E)-N-[4-(Trifluoromethyl)benzyl]-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide
	tert-Butyl (E)-[3-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]propyl]carbamate
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]benzamide
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide
	(E)-N-(3-Aminopropyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-methyl-4-nitroaniline dihydrochloride

- 19 -

	(E)-5-[2-(4-Chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	tert-Butyl (E)-(4-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]butyl)carbamate
	(E)-N-(4-Aminobutyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]acetate
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-phenylethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxypropyl)benzamide
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenoxy)styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-methylbenzylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxybenzylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 20 -

	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4'-(2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenylthio)acetonilide hydrochloride
	(E)-5-(2-Fluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-p-tolylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(3,4-Dichlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthylthio)-5-nitrostyryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-phenylpropylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-pentylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-methylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine

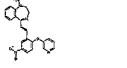
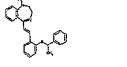
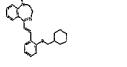
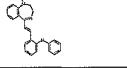
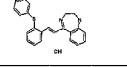
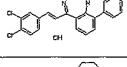
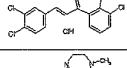
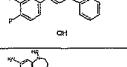
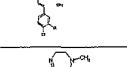
- 21 -

	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(phenylthiomethyl)-styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-4-(3-phenylpropylthio)aniline hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxyphenylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-tert-Butyl-benzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[3-(Trifluoromethyl)benzylthio]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4-(4-Chlorobenzyloxy)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N,N-diethylaniline dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-[(2-naphthyl)methoxy]-styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-Chloro-2-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(Trifluoromethyl)benzyloxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 22 -

	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-nitrobenzyl)oxy]styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[4-Bromo-2-(4-chlorobenzyl)thio]styryl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1-naphthyl)oxy]-5-nitrostyryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-Chloro-2-(3,4-dichlorobenzyl)phenyl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-Chloro-6-(4-chlorobenzyl)thio]styryl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-(3,4-Difluorobenzyl)oxy]styryl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[(2-Chloro-5-thiazolyl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-[2-(tert-Butylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(all-E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-styrylstyryl)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(2-Hexyloxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(5-Bromo-2-isopropoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)-5-nitrostyryl]-3,4-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

- 23 -

	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-pyridyloxy)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1(RS)-phenylethylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-[2-(Cyclohexylmethylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-N-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenyl]aniline
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-9-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Difluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-amine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(1H-indol-3-yl)vinyl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

The benzodiazepines provided by the present invention are potent inhibitors of the ATPase activity of the human papillomavirus E1 helicase enzyme. They accordingly are therapeutically active substances in the treatment of HPV mediated diseases

WO 02/00632

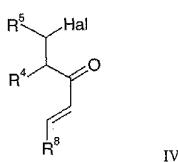
PCT/EP01/06895

- 24 -

and therefore can be used as medicaments, either alone or combined with other therapeutically active agents.

5 The benzodiazepines provided by the present invention are in particular useful in combating HPV disease states such as cutaneous warts on any part of the body, including palmar, plantar and flat/plane warts, anogenital warts (condylomata acuminata), including external and internal (intraurethral, vaginal and cervical) warts, all grades of CIN (cervical intraepithelial neoplasia) and SIL (squamous intraepithelial lesions), recurrent laryngeal papillomatosis (laryngeal warts),  
 10 epidermodysplasia verruciformis, focal epithelial hyperplasia (Heck's disease), warts or intraepithelial neoplasia affecting the oral and nasal cavities and conjunctival warts.

15 The compounds of the present invention can be prepared by coupling of a compound of formula



20 wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as above and Hal is a halogen atom with a diamine of formula



25 wherein R<sup>1</sup> is as above.

The reaction can be carried out in a conventional manner known to the skilled in the art or following the adaption of a method provided in *Journal of Organic Chemistry* (1963) p 3013 by Sternbach et al, suitably in pyridine as solvent and at elevated temperature.

WO 02/00632

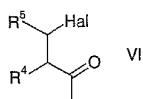
PCT/EP01/06895

- 25 -

The compounds of formula IV and V are new intermediates not known to the state of the art and therefore are also subject of the present invention.

The compounds of formula IV are accessible by condensation of a ketone of formula

5



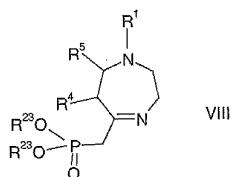
wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as above and Hal is a halogen atom with an aldehyde of the formula

10



wherein  $R^8$  is as above following methods known to the skilled in the art.

Alternatively the compounds of the present invention can be prepared by coupling of a phosphoric acid ester of formula



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as above and wherein R<sup>23</sup> is lower alkyl with an aldehyde of the formula

20



wherein  $R^8$  is as above.

25

The reaction can be carried out in a conventional manner known to the skilled in the art or following the adaption of a method provided in Buzas and Finet,

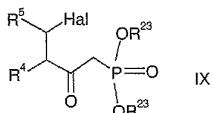
WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 26 -

Tetrahedron Letters 1976, p 2433, suitably in the presence of an alkali metal hydride in tetrahydrofuran.

5 The phosphoric acid ester of formula VIII is accessible by a reaction of a compound of formula



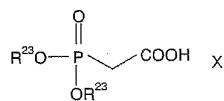
wherein R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>23</sup> and Hal are as above with a diamine of the formula

10 R<sup>1</sup>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub> V

wherein R<sup>1</sup> is as above.

15 The intermediates of formulas VII, VIII, IX and X are not known to the state of the art and are therefore also subject of the present invention.

The compound of formula IX itself can be synthesized starting from a ketone of formula VI by a conversion with a compound of formula



20 where R<sup>23</sup> is as above. This process can be carried out using methods known to the skilled in the art following the adaption of a method provided in Kim et al, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I 1997, pp 1361.

25 With regard to the starting materials that are known compounds some of these may be purchased from commercial suppliers. Other starting materials that are known and their analogues can be prepared by methods well known in the art.

- 27 -

For assaying E1 ATPase activity the HPV E1 enzyme has been prepared and purified as follows:

The HPV(11) E1 used in this assay is expressed as a maltose binding protein (MBP) fusion protein from SF9 cells using a baculovirus expression system. Frozen 5 pellets of these cells are thawed by adding the pellet directly into a buffer at 4 °C containing 50mM Tris-HCl pH 7.5, 20mM dithiothreitol (DTT), 1mM EDTA, 600mM NaCl, 20% glycerol and 3 "Complete" protease inhibitor tablets/50ml (Boehringer Mannheim cat.no.1 697 498). The cell suspension is then sonicated for 3x10 seconds before centrifuging at 18 000 rpm for 30 minutes to remove the cell 10 debris. The clarified extract is then passed down a DE52 ion exchange column which is washed with a buffer containing 50mM Tris-HCl pH 7.5, 2mM DTT, 1mM EDTA, 600mM NaCl and 20% glycerol. The column flow through plus the 15 first 10 mls of wash buffer are then passed down an amylose affinity column which binds MBP tagged proteins. This column is washed with 3 column bed volumes of the wash buffer before being eluted with wash buffer containing 10mM maltose. The eluted protein peak containing purified HPV(11) E1 is then dialysed overnight against 2L of buffer containing 20mM Tris-HCl pH 7.5, 2mM DTT, 20mM NaCl and 20% glycerol. The dialyzed material is used in the assay.

E1 ATPase activity can be measured as follows:

20 The standard reaction contains 50mM MOPS KOH pH 7.0, 500µM MgCl<sub>2</sub>, 20µM ATP, 50mM NaCl, 40µl of a suitably diluted enzyme extract and 10µl of inhibitor in a final volume of 100µl. The ATP contains 0.1µCi [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]ATP per reaction. The enzyme diluent contains 50mM MOPS KOH pH7.0 and 1mg/ml BSA. The inhibitor is diluted to give a range of concentrations in neat DMSO. Reaction tubes 25 are incubated for 1 hour at 37°C (producing linear kinetics) after which the reaction is terminated by heat inactivation at 85°C for 2 minutes. 500µl 15% activated charcoal in PBS is then added to each reaction. The activated charcoal used is 100 - 400 mesh untreated powder (Sigma cat No C-5260); prior to use in the assay this is washed in PBS several times and allowed to settle out under 30 gravity, any fine particles still in suspension being decanted off after each wash. The reactions are left on ice for 1 hour after which the charcoal is pelleted out by centrifugation at 14 000 rpm for 10 minutes. The charcoal pellet contains unconverted [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]ATP, whilst any free inorganic  $^{33}\text{P}$ , the reaction product, will

- 28 -

remain in the supernatant. The amount of radioactivity present in 300 $\mu$ l of supernatant is then measured by scintillation spectrophotometry.

The results can be calculated as follows:

- 5 The degree of inhibition at each inhibitor concentration is expressed as a percentage of the control reaction (100%) after subtracting a measured blank value, which represents the amount of free inorganic  $^{33}\text{P}$  present in a reaction containing heat inactivated enzyme. An  $\text{IC}_{50}$  value (concentration of test compound which inhibits enzyme activity by 50%) is then calculated from a dose response curve of  $\log_{10}$  inhibitor concentration against percentage of the control reaction.
- 10

Preferred compounds of the invention tested in the above assay have an  $\text{IC}_{50}$  value up to about 50  $\mu\text{M}$ .

- 15 Specific examples of  $\text{IC}_{50}$  values for some compounds of the invention are set out in the table B below.

Table B

Structure	Activity/ $\mu\text{M}$	Example No.
	1.6	121
	5.6	125
	2.2	127
	4.4	132

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

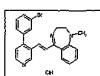
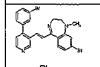
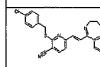
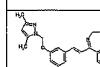
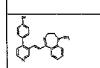
- 29 -

	2	123
	20	139
	3.1	133
	2.4	3
	26	136
	5.6	38
	3	29
	20	137
	8.6	162
	12	164

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 30 -

	4.2	6
	2.4	42
	2.5	44
	19	92
	5.4	147

The compound of the present invention as well as its pharmaceutically usable acid addition salts can be used as medicaments, e.g. in the form of pharmaceutical preparations. The pharmaceutical preparations can be administered orally, e.g. in the form of tablets, coated tablets, dragees, hard and soft gelatine capsules, 5 solutions, emulsions or suspensions. The administration can, however, also be effected rectally, e.g. in the form of suppositories, or parenterally, e.g. in the form of injection solutions or topically, e.g. in the form of a cream, a gel or a solution.

10 The compound of the present invention and its pharmaceutically usable acid addition salts can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic excipients for the production of tablets, coated tablets, dragees and hard gelatine capsules. Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts etc can be used as such excipients e.g. for tablets, dragees and hard gelatine capsules.

15 Suitable excipients for soft gelatine capsules are e.g. vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols etc.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

31

Suitable excipients for the manufacture of solutions and syrups are e.g. water, polyols, saccharose, invert sugar, glucose etc.

Suitable excipients for injection solutions are e.g. water, alcohols, polyols, glycerol, vegetable oils etc.

5 Suitable excipients for suppositories are e.g. natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols etc.

Suitable excipients for topical gels are e.g. natural gums such as xanthan and tragacanth, semisynthetic cellulose derivatives such as methylcelluloses and carboxymethylcelluloses, carboxomers, clays such as silicates and preservatives such as benzoic acid or parabens.

Suitable excipients for topical creams are e.g oils and waxes, emulsifying agents such as surfactants and polymers such as polyoxamers and preservatives.

Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances.

The dosage can vary within wide limits and will, of course, be fitted to the individual requirements in each particular case. In general, in the case of oral administration a daily dosage of about 10 to 1000 mg per person of the compound of formula I should be appropriate, although the above upper limit can also be exceeded when necessary.

The following examples illustrate the present invention:

### Example 1

(E)-5-(3,4-Difluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine  
dihydrochloride

To a solution of 43 mg (0.14 mmol) of (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*c*][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2.5 ml of tetrahydrofuran was added 8.3 mg (0.21 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 19.9 mg (0.14 mmol) of 3,4-

5 difluorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 2.75 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 3% methanol/ethyl acetate and treated with 0.05 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave a red gum which was recrystallized from ethyl acetate – petroleum ether (40 - 60°C) to give 14 mg of (E)-5-(3,4-difluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as dark red crystals. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 2.97 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.50 (2H, dd), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.95 (m, 1H); MS: m/e 298 (M+).

10 The starting material was prepared as follows:

- i) To a solution of 2.34 g (11.9 mmol) of diethylphosphonoacetic acid in toluene at 0°C was added 4.82 g (47.7 mmol) of triethylamine followed by 1.94 g (17.9 mmol) of chlorotrimethylsilane. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour, then 1.13 g (11.9 mmol) of magnesium chloride was added and the mixture was stirred for a further 1 hour. To the mixture was added 2.0 g (14.3 mmol) of 2-fluorobenzoyl chloride and the mixture was stirred for 72 hours. The mixture was partitioned between 200 ml of water and 250 ml, 100 ml of dichloromethane. The combined organic portions were dried (magnesium sulphate), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with 3 – 5% methanol/dichloromethane to give 2.1 g (64%) of [2-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]phosphonic acid diethyl ester as a colourless oil; MS: m/e 274.9 [M+H]<sup>+</sup>.
- ii) A mixture of 10.45 g (38.1 mmol) of [2-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]phosphonic acid diethyl ester and 14.1 g (190 mmol) N-methylethylenediamine in 100 ml of pyridine was heated at 95°C for 18 hours. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between 200 ml of water and 2 x 100 ml of dichloromethane. The combined organic portions were dried (magnesium sulphate), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with 5% methanol/dichloromethane to give 3.14 g (26%) of (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylideneethyl)phosphonic acid diethyl ester as a light brown oil; MS: m/e 311.0 [M+H]<sup>+</sup>.

In a manner analogous to that described in Example 1, starting with (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylideneethyl)phosphonic acid diethyl

ester (prepared as described in Example 1), and the appropriate aldehyde, the compounds shown in Table 1 were also prepared:

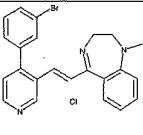
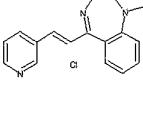
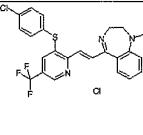
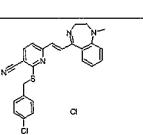
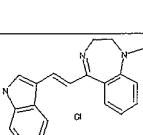
Table 1

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H)+
Example 2		(E)-5-(4-Butoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	334 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 3		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(3-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	354 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 4		(E)-5-(3-Bromo-4-methoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	370 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 5		(E)-5-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo[e][1,4]diazepine dihydrochloride	348 (M <sup>+</sup> ; EI)

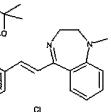
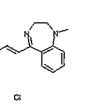
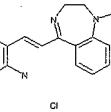
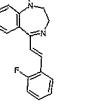
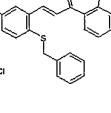
WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 34 -

Example 6		(E)-5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	416 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 7		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(3-pyridyl)vinyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	263 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 8		(E)-5-[2-[3-(4-Chlorophenylthio)-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	473 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 9		(E)-2-(4-Chlorobenzylthio)-6-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride	445 (M <sup>+</sup> )
Example 10		(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(1H-indol-3-yl)vinyl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	302 (M <sup>+</sup> )

- 35 -

		dihydrochloride	
Example 11		tert-Butyl (E)-2-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoate dihydrochloride	362 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 12		(E)-5-[2-[4-(4-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	418 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 13		(E)-2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline dihydrochloride	277 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 14		(E)-5-(2-Fluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	280 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 15		(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	429 (M <sup>+</sup> ; EI)

- 36 -

Example 16		(E)-5-[2-[(2-Chloro-5-thiazolyl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	410.2
Example 17		(E)-5-[2-(tert-Butylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	351.3
Example 18		(E)-5-(2-Hexyloxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	363.4
Example 19		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-pyridyloxy)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine	401.2
Example 20		(E)-5-(5-Bromo-2-isopropoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	399.2

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 37 -

Example 21(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-phenylethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine

In an analogous fashion to Example 1 was prepared (E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-[2-(2-phenylethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine as a light yellow oil, MS: m/e 5 367.3 [M+H]<sup>+</sup>.

The aldehyde starting material was prepared as follows:

A mixture of 3g (13.2 mmol) of 2-phenethylbenzoic acid, 3.8g (19.8 mmol) of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 2.7 g (20.0 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 3 ml (23 mmol) of N-10 ethylmorpholine and 1.94 g (19.9 mmol) of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride was stirred in 50 ml of dichloromethane at room temperature for 2 hours. The solution was diluted with dichloromethane and washed sequentially with saturated aqueous citric acid solution and saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford N-methoxy-N-methyl-2-phenethylbenzamide as a colourless oil. To a 15 solution of 1g (3.7 mmol) of this oil in 10 ml tetrahydrofuran at 0°C was added 2.2 ml of a 1M solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran. The solution was stirred at 0°C for 25 minutes and saturated aqueous potassium hydrogensulphate and ether were then added and the mixture stirred at room 20 temperature for 30 minutes. The layers were separated and the organic layer washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford 2-phenethyl-benzaldehyde as a colourless oil which was used directly without further purification.

In an analogous fashion to Example 21, by replacing 2-phenethylbenzoic acid 25 with the appropriate carboxylic acid, the compounds shown in Table 2 were also prepared:

Table 2

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
Example 22		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-methylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine	309.2
Example 23		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(phenylthiomethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine	385.3
Example 24		(E,E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-styrylstyryl)-1H-1,4-benzodiazepine	365.3
Example 25		(E)-N-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenyl]aniline	354.3

Example 26(E,E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(styrylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine

5 In an analogous fashion to Example 21 there was obtained (E,E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(styrylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine as a yellow gum, MS (ES) (M+H)<sup>+</sup> 411.2.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 39 -

The carboxylic acid starting material was prepared as follows:

- To a solution of 1.28 g (6.49 mmol) of cinnamyl bromide in 8 ml of ethanol at room temperature under an atmosphere of nitrogen was added a solution of 1g (6.49 mmol) of thiosalicylic acid in 5.3 ml of 10% aqueous sodium hydroxide 5 solution. The solution was stirred at room temperature for 16 hours and the solvent then removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water and concentrated hydrochloric acid was added. The resultant solid was filtered off and dried. There was obtained 1.7 g of 2-styrylsulfanylbenzoic acid as a white solid, MS: m/e 270 M<sup>+</sup>.
- 10 In an analogous fashion to Example 26, by replacing cinnamyl bromide with the appropriate bromide the compounds shown in Table 3 were also prepared:

Table 3

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H)+
Example 27		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1(RS)-phenylethylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine	399.3
Example 28		(E)-5-[2-(Cyclohexylmethylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	391.3

- 15 In an analogous fashion to Example 1, using the appropriate acid chloride, and 3,4-dichlorobenzaldehyde the compounds shown in Table 4 were also prepared:

Table 4

Example 29		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine	332.1
------------	--	---	-------

- 40 -

		1H-pyrido[2,3-e][1,4]diazepine hydrochloride (1:3)	
Example 30		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,4-e][1,4]diazepine	332.1
Example 31		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,2-e][1,4]diazepine	332.2
Example 32		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	399.1
Example 33		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	398.8
Example 34		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-methoxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	361.2

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 41 -

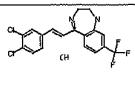
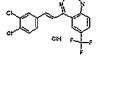
Example 35		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	349.2
Example 36		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepine	376.1
Example 37		(B)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	376.2

5 In an analogous fashion to Example 1, replacing 3,4-difluorobenzaldehyde with 3,4-dichlorobenzaldehyde, and N-methylethylenediamine with ethylenediamine, and using the appropriate acid chloride, the compounds shown in Table 5 were also prepared:

Table 5

Example 38		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-9-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	385.5
------------	--	--	-------

- 42 -

Example 39		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	385.1
Example 40		(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	384.8

Example 41(E)-8-Bromo-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

5 To 122 mg (0.31 mmol) of (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2.5 ml of tetrahydrofuran was added 26 mg (0.55 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 57 mg (0.33 mmol) of 3,4-difluorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 6 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1% methanol/dichloromethane and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave a red gum which was recrystallized from acetone – petroleum ether (40 - 60°C) to give 77 mg of (E)-5-(3,4-difluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as orange crystals; MS: m/e 408 (M<sup>+</sup>).

The starting material was prepared as follows:

20 (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester was prepared in an analogous fashion to (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester, prepared in Example 1, by replacing 2-fluorobenzoic acid with 2-fluoro-4-bromobenzoic acid.

5 In a manner analogous to that described in Example 41, starting with (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidinemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 41), and the appropriate aldehyde, the compounds shown in Table 6 were also prepared:

Table 6

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H)+
Example 42		(E)-8-Bromo-5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	429 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 43		(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-bromo-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	507 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 44		(E)-6-[2-(8-Bromo-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-2-(4-chlorobenzylthio)-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride	523 ([M+H] <sup>+</sup> ; EI)

- 44 -

Example 45(E)-9-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

5 To a solution of 91 mg (0.275 mmol) of (9-chloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2 ml of tetrahydrofuran was added 19 mg (0.48 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 50 mg (0.29 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 18 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) 10 eluting with 1% methanol/dichloromethane and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to give 90 mg of (E)-9-chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 352.7 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows:

15 (9-chloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester was prepared in an analogous fashion to (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester, prepared in Example 1, by replacing 2-fluorobenzoic acid with 2-fluoro-3-chlorobenzoic acid and N-methylethylenediamine with ethylenediamine.

20 Example 46(E)-5-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

25 To 95 mg (0.289 mmol) of (7-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2 ml of tetrahydrofuran was added 20 mg (0.51 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 80 mg (0.30 mmol) of 3-formyl-4-(3-bromophenyl)pyridine was added and the mixture was stirred for 18 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1% methanol/dichloromethane and treated with 0.10 ml of 4M 30 hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was triturated with diethyl ether to give 10 mg of (E)-5-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a dark red solid; MS: m/e 437.8 [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 -

The starting material was prepared as follows:

- (7-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester was prepared in an analogous fashion to (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester, prepared in Example 1, by replacing 2-fluorobenzoic acid with 2,5-difluorobenzoic acid.

Example 47

(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- In a manner analogous to that described in Example 46, starting with (7-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 46), and 2-benzylthio-5-nitrobenzaldehyde there was obtained (E)-5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride, MS: m/e 448 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 48

(E)-8-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- To 210 mg (0.609 mmol) of (8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 4 ml of tetrahydrofuran was added 36 mg (0.91 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 112 mg (0.64 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 18 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 2% methanol/dichloromethane and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallised from acetone - petroleum ether (40-60°C) to give 40 mg of (E)-9-chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as yellow needles; MS: m/e 364 (M<sup>+</sup>).

- The starting material was prepared as follows:

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 46 -

(8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester was prepared in an analogous fashion to (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester, as described in Example 1 by replacing 2-fluorobenzoic acid with 4-chloro-2-fluorobenzoic acid.

In a manner analogous to that described in Example 48, starting with (8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 48), and the appropriate aldehyde the compounds shown in Table 7 were also prepared:

10 Table 7

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
Example 49		(E)-3-[2-(8-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenol dihydrochloride	312
Example 50		(E)-5-(3-Allyloxystyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	352 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 51		(E)-5-(3-Benzylstyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	402 (M <sup>+</sup> ; EI)

- 47 -

Example 52		(E)-5-[2-{4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl}vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine	440.2
------------	--	---	-------

Example 53(E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

5 To a mixture of 56 mg of 2-fluorobenzaldehyde (0.45 mmol) and 56 mg (0.45 mmol) of benzyl mercaptan in 3 ml of tetrahydrofuran was added 22 mg of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 1.2 hours 112 mg (0.36 mmol) of (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1) was added followed by 25 mg (0.63 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). The mixture was stirred for 1.3 hours. The mixture was partitioned between 20 ml of water and 5 ml of dichloromethane. The organic portion was dried (magnesium sulphate), filtered and evaporated. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 0 - 2% methanol/dichloromethane and treated with 0.25 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave a red gum which was lyophilised to give 75 mg of (E)-5-(2-benzylthiostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as dark red powder; MS: m/e 385 [M+H]<sup>+</sup>.

20 In a manner analogous to that described in Example 1, starting with (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1), and the appropriate aldehyde, prepared in a similar fashion to that for Example 53, the compounds shown in Table 8 were also prepared:

Table 8

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H)+
Example 54		(E)-5-[2-(4-Chlorobenzylthio)-styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	418.9
Example 55		(E)-5-[2-(3,4-Dichlorobenzylthio)-styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	452 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 56		5-(3-Chloro-2-(4-chlorobenzylthio)-styryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	453 (M <sup>+</sup> )
Example 57		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	399 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 58		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-methylbenzylthio)-styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	399

- 49 -

Example 59		(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxybenzylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	415
Example 60		(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)-5-nitrostyryl]-3,4-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride	434.2
Example 61		(E)-5-[2-(4-tert-Butyl-benzylthio)-styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	440 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 62		(E)-5-[2-[3-(Trifluoromethyl)benzylthio]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	452 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 63		(E)-5-[4-Bromo-2-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	496 (M <sup>+</sup> ; EI)

- 50 -

Example 64		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-phenylpropylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine	458.0
Example 65		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-pentylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine	365.3

Example 66(E)-5-[2-Chloro-6-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

5 In an analogous fashion to Example 53 by replacing 2-fluorobenzaldehyde by 2-chloro-6-nitrobenzaldehyde and benzyl mercaptan with 4-chlorobenzyl mercaptan there was obtained (E)-5-[2-chloro-6-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride MS: m/e 452 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 672-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-methyl-4-nitroaniline dihydrochloride

10 To a solution of 145 mg (0.47 mmol) of (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidene)methylphosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1) in 3 ml of tetrahydrofuran was added 33 mg (0.82 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 15 133 mg (0.49 mmol) of 2-(benzylmethylamino)-5-nitrobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 0.7 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 2% methanol/dichloromethane and treated with 0.25 ml of 4M hydrogen chloride in 20 dioxan. The solvent was evaporated to leave 228 mg of 2-[2-(2,3-dihydro-1-

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 51 -

methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-methyl-4-nitroaniline dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 427 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows:

A mixture of 300 mg (1.62 mmol) of 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde, 196 mg (1.62 mmol) of N-benzylmethylamine and 268 mg (1.94 mmol) of potassium carbonate in dimethylformamide was heated at 80°C for 5 hour. The solvent was removed and the residue was partitioned between water and ethyl acetate (x2). The combined organic phases were evaporated and the residue was purified by column chromatography eluting with 25% ethyl acetate/petroleum ether (40-60°C) to give 290 mg of 2-(benzylmethylamino)-5-nitrobenzaldehyde as a yellow oil which solidified on standing; MS: m/e 270.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 68

(E)-4'-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenylthio]acetanilide dihydrochloride

To a mixture of 56 mg of 2-fluorobenzaldehyde (0.45 mmol) and 75 mg (0.45 mmol) of 4-acetamidothiophenol in 2.5 ml of dimethylformamide was added 62 mg of potassium carbonate. The mixture was heated at 65°C for 0.75 hours then allowed to cool. To the mixture was added 112 mg (0.36 mmol) of (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1) was added followed by 25 mg (0.63 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). The mixture was stirred for 1 hour. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1 - 6% methanol/ethyl acetate and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave 20 mg of a red gum which was recrystallised from methanol/acetone/petroleum ether (40-60°C) to give 2 mg of (E)-4'-[2-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenylthio]acetanilide dihydrochloride as dark red powder; MS: m/e 428 [M+H]<sup>+</sup>.

In a manner analogous to that described in Example 1, starting with (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1), and the appropriate aldehyde, prepared in a similar fashion to that for Example 68, the compounds shown in Table 9 were also prepared:

Table 9

Example 69		(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	388 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 70		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthoxy)-5-nitrostyryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	449 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 71		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1-naphthoxy)-5-nitrostyryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	450 (M <sup>+</sup> )
Example 72		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-p-tolylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	385
Example 73		(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxyphenylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	400 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 74		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	420 (M <sup>+</sup> ; EI)

- 53 -

Example 75(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-[(2-naphthyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

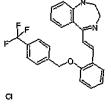
5 To a mixture of 55 mg (0.45 mmol) of 2-hydroxybenzaldehyde and 99 mg (0.45 mmol) of 2-bromomethylnaphthalene in 3 ml of tetrahydrofuran was added 124 mg (0.90 mmol) of potassium carbonate. The mixture was heated at 65°C for 18 hours before 112 mg (0.36 mmol) of (1-methyl-1,2,3,4-

10 tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1) was added followed by 25 mg (0.63 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). The mixture was stirred for 18 hours. The mixture was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 2% methanol/ethyl acetate and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallised from methanol/ethyl acetate/ether to give 63 mg of (E)-2,3-dihydro-

15 1-methyl-5-[2-[(2-naphthyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: *e/z* 419 [M+S]<sup>+</sup>.

20 In a manner analogous to that described in Example 75, starting with (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 1), and the appropriate aldehyde, prepared in a similar fashion to that for Example 75, the compounds shown in Table 10 were also prepared:

Table 10

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
Example 76		(E)-5-[2-[4-(Trifluoromethyl)benzyloxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	437

- 54 -

Example 77		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-nitrobenzyl)oxy]styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	413 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 78		(E)-5-[2-(3,4-Difluorobenzyl)oxy]styryl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	334 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 79		(E)-5-(2-Benzyl)oxy-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	369
Example 80		(E)-5-[2-(4-Chlorobenzyl)oxy]styryl-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	402 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 81		(E)-4-(4-Chlorobenzyl)oxy-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N,N-diethylaniline dihydrochloride	474

- 55 -

Example 82(E)-4-Benzylthio-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline dihydrochloride

To 215 mg (0.50 mmol) of (E)-5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin dihydrochloride (prepared as described in Example 15) in 8 ml of tetrahydrofuran and 8 ml of ethanol was added 380 mg (0.90 mmol) of tin (II) chloride and 0.48 ml of concentrated hydrochloric acid. The mixture was heated at 60°C for 7 hours. The solution was reduced to half volume and partitioned between 50 ml of saturated sodium hydrogen carbonate solution and 100 ml and 50 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried (magnesium sulphate), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with 2 - 5% methanol/dichloromethane and treated with 0.30 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallised from methanol/ether to give 46 mg of (E)-4-benzylthio-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline dihydrochloride as dark red crystals; MS: m/e 400 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 83(E)-3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-4-(3-phenylpropylthio)aniline hydrochloride

In an analogous fashion to Example 82 from (E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-phenylpropylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine (prepared as described in Example 75) there was obtained (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-4-(3-phenylpropylthio)aniline hydrochloride as a dark red solid MS: m/e 428.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 84(E)-2-Acetamido-4'-benzylthio-3'-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]acetanilide dihydrochloride

To a mixture of 58 mg (0.114 mmol) of (E)-4-benzylthio-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline dihydrochloride (prepared as described in Example 82), 20 mg (0.171 mmol) of N-acetyl glycine and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole in 5 ml of dimethylformamide was added 44 mg (0.228 mmol) of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride. The mixture

5 was stirred for 4 hours. The solvent was removed and the residue was purified by column chromatography eluting with 5 - 20% methanol/dichloromethane and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallised from acetone/methanol/diethyl ether to give 10 mg of (E)-2-acetamido-4'-benzylthio-3'-(2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl)acetanilide dihydrochloride as a yellow solid; MS: m/e 499 (M<sup>+</sup>).

Example 85

10 (E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(2-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

15 To a mixture of 74 mg (0.266 mmol) of (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenol and 29 mg (0.266 mmol) of 2-pyridylmethanol in 4 ml of tetrahydrofuran was added 134 mg (0.40 mmol) of polymer supported triphenylphosphine followed by 91 mg (0.40 mmol) of di-tert-butylazodicarboxylate. After 19 hours a further 134 mg (0.40 mmol) of polymer supported triphenylphosphine was added and the mixture was stirred for 72 hours. The mixture was filtered and the product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 5% methanol/ethyl acetate and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue lyophilised to give 26 mg of (E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-[3-[(2-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a dark red solid; MS: m/e 370 [M+H]<sup>+</sup>.

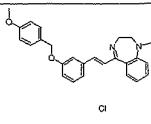
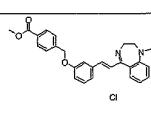
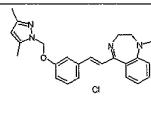
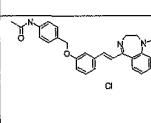
20 The starting material, (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenol was prepared in an analogous fashion to Example 1, replacing 3,4-difluorobenzaldehyde by 2-hydroxybenzaldehyde.

25 In a manner analogous to that described in Example 85, starting with (E)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenol and the appropriate alcohol, the compounds shown in Table 11 were also prepared:

Table 11

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H) <sup>+</sup>
Example 86		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(3-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	370
Example 87		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(4-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	370
Example 88		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	374
Example 89		(E)-5-[3-[(1-Benzyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	448 (M <sup>+</sup> ; EI)

- 58 -

Example 90		(E)-5-[2,3-Dihydro-3-(4-methoxybenzyl)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	398 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 91		Methyl (E)-4-[[3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy]-methyl]benzoate dihydrochloride	426 (M <sup>+</sup> ; EI)
Example 92		(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)methoxy]-styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride	387
Example 93		(E)-4'-[[3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy]-methyl]acetanilide hydrochloride	426

Example 94

(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

5 To a mixture of 56 mg (0.45 mmol) of 2-fluorobenzaldehyde and 64 mg (50 mmol) of 4-chlorophenol in 2.5 ml of dimethylformamide was added 75 mg (0.54

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 59 -

mmol) of sodium hydrogen carbonate. The mixture was heated at 95°C for 18 hours. To the mixture at ambient temperature was added 118 mg (0.36 mmol) of (8-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester followed by 25 mg (0.63 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). The mixture was stirred for 2 hours. The mixture was partitioned between 12 ml of water and 3 x 4 ml of dichloromethane. The combined organic portions were dried (magnesium sulphate), filtered and evaporated. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with ethyl acetate and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave a red gum which was recrystallised from acetone/ethyl acetate/diethyl ether to give 17 mg of (E)-5-[2-(4-chlorophenoxy)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid; MS: m/e 452 (M<sup>+</sup>).

15 The starting material (8-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]-diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester was prepared in an analogous fashion to (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester, as described in Example 1 by replacing 2-fluorobenzoic acid with 2,4-difluorobenzoic acid.

20 Example 95(E)-5-[3-Chloro-2-(3,4-dichlorobenzylthio)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

To a mixture of 71 mg of 3-chloro-2-fluorobenzaldehyde (0.45 mmol) and 96 mg (0.45 mmol) of 3,4-dichlorobenzyl mercaptan in 3 ml of tetrahydrofuran was added 22 mg of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 3 hours 118 mg (0.36 mmol) of (8-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 94) was added followed by 25 mg (0.63 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). The mixture was stirred for 1 hour. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with ethyl acetate and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave 113 mg of an orange gum which was recrystallised from methanol/acetone/petroleum ether (40-60°C) to give 44 mg of (E)-5-[3-chloro-2-

- 60 -

(3,4-dichlorobenzylthio)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 402 (M)<sup>+</sup>.

Example 96

5 (E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

In a manner analogous to that described in Example 95, , by replacing 3,4-dichlorobenzyl mercaptan with benzyl mercaptan and 3-chloro-2-fluorobenzaldehyde with 2-fluorobenzaldehyde there was obtained (E)-5-(2-benzylthiostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride MS: m/e 504 (M<sup>+</sup>).

Example 97

5 (E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

In an analogous fashion to Example 1 and by replacing (1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester with (8-fluoro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 94), and 3,4-difluorobenzaldehyde with 2-benzylthio-5-nitrobenzaldehyde there was obtained (E)-5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride; MS: m/e 448 (M<sup>+</sup>H).

Example 98

5 (E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

To 100 mg (0.24 mmol) of [8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl]phosphonic acid diethyl ester in 2 ml of tetrahydrofuran was added 17 mg (0.42 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 44 mg (0.25 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 3 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1% methanol/ethyl acetate and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave a red gum which was

- 61 -

recrystallized from ethyl acetate to give 25 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 436 (M<sup>+</sup>).

The starting material was prepared as follows:

5 To 300 mg (0.77 mmol) of (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 41) in 1 ml of dioxane was added 123 mg (0.81 mmol) of 3-methoxyphenylboronic acid, 7.8 mg (0.028 mmol) of tricyclohexylphosphine, 10.5 mg 0.012 mmol) of tris-(dibenzylideneacetone)-palladium (0) and 141 mg of caesium fluoride. The mixture was heated at 80°C for 6 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was evaporated and the product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with acetone - petroleum ether (40 - 60°C) (1:2) to give 217 mg of [8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl]phosphonic acid diethyl ester as a yellow gum; MS: m/e 417 (M<sup>+</sup>).

Example 99

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

20 To 105 mg (0.25 mmol) of (1-methyl-8-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2 ml of tetrahydrofuran was added 18 mg (0.42 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 112 mg (0.64 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 18 hours. The product was purified by column chromatography (50 g IST pre-packed column) eluting with 2% methanol/dichloromethane and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized from acetone/petroleum ether (40 - 60°C) to give 40 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 406 (M<sup>+</sup>).

The starting material was prepared as follows:

To 286 mg (0.83 mmol) of (8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester

- 62 -

(prepared as described in Example 48) in 1 ml of dioxane was added 106 mg (0.87 mmol) of phenylboronic acid, 8.4 mg (0.03 mmol) of tricyclohexylphosphine, 11.5 mg (0.013 mmol) of tris-(dibenzylideneacetone)-palladium (0) and 152 mg of caesium fluoride. The mixture was heated at 80°C for 14 hours. The mixture was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with acetone - petroleum ether (40 - 60°C) (1:2) to give 227 mg of (1-methyl-8-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester as a yellow oil; MS: m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>.

**Example 100****10 (E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride**

To 112 mg (0.27 mmol) of [8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl]phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 98) in 2 ml of tetrahydrofuran was added 19 mg (0.47 mmol) 15 of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 70 mg (0.28 mmol) of 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde was added and the mixture was stirred for 3 hours. The product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1% methanol/ethyl acetate and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated to leave an 20 orange gum which was recrystallized from ethyl acetate to give 10 mg of (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid; MS: m/e 510 (M<sup>+</sup>).

**Example 101****25 (E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride**

To 105 mg (0.27 mmol) of (1-methyl-8-thiophen-3-yl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester in 2 ml of tetrahydrofuran was added 19 mg (0.47 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 49 mg (0.28 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 3 hours. The 30 product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with 1% methanol/dichloromethane and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized from acetone to give 75 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 63 -

dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: 412 ( $M^+$ ).

The starting material was prepared as follows:

To 300 mg (0.77 mmol) of (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 41) in 2 ml of dioxane was added 116 mg (0.81 mmol) of thiophene-3-boronic acid, 8 mg (0.028 mmol) of tricyclohexylphosphine, 10.8 mg 0.012 mmol) of tris-(dibenzylideneacetone)-palladium (0) and 140 mg of caesium fluoride. The mixture was heated at 80°C for 6 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was evaporated and the product was purified by column chromatography (20 g IST pre-packed column) eluting with acetone – petroleum ether (40 - 60°C) (1:3) to give 185 mg of (1-methyl-8-thiophen-3-yl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester as a yellow gum; MS: m/e 393 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 102

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

In an analogous fashion to Example 101, by replacing (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester with (9-chloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 45) and thiophene-3-boronic acid with phenylboronic acid, there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a red foam MS: m/e 393.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 103

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-(4-methoxyphenyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

In an analogous fashion to Example 101, by replacing (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester by (9-chloro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 45)

- 64 -

and thiophene-3-boronic acid by 4-methoxyphenylboronic acid, there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-(4-methoxyphenyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a red foam MS: m/e 423.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 104

5

(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

To 105 mg (0.27 mmol) of (1-methyl-8-thiophen-3-yl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 101) in 2 ml of tetrahydrofuran was added 19 mg (0.47 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 10 minutes 70 mg (0.28 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 3 hours. The product was purified by column chromatography (20 g 1ST pre-packed column) eluting with 1% methanol/dichloromethane and treated with 0.15 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized from ethyl acetate to give 32 mg of (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid; MS: m/e 486 (M<sup>+</sup>).

20

Example 105(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-vinyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

To 123 mg (0.32 mmol) of (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 41) in 2 ml of dioxane was added 120 mg (0.38 mmol) of vinyl tributylstannane, followed by 11.1 mg (0.016 mmol) of palladium (II) bis-triphenylphosphine-dichloride. The mixture was heated at 80°C for 18 hours. To the mixture at ambient temperature was added 22 mg (0.55 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 57 mg (0.33 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde was added and the mixture was stirred for 18 hours. The solvent was removed and the product was purified by column chromatography eluting with 1 - 4% methanol/dichloromethane and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxan. The solvent was evaporated and the

- 65 -

residue was dissolved from acetone/petroleum ether (40-60°C). The solvent was removed to give 25 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-vinyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid; MS: 357 (M<sup>+</sup>).

Example 1065 (E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-8-(2-furyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

To 123 mg (0.32 mmol) of (8-bromo-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ylidenemethyl)phosphonic acid diethyl ester (prepared as described in Example 41) in 2 ml of dioxane was added 135 mg (0.38 mmol) of 2-(tributylstanny)l furan, followed by 11.1 mg (0.016 mmol) of palladium (II) bis-triphenylphosphine-dichloride. The mixture was heated at 80°C for 18 hours. To the mixture at ambient temperature was added 55 mg (1.37 mmol) of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil). After 5 minutes 82 mg (0.33 mmol) of 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde was added and the mixture was stirred for 18 hours. The solvent was removed and the product was purified by column chromatography eluting with 24-40% acetone/petroleum ether (40-60°C) and treated with 0.10 ml of 4M hydrogen chloride in dioxane. The solvent was evaporated and the residue was dissolved from acetone/petroleum ether (40-60°C). The solvent was removed and the residue was recrystallised from acetone/petroleum ether (40-60°C) to give 63 mg of (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-8-(2-furyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as dark red crystals; MS: m/e 471 (M<sup>+</sup>).

Example 10725 (E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-1-benzo-1,4-diazepin-2-one

65 mg (0.14 mmol) of (E)-N-[[N-[2-[3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]phenyl]-N-methylcarbamoyl]methyl]pivalamide were dissolved in 5 ml of ethyl acetate saturated with hydrogen chloride and were stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in 5 ml of methanol and 40 mg (0.04 mmol) of triethylamine added. After 2 hours at room temperature the solvent was removed by evaporation and the residue chromatographed on silica gel using ethyl acetate/petrol 2:1 for the elution. There was obtained 33 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-1,3-dihydro-1-

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 66 -

methyl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one as a pale yellow foam. MS: m/e 344.9 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows:

- 5 i) 404 mg (2 mmol) of bromoacetyl bromide were added to a stirred, ice-cooled solution of 298 mg (2 mmol) of 2'- (methylamino)acetophenone in 5 ml of dichloromethane. The mixture was stirred for 20 minutes then 2 ml of 1M sodium hydroxide solution were added and stirring was continued for a further 15 minutes. The resulting solution was washed with 2M hydrochloric acid and saturated sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness to give 2.1 g of 2'-acetyl-2-bromo-N-methylacetanilide as a viscous gum. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (3H,s), 3.16 (3H,s), 3.45-3.52 (2H,q), 7.34 (1H,dd), 7.48 (1H,dt), 7.56 (1H,dt), 7.77 (1H,dd).
- 10 ii) 2.05 g (7.59 mmol) of 2'-acetyl-2-bromo-N-methylacetanilide and 2 g (30.77 mmol) of sodium azide were stirred in 20 ml of dimethylformamide at room temperature for 4 hours. The resulting mixture was diluted with water and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed twice with water, dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and the residue chromatographed on silica gel using ethyl acetate/petrol 5:3 for the elution. There was obtained 910 mg of 2'-acetyl-2-azido-N-methylacetanilide as a colourless gum. MS: m/e 233 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 iii) 1.8 g (7.76 mmol) of 2'-acetyl-2-azido-N-methylacetanilide and 2 g (9.17 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate were hydrogenated with 250 mg of 10% palladium on carbon in 50 ml of ethyl acetate for 45 minutes. The mixture was filtered, evaporated to dryness, dissolved in 5 ml of dichloromethane and left at room temperature for 24 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue triturated with diethyl ether/petrol (1:1) and filtered. The filtrate was evaporated to dryness and chromatographed on silica gel using ethyl acetate/petrol (55:45) to give 171 mg of N-[N-(2-acetylphenyl)-N-methylcarbamoyl]methyl]pivalamide as a gum. MS: m/e 307 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 iv) 5 drops of 3M sodium hydroxide solution were added to a mixture of 160 mg (0.52 mmol) of N-[N-(2-acetylphenyl)-N-methylcarbamoyl]methyl]pivalamide and 100 mg (0.57 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde in 3 ml of methanol. After

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 67 -

1 hr at room temperature the solvent was removed by evaporation and the residue chromatographed on silica gel using ethyl acetate/petrol (55:45) for the elution. There was obtained 65 mg of (E)-N-[N-[2-[3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]phenyl]-N-methylcarbamoyl]methyl]pivalamide as a yellow gum. MS: m/e 463 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 108(E)-1,3-Dihydro-5-styryl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one

In an analogous manner to Example 107 but replacing 2'-(methylamino)acetophenone with 2'-aminoacetophenone and 3,4-dichlorobenzaldehyde with benzaldehyde there was obtained (E)-1,3-dihydro-5-styryl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one as an off-white solid MS: m/e 263.4 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 109(E)-5-(2,3-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

In an analogous manner to Example 107 but replacing 2'-(methylamino)acetophenone with 2'-aminoacetophenone and 3,4-dichlorobenzaldehyde with 2,3-dichlorobenzaldehyde there was obtained (E)-5-(2,3-dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one as a light yellow solid MS: m/e 331.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 110(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

In an analogous manner to Example 107 but replacing 2'-(methylamino)acetophenone with 2'-aminoacetophenone there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one as an off white solid, MS: m/e 331.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 111(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

In an analogous manner to Example 107 but replacing 3,4-dichlorobenzaldehyde with 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde there was

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 68 -

obtained (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a red solid MS: m/e 391.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 112(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride

5 1.3 g (4.41 mmol) of (E)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)propenone were refluxed in a mixture of 5 ml of ethylenediamine and 10 ml of pyridine for 17 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue chromatographed on silica gel using dichloromethane/methanol (92:8) for the elution. The product was added to a mixture of ethyl acetate and 2M hydrochloric acid and the solid filtered off and recrystallized from ethanol/acetone to give 35 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 316.9 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows:

15 0.2 ml of 3M sodium hydroxide solution were added to a solution of 1.38 g (10 mmol) of 2-fluoroacetophenone and 1.75 g (10 mmol) of 3,4-dichlorobenzaldehyde in 20 ml of ethanol. After 30 minutes the solid was filtered off and washed with ethanol and petrol to give 1.49 g of (E)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)propenone as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 7.08-7.58 (8H,m), 7.75-7.85 (1H,dt).

Example 113(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride

20 In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-methylethylenediamine there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride as a red solid MS: m/e 331 [M+H]<sup>+</sup>.

- 69 -

Example 114(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine

In an analogous manner to Example 112 but replacing 2-fluoroacetophenone with 2-fluoro-4-(RS)-pyranloxyacetophenone and ethylenediamine with N-methylethylenediamine there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine as a dark red solid MS: m/e 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 11510 (E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine

In an analogous manner to Example 112 but replacing 2-fluoroacetophenone with 2-fluoro-4-(RS)-pyranloxyacetophenone and ethylenediamine with N-methylethylenediamine and 3,4-dichlorobenzaldehyde with 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde there was obtained (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine as a yellow foam MS: m/e 505.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 11620 tert-Butyl (E)-[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]carbamate

In an analogous manner to Example 112 but replacing 2-fluoroacetophenone with (3-Acetyl-4-fluorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester and ethylenediamine with N-methylethylenediamine there was obtained tert-butyl (E)-[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]carbamate as a light brown solid MS: m/e 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

The (3-acetyl-4-fluorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester starting material was prepared as follows.

To a solution of 1.19g (7.77 mmol) of 1-(5-amino-2-fluorophenyl)ethanone in 18 ml of dry tetrahydrofuran at room temperature under an atmosphere of nitrogen was added 1.86 g (8.54 mol) of tert-butyl dicarbonate. The solution was stirred for

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 70 -

28 hours at room temperature followed by 17 hours at 45°C, cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and the residue chromatographed 5 on silica gel using ethyl acetate/petrol 4:1 for the elution. There was obtained 1.45 g of (3-acetyl-4-fluorophenyl)carbamic acid tert-butyl ester MS: m/e 271 [M+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

Example 117

10 (E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-ethylmethylenediamine there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a dark red solid. MS: m/e 344.9 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Example 118

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

20 In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-propylethylenediamine there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a dark red solid MS: m/e 359 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 119

(E)-1-Benzyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

25 In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-benzylethylenediamine there was obtained (E)-1-benzyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 406.9 [M+H]<sup>+</sup>.

- 71 -

Example 120(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-ethanol dihydrochloride

5 In analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with 2-(2-aminoethylamino)ethanol there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-ethanol dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 360.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 121(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

10 In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-methylethylenediamine and 3,4-dichlorobenzaldehyde with 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde there was obtained (E)-5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 122(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

15 In an analogous manner to Example 112 but replacing ethylenediamine with N-methylethylenediamine and 2-fluoroacetophenone with 2-fluoro-6-trifluoromethylacetophenone there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a light orange solid. MS: m/e 398.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 123(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-isopropyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

20 A mixture of 1.475 g (5 mmol) of (E)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-(2-fluorophenyl)propanone and 1.1 g (5.45 mmol) of N-[2-(isopropylamino)ethyl]pivalamide was refluxed in 10 ml of pyridine for 6 hours.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 72 -

The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in water and ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness, triturated with ethanol and filtered. After evaporation the filtrate was chromatographed on silica gel using ethyl acetate/petrol (1:4) for the elution then chromatographed again using dichloromethane/methanol (49:1) to give 26 mg of a yellow gum which was added to a solution of 50 mg (0.26 mmol) of 4-toluenesulphonic acid in 5 ml of acetonitrile and refluxed for 30 seconds. The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in 5 ml of methanol and 50 mg (0.5 mmol) of triethylamine added. After refluxing for 1 minute the solvent was removed and the residue dissolved in saturated sodium bicarbonate solution and ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, evaporated to dryness and the residue chromatographed on silica gel using ethyl acetate for the elution. The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate, evaporated to dryness, redissolved in a small volume of ethyl acetate and allowed to crystallize. There was obtained 7 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-isopropyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as an orange solid. MS: m/e 359 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows:

6.54 g (30 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate in 30 ml of tetrahydrofuran were added dropwise over 30 minutes to an ice-cooled, stirred solution of 5.1 g (50 mmol) of N-isopropylethylenediamine in 100 ml of tetrahydrofuran. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours then evaporated to dryness. The residue was dissolved in diethyl ether and water and the organic phase dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and the residue chromatographed on silica gel using dichloromethane/methanol/ acetic acid/water (120:15:3:2) for the elution. There was obtained 3.6 g of N-[2-(isopropylamino)ethyl]pivalamide as a colourless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (6H,d), 1.41 (9H,s), 2.69 (2H,t), 2.75 (1H,m), 3.18 (2H,q), 4.92 (1H,br.s)

- 73 -

Example 124(E)-1-Acetyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

5 50 mg (0.158 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine were dissolved in a mixture of 0.1 ml of acetic anhydride and 1 ml of pyridine by heating to 80°C. The mixture was left to cool for 30 minutes then evaporated to dryness and the residue dissolved in water and ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered, evaporated to dryness and the residue chromatographed on silica gel using ethyl acetate for the elution.

10 The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate, evaporated to dryness and the residue dissolved in a small volume of acetone and left to crystallize. There was obtained 12 mg of (E)-1-acetyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as an off-white solid. MS: m/e 358.9 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Example 125(E)-1-Benzoyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

In an analogous manner to Example 124 but replacing acetic anhydride with benzoic anhydride there was obtained (E)-1-benzoyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as an off-white solid. MS: m/e 420.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 126(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

25 A mixture of 117 mg (0.3 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride, 70 mg (0.32 mmol) of 4-nitrobenzyl bromide and 127 mg (1.2 mmol) of sodium carbonate were heated at 70°C in 3 ml of ethanol for 18 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and water and the organic phase dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed three times on silica gel using ethyl acetate/petrol (3:1), dichloromethane/methanol (97:3) and ethyl acetate/petrol

- 74 -

(9:1) for the elutions. The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in methanol, evaporated to dryness and the residue triturated with diethyl ether to give 12 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride. MS: m/e 451.9 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Example 127

Methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate dihydrochloride

In an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with methyl 4-(bromomethyl)benzoate there was obtained methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 465 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 128

Methyl (E)-3-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride

15 In an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with methyl 3-(bromomethyl)benzoate there was obtained methyl (E)-3-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride as a dark orange solid. MS: m/e 465.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 129

20 Methyl (E)-2-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride

In an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with methyl 2-(bromomethyl)benzoate there was obtained methyl (E)-2-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride as a dark orange solid. MS: m/e 465.2 [M+H]<sup>+</sup>.

- 75 -

Example 130Methyl (E)-4-[[5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride

In an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with methyl 4-(bromomethyl)benzoate and replacing 3,4-dichlorobenzaldehyde with 2-(4-chlorophenylthio)benzaldehyde there was obtained methyl (E)-4-[[5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride as a dark orange solid. MS: m/e 539.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Example 131(E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-[(2-naphthyl)methyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

In an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with 2-(bromomethyl)naphthalene there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-[(2-naphthyl)methyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 457 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 132(E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid dihydrochloride

20 0.4 ml of 1M potassium hydroxide solution were added to a solution of 80 mg (0.17 mmol) of methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate in 8 ml of methanol. The mixture was heated at 60°C for 4 hours then left at room temperature for 3 days. A further 0.2 ml of 1M potassium hydroxide solution were added followed by heating at 60°C for 25 4 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in diethyl ether and water. The aqueous phase was separated, acidified with acetic acid and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica gel using dichloromethane/methanol/acetic acid/water (120:15:3:2) for the elution. The product was dissolved in a mixture of 30 10 ml of acetone and 0.2 ml of concentrated hydrochloric acid, evaporated to

- 76 -

dryness and the residue triturated with diethyl ether. There was obtained 55 mg of (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid dihydrochloride MS: m/e 451 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 133

5       (E)-3-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride

In an analogous manner to Example 132 but replacing methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate with methyl (E)-3-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate there was obtained (E)-3-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride as a dark red solid MS: m/e 451 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 134

15       (E)-2-[[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride

In an analogous manner to Example 132 but replacing methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate with methyl (E)-2-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate there was obtained (E)-2-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride as a red solid. MS: m/e 451.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 135

(E)-4-[[5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride

25       In an analogous manner to Example 132 but replacing methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate with methyl (E)-4-[[5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride there was obtained (E)-4-[[5-[2-(4-chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloridehydrochloride as a dark orange solid. MS: m/e 525.2 [M+H]<sup>+</sup>.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 77 -

Example 136(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-N-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-carboxamide

5 A solution of 32 mg (0.1 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine and 10 mg (0.14 mmol) of ethyl isocyanate was heated at 85°C for 48 hours, a further 10 mg of ethyl isocyanate being added after 6 hours and again after 30 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue chromatographed on silica gel using dichloromethane/methanol (19:1) for the elution. The product was recrystallized from diethyl ether. There was obtained 10 16 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-N-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-carboxamide as an off-white solid. MS: m/e 387.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 137(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid

15 0.5 ml of 1M sodium hydroxide solution were added to a solution of 113 mg (0.28 mmol) of ethyl (E)-2-[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]acetate in 3 ml of ethanol and the mixture left at room 20 temperature for 1.5 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in water and washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with acetic acid and a red gum separated out. The gum was dissolved in a small amount of ethanol and diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness to give 88 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid as a red solid. MS: m/e 374.9 [M+H]<sup>+</sup>.

25 The starting material was prepared in an analogous manner to Example 126 but replacing 4-nitrobenzyl bromide with ethyl bromoacetate there was obtained ethyl (E)-2-[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]acetate as an orange gum. MS: m/e 402.9 [M+H]<sup>+</sup>.

- 78 -

Example 138(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-N-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetamide dihydrochloride

A mixture of 33 mg (0.088 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid, 30 mg (0.157 mmol) of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 16 mg (0.105 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 14 mg (0.187 mmol) of 2-methoxyethylamine was stirred in 3 ml of dichloromethane for 3 hours. The solution was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed three times on silica gel using dichloromethane/methanol (94:6), dichloromethane/methanol 92:8) and ethyl acetate/methanol (9:1) for the elutions. The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate, evaporated to dryness and the residue triturated with diethyl ether. There was obtained 5 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-N-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-1-acetamide dihydrochloride as a red solid. MS: m/e 431.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 139Ethyl (E)-6-(3,4-dichlorostyryl)-4H-imidazo[1,5-a]benzodiazepine-3-carboxylate

100 mg (2.5 mmol) of 60% sodium hydride disperion in mineral oil were added to a solution of 728 mg (2.2 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one in 5 ml of anhydrous dimethylformamide at room temperature under a nitrogen atmosphere and stirred for 30 minutes. The mixture was cooled to -20°C, 431 mg (2.5 mmol) of diethyl chlorophosphate were added and stirring was continued for a further 30 minutes at -10°C before being added to a solution prepared by addition of 1.65 ml (3.3 mmol) of 2M lithium diisopropylamide to a solution of 375 mg (3.32 mmol) of ethyl isocyanoacetate in 5 ml of anhydrous tetrahydrofuran at -78°C under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at -78°C for 2 hours then warmed to -30°C and 180 mg (3 mmol) of acetic acid were added followed by water and ethyl acetate. The organic phase was washed twice with water, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica gel using ethyl acetate/methanol (49:1) for the elution. The product was dissolved in

- 79 -

1 ml of ethyl acetate and 10 ml of diethyl ether and left to crystallize. There was obtained 116 mg of ethyl (E)-6-(3,4-dichlorostyryl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate as a light-brown solid. MS: m/e 425.9 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Example 140(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoic acid acetate

2.2 ml of 2M potassium hydroxide solution were added to a solution of 770 mg (2.41 mmol) of methyl (E)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoate in 22ml of methanol. The temperature was raised to 60°C and the solution was stirred for 3 hours. A further 2ml of 2M potassium hydroxide solution was added and the solution was stirred for a further 16 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue dissolved in water and washed with diethyl ether. The aqueous layer was acidified with acetic acid and extracted three times with ethyl acetate. The organic phases were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. There was obtained (E)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoic acid acetate as a red oil, MS: m/e 307.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 The starting material was prepared by analogy to Example 1 replacing 3,4-difluorobenzaldehyde with methyl-4-formyl benzoate

20 Example 141(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(4-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride

25 A mixture of 50 mg (0.164 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid, 38 mg (0.199 mmol) of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 27 mg (0.199 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 0.021 ml (0.145 mmol) of 4-methoxybenzylamine was stirred in 5 ml of dichloromethane for 3 hours at room temperature and then left to stand at 4°C for 54 hours. The solution was diluted with dichloromethane and then sequentially washed with citric acid, saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed twice on silica gel

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 80 -

using sequentially dichloromethane/methanol (98:2), dichloromethane/methanol (97:3) and dichloromethane/methanol (95:5) for the elutions. The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in ether and evaporated to dryness. There was obtained 9 mg of (E)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(4-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride as a red oil MS: m/e 426.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 142

(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride

10 In an analogous manner to Example 141 but replacing 4-methoxybenzylamine with 3-methoxybenzylamine there was obtained (E)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride as a red oil MS: m/e 426.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 143

(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride

15 In an analogous manner to Example 141 but replacing 4-methoxybenzylamine with 2-methoxybenzylamine there was obtained (E)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride as a red oil MS: m/e 426.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 144

tert-Butyl (E)-[2-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)-vinyl]-benzamido]ethyl]carbamate

20 In an analogous manner to Example 1 but replacing 3,4-difluorobenzaldehyde with [2-(4-formyl-benzoylamino)-ethyl]carbamic acid tert-butyl ester there was obtained tert-butyl (E)-[2-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)-vinyl]-benzamido]ethyl]carbamate as a light yellow glass MS: m/e 449.1 [M+H]<sup>+</sup>.

The starting material was prepared as follows

- 81 -

A mixture of 100 mg (0.67 mmol) of 4-carboxybenzaldehyde, 153 mg (0.798 mmol) of 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 106 mg (0.67 mmol) of N-(2-aminoethyl)carbamic acid tert-butyl ester was stirred in 5 ml of dichloromethane for 16 hours at room temperature. The solution was diluted with dichloromethane and then sequentially washed with citric acid, saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. There was obtained 184 mg of [2-(4-formylbenzoylamino)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester as a colourless oil MS: m/e 316 [M+Na]<sup>+</sup>.

In a manner analogous to that described in Example 144, starting with 4-carboxybenzaldehyde, and the appropriate amine, the compounds shown in Table 12 were also prepared:

Table 12

Compound	Structure	Name	MS (ES) (M+H)+
Example 145		tert-Butyl (E)-[3-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]propyl]carbamate	463.4
Example 146		(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]benzamide	449.1

- 82 -

Example 147		(E)-N-[4-(Trifluoromethyl)benzyl]-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide	464.3
Example 148		(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide	364.0
Example 149		tert-Butyl (E)-(4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido)butyl carbamate	477.1
Example 150		tert-Butyl (E)-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]acetate	306.1 (M+H-Boc)
Example 151		(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxypropyl)benzamide	378.3

- 83 -

Example 152		(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide	489.1
-------------	--	---	-------

Example 153N-(2-Aminoethyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride

5 A few drops of a saturated solution of hydrogen chloride in diethyl ether were added to a solution of 15 mg (0.033 mmol) (tert-butyl (E)-[2-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)-vinyl]-benzamido]ethyl] carbamate. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours and the resultant solid filtered off, dissolved in methanol and evaporated.

10 There was obtained 8mg of N-(2-aminoethyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride as a dark red gum MS: m/e 349.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 154(E)-N-(3-Aminopropyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride

15 In an analogous manner to Example 153, starting with tert-butyl (E)-[3-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]propyl] carbamate, there was obtained (E)-N-(3-aminopropyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride as a dark red glass MS: m/e 363.3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 84 -

Example 155(E)-N-(4-Aminobutyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride

In an analogous manner to Example 153, starting with tert-butyl (E)-(4-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]butyl)carbamate, there was obtained (E)-N-(4-Aminobutyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride as a red glass MS: m/e 377.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 1564-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride

In an analogous manner to Example 153, starting with tert-butyl (E)-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]acetate, there was obtained 4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride as a dark red glass MS: m/e 306.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 157(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-ol hydrochloride

To a solution of 74 mg (0.17 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranyloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine (prepared in Example 114) in methanol (5 ml) was added 33 mg (0.17mmol) p-toluenesulphonic acid and the solution stirred at room temperature for 1 hour. A further 33 mg (0.17 mmol) of p-toluenesulphonic acid was added and the solution stirred for a further 2 hours. The solvent was removed by evaporation and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica gel using first dichloromethane/methanol (95:5), and then dichloromethane/methanol (9:1) for the elution. The product was dissolved in a solution of hydrogen chloride in ether and evaporated to dryness. After trituration there was obtained 8 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-

- 85 -

methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-ol hydrochloride as a dark orange solid MS: m/e 347.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 158

5 (E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thenyloxy)-1H-1,4-benzodiazepine

To a stirred solution of 50 mg (0.14mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-ol (prepared as described in Example 157) in 5 ml of dry tetrahydrofuran was added 0.014ml (0.14 mmol) of thiophene-2-methanol and 0.053 ml (0.21 mmol) of tributylphosphine. The solution was 10 cooled, under an atmosphere of nitrogen, to 0°C and 37 mg (0.21 mmol) of 1,1'-azobis(N,N-dimethylformamide) was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature and then stirred for 16 hours. A further 0.053 ml (0.21 mmol) of tributylphosphine and 37 mg (0.21 mmol) of 1,1'-azobis(N,N-dimethylformamide) were added and the mixture stirred for a further 4 hours. 15 The mixture was filtered and the filtrate evaporated and then chromatographed on silica gel using dichloromethane/methanol (98:2) for the elution. There was obtained 4.2 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thenyloxy)-1H-1,4-benzodiazepine as an orange gum MS: m/e 442.8 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 159

20 Methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-yloxy]methyl]benzoate diacetate

In an analogous fashion to Example 158, replacing thiophene-2-methanol by 4-hydroxymethylbenzoic acid, there was obtained 30mg of methyl (E)-4-[[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-yloxy]methyl]benzoate diacetate as a dark red gum MS: m/e 495.2 [M+H]<sup>+</sup>. 25

Example 160

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride

To a solution of 11 mg ( 0.025 mmol) of tert-butyl (E)-[5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]carbamate in 30 0.5 ml of acetonitrile and 1 drop of anisole was added 1 drop of trifluoroacetic acid. The solution was stirred for 20 minutes, concentrated under reduced

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 86 -

5 pressure and the residue partitioned between brine and dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated, redissolved in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate and the solvent removed to afford 7.9 mg of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride as a red solid MS: m/e 346.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 161

(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-acetamide hydrochloride

10 To a solution of 43 mg (0.125 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride in 3 ml of dichloromethane was added 0.05 ml, 0.626 mmol) of pyridine, and 0.02 ml of acetic anhydride (0.15 mmol). The solution was stirred for 4 hours, concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between brine and dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated, The residue was chromatographed on silica gel using first dichloromethane/methanol (98:2) and then dichloromethane/methanol (97:3) for the elution. The product was redissolved in a solution of hydrogen chloride in ethyl acetate and the solvent removed to afford (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-acetamide hydrochloride as a dark red solid MS: m/e 388.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 162

(E)-N-[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]methanesulfonamide

25 To a solution of 100 mg (0.219 mmol) of (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride in 3 ml of dichloromethane was added 0.073 ml, 0.9 mmol) of pyridine, and 0.018 ml, (0.231 mmol) of methanesulphonyl chloride. The solution was stirred for 1 hour, concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between brine and dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated, The residue was chromatographed on silica gel using first dichloromethane/methanol (98:2) and then dichloromethane/methanol (97:3) for the elution. There was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-acetamide hydrochloride as a brown solid MS: m/e 424.1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 87 -

Example 163(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine

In an analogous fashion to Example 101, by replacing thiophene-3-boronic acid by 4-methoxyphenylboronic acid, there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine as a red solid MS: m/e 473.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 164(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

In an analogous fashion to Example 101, by replacing thiophene-3-boronic acid with thiophene-2-boronic acid, there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a red solid MS: m/e 413.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 165(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-amine hydrochloride

In an analogous fashion to Example 83, from (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride, there was obtained (E)-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-amine hydrochloride as a red solid MS: m/e 346.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 166Methyl (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate

In an analogous fashion to Example 126, using methyl 4-(bromomethyl)benzoate, and 4-(3-bromophenyl)-2-formyl-pyridine there was obtained methyl (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate as a light yellow solid, MS: m/e 588.1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 88 -

Example 167

Methyl (E)-4-[[5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate

In an analogous fashion to Example 126, using methyl 4-bromomethyl)benzoate, and 2-benzylthio-5-nitrobenzaldehyde there was obtained methyl (E)-4-[[5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate as a light yellow solid, MS: m/e 598.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 168

(E)-4-[[5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride

In an analogous fashion to Example 132, from methyl (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate, there was obtained (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride as a red solid, MS: m/e 574.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 169

(E)-9-(3,4-Dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one

In an analogous fashion to Example 112, by replacing 2-fluoroacetophenone with 1-(6-fluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethanone there was obtained (E)-9-(3,4-dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one as a red solid, MS: m/e 374.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 170

(E)-9-(3,4-Dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one

In an analogous fashion to Example 112, by replacing 2-fluoroacetophenone with 1-(2-fluoro-4,5-dimethoxy-phenyl)ethanone there was obtained (E)-9-(3,4-dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one as a red solid, MS: m/e 390.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 171(E)-2,3-Dihydro-5-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

5 In an analogous fashion to Example 1, replacing 3,4-difluorobenzaldehyde with 4-methoxybenzaldehyde, there was obtained (E)-2,3-dihydro-5-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a dark red solid, MS: m/e 293.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 172(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(4-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

10 In an analogous fashion to Example 1, replacing 3,4-difluorobenzaldehyde with 4-phenoxybenzaldehyde, there was obtained (E)-2,3-dihydro-5-(4-phenoxystyryl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride as a red oil, MS: m/e 355.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Example 173(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

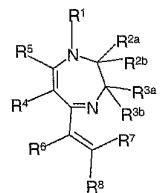
15 In an analogous manner to Example 107 but replacing 3,4-dichlorobenzaldehyde with benzaldehyde there was obtained (E)-2,3-dihydro-1-methyl-5-styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride as a red solid MS: m/e 263.0 [M+H]<sup>+</sup>.

20 In the present specification "comprise" means "includes or consists of" and "comprising" means "including or consisting of".

25 The features disclosed in the foregoing description, or the following claims, or the accompanying drawings, expressed in their specific forms or in terms of a means for performing the disclosed function, or a method or process for attaining the disclosed result, as appropriate, may, separately, or in any combination of such features, be utilised for realising the invention in diverse forms thereof.

Claims

## 1. Compounds of the general formula



wherein

- 5      R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aryl lower alkyl,  
 lower alkyl carbonyl, aryl carbonyl, lower alkyl amino carbonyl, aryl amino  
 carbonyl,
- lower alkoxy carbonyl,  
 aryloxy carbonyl,
- 10     R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> independently are H or lower alkyl or  
 R<sup>2a</sup> and R<sup>2b</sup> together are oxo,  
 R<sup>1</sup> and R<sup>2a</sup> or R<sup>2b</sup> together with the nitrogen and the carbon atom to which they are  
 attached
- form an optionally substituted heterocycle;
- 15     R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> independently are H or lower alkyl  
 R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the two carbon atoms to which they are attached form an  
 optionally  
 substituted aryl or an optionally substituted heterocycle,  
 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is H or lower alkyl and

WO 02/00632

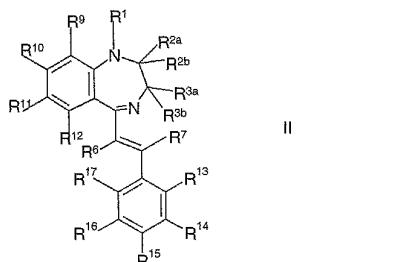
PCT/EP01/06895

- 91 -

$R^8$  is optionally substituted aryl or heterocyclyl

or pharmaceutically acceptable salts thereof

? Compounds of claim 1, as defined by the general formula



wherein  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^6$  and  $R^7$  are as above and

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  and  $R^{17}$  independently are H, lower alkyl, lower alkaryl, lower alkylvinyl, cycloalkyl

aryl, heterocycl.,

carboxyl, cyano, alkoxy, cycloalkyl oxy, aryl oxy, heterocyclyl oxy, hydroxyl,

alkyl carbonyl, cycloalkyl carbonyl, aryl carbonyl, heterocyclyl carbonyl

alkoxy carbonyl, cycloalkyl oxy carbonyl, aryl oxy carbonyl, heterocyclyl oxy carbonyl,

amino carbonyl, alkyl amino carbonyl, dialkyl amino carbonyl, cycloalkyl amino carbonyl, aryl amino carbonyl, heterocyclyl amino carbonyl,

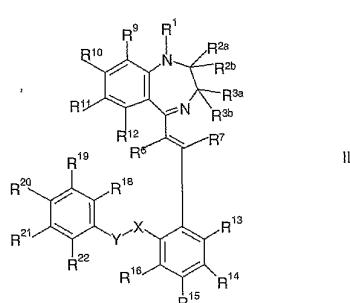
15 amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkenyl amino, alkynyl amino, cycloalkyl amino, aryl amino, heterocyclyl amino,

alkyl carbonyl amino, dialkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino, heterocycl carbonyl amino,

- 92 -

alkoxy carbonyl amino, cycloalkyl oxy carbonyl amino, aryloxy carbonyl amino, heterocycl oxy carbonyl amino,  
 5 alkyl amino carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino, cycloalkyl amino carbonyl amino, aryl amino carbonyl amino, heterocycl amino carbonyl amino, alkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino alkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino alkyl carbonyl amino and heterocycl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino, heterocycl sulfonyl amino,  
 10 nitro,  
 alkyl sulfonyl, cycloalkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, heterocycl sulfonyl,  
 thio, alkyl thio, cycloalkyl thio, aryl thio, heterocycl thio or  
 halogen  
 or  
 15  $R^{10}$  and  $R^{11}$  together with the two carbon atoms to which they are attached form  
 optionally  
 substituted aryl or an optionally substituted heterocycle or pharmaceutically  
 acceptable salts thereof.

## 3. Compounds of claim 1 or 2 as defined by the general formula



WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 93 -

wherein  $R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R^6, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}$  and  $R^{16}$  are as above and wherein

$X$  is  $(CH_2)_n$  with  $n$  being an integer between 0 and 3, -S-, -O- or  $NR^{23}$ , wherein  $R^{23}$  is H or lower alkyl,

5  $Y$  is  $-(CH_2)_n$  with  $n$  being an integer between 0 and 3, and when  $X$  is  $(CH_2)_n$  with  $n$  being an integer between 0 and 3 then  $Y$  is S, O or  $-NR^{23}$  wherein  $R^{23}$  is as above,

$R^{18}, R^{19}, R^{20}$  and  $R^{22}$  independently are H, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl,

aryl, heterocycl,

10 carboxyl, cyano, alkoxy, cycloalkyl oxy, aryl oxy, heterocycl oxy, hydroxyl,

alkyl carbonyl, cycloalkyl carbonyl, aryl carbonyl, heterocycl carbonyl,

alkoxy carbonyl, cycloalkyl oxy carbonyl, aryl oxy carbonyl, heterocycl oxy carbonyl,

amino carbonyl, alkyl amino carbonyl, dialkyl amino carbonyl, cycloalkyl amino carbonyl, aryl amino carbonyl, heterocycl amino carbonyl,

amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkenyl amino, alkynyl amino, cycloalkyl amino, aryl amino, heterocycl amino,

alkyl carbonyl amino, dialkyl carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino, heterocycl carbonyl amino,

20 alkoxy carbonyl amino, cycloalkyl oxy carbonyl amino, aryloxy carbonyl amino, heterocycl oxy carbonyl amino,

alkyl amino carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino, cycloalkyl amino carbonyl amino, aryl amino carbonyl amino, heterocycl amino carbonyl amino,

alkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, dialkyl amino carbonyl amino alkyl

25 carbonyl amino, cycloalkyl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, aryl carbonyl amino alkyl carbonyl amino and heterocycl carbonyl amino alkyl carbonyl amino, alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino, heterocycl sulfonyl amino,

nitro,

- 94 -

alkyl sulfonyl, cycloalkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, heterocyclyl sulfonyl,  
 thio, alkyl thio, cycloalkyl thio, aryl thio, heterocyclyl thio or  
 halogen  
 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A compound of any one of claims 1 to 3, wherein R<sup>1</sup> is methyl and R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>,  
 R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are hydrogen.

5. A compound of any one of claims 1 to 4 selected from

Table 1:

Structure	Names
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one
	(E)-9-(3,4-Dichlorostyryl)-5,7-dihydro-6H-1,3-dioxolo[4,5-h][1,4]benzodiazepin-6-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-7,8-dimethoxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-1-methyl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo-1,4-diazepine dihydrochloride
	(E)-1,3-Dihydro-5-styryl-2H-benzo-1,4-diazepin-2-one

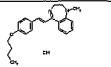
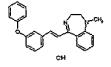
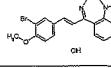
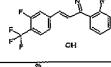
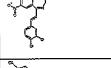
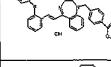
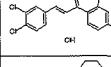
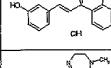
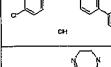
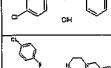
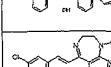
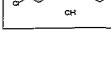
- 95 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-1-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-propyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-1-Acetyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-styryl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-1-Benzoyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-1-Benzyl-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-ethanol hydrochloride
	(E)-5-(2,3-Dichlorostyryl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-(4-nitrobenzyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Methyl (E)-4-[(5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoate dihydrochloride
	(E)-4-[(5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoic acid dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-[(2-naphthyl)methyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

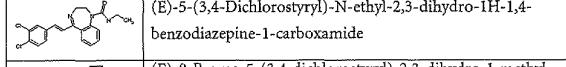
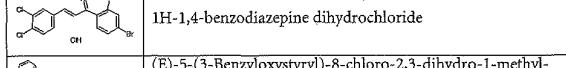
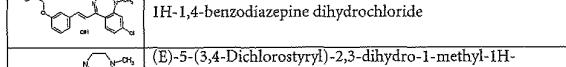
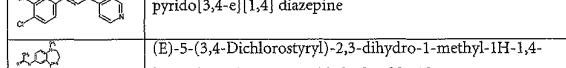
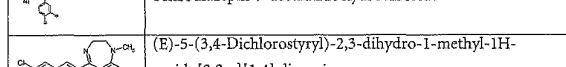
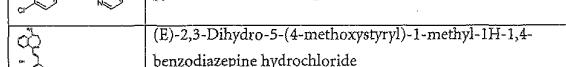
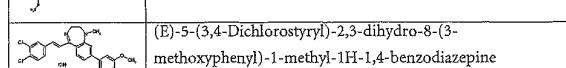
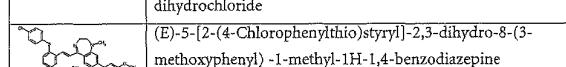
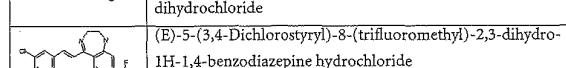
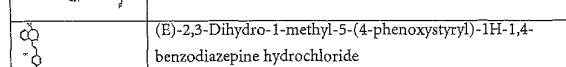
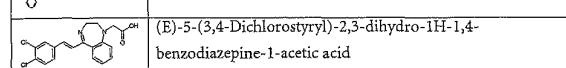
- 96 -

	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-isopropyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Methyl (E)-3-[(5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-3-[(5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-ol hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]carbamate
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-amine hydrochloride
	Methyl (E)-2-[(5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2-[(5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styril]-2,3-dihydro-8-(tetrahydro-2(RS)-pyranloxy)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	Ethyl (E)-6-(3,4-dichlorostyryl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzo-diazepine-3-carboxylate

- 97 -

	(E)-5-(4-Butoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(3-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3-Bromo-4-methoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzo[e][1,4]diazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	Methyl (E)-4-[[5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate hydrochloride
	(E)-8-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-3-[2-(8-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl) vinyl]phenol hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-9-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4-[[5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[2,3-e][1,4] diazepine hydrochloride (1:3)

- 98 -

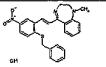
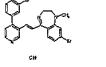
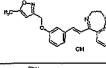
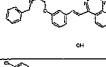
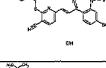
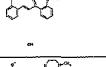
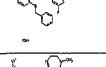
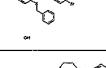
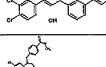
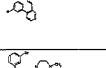
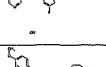
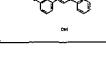
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-N-ethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-carboxamide
	(E)-8-Bromo-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3-Benzylxystyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,4-e][1,4] diazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-benzodiazepin-7-acetamide hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-pyrido[3,2-e][1,4] diazepine
	(E)-2,3-Dihydro-5-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-8-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(4-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-1-acetic acid

- 99 -

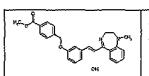
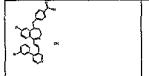
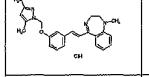
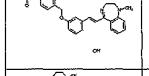
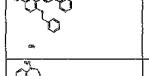
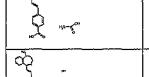
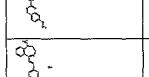
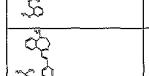
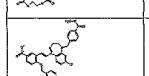
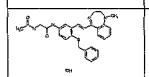
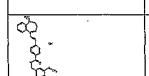
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-8-(3-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-N-[5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-7-yl]methanesulfonamide
	5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-vinyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-8-(2-furyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thenyloxy)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-N-(2-methoxyethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-1-acetamide dihydrochloride
	Methyl (E)-4-[(5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-yloxy)methyl]benzoate (1:2)
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-(2-thienyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

- 100 -

	(E)-5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(3-pyridyl)vinyl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-8-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-8-nitro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-[3-(4-Chlorophenyl)thio]-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2-(4-Chlorobenzylthio)-6-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-8-methoxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-6-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(2-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(3-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(4-pyridyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-8-Bromo-5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(5-methyl-3-isoxazol-3-yl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-[(1-Benzyl-1H-imidazol-2-yl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-6-[2-(8-Bromo-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-2-(4-chlorobenzylthio)-3-pyridinecarbonitrile dihydrochloride
	tert-Butyl (E)-2-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoate dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-bromo-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-(4-methoxyphenyl)-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	Methyl (E)-4-[[5-[2-[4-(3-bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoate
	(E)-5-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]-7-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2,3-Dihydro-3-(4-methoxybenzyl)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 102 -

	Methyl (E)-4-[(3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy)methyl]benzoate dihydrochloride
	(E)-4-[[5-[2-[4-(3-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl]methyl]benzoic acid hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[3-[(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)methoxy]styril]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4'-[(3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenoxy)methyl]acetanilide hydrochloride
	(E)-4-Benzylthio-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzoic acid acetate (1:1)
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(4-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[2-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)-vinyl]-benzamido]ethyl]carbamate
	Methyl (E)-4-[(5-(2-benzylthio-5-nitrostyryl)-8-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-1-yl)methyl]benzoate
	(E)-2-Acetamido-4'-benzylthio-3'-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]acetanilide dihydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxybenzyl)benzamide hydrochloride

- 103 -

	(E)-N-(2-Aminoethyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(4-Bromophenyl)-3-pyridyl]vinyl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]aniline hydrochloride
	(E)-N-[4-(Trifluoromethyl)benzyl]-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide
	tert-Butyl (E)-[3-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]propyl]carbamate
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]benzamide
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(2-methoxyethyl)benzamide
	(E)-N-(3-Aminopropyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-methyl-4-nitroaniline dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	tert-Butyl (E)-(4-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]butyl)carbamate

	(E)-N-(4-Aminobutyl)-4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	tert-Butyl (E)-[4-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamido]acetate
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]benzamide hydrochloride
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-phenylethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-4-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N-(3-methoxypropyl)benzamide
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(5-nitro-2-phenoxystyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-methylbenzylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxybenzylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthio-5-nitrostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4'-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenylthio]acetanilide hydrochloride
	(E)-5-(2-Fluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 105 -

	(E)-5-(2-Benzylloxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-p-tolylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(3,4-Dichlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorobenzylxy)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthylxy)-5-nitrostyryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(3-phenylpropylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-pentylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-methylthiostyryl)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(phenylthiomethyl)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-3-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-4-(3-phenylpropylthio)aniline hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(4-methoxyphenylthio)styryl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

- 106 -

	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(2-naphthylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(2-Benzylthiostyryl)-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-tert-Butyl-benzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[3-(Trifluoromethyl)benzylthio]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-4-(4-Chlorobenzylxy)-3-[2-(2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]-N,N-diethylaniline dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-[(2-naphthyl)methoxy]styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)styryl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[3-Chloro-2-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[4-(Trifluoromethyl)benzylxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(4-nitrobenzylxy)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[4-Bromo-2-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1-naphthylxy)-5-nitrostyryl]-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride

	(E)-5-[3-Chloro-2-(3,4-dichlorobenzylthio)phenyl]-8-fluoro-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-Chloro-6-(4-chlorobenzylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-[2-(3,4-Difluorobenzyl)oxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-[2-[(2-Chloro-5-thiazolyl)methoxy]styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-[2-(tert-Butylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(all-E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-(2-styrylstyryl)-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(2-Hexyloxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-(5-Bromo-2-isopropoxystyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenoxy)-5-nitrostyryl]-3,4-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(all-E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(styrylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[5-nitro-2-(3-pyridyloxy)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-2,3-Dihydro-1-methyl-5-[2-(1(RS)-phenylethylthio)styryl]-1H-1,4-benzodiazepine

	(E)-5-[2-(Cyclohexylmethylthio)styryl]-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine
	(E)-N-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenyl]aniline
	(E)-N-[2-[2-(2,3-Dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)vinyl]phenyl]aniline
	(E)-5-[2-(4-Chlorophenylthio)styryl]-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-9-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride
	(E)-9-Chloro-5-(3,4-dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Difluorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine dihydrochloride
	(E)-5-(3,4-Dichlorostyryl)-2,3-dihydro-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-8-amine hydrochloride
	(E)-2,3-Dihydro-5-[2-(1H-indol-3-yl)vinyl]-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepine hydrochloride

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 for use as a therapeutically active substance.

5 7. A compound or pharmaceutically acceptable salt of claim 6 for use in the treatment or prevention of an HPV mediated disease.

8. A medicament containing a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 together with a therapeutically inert carrier.

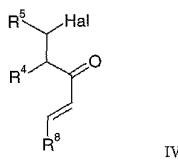
WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 109 -

9. A medicament of claim 8 for use in the treatment or prevention of an HPV mediated disease.

10. Process for the preparation of a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 5, which process comprises coupling of a compound of formula

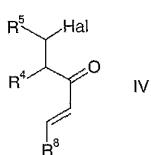


wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as above and Hal is a halogen atom with a diamine of formula



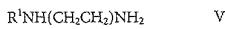
wherein R<sup>1</sup> is as above.

15 11. Compounds of formula



wherein R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> and hal are as above.

12. Compounds of formula



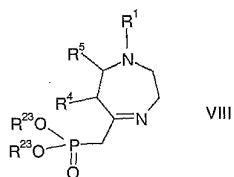
20 wherein R<sup>1</sup> is as above.

WO 02/09632

PCT/EP01/06895

- 110 -

13. Process for the preparation of a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 5, which process comprises coupling of a phosphoric acid ester of formula



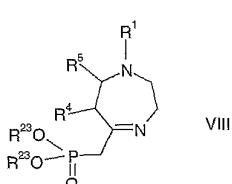
5

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are as above and wherein R<sup>23</sup> is lower alkyl with an aldehyde of the formula

R<sup>8</sup>CHO VI

14. *S. 1. 66*

wherein  $x$  is as above.



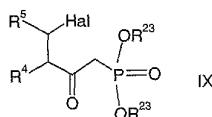
wherein  $R^1$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are as above and wherein  $R^{23}$  is lower alkyl.

WO 02/00632

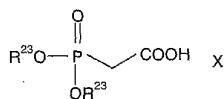
PCT/EP01/06895

- 111 -

## 16. Compounds of formula

wherein R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>23</sup> and Hal are as above.

## 17. Compounds of formula



5

wherein R<sup>23</sup> is as above.

18. A compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 when manufactured according to the process of claim 10 or 13 or according to process equivalent thereto.

10 19. A process for preparing a medicament, which process comprises bringing a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 into a galenical administration form together with a therapeutically inert carrier.

20. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 for the treatment or prevention of an HPV mediated disease.

15 21. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 for the preparation of a medicament containing a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 for the treatment or prevention of an HPV mediated disease.

20 22. A method of treating or preventing an HPV mediated disease in a subject, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5.

WO 02/00632

PCT/EP01/06895

- 112 -

23. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt of any one of claims 1 to 5 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of an HPV mediated disease.

24. The invention as hereinbefore described.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 01/06895
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D243/14 C07D401/06 C07D403/06 C07D471/04 C07D401/12 C07D417/12 C07D413/12 C07D403/12 C07D487/04 A61K31/5513 A61K31/5517 A61K31/5517 // (C07D471/04, 243:00, 209:00), 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) IPC 7 C07D A61K		
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 practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 350 131 A (DUPHAR INT RES) 10 January 1990 (1990-01-10) see general formula and examples 26 and 48 and page 6, lines 1-23 ---	1,2,4,6, 8,10,18, 19
A	US 3 426 014 A (SCHMITT JOSEF) 4 February 1969 (1969-02-04) the whole document ---	1-10,13, 15,18-24
A	EP 0 462 522 A (HOFFMANN LA ROCHE) 27 December 1991 (1991-12-27) the whole document ---	1-10,13, 15,18-24
A	WO 00 12547 A (DEPLA ERIK ; INNOGENETICS NV (BE); MAERTENS GEERT (BE); MOERELLS HE) 9 March 2000 (2000-03-09) see especially formula I ---	1-10,13, 15,18-24
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may doubt on priority (claim(s)) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  1 October 2001	Date of mailing of the international search report  12.10.01	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3116	Authorized officer  Scruton-Evans, I	

Form PCTISA210 (second sheet) (My 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No PCT/EP 01/06895
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 (C67D487/04,243:00,235:08)		
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)		
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 practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WD 00 14063 A (HUGHES E JOHN L ; BERNARD HANS ULRICH (SG); TING ANTHONY EUGENE (SG) 16 March 2000 (2000-03-16) the whole document -----	1-10,13, 15,18-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document concerning an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *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 considered alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 10.10.01	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3916	Authorized officer Scruton-Evans, I	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			Intern d Application No PCT/EP 01/06895	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0350131	A 10-01-1990	AU 626892 B2 AU 3795489 A CA 1315781 A1 CN 1040027 A ,B DK 330689 A EP 0350131 A2 FI 893250 A ,B, HU 204528 B IL 90865 A JP 2059582 A NO 892772 A ,B, NZ 229815 A PT 91652 A ,B US 4985423 A US 5149024 A ZA 8905086 A	13-08-1992 11-01-1990 06-04-1993 28-02-1990 08-01-1990 10-01-1990 08-01-1990 28-01-1992 27-02-1994 28-02-1990 08-01-1990 26-03-1992 08-02-1990 15-01-1991 18-08-1992 30-05-1990	
US 3426014	A 04-02-1969	AT 280291 B BE 674833 A CH 471137 A CH 477458 A CH 494765 A DE 1670620 A1 DE 1670621 A1 DE 1670595 A1 FI 47987 B FI 49041 B FR 4429 M FR 1222571 A FR 1455048 A GB 1135781 A GB 1135782 A IL 24875 A JP 49013798 B NL 6608095 A NL 7310788 A NO 126735 B SE 343583 B	10-04-1970 07-07-1966 15-04-1969 31-08-1969 15-08-1970 16-10-1969 22-07-1971 03-09-1970 31-01-1974 02-12-1974 10-06-1969 29-12-1966 04-12-1968 04-12-1968 29-01-1970 03-04-1974 11-07-1966 25-16-1973 19-03-1973 13-03-1972	
EP 0462522	A 27-12-1991	US 5141735 A AU 7846991 A BR 9102489 A CA 2044694 A1 CN 1057462 A CS 9101829 A3 EP 0462522 A1 FI 912927 A HU 58069 A2 IE 912061 A1 JP 4230280 A LT 863 A MC 2263 A MX 26267 A NO 912346 A NZ 238552 A PT 98007 A ZA 9104202 A	25-08-1992 02-01-1992 21-01-1992 19-12-1991 01-01-1992 15-04-1992 27-12-1991 19-12-1991 28-01-1992 18-12-1991 19-08-1992 27-03-1995 26-04-1993 01-09-1993 19-12-1991 26-08-1993 31-03-1992 25-03-1992	

Form PCT/ISA210 (continued family annex) (Ady 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
International application No. PCT/EP 01/06895	
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</li>     <li>2. <input type="checkbox"/> 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:</li>     <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> 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.:</li> </ol> <p style="text-align: center;">4. <input checked="" type="checkbox"/> 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.:</p> <p style="text-align: center;">1-10, 13, 15, 18-24</p>	
<p>Remark on Protest</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/EP 01/06895

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. Claims: 1-10,13,15,18-24

Compounds of the formula I, processes for their preparation, uses thereof and the intermediate compounds of formula VIII, used in their preparation according to claim 13.

## 2. Claim : 11

Intermediates of the formula IV

## 3. Claim : 12

Intermediates of the formula V

## 4. Claim : 14

Intermediates of the formula VII

## 5. Claim : 16

Intermediates of the formula IX

## 6. Claim : 17

Intermediates of the formula X

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			Intern: PCT/EP 01/06895	Application No:
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0012547	A 09-03-2000	AU 5624799 A BR 9913226 A CN 1315963 T WO 0012547 A2 EP 1107983 A2	21-03-2000 22-05-2001 03-10-2001 09-03-2000 20-06-2001	
WO 0014063	A 16-03-2000	AU 5840199 A WO 0014063 A1 EP 1112250 A1	27-03-2000 16-03-2000 04-07-2001	

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 243/24	C 0 7 D 243/24	
C 0 7 D 243/28	C 0 7 D 243/28	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/06	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,S,D,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ジョーンズ, フィリップ・スティーブン

イギリス国、ハートフォードシャー エーエル8 7ピーダブリュ、ウェリン・ガーデン・シティ  
、ディッギングスウェル・ライズ 5 8

(72)発明者 パークス, ケビン・エドワード・バードン

イギリス国、ハートフォードシャー エスジー6 4ビージェイ、レッチワース、ホールミード  
6 0

(72)発明者 パーラット, マーチン・ジョン

イギリス国、ハートフォードシャー エスジー1 4 2ピーエー、ハートフォード、レッティ・グ  
リーン、チャペル・レーン 2 2

(72)発明者 ウィルソン, フランシス・ザビエル

イギリス国、ハートフォードシャー エーエル7 4キュージェイ、ウェリン・ガーデン・シティ  
、ムーアランズ 7 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 BB08 BB09 CC37 CC51 CC62 DD06 DD12 DD22

DD25 DD37 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC56 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01  
MA04 NA14 ZA89 ZB26 ZB33 ZC20